

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

ISSN 1992-5913

7(87)/2017
Подписной индекс 09850



Журнал «Современная педиатрия» реферируется и индексируется



9 177 1992 591005 >

При інфекціях ЛОР-органів
та дихальних шляхів

Цефодокс

Оптимальний¹

Безпечний²

Зручний³

Вибір більшості
лікарів України⁴



¹ С.П. Кривошустов "Цефодокс: 10 років успіш", "Здоров'я України, тематичний номер «Педіатрія» №3 (38), вересень 2016 р.
² Божокія Л.Н., Котлова Ю.В., Кривіна А.Н. та др. (2009) Мікробіологічна безпека цефодоксіма проксетилу (Цефодокс) при ліченні дітей з острыми респіраторними захворюваннями. Соєр. педіатр., 2(24): 72-75
³ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Цефодокс.
⁴ Серед пероральних цефалоспоринів 3-ї генерації за даними аналітичної системи pharmland.com.ua, 1-3 квартал 2017 року

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: діюча речовина: cefodoxime; 1 таблетка містить цефодоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг; 5 мл суспензії містять цефодоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою; порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до цефодоксиму збудниками: ЛОР-органів (включаючи синусит, тонзиліт, фарингіт); для лікування тонзиліту і фарингіту Цефодокс призначають у разі хронічної або рецидивуючої інфекції, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкозастосовуваних антибіотиків; дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидив або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит); шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфектовані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнений гонококовий уретрит. Протипоказання. Підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспоринів, пеніцилінів. Дитячий вік до 12 років (таблетки). Стадія непереносимості фруктози або недостатність сахарози-ізомалязи. Спосіб застосування та дози. Суспензія Цефодокс призначена для застосування у педіатрії. Готову суспензію слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Таблетки Цефодокс слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Немає необхідності змінювати дози для дітей з певною недостатністю. Порушення функції нирок: немає необхідності змінювати дозу лікарського засобу Цефодокс якщо кліренс креатиніну >40 мл/хв., якщо концентрація креатиніну нижче 40 мл/хв., фармакокінетичні дослідження вказують на збільшення періоду напіввивідення та максимальної концентрації у плазмі крові; тому доза препарату повинна бути відрегульована; хворим, які перебувають на гемодіалізі, призначають розраховану зазвичай від ваги тіла дозу після кожного сеансу діалізу. Дітям віком від 5 місяців до 12 років препарат призначають у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у 2 прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальною функцією нирок рекомендовані такі дози: синусит – 200 мг двічі на добу, інші інфекції ЛОР-органів (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) – 100 мг двічі на добу; інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидив або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) – 100-200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції верхніх сечовивідних шляхів (гострий пієлонефрит) – 200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції нижніх сечовивідних шляхів (цистит) – 100 мг двічі на добу; інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцес, целюліт, інфектовані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки) – 200 мг двічі на добу; неускладнений гонококовий уретрит – 200 мг одноразово. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Пацієнти літнього віку: немає необхідності змінювати дозу пацієнтам літнього віку з нормальною функцією нирок. Побічні реакції. Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів: дуже часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), рідко (>1/10 000, <1/1000), дуже рідко (<1/10 000). Інфекції та інвазії: рідко – суперінфекція; спричинена деякими грибами роду Candida; нечутливіми до цефодоксиму; дуже рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків. З боку кровообігання: рідко – еозинофілія; дуже рідко – лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, агранулоцитоз, зниження концентрації гемоглобіну, гемопітична анемія. З боку імунної системи: рідко – псевдотуберкульоз, анафілактичні реакції. Метаболічні порушення: рідко – зневоднення, подрага, периферійний набряк, збільшення маси тіла. З боку кістково-м'язової системи: рідко – міалгія. З боку нервової системи: нечасто – цефалгія; рідко – вертиго; дуже рідко – запаморочення, безсоння, сонливість, нервоз, роздратованість, нервозність, незвичайні сновидіння, погіршення зору, сплутаність свідомості, інші жахи, парестезія. З боку дихальних систем: рідко – астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, відра, плевральний выпот, пневмонія, синусит. З боку травного тракту: рідко – діарея; нечасто – біль у животі, нудота; рідко – відчуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт. З боку гепатобіліарної системи: рідко – холестатичне ураження печінки. З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макулопурпуриформні висипання, грибовий дерматит, злущування, сухість шкіри, випадання волосся, вегетативні висипання, сонячна алергія, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема. З боку сенсорної системи: рідко – температура, інфекції сечових шляхів, мігрені, дисурія, часті сечовиділення, протенури, вагінальний кандидоз. З боку серцево-судинної системи: рідко – застійна серцева недостатність, мігреня, приховане серцебиття, азовидатція, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія. З боку органів чуття: рідко – порушення смакової відчуття, подразнення очей, шум у вухах. Загальні розлади: рідко – дискомфорт, втомированість, астения, медіаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у попереку), гарячка, генералізований біль, мігреніформні дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція, набряк обличчя, бактеріальні інфекції, паразитарні інфекції. Лабораторні показники: рідко – підвищення показників функціональних печінкових тестів АСАТ, АЛАТ, рівня лужної фосфатази, білірубину, сечовини і креатиніну, псевдомембранозна рвота Кумбса. Передозування. Симптоми: нудота, блювання, абдомінальний біль, діарея. У разі передозування, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, можливе виникнення енцефалопатії. Випади енцефалопатії, як правило, оборотні при низьких рівнях цефодоксиму у плазмі крові. Лікування. Гемодіаліз, перитонеальний діаліз. Тератія симптоматична. P.N.: UA4152/01/01, UA4152/02/01, UA4152/01/02, UA4152/02/02



Bionorica®

Захворювання органів дихання?

Імупрет®



перешкоджає поширенню інфекції¹



зміцнює імунітет²



захищає від рецидивів та ускладнень³

Розкриваючи силу рослин

Імупрет®. Показання до застосування: Захворювання верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт, ларингіт). Профілактика ускладнень та рецидивів при респіраторних вірусних інфекціях внаслідок зниження захисних сил організму. **Спосіб застосування та дози:** В залежності від симптомів захворювання, препарат застосовують в таких дозах: гострі прояви: Дорослі та діти від 12 років по 25 крапель або по 2 табл. 5-6 разів на день, діти 6-11 років по 15 крапель або по 1 табл. 5-6 разів на день, діти с 2 до 5 років по 10 крапель 5-6 разів на день. Після зникнення гострих проявів доцільно приймати ще протягом тижня. **Протипоказання:** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Не рекомендується застосовувати у період вагітності та годування груддю. **Побічні ефекти:** рідко можуть виникати шлунково-кишкові розлади, алергічні реакції.

1. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) лютий 2004.
2. Імуномодулюючі властивості препарату Тонзилгон Н (О. Мельников) «Здоров'я України» № 5 (136) Лютий 2006; Експериментальне дослідження імуномодулюючих властивостей Тонзилгона Н in vitro (О. Мельников, О.Рильская), ЖУНГБ № 3/2005, (стр 74-76).

3. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) Лютий 2004; саногенетична корекція стану мукозального імунітету у дітей з використанням сучасних рослинних імуномодуляторів (О. Цодікова, К. Гарбар) «Сучасна педіатрія» № 3 (43) / 2012; Здоров'я у сезон застуд завдяки комбінованому рослинному препарату (M. Rimmele) Naturamed 5/2010, Medical Nature № 5/2011.

Імупрет® краплі: Р.П. №UA/6909/01/01 від 28.08.17. **Імупрет® таблетки:** Р.П. №UA/6909/02/01 від 28.08.17.

ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



корінь
алтею



квіти
ромашки



трава
хвоща



листя
грецького
горіха



трава
деревію



кора
дуба



трава
кульбаби

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA

Scientific and Practical Journal

Editor-in-Chief

Berezhnoi V.V., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics Department №2, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
Valiulis A. (Lithuania), Professor, CEO of Clinic of Asthma, Allergy and Chronic Lung Diseases, CEO of EduCom (postgraduate education), Executive Committee member & Treasurer of European Academy of Paediatrics (EAP/UEMS-SP)

Chief Scientific Adviser

Antipkin Yu.G., Academician of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, of the National Academy of Medical Science of Ukraine»

Deputies Chief Editor

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

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

Scientific Editor

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

Project Director Bakhtiyarova D.O.

Executive Editor Sheyko I.A.

Layout and design Scherbatykh V.S.

EDITORIAL BOARD

Chairman of Editorial Board Moiseenko R.A.

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

Abaturov A.E.	Gorovenko N.G.	Kozhyavkin V.I.	Maidannik V.G.	Pagava K.I.	Chernyshov V.P.
Aryayev M.L.	Hubertus von Voss	Kozhara Yu.A.	Mazur A. (Poland)	(Georgia)	Chernyshova L.I.
Banadyga N.V.	(Germany)	Korovina N.A.	Martinyuk V.Yu.	Pochinok T.V.	Shadrin O.G.
Beketova G.V.	Donskaya S.B.	(Russia)	Martsinkovskiy I.A.	Prodanchuk M.G.	Shamsiev F.S.
Belogortseva O.I.	Dudnik V.M.	Kosakovskiy A.L.	Marushko Yu.V.	Senatorova A.S.	(Uzbekistan)
Besh L.V.	Yemets I.M.	Kramarev S.A.	Mizernitckiy Yu.L.	Smiyan A.I.	Soder O.
Bogmat L.F.	Zelinskaya N.B.	Kurtianu A.M. (Moldova)	(Russia)	Slabkoi G.A.	(Sweden)
Geppe N.A.	Ivanov D.D.	Labbe Andre	Nyan'kovskiy S.L.	Tereschenko A.V.	Shyshko G.O.
(Russia)	Kvashnina L.V.	(France)	Ovcharenko L.S.	Tokarchuk N.I.	(Belarus)
Gnateyko O.Z.	Klimenko T.M.	Levitsky A.F.	Omelchenko L.I.	Umanets T.R.	Shun'ko E.E.
Goida N.G.	Klymnyuk G.I.	Linne T.	Osidak L.V. (Russia)	Usonis V.	Yankovskiy D.S.
Gorbatyuk O.M.	Kozlov R.S. (Russia)	(Sweden)	Okhotnikova E.N.	(Lithuania)	

PUBLISHERS GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

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

Publishing frequency – **8 Times/Year**

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

Recommended by the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol № 9 from 15.11.2017 y.

Recommended by the Academic Council of the Ukrainian Institute of Strategic Studies, the Ministry of Health of Ukraine, Protocol № 8 from 28.11.2017 y.

Passed for printing 29.11.2017 y.

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT,

«SOVREMENNAYA PEDIATRIYA»

p/b 80, Kiev, Ukraine, 04211

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

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

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

Format 60x90/8. Offset paper. Conventional printed sheet. 13,95.

Total circulation is 8,000 copies.

Ord. №29.11/01 from 29.11.2017

Printed from the final films

in the «Aurora-print» printing house,

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

Certificate A00 № 777897 from 06.07.2009 y.

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

© Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, 2017
© Ukrainian Institute of Strategic Studies, Ministry of Health of Ukraine, 2017
© Bakhtiyarova D.O., 2017

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

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

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

Kiev 2017

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

Главный редактор

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

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

Главный научный консультант

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

Заместители главного редактора

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

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

Научный редактор

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

Директор проекта Бахтиярова Д.О.

Выпускающий редактор Шейко И.А.

Верстка и дизайн Щербатых В.С.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель редакционной коллегии Монсеенко Р.А.

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

Абагуров А.Е.	Горovenko Н.Г.	Козлов Р.С. (Россия)	Линне Т. (Швеция)	Осидак Л.В. (Россия)	Усонис В. (Литва)
Аряев Н.Л.	Губертус фон Фосс (Германия)	Козьякин В.И.	Майданник В.Г.	Охотникова Е.Н.	Чернышов В.П.
Банадьга Н.В.	Донская С.Б.	Кожара Ю.А.	Мазур А. (Польша)	Пагава К.И. (Грузия)	Чернышова Л.И.
Бекетова Г.В.	Дудник В.М.	Коровина Н.А. (Россия)	Мартынюк В.Ю.	Починок Т.В.	Шадрин О.Г.
Белогорцева О.И.	Емец И.Н.	Косаковский А.Л.	Марцинковский И.А.	Проданчук Н.Г.	Шамсиев Ф.С. (Узбекистан)
Беш Л.В.	Зелинская Н.Б.	Крамарев С.А.	Марушко Ю.В.	Сенаторова А.С.	Шелер О. (Швеция)
Богмат Л.Ф.	Иванов Д.Д.	Куртяну А.М. (Молдова)	Мизерницкий Ю.Л. (Россия)	Слабкий Г.А.	Шедер О. (Швеция)
Геппе Н.А. (Россия)	Квашнина Л.В.	Лаббе Андре (Франция)	Няньковский С.Л.	Смиян А. И.	Шипко Г.А. (Беларусь)
Гнатейко О.З.	Клименко Т.М.	Левницкий А.Ф.	Овчаренко Л.С.	Терещенко А. В.	Шунько Е.Е.
Гойда Н.Г.	Климнюк Г.И.		Омельченко Л.И.	Токарчук Н.И.	Янковский Д.С.
Горбатюк О.М.				Уманец Т.Р.	

ИЗДАТЕЛЬ ООО «ГРУППА КОМПАНИЙ МЕД ЭКСПЕРТ»

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

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

Издается с декабря 2003 г.

Периодичность выхода — 8 раз в год

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

Утверждено ученым советом Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Протокол № 9 от 15.11.2017 г.

Утверждено ученым советом Украинского института стратегических исследований МЗ Украины Протокол № 8 от 28.11.2017 г.

Подписано к печати 29.11.2017 г.

Адрес для переписки:

ООО «Группа компаний Мед Эксперт»,

«Современная педиатрия»

а/я 80, г.Киев-211, Украина, 04211,

Тел./факс: +38 044 498-08-80

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

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

Формат 60×90/8. Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 17. Уч.-изд. л. 13, 95.,

Общий тираж 8 000 экз.

Зак. № 29.11/01 от 29.11.2017

Отпечатано с готовых фотоформ

в типографии «Аврора-принт»,

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

Свидетельство субъекта издательского дела:

A00 № 777897 от 06.07.2009 г.

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

© Национальная медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, 2017

© Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины, 2017

© Бахтиярова Д.О., 2017

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

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

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

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

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

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

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

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

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA

Scientific and Practical Journal

7(87)/2017

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

Надрага О.Б., Клименко Х.П.
**Епштейн—Барр і цитомегаловірусна
інфекція у дітей**

Овчаренко Л.С., Шелудько Д.Н.
**Показатели активности регуляторных
систем у детей младшего школьного
возраста на фоне рекуррентных
заболеваний респираторного тракта**

Бережний В.В., Тараненко Т.В.
**Ювенільна системна склеродермія:
проблеми діагностики та лікування (лекція)**

ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Uranic Natasa, Barbic-Zagar Breda
**Эффективность и безопасность препарата
Гербион сироп плюща у пациентов
с кашлем при остром бронхите**

Гончарь М.О., Логвинова О.Л.,
Сенаторова Г.С., Муратов Г.Р.
**Сучасні принципи діагностики та лікування
позалікарняної пневмонії (J 12–18)
у дітей від 3 місяців до 17 років:
Review Up To Date 2017**

Бенца Т.М.
Современные подходы к лечению кашля

ИММУНОЛОГИЯ

Абатуров А.Е., Никулина А.А.
**Развитие иммунного ответа при пневмонии,
вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Часть 3**

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Беш Л.В., Фус С.В.,
Мацюра О.І., Микитчин О.М.
**Індивідуальний підбір програм харчування
у дітей з різними формами алергії**

ACTUAL QUESTIONS OF PEDIATRICS

7 *Nadraga O.B., Klymenko Kh.P.*
**Epstein-Barr and cytomegalovirus
infection in children**

12 *Ovcharenko L.S., Sheludko D.N.*
**Activity indices of regulatory systems
in primary school-aged children
on the background of recurrent
respiratory diseases**

21 *Berezhnoy V.V., Taranenko T.V.*
**Juvenile system scleroderma: the problems of
diagnostics and treatment (lecture)**

THE UPPER AND LOWER RESPIRATORY TRACT DISEASES

29 *Uranic Natasa, Barbic-Zagar Breda*
**Efficacy and safety of Herbion
ivy surup in patients with cough
in acute bronchitis**

35 *Gonchar M.O., Logvinova O.L.,
Senatorova G.S., Muratov G.R.*
**Modern principles of diagnosis and treatment
of community-acquired pneumonia
(J 12–18) in children from 3 months
to 17 years: Updated Review 2017**

47 *Bentsa T.M.*
Modern approaches to the treatment of cough

IMMUNOLOGY

53 *Abaturov O.E., Nikulina A.O.*
**Development of immune response in pneumo-
nia caused by *Klebsiella pneumoniae* (part 3)**

ALLERGOLOGY

64 *Besh L.V., Fus S.V.,
Matyura O.I., Mykytchyn O.M.*
**Individual adjustment of dietary plan
in children with different forms of allergy**

Цефрутил

Цефуроским

Турботливий
антибіотик

бездоганні
манери
в кишечнику



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФУТИЛ®

Склад: 1 таблетка містить цефуроскиму аксетилу еквівалентно 250 або 500 мг цефуроскиму. Лікарська форма: таблетки вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: антибактеріальні засоби для системного застосування, цефалоспорины другого покоління. Код АТС J01D C02. Показання: інфекції, спричинені чутливими до цефуроскиму мікроорганізмами: інфекції ЛОР-органів: середній отит, синусит, тонзиліт і фарингіт; інфекції дихальних шляхів: пневмонія, гострий бронхіт та загострення хронічного бронхіту; інфекції нирок і сечовивідних шляхів: пієлонефрит, цистит та уретрит; інфекції шкіри та м'яких тканин: фурункульоз, піодермія та імпетиго, рання стадія хвороби Лайма та наступне попередження пізніх проявів хвороби у дорослих та дітей старше 12 років; гострий неускладнений гонококовий уретрит та цеврицит, гонорея. Цефрутил® ефективний у послідовному лікуванні пневмонії та загострень хронічного бронхіту після попереднього парентерального застосування цефуроскиму натрію. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, до антибіотиків цефалоспоринового або пеніцилінового ряду. Спосіб застосування та дози: застосовують внутрішньо дорослим і дітям старше 2 років. Препарат приймають після їди. Звичайно дорослим призначають по 250 мг 2 рази на добу, При інфекції сечовивідних шляхів – по 125 мг 2 рази на добу. При інфекції дихальних шляхів середнього ступеня тяжкості (бронхіти) – по 250 мг 2 рази на добу; при більш тяжких інфекціях дихальних шляхів або підозрі на пневмонію – по 500 мг 2 рази на добу. При пієлонефриті – по 250 мг 2 рази на добу. При неускладненій гонорей – одноразово 1 г препарату. При хворобі Лайма у дорослих та дітей віком від 12 років – по 500 мг 2 рази на добу протягом 20 днів. При більшості інфекцій дітям призначають по 125 мг 2 рази на добу (максимальна добова доза становить 250 мг). При середньому отиті або більш тяжких інфекціях дітям віком від 2 років – по 250 мг 2 рази на добу (максимальна добова доза становить 500 мг). Середня тривалість лікування визначається тяжкістю інфекції та станом хворого. Максимальна добова доза Цефрутил® для пацієнтів літнього віку та хворих з порушенням функції нирок, у тому числі хворих, які знаходяться на гемодіалізі, становить 1 г. Побічні реакції: зрідка – пропасниця; були зареєстровані випадки мультиформної еритеми, синдрому Стівенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу та реакції гіперчутливості, що включають в себе шкірний висип, кропив'янку, свербіж, медикаментозну гарячку, поодинокі випадки анафілаксії; сироваткова хвороба; у невеликій кількості пацієнтів виникають гастроентерологічні розлади, такі як діарея, нудота та блювання; при тяжкій діарей слід брати до уваги, що це може бути спричинений антибіотиками псевдомембранозний коліт; головний біль, запаморочення; у пацієнтів із захворюваннями печінки може спостерігатись тимчасове зростання рівня печінкових трансаміназ у сироватці та сироваткового білірубину, жовтяниця, гепатит; еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія, зниження гемоглобіну, тромбоцитопенія позитивний тест Кумбса, гемолітична анемія; кандидоз. Р.п.: №UA/8893/01/01, №UA/8893/01/02, №UA/8893/01/03.

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Абатуров А.Е.

Роль пробиотиков в формировании микрофлоры у детей, вскармливаемых искусственными смесями

Белоусова О.Ю., Слободянюк О.Л.

Патология пищевода у детей: основные причины формирования и сложность диагностики

НЕФРОЛОГИЯ

Мельничук Л.В.

Особенности иммунорекции детей, больных пиелонефритом, в зависимости от наличия признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани

ХИРУРГИЯ

Жернов О.А., Китри Мохаммед,
Жернов А.О., Стаскевич С.В.

Хирургическое лечение детей с послеоперационными деформациями стерна с использованием расширенных лоскутов на основе перфорантных сосудов

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Дорош О.И., Степанюк А.И.,
Цимбалюк-Волошин И.П.,
Кочеркевич Т.О., Мелько И.П.,
Селезньов О.О.

Первичная В-клеточная лимфома пищевода, неклассифицирована, с промежуточными характеристиками между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина у пациента с синдромом Дауна

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Минченко Д.О.

Экспрессия генов DDX58, IFI1, IFI16 и AIM2 у подростков и взрослых мужчин с ожирением и резистентностью к инсулину

МЕЖДУНАРОДНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ, РЕКОМЕНДАЦИИ

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011

РЕЦЕНЗИЯ

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

71 Abaturov O.E.

The role of probiotics in the formation of microflora in infants fed with artificial mixtures

79 Belousova O.Yu., Slobodianiuk O.L.

Pathology of the esophagus in children: the main reasons for the formation and complexity of diagnosis

NEPHROLOGY

85 Melnychuk L.V.

Features of immune correction in children with pyelonephritis depending on the manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia

SURGERY

90 Zhernov O.A., Kitri Mohammed,
Zhernov A.O., Staskevich S.V.

Surgical treatment of children with postburn deformations of thigh using of extended expanded flaps on the basis of perforator vessels

CLINICAL CASE

98 Dorosh O.I., Stepanyuk A.I.,
Tymbalyuk-Voloshyn I.P.,
Kocherkewych T.O., Melko I.P.,
Seleznyov A.A.

Primary unclassifiable esophageal B-cell lymphoma with intermediate features of diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma in a Down syndrome patient

GENETIC RESEARCHES

106 Minchenko D.O.

The expression of DDX58, IFI1, IFI16, and AIM2 genes in obese adolescents and men with insulin resistance

THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

Клінічний протокол Британського торакального товариства щодо тактики лікування позалікарняної пневмонії у дітей: оновлення 2011 року

139 RECENSION

УДК 576.858:616.988:578.825.12]-053.2

О.Б. Надрага, Х.П. Клименко

Епштейн—Барр і цитомегаловірусна інфекція у дітей

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.7(87):7-11; doi 10.15574/SP.2017.87.7

Мета: дослідити клінічні особливості перебігу інфекційного мононуклеозу (ІМ), спричиненого вірусною інфекцією Епштейн—Барр та мікст-інфекцією — вірусом Епштейн—Барр (ЕБВ) і цитомегаловірусом (ЦМВ), у дітей.

Пацієнти і методи. Проаналізовано медичні карти стаціонарних хворих 53 дітей віком перших 5-ти років життя з діагнозом ІМ. У вибірку увійшли пацієнти, у яких діагноз був підтверджений результатами серологічних досліджень.

Результати. Важчий перебіг захворювання спостерігався у дітей з ІМ, спричиненим коінфекцією вірусів — ЕБВ і ЦМВ. У хворих з коінфекцією спостерігалися вищі рівні віроцитів у крові, більш виразні зміни біохімічних показників крові. Інфікуванню ЕБВ передувало зараження ЦМВ, який спричинив безсимптомний перебіг цитомегаловірусної інфекції, однак ця інфекція повторно активувалася на тлі імунопатологічних змін у макроорганізмі у відповідь на контакт з ЕБВ.

Висновки. Реактивація ЦМВ при гострій ЕБВ-інфекції модифікувала перебіг ІМ у дітей — зросла частота важкого перебігу захворювання, однак це не вплинуло на тривалість хвороби і її наслідки.

Ключові слова: діти, інфекційний мононуклеоз, вірус Епштейн—Барр, цитомегаловірус.

Epstein-Barr and cytomegalovirus infection in children

O.B. Nadraga, Kh. P. Klymenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Objective. To study the clinical particularities of infectious mononucleosis (IM) in the children caused by Epstein-Barr virus and coinfection of Epstein—Barr virus and cytomegalovirus.

Material and methods. The medical records of 53 inpatient children up to 5 years of age, who were treated with a diagnosis IM were analyzed. The sample included patients whose diagnosis was confirmed by serological tests.

Research results. More severe course of disease was observed in children with IM caused by coinfection of viruses. Patients with coinfection of viruses had higher levels of virocytes in blood and more expressed changes of some biochemical blood parameters. The CMV infection preceded EBV infecting that caused asymptomatic course of CMV infection, however this infection reactivated on a background of the immunopathological changes of macroorganism in reply to EBV infection.

Conclusions. Reactivation of CMV infection on the background of an acute EBV infection modified the course of IM in children and caused increased incidence of severe disease, however it did not affect the duration of disease and its consequences.

Key words: children, infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus.

Эпштейн—Барр и цитомегаловирусная инфекция у детей

О.Б. Надрага, Х.П. Клименко

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Цель: исследовать клинические особенности инфекционного мононуклеоза (ИМ), вызванного вирусной инфекцией Эпштейн—Барр и микст-инфекцией — вирусом Эпштейн—Барр (ЭБВ) и цитомегаловирусом (ЦМВ), у детей.

Пациенты и методы. Проанализированы 53 медицинские карты стационарного больного детей первых 5-ти лет жизни с диагнозом ИМ. Диагноз подтвержден результатами серологических исследований.

Результаты. Более тяжелое течение заболевания наблюдалось у детей с ИМ, вызванным коинфекцией вирусов ЭБВ и ЦМВ. У больных с коинфекцией наблюдались повышенные уровни вироцитов в крови, более выраженные изменения биохимических показателей крови. Инфицированию ЭБВ предшествовало заражение ЦМВ, которое повлекло за собой бессимптомное течение цитомегаловирусной инфекции, однако эта инфекция реактивировалась на фоне иммунопатологических изменений в макроорганизме в ответ на контакт с ЭБВ.

Выводы. Реактивация ЦМВ при острой ЭБВ-инфекции модифицировала клинику ИМ у детей — увеличилась частота тяжелого течения заболевания, однако это не повлияло на длительность болезни и ее последствия.

Ключевые слова: дети, инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейн—Барр, цитомегаловирус.

Вступ

Інфекційний мононуклеоз (ІМ), спричинений вірусом Епштейн—Барр (ЕБВ), є надзвичайно важливою проблемою педіатрії сьогодні, оскільки захворюваність на ІМ серед дітей за останні п'ять років в Україні зросла у шість разів. Полісимптомність цієї нозології, складність диференційної діагностики, багатогранність клінічної картини, різні терміни і різна послідовність появи основних симптомів, а також різні ступені їх виразності у динаміці хвороби часто спричиняють труднощі у діагностиці ІМ і виборі оптимальної тактики лікування [2,6].

Необхідність своєчасної діагностики ІМ та коректного лікування обумовлена як ризиком

виникнення загрозливих ускладнень (полінейропатія, тромбоцитопатія, міокардит, генералізація процесу), так і формуванням лімфопроліферативних захворювань (лімфоми, лейкоплакії, лімфогранулематозу), аутоімунних захворювань (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит).

Мета роботи: дослідити клінічні особливості перебігу ІМ у дітей, спричиненого вірусною інфекцією Епштейн—Барр та мікст-інфекцією — ЕБВ і цитомегаловірусом (ЦМВ).

Матеріал і методи дослідження

Проаналізовано медичні карти стаціонарних хворих, що лікувалися у Львівській обласній

інфекційній клінічній лікарні у період з 2012 р. по 2015 р. з приводу ІМ. У вибірку увійшли 53 дитини віком перших 5-ти років життя з діагнозом «Інфекційний мононуклеоз», який був підтверджений результатами серологічних досліджень – визначенням імуноглобулінів (IgM, IgG) до капсидного антигена ЕБВ і до ЦМВ.

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

Пацієнтів було розподілено на дві групи: до групи 1 увійшли 23 дитини, у яких при серологічному дослідженні було виявлено IgM до ЕБВ, до групи 2 – 28 дітей з коінфекцією ЕБВ і ЦМВ, у яких виявлено підвищені титри анти-тіл відразу до двох вірусів, однак до вибірки не було включено пацієнтів із підтвердженими випадками природженої ЦМВ-інфекції.

Результати дослідження

Середній вік дітей групи 1 становив $40,15 \pm 4,18$ міс., групи 2 – $48,84 \pm 4,40$ міс. Діти були госпіталізовані з 3-го по 17-й день від початку захворювання; пацієнти групи 1 у середньому на $5,1 \pm 0,3$ дня, а діти групи 2 – на $4,2 \pm 0,5$ дня. На час госпіталізації у стаціонар стан хворих як важкий було розцінено у 60,9% пацієнтів групи 1 та у 82,1% групи 2.

У більшості дітей захворювання розпочиналося гостро (у 67,1% дітей групи 1 та у 85,2% групи 2) і характеризувалося гіпертермічним синдромом, інтоксикацією, тонзилітом, лімфаденопатією, гепатомегалією, спленомегалією, у 45,3% хворих виявлено одночасне збільшення печінки та селезінки (табл.1). Відносно рідше у дітей обох груп спостерігалися затруднене дихання носом, хрипіння уві сні, висипання на шкірі, пастозність обличчя, кашель, біль

Таблиця 1

Клінічні особливості інфекційного мононуклеозу у дітей

Показник	Група 1 (n=23)		Група 2 (n=28)	
	абс.	%	абс.	%
Важкий стан при госпіталізації	14	60,87	23	82,14
Гіпертермія ($t > 38,5^\circ\text{C}$)	17	73,9	19	67,8
Утруднене носове дихання	20	86,96	26	92,86
Гіперемія мигдаликів	20	86,96	28	100
Гіпертрофія мигдаликів	20	86,96	28	100
Висипання на шкірі	7	30,43	4	14,29
Виразний наліт на язичку	21	91,30	24	85,71
Наліт на мигдаликах	20	86,96	27	96,43

у животі, жовтяниця. Ці симптоми і синдроми виявлялись приблизно з однаковою частотою у дітей обох груп, окрім екзантеми та гіпертермічного синдрому, які частіше спостерігалися у дітей групи 1 (екзантема – 30,4% і 14,29%, гіпертермія – 73,9% і 67,8% відповідно), однак встановлені відмінності не є статистично достовірними.

Гіпертермічний синдром з температурою тіла понад $38,5^\circ\text{C}$ відмічено у 73,9% дітей групи 1 та 64,8% пацієнтів групи 2. У дітей групи 1 гарячка тривала коротше, у середньому $4,6 \pm 0,6$ дня, а середня температура тіла становила $38,7 \pm 4,5^\circ\text{C}$, порівняно з пацієнтами групи 2 ($6,2 \pm 0,7$ дня та $39,1 \pm 2,1^\circ\text{C}$ відповідно).

Синдром гострого тонзиліту виявлений у 86,9% дітей групи 1 та у 100% дітей групи 2. Ураження піднебінних мигдаликів характеризувалося гіпертрофією мигдаликів I–II ступеня. У дітей групи 1 достовірно частіше відмічали лакунарний тонзиліт (65,4%), порівняно з пацієнтами групи 2 (42,1%). Тривалість тонзиліту також залежала від етіології ІМ. Так, у хворих на ІМ, спричинений коінфекцією вірусів, нашарування на мигдаликах утримувалися $4,1 \pm 0,3$ дня, а у хворих з моноінфекцією ЕБВ (група 2) – $5,6 \pm 1,3$ дня ($p < 0,05$).

Одним із класичних проявів ІМ є збільшення селезінки та печінки. У гострому періоді ІМ збільшення печінки за даними УЗД виявлено у 72,1% хворих (табл. 2). За даними ехографії було встановлено і зміни структури паренхіми печінки (неоднорідність структури, поодинокі невеликого розміру гіпер- та гіпоехогенні вclusions) а також гіперплазію лімфатичних вузлів у воротах печінки (у 27,3% дітей групи 1

Таблиця 2

Результати ультразвукового обстеження лімфатичних вузлів, печінки та селезінки у хворих на інфекційний мононуклеоз

Розмір органу	Група 1 (n=23)		Група 2 (n=28)	
	абс.	%	абс.	%
Лімфатичні вузли				
<1 см	3	12,50	3	10,34
1–2 см	13	56,52	20	71,43
>3 см	4	17,39	2	7,14
Печінка				
<1 см	8	34,78	2	7,14
1–2,5 см	13	56,52	27	96,43
>3 см	2	8,70	1	3,57
Селезінка				
<1 см	8	34,78	4	14,29
1–2,5 см	10	43,48	13	46,43
>3 см	5	21,74	12	42,86

та 36,2% групи 2). Помірна гепатомегалія (зі збільшенням розміру печінки до 1 см) та виразна гепатомегалія (печінка збільшена >3 см) були більш притаманними дітям з ізольованою ЕБВ-інфекцією (34,78% і 8,7% відповідно у хворих групи 1), у той час як у 96,4% хворих групи 2 виявлено збільшення печінки в межах 1–2,5 сантиметрів. Помірна спленомегалія здебільшого спостерігалася у пацієнтів групи 1 (34,7%), а виразна (>3 см) – у хворих групи 2 (у 42,9%).

Частота виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів у дітей групи 1 та групи 2 була приблизно однаковою – 32–35%. При пальпації в усіх пацієнтів лімфатичні вузли були помірно болючими, еластичними, рухливими, не спаяними. За результатами проведеного УЗД виявлено гіперплазію підщелепових, передньо- та задньошийних, привушних лімфатичних вузлів, розмір яких здебільшого становив 1–2 см (56,5% хворих групи 1 та 71,4% групи 2).

У гемограмі хворих з ІМ, спричиненим ЕБВ (група 1), у гострий період захворювання визначалися лейкоцитоз (69,9%), лімфоцитоз (65,0%), моноцитоз (21,7%), поява атипівних мононуклеарів (65,3%), анемія (8,7%), прискорена ШОЕ (69,5%) (табл. 3). Кількість віроцитів коливалася в межах від 5% до 32%, достовірно більшу ($p=0,04$) кількість атипівних мононуклеарів виявлено у хворих групи 2 порівняно з групою 1 ($Me=5,0\%$ (0–11%) та $Me=2,5\%$ (0–14%) відповідно). У дітей групи 2 частіше виявляли лейкоцитоз (85,7%), у них була

Таблиця 3

Гематологічні зміни у дітей з інфекційним мононуклеозом

Показник	Група 1				Група 2			
	М	Me	Q1	Q3	М	Me	Q1	Q3
Лейкоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	13,34	13,15	9,30	15,90	14,54	13,61	10,90	17,80
Еозинофіли (%)	6,68	0,0	0,0	1,0	0,62	0,0	0,0	1,0
Паличко-ядерні (%)	13,14	12,50	8,50	17,00	12,40	14,00	7,00	16,00
Сегментоядерні (%)	29,21	25,00	19,50	39,50	26,85	23,00	20,00	32,00
Лімфоцити (%)	41,48	40,00	33,00	51,50	46,32	48,00	41,00	53,00
Моноцити (%)	7,53	7,50	4,50	9,00	7,03	6,00	4,50	10,50
Атипівні мононуклеари (%)	11,85	2,55	0,0	14,50	15,82	5,00	0,0	11,00
ШОЕ (мм/год)	24,62	24,00	15,00	33,50	15,91	12,00	9,00	20,00

Примітки: М – середня величина, Me – медіана, Q1–Q3 – нижній і верхній квантилі.

Таблиця 4

Дані біохімічного аналізу крові у дітей з інфекційним мононуклеозом

Показник	Група 1				Група 2			
	М	Me	Q1	Q3	М	Me	Q1	Q3
С-реактивний протеїн (г/л)	17,81	9,00	0	24,00	11,29	9,00	0	12,00
Сіалові кислоти (ммоль/л)	0,13	0,10	0,10	0,14	0,21	0,14	0,13	0,18
Антистрептолізин О (МО/мл)	135,67	125,0	63,0	125,0	160,83	125,0	65,0	135,0
Загальний білірубін (мкмоль/л)	14,44	13,00	11,8	16,60	15,91	14,20	12,20	16,60
Аланін-амінотрансфераза (мкмоль/л)	3,98	0,36	0,33	1,50	5,39	0,44	0,34	1,40

Примітки: М – середня величина, Me – медіана, Q1–Q3 – нижній і верхній квантилі.

вищою кількістю лімфоцитів у периферичній крові. Підвищення ШОЕ достовірно частіше ($p=0,01$) спостерігалася у хворих групи 1, у них також вищою була медіана ШОЕ: $Me=24,0$ мм/год (15–33 мм/год).

Середні рівні та медіана рівнів С-реактивного протеїну були достовірно вищими у дітей групи 1. Водночас у сироватці крові дітей групи 2 встановлено вищі рівні антистрептолізину О, загального білірубину, АЛТ та достовірно вищі рівні сіалових кислот (табл. 4).

У хворих на ІМ, спричинений коінфекцією вірусів, рівень антитіл IgM до капсидного антигена ЕБВ у середньому становив $10,91 \pm 2,08$ од. і був статистично достовірно вищим, ніж аналогічний показник у дітей з ЕБВ ІМ ($6,67 \pm 0,83$ од., $p < 0,05$).

При бактеріологічному обстеженні слизу із зівя в гострому періоді ІМ виділено патогенну та умовно-патогенну мікрофлору (у 43,8% хворих групи 1 та 51,7% дітей групи 2), яка була представлена *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, грибами роду *Candida* (табл. 5). Приблизно з однаковою частотою було виділено *Streptococcus viridans*, який хоча і відносять до нормальної мікрофлори дихальних шляхів, однак його наявність у пацієнтів з гострим ІМ може бути чинником ризику бактерійних ускладнень на тлі змін клітинної ланки імунітету.

Обговорення

При виявленні у хворого з ІМ високих титрів антитіл одночасно до двох вірусів – ЕБВ і ЦМВ – виникає запитання про час інфі-

Таблиця 5

Результати бактеріологічного обстеження слизу із носоглотки у дітей з інфекційним мононуклеозом

Збудник	Група 1 (n=23)		Група 2 (n=28)	
	абс.	%	абс.	%
<i>Streptococcus pneumonia</i>	5	21,74	5	17,86
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	4,35	0	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	8,70	9	32,14
<i>Streptococcus viridans</i>	10	43,48	12	42,86
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	4,35	0	—
<i>Candida albicans</i>	2	8,70	1	3,57

кування цими патогенами: одномоментно або у якій послідовності. Слід враховувати, що ЕБВ і ЦМВ є найбільш поширеними вірусами родини герпесвірусів; ними заражено принаймні 90% населення земної кулі. Після первинного інфікування збудники тривало, як правило довічно, персистують в організмі та здатні до реактивації, особливо в умовах імуносупресії [3]. Первинна інфекція ЕБВ може виникати у дитячому віці незабаром після зникнення материнських антитіл [6].

За даними численних дослідників, в імунокомпетентних осіб інфікування ЦМВ, як правило, призводить до малосимптомного чи безсимптомного перебігу цитомегаловірусної інфекції. Цитомегаловірус спричиняє симптоми гострого мононуклеозу значно рідше, не більш ніж у 7% інфікованих цим вірусом [1], а інфікування ЕБВ у більшості випадків реалізується у симптоматичний перебіг ІМ.

Незважаючи на схожість цих вірусів, патологічний процес в організмі дитини при інфікуванні ними докорінно відрізняється. Хоча дія ЕБВ передусім реалізується через низку імунопатогенетичних механізмів, а ЦМВ притаманний здебільшого безпосередній цитолітичний вплив, симптоми ІМ, спричиненого ЦМВ, мало відрізняються від ЕБВ-індукованого мононуклеозу [5]. Деякі дослідження показали, що ЕБВ/ЦМВ може інфікувати імунокомпетентних пацієнтів одночасно з іншими агентами, у тому числі й респіраторно-синцитіальним вірусом (RSV), хламідіями, вірусом герпесу 6 типу, вірусом кору тощо [7].

Цитомегаловірусна інфекція у людини характеризується складним балансом між вірусом і господарем, результатом якого є клінічно безсимптомна, латентна, персистуюча інфек-

ція. Цитомегаловірус проникають у клітину, в ядрі відбувається реплікація ДНК та синтез вірусних протеїнів. Цикл реплікації триває у середньому 4–5 діб, з клітин виділяються дочірні форми вірусу, обумовлюючи віремію, через 7–40 діб виникає цитопатичний ефект ЦМВ. У лейкоцитах крові (моноцитах, лімфоцитах), мононуклеарних макрофагах, у лімфоїдних органах ЦМВ можуть персистувати довічно. Найбільш дієвим захистом від цієї інфекції є синтез специфічних анти-ЦМВ-антитіл та продукція специфічних анти-ЦМВ Т-лімфоцитів. При первинному контакті з ЦМВ імунітет формується протягом 14–28 днів, при повторному зараженні антитіла синтезуються через 7–14 днів, однак під дією факторів імунного захисту вірус «ховається» у клітинах, уповільнюється чи зовсім зупиняється його реплікація.

Під час первинного інфікування ВЕБ у процес залучається приблизно 20% циркулюючих у крові В-лімфоцитів. Інфіковані В-лімфоцити через зміни клітинного циклу можуть безперервно розмножуватися (що підтверджено дослідженнями *in vitro* на культурах тканин) — т.з. іморталізація лімфоцитів. У відповідь на інфікування В-лімфоцитів відбувається активація CD8⁺, CD16⁺ Т-лімфоцитів і антитілзалежний клітинний цитоліз. Ці механізми, з одного боку, гальмують проліферацію і диференціацію В-лімфоцитів, з іншого — викликають лізис інфікованих В-лімфоцитів, чим сприяють виходу вірусу у вільну циркуляцію з подальшою його елімінацією гуморальними специфічними антитілами. Після первинної інфекції ВЕБ у незначній кількості зберігається в організмі хазяїна протягом усього життя. Цитотоксичні Т-лімфоцити та НК-клітини обмежують первинну інфекцію і тримають пул «безсмертних» ВЕБ-інфікованих В-лімфоцитів під контролем. Проте якщо будь-який елемент імунної відповіді порушений, пул ВЕБ-інфікованих клітин може розширюватися.

Висновки

Встановлено, що важчий перебіг захворювання спостерігався у дітей з ІМ, викликаним мікст-інфекцією — ЕБВ і ЦМВ. Вочевидь у більшості пацієнтів, які перебували під спостереженням, інфікуванню ЕБВ передувало зараження ЦМВ, яке мало безсимптомний перебіг, однак ця інфекція повторно активувалася на тлі імунопатологічних змін в макроорганізмі у відповідь на контакт з ЕБВ. Реактивація ЦМВ при

гострій ЕБВ-інфекції дещо змінила перебіг ІМ у дітей, передусім зросла частота важкого перебігу захворювання, у цих дітей спостерігалися вищі рівні віроцитів у крові, більш виразні зміни біо-

хімічних показників крові, однак це не вплинуло на тривалість і наслідки ІМ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Виговська О.В. Аспекти патогенезу хронічної форми Епштейна—Барр вірусної інфекції у дітей / О.В. Виговська, С.О. Крамарев, Н.М. Тарадій // Актуальні проблеми педіатрії: Матеріали VII конгресу педіатрів України, 11—13 жовтня 2011 р., м. Київ. — Київ, 2011. — С. 213—218.
2. Інфекційний мононуклеоз у дітей: клініко-імунологічна характеристика / Леженко Г.О., Усачова О.В., Сіліна Є.А., Пахольчук Т.М. // Актуальна інфектологія. — 2013. — №1. — С. 56—60.
3. Крамарев С.О. Інфекція, спричинена вірусом Епштейна—Барр: клінічні варіанти, діагностика, принципи терапії / С.О. Крамарев, О.В. Виговська // Мистецтво лікування. — 2005. — №10(26).
4. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis / Wang X., Yang K., Wei C. [et al.] // Virol J. — 2010. — Vol.7. — P.247—255.
5. Correlates of illness severity in infectious mononucleosis / Odame J., Robinson J., Khodai-Booran N. [et al.] // Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. — 2014. — Vol.25(5). — P.277—280.
6. Cytomegalovirus and Epstein—Barr Virus Infections / Pinninti S., Hough-Telford C., Pati S., Voppana S. // Pediatrics in Review. — 2016. — Vol.37, №6. — P.223—230.
7. Tselis A. Epstein—Barr Virus and Cytomegalovirus Infections / A. Tselis // Viral Infections of the Human Nervous System / A.C. Jackson (ed.). — Basel, Springer, 2013. — P.23—46.

Сведения об авторах:

Надрага Александр Богданович — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней Львовского национального медицинского университета имени Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69.

Клименко Кристина Петровна — аспирант каф. детских инфекционных болезней Львовского национального медицинского университета имени Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69.

Статья поступила в редакцию 13.05.2017 г.

ВНИМАНИЕ!

Подписку журнала (с курьерской доставкой) можно оформить на сайте подписного агентства «АС-Медиа» **web: www.smartpress.com.ua**/ или по тел. 044-353-88-16, 044-500-05-06 — отдел продаж.

Подписной индекс журнала «СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ» — **09850**

УДК 616.2-022.1-036.11:[616.1-072.7]-053.9

Л.С. Овчаренко, Д.Н. Шелудько

Показатели активности регуляторных систем у детей младшего школьного возраста на фоне рекуррентных заболеваний респираторного тракта

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.7(87):12-20; doi 10.15574/SP.2017.87.12

Здоровье школьников, особенно младшего школьного возраста, находится под пристальным вниманием всей педиатрической общественности, поскольку в младшем школьном возрасте изменяется информационная «среда обитания» ребенка, привнося в его жизнь, помимо средств массовой коммуникации, интенсивную образовательную программу, формируя параллельно со все еще повышенной заболеваемостью острой респираторной патологией, характерной для детей данного возраста, гиподинамию. У детей претерпевает изменения режим дня: ребенок больше не спит днем, варьирует продолжительность сна, сдвигается время отхода к ночному сну. Данные изменения в совокупности влияют на показатели школьной тревожности и показатели функционирования систем организма, характеризующиеся изменениями в вегетативной нервной системе учащегося. Целью данной работы являлось изучение «отклика» показателей активности регуляторных систем организма учащегося младшей школы на фоне рекуррентных заболеваний респираторного тракта.

Ключевые слова: дети, сон, тревожность, вариабельность сердечного ритма, проба Руфье, рекуррентные острые респираторные заболевания.

Activity indices of regulatory systems in primary school-aged children on the background of recurrent respiratory diseases

L.S. Ovcharenko, D.N. Sheludko

SI «Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education of Health Ministry of Ukraine», Zaporizhzhia, Ukraine

The health of schoolchildren and especially of primary school-aged children is under the scrutiny of the pediatric community, as far as in the primary school age the informational «environment» of a child is changing, adding mass media along with an intensive educational program that create conditions for hypodynamia, in parallel with still increased incidence of acute respiratory pathology, which is characteristic for children of this age. Children's daily schedule is changed: they no longer sleep during a day; the duration of sleep varies; and children go to bed later. These alterations in the aggregate affect the indices of school anxiety and body system performance, characterized by the student's autonomic nervous system variations. The aim of this work is to study the «response» of the primary school-aged children's activity indices of the regulatory systems on the background of recurrent upper respiratory tract infection (URTI).

Key words: children, sleep, anxiety, heart rate variability, Ruffier test, recurrent URTI.

Показники активності регуляторних систем у дітей молодшого шкільного віку на тлі рекуррентних захворювань респіраторного тракту

Л.С. Овчаренко, Д.Н. Шелудько

ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Здоров'я школярів, особливо молодшого шкільного віку, знаходиться під пильною увагою всієї педіатричної громадськості, оскільки в молодшому шкільному віці змінюється інформаційне «навколишнє середовище» дитини, вносячи у її життя, крім засобів масової комунікації, інтенсивну освітню програму, формуючи паралельно з усе ще підвищеною захворюваністю на гостру респіраторну патологію, притаманну дітям даного віку, гіподинамію. У дітей зазнає змін режим дня: дитина більше не спить вдень, варіює тривалість сну, зсувається час відходу до нічного сну. Дані зміни у сукупності впливають на показники шкільної тривожності і показники функціонування систем організму, які характеризуються змінами у вегетативній нервовій системі учня.

Метою даної роботи стало вивчення «відгуку» показників активності регуляторних систем організму учня молодшої школи на тлі рекуррентних захворювань респіраторного тракту.

Ключові слова: діти, сон, тривожність, варіабельність серцевого ритму, проба Руф'є, рекуррентні захворювання респіраторного тракту.

Введение

Современный школьник находится под синтенсивным воздействием информационного поля: с одной стороны — средства массовой коммуникации с электронными играми, с другой — интенсивная образовательная программа и дополнительные факультативные занятия. Эти факторы обуславливают формирование гиподинамии и повышенного психоэмоционального напряжения, оказывающих негативное воздействие на функционировании регуляторных систем организма ребенка, что в последующем может привести к тяжелым заболеваниям сердечно-сосудистой системы и смерти [25].

Вышеперечисленные факторы вносят значимый вклад в формирование нарушений

характера сна и пробуждения учащегося. Сон является организованным поведением, которое повторяется каждый день, как жизненная необходимость на основе биологического ритма [19]. Распространенность нарушений сна охватывает широкий диапазон детей в различные возрастные периоды и колеблется от 15% до 86% [19]. Хорошее качество и достаточное время сна являются жизненно важными для детей. У детей значение сна настолько же велико, как полноценное питание, физические упражнения, процессы роста и развития [18,21]. Нарушения сна у детей не только влияют на их здоровье и гигиену, но и могут быть важным фактором возникновения стресса и даже когнитивных расстройств в подростковом возрасте [20,21].

Наиболее серьезное осложнение, связанное с расстройствами сна у детей, — познавательные проблемы: усложняется процесс усвоения школьных программ, формирование социально-психологических проблем (неприязнь, агрессия, нарушения коммуникабельности), ухудшение семейного климата [21,22]. На сон также влияют социально-экономические условия, психологические факторы, такие как конфликты в семье, окружающая среда, побочные эффекты лекарственных средств и продуктов массового потребления (чай, кофе, тонизирующие средства и т.п.) [19,21]. Нарушение сна, в свою очередь, может увеличить уровень стресса, формируя «порочный круг» [15].

Доказано, что клинически значимое сокращение времени сна ребенка вызывает длительное общение с электронными коммуникационными средствами [24]. Дети в возрасте до 18 лет составляют около одной четверти аудитории компьютерных игр [14].

Школьники постоянно находятся в высокоинформационной среде, что зачастую способно вызывать у них нарушения функционирования вегетативной нервной системы (ВНС). Известно, что низкая продолжительность и качество сна могут увеличить доминирование симпатического отдела ВНС [15]. Интенсивные морфофункциональные перестройки органов и систем в этом возрасте сопровождаются выраженными изменениями механизмов вегетативной регуляции. Распространенность вегетативных расстройств, по данным некоторых авторов, составляет от 20 до 56% от всех заболеваний детского возраста [4,8–10].

Состояние сбалансированности в работе всех систем и организма в целом есть не что иное, как соотношение работы двух основных составляющих вегетативной нервной системы (ВНС) — симпатического и парасимпатического ее отделов. Одним из основных показателей, характеризующих состояние ВНС, является исходный вегетативный тонус (ИВТ). Он изучается посредством анализа показателей кардиоинтервалограммы (КИГ), выполненной в горизонтальном положении: активность симпатической нервной системы (АМо, %), парасимпатической нервной системы (рNN50, %) и гуморальной системы (Мо, мс); стресс-индекс (SI, у. е.). Составляющая ритмограммы, частота сердечных сокращений (ЧСС), является интегрированным показателем взаимодействия трех регулирующих сердечный ритм факторов: рефлекторного симпатического,

рефлекторного парасимпатического и гуморально-метаболически-медиаторной среды.

Согласно данным А.М. Вейна (2003), В.Г. Майданника (2014), сбалансированное функционирование ВНС считается эйтонией, преобладание парасимпатического отдела — ваготонией, а симпатического отдела — симпатикотонией. Текущая активность симпатического и парасимпатического отделов является результатом реакции многоконтурной и многоуровневой системы регуляции кровообращения, изменяющей во времени свои параметры для достижения оптимального приспособительного ответа, который отражает адаптационную реакцию [12].

Состояние, при котором регулирование функций организма с вегетативно-рефлекторного уровня переходит на гуморально-метаболический, определяется как ригидный ритм. В ряде случаев при наличии высокого напряжения активности регуляторных систем и нарушения функционирования ВНС возможно появление ригидного ритма. Анализ динамических рядов кардиоинтервалов дает понятие о вариабельности сердечного ритма (ВСР). Сегодня проанализировать и дать характеристику функционированию организма возможно посредством исследования сложных сердечных ритмов или то, что на современном этапе трактуется как ВСР. Определение ВСР признано наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма, позволяющим выявить преобладание того или иного отдела ВНС [2,3]. Оптимальный уровень ВСР отражает работу сердечно-сосудистой системы и работу механизмов регуляции всего организма и обычно используется в качестве маркера активности ВНС [15]. Состояние ВСР может отражать пониженный регуляторный потенциал и способность адаптивно реагировать на физиологические воздействия, такие как физические упражнения. Снижение ВСР также наблюдается в стресс-индуцированных условиях, так как стресс может нарушить симпатический баланс.

Говоря о вегетативном балансе, следует иметь в виду, что здоровая система постоянно и динамично меняется. Показатель ВСР отражает работу сердечно-сосудистой системы и работу механизмов регуляции целостного организма. Таким образом, важным показателем состояния здоровья регуляторных систем является способность реагировать и регулиро-

вать относительно вегетативного баланса (например, ЧСС), в соответствии с состоянием, в котором человек находится в данный момент. Анализ ВСР является методом оценки состояния механизмов регуляции физиологических функций в организме человека, в частности общей активности регуляторных механизмов, нейрогуморальной регуляции сердца, соотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС [1]. Благодаря анализу ВСР можно получить, помимо типа ИВТ, информацию о состоянии общей активности регуляторных механизмов. Состояние регуляторных систем организма отражается в показателях математического анализа ВСР и расчета интегрального показателя активности регуляторных систем (ПАРС). В этом случае для оценки уровня здоровья целесообразно использовать определение взаимосвязи показателей состояния функционирования ВНС и уровня стресса. Это осуществляется путем математического анализа ритма сердца и расчета интегрального ПАРС.

Комплексная оценка ВСРа предусматривает диагностику функциональных состояний (но не заболеваний). Изменения вегетативного баланса в виде активации симпатического звена рассматриваются как неспецифический компонент адаптационной реакции в ответ на различные стрессорные воздействия. Одним из методов оценки таких реакций является вычисление ПАРС. Он вычисляется в баллах по специальному алгоритму, учитывающему статистические показатели, показатели гистограммы и данные спектрального анализа кардиоинтервалов. Показатель активности регуляторных систем позволяет дифференцировать различные степени напряжения регуляторных систем и оценивать адаптационные возможности организма.

У детей в возрасте 6–9 лет все еще имеет место повышенный риск развития рекуррентных заболеваний органов дыхания на фоне возрастающего психоэмоционального напряжения в школе и контакта с респираторными патогенами, что усиливает нагрузку на нейроиммунный гомеостаз, негативно отражаясь на частоте и течении заболеваний респираторного тракта [11,13]. Поэтому в условиях развития частых (рекуррентных) инфекционных заболеваний респираторного тракта ранняя диагностика патологии сердечно-сосудистой системы у детей является актуальной проблемой педиатрии в Украине и в мире в целом [6,7]. Изучение функционального состояния сердечно-сосудистой

системы в зависимости от частоты острых заболеваний респираторного тракта у детей младшего школьного возраста, а также уровня психоэмоциональной нагрузки является актуальным направлением современной педиатрии.

Цель работы: определить состояние показателей активности регуляторных систем у детей младшего школьного возраста с рекуррентными заболеваниями респираторного тракта.

Материал и методы исследования

Обследовано 250 детей в возрасте от 6 до 9 лет. Проведен анализ ВСР, ПАРС у детей младшего школьного возраста. Определялся функциональный резерв миокарда у школьников с различным уровнем напряжения активности регуляторных систем. Проанализировано качество ночного сна и характер утреннего пробуждения, определен уровень школьной тревожности на фоне напряжения активности регуляторных систем. Проведен анализ результатов влияния времени, проводимого школьниками за электронными коммуникационными средствами, на ПАРС. Проанализирована взаимосвязь между ПАРС и ВСР у детей с рекуррентными острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ).

В процессе наблюдения дети были разделены на две группы:

- группа 1 — дети с рекуррентными ОРЗ (n=123);
- группа 2 — дети, эпизодически болеющие ОРЗ (n=127).

В группу детей с рекуррентными заболеваниями респираторного тракта отнесены дети (123 школьника), которые болеют ОРЗ 4 и более раз в год [20].

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы оценивали по результатам проведения пробы Руфье. Проба Руфье проводилась согласно приказа МЗ Украины №518/674 от 20.07.2009 г. по модифицированной методике: при помощи электрокардиографического комплекса «Кардиолаб» в течение пяти минут отдыха в горизонтальном положении ребенку проводилась кардиомониторная запись электрокардиограммы (ЭКГ), последние 15 секунд записи ЭКГ фиксировались для дальнейшего расчета по формуле. После этого ученик выполнял 30 глубоких приседаний с вытянутыми вперед руками в течение 45 секунд. После окончания приседаний ребенок вновь ложился, и проводилась запись ЭКГ за первую минуту отдыха,

фиксировались первые 15 секунд ЭКГ покоя и последние 15 секунд ЭКГ покоя первой минуты восстановления [3,15]. Далее при помощи приложения ECG Control проводилось вычисление пробы Руфье. В зависимости от уровня функционального резерва миокарда показатели пробы Руфье были распределены таким образом: 0–6 баллов – сохраненный функциональный резерв миокарда, 7 и более баллов – сниженный функциональный резерв миокарда.

Величина ПАРС от 1 до 3 баллов является показателем нормального напряжения регуляторных систем организма. За нарушенный показатель активности регуляторных систем приняты умеренное напряжение регуляторных систем (4–5 баллов), выраженное напряжение регуляторных систем (6–7 баллов) и срыв регуляторных систем (8–10 баллов).

Оценка уровня тревожности ребенка младшего школьного возраста определялась при помощи теста Филлипса.

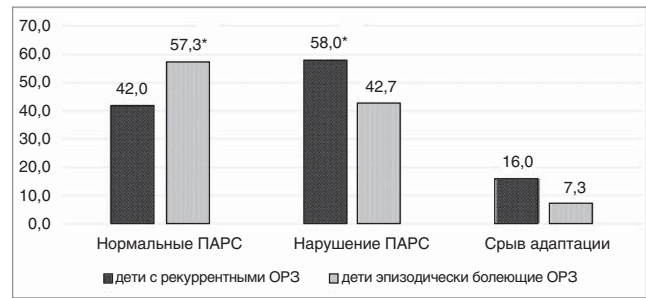
Анализ ВСР и ПАРС производился на электрокардиографическом комплексе «Кардиолаб»: «Кардиолаб СЕ» ТУ У 33.1–02066769–0022002 производства Национального аэрокосмического университета им. М.Е. Жуковского «Харьковский авиационный институт».

В исследовании использованы статистические методы обработки полученной информации: угловой критерий Фишера, отношение шансов (ОШ) и отношение рисков (ОР).

Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Медицинского исследования, проводимого на людях, которые были приняты Хельсинской Декларацией, и Качественной Клинической Практикой (GCP). На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Результаты исследования

Анализ показал (рис. 1), что нарушения ПАРС чаще ($p < 0,01$) встречаются у школьников с рекуррентными ОРЗ (58,0%) по сравнению с эпизодически болеющими детьми (42,7%), что подтверждается показателями ОШ (ОШ=1,9; 95% ДІ: 1,1–3,1, $p < 0,05$) и ОР (ОР=1,3; 95% ДІ: 1,0–1,6, $p < 0,05$). У учащихся с рекуррентными ОРЗ в 2,5 раза чаще, чем у эпизодически болеющих детей, встречается срыв регуляторных систем – 16,0% к 7,3% (ОШ=2,4; 95% ДІ: 1,0–5,9, $p < 0,05$; ОР=1,3; 95% ДІ: 1,1–1,8, $p < 0,05$).



Примечание: * $p < 0,01$ – оценка статистической значимости различий по критерию Фишера в группах сравнения.

Рис.1. Показатели активности регуляторных систем у детей групп наблюдения



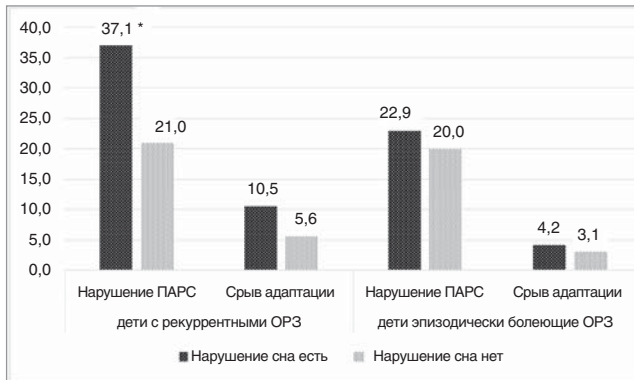
Примечание: * $p < 0,01$ – оценка статистической значимости различий по критерию Фишера в группах сравнения.

Рис.2. Связь показателей активности регуляторных систем с показателями функционального резерва миокарда у детей групп наблюдения

Ежегодно тысячи детей проходят в поликлиниках пробу Руфье с целью определения функциональное состояние сердечно-сосудистой системы для выбора группы занятий на уроках физкультуры. Организм каждого из учащихся строго индивидуален и совершенно по-разному реагирует на образ жизни ребенка и на влияния окружающей среды.

Состояние функционального резерва миокарда у детей в зависимости от ПАРС показано на рис. 2. Сравнительный анализ показал, что у детей с рекуррентными ОРЗ и нарушением ПАРС снижение функционального резерва миокарда встречается чаще ($p < 0,01$), чем у эпизодически болеющих школьников, – в 49,0% случаев по сравнению с 28,1% (ОШ=2,5; 95% ДІ: 1,4–4,3, $p < 0,05$; ОР=1,4; 95% ДІ: 1,1–1,7, $p < 0,05$). А у учащихся со срывом показателей адаптации снижение функционального резерва миокарда встречается более чем в три раза чаще ($p < 0,01$), чем у эпизодически болеющих школьников, – 14,0% и 4,2% соответственно (ОШ=3,7; 95% ДІ: 1,2–11,3, $p < 0,05$; ОР=1,6; 95% ДІ: 1,2–1,8, $p < 0,05$).

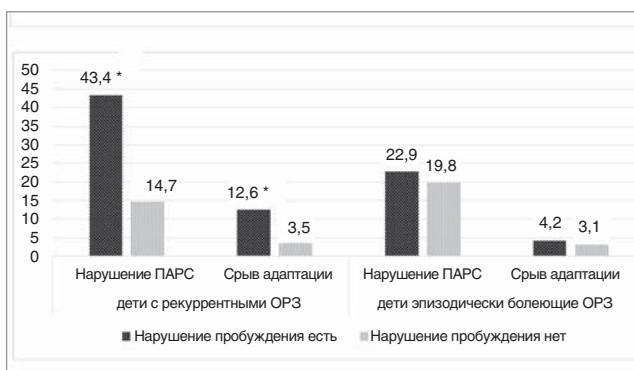
Данные анонимного анкетирования детей групп наблюдения о характере ночного сна и особенностях утреннего пробуждения представлены на рисунках 3 и 4.



Примечание: * $p < 0,01$ — оценка статистической значимости различий по критерию Фишера в группах сравнения.

Рис. 3. Влияние качества ночного сна на показатели активности регуляторных систем у детей групп наблюдения

Анализ ПАРС на фоне нарушения сна выявил статистически достоверную разницу: дети с нарушением качества ночного сна на фоне рекуррентных ОРЗ чаще (37,1%), чем эпизодически болеющие (22,9%), имели нарушения ПАРС ($p < 0,01$). Это подтверждается показателями ОШ и ОР (ОШ=2,0; 95% ДІ: 1,1–3,6, $p < 0,05$; ОР=1,3; 95% ДІ: 1,1–1,6, $p < 0,05$). Среди младших школьников с нарушениями качества ночного сна статистически достоверной разницы в показателях, характеризующих срыв адаптационных процессов, не выявлено ($p > 0,05$). Однако при анализе ОШ среди школьников с рекуррентными ОРЗ, имеющих нарушения качества ночного сна, выявлено увеличение в 2,7 раза шансов иметь срыв адаптационных процессов по сравнению с эпизодически болеющими детьми (ОШ=2,7; 95% ДІ: 0,9–8,4, $p < 0,05$). При анализе относительного риска наблюдалась аналогичная картина: среди школьников с рекуррентными ОРЗ и нарушениями качества ночного сна выше риск срыва адаптационных процессов по



Примечание: * $p < 0,01$ — оценка статистической значимости различий по критерию Фишера в группах сравнения.

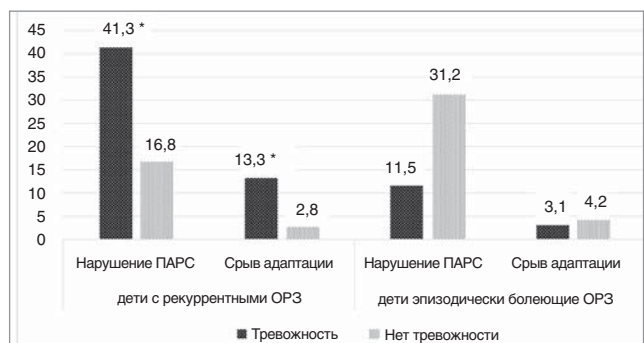
Рис. 4. Связь характера утреннего пробуждения с ПАРС у детей групп наблюдения

сравнению с эпизодически болеющими детьми (ОР=1,4; 95% ДІ: 1,0–1,6, $p < 0,05$).

При анализе ПАРС на фоне нарушенного утреннего пробуждения у детей групп наблюдения выявлена статистически достоверная разница: дети с нарушениями пробуждения на фоне рекуррентных ОРЗ чаще (43,4%), чем эпизодически болеющие дети (22,9%), имели нарушения ПАРС ($p < 0,01$). Это подтверждается показателями ОШ и ОР: ОШ=2,6; 95% ДІ: 1,4–4,6 ($p < 0,05$); ОР=1,4; 95% ДІ: 1,2–1,7 ($p < 0,05$). Среди учащихся с нарушениями утреннего пробуждения на фоне рекуррентных ОРЗ в сравнении с эпизодически болеющими детьми также выявлена статистически значимая разница в возникновении срыва адаптационных процессов ($p < 0,01$). Это подтверждается данными ОШ и ОР: ОШ=3,3; 95% ДІ: 1,1–10,1 ($p < 0,05$); ОР=1,4; 95% ДІ: 1,1–1,8 ($p < 0,05$).

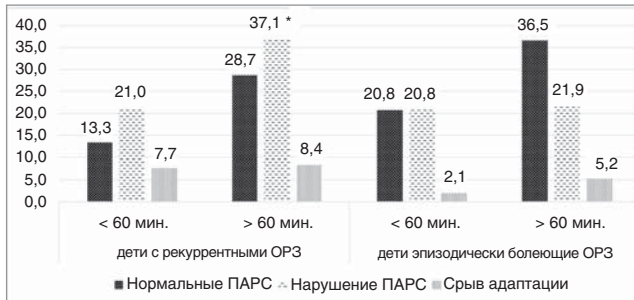
Систематическое переутомление ребенка избыточным потоком информации, изменения со стороны ночного сна, высокая степень гиподинамии, недостаток свежего воздуха и повышенная инфекционная нагрузка школьника — все это возможные факторы формирования повышенной тревожности. По данным теста Филлипса, среди школьников с частыми ОРЗ школьная тревожность выявлена у 55,9%, что в 2,7 раза выше по сравнению со второй группой наблюдения (30,2%, $p < 0,01$). Проведен сравнительный анализ взаимосвязи повышенной школьной тревожности и ПАРС (рис. 5).

Полученные данные показывают статистически значимую разницу: у младших школьников с наличием повышенного уровня школьной тревожности на фоне рекуррентных ОРЗ (41,3%) чаще ($p < 0,01$), чем у эпизодически болеющих детей (11,5%), выявляются наруше-



Примечание: * $p < 0,01$ — оценка статистической значимости различий по критерию Фишера в группах сравнения.

Рис. 5. Влияние уровня школьной тревожности (тест Филлипса) на показатели активности регуляторных систем у детей групп наблюдения



Примечание: * $p < 0,01$ — оценка статистической значимости различий по критерию Фишера в группах сравнения.

Рис. 6. Влияние времени, проводимого школьниками за гаджетами, на показатели активности регуляторных систем у детей групп наблюдения

ния ПАРС (ОШ=5,4; 95% ДІ: 2,7–11,0, $p < 0,05$; ОР=1,7; 95% ДІ: 1,4–2,0, $p < 0,05$). Также выявлена статистически значимая разница ($p < 0,01$) в выявлении срыва адаптационных процессов у учащихся с повышенным уровнем школьной тревожности на фоне рекуррентных ОРЗ (13,3%) по сравнению с эпизодически болеющими детьми (3,1%): ОШ=4,8; 95% ДІ: 1,4–16,5 ($p < 0,05$); ОР=1,5; 95% ДІ: 1,2–1,8 ($p < 0,05$).

Проведен анализ зависимости ПАРС от времени использования электронных коммуникационных средств детьми групп наблюдения (рис. 6).

Полученные данные показали статистически значимую разницу ($p < 0,01$) в возникновении нарушения ПАРС среди учащихся, проводивших более часа в день за электронными коммуникационными средствами, на фоне рекуррентных ОРЗ (37,1%) по сравнению с эпизодически болеющими детьми (21,9%): ОШ=2,1; 95% ДІ: 1,2–3,8 ($p < 0,05$); ОР=1,3; 95% ДІ: 1,1–1,6 ($p < 0,05$). Возникновение срыва регуляторных систем у детей с рекуррентными ОРЗ, проводящих время за электронными коммуникационными средствами свыше часа в день, имеет больше шансов по сравнению с эпизодически болеющими детьми по данным ОШ (ОШ=1,7; 95% ДІ: 0,6–4,9, $p < 0,05$). Аналогичная картина получена при анализе ОР (ОР=1,2; 95% ДІ: 0,9–1,7, $p < 0,05$). Срыв регуляторных систем у школьников младших классов встречается независимо от длительности времени, проводимого за электронными коммуникационными средствами, но чаще наблюдался у детей с рекуррентными ОРЗ (ОШ=3,9; 95% ДІ: 0,8–18,1, $p < 0,05$; ОР=1,4; 95% ДІ: 1,1–1,9, $p < 0,05$).

Данные математического анализа ВСР и ПАРС представлены на рис. 7 и 8.

При анализе полученных данных не выявлено преобладания регулирующих сердечный

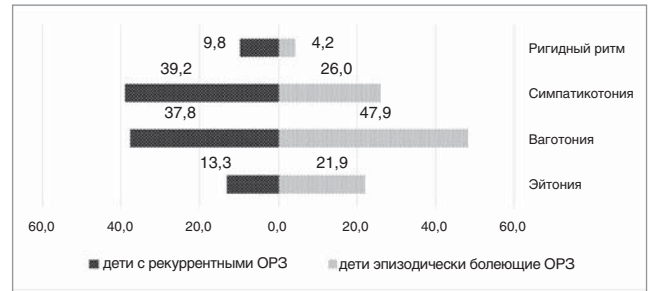
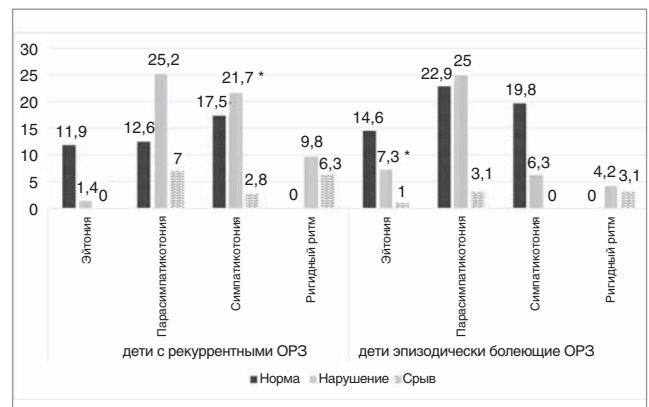


Рис. 7. Исходный вегетативный тонус у детей групп наблюдения

ритм факторов у детей в зависимости от частоты ОРЗ ($p > 0,05$). Проявления эйтонии почти вдвое реже наблюдались среди учащихся с частыми ОРЗ (13,3% и 21,9% соответственно). Аналогичная ситуация наблюдалась и относительно ваготонии, которая чаще выявлялась у детей с эпизодическими ОРЗ (37,8% и 47,9% соответственно). Симпатикотония, напротив, в 1,5 раза чаще регистрировалась у детей с рекуррентными ОРЗ (39,2% и 26,0% соответственно). Подобная ситуация наблюдается и с ригидным ритмом: у детей с частыми ОРЗ он регистрировался вдвое чаще в сравнении с эпизодически болеющими детьми (9,8% и 4,2% соответственно).

При изучении взаимосвязи ВСР с ПАРС получены следующие данные. В группах наблюдения у детей с нормальными ПАРС на фоне эйтонии статистически достоверной разницы не выявлено. На фоне эйтонии получена статистически достоверная разница ($p < 0,01$) в выявлении нарушения ПАРС у эпизодически болеющих школьников (7,3%) по сравнению с детьми с рекуррентными ОРЗ (1,4%).

Среди учащихся с проявлениями ваготонии нормальные показатели ПАРС чаще выявля-



Примечание: * $p < 0,01$ — оценка статистической значимости различий по критерию Фишера в группах сравнения.

Рис. 8. Взаимосвязь variability сердечного ритма с показателями активности регуляторных систем у детей групп наблюдения

лись у эпизодически болеющих детей (22,9%), чем у детей с частыми ОРЗ (12,6%). Нарушения ПАРС с одинаковой частотой регистрировались в обеих группах детей (25,0%). У школьников с рекуррентными ОРЗ на фоне ваготонии чаще регистрировался срыв адаптации — 7,0% и 3,1% соответственно.

Младшие школьники из 2-й группы, у которых регистрировались проявления симпатикотонии, чаще имели нормальные ПАРС (19,8%) по сравнению с детьми из 1-й группы (17,5%). Выявлена статистически значимая ($p < 0,01$) разница нарушений ПАРС у детей с симпатикотонией на фоне рекуррентных ОРЗ (21,7%) по сравнению со школьниками, болеющими эпизодически (6,3%). Срыва адаптации среди детей 2-й группы с проявлениями симпатикотонии не выявлено, в отличие от 1-й группы детей (2,8%).

Среди школьников с рекуррентными ОРЗ с проявлениями ригидного ритма вдвое чаще регистрировались нарушения ПАРС (9,8%) по сравнению с детьми 2-й группы (4,2%). Аналогичная ситуация наблюдается и со срывом адаптации: у детей 1-й группы на фоне ригидного ритма срыв адаптации выявляется вдвое чаще (6,3%), чем у детей 2-й группы (3,1%).

Обсуждение

В ходе исследования установлено, что учащиеся с рекуррентными ОРЗ в большей степени (58,0%), чем эпизодически болеющие дети (42,7%), подвержены нарушениям функционирования регуляторных систем организма, вплоть до срыва процессов адаптации ($p < 0,01$).

При анализе показателей сниженного функционального резерва миокарда у детей на фоне ПАРС нами получена статистически значимая разница: у школьников с нарушением ПАРС снижение функционального резерва миокарда на фоне рекуррентных ОРЗ встречается чаще (49,0%), чем у эпизодически болеющих школьников (28,1%, $p < 0,01$). При наличии срыва процессов адаптации снижение функционального резерва миокарда встречается более чем в три раза чаще у детей с рекуррентными ОРЗ, чем у эпизодически болеющих школьников (14,0% и 4,2% соответственно, $p < 0,01$).

Качество ночного сна и характер утреннего пробуждения оказывают значительное влияние на ПАРС: у детей на фоне рекуррентных ОРЗ с нарушенным сном чаще (37,1%) регистрировались нарушения ПАРС по сравне-

нию с эпизодически болеющими школьниками (22,9%, $p < 0,01$). Также учащиеся с нарушением качества сна на фоне рекуррентных ОРЗ имеют в 2 раза чаще (10,5%), чем эпизодически болеющие дети (4,2%), срыв адаптации. Подобные данные относительно нарушений ПАРС получены и у школьников с рекуррентными ОРЗ и нарушением утреннего пробуждения (43,4%) по сравнению с эпизодически болеющими детьми (22,9%, $p < 0,01$). Срыв адаптации регистрировался втрое чаще ($p < 0,01$) у детей с рекуррентными ОРЗ (12,6%), чем у детей 2-й группы (4,2%).

Систематическое переутомление ребенка приводит к повышенной школьной тревожности, которая также может повышаться при нарастающем напряжении функционирования регуляторных систем организма, что подтверждается полученными результатами. У детей с рекуррентными ОРЗ чаще ($p < 0,01$) регистрировалась повышенная школьная тревожность на фоне нарушения ПАРС (41,3%) по сравнению со школьниками 2-й группы (11,5%). Аналогичные данные получены у детей 1-й группы с показателями срыва регуляторных систем (13,3%) по сравнению с учащимися 2-й группы (3,1%, $p < 0,01$).

С каждым годом человек все больше зависит от электронных технологий; они распространены в быту, внедряются в процесс образования и становятся средством развлечения человека, источником дополнительного стресса. Поскольку ребенок получает повышенные информационные нагрузки, а его центральная нервная система находится в процессе развития и созревания, то именно школьники составляют группу повышенного риска в отношении формирования функциональных нарушений со стороны регуляторных систем организма, что впоследствии может привести к возникновению тяжелой органической патологии со стороны сердечно-сосудистой системы [16,17].

Длительное использование школьниками электронных коммуникационных средств негативно влияет на ПАРС. Так, при работе более часа в день дети с рекуррентными ОРЗ имели статистически значимые нарушения ПАРС (37,1%) по сравнению с эпизодически болеющими (21,9%) школьниками ($p < 0,01$). Срыв регуляторных систем у школьников младших классов встречается независимо от длительности времени, проводимого за электронными коммуникационными средствами, но чаще наблюдался у детей с рекуррентными ОРЗ.

Психоэмоциональные перегрузки, с которыми ежедневно сталкивается современный ребенок, не могут не влиять на правильное и сбалансированное функционирование ВНС. Это отражается на состоянии регуляторных систем организма, о чем свидетельствуют данные математического анализа ВСР и ПАРС.

Параметры ВСР и ПАРС у эпизодически болеющих школьников не имели значимых нарушений. Напротив, среди детей раннего школьного возраста с рекуррентными ОРЗ нарушения ПАРС выявлялись часто, особенно среди школьников с симпатикотонией (21,7%), по сравнению с эпизодически болеющими (6,3%) детьми ($p < 0,01$).

Выводы

1. Нарушения ПАРС чаще ($p < 0,01$) регистрируются у детей с рекуррентными ОРЗ (58,0%), чем у эпизодически болеющих детей (42,7%).

2. Среди школьников со сниженными функциональным резервом миокарда (по данным

пробы Руфье) нарушения ПАРС чаще ($p < 0,01$) регистрируются на фоне рекуррентных ОРЗ (49,0%), чем у детей с эпизодическими ОРЗ (28,1%).

3. Нарушения ПАРС у детей с рекуррентными ОРЗ ассоциировано с патологией ночного сна и процесса утреннего пробуждения.

4. У младших школьников на фоне нарушения ПАРС чаще регистрируются проявления повышенной школьной тревожности.

5. Возникновению нарушений ПАРС у детей с рекуррентными ОРЗ способствуют занятия с электронными средствами коммуникации более часа в день.

6. Срыв регуляторных систем у школьников младших классов встречается независимо от длительности времени, проводимого за электронными коммуникационными средствами.

7. Нарушения ПАРС чаще определяются у детей с рекуррентными ОРЗ, с повышенной активностью симпатической НС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Р.М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин [и др.] // Вестник аритмологии. — 2001. — №24. — С. 6—87.
2. Ахназарянц Э. Л. Вариабельность сердечного ритма у подростков с различными вариантами нарушений ритма и проводимости / Э. Л. Ахназарянц // Здоровье ребенка. — 2011. — №.8(35). — С.54—57.
3. Богмат Л. Ф. Вариабельность сердечного ритма у подростков с различными вариантами нарушений ритма и проводимости / Л.Ф. Богмат, Э.Л. Ахназарянц, О.Я. Михальчук // Здоровье ребенка. — 2009. — №3(18). — С. 51—54.
4. Буряк В.Н. Структура вегетативных дисфункций в пубертатном возрасте / В.Н. Буряк // Здоровье ребенка. — 2007. — №.2. — С. 16—20.
5. Вегетативні дисфункції у дітей: навчальний посібник / Т.П. Бинда, В.Г. Майданник, Н.О. Савельева-Кулик, О.І. Сміян. — Суми: Сумський держ. ун—т, 2014. — 186 с.
6. Епідеміологічне дослідження стану серцево-судинної системи у школярів харківського регіону (етап перший) / Г.С. Сенаторова, М.О. Гончарь, Т.В. Чайченко [та ін.] // Современная педиатрия. — 2011. — №6(40). — С.87—90.
7. Казакова Л.М. Оцінка у школярів функціональних резервів серцево-судинної системи за допомогою індексу Руф'є / Л.М. Казакова, О.А. Строй, М.М. Васюкова // ПАГ. — 2011. — Т.73, №4. — С. 64—65.
8. Леженко Г.О. Вегетативні дисфункції у дітей. Патогенез, діагностика і терапевтична тактика / Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова // Дитячий лікар. — 2011. — №4. — С. 20—32.
9. Марушко Ю.В. Использование Нейровитана для коррекции нарушений когнитивных функций у детей с вегетативной дисфункцией и астеническим синдромом / Ю.В. Марушко, А.С. Самар // Международный неврологич. журн. — 2011. — №4 (42). — С. 45—49.
10. Результати дванадцятирічного (з 2002 по 2014 рр.) когортного дослідження поширеності пароксизмальної вегетативної недостатності у дітей м. Києва / В.Г. Майданник, І.О. Мітюряєва, Н.М. Кухта [та ін.] // Международный журн. педиатрии, акушерства и гинекол. — 2015. — Т.8 (2—3). — С. 11—17.
11. Речкина Е.А. Часто болеющие дети и роль иммунокоррекции в их лечении / Е.А. Речкина // Астма та алергія. — 2013. — №1. — С. 44—47.
12. Таджикибаева М.К. К вопросу изучения сердечно сосудистой системы у населения каракалпакстана / М.К. Таджикибаева // Наука як рушійна антикризова сила: міжнародна конференція. — Київ: Центр наукових публікацій, 2014. — С. 28—31.
13. Часто болеющие дети: современные возможности снижения респираторной заболеваемости / Т.В. Казюкова, Г.С. Коваль, Г.А. Самсыгина [и др.] // Педиатрия. — 2012. — Т.91, №5. — С. 42—48.
14. Amialchuk A. Do Your School Mates Influence How Long You Game? Evidence from the U.S. Jimenez-Murcia S, ed. / A. Amialchuk, A. Kotalik // PLoS ONE. — 2016. — Vol.11(8). — e0160664.
15. Children's Sleep and Autonomic Function: Low Sleep Quality Has an Impact on Heart Rate Variability / N. Michels, E. Clays, M. De Buyzere [et al.] // Sleep. — 2013. — Vol.36 (12). — P. 1939—1946.
16. High Calorie, Low Nutrient Food/Beverage Intake and Video Gaming in Children as Potential Signals for Addictive Behavior / M.A. Pentz, D. Spruijt-Metz, C.P. Chou [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. — 2011. — Vol.8 (12). — P. 4406—4424.
17. Measuring Physical Inactivity: Do Current Measures Provide an Accurate View of «Sedentary» Video Game Time? / S. Fullerton, A.W. Taylor, Dal E. Grande [et al.] // Journal of Obesity. — 2014. — 2014. — P. 287013.
18. Neighborhood disadvantage as a risk factor for pediatric obstructive sleep apnea / J.C. Spilsbury, A. Storfer-Isser, H.L. Kirchner [et al.] // J. Pediatr. — 2006. — Vol.149 (3). — P.342—347.

19. Prevalence of Sleep Disorders Among Children 4 — 6 Years Old in Tehran Province, Iran / G. Ozgoli, Z. Sheikhan, F. Soleimani [et al.] // Iranian Red Crescent Medical Journal. — 2016. — Vol.18 (7). — e22052
20. Sleep complaints and psychiatric symptoms in children evaluated at a pediatric mental health clinic. / A. Ivanenko, V.M. Crabtree, L.M. O'Brien [et al.] // J. Clin. Sleep Med. — 2006. — Vol.2 (1). — P. 42—8.
21. Sleep in the modern family: protective family routines for child and adolescent sleep / O.M. Buxton, A-M. Chang, J.C. Spilsbury [et al.] // Sleep health. — 2015. — Vol.1. — P. 15—27.
22. Sleep patterns and sleep problems among preschool and school-aged group children in a primary care setting / M. Mohammadi, B. Ghalebagh, M.F. Ghaleh Bandi [et al.] // Iran J. Pediatr. — 2007. — Vol.17(3). — P. 213—221.
23. Sleep/wake patterns derived from activity monitoring and maternal report for healthy 1— to 5-year-old children / C. Acebo, A. Sadeh, R. Seifer [et al.] // Sleep. — 2005. — Vol.28 (12). — P. 1568—1577.
24. The impact of prolonged violent videogaming on adolescent sleep: an experimental study / D.L. King, M. Gradisar, A. Drummond [et al.] // Journal of sleep research. — 2013. — Vol.22, №2. — P. 137—143.
25. Video Game Playing Is Independently Associated with Blood Pressure and Lipids in Overweight and Obese Adolescents / G.S. Goldfield, G.P. Kenny, S. Hadjiyannakis [et al.] // Rouet P, ed. PLoS ONE. — 2011. — Vol. 6 (11). — e26643.

Сведения об авторах:

Овчаренко Леонид Сергеевич — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии и неонатологии с курсом амбулаторной педиатрии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, б-р Винтера, 20.
Шелудько Денис Николаевич — ассистент каф. педиатрии и неонатологии с курсом амбулаторной педиатрии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, б-р Винтера, 20.

Статья поступила в редакцию 11.06.2017 г.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

УДК 616.5-004.1-053.2-07-08

В.В. Бережний, Т.В. Тараненко

Ювенільна системна склеродермія: проблеми діагностики та лікування (лекція)

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.7(87):21-27; doi 10.15574/SP.2017.87.21

Стаття присвячена проблемам діагностики та лікувальної тактики при ювенільній системній склеродермії. Висвітлено тригерні фактори розвитку аутоімунного процесу, патогенетичні механізми та клінічні критерії діагностики; наведено характеристику уражень, властивих даній патології, основні лабораторні та інструментальні методи діагностики. Показано етапи лікування даної патології.

Ключові слова: ювенільна системна склеродермія, діагностика, лікування.

Juvenile system scleroderma: the problems of diagnostics and treatment (lecture)

V.V. Berezhnoy, T.V. Taranenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The article is devoted to the problems of diagnostics and medical tactics in a juvenile system scleroderma. The trigger factors of autoimmune process development, pathogenic mechanisms, clinical criteria of diagnostics, description of characteristic lesions, and the main laboratory and instrumental methods of diagnostics of this pathology are presented. The stages of treatment of this pathology are also elucidated.

Key words: juvenile system scleroderma, diagnostics, treatment.

Ювенільная системная склеродермия: проблемы диагностики и лечения (лекция)

V.V. Berezhnoy, T.V. Taranenko

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

Статья посвящена проблемам диагностики и лечебной тактики при ювенальной системной склеродермии. Показаны триггерные факторы развития аутоиммунного процесса, патогенетические механизмы и клинические критерии диагностики; приведена характеристика поражений при этой патологии, основные вспомогательные лабораторные и инструментальные методы диагностики.

Ключевые слова: ювенальная системная склеродермия, диагностика, лечение.

Склеродермія — системне захворювання сполучної тканини, що проявляється прогресуючим фіброзом шкіри, внутрішніх органів, судинною патологією, за типом облітеруючого ендартеріїту з поширеними вазоспастичними порушеннями. Група склеродермічних захворювань об'єднує різні патологічні нозологічні форми та синдроми, які виникають у результаті розповсюдженого порушення мікроциркуляції, локального або системного фіброзу шкіри та патологічних змін у внутрішніх органах.

Згідно з МКХ-10, ювенільні системні склеродермії (ЮССД) поділяють на:

М32.2. Системний склероз, викликаний ліками та хімічними з'єднаннями.

М34. Системний склероз.

М34.0. Прогресуючий системний склероз.

М34.1. Синдром CREST.

М34.8. Інші форми системного склерозу.

М34.9. Системний склероз неуточнений.

Ювенільна системна склеродермія — хронічне полісистемне захворювання з групи системних захворювань сполучної тканини, що розвивається у віці до 16 років та характеризується прогресуючими фіброзно-склеротичними змінами шкіри, опорно-рухового апарату, внутрішніх органів та вазоспастичними реакціями за типом синдрому Рейно.

Офіційні статистичні дані щодо захворюва-

ності дітей на склеродермію відсутні, але літературні дані свідчать про зростання кількості хворих та важкість даного патологічного процесу [1,2].

В основі патогенезу склеродермії лежить порушення мікроциркуляції з активацією, проліферацією ендотелію судин та гладком'язових клітин, потовщенням стінки та звуженням діаметра судин із деформацією капілярної сітки, стазом, що проявляється вторинним синдромом Рейно [5,7]. На тлі ураження стінки судин спостерігаються зміни внутрішньосудинних плазменних та клітинних властивостей крові: підвищення в'язкості крові, тенденція до гіперкоагуляції, пригнічення фібринолізу та агрегації формених елементів, що супроводжується ішемічними та некротичними локальними змінами [3]. Ураження ендотелію веде до активації гіперактивних фібробластів із підвищенням біосинтезом колагену та інших компонентів сполучної тканини і розвитком регіонального або генералізованого фіброзу. У подальшому специфічно трансформовані фібробласти можуть функціонувати в автономному режимі аутокринної стимуляції [4].

Натепер доведені генетичні підстави до виникнення склеродермії (виявлення у хворих на системну склеродермію генів гістосумісності HLA-системи A9, B8, B35, DR1, DR3, DR5, DR11, DR52 та C4A), зокрема часта асоціація з

антигенами HLA В 8 порівняно з популяцією, що виявляється при інших патологіях. Понад 90% хворих на системну склеродермію мають хромосомні порушення: порушення цілісності хроматид, наявність крайових фрагментів та кільцевих хромосом [24].

Тригерним фактором захворювання вважаються віруси (цитомегаловірус), охолодження, травми, стреси, ендокринні зсуви, хімічні токсичні речовини, окремі лікарські препарати. Окремі автори розповсюджену склеродермію вважають результатом пізнього прояву бореліозу (хвороба Лайма), що підтверджується виявленням антитіл до борелій Бургдорфера [5,13]. Вважається, що основну роль у патогенезі склеродермії відіграють імунологічні, ендокринні та обмінні порушення [4,5].

Клінічний перебіг склеродермії має тривалий, хронічний, проградієнтний характер із періодами ремісії та загострень залежно від екзогенних та ендогенних умов та чинників.

Виділення ювенільної склеродермії в окрему форму свідчить про специфіку клінічного перебігу даної патології у дитячому віці [6,7,15]. Вважається, що обмінні, неврологічні, ендокринні впливи при поєднанні з екзогенними чинниками у генетично спровокованих дітей викликають зміни у сполучній тканині організму хворого, що проявляється, передусім, патологічними змінами стінки судин, обумовлюючи формування порушення функції та трофіки окремих органів та систем. Саме ураження дрібних артерій, артеріол, капілярів є первинним при розвитку фіброзних змін шкіри, нирок, легенів, серця, кишкового тракту при системній склеродермії, що є першою ланкою в діагностиці даної патології. Першими уражуються базальна мембрана судин та ендотелій, далі спостерігається потовщення інтими, що супроводжується зменшенням внутрішнього діаметра судин, їх облітерацією [16,17]. При цьому порушується регуляція кровотоку, розвивається перша ознака захворювання – синдром Рейно. У процесі облітерації дрібних судин поглиблюється стан ішемії шкіри та внутрішніх органів. Окрім облітерації судин у розвитку ішемії органів певну роль відіграє судинний спазм, у розвитку якого беруть участь вазоактивні субстанції (ендотелін-1), дефіцит судиннорозширюючих нейропептидів, активація тромбоцитів зі збільшенням виділення тромбоцитарного фактору росту та наступною проліферацією фібробластів і синтезом колагену [8,12].

Клінічний перебіг системної склеродермії характеризується розповсюдженими вазоспастичними порушеннями (синдром Рейно), ураженням шкіри, суглобів, внутрішніх органів (залучення легень, серця, травного тракту, нирок) тощо [14].

Особливості клінічного перебігу ЮССД:

1. Довготривалий синдром Рейно.
2. Переважання вогнищевого ураження шкіри.
3. Суглобовий синдром із розвитком контрактур.
4. Малоклінічна вісцеральна патологія, яка переважно проявляється функціональними змінами з боку органів та систем.
5. Наявність вогнищ гіпер- та гіпопигментації.
6. Переважно хронічний перебіг захворювання.
7. Помірна активність аутоімунного запального процесу.
8. Можлива стійка ремісія захворювання без прогресування процесу.

Клінічні ознаки ювенільної системної склеродермії

Патологія судин проявляється у вигляді облітеруючої мікроангіопатії з розповсюдженими вазоспастичними порушеннями (синдром Рейно), які призводять до ішемізації окремих ділянок та розвитку порушення трофіки тканин. Вазоспазм розвивається під впливом холоду, емоційного стресу у вигляді чітких змін забарвлення пальців кистей, губ, підборіддя, кінчика носа, вух. На початку нападу ділянка має бліде забарвлення, потім, через декілька хвилини, стає синюватого-фіолетовою. Хворі відчувають похолодіння, оніміння, порушується чутливість. Після закінчення спазму шкіра стає рожевою або червоною, відчувається біль. Синдром Рейно – початковий, найчастіший симптом ЮССД. Вазоспастичні порушення розповсюджуються на кисті, стопи, у ділянках нижньої половини обличчя, можлива вісцеральна локалізація синдрому Рейно у вигляді вазоспастичних порушень у серці, легенях, нирках.

Ураження шкіри: набряк, індурація, атрофія, гіпер- або депігментація, алопеція, кальциноз. Ураження шкіри є основною діагностичною ознакою системної склеродермії та можуть локалізуватися на будь-якій ділянці тіла: на тулубі, обличчі, кінцівках, сідницях тощо. У результаті набряку тканин спостерігається маскоподібність обличчя, потім розвивається часткова атрофія тканин, ущільнення та натягнення шкіри, можуть спостерігатися телеангіоектазії.

Набряк та індурація шкіри кистей зі зменшенням рухової активності та розвитком контрактури (склеродактилія) притаманні ураженню верхніх кінцівок. На голові у ділянках ущільнення атрофуються потові залози, виникають вогнища алопеції.

Виразність ущільнення шкіри оцінюється пальпаторно за 4-бальною шкалою:

0 – ущільнення немає;

1 – ущільнення незначне;

2 – ущільнення помірне;

3 – ущільнення значне (шкіра не збирається в складку).

За тривалого перебігу хвороби під шкірою пальців можливе відкладання солей кальцію у вигляді вузликів (кальцинати), які добре виявляються при рентгенологічному або ультразвуковому обстеженні. При ювенільній системній склеродермії частіше спостерігається вогнищеве ураження шкіри, але подальше прогресування хвороби викликає загальне ураження шкіри, залучається вся шкіра тулуба. Іноді ознакою склеродермічного ураження шкіри стає зміна її кольору – ділянки гіпотагіперпигментації, «синдром брудної шкіри».

Залежно від поширення ураження шкіри виділяють лімітовану (при цій формі уражаються кисті та обличчя) та дифузну форму (процес розповсюджується на тулуб).

Зміни слизових оболонок у дітей спостерігаються рідко. У хворих виникають хронічний кон'юнктивіт, атрофічний риніт, стоматит.

Патологія суглобів спостерігається у дітей у вигляді поліартралгій, ранкової скутості, в основі яких лежить порушення складу зв'язкового апарату, шкіри з переродженням колагено-еластинової основи на фіброзну, ішемізацією навколосуглобових ділянок. Виділяють три варіанти суглобового синдрому при ЮССД: поліартралгії, склеродермічний поліартрит із переважанням фіброзно-індуративних змін, поліартрит із розвитком контрактур. У результаті локального ущільнення шкіри, сухожиль спостерігається пальпаторна крепітація в навколосуглобових ділянках, розвиток згинальних контрактур, ступінь важкості яких корелює з активністю та прогресуванням патологічного процесу.

На тлі судинно-трофічних порушень та патологічних змін у колагеновій структурі кісток можливий розвиток остеолізу, що не притаманне іншим дифузним захворюванням сполучної тканини та може бути діагностичною ознакою даної патології.

Клінічних ознак запального процесу (припухлість, підвищення термоактивності, деструкції суглобових поверхонь), рентгенологічних змін при ЮССД не виявляється, а їх наявність дозволяє припускати поєднаний аутоімунний патологічний процес (ЮССД+ЮРА).

Ураження м'язів у дітей може відбуватися у вигляді атрофії та незначної слабкості, пов'язаної з контрактурами та порушенням рухливості хворого.

Зміни з боку органів дихання при ЮССД, як і у дорослих, але зі значно меншою частотою, проявляються у вигляді інтерстиціального захворювання (фіброз легень) із поступовим розвитком легеневої гіпертензії. Клінічно при розвитку фіброзу легень виявляється задишка, кашель, слабкість. При аускультативній вислуховується розповсюджена двостороння крепітація в базальних відділах. При проведенні рентгенографії органів грудної порожнини спостерігаються ознаки «матового скла». Клінічні ознаки пневмофіброзу на початковій стадії незначні або відсутні, у той час як функціональні порушення вже є, тому навіть на початковій стадії фіброзу легень можна виявити зниження життєвої ємкості легень, а всім хворим з ЮССД показане планове проведення спірографії для оцінки стану легеневої системи хворих. При первинному ураженні судин легень також можливий розвиток первинної легеневої гіпертензії. При прогресуванні фіброзних змін у тканині легень можливе виникнення вторинної легеневої гіпертензії. При цьому задишка посилюється, при аускультативній вислуховується акцент та роздвоєння другого тону на легеневій артерії та над трьохстулковим клапаном.

В окремих випадках розвиток фіброзного переродження інтерстиціальної тканини легень, ознаки задишки, легеневої гіпертензії можуть бути первинною ознакою ЮССД, тому поставити діагноз у цьому випадку дуже важко.

Патологія шлунково-кишкового тракту при ЮССД проявляється у вигляді гіпотонії стравоходу з ознаками дисфагії (утруднення ковтання, порушення проходження їжі по стравоходу, особливо твердої). При горизонтальному положенні хворого в результаті атонії стравоходу спостерігається гастроєзофагальний рефлюкс із закиданням вмісту шлунка в стравохід та загрозою аспірації. Окрім цього на тлі гастродуоденального рефлюкса на слизовій оболонці стравоходу виникають подразнення в результаті дії кислого вмісту шлунка, ерозії, язви, що значно погіршує стан хворого. Пере-

родження гладкої мускулатури стравоходу у фіброзну тканину призводить до розвитку стриктури (звуження в нижній третині та розширення відділу над звуженням), що робить неможливим ковтання твердої їжі.

Склеродермічне ураження серцевого м'яза, обумовлене фіброзно-склеротичними змінами, які клінічно проявляються зміною скоротливої активності міокарда зі зниженням фракції викиду, порушеннями ритму та провідності. Ураження серця є провідною вісцеральною ознакою склеродермії та основною причиною синдрому раптової смерті. У разі фіброзного ураження коронарних судин може виникати непостійна стенокардія, особливо після фізичного навантаження.

Ураження нирок, згідно з морфологічним дослідженням, спостерігається у 15–30% хворих із ЮССД, є результатом склеродермічного ураження судин нирок і проявляється склеродермічною нефропатією у вигляді протеїнурії, гематурії, артеріальної гіпертензії, можливим розвитком ниркової недостатності. Розвиток швидкопрогресуючого гломерулонефриту, виникнення склеродермічного ниркового кризу свідчить про системний та швидко прогресуючий плин захворювання та робить важким прогноз даної патології.

Зміни нервової системи у дітей переважно проявляються у вигляді полінейропатій, обумовлених синдромом Рейно (периферійним вазоспазмом).

Полінейропатія виникає на тлі дистрофічних, ішемічних змін сполучнотканинного інтерстицію, мієлінової оболонки, осевого циліндра, носить прогресуючий тригемінальний сенсорний або сенсомоторний характер, має легкий перебіг.

Ураження щитовидної залози виникає у вигляді тиреоїдиту зі зменшенням функції щитовидної залози (тиреоїдит Хасимото), тому при вісцеральних ураженнях інших органів у хворих на ЮССД потрібне обстеження щитовидної залози.

Спеціальної класифікації ЮССД не існує, тому в клінічній практиці педіатрів використовується класифікація Н.Г. Гусевої (1975 р.), яка передбачає:

I. Варіант перебігу ЮССД:

1. Гострий (злюкисний), або швидко прогресуючий, який характеризується дифузним фіброзом шкіряних покривів, ураженням внутрішніх органів (фіброзні зміни легень), судинною патологією (склеродермічна нирка) у перші два роки захворювання.

2. Підгострий, або помірно прогресуючий, за якого переважають ознаки аутоімунного запалення у вигляді набряку шкіри, артриту, міозиту.

3. Хронічний, або повільно прогресуючий, перебіг характеризується переважанням судинної патології (синдром Рейно), яка супроводжується прогресуючою ішемією, із поступовим розвитком змін з боку шкіри та залучанням внутрішніх органів (ураження серця, легень, шлунково-кишкового тракту, нирок).

II. Стадії перебігу ЮССД:

- 1 стадія — початкова, коли вогнища ураження поодинокі;
- 2 стадія — генералізація, характеризується дифузним ураженням шкіри, залучанням у патологічний процес органів та систем;
- 3 стадія — термінальна, коли розвивається недостатність хоча б одного органу, який залучений у патологічний процес (легень, серця, нирок).

Деякі автори виділяють ступінь активності патологічного процесу:

- I — мінімальний;
- II — помірний;
- III — високий.

Діагностичні критерії

Для діагностики використовуються попередні діагностичні критерії ЮССД, запропоновані європейськими ревматологами (Pediatrics Rheumatology European Society 2004). Для встановлення діагнозу необхідні два великі та один малий критерій.

«Великі» критерії:

- склероз/індурація;
- склеродактилія (симетричне потовщення, ущільнення та індурація пальців);
- синдром Рейно.

«Малі» критерії:

- судинні: зміни нігтьового ложа за даними капіляроскопії, дигітальні виразки;
- гастроінтестинальні: дисфагія, гастроезофагальний рефлюкс;
- ниркові: нирковий фіброз;
- кардіальні: аритмія, серцева недостатність;
- легеневі: легеневий фіброз (за даними КТ та рентгенографії), порушення дифузії легень, легенева гіпертензія;
- скелетно-м'язові: згинальні сухожильні контрактури, артрит, міозит;
- неврологічні: нейропатія, синдром карпального каналу;

- серологічні: АНФ, специфічні антитіла (Scl-70, антицентромерні, РМ-Scl).

Лабораторна діагностика

Гематологічні порушення при ССД зазвичай невиразні, лише в окремих хворих мають місце імунгомопатії, підтверджуючи роль імунних зсувів у патогенезі хвороби.

1. У загальному аналізі крові відображаються неспецифічні зміни для основного захворювання, які свідчать про системний запальний процес: підвищення ШОЕ, гіпохромна анемія; реєструвалися поодинокі випадки гемолітичної анемії. Зміни лейкоцитарної формули можуть проявлятися як лейкоцитозом, так і лейкопенією. Підвищення ШОЕ спостерігається у 72% хворих та, зазвичай, відображає активність процесу. Виразна тромбоцитопенія з клінічними проявами за типом синдрому Верльгофа реєструвалася в поодиноких випадках.

2. Загальний аналіз сечі відображає стан ниркової дисфункції, а його зміни корелюють зі ступенем ураженням нирок при ЮССД.

3. Біохімічний аналіз крові не дає інформації про специфічні зміни, обумовлені основним захворюванням, а отримані зміни свідчать про вторинну патологію.

4. Імунологічні дослідження є інформативними, тому що при ЮССД спостерігається підвищення титрів антинуклеарних антитіл, що свідчить про наявність аутоімунного запального процесу, але титри їх нижчі, ніж при СЧВ. При ССД частіше спостерігається крапчастий та нуклеолярний тип імуофлюоресценції. Але особливе значення в наш час набуває виявлення склеродермоспецифічних аутоантитіл: антитіла до топоізомерази-1 (а/т Scl-70), які є маркером гострого перебігу та дифузної форми захворювання з дифузним ураженням шкіри; антицентромерні антитіла (АЦА), які переважно виявляються у хворих із лімітованою формою ЮССД (синдром CREST, кальциноз, хвороба Рейно, функціональні порушення стравоходу, склеродактилія, телеангіоектазії); специфічність методу становить 95%.

У окремих хворих (5–7%), переважно з підгострим перебігом хвороби, виявляють LE-клітини або нуклеофагоцити, що свідчить про ядерну патологію у даної групи хворих.

Антитіла до РНК-полімерази III виявляються переважно у хворих із дифузною формою ЮССД та при сполучених формах. Частота виявлення підвищення титрів вищезазначених аутоантитіл, їх діагностична цінність у дітей у наш час знаходиться на стадії вивчення.

При імуоелектрофоретичному дослідженні нерідко підвищені рівні імуноглобулінів IgG, рідше – JgA та IgM. У окремих хворих спостерігаються поліклональна гіпергаммаглобулінемія або ознаки моноклональної гамопатії.

Ревматоїдний фактор (РФ) виявляється переважно в низькому та середньому титрі; високий рівень РФ частіше визначається при асоціації ССД із синдромом Шегрена.

Частота виявлення циркулюючих імунних комплексів становить 30–80% і відображає активність патологічного процесу.

Рівень комплементу (загального та С3-фракції) у хворих на ССД зазвичай у межах норми, зниження С3-фракції відмічається в окремих хворих при ураженні нирок та значній імунологічній активності хвороби.

Підвищення рівня фібриногену, церулоплазміну, серомукоїду, інших гострофазових білків є неспецифічним, але відображає активність запалення та може поряд із ШОЕ та С-реактивним білком враховуватися при визначенні активності процесу.

Морфологічне дослідження біоптату шкіри має значну інформативність навіть на ранніх стадіях захворювання. При вивченні стану біоптату шкіри характерними склеродермічними ознаками є наявність запальної мононуклеарної інфільтрації, яка найбільше виражена в глибоких шарах дерми та навколо судин, с наступним розвитком фіброзу та склерозу дерми з атрофією епідермісу та придатків шкіри, фіброзом та облітерацією судин малого діаметра. При вивченні біоптату м'язів виявляються ознаки дегенерації, фіброзу та атрофії, збільшення маси інтерстиціальної сполучної тканини.

Ультразвукове дослідження судин з використанням ефекту Доплера – інформативний метод, який дозволяє вивчити швидкість кровотоку в артеріях та венах, архітектоніку судинної стінки, ступінь стенозу судин. Ураження дрібних артерій, артеріол, капілярів є первинним при розвитку фіброзних змін шкіри, нирок, легнів, серця, кишкового тракту при системній склеродермії, що є першою ланкою в діагностиці даної патології. Тому вивчення стану стінки судин та кровообігу в окремих ділянках є раннім та перспективним діагностичним методом.

Капіляроскопія виявляє патологічні зміни капілярів нігтьового ложа у вигляді розширення та звивистості, крайової редукції (відсутність наявності кровотоку, «аваскулярні» поля), що суттєво допомагає у ранньому встановленні діагнозу.

При неодноразовій повторній капіляроскопії виявляється специфічна закономірність розвитку ураження капілярів. На ранній стадії захворювання спостерігається розширення діаметра судин, у подальшому — редукція капілярів, виникнення безсудинних полів. За даними літератури встановлена кореляція між капіляроскопічними змінами та активністю, тривалістю хвороби і вісцеральною патологією при ЮССД.

Сучасні уявлення щодо лікування хворих на ЮССД

Досі не розроблено досконалої схеми етіопатогенетичного лікування ЮССД. При призначенні лікування ЮССД необхідно дотримуватися наступних принципів: процес лікування має бути тривалим, іноді довічним, та враховувати клінічну форму, активність хвороби, ступінь залучення в процес внутрішніх органів.

При лікуванні ЮССД застосовують наступні групи препаратів:

- антифіброзні препарати (D-пеніциламін (Купреніл));
- імунодепресанти (циклофосфан, метотрексат, азатиоприн);
- глюкокортикостероїдні гормони;
- нестероїдні протизапальні препарати (диклофенак натрію, ібупрофен, мелоксикам у вікових дозах;
- амінохінолонові препарати (делагіл, плаквеніл);

Серед інших медикаментозних засобів з потенціальною здатністю припиняти фіброзоутворення також можна відмітити рекомбінантний γ -інтерферон.

З метою корекції судинних розладів (покращення реологічних властивостей крові, посилення мікроциркуляції) призначаються наступні групи препаратів:

- блокатори кальцієвих каналів (при виразному синдромі Рейно): ніфедипін (коринфар);
- антиагреганти (пентоксифілін, трентал);
- інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл, лізиноприл);
- ангіопротектори (продектин).

Ряд авторів вказує на позитивний ефект лікування судинно-трофічних порушень при застосуванні мадекасолу (активна речовина — екстракт *Centella asiatica*) — препарат покращує трофіку тканин, стимулює біосинтез колагену, покращує пластичність судинної стінки. Недоліком препарату є вікове обмеження — його можна застосовувати дітям лише старше дванадцяти років.

Препарати стабілізованого простагландину E1 (вазопрастан, альпростаділ) застосовуються лише при важких судинних розладах при ССД з виразково-некротичними змінами шкіри, оскільки препарат досить складний для введення та має ряд місцевих і загальних побічних ефектів (анафілактичні реакції, ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту тощо).

Місцеве лікування (мазі, гелі) — траумель, мадекасол, нафталанове масло — постійно.

Також позитивний ефект спостерігається при поєднанні базисної терапії та санаторно-курортного лікування (Клінічний протокол санаторно-курортного лікування дітей з системною склеродермією згідно Додатку до наказу МОЗ №364 від 28-05-2009): кліматотерапія — аеротерапія, повітряні, сонячні ванни, морські купання, бальнеопелюїдотерапія; радонові ванни; тепло терапія; масаж; апаратна фізіотерапія — електрофорез лідази, ронідази, діадинамотерапія, магнітотерапія, вакуум-фонофорез.

Позитивного ефекту від проведеної терапії при ЮССД можна досягти лише завдяки комбінації базисних лікарських середників та еферентних методів лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бережний В. В. Педіатрія : національний підручник : у 2 т. / В. В. Бережний; Національна медична академія ім. П.Л. Шупика. — Київ, 2013. — С. 867—875.
2. Болотная Л. А. Новое в патогенезе и терапии ограниченной склеродермии / Л. А. Болотная, Ф. Б. Шахова, И. М. Сербина // Вестник дерматол. венерол. — 2004. — № 2. — С. 31—34.
3. Бутов Ю. С. Некоторые аспекты патогенеза, клиника и терапия склеродермии / Ю. С. Бутов, Р. Т. Тогузов // Российский журн. кожн. и вен. бол. — 2002. — № 4. — С. 15—19.
4. Вибрані питання дитячої кардіоревматології. Посібник / за ред. проф. О. П. Волосовця; соавтори : І. Д. Савво. — Київ-Харків, 2006. — 246 с.
5. Гусева Н. Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение / Н. Г. Гусева // Российский журн. кож. и вен. бол. — 2002. — № 4. — С. 5—15.
6. Детская кардио-ревматология. Монография / Приходько В. С., Гончар М. А., Лисиков Я. Е. [и др.]. — Киев : Здоров'я, 2005. — 519 с.
7. Детская ревматология: руководство для врачей / под ред. А. А. Барановой, Л. К. Баженовой. — Москва : Медицина, 2002. — 336 с.
8. Довжанский С. И. Клинико-иммунологические параллели при ограниченной и системной склеродермии / С. И. Довжанский // Российский журн. кожн. и вен. бол. — 2002. — № 4. — С. 26—29.
9. Караулов А. В. Клиническая иммунология и алергология : учебное пособие / А. В. Караулов. — Москва : Медицина, 2002. — 651 с.
10. Кардіологія дитячого і підліткового віку : посібник / за ред. акад. АН ВШУ проф. П. С. Мощича, проф. Ю.В. Марушка; соавт. : М. М. Коренев, Л. Ф. Богмат, Г. М. Костюріна, О. М. Носова. — Київ: Вища школа, 2006. — 422 с.

11. Комплексное лечение ограниченной склеродермии / Б. В. Пинегин, Я. И. Тельнюк, А. Н. Ильинская [и др.] // Физиология и патология иммунной системы. — 2004. — № 11. — С. 24—26.
12. Коробейникова Э. А. Клинические аспекты ограниченной склеродермии / Э. А. Коробейникова, Л. М. Мартынова, А. В. Анисимова // Рос. журн. кожн. и вен. бол. — 2004. — № 3. — С. 27—29.
13. Потекаев Н. С. Болезнь Лайма и обусловленные ею поражения кожи / Н. С. Потекаев, Н. Н. Потекаев // Вестник дерматол. и венерол. — 2006. — № 6. — С. 3—9.
14. Приходько В. С. Детская кардиоревматология / Приходько В. С. — Київ : Здоров'я, 2005. — 520 с.
15. Прохоров Е. В. Ревматология детского возраста / Е. В. Прохоров, А. П. Волосовец. — Донецк : Регина, 2006. — 134 с.
16. Романова Н. В. Клинико-иммунологическая характеристика кожного синдрома у больных различными формами красной волчанки, склеродермии и системных васкулитов : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Романова. — Ярославль, 2001. — 15 с.
17. Скрипкин Ю. К. Поражения кожи при болезнях соединительной ткани / Ю. К. Скрипкин, Т. А. Главинская // Кожные и венерические болезни : руководство для врачей : в 2 т. — Т. 2 / под ред. Ю. К. Скрипкина. — Москва : Медицина, 1999. — С. 481—493.
18. Хаитов Р. М. Иммунология / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатъев, И. Г. Сидорович. — Москва : Медицина, 2000. — 315 с.
19. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma / Pope J. E., Bellamy N., Seibold J. R. [et al.] // Arthr Rheum. — 2001. — Vol. 44 (6). — P. 1351—1358.
20. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis / Thompson A. E., Shea B., Welch V. [et al.] // Arthritis Rheum. — 2001. — Vol. 44 (8). — P. 1841—1847.
21. Sattar M. A. Penicillamine in systemic sclerosis: a reappraisal / M. A. Sattar, R. T. Guindi, T. N. Sugathan // Clin. Rheumatol. — 1990. — Vol. 9 (4). — P. 517—522.
22. Scleroderma en coup de sabre with central nervous system and ophthalmologic involvement: treatment of ocular symptoms with interferon gamma / Obermoser G., Pfausler B. E., Binder D. M., Sepp N. T. // J. Am. Acad. Dermatol. — 2003. — Vol. 49 (3). — P. 543—546.
23. Steen V. D. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival / V. D. Steen, T. A. Medsger // Arthritis Rheum. — 2001. — Vol. 44 (12). — P. 2828—283.
24. Steen V. D. Treatment of Systemic Sclerosis / V. D. Steen // Am. J. Clin. Dermatol. — 2001. — Vol. 2 (5). — P. 315—325.
25. Treatment of atrophies secondary to trilinear scleroderma en coup de sabre by autologous tissue cocktail injection / Oh C. K., Lee J., Jang B. S. [et al.] // Dermatol. Surg. — 2003. — Vol. 29 (10). — P. 1073—1075.

Сведения об авторах:

Бережной Вячеслав Владимирович — д.мед.н., проф. каф. педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-16-70.

Тараненко Т.В. — каф. педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-16-70.

Статья поступила в редакцию 27.02.2017 г.

ВНИМАНИЕ!

Изменения в оформлении списка литературы

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

Примеры оформления литературных источников

Журнальная публикация

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

Книга

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

Глава в книге

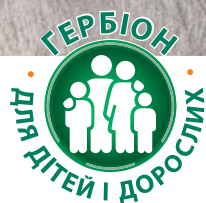
Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название раздела (главы). В кн. Автор книги. Название книги. Под ред. Фамилия СС. Город: Издательство: 256.

Интернет-ресурс

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

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

КОЛИ
ПОЧИНАЄТЬСЯ
КАШЕЛЬ -
МАМА ПЕРШОЮ
ПРИХОДИТЬ НА
ДОПОМОГУ



Гербіон®

ЕФЕКТИВНІСТЬ ІЗ ПЕРШИХ ДНІВ КАШЛЮ

- Гербіон ісландський мох заспокоює сухий подразливий кашель
- Гербіон плющ розріджує мокротиння та сприяє відкашлюванню

ТОВ "КРКА УКРАЇНА", вул. Старонаводницька, 13, секція В-Г, офіс 127,
а/с 42, 01015, м. Київ, тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67,
e-mail: Info.ua@krka.biz, www.krka.ua

www.herbion.ua

 KRKA

Наші високі технології та
знання для створення
ефективних та безпечних
препаратів найвищої якості.

Інформація про лікарський засіб. Призначена для професійного використання медичними та фармацевтичними працівниками.
Гербіон сироп плюща. Склад: 1 мл сиропу містить 7 мг сухого екстракту листя плюща. Лікарська форма. Сироп. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях. Відхаркувальний засіб. Код АТС R05C A16. Показання для застосування: гострі запальні захворювання дихальних шляхів, симптоматичне лікування хронічних запальних захворювань бронхів. Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Побічні ефекти: дуже рідко – нудота, алергічна реакція. Гербіон сироп ісландського моху. Склад: 1 мл сиропу містить 6 мг густого екстракту ісландського моху. Лікарська форма. Сироп. Фармакотерапевтична група. Засоби, які пригнічують кашльовий рефлекс, окрім комбінацій з відхаркувальними засобами. Код АТС R05D. Показання для застосування: сухий, подразливий кашель та захриплість сухість слизових; оболонки; сильне навантаження на голосові зв'язки. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-яких допоміжних речовин. Побічні ефекти. У поодиноких випадках можуть виникнути алергічні реакції.

УДК 616.23/24-002+615.33-053.2

Nataša Uranič, Breda Barbič–Žagar

Эффективность и безопасность препарата Гербион сироп плюща у пациентов с кашлем при остром бронхите

Любляна, Словения

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.7(87):29-34

Цель: сравнить показатели эффективности и безопасности препарата Гербион сироп плюща и препарата с аналогичным составом у пациентов с кашлем при остром бронхите.

Материалы и методы. В рандомизированное открытое параллельное сравнительное многоцентровое исследование было включено 126 пациентов. 63 пациента были рандомизированы в группу приема препарата сравнения, остальные 63 пациента — в группу приема препарата Гербион сироп плюща. Оба препарата принимались перорально в течение 7 дней в соответствии с установленным режимом дозирования: каждый день по 5 мл сиропа три раза в день. Оценка эффективности и безопасности проводилась по истечении 7 дней терапии. Помимо этого, на 4-й и 14-й день терапии (через неделю после окончания терапии) была проведена оценка безопасности и переносимости.

Результаты. Облегчение кашля наблюдалось у 98,4% пациентов, принимающих Гербион, и у 96,8% пациентов, принимающих препарат сравнения. Статистически значимой межгрупповой разницы не было (точный тест Фишера; $p=1,00$, нижний предел 95% доверительного интервала 3,8%). Полное исчезновение кашля отмечалось у 16,1% пациентов из группы приема препарата Гербион и у 11,1% пациентов из группы приема препарата сравнения. Оба препарата значительно ($p<0,001$) снижали частоту и степень тяжести кашля по сравнению с исходными показателями. Точечные оценки среднего изменения частоты кашля при приеме препарата Гербион сироп плюща и препарата сравнения составили 2,03 и 1,86 соответственно; точечные оценки степени тяжести кашля при приеме препарата Гербион сироп плюща и препарата сравнения составили -43,6 мм и -42,9 мм, соответственно. Статистически значимой разницы между двумя группами не было. Оба препарата имели хорошую переносимость. Побочные реакции наблюдались у 1,6% пациентов в группе приема препарата сравнения и 3,2% в группе приема препарата Гербион. Разница не являлась статистически значимой.

Выводы. Гербион сироп плюща продемонстрировал такую же эффективность и безопасность при лечении кашля у пациентов с острым бронхитом, как и препарат сравнения.

Ключевые слова: острый бронхит, продуктивный кашель, отхаркивающее средство, сироп плюща, *Hedera helix* (плющ обыкновенный).

Efficacy and safety of Herbion ivy surup in patients with cough in acute bronchitis

Nataša Uranič, Breda Barbič–Žagar

Ljubljana, Slovenia

The purpose of the study was to compare the efficacy and safety of Herbion ivy syrup with a product having a similar composition in patients with cough in acute bronchitis.

Materials and methods: 126 patients were included in the randomized, open, parallel, comparative, multicentre study. 63 patients were randomized to receive the reference product, another 63 patients used Herbion ivy syrup. Both products were taken orally for 7 days in accordance with the established dosage regimen every day — 5 ml of syrup three times a day. Efficacy and safety appraisal was performed after 7 days of therapy. In addition, on the 4th and 14th day of therapy (one week after the end of therapy), a safety and tolerability assessment was performed.

Results: Cough relief was observed in 98.4% of patients taking Herbion and in 96.8% of patients taking the reference product. There was no statistically significant intergroup difference (Fisher's exact test, $p=1.00$, lower limit of 95% confidence interval, 3.8%). The total disappearance of cough was noted in 16.1% of patients in Herbion group and 11.1% in the reference group. Both products significantly ($p<0.001$) lowered the frequency and severity of cough compared to baseline. The point estimates of the mean change in the frequency of cough when taking Herbion ivy syrup and the reference product were 2.03 and 1.86, respectively; the point estimates of the severity of cough with the intake of Herbion syrup ivy and the reference product were -43.6 mm and -42.9 mm, respectively. There was no statistically significant difference between the two groups. Both products had the good tolerability. Adverse reactions were observed in 1.6% of patients in the group receiving the reference products and 3.2% in Herbion group. The difference was not statistically significant.

Conclusions: Herbion ivy syrup has demonstrated the same efficacy and safety in the treatment of cough in patients with acute bronchitis as the reference product.

Keywords: acute bronchitis, productive cough, expectorant, ivy syrup, *Hedera helix*.

Ефективність і безпека препарату Гербіон сироп плюща у пацієнтів з кашлем при гострому бронхіті

Nataša Uranič, Breda Barbič–Žagar

Любляна, Словенія

Мета: порівняти показники ефективності і безпеки препарату Гербіон сироп плюща і препарату, що має аналогічний склад, у пацієнтів із кашлем при гострому бронхіті.

Матеріали і методи. У рандомізоване відкрите паралельне порівняльне багатоцентрове дослідження було включено 126 пацієнтів. 63 пацієнти були рандомізовані в групу прийому препарату порівняння, 63 пацієнти — в групу прийому препарату Гербіон сироп плюща. Обидва препарати приймалися перорально протягом 7 днів відповідно до встановленого режиму дозування: щодня по 5 мл сиропу тричі на день. Оцінка ефективності та безпеки проводилася після закінчення 7 днів терапії. Оцінка безпеки і переносимості проводилася на 4-й і 14-й день терапії (через тиждень після закінчення терапії).

Результати. Полегшення кашлю спостерігалось у 98,4% пацієнтів, що приймали Гербіон, і у 96,8% пацієнтів, що приймали препарат порівняння. Статистично значущої міжгрупової різниці не виявлено (точний тест Фішера; $p=1,00$, нижня межа 95% довірчого інтервалу — 3,8%). Повне зникнення кашлю відбулося у 16,1% пацієнтів, що приймали препарат Гербіон, і у 11,1% пацієнтів з групи прийому препарату порівняння. Обидва препарати значно ($p<0,001$) знижували частоту і ступінь важкості кашлю порівняно з вихідними показниками. Точкові оцінки середньої зміни частоти кашлю при

приёмы препарата Гербион сироп плюща и препарату порівняння склали 2,03 і 1,86, відповідно; точкові оцінки ступеня важкості кашлю при прийомі препарату Гербион сироп плюща і препарату порівняння склали -43,6 мм і -42,9 мм відповідно. Статистично значущої різниці між двома групами не було. Обидва препарати мали хорошу переносимість. Побічні реакції спостерігалися у 1,6% пацієнтів у групі прийому препарату порівняння та у 3,2% в групі прийому препарату Гербион. Різниця не була статистично значущою.

Висновки. Гербион сироп плюща продемонстрував таку саму ефективність і безпеку при лікуванні кашлю у пацієнтів з гострим бронхітом, як і препарат порівняння.

Ключові слова: гострий бронхіт, продуктивний кашель, відхаркувальний засіб, сироп плюща, *Hedera helix* (плющ звичайний).

Введение

Уже несколько столетий известно о лечебном действии растения *Hedera helix* (плющ) при заболеваниях дыхательных путей [1]. Лекарственный препарат на основе сухого экстракта листьев плюща используется для лечения продуктивного кашля в качестве отхаркивающего средства [2]. Сухой экстракт листьев плюща имеет комплексный состав. Он содержит 2–6% тритерпеновых сапонинов, главным образом гедеракозид С, и альфа-гедерин, небольшое количество других сапонинов (гедерасапонины В, D, F, G, E, H и I), флавоноидные гликозиды, а также компоненты эфирного масла [3–5]. Благодаря такому составу сухой экстракт листьев плюща обладает комплексным действием: отхаркивающее (обусловлено секретолитическими и муколитическими свойствами) и спазмолитическое (обусловлено бронхоспазмолитической активностью) [2,5]. Результаты многочисленных клинических исследований подтвердили эффективность и очень хорошую переносимость разных лекарственных форм препарата [6–8].

Целью исследования является оценка и сравнение показателей эффективности и безопасности препарата Гербион сироп плюща и препарата с аналогичным составом у пациентов с кашлем при остром бронхите.

Материал и методы исследования

Обе лекарственные формы, содержащие сухой экстракт листьев плюща, были исследованы для сравнительной оценки эффективности и безопасности двух препаратов. Для исследования эффективности применения препаратов плюща при кашле с повышенной секрецией мокроты и без таковой были отобраны пациенты с острым воспалением трахеобронхиального дерева. В исследование было включено всего 126 пациентов: 63 пациента принимали препарат сравнения и 63 пациента — препарат Гербион сироп плюща (исследуемый препарат).

В данной статье мы использовали только анализ в соответствии с назначенным лечением, в который было включено 125 пациентов. У одного пациента показатели эффективности

не оценивались, поскольку он принимал сопутствующую терапию, не разрешенную при проведении исследования.

Критерии включения: пациенты с острым бронхитом (трахеобронхитом), сопровождающимся кашлем, с оценкой в 3 балла или больше по шкале частоты кашля в дневное время (0 — отсутствие кашля, 1 — единичные кашлевые толчки, 2 — редкий кашель в течение дня, 3 — частый кашель, не влияющий на дневную активность, 4 — частый кашель, снижающий дневную активность, 5 — тяжелый кашель, невозможность вести обычную активность); пациенты обоих полов, от 18 до 65 лет, затруднение отхаркивания мокроты, наблюдающееся не более чем за 2 дня до включения в исследование; использование соответствующего метода контрацепции женщинами детородного возраста и подписанное информированное согласие.

Критериями исключения являлись: наличие синусита, беременность и лактация, прием определенных системных препаратов, гиперчувствительность к экстракту плюща, тяжелые заболевания дыхательной системы, патологические клинические состояния (злокачественные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени, почек и т.д.), клинически значимые изменения лабораторных показателей и показателей рентгенографии органов грудной клетки, употребление алкоголя, наркотиков, отказ пациента принимать участие в исследовании или участие пациента в другом исследовании в последние 15 дней до включения в данное исследование.

Исследование было рандомизированным, открытым, параллельным, сравнительным и многоцентровым. Пациенты были разделены на две группы в соответствии со схемой рандомизации: пациенты одной группы принимали препарат сравнения, пациенты другой группы — Гербион сироп плюща (исследуемый препарат). Исследуемые препараты имели аналогичный состав: в состав обоих препаратов входит сухой экстракт листьев плюща (*Hedera helix* L., *folium*) (5–7,5:1), 7 мг. Оба препарата принимались перорально в течение 7 дней

в соответствии с установленным режимом дозирования: каждый день по 5 мл сиропа три раза в день, в соответствии с информационными документами по практическим рекомендациям. Оценка эффективности и безопасности проводилась по истечении 7 дней терапии. Помимо этого, на 4-й и 14-й день терапии (через одну неделю после окончания терапии) была проведена оценка переносимости с помощью телефонного опроса.

Первичная конечная точка оценки эффективности (процент пациентов с ответом на терапию) является одним из наиболее значимых параметров для оценки эффективности препарата в клинической практике. Ее использовали в подобных исследованиях показаний к применению [6–8]. Первичная конечная точка оценки эффективности обозначает процент пациентов с позитивной динамикой кашля (улучшение или исчезновение) в конце исследования (% ИНСО) и оценивалась с помощью категориальной шкалы симптомов кашля (табл. 1). Эффективное лечение определялось исследователями оценкой 3 или 4 по данной шкале. % ИНСО был рассчитан статистиком на основании состояния пациентов по окончании терапии.

Были исследованы такие вторичные конечные точки: изменения частоты кашля (CFRC) и степени его тяжести (CSEVC) в конце исследования по сравнению с исходными показате-

лями, а также процент пациентов с положительной тенденцией в изменении цвета мокроты (% ISPCL) и ее консистенции (% ISPCN) в конце терапии. Для оценки частоты кашля применялась 6-балльная категориальная шкала (от 0 до 5 баллов). Для оценки степени тяжести кашля использовалась визуально-аналоговая шкала (ВАШ). Она представляет собой отрезок линии длиной 100 мм с фразой «нет симптомов» с левой стороны и фразой «максимальная степень тяжести симптома» — с правой стороны. Исследователи оценивали характеристики мокроты с помощью оценочной шкалы после ее изучения. Для оценки цвета мокроты использовались следующие характеристики: бесцветная, белая, желтая и зеленая. Для оценки консистенции мокроты использовались такие показатели: жидкая, полувязкая, вязкая. % ISPCL и ISPCN оценивались только у пациентов, у которых на исходном уровне наблюдалось выделение мокроты.

Для оценки показателей безопасности применялись опрос и физический осмотр. В конце исследователь давал общую оценку переносимости. Общая переносимость оценивалась как: неудовлетворительная (нежелательные реакции, которые приводят к прекращению терапии), удовлетворительная (обратимые нежелательные реакции умеренной степени тяжести, которые обычно не требуют отмены исследуемого препарата), хорошая (незначительные нежелательные реакции, не требующие отмены препарата) или очень хорошая (не отмечаются нежелательные реакции).

Главной целью исследования было продемонстрировать, что исследуемый препарат не уступает препарату сравнения в показателях эффективности лечения (например, соотношение успешно излеченных пациентов), а также сравнить показатели безопасности обоих препаратов. Для достижения конечных целей исследования применялись различные статистические методы. Точный критерий Фишера применялся для сравнения первичной эффективности в группах с целью проверки гипотезы, что исследуемый препарат по показателям эффективности не уступает препарату сравнения. Не меньшая эффективность определялась нижним пределом 95% доверительного интервала, поскольку межгрупповая разница в показателях эффективности лечения составляла больше (была менее отрицательной), чем -15%. Для определения вторичных конечных точек оценки безопасности CSEVC

Таблица 1

Шкала улучшения/ухудшения симптомов кашля

Категория	Балл
Полное исчезновение симптомов (в течение недели терапии или по окончании 1-й недели терапии — пациент получает 0 баллов в конце лечения по шкале оценки частоты кашля в дневное время)	4
Улучшение симптоматики (симптомы присутствуют, однако наблюдается положительная динамика в изменении частоты кашля, объема и вязкости мокроты; симптомы причиняют меньше беспокойства пациенту в течение недели терапии или после ее завершения; пациент получает меньшее количество баллов по шкале оценки частоты кашля в дневное время в конце терапии, чем на исходном уровне)	3
Отсутствие изменений/улучшения симптоматики (симптомы остаются без изменений с момента первой консультации до момента окончания 1-й недели терапии; общее состояние пациента без изменений — пациент получает такое же количество баллов по шкале оценки частоты кашля в дневное время в конце терапии, как на исходном уровне)	2
Ухудшение симптоматики по окончании терапии (симптомы ухудшились в течение терапии или после ее завершения — пациент получает большее количество баллов по шкале оценки частоты кашля в дневное время в конце терапии, чем на исходном уровне)	1

Таблица 2

Демографические данные в группах исследуемого препарата и препарата сравнения

Пациент	Гербион сироп плюща	Препарат сравнения	Всего	p (межгрупповая разница)
Возраст (лет)	38,2±12,2	39,4±12,5	39,4±12,8	0,609
Пол,%	Муж	34,9	40,5	0,276
	Жен	54	59,5	
Масса (кг)	75,38±11,75	73,17±11,87	74,28±11,28	0,296
Рост (см)	171,94±8,08	169,57±7,97	170,75±8,08	0,101

и CFRC применялись тесты Стьюдента, в то время как для определения % ISPCL и ISPCN — критерий хи-квадрат. Частота возникновения нежелательных реакций в группах (общая частота нежелательных реакций) анализировалась с помощью критерия хи-квадрата. Оценка общей переносимости анализировалась с помощью точного критерия Фишера.

Результаты

В отборе для исследования принимали участие 128 пациентов. Два пациента не прошли отбор. Один пациент был исключен по причине сопутствующей терапии антибиотиками (усугубление заболевания). Результаты представляют статистический анализ пациентов в соответствии с назначенным лечением и включают 125 пациентов — 63 в группе препарата сравнения и 62 в группе исследуемого препарата.

Средний возраст участников исследования составил 39,4 года; в нем принимали участие 59,5% женщин и 40,5% мужчин. Средняя масса тела составила 74,28±11,82 кг, средний рост — 170,75±8,08 см. Статистически значимой разницы в демографических данных в сравниваемых группах не было (табл. 2).

При сравнении исходных демографических данных, данных о состоянии здоровья, сопутствующих заболеваний и привычек не обнаружено статистически значимой разницы между группами, благодаря чему их можно считать сопоставимыми по показателям эффективности. Кроме того, как показал анализ оценки терапевтического эффекта препаратов, группы имели похожие исходные показатели симптомов респираторного заболевания. Статистически значимой разницы в исходных показателях популяции не было.

Первичная конечная точка оценки эффективности (% ИНСО)

Анализ первичной конечной точки оценки эффективности ясно показал, что оба вида терапии являются высокоэффективными при лечении кашля. По окончании терапии 98,39% пациентов в группе исследуемого препарата и

96,83% в группе препарата сравнения продемонстрировали улучшение динамики кашля (рис. 1). Статистически значимой разницы между двумя видами терапии не было (точный тест Фишера; $p=1,00$, нижний предел 95% доверительного интервала — 3,8%).

Полное исчезновение кашля наблюдалось у 11,11% пациентов в группе препарата сравнения и 16,13% пациентов в группе исследуемого препарата.



Рис. 1. Процентное соотношение пациентов с улучшением динамики кашля или исчезновением кашля — межгрупповое сравнение

Вторичные конечные точки оценки эффективности

Изменение частоты кашля (CFRC)

В обеих группах частота кашля изменялась: с частого кашля, снижающего дневную активность, на единичные кашлевые толчки, не влияющие на дневную активность. Конечная точка означает среднее изменение частоты кашля по 6-балльной категориальной шкале на исходном уровне и после лечения. Показатели средних значений CFRC исследуемого препарата и препарата сравнения составили 2,03±0,96 и 1,86±0,86 соответственно (рис. 2). Средняя разница между двумя исследуемыми препаратами составила 0,175 балла в пользу препарата Гербион сироп плюща ($p=0,284$, 95% доверительный интервал 0,147–0,497). Статистически



Рис. 2. Среднее снижение частоты кашля (в баллах) — межгрупповое сравнение

значимой разницы между двумя видами терапии не было.

Средний балл частоты кашля в конце терапии в группе препарата сравнения и исследуемого препарата составил 1,76 и 1,65, соответственно. Оба вида терапии значительно снижали частоту кашля по сравнению с исходными показателями ($p < 0,001$).

Изменение степени тяжести кашля (CSEVC)

Препараты также способствовали значительно положительному изменению степени тяжести кашля по сравнению с начальным уровнем. CSEVC измерялось с помощью ВАШ. Средний показатель степени тяжести кашля в конце лечения составил 20,2 мм в группе приема препарата сравнения и 19,7 мм в группе приема препарата Гербион. Точечные оценки в конце терапии составили -43,62 мм в группе приема Гербиона и -42,90 мм в группе приема препарата сравнения (рис. 3). Разница между препаратами составила 0,72 мм в пользу препарата Гербион сироп плюща ($p = 0,854$; 95% доверительный интервал 8,5–17,06).

Оба вида терапии существенно снижали степень тяжести кашля по сравнению с исходными показателями ($p < 0,001$), статистически значимой разницы между ними не было.

Процентное соотношение пациентов с положительной динамикой изменения цвета мокроты (% ISPCL) и ее консистенции (% ISPCN)

Распространенность мокроты при кашле, составляющая 80% на начальном уровне, снизилась до показателя ниже 50% в обеих груп-

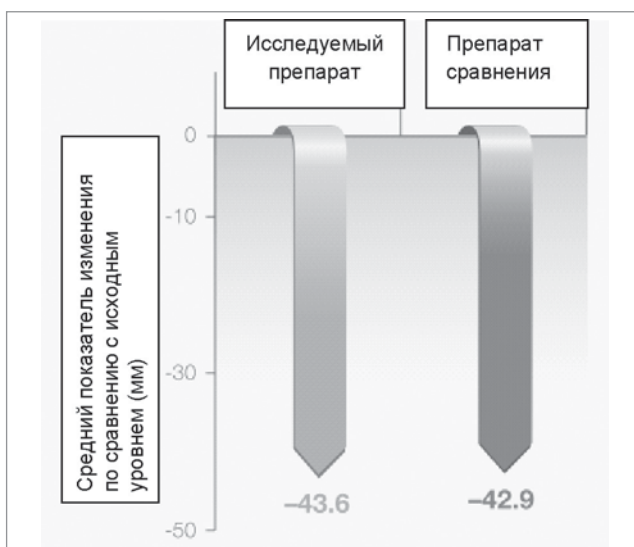


Рис. 3. Изменение показателей степени тяжести кашля — межгрупповое сравнение

пах. Оба вида терапии приводили к значительным улучшениям показателей цвета и консистенции мокроты по сравнению с исходным уровнем. Обе конечные точки продемонстрировали, что статистически значимой разницы между двумя видами терапии нет.

В среднем у 69,1% пациентов наблюдалась положительная тенденция в изменении цвета мокроты. В группе приема препарата Гербион 77,8% пациентов продемонстрировали положительную тенденцию в изменении цвета мокроты, в группе препарата сравнения доля таких пациентов составила 60,7% (рис. 4). Разница между двумя видами терапии была незначительной в пользу Гербиона (критерий Пирсона, $p = 0,065$). Распределение 57 пациентов с положительной динамикой изменения характеристик мокроты в конце терапии по категориям цвета мокроты было практически одинаковым в обеих группах (критерий Пирсона, $p = 1,000$).

Положительные изменения консистенции мокроты отмечались у 89,1% пациентов. В группе приема исследуемого препарата положительные изменения консистенции наблюдались у 94,4% пациентов, в группе приема препарата сравнения — у 83,9% пациентов (рис. 4). Значимой разницы между двумя видами лечения не было (критерий Пирсона; $p = 0,124$). Распределение 57 пациентов с положительной динамикой изменения характеристик мокроты в конце терапии по категориям консистенции мокроты было практически одинаковым в обеих группах (критерий Пирсона, $p = 0,245$).

Безопасность

Количество нежелательных реакций было относительно небольшим. Кроме того, оценка общей переносимости показала почти 100% переносимость, т.е. у пациентов не наблюдалось случаев плохой переносимости препаратов. Статистической разницы не обнаружено. Количество нежелательных явлений в общей популяции составило 2,4%. Было зафиксировано

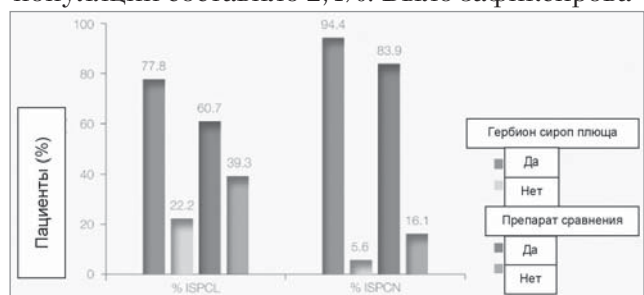


Рис. 4. Процентное соотношение пациентов с положительной динамикой изменения цвета и консистенции мокроты — межгрупповое сравнение

но четыре случая нежелательных реакций у троих пациентов. Все нежелательные явления были отнесены к нежелательным реакциям (НР). Общее число случаев НР составило 1,6% в группе приема препарата сравнения и 3,2% — в группе приема препарата Гербион сироп плюща. Разница не была статистически значимой (точный тест Фишера; $p=1,00$). У двух пациентов наблюдалась кожная сыпь, у одного из пациентов сыпь сопровождалась зудом, еще у одного пациента наблюдалась тошнота. Из четырех наблюдаемых НР две были легкой и две — умеренной степени тяжести. Все четыре реакции были несерьезными и предвиденными.

При оценке общей переносимости, проведенной исследователями, 98,4% пациентов (группа Гербиона) получили 4 балла (очень хорошая переносимость), 1,6% пациентов получили 3 балла (хорошая переносимость). Межгрупповая разница не была статистически значимой (точный тест Фишера; $p=0,496$).

Обсуждение

В данном исследовании препарат Гербион сироп плюща в качестве исследуемого препарата сравнивался с препаратом сравнения, который уже давно вышел на рынок и, значит, является предпочтительным для выбора в качестве препарата сравнения среди сиропов, содержащих сухой экстракт плюща. Препараты исследовались для определения их терапевтической эквивалентности при лечении выбранного заболевания из тех, при которых показано их применение — острого бронхита. Популяция

исследования проходила тщательный отбор на соответствие состояния показаниям. Межгрупповая разница в признаках и симптомах заболевания на исходном уровне не была значимой. Кроме того, благодаря низкому проценту выбывших из исследования, результаты сравнения безопасности обоих препаратов были идентичными, а значит, достоверными.

Анализ первичной конечной точки оценки эффективности ясно показал, что оба вида терапии являются высокоэффективными при лечении кашля. Сравнение препаратов продемонстрировало одинаковый показатель эффективности терапии (более 90% в обеих группах). Что касается вторичных конечных точек оценки эффективности (частота, степень тяжести кашля и характеристики мокроты), клинически значимой разницы между двумя видами терапии не выявлено. Оба препарата значительно улучшали все исследуемые конечные точки по сравнению с исходными показателями.

Анализ показателей безопасности продемонстрировал низкую частоту возникновения нежелательных реакций и очень хорошую общую переносимость. Статистически значимой разницы между препаратом Гербион сироп плюща и препаратом сравнения не было.

Выводы

Препарат Гербион сироп плюща оказался сопоставимым и терапевтически эквивалентным препарату с алогичным составом, который применяется при лечении кашля у пациентов с острым бронхитом.

Статья публикуется при поддержке компании «КРКА», Словения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Landgrebe H, Matusch R, Runkel F, Hecker M. Effectiveness and use of an old medicinal plant [Wirkung und Anwendung einer alten Heilpflanze]. Pharmazeutische Zeitung 1999; 35: 11—5.
2. EMA: Committee on herbal medicinal products (HMPC) Community herbal monograph on *Hedera helix* l. folium, [internet]. European Medicines Agency, London, 2011. [cited 2012 Nov 22]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
3. Buechi S. Ivy. Schweiz Apoth Ztg 2002; 140 (20): 700—1.
4. Runkel F, Prenner L, Haberlein H. In vitro studies: contribution about the mechanism of effects of ivy. Pharm Ztg 2005; 150 (4): 1—6.
5. ESCOP Monographs. 2th edition 2003: 241—7.
6. Hecker M. Efficacy and tolerance of ivy extract in patients suffering from respiratory tract diseases. Naturamed 1999; 14: 28—33.
7. Fazio S, Pouso J, Dolinsky D, Fernandez A, Hernandez M, Clavier G et al. Tolerance, safety and efficacy of *Hedera helix* extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: a prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. Phytomedicine 2009; 16: 17—24.
8. Beden AB, Perko J, Tercelj R, Kreft S. Potek zdravljenja akutne okuzbe dihal pri slovenskih otrocih s sirupom, ki vsebuje izvlecek listov brsljana. Zdrav Vestn 2011; 80: 276—84.

Сведения об авторах:

Natasa Uranic — КРКА, д.д., Ново место, Дунайская цеста 65, 1000 Любляна, Словения.
Breda Barbic-Zagar — КРКА, д.д., Ново место, Дунайская цеста 65, 1000 Любляна, Словения.
 Статья поступила в редакцию 06.09.2017 г.

УДК 616.24-002-07-08-053.2(048.8)

М.О. Гончарь, О.Л. Логвинова, Г.С. Сенаторова, Г.Р. Муратов

Сучасні принципи діагностики та лікування позалікарняної пневмонії (J 12–18) у дітей від 3 місяців до 17 років: Review Up To Date 2017

Харківський національний медичний університет, Україна
КЗОЗ «Харківська обласна дитяча клінічна лікарня», Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.7(87):35-45; doi 10.15574/SP.2017.87.35

Пневмонія залишається найбільш частою причиною смерті дітей перших п'яти років, незважаючи на зменшення частоти захворювання протягом останніх 20 років. Метою даної публікації було зменшення ускладнень та смертності дітей із позалікарняною пневмонією (ПЛП) шляхом ознайомлення як лікарів первинної ланки, так і вузьких фахівців із сучасними світовими рекомендаціями щодо тактики ведення даного захворювання. У статті обговорюються питання лікування, діагностики, антимікробної терапії, хірургічного лікування. Вибір емпіричної терапії ПЛП залежить від наявності у дитини вакцинації пневмококовою вакциною, вакциною проти *Haemophilus influenzae* тип b і коклюшу та пасивної імунізації від респіраторної синцитіальної вірусної інфекції. Рекомендоване проведення експрес-діагностики вірусу грипу та інших респіраторних вірусів. Інструментальна діагностика ПЛП обов'язково включає пульсоксиметрію та рентгенографію органів грудної клітки в прямій і латеральній проєкціях. Наведені схеми антибактеріальної терапії ПЛП та терапії вірусної інфекції, викликані вірусом грипу; рекомендовані препарати, дозування та схеми призначення залежно від маси тіла і віку дитини. Показані критерії ефективності та тривалості лікування ПЛП, виписки із стаціонару; надана інформація щодо діагностики і лікування легеневих ускладнень пневмонії. Профілактика ПЛП включає вакцинацію з метою запобігання розвитку пневмонії та її ускладнень.

Ключові слова: діти, позалікарняна пневмонія, діагностика, лікування.

Modern principles of diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia (J 12-18) in children from 3 months to 17 years: Updated Review 2017

M.O. Gonchar, O.L. Logvinova, G.S. Senatorova, G.R. Muratov

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Communal Health Care Institution «Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital», Ukraine

The pneumonia continues to be the most common cause of paediatric under-five mortality rate despite the decrease of its incidence rate. The purpose of this publication was to reduce the complications and mortality of children with community-acquired pneumonia (CAP) in practice of family doctors, pediatricians, pediatric pulmonologists, thoracic surgeons, intensive care physicians with modern diagnostic and treatment recommendations. The article discusses issues of treatment, diagnosis, antimicrobial therapy, and surgical treatment. The choice of empiric therapy of CAP depends on the previous introduction of pneumococcal, *Haemophilus influenzae* type B and pertussis vaccination and respiratory syncytial viral passive immunization. In the laboratory diagnosis it is mandatory to carry out an express diagnosis of influenza virus and other respiratory viruses. Instrumental diagnostics of CAP necessarily includes pulseoximetry, frontal and lateral chest X-ray.

The paper presents the regimens of empiric antibiotic therapy of CAP, antibacterial therapy of a specific pathogen infection and viral infection caused by influenza virus; recommended drugs, their dosage regimens depending on vaccination, child's age and body weight. Efficacy criteria and treatment duration of CAP, terms of discharge from the hospital, diagnosis and treatment of pulmonary complications are shown. Recommendations on prophylaxis of CAP including vaccination for preventing the development of CAP and its complications are presented.

Key words: children, community-acquired pneumonia, diagnosis, treatment.

Современные принципы диагностики и лечения внебольничной пневмонии (J 12–18) у детей от 3 месяцев до 17 лет: Review Up To Date 2017

М.А. Гончарь, О.Л. Логвинова, А.С. Сенаторова, Г.Р. Муратов

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

КУЗ «Харьковская областная детская клиническая больница», Украина

Пневмония остается наиболее частой причиной смерти детей первых пяти лет, несмотря на уменьшение частоты заболевания в течение последних 20 лет. Целью данной публикации было уменьшение осложнений и смертности детей с внебольничной пневмонией (ВБП) путем ознакомления как врачей первичного звена, так и узких специалистов, с современными рекомендациями относительно тактики ведения данного заболевания. В статье обсуждаются вопросы лечения, диагностики, антимикробной терапии, хирургического лечения. Выбор эмпирической терапии ВБП зависит от наличия у ребенка вакцинации пневмококковой вакциной, вакциной против *Haemophilus influenzae* тип b и коклюша и пассивной иммунизации от респираторной синцитиальной вирусной инфекции. Рекомендовано проведение экспресс-диагностики вируса гриппа и других респираторных

вирусов. Инструментальная диагностика ВБП обязательно включает пульсоксиметрию и рентгенографию органов грудной клетки в прямой и латеральной проекциях.

Приведены схемы антибактериальной терапии ВБП и терапии вирусной инфекции, вызванной вирусом гриппа; рекомендованы препараты, дозировки и схемы назначения в зависимости от массы тела и возраста ребенка. Показаны критерии эффективности и длительности лечения ВБП, выписки из стационара; представлена информация о диагностике и лечении легочных осложнений пневмонии. Профилактика ВБП включает вакцинацию с целью предупреждения развития пневмонии и ее осложнений.

Ключевые слова: дети, внебольничная пневмония, диагностика, лечение.

Позалікарняна пневмонія (ПЛП) — гостре захворювання, що виникло в позалікарняних умовах та супроводжується симптомами ураження нижніх дихальних шляхів (гарячка; кашель; виділення мокротиння, можливо гнійного; біль у грудях та задишка) і рентгенологічними ознаками свіжих вогнищево-інфільтративних змін у легенях [11,12,14].

Пневмонія залишається найбільш частою причиною смерті дітей перших п'яти років, незважаючи на зменшення частоти захворювання (від 4 млн у 1981 р. до 1 млн у 2016 р.) [8].

Сила даних рекомендацій та їх якість заснована на доказах (табл. 1).

Класифікація важкості та критерії важкості ПЛП щодо визначення показань до госпіталіза-

ції, у тому числі госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, наведені нижче (табл. 2) [5,11,14].

Класифікація важкості ПЛП [14]

Легкий ступінь — кашель/задишка/тахіпное (ЧД<60 дихальних рухів/хв. у дітей <2 місяців; ЧД<50 дихальних рухів/хв у дітей 2–11 місяців; ЧД<40 дихальних рухів/хв у дітей 12 міс. — 5 років; ЧД<20 дихальних рухів/хв у дітей 12 міс. — 5 років.

Середній ступінь — кашель/задишка/тахіпное (ЧД≥60 дихальних рухів/хв у дітей <2 місяців; ЧД≥50 дихальних рухів/хв у дітей 2–11 місяців; ЧД≥40 дихальних рухів/хв у дітей 12 міс. — 5 років; ЧД≥20 дихальних рухів/хв у дітей 12 міс. — 5 років, без усклад-

Таблиця 1

Сила рекомендацій і якість доказів*

Рівень доказовості	Баланс між БЕ і НЕ	Методологічна якість підтримки доказів	Контекст
<i>Сильні рекомендації</i>			
ВРД	БЕ>НЕ	Дані узгоджені за результатами РКД	Рекомендація може застосовуватися до більшості пацієнтів/обставин; далі результати дослідження навряд чи зміняться; висока впевненість у ефекті
ПРД	БЕ>НЕ	Дані РКД зі значними обмеженнями (неузгоджені результати, методологічні недоліки, напрями)	Рекомендація може застосовуватися до більшості пацієнтів у більшості обставин; далі дослідження (якщо виконується), ймовірно, буде мати важливий вплив на впевненість у оцінці ефекту і може змінити оцінку
НРД	БЕ>НЕ	Докази ≥1 РКД із серйозними недоліками або НД	Рекомендація може змінитися, коли стане доступною більш висока якість доказів; дослідження тривають
ДНРД	БЕ>НЕ	Докази ≥1 нерандомізованого дослідження з НД	Рекомендація може змінитися, коли більш висока якість доказів стає доступною
<i>Слабкі рекомендації</i>			
ВРД	БЕ=НЕ	Дані узгоджені із добре проведеним РКД або переконливі докази від нес-т.Д	Ефект може відрізнятись залежно від обставин/пацієнта або соціальних цінностей; подальші дослідження навряд чи можуть змінити нашу впевненість в оцінці ефекту
ПРД	БЕ=НЕ	Дані РКД обмежені (некоректні результати, методологічні невірності)	Альтернативні підходи, які можуть бути впроваджені для деяких пацієнтів при певних обставинах
НРД	НОЕ або ефекти шкодять	Дані від ≥1 нес-т.Д або непрямі дані РКД	Подальші дослідження, з великою імовірністю, мають значний вплив на впевненість в оцінці ефекту
ДНРД	Велика НОЕ	Дані від ≥1 локального нес-т.Д або 2 дуже рідкісні випадки	Інші альтернативи можуть мати однаковий вплив, ніяких даних про ефективність, результати дуже невизначені

Примітка: ВРД — високий рівень доказовості; ПРД — помірний рівень доказовості; НРД — низький рівень доказовості; ДНРД — дуже низький рівень доказовості; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження; БЕ — бажані ефекти; НЕ — небажані ефекти; НД — непрямі докази; нес-т.Д — несистематичне дослідження; НОЕ — невизначеність в очікуваних ефектах.

Таблиця 2

Критерії важкості позалікарняної пневмонії для визначення показань до госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (дитина госпіталізується у відділення інтенсивної терапії за наявності ≥ 1 великого критерія або ≥ 2 малого критерія [14])*

Великі критерії	Малі критерії
<ul style="list-style-type: none"> інвазивна механічна вентиляція шок гостра потреба в NIPPV гіпоксемія, яка вимагає $FiO_2 \geq 30\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> тахіпное/апноє збільшення роботи дихання (наприклад, ретракція, задишка) PaO_2/FiO_2 співвідношення < 250 мультилобарна інфільтрація PEWS > 6 психічна дисфункція гіпотонія плеврит коморбідні стани (наприклад, HgbSS, імуносупресії, імунodefіцит) метаболічний ацидоз

Примітка: FiO_2 – fraction of inspired oxygen (фракція O_2 , що видихає пацієнт); HgbSS – Hemoglobin SS disease (серповидно-клітинна анемія); NIPPV – noninvasive positive pressure ventilation (неінвазивна вентиляція з позитивним тиском); PaO_2 – arterial oxygen pressure (парціальний тиск кисню в крові); PEWS – Pediatric Early Warning Score (педіатрична шкала раннього виявлення ризику несприятливих наслідків).

Таблиця 3

Педіатрична шкала раннього виявлення ризику несприятливих наслідків (Pediatric Early Warning Score) [3]

Ознака	3	2	1	0
Поведінка	Непритомність або зниження реакції на біль	Неадекватна обставинам роздратованість та збудженість	Сонливість або роздратованість та збудженість	Пацієнт грається. Поведінка відповідає віку
Кардіоваскулярні	Сірий колір шкіри, «біла пляма» > 5 с або тахікардія > 30 ударів вище за норму або брадикардія	«Біла пляма» > 4 с або тахікардія > 20 ударів вище за норму	Бліда шкіра або «біла пляма» > 3 с	Бліда шкіра або «біла пляма» 1–2 с
Респіраторні	Брадипное з ретракцією та/або потреба у $FiO_2 \geq 50\%$	Тахіпное > 20 вище за норму. Участь допоміжної мускулатури в акті дихання. Потреба у 40–49% FiO_2 або > 3 л/хв	Тахіпное > 10 вище за норму. Участь допоміжної мускулатури в акті дихання. Потреба у 24–40% FiO_2 або ≥ 2 л/хв	Частота дихання за віком. Ретракції немає

нень та необхідністю постійного кардіореспіраторного моніторингу.

Важка пневмонія – кашель/задишка та один із наступних критеріїв: втягнення грудної стінки/роздування крил носа при диханні; «рохання» (у маленьких дітей) особливо у віці < 2 міс.

Дуже важка пневмонія – кашель/задишка та один із наступних критеріїв: відмова від грудного вигодовування, блювота, судоми, загальмованість або втрата свідомості; важкий респіраторний дистрес.

Показання до госпіталізації дитини із ПЛП:

1. Діти із ПЛП важкого та середньоважкого ступеня з клінічними ознаками дихальної недостатності, у тому числі респіраторним дистрес-синдромом, гіпоксемією ($SpO_2 \leq 90\%$) (*сильна рекомендація, високий рівень доказовості*).

2. Немовлята ≤ 6 місяців із підозрою на ПЛП (*сильна рекомендація, низький рівень доказовості*).

3. Діти з підозрою на ПЛП, викликану високівірulentними штамами (метицилін-стійкий золотистий стафілокок (CA-MRSA) (*сильна рекомендація, низький рівень доказовості*).

1. Діти за підозри на відсутність належного догляду та лікування вдома (*сильна рекомендація, низький рівень доказовості*).

Показання до госпіталізації дитини у відділення інтенсивної терапії із ПЛП.

1. Дитина потребує інвазивної вентиляції з використанням ендотрахеальної трубки (*сильна рекомендація, високий рівень доказовості*).

2. За необхідності постійного кардіореспіраторного моніторингу, якщо дитина потребує неінвазивної вентиляції з позитивним тиском – триваючий позитивний тиск у дихальних

Таблиця 4

Ускладнення, асоційовані з позалікарняною пневмонією [14, 16]

Легеневі	Метастатичні	Системні
<ul style="list-style-type: none"> • Плеврит/емпієма плеври • Пневмоторакс • Абсцес легені • Бронхоплевральна фістула • Некротизуюча пневмонія • Гостра дихальна недостатність 	<ul style="list-style-type: none"> • Менінгіт • Абсцес центральної нервової систем • Перикардит • Ендокардит • Остеомієліт • Септичний артрит 	<ul style="list-style-type: none"> • Сепсис • Гемолітико-уремічний синдром

шляхах або дворівневий позитивний тиск у дихальних шляхах (*сильна рекомендація, дуже низький рівень доказовості*).

3. За необхідності постійного кардіореспіраторного моніторингу, якщо дитина має прогресуючу дихальну недостатність (*сильна рекомендація, середній рівень доказовості*).

4. За необхідності постійного кардіореспіраторного моніторингу, якщо має місце стійка тахікардія, артеріальна гіпотензія чи існує необхідність фармакологічної підтримки артеріального тиску або перфузії (*сильна рекомендація, середній рівень доказовості*).

5. За необхідності постійного кардіореспіраторного моніторингу, якщо дитина має зміни психічного стану через гіперкапнію або гіпоксемію у результаті пневмонії (*сильна рекомендація, низький рівень доказовості*).

6. Важкість хвороби, доповнена клінічними, лабораторними, рентгенологічними даними (*сильна рекомендація, низький рівень доказовості*).

Критерії важкості ПЛП щодо визначення показань до госпіталізації у відділення інтенсивної терапії систематизовані в таблицях 2, 3.

У таблиці 4 наведені ускладнення, асоційовані з ПЛП, урахування яких дає змогу підвищити своєчасність і точність діагностики пневмонії та визначити тактику лікування.

Скарги, анамнез захворювання, дані фізикального обстеження, на які слід звернути увагу при обстеженні дитини з ПЛП

Скарги (*сильна рекомендація, високий рівень доказовості*) [16]:

- кашель та/або
- задишка та/або
- тахіпное. **Частота дихання рахується за 1 хвилину!**

Тахіпное встановлюється при:

- ЧД \geq 60 дихальних рухів/хв у дітей <2 місяців;
- ЧД \geq 50 дихальних рухів/хв у дітей 2–11 місяців;
- ЧД \geq 40 дихальних рухів/хв у дітей 12 міс. – 5 років;

- ЧД \geq 20 дихальних рухів/хв у дітей >5 років.

– гіпертермія, часто висока (>39°C); поряд з цим може бути субфебрильна температура тіла або відсутнє підвищення температури тіла (ознака важкого перебігу пневмонії).

Особливості анамнезу захворювання та життя. У ході обстеження важливо з'ясувати наступне:

- Де проживає хворий?
- Коли захворіла дитина?
- Перші симптоми захворювання?
- Чи зверталися батьки/опікуни до лікаря?
- Лікування хворого/тривалість.
- Чи проведена вакцинація? Уточнити наявність вакцинації проти грипу/інфекцій, викликаних гемофільною паличкою/пнеумококом/кашлюком/респіраторно-синцитіальною вірусною інфекцією.
- Інфекційний анамнез.

Фізикальне обстеження (*сильна рекомендація, високий рівень доказовості*) [14]:

- перкусія: притуплення легеневого звуку;
- аускультация: ослаблення везикулярного дихання, крепітація, інколи – бронхіальне або везикулярне дихання.

Лабораторна діагностика ПЛП

Клінічне дослідження крові: необов'язковий метод у дітей, що лікуються амбулаторно (*слабка рекомендація, низький рівень доказовості*); обов'язковий метод у дітей, що лікуються в стаціонарі (*слабка рекомендація; низький рівень доказовості*) [10,14,16].

2. Мікробіологічне дослідження крові:

- Амбулаторні пацієнти. Необов'язковий метод у дітей з відсутністю клінічного покращання / з прогресуючими симптомами / клінічним погіршенням після призначення антибактеріальної терапії (*сильна рекомендація, середній рівень доказовості*). Необов'язковий метод у дітей, імунізованих за графіком, та у пацієнтів без інтоксикаційного синдрому

(*сильна рекомендація, середній рівень доказовості*) [10,14,16].

- Госпіталізовані пацієнти. Обов'язковий метод: у дітей із підозрою на важку/середньоважку, особливо ускладнену, бактеріальну пневмонію (*сильна рекомендація; низький рівень доказовості*). Необов'язковий метод: у пацієнтів із поліпшенням та симптомами одужання для ідентифікації результатів лікування та рішення про продовження внутрішньовенної терапії або переходу на пероральну терапію (перехід на пероральну терапію за умови ≥ 2 негативних зразків культури крові) (*слабка рекомендація, низький рівень доказовості*) [10,14,16].
- Виписка із стаціонару / розрешення пневмонії. Обов'язковий метод: у дітей із бактеріемією *S. aureus*, незалежно від клінічного стану (за умови ≥ 2 негативних зразків культури крові, *сильна рекомендація, низький рівень доказовості*). Необов'язковий метод: у дітей із чітким клініко-лабораторним поліпшенням та документально підтвердженою пневмококовою інфекцією (*слабка рекомендація, низький рівень доказовості*) [10].

3. Мікробіологічне дослідження мокротиння:

- Рекомендований метод: досліджується у дітей, які можуть продукувати мокротиння та його відхаркувати (*слабка рекомендація, низький рівень доказовості*) [14].

4. Мікробіологічні/вірусологічні дослідження трахеального аспірату/ бронхоальвеолярного лаважу:

- Обов'язкові у дітей із важкою пневмонією, які знаходяться на механічній вентиляції легень, або при проведенні бронхоскопії (*сильна рекомендація, слабкий рівень доказовості*) [16].
- Дослідження антигенів *Streptococcus pneumoniae* у сечі у дітей не рекомендовані в зв'язку з частими хибнопозитивними результатами (*сильна рекомендація, високий рівень доказовості*) [1,14].

Експрес-діагностика вірусу грипу та інших респіраторних вірусів:

- Рекомендований метод дослідження у всіх дітей із ПЛП (амбулаторне/стаціонарне лікування), оскільки знижує потребу у додаткових діагностичних дослідженнях / використанні антибіотиків (*сильна рекомендація, високий рівень доказовості*). Антибактеріальна терапія не є необхідною для дітей (амбулаторне/стаціонарне ліку-

вання), з позитивним тестом на вірус грипу за відсутності клінічних, лабораторних або рентгенологічних даних на користь бактеріальної інфекції (*сильна рекомендація; низький рівень доказовості*). Експрес-діагностика модифікує клінічне рішення щодо призначення антибактеріальної терапії у дітей з підозрою на пневмонію за відсутності клінічних, лабораторних або рентгенологічних даних на користь бактеріальної інфекції (*слабка рекомендація, низький рівень доказовості*) [10,14].

5. Діагностика атипичних збудників (IgM крові):

- Обов'язковий метод у дітей з підозрою на *Mycoplasma pneumoniae* (*слабка рекомендація, середній рівень доказовості*). Діагностика *Chlamydia pneumoniae* не рекомендована як рутинний метод (*сильна рекомендація, високий рівень доказовості*) [13].

6. Гострофазові показники

- С-реактивний протеїн (кількісний аналіз)/прокальцитонін — рекомендований для дітей із важкою і середньоважкою пневмонією, проте не може бути використаний у якості єдиного показника диференційної діагностики вірусної та бактеріальної інфекції (*сильна рекомендація, високий рівень доказовості*) [13,14].
- Гострофазові показники рекомендовано визначати всім дітям з ускладненою пневмонією (*слабка рекомендація, низький рівень доказовості*) [13].

Інструментальна діагностика ПЛП

Пульсоксиметрія проводиться у всіх дітей із підозрою на гіпоксемію (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*) [16].

1. Рентгенографія органів грудної клітки (пряма та латеральна проекції):

- Амбулаторні пацієнти: обов'язкова у хворих із підозрою або документально підтвердженою гіпоксемією або респіраторним дистресом, при неефективній антибактеріальній терапії, для діагностики ускладнень пневмонії, у тому числі плевриту, пневмотораксу, абсцесів (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*) [13,14].
- Пацієнти, що госпіталізовані: обов'язкова для визначення наявності, розмірів і характеру інфільтрації, виявлення ускладнень пневмонії (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*). Повторні рентгенограми рекомендовані у дітей без клінічного поліпшення, у дітей із клі-

нічним погіршенням / лихоманкою протягом 48–72 годин після початку антибактеріальної терапії (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*). Щоденне проведення рентгенографії не рекомендовано у дітей із плевритом, після інтубації або після торакоскопічного хірургічного втручання, якщо вони залишаються клінічно стабільним (*сильна рекомендація, низький рівень доказовості*) [10,13,14,16].

- Виписка із стаціонару/розрешення пневмонії. Повторювати рентгенологічне дослідження необов'язково у дітей з одним епізодом пневмонії без ускладнень (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*). Обов'язково у дітей з ускладненим перебігом пневмонії (*сильна рекомендація; низький рівень доказовості*). Обов'язково рентгенограму / комп'ютерну томографію високого розрешення проводять через 4–6 тижнів після встановлення діагнозу ПЛП у хворих з пневмонією ≥ 2 разів із залученням однієї частки легені/ у пацієнтів з ателектазом / підозрою на аномалію будови легень / аспірацію чужорідного тіла (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*) [16].

2. Бронхоскопія / відкрита біопсія легень проводиться у дітей із важкою пневмонією для уточнення діагнозу та диференційної діагностики (*слабка рекомендація, слабкий рівень доказовості*) [14].

Лікування ПЛП [1,2,4,6–8,10,14–16].

Антимікробна терапія (АБТ)

Амбулаторне лікування. Амоксицилін — перша лінія терапії у раніше здорових, імунізованих за календарем, дітей дошкільного/шкільного віку та підлітків із легкою і середньоважкою ПЛП (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*). Макролідні антибіотики в амбулаторних умовах слід призначати для лікування дітей (діти і підлітки в основному шкільного віку) за результатами лабораторних досліджень. Дослідження повинно бути доступним у перші дні перебування в стаціонарі (*слабка рекомендація, помірний рівень доказовості*). За умови виявлення вірусу грипу (Rapid-тест щодо визначення вірусу грипу (RIDTs)) у дітей із ПЛП, специфічна противірусна терапія призначається негайно. Чим раніше розпочата специфічна противірусна терапія, тим вища ймовірність сприятливого

Таблиця 5

Емпірична терапія позалікарняної пневмонії

Категорія дітей	Імовірна бактеріальна ПЛП	Імовірна ПЛП, викликана атипичною флорою	Імовірна ПЛП, обумовлена вірусом грипу
<i>Амбулаторне лікування</i>			
≤5 років (дошкільний вік)	Перша лінія: амоксицилін 90 мг/кг/добу, розділені на 2 дози. Терапія резерву: амоксициліну клавуланат перорально (розраховується за амоксициліном 90 мг/кг/добу, розділені на 2 дози)	Перша лінія: азитроміцин перорально (10 мг/кг/добу в 1 день, протягом 2–5 доби 1 раз на добу 5 мг/кг/добу). Терапія резерву: кларитроміцин 15 мг/кг/добу, розділені на 2 дози, протягом 7–14 діб) або пероральний еритроміцин (40 мг/кг/добу, розділені на 4 дози)	Перша лінія: озельтамівір
>5 років (шкільний вік)	Перша лінія: амоксицилін 90 мг/кг/добу, розділені на 2 дози, — 4 доби. Якщо не проведені дослідження для диференційної діагностики з пневмонією, викликаною атипичною флорою, можлива комбінація β-лактамних антибіотиків та макролідів. Терапія резерву: амоксициліну клавуланат перорально (розраховується за амоксициліном 90 мг/кг/добу, розділені на 2 дози). Максимальна доза — 4000 мг/добу (наприклад, 2000 мг 2 рази на день)	Перша лінія: азитроміцин перорально (10 мг/кг/добу в 1 день, протягом 2–5 доби 1 раз на добу 5 мг/кг/добу). Максимальна доза — 500 мг в 1 день, протягом 2–5 доби — 250 мг 1 раз на добу. Терапія резерву: кларитроміцин 15 мг/кг/добу, розділений на 2 дози, протягом 7–14 діб або пероральний еритроміцин (40 мг/кг/добу, розділені на 4 дози) або доксициклін для дітей >7 років	Перша лінія: озельтамівір або занамівір (для дітей >7 років). Альтернативна терапія: перамівір/озельтамівір/занамівір (внутрішньовенно)

Продовження таблиці 5

Категорія дітей	Імовірна бактеріальна ПЛП	Імовірна ПЛП, викликана атиповою флорою	Імовірна ПЛП, обумовлена вірусом грипу
<i>Лікування в стаціонарі (усі вікові групи)</i>			
— Повністю імунізовані пацієнти кон'югованою вакциною <i>Haemophilus influenzae</i> type b та <i>Streptococcus pneumoniae</i> ; — Мінімальна кількість виявлених пеніцилінрезистентних штамів пневмокока у відділеннях стаціонару	Перша лінія: ампіцилін або пеніцилін. Терапія резерву: • цефтріаксон або цефотаксім; • ванкоміцин або кліндаміцин для лікування очікуваної резистентності (CA-MRSA)	Перша лінія: азитроміцин (як доповнення до β-лактамних антибіотиків, якщо є підозра на атипову пневмонію). Терапія резерву: кларитроміцин або еритроміцин, доксициклін для дітей >7 років; левофлоксацин для дітей старших за 14 років або у разі непереносимості макролідів	Перша лінія: озельтамівір або занамівір (для дітей >7 років). Терапія резерву: перамівір/озельтамівір/занамівір (внутрішньовенно, знаходиться на стадії клінічного випробування)
Не повністю або неімунізовані пацієнти кон'югованою вакциною <i>Haemophilus influenzae</i> type b та <i>Streptococcus pneumoniae</i> ; — Значна кількість виявлених пеніцилінрезистентних штамів пневмокока у відділеннях стаціонару	Перша лінія: цефтріаксон або цефотаксім; ванкоміцин або кліндаміцин для лікування очікуваної резистентності (CA-MRSA). Терапія резерву: • левофлоксацин • ванкоміцин або кліндаміцин для лікування очікуваної резистентності (CA-MRSA)	Перша лінія: азитроміцин (як доповнення до β-лактамних антибіотиків, якщо є підозра на атипову пневмонію). Терапія резерву: кларитроміцин або еритроміцин, доксициклін для дітей >7 років, левофлоксацин для дітей старших за 14 років або у разі непереносимості макролідів	Перша лінія: озельтамівір або занамівір (для дітей >7 років). Терапія резерву: перамівір/озельтамівір/занамівір (внутрішньовенно, знаходиться на стадії клінічного випробування)

Примітки: 1. CA-MRSA, community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. 2. Для дітей із медикаментозною алергією до перерахованих вище медикаментів терапія індивідуальна. Можливе призначення перорального цефалоспору, активного проти *S. pneumoniae*, наприклад цефоподоксим, цефуроксим, або цефпрозил під медичним спостереженням.

перебігу ПЛП. Rapid-тест щодо визначення вірусу грипу (RIDTs) проводиться щоденно. Терапія не припиняється. Негативні результати та клінічне поліпшення протягом ≥ 48 годин —

показання щодо відміни специфічної протівірусної терапії (вірусу грипу) (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*). Негативні результати діагностичних тестів, особливо

Таблиця 6

Антибактеріальна терапія специфічного патогенна

Збудник	Парентеральна терапія	Пероральна терапія (step-down терапія, або при лікуванні ПЛП легкого ступеня)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> з мінімальною інгібуючою концентрацією (MICs) для пеніциліну $\leq 2,0 \mu\text{g/mL}$	Перша лінія: ампіцилін (150–200 мг/кг/добу кожні 6 годин) або пеніцилін (200000–250000 U/кг/добу кожні 4–6 годин). Терапія резерву: цефтріаксон (50–100 мг/кг/добу кожні 12–24 години) або цефотаксім (150 мг/кг/добу кожні 8 годин). Кліндаміцин (40 мг/кг/добу кожні 6–8 годин) або ванкоміцин (40–60 мг/кг/добу кожні 6–8 годин)	Перша лінія: амоксицилін 90 мг/кг/добу, розділені на 2 дози, або 45 мг/кг/добу, розділені на 3 дози. Терапія резерву: II або III генерація цефалоспоринов перорально (<i>цефоподоксим/цефуроксим/цефпрозил</i>), левофлоксацин перорально, якщо є чутливість (16–20 мг/кг/добу кожні 12 годин для дітей 6 місяців — 5 років; 8–10 мг/кг/добу кожні 24 години для дітей 5–16 років; максимальна добова доза — 750 мг); лінезолід перорально 30 мг/кг/добу кожні 8 годин для дітей <12 років; 20 мг/кг/добу кожні 12 годин для дітей ≥ 12 років
<i>S. pneumoniae</i> , резистентний до пеніциліну, з MICs $\geq 4,0 \mu\text{g/mL}$	Перша лінія: цефтріаксон (100 мг/кг/добу кожні 12–24 години). Терапія резерву: ампіцилін (300–400 мг/кг/добу кожні 6 годин), левофлоксацин, якщо є чутливість (16–20 мг/кг/добу кожні 12 годин для дітей 6 місяців — 5 років; 8–10 мг/кг/добу кожні 24 години для дітей 5–16 років; максимальна добова доза — 750 мг); лінезолід (30 мг/кг/добу кожні 8 годин для дітей <12 років; 20 мг/кг/добу кожні 12 годин для дітей ≥ 12 років), кліндаміцин (40 мг/кг/добу кожні 6–8 годин) або ванкоміцин (40–60 мг/кг/добу кожні 6–8 годин)	Перша лінія: левофлоксацин перорально, якщо є чутливість (16–20 мг/кг/добу кожні 12 годин для дітей 6 місяців — 5 років; 8–10 мг/кг/добу кожні 24 години для дітей 5–16 років; максимальна добова доза — 750 мг); лінезолід (30 мг/кг/добу кожні 8 годин для дітей <12 років; 20 мг/кг/добу кожні 12 годин для дітей ≥ 12 років). Терапія резерву: кліндаміцин перорально (30–40 мг/кг/добу кожні 8 годин)
<i>Streptococcus</i> групи A	Перша лінія: пеніцилін (100000–250000 U/кг/добу кожні 4–6 годин) або ампіцилін (200 мг/кг/добу кожні 6 годин). Терапія резерву: цефтріаксон (50–100 мг/кг/добу кожні 12–24 години) або цефотаксім (150 мг/кг/добу кожні 8 годин), кліндаміцин (40 мг/кг/добу кожні 6–8 годин) або ванкоміцин (40–60 мг/кг/добу кожні 6–8 годин)	Перша лінія: амоксицилін 50–70 мг/кг/добу, розділені на 2 дози, або пеніцилін перорально (50–75 мг/кг/добу кожні 6–8 годин). Терапія резерву: кліндаміцин (40 мг/кг/добу кожні 6–8 годин)
<i>Staphylococcus aureus</i> метицилін-чутливий	Перша лінія: цефазолін (150 мг/кг/добу кожні 8 годин) або оксацилін (150–200 мг/кг/добу кожні 6–8 годин). Терапія резерву: кліндаміцин (40 мг/кг/добу кожні 6–8 годин) або ванкоміцин (40–60 мг/кг/добу кожні 6–8 годин)	Перша лінія: цефалексин перорально (75–100 мг/кг/добу кожні 6–8 годин). Терапія резерву: кліндаміцин (40 мг/кг/добу кожні 6–8 годин)

Збудник	Парентеральна терапія	Пероральна терапія (step-down терапія або при лікуванні ПЛП легкого ступеня)
<i>S. aureus</i> метицилін-резистентний та чутливий до кліндаміцину	Перша лінія: ванкоміцин (40–60 мг/кг/добу кожні 6–8 годин) або дозування для досягнення співвідношення AUC/MIC >400. Терапія резерву: лінезолід 30 мг/кг/добу кожні 8 годин для дітей <12 років; 20 мг/кг/добу кожні 12 годин для дітей ≥12 років	Перша лінія: кліндаміцин перорально (30–40 мг/кг/добу кожні 8 годин). Терапія резерву: лінезолід перорально 30 мг/кг/добу кожні 8 годин для дітей <12 років; 20 мг/кг/добу кожні 12 годин для дітей ≥12 років
<i>S. aureus</i> , метицилін-резистентний та резистентний до кліндаміцину	Перша лінія: ванкоміцин (40–60 мг/кг/добу кожні 6–8 годин) або дозування для досягнення співвідношення AUC/MIC >400. Терапія резерву: лінезолід (30 мг/кг/добу кожні 8 годин для дітей <12 років; 20 мг/кг/добу кожні 12 годин для дітей ≥12 років)	Перша лінія: лінезолід перорально (30 мг/кг/добу кожні 8 годин для дітей <12 років; 20 мг/кг/добу кожні 12 годин для дітей ≥12 років)
<i>Haemophilus influenzae</i> капсульована (A-F) або некапсульована	Перша лінія: ампіцилін (150–200 мг/кг/добу кожні 6 годин), якщо β-лактамно негативна <i>Haemophilus influenzae</i> — цефтріаксон (50–100 мг/кг/добу кожні 12–24 години), якщо β-лактамно позитивна <i>Haemophilus influenzae</i> — цефотаксим (150–100 мг/кг/добу кожні 8 годин). Терапія резерву: ципрофлоксацин внутрішньовенно (30 мг/кг/добу кожні 12 годин) або левофлоксацин внутрішньовенно, якщо є чутливість (16–20 мг/кг/добу кожні 12 годин для дітей 6 місяців – 5 років; 8–10 мг/кг/добу кожні 24 години для дітей 5–16 років; максимальна добова доза — 750 мг)	Перша лінія: амоксицилін 75–100 мг/кг/добу розділені на 3 дози якщо β-лактамно негативна <i>Haemophilus influenzae</i> – амоксицилін клавуланат (по амоксициліну компоненту 45 мг/кг/добу кожні 8 годин або 90 мг/кг/добу кожні 12 годин) Терапія резерву: цефдінір, цефіксим, цефоподоксим, цефібутен
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Перша лінія: внутрішньовенно азитроміцин (10 мг/кг один раз на день 2 доби, з переходом за можливості на пероральну терапію). Терапія резерву: внутрішньовенно еритроміцин лактобіонат (20 мг/кг/добу кожні 6 годин) або левофлоксацин (16–20 мг/кг/добу кожні 12 годин), максимальна доза — 750 мг	Перша лінія: азитроміцин (10 мг/кг — 1 доба, 5 мг/кг — 2–5 доба). Терапія резерву: кларитроміцин (15 мг/кг/добу кожні 12–24 години, розділені на 2 дози, протягом 7–14 діб) або пероральний еритроміцин (40 мг/кг/добу, розділені на 4 дози), або доксициклін для дітей >7 років (2–4 мг/кг/добу, розділені на 2 дози), левофлоксацин (500 мг один раз на день), або моксіфлоксацин (400 мг один раз на день у дітей підліткового віку з розвиненим скелетом)
<i>Chlamydia trachomatis</i> або <i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Перша лінія: внутрішньовенно азитроміцин (10 мг/кг один раз на день 2 доби, з переходом за можливості на пероральну терапію). Терапія резерву: внутрішньовенно еритроміцин лактобіонат (20 мг/кг/добу кожні 6 годин) або левофлоксацин (16–20 мг/кг/добу кожні 12 годин), максимальна доза — 750 мг; левофлоксацин внутрішньовенно, якщо є чутливість (16–20 мг/кг/добу кожні 12 годин для дітей 6 місяців — 5 років; 8–10 мг/кг/добу кожні 24 години для дітей 5–16 років)	Перша лінія: азитроміцин 10 мг/кг 1 доба, 5 мг/кг 2–5 доба). Терапія резерву: кларитроміцин (15 мг/кг/добу кожні 12–24 години, розділені на 2 дози, протягом 7–14 діб) або пероральний еритроміцин (40 мг/кг/добу, розділені на 4 дози), або доксициклін для дітей >7 років (2–4 мг/кг/добу розділені на 2 дози), левофлоксацин 500 мг один раз на день або моксіфлоксацин 400 мг один раз на день, у дітей підліткового віку з розвиненим скелетом

Примітка: AUC — area under the time vs. serum concentration curve (площа під час кривої концентрації у сироватці крові); MIC — minimum inhibitory concentration (мінімальна інгібуюча концентрація).

RIDTs, не виключають грип (сильна рекомендація, помірний рівень доказовості).

Стаціонарне лікування. Ампіцилін або пеніцилін G призначається повністю імунізованим дітям (у тому числі кон'югованою вакциною *Haemophilus influenzae type b* та *Streptococcus pneumoniae*) всіх вікових груп, за умови відсутності високої частоти виявлення пеніцилін-резистентних штамів *Streptococcus pneumoniae* (епідеміологічні дослідження в конкретному відділенні/стаціонарі, сильна рекомендація, помірний рівень доказовості). Емпірична терапія III генерацією цефалоспоринів (цефтріаксон/цефотаксим) призначається дітям, що не повністю імунізовані або не імунізовані, за умови високої частоти виявлення інвазійних

пеніцилін-резистентних штамів *Streptococcus pneumoniae* (епідеміологічні дослідження в конкретному відділенні/стаціонарі, сильна рекомендація, помірний рівень доказовості). Комбінована терапія макролідами (орально/парентерально) та β-лактамних антибіотиків призначається дітям із доведеною етіологією *Mycoplasma pneumoniae/Chlamydophila pneumoniae*. Діагностичні тести до *Mycoplasma pneumoniae/Chlamydophila pneumoniae* повинні бути доступні та проведені в найкоротші терміни (слабка рекомендація, помірний рівень доказовості). Комбінована терапія ванкоміцин/ кліндаміцин та β-лактамних антибіотиків призначається дітям із доведеною етіологією *S. aureus* (сильні рекомендації, слабкий рівень доказовості).

Таблиця 7

Терапія вірусної інфекції, викликаної вірусом грипу

Назва	Форма випуску	Дозування	
		Лікування	Профілактика
Озельтамівір (таміфлю)	75-мг /капсули; 60 мг/5 мл — суспензії	<24 місяці життя: 4 мг/кг/добу розділені на 2 дози. Курс — 5 днів ≤15 кг: 60 мг/добу; 15–23 кг: 90 мг/добу; 23–40 кг: 120 мг/добу; >40 кг: 150 мг/добу (розділені на 2 дози для кожної групи). Максимальна доза — 150 мг/добу	≤15 кг: 30 мг/добу; 15–23 кг: 45 мг/добу; 23–40 кг: 60 мг/добу; >40 кг: 75 мг/добу (розділені на 2 дози для кожної групи). Максимальна доза — 75 мг/добу
		9–23 місяців життя: 7 мг/кг/добу, розділені на 2 дози; 0–8 місяців життя: 6 мг/кг/добу, розділені на 2 дози; передчасно народжені діти: 2 мг/кг/добу, розділені на 2 дози	9-23 місяці життя: 3,5 мг/кг/добу, розділені на 2 дози; 3–8 місяців життя: 3 мг/кг/добу, розділені на 2 дози; <3 місяців рутинно не призначається (тільки за суворими показаннями)
Занамівір (Relenza)	5 мг в одній інгаляції (Diskhaler)	≤ 5 років: 2 інгаляції (10 мг/добу) два рази на день 5 днів	≤ 5 років: 2 інгаляції (10 мг/добу) два рази на день 5 днів
Амантадин (Symmetrel)	100 мг в таблетках; 50 мг/5 мл у суспензії	1–9 років: 5–8 мг/кг/добу 1–2 рази на добу, не більше 150 мг/добу; 9–12 років життя: 200 мг/добу, розділені на 2 дози (не можна однією дозою)	1–9 років: 5–8 мг/кг/добу 1–2 рази на добу, не більше за 150 мг/добу; 9–12 років життя: 200 мг/добу, розділені на 2 дози (не можна однією дозою)
Римантадин (Flumadine)	100-мг таблетка; 50 мг/5 мл суспензія	Не затверджено FDA як лікувальний препарат для дітей, але опубліковані дані про безпеку та ефективність у дітей; 1–9 років: 6,6 мг/кг/добу, розділені на 2 дози (максимальна доза — 150 мг/кг/добу); 10 років: 200 мг/добу одноразово щодня (1 або 2 дози)	Не затверджено FDA як лікувальний препарат для дітей, але опубліковані дані про безпеку та ефективність у дітей; 1–9 років: 5 мг/кг/добу, розділені на 2 дози (максимальна доза 150 мг/кг/добу); 10 років: 200 мг/добу одноразово щодня (1 або 2 дози)

Емпірична терапія ПЛП та антибактеріальна терапія специфічного патогена наведені в таблицях 5 і 6.

Шляхи подолання антибіотикорезистентності (*сильна рекомендація, низька якість доказів*):

- призначення антибактеріальної терапії суворо за показаннями;
- призначення антибактеріальної терапії за спектром дії;
- дотримання рекомендованого дозування;
- мінімальна тривалість терапії.

Специфічну терапію вірусної інфекції, викликаної вірусом грипу, наведено у таблиці 7.

Ефективність та тривалість лікування ПЛП

1. Ефективність лікування ПЛП оцінюється протягом 48–72 годин (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

2. Найбільш прийнятна тривалість лікування — 10 днів. Проте коротші курси можуть

бути також ефективними для лікування ПЛП легкого ступеня в амбулаторній практиці (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*). Позалікарняна пневмонія, викликана MRSA (*S. aureus*, метицилінрезистентний), може потребувати тривалішого курсу лікування (*сильна рекомендація; помірний рівень доказовості*).

Діагностика та лікування легеневих ускладнень пневмонії

План діагностики легеневих ускладнень ПЛП:

1. Анамнез/фізикальне обстеження на користь параневмонічних ускладнень (*сильна рекомендація, високий рівень доказовості*).

2. Рентгенографія ОГК (пряма/латеральна): розмір ураження / стан респіраторної функції — вирішальні фактори (*сильна рекомендація, високий рівень доказовості*).

3. Ультразвукове дослідження плевральної порожнини /легень.

4. Комп'ютерна томографія.

5. Мікробіологічне дослідження / Rapid-тест на грампозитивну флору / ПЦР плеврального випоту (*сильна рекомендація, високий рівень доказовості*).

6. Аналіз рН / рівень глюкози / білка / та лактатдегідрогенази рідко впливають, на менеджмент пацієнтів та не рекомендовані (*слабка рекомендація, дуже низький рівень доказовості*).

7. Визначення кількості лейкоцитів та лейкоцитарної формули проводиться для диференційної діагностики бактеріальної етіології/мікобактерій/пухлини (*слабка рекомендація, помірний рівень доказовості*).

Лікування легеневих ускладнень ПЛП

- Маленькі (<10 мм або 1/4 поверхні грудної клітки) неускладнені парапневмонічні інфільтрати рутинно дрениувати не рекомендовано та можна лікувати тільки антибіотиками. Антибактеріальна терапія звичайно триває 2–4 тижні, проте може мати більшу або меншу тривалість (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

Парапневмонічні ускладнення середнього розміру (1/4–1/2 поверхні грудної клітки), асоційовані з респіраторним дистрес-синдромом, великі (>1/2 поверхні грудної клітки) парапневмонічні ускладнення середнього розміру

повинні бути дреновані (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*). Обидва методи — торакастомія з додаванням фібринолітичних агентів та відеоасоційована торакаскопична операція можуть бути ефективними (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*).

Критерії виписки із стаціонару [10,14]. Пацієнти з ПЛП можуть бути виписані зі стаціонару, якщо мають документоване клінічне поліпшення, включаючи загальний стан, апетит, температуру тіла, відсутність тахіпное, задишки, тахікардії протягом 12–24 годин (*сильна рекомендація, низький рівень доказовості*), SpO₂≥90% 12–24 години (*сильна рекомендація, помірний рівень доказовості*), стабільний психічний стан (*сильна рекомендація, дуже низький рівень доказовості*).

Профілактика ПЛП [14] включає вакцинацію з метою запобігання розвитку ПЛП та її ускладнень (пневмококова вакцина, вакцина проти *Haemophilus influenzae* тип b і коклюшу) та пасивна імунізація Палівізумабом (моноклональне антитіло проти респіраторного синцитіального вірусу (RSV)) дітей першого року життя, що народжені недоношеними, з бронхолегеневою дисплазією або природженою вадою серця.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абатуров А.Е. Настоящая и будущая этиологическая терапия бактериальных пневмоний 3. Разрабатываемые антибактериальные препараты [Электронный ресурс] / А.Е. Абатуров, Т.А. Крючко // Здоровье ребенка. — 2017. — Т.12, №5. — Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/44974>
2. Абатуров А.Е. Роль механизмов антиоксидантной системы в развитии заболеваний органов дыхания [Электронный ресурс] / А.Е. Абатуров, А.П. Волосовец, Т.П. Борисова // Здоровье ребенка. — 2017. — Т.12, №4. — Режим доступа: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/44910
3. Antibiotic treatment in childhood community acquired pneumonia — clinical practice versus guidelines: results from two university hospitals [Electronic resource]. — URL: <https://www.clujulmedical.umfcluj.ro/index.php/.../84>
4. Antibiotic Use for Community Acquired Pneumonia (CAP) in Neonates and Children: 2016 Evidence Update [Electronic resource]. — URL: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/21/applications/s6_paed_antibiotics_appendix3_cap.pdf
5. Antibiotic Use for Community Acquired Pneumonia (CAP) in Neonates and Children: 2016 Evidence Update / Mathura S., Fuchs A., Bielickia J. [et al.]. — URL: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/21/applications/s6_paed_antibiotics_appendix3_cap.pdf
6. Finnish guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia and pertussis in children / Tapiainen T., Aittoniemi J., Immonen J. [et al.] // Acta Paediatr. — 2016. — Vol.105. — P.39–43.
7. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis / Liu L., Oza S., Hogan D. [et al.] // Lancet. — 2015. — Vol.385. — P. 430–440.
8. Gold D.L. Evaluating the Pediatric Early Warning Score (PEWS) System for Admitted Patients in the Pediatric Emergency Department / D.L. Gold, L.K. Mihalov, L.M. Cohe // Acad. Emerg. Med. — 2014. — Vol.21(11). — P. 1249–1256.
9. Impact of a national guideline on antibiotic selection for hospitalized pneumonia / Williams D.J., Hall M., Gerber J.S. [et al.] // Pediatrics. — 2017. — Vol.139 (4). — e20163231
10. Lee M. Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia Clinical Practice Guideline Pub by Ministry of Health, NSW 2015 [Electronic resource] / M. Lee, H. Stevens, M. Van Rossumdu. — URL: <http://www.1he->

- alth.nsw.gov.au/pds/ActivePDS/Documents/GL2015_005.pdf
11. Nicole L.S. Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Uncomplicated pneumonia in healthy Canadian children and youth: Practice points for management / L.S. Nicole, J.L. Robinson // Paediatr Child Health. — 2015. — Vol.20(8). — P.441—45.
 12. Pediatric antibiotic stewardship: successful interventions to reduce broad-spectrum antibiotic use on general pediatric wards / Kreitmeyr K., von Both U., Pecar A. [et al.] // Infection. — 2017. — Vol.45 (4). — P.493—504.
 13. Practice Recommendations for Management of Community Acquired Pneumonia in Children / Lung D.C., Lam D., Chan E. [et al.] // HK J. Pediatric (new series). — 2016. — Vol.21. — P.178—193.
 14. Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities (WHO-2014) [Electronic resource]. — URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137319/1/9789241507813_eng.pdf
 15. 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 (PIDS and IDS of USA-2011) [Electronic resource]. — URL: https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/
 16. Variability in antibiotic prescribing for community-acquired pneumonia / Handy L.K., Bryan M., Gerber J.S. [et al.] // Pediatrics. — 2017. — Vol.139 (4):e20162331
 17. World Health Organization. 2013. Guidelines for the management of common childhood illnesses. 2nd ed. Geneva: WHO [Electronic resource]. — URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/81170/1/9789241548373_eng.pdf

Сведения об авторах:

Гончарь Маргарита Александровна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 и неонатологии ХНМУ. Адрес: г. Харьков, ул. Озерянская, 5; тел. (057) 772-51-77.
Логвинова Ольга Леонидовна — д.мед.н., доц. каф. педиатрии №1 и неонатологии ХНМУ. Адрес: г. Харьков, ул. Озерянская, 5; тел. (057) 772-51-77.
Сенаторова Анна Сергеевна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии №1 и неонатологии ХНМУ. Адрес: г. Харьков, ул. Озерянская, 5; тел. (057) 772-51-77.
Муратов Георгий Рафикович — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №1 и неонатологии ХНМУ, главный врач КУОЗ «ОДКБ». Адрес: г. Харьков, ул. Озерянская, 5; тел.: (057) 372-75-21.
 Статья поступила в редакцию 25.05.2017 г.

НОВОСТИ

5 Онлайн-инструментов для профессионального роста медика

Успевать за тенденциями в мировой медицине сегодня гораздо легче. Информация о международных протоколах, лекарствах, опыте передовых специалистов есть в открытом доступе. Нужно только знать, где искать. Эти ресурсы будут полезны как студентам и начинающим, так и опытным врачам.

1. BMJ — авторитетное профессиональное издание для медиков по всему миру. Сейчас два крупнейших образовательных ресурса доступны бесплатно для украинских врачей — это BMJ Best Practice и BMJ Learning. Ценный материал, если вы только начинаете работать в медицине. По ссылке <https://goo.gl/VevtBE> вы найдете контактные данные координаторов, обеспечивающих предоставление кодов доступа к ресурсу в вашем регионе.

2. Epocrates — база данных, в которой, в частности, можно найти клинические руководства, нозологии, лекарства: <http://www.epocrates.com/>

3. Sermo — мировая социальная сеть, созданная специально для медицинского сообщества. В любое время можно рассказать коллегам о своем опыте и узнать как работают врачи в Австралии или Уругвае — <http://www.sermo.com/>

4. Профессиональный медицинский английский в видео и аудиоматериалах - <http://doctorsspeakup.com/>

5. Английский словарь медицинских терминов — <https://goo.gl/mqdN4C>

http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20171204_c.html

Источник: med-expert.com.ua

АЦЦ® - з 1-го дня лікування ГРВІ¹



ПРЕПАРАТ РОКУ 2016



ПРЕПАРАТ РОКУ 2017



- ✓ Знижує ризик приєднання бактеріальної інфекції²
- ✓ Швидко виводить мокротиння³
- ✓ Високий профіль безпеки⁴

для дітей⁵

Статус продукту «АЦЦ®» як переможця у номінації «Препарат року» щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея 2016» та «Панацея 2017». 1. Мається на увазі лікування гострих та хронічних захворювань бронхолегеневої системи, при яких необхідне зменшення в'язкості мокротиння, покращання його відходження та відхаркування. 2. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2010; 14: 683-690, Biofilms and infections of the upper respiratory tract, J.P. PINTUCCI, S. CORNO, M. GAROTTA*. 3. Застосування N-ацетилцистеїну в комбінації з антибактеріальними препаратами при лікуванні респіраторних захворювань у дітей | Локшина Е.Е., Зайцева С.В., Зайцева О.В. «РМЗ» №3 від 04.02.2014. 4. Chalumeau M., Duijvestijn YCM., Acetylcystein and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in pediatric patients without broncho-pulmonary disease (Review), Cochrane Library 2013, Issue 5. 5. Згідно з інструкцією для медичного застосування препарату АЦЦ® розчин оральний застосовують дітям віком від 2 років. АЦЦ® розчин оральний, Р.П.№UA/8272/02/01. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. 4-60-АЦЦ-ОТС-0917.

SANDOZ A Novartis Division

УДК 616.24-008.41-08

Т.М. Бенца

Современные подходы к лечению кашля

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.7(87):47-52

Кашель занимает ведущее место среди симптомов, обусловленных патологией органов дыхания. Мукоактивные средства являются препаратами выбора для лечения респираторных заболеваний, клиническим осложнением которых является гиперсекреция слизи. Основная цель мукоактивных препаратов — увеличивать способность откашливать мокроту и/или уменьшать гиперсекрецию слизи. К мукоактивным относятся отхаркивающие препараты, мукорегуляторы, муколитики и мукокинетики.

Рассмотрены механизмы муколитического, антиоксидантного и антитоксического действия ацетилцистеина на органы дыхания. Средство высокоэффективно при различных воспалительных заболеваниях респираторного тракта, сопровождающихся повышением вязкости бронхиального секрета. Ацетилцистеин способен изменять реологические свойства трахеобронхиального секрета, снижая его вязкость, ускоряя процессы выведения из бронхиального тракта, что в результате приводит к более быстрому выздоровлению больного. В статье приведены данные о показаниях, противопоказаниях и особенностях приема ацетилцистеина.

Ключевые слова: кашель, лечение, муколитики, ацетилцистеин.

Modern approaches to the treatment of cough

T.M. Bentsa

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Cough takes an important place among the symptoms conditioned by respiratory organ pathology. Mucoactive agents have been the medications of choice for the treatment of respiratory diseases in which mucus hypersecretion is a clinical complication. The main purpose of mucoactive drugs is to increase the ability to expectorate sputum and/or decrease mucus hypersecretion. Mucoactive medications include expectorants, mucoregulators, mucolytics and mucokinetics.

Mechanisms of mucolytic, antioxydative and antitoxic effects of acetylcysteine on respiratory organs are considered. The drug is high effective for treatment of different inflammatory diseases of respiratory tract with increase of bronchial secretion viscosity. The drug can modify the rheological properties of the tracheobronchial secretion reducing its viscosity and accelerating the discharge processes from the bronchial tract, which results in a more rapid recovery of the patient. The article presents the data about indications, contraindications and peculiarities of treatment with acetylcysteine.

Key words: cough, treatment, mucolytics, acetylcysteine.

Сучасні підходи до лікування кашлю

Т.М. Бенца

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

Кашель займає провідне місце серед симптомів, зумовлених патологією органів дихання. Мукоактивні засоби є препаратами вибору для лікування респираторних захворювань, клінічним ускладненням яких є гіперсекреція слизу. Основна мета мукоактивних препаратів — підвищувати відходження мокроты та/або зменшувати гіперсекрецію слизу. До мукоактивних належать відхаркувальні препарати, мукорегулятори, муколітики і мукокінетики.

Розглянуто механізми муколітичної, антиоксидантної та антитоксичної дії ацетилцистеїну на органи дихання. Засіб високоєфективний при різноманітних запальних захворюваннях респираторного тракту, які супроводжуються підвищенням в'язкості бронхиального секрету. Ацетилцистеїн здатний змінювати реологічні властивості трахеобронхіального секрету, знижуючи його в'язкість, прискорюючи процеси виведення з бронхіального тракту, що у результаті призводить до швидшого одужання хворого. У статті наведено показання, протипоказання та особливості прийому ацетилцистеїну.

Ключові слова: кашель, лікування, муколітики, ацетилцистеїн.

Кашель занимает второе место среди причин обращения за амбулаторной медицинской помощью и первое среди симптомов, обусловленных патологией респираторной системы [12,15]. Он характерен более чем для 50 нозологических форм [6].

Кашель — защитный рефлекс, который возникает в ответ на механическое или химическое раздражение рецепторов гортани и нижних дыхательных путей. Действие его направлено на освобождение воздухоносных путей от частиц, попавших извне или образованных эндогенно. Этот механизм регулируется кашлевым центром, находящимся в продолговатом мозге.

Наиболее частыми осложнениями кашля являются утомление, бессонница, охриплость голоса, боль в мышцах, потливость и недержание мочи на фоне кашлевых приступов. В числе наиболее тяжелых осложнений можно назвать

синкопальные состояния (синдром беттолепсии, от греч. *betto* — *кашель*), когда на высоте кашлевого приступа больной теряет сознание, иногда в сочетании с тоническими судорогами.

Помимо этого, кашель нередко имеет неблагоприятные социальные последствия: вызывает стресс у самого пациента, когда возникает в неподходящей ситуации, например, на концерте, совещании и т.п., и негативные эмоции у окружающих, поскольку ассоциируется с такими опасными заболеваниями, как туберкулез и рак легкого, что в конечном итоге приводит к социальной изоляции кашляющего человека.

Для правильной диагностики и лечения основного заболевания, ставшего причиной кашля, необходимо установить:

- время возникновения кашля;
- продолжительность кашля;
- продуктивность кашля;

- состояние экспекторации (выделения) мокроты;
- сопутствующие симптомы.

По длительности выделяют **острый кашель** (до 3 недель), **подострый или затяжной** (от 3 до 8–10 недель) и хронический кашель (более 8 недель) [14].

Причинами возникновения острого кашля наиболее часто являются: острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), острый бронхит, пневмония, коклюш, аспирация (попадание в дыхательные пути инородных предметов), вдыхание раздражающих веществ (домашняя и библиотечная пыль, химические продукты, порошки). Подострый кашель чаще всего обусловлен гиперреактивностью бронхов вследствие перенесенной ОРВИ либо коклюша. Хронический кашель развивается на фоне различных хронических заболеваний дыхательной системы (хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), рака легких, бронхиальной астмы), сердечно-сосудистой системы (левожелудочковой недостаточности на фоне ишемической болезни или пороков сердца), пищеварительной системы (гастроэзофагеальной рефлюксной болезни), психических нарушений, при приеме некоторых лекарственных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторов, цитостатиков) [24].

По характеру выделяют непродуктивный (или сухой) и продуктивный (с выделением мокроты) кашель. Продуктивный кашель наблюдается при воспалительных инфекционных поражениях дыхательных путей, сопровождающихся гиперпродукцией бронхиальной слизи. По интенсивности выделяют покашливание, легкий и сильный кашель. По продолжительности кашлевого акта: эпизодический кратковременный или приступообразный и постоянный кашель [5].

Терапию кашля необходимо планировать индивидуально, с учетом диагноза, клинических проявлений заболевания, индивидуальных особенностей пациента и свойств назначаемых препаратов [18].

Общие рекомендации включают: частые проветривания помещения (чистый прохладный воздух снижает кашлевой рефлекс), прекращение курения (в т.ч. пассивное вдыхание табачного дыма), достаточное количество жидкости (способствует разжижению мокроты и облегчает ее выделение).

Начинать лечение кашля следует с устранения его причины. Проводится этиотропная

и патогенетическая терапия основного заболевания. Параллельно — симптоматическое лечение:

- противокашлевое (для предотвращения, управления и/или подавления кашля);
- прокашлевое (для большей эффективности кашля).

Неспецифическая противокашлевая терапия рекомендована в тех случаях, когда кашель упорный, надсадный, непродуктивный, не способствует очистке дыхательных путей, приводит к нарушению сна и ухудшению качества жизни пациента. Противокашлевые средства центрального действия (кодеин, бутамират, глауцина гидробромид, окселадин) тормозят или подавляют кашлевой рефлекс, при этом угнетают кашлевой центр в продолговатом мозге или связанные с ним высшие нервные центры. Препараты периферического действия (преноксдиазин) подавляют чувствительность кашлевых рецепторов или афферентные пути регуляции.

Прокашлевая терапия патогенетически обоснована, если кашель выполняет защитную функцию и его необходимо стимулировать (при бронхите, пневмонии и т.п.). Лекарственные средства, которые воздействуют на вязкость, эластичность и адгезивность бронхиальной слизи и таким образом облегчают ее экспекторацию, получили название мукоактивных. В зависимости от преобладающего механизма действия выделяют четыре класса мукоактивных препаратов: отхаркивающие (экспекторанты), мукорегуляторы, муколитики и мукокинетики [2,8,19].

Отхаркивающие препараты (экспекторанты) прямо или опосредованно увеличивают жидкую компоненту бронхиального секрета либо стимулируют деятельность бронхиальных желез, заставляя их вырабатывать жидкий секрет, либо меняют осмотические свойства бронхиального секрета, и, таким образом, вода начинает выходить из клеток на поверхность бронхиального эпителия. К этой группе относятся: натрия хлорид, натрия бикарбонат, калия йодид, гвайфенезин, термопсис.

Муколитики (ацетилцистеин, ДНК-аза) снижают вязкость слизи за счет разрыва дисульфидных мостиков между длинными цепями муцина или протеолитической активности или путем разрыва связи между цепями ДНК.

Мукокинетики увеличивают скорость прохождения бронхиального секрета по дыхательным путям, стимулируя деятельность ресничек, либо, как сурфактанты, уменьшая адгезию

бронхиальной слизи к поверхности эпителия. К этой группе относят амброксол, поскольку доказано, что он может стимулировать синтез сурфактантов, а также бета-2-агонисты и препараты сурфактантов.

Мукорегуляторы, или мукомодуляторы, меняют свойства бронхиальной слизи за счет воздействия на секреторный аппарат. К этой группе, помимо глюкокортикостероидов и антихолинергических препаратов, которые уменьшают объем вырабатываемой слизи за счет подавления воспаления или через холинергическую иннервацию, относятся карбоцистеин, эрдостеин и фудостеин.

Ацетилцистеин (АЦ) известен в мировой клинической практике с середины 1960-х годов. Первооткрывателем этого химического соединения был А.Л. Sheffner, который занимался исследованием *in vitro* в желудочной слизи свиней муколитических свойств и механизмов действия различных веществ. В результате этих экспериментов АЦ был отобран как лекарственное средство, которое эффективно снижало вязкость слизи при низкой общей токсичности [20].

Уникальность молекулы АЦ заключается в способности оказывать **быстрый и выраженный муколитический эффект, достигаемый за счет прямого воздействия на структуру мокроты**. В молекуле АЦ содержатся реактивные сульфгидрильные группы, которые разрывают дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, при этом происходит деполимеризация макромолекул, и мокрота становится менее вязкой, поэтому легче отделяется при кашле. Также наблюдаются увеличение секреции менее вязких сиаломуцинов бокаловидными клетками и снижение адгезии бактерий на эпителиальных клетках слизистой оболочки дыхательных путей. Стимуляция мукозных клеток бронхов приводит к повышенной выработке секрета, который лизирует фибрин. **Ацетилцистеин остается активным в отношении любого вида мокроты: слизистой, слизисто-гнойной, гнойной**. Это очень важно, особенно при бактериальных инфекциях, когда следует быстро уменьшить вязкость мокроты с гнойными включениями, чтобы дать возможность эвакуировать ее из дыхательных путей и предотвратить распространение инфекции [1].

Важное терапевтическое значение имеет свойство АЦ усиливать двигательную активность ресничек дыхательного эпителия за счет снижения вязкости мокроты и увеличивать

секрецию альвеолярного сурфактанта альвеолоцитами [3].

Существенным преимуществом препарата является его антиоксидантное действие, обусловленное наличием SH-группы, способной нейтрализовать свободные радикалы [7]. Причем АЦ проявляет выраженный антиокислительный эффект даже в низких концентрациях. Очевидно, это происходит не только на биохимическом, но и на биологическом уровне. Так, в 1989 г. О.Т. Aguoma и соавт. при изучении АЦ *in vivo* и *in vitro* обнаружили его неспецифическую активность в нейтрализации различных свободнорадикальных групп [21], что особенно важно у пожилых больных, для которых характерны активация окислительных процессов и снижение антиоксидантной активности сыворотки крови.

Хорошо известно, что воспалительные заболевания легких характеризуются резким усилением окислительных процессов в легочной ткани. Оксидативный стресс вносит дополнительный вклад в повреждение бронхов и паренхимы легкого, приводит к изменениям локального иммунного ответа и повышает риск инфекции. Ацетилцистеин защищает клетки от влияния свободных радикалов, как путем прямой реакции с ними, так и доставляя аминокислоту цистеин для синтеза эндогенного антиоксиданта глутатиона [17]. Таким образом, препарат повышает естественную антиоксидантную защиту. Некоторые исследователи считают, что именно второй механизм его действия наиболее важен [21].

В природе АЦ, как производное аминокислоты цистеина, содержится в животных белках, например, в мясе птицы, рыбе, яйцах, молочных продуктах, соевых бобах. Однако регулярного поступления цистеина с пищей недостаточно, чтобы решить проблему внутриклеточного дефицита этого вещества — оно плохо проникает сквозь клеточную стенку. В отличие от эндогенного цистеина, препарат АЦ, напротив, легко проникает через мембрану клетки и оказывается в непосредственной близости от места синтеза глутатиона.

В норме внутриклеточный глутатион подавляет выработку медиаторов воспаления и препятствует прямому повреждению легочной ткани под влиянием свободнорадикальных реакций. Снижение содержания глутатиона сопровождается нарушением функции сурфактанта и усилением активности провоспалительных цитокинов. Существуют данные, что применение АЦ за счет его антиоксидант-

ных свойств снижает частоту обострений ХОЗЛ [16,22,25]. По результатам рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования рONCUS, пациенты с ХОЗЛ принимали АЦ в течение трех лет. Выявлено замедление снижения ОФВ1 и ЖЕЛ, особенно у больных с тяжелым течением заболевания [13].

За счет подавления образования свободных радикалов и активных кислородсодержащих веществ, ответственных за развитие воспаления в легочной ткани, данный препарат обладает также противовоспалительным действием [9].

Еще одно важное преимущество применения АЦ отмечено С.Н. Zheng и соавт. Исследовано влияние мукорегулирующих средств карбоксиметилцистеина и АЦ на адгезивные свойства бактерии *Moraxella catarrhalis* по отношению к клеткам фарингеального эпителия. При применении этих препаратов адгезивные свойства *M. catarrhalis* дозозависимо снижались — максимально на 57% от начальных. Эти результаты позволяют сделать заключение, что дополнительным фактором, влияющим на эффективность лечения АЦ пациентов с острыми и хроническими респираторными заболеваниями, является свойство препарата ингибировать адгезию бактерий на эпителии дыхательных путей и их колонизацию [23].

Известно, что курение — тяжелый антропогенный фактор оксидативного стресса, провоцирует повышение концентрации свободных радикалов. Окислительные процессы ведут к изменениям локального иммунного ответа, повышают риск инфекций. Сигаретный дым, являющийся главным источником окислителей, активирует приток нейтрофилов и макрофагов в бронхи. Исследования показали, что использование АЦ особенно эффективно у курящих пациентов, поскольку в очаге воспаления он не только связывает и нейтрализует свободные радикалы, но и позволяет восстановить защитные функции макрофагов (особенно фагоцитарную активность), частично утраченные вследствие воспаления, вызванного курением [11].

Одним из свойств целого ряда болезнетворных микроорганизмов является способность вырабатывать токсины, нарушающие кислотно-щелочное равновесие в тканях и провоцирующие воспалительную реакцию. Токсины провоцируют оксидативный стресс, который приводит к снижению тканевого содержания SH-групп. Поставляя тиоловые группы,

АЦ препятствует окислительному повреждению тканей и оказывает антиоксидантное действие, тесно связанное с антиоксидантным эффектом препарата. Накопление глутатиона также позволяет обезвреживать многочисленные токсины.

Ацетилцистеин обладает выраженной неспецифической антиоксидантной активностью — препарат эффективен при отравлениях различными органическими и неорганическими соединениями. Тиоловые группы препарата позволяют обезвреживать альдегиды, фенолы, акролеин (основной токсин перегретого масла, токсин, содержащийся в сигаретном дыме). Своевременное использование АЦ при отравлении парацетамолом необходимо для стимуляции образования глутатиона в печени, что предупреждает развитие ее некроза [10].

Препараты АЦ назначают внутрь после еды в суточной дозе для взрослых и подростков старше 14 лет 400–600 мг, разделенной на 2–3 приема. Действие его начинается через 30–60 минут и продолжается 2–4 часа. Для усиления эффекта следует выпивать большое количество жидкости, например, минеральной воды без газа.

Ацетилцистеин при приеме внутрь практически сразу полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Из-за высокого эффекта «первого прохождения» через печень биодоступность препарата очень низкая — около 10%. Метаболизируется в печени в фармакологически активный метаболит — цистеин, а также в диацетилцистеин, цистин и различные смешанные дисульфиды. Связывание АЦ с белками плазмы крови составляет примерно 50%. Максимальная концентрация активного метаболита в крови определяется при применении внутрь через 1–3 часа и составляет 2 мкмоль/л [21]. Ацетилцистеин выводится с мочой практически исключительно в виде неактивных метаболитов (неорганических сульфатов, диацетилцистеина). Нарушение функции печени приводит к увеличению концентрации активного метаболита, что может занимать до 8 часов, поскольку скорость выведения АЦ в основном определяется печеночной биотрансформацией.

Ошибкой считается прием АЦ перед сном, так как положение лежа является, по своей сути, дренажным, и после приема муколитика мокрота начинает активно отходить с помощью кашля. В итоге у пациента будет беспокойный сон и, как следствие, плохое самочувствие.

Рекомендуется принять муколитик за 3–4 часа до сна (ориентировочно до 18.00), чтобы перед сном успеть эвакуировать мокроту.

Ацетилцистеин в редких случаях способен оказывать избыточный разжижающий эффект из-за чрезмерного уменьшения вязкости и эластичности бронхиальной слизи, что может вызвать синдром так называемого «затопления легких» (особенно у лиц старшей возрастной группы и детей) и даже потребовать активного отсасывания мокроты. Этот эффект может развиваться при нарушении у пациента мукоцилиарного транспорта, слабом кашлевом рефлексе, при нерациональном использовании муколитических препаратов. Недопустимо назначать АЦ одновременно с противокашлевыми средствами: из-за подавления кашлевого рефлекса может возникнуть опасность застоя мокроты.

Следует с осторожностью назначать АЦ больным бронхиальной астмой из-за возможного развития бронхоспазма. Препарат не рекомендуется использовать при кровохаркании.

Так как АЦ уменьшает всасывание пенициллинов, цефалоспоринов, аминогликозидов и тетрациклина, их следует принимать не ранее чем через два часа после приема внутрь муколитика.

Одновременный прием АЦ и нитроглицерина может привести к усилению сосудорасширяющего действия последнего. В случае необходимости приема этих препаратов, у пациента следует контролировать артериальное давление (возможна гипотензия) и предупредить его о возможности возникновения головной боли. На фоне назначения больших доз АЦ возможно снижение протромбинового времени.

Безопасность препарата доказана, так как действующее вещество — натуральное производное природной аминокислоты, хотя и является химически синтезированным соединением.

Ацетилцистеин хорошо переносится, но иногда при приеме препарата могут наблюдаться тошнота, рвота, изжога — разжижение слизи в желудке устраняет ее защитное действие, что может привести, например, к обострению язвенной болезни. В подобных случаях препарат рекомендуется использовать в меньших дозах и преимущественно в виде ингаляций [2].

При острых респираторных заболеваниях целесообразно назначать АЦ **в первые часы** с целью уменьшения адгезии вирусов и бактерий к слизистой оболочке бронхов, быстрого разжижения мокроты, улучшения ее реологических свойств, облегчения удаления мокроты из бронхиального дерева. Нормализация мукоцилиарного транспорта способствует санации и восстановлению системы местной защиты (барьерной и иммунной функции) дыхательного тракта, повышению содержания секреторного иммуноглобулина А. Назначая препарат при появлении первых симптомов ОРВИ или острого бронхита, можно предотвратить развитие мукостаза и все патологические явления, связанные с ним. Быстро перевести сухой непродуктивный кашель во влажный и продуктивный — цель раннего назначения АЦ. Продолжительность приема препарата составляет 5–7 дней. При хронической бронхолегочной патологии, сопровождающейся обтурацией просвета бронхов вязкой слизисто-гнойной мокротой, АЦ следует принимать более длительное время. В частности, при ХОЗЛ курс лечения обычно составляет 2–3 недели. При муковисцидозе АЦ входит в состав базисной терапии и принимается больными пожизненно по индивидуальной схеме [4].

Таким образом, АЦ является одним из наиболее активных муколитических препаратов. Он выгодно отличается от других муколитиков, что связано не только с его основными положительными свойствами (уменьшение вязкости и улучшение дренажа мокроты), но и с наличием ряда дополнительных свойств. Прежде всего это средство с доказанной антиоксидантной и детоксикационной активностью, что позволяет эффективно уменьшать воспаление в бронхах, снижать тяжесть течения заболеваний и минимизировать частоту обострений. Ацетилцистеин является перспективным препаратом для лечения не только острых и хронических бронхолегочных заболеваний, которые сопровождаются развитием мукостаза, но и для предупреждения неблагоприятных воздействий ксенобиотиков, промышленной пыли, курения.

Информация для специалистов сферы охраны здоровья

4-98-СНД-ОТС-0917

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашев М.Н. Клиническая фармакология ацетилцистеина / М.Н. Ивашев, А.В. Сергиенко // Успехи современного естествознания. — 2013. — №5. — С. 116—117.
- Клячкина И.Л. Мукоактивные препараты / И.Л. Клячкина, А.И. Синопальников // Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. А.Г. Чучалина. — 2-е изд. — Москва: Литерра, 2013. — С. 103—117.
- Мукоактивная терапия / под. ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского. — Москва: Атмосфера, 2006. — 127 с.
- Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Методические рекомендации / под. ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. — Москва: МГНЦ, 2011. — 124 с.
- Синопальников А.И. Кашель / А.И. Синопальников, И.Л. Клячкина. — Москва: МИА, 2013. — 168 с.
- Чучалин А.Г. Кашель / А.Г. Чучалин, В.Н. Абросимов. — Москва: Эхо, 2012. — 128 с.
- Andersen L.W. The role of N-acetylcystein administration on the oxidative response of neutrophils during cardiopulmonary bypass / L.W. Andersen, J. Thiis, A. Kharazmi // Perfusion. — 1995. — Vol.10(1). — P.21—26.
- Balsamo R. Mucoactive drugs / R. Balsamo, L. Lanata, C.G. Egan // Eur. Respir. Rev. — 2010. — Vol.19(116). — P. 127—133.
- Barnes P.J. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases / P.J. Barnes, I.M. Adcock, K. Ito // Eur. Respir. J. — 2005. — Vol.25(3). — P.552—563.
- Bennet P.N. Clinical Pharmacology / P.N. Bennet, M.J. Brown. — 10th ed. — 2008 — P. 132.
- Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial / M. Decramer, M. Rutton-van Molken, P. N. Dekhuijzen [et al.] // Lancet. — 2005. — Vol.365(9470). — P.1552—1560.
- ERS Task Force. ERS guidelines on the assessment of cough / A.H. Morice, G.A. Fontana, M.G. Belvisi [et al.] // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 29. — P.1256—1276.
- High-dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / R. Zuin, A. Palamidese, R. Negrin [et al.] // Clin. Drug Investig. — 2005. — Vol.25(6). — P. 401—408.
- Kardos P. Management of cough in adults / P. Kardos // Breathe. — 2010. — Vol.7(2). — P.123—133.
- Louis R. How to approach a chronic cough / R. Louis // Rev. Med. Liege. — 2017. — Vol.72(2). — P.106—110.
- Millea P.J. AT-Acetylcysteine: multiple clinical applications / P.J. Millea // Am. Fam. Physician. — 2009. — Vol.80(3). — P.265—269.
- Prodrug approach for increasing cellular glutathione levels (review) / I. Cacciatore, C. Cornacchia, F. Pinnen [et al.] // Molecules. — 2010. — Vol.15. — P.1242—1264.
- Recommendations for the management of cough in adults / A. Morice, L. McGarvey, I. Pavord [et al.] // Thorax. — 2006. — Vol.61, Suppl.1. — P.1—24.
- Rogers D. F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases / D. F. Rogers // Respir. Care. — 2007. — Vol.52(9). — P. 1176—1193.
- Sheffner A.I. The reduction in vitro in viscosity of mucoprotein solution by a new mucolytic agent, N-acetylcysteine / A.I. Sheffner // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1963. — Vol.106. — P.298—310.
- The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide and hypochlorous acid / O.I. Aruoma, B. Halliwell, B.M. Hoey [et al.] // Free Radic. Biol. Med. — 1989. — Vol.6(6). — P.593—597.
- The effect of N-acetylcysteine on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis and systematic review / K. Fowdar, H. Chen, Z. He [et al.] // Heart Lung. — 2017. — Vol.46(2). — P.120—128.
- The effects of S-carboxymethylcysteine and N-acetylcysteine on the adherence of Moraxella catarrhalis to human pharyngeal epithelial cells / C.H. Zheng, K. Ahmed, N. Rikicomi [et al.] // Microbiol. Immunol. — 1999. — Vol.43(2). — P. 107—113.
- Towards understanding and managing chronic cough / I. Satia, H. Badri, B. Al-Shehly [et al.] // Clin. Med. — 2016. — Vol.16, Suppl. 6. — P.92—97.
- Tse H.N. Update on the pathological processes, molecular biology, and clinical utility of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease / H.N. Tse, C.Z. Tseng // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2014. — Vol.6(9). — P.825—836.

Сведения об авторах:

Бенца Татьяна Михайловна — д.мед.н., проф. каф. терапии терапевтического факультета НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, Дорогожицкая, 9.
Статья поступила в редакцию 04.09.2017 г.

УДК 616.24-002:612.017-036:579.842.1/.2

А.Е. Абатуров, А.А. Никулина

Развитие иммунного ответа при пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Часть 3

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.7(87):53-63; doi 10.15574/SP.2017.87.53

В статье на основании литературных данных освещена роль хемокинов и дефензинов в развитии иммунного ответа при пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Приведены сведения о значении хемокиновых рецепторов и экспрессирующих их клеток в обеспечении бактериального клиренса. Представлены TLR-ассоциированные сигнальные пути, участвующие в регуляции продукции дефензинов при клебсиеллезной пневмонии.

Ключевые слова: пневмония, *Klebsiella pneumoniae*, хемокины, дефензины.

Development of immune response in pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* (part 3)

Abaturov O.E., Nikulina A.O.

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine», Dnipro, Ukraine

The role of chemokines and defensins in the development of immune response in pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* based on literature data is highlighted in the article. Data on chemokine receptors, expressed cells that involved in bacterial clearance, as well as TLR-associated signalling pathways involved in the regulation of defensin production in pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* are presented.

Key words: pneumonia, *Klebsiella pneumoniae*, chemokines, defensins

Розвиток імунної відповіді при пневмонії, викликаній *Klebsiella pneumoniae*. Частина 3

О.Е. Абатуров, А.О. Нікуліна

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

У даній статті на підставі літературних даних висвітлено роль хемокинів і дефензинів у розвитку імунної відповіді при пневмонії, викликаній *Klebsiella pneumoniae*. Наведено відомості про значення хемокинових рецепторів і клітин, що їх експресують, у забезпеченні бактеріального кліренсу. Представлені TLR-асоційовані сигнальні шляхи, які беруть участь у регуляції продукції дефензинів при клебсієльозній пневмонії.

Ключові слова: пневмонія, *Klebsiella pneumoniae*, хемокини, дефензини.

Хемокины

Хемокины — хемоаттрактантные цитокины, которые являются ключевыми медиаторами, обеспечивающими миграцию клеток, особенно иммунной системы. В настоящее время описано 46 хемокинов и 20 хемокиновых рецепторов. Все хемокины действуют через рецепторы, которые обладают семью трансмембранными сегментами (7ТМ), ассоциированы с GPT-связывающими белками (G-белками) и представляют собой самое большое семейство родопсин-подобных 7ТМ рецепторов. Рецепторы хемокинов избирательно экспрессированы на отдельных популяциях лимфоцитов. Следует отметить, что некоторые хемокины могут выступать в качестве антимикробных пептидов. Молекулы большинства хемокинов содержат два связывающих сайта: сайт для связывания со специфическими рецепторами и сайт для связывания с углеводными группами протеогликанов. В соответствии с расположением консервативных остатков цистеина, хемокины подразделяются

на четыре различные семейства: С, СС, СХС, СХЗС (рис. 1) [32,44,47].

Хемокины семейств С и СХЗС

Краткая характеристика хемокинов семейств С и СХЗС представлена в таблице 1.

В настоящее время роль хемокинов семейства С в течении клебсиеллезной инфекции не установлена. Продемонстрировано, что рецептор СХЗС1 убикивитарно экспрессируется моноцитами, циркулирующими в периферическом русле крови, моноцитами и CD11b^{hi} дендритными клетками, присутствующими в очаге поражения легочной ткани во время

Сигнатура хемокинов		
Группа	Сигнатура	Название
СХЗС:	СХХХС.....С.....С.....	СХЗС1
СХС:	СХ.....С.....С.....С.....	СХСL#
СС:	С.....С.....С.....С.....	ССL#
С:	С.....С.....С.....	ХСL#

Примечание: С — цистеиновый остаток

Рис. 1. Особенности строения молекул хемокинов различных групп [31]

Таблица 1

Хемокины семейств С и CX3С и их рецепторы [31,32]

Хемокин	Синоним	Рецептор и клетки, экспрессирующие данный рецептор*	Функция
XCL1	Лимфотактин (lymphotactin) α	XCR1 (CD8 DC, тимические DC)	Участие в презентации антигена дендритными клетками
XCL2	Лимфотактин β	XCR1 (CD8 DC, тимические DC)	Участие в презентации антигена DC
CX3CL1	Фракталкин (fractalkine)	CX3CR1 (DC, Mf, Mg, Mo, NK, Th1, нейроны)	Хемотаксис макрофагов, моноцитов, NK- и Th1-клеток

Примечание: DC – дендритные клетки (dendritic cells); Mf – макрофаги (macrophage); Mg – микроглия (microglial cell); Mo – моноциты (monocyte); NK – натуральные киллеры (natural killer); Th1 – Т-хелперы 1 типа (type 1 helper T cell)

инфекционного процесса, вызванного *Klebsiella pneumoniae* [24].

Хемокины семейства СС

Краткая характеристика хемокинов семейств СС представлена в таблице 2.

CCR1

Рецептор CCR1 экспрессируется моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками, Т-лимфоцитами (Th1-, Т-клетками памяти), натуральными киллерами, базофилами. В физиологических условиях CCR1 экспрессируется конститутивно, но на низком уровне активности. Уровень экспрессии CCR1 увеличивается у нейтрофилов после стимуля-

ции гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF), а у моноцитов и макрофагов – в процессе цитодифференцировки. Лигандами CCR1 являются хемокины CCL3, CCL4 и CCL5 [23,61].

CCL3

Хемокин CCL3 играет одну из главных ролей в развитии воспаления при бактериальной пневмонии, способствуя выживанию инфицированных особей. Установлено, что семидневная выживаемость у нокаутных мышей *Ccl3*^{-/-} после интратрахеального введения бактерий *Klebsiella pneumoniae* составляет менее 10%, в то время как у диких мышей *Ccl3*^{+/+} –

Таблица 2

Хемокины семейства СС и их рецепторы [31,32]

Хемокин	Синоним	Рецептор и клетки, экспрессирующие данный рецептор*	Функция
CCL1	I-309 (inflammatory cytokine I-309)	CCR8 (DC, Mf, Mg, Mo, NK, Th2, CD4 ⁺ rm, Treg, Thym, NHC)	Участие в Th2-ответе
CCL2	MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1)	CCR2 (Mf, Mo, NK, Th1, iDC, Ba)	Хемотаксис моноцитов и макрофагов
CCL3	MIP-1 α (macrophage inflammatory protein 1 α)	CCR1 (DC, Mf, Mo, N, NK, Th1, Tmem, Ba, NHC) CCR5 (DC, Mf, Mo, NK, Th1, CD4 ⁺ rm, Treg, T17, CTL, NHC)	Хемотаксис макрофагов, моноцитов и Т-клеток
CCL4	MIP-1 β (macrophage inflammatory protein 1 β)	CCR1 CCR3 CCR5 (DC, Mg, Eo, Ba, Th2, NHC)	Взаимодействие Т-клеток и дендритных клеток
CCL5	RANTES (Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted)	CCR1 CCR3 CCR5	Хемотаксис Т-лимфоцитов памяти, моноцитов, дендритных клеток, эозинофилов, базофилов и тучных клеток
CCL6	C10, MRP-1	?	Не установлено
CCL7	MCP-3 (monocyte chemoattractant protein-3)	CCR1 CCR2 CCR3 CCR5	Участие в Th2-ответе
CCL8	MCP-2 (monocyte chemoattractant protein-2)	CCR1 CCR2	Участие в Th2-ответе
CCL9	MRP-2, MIP-1 γ (macrophage inflammatory protein 1 γ)	?	?
CCL11	Эотаксин (Eotaxin)	CCR3	Хемотаксис эозинофилов

Продолжение таблицы 2

Хемокин	Синоним	Рецептор и клетки, экспрессирующие данный рецептор*	Функция
CCL12	MCP-5	?	Хемотаксис эозинофилов, базофилов
CCL13	MCP-4	CCR1 CCR2 CCR3	?
CCL14	HCC-1 (new CC chemokine 1)	CCR1 CCR5	?
CCL15	HCC-3 (new CC chemokine 3)	CCR1 CCR3	?
CCL16	HCC-4 (new CC chemokine 4)	CCR1 CCR2 CCR5	Фактор матурации дендритных клеток
CCL17	TARC (thymus and activation-regulated chemokine)	CCR4	Участие в Th2-ответе
CCL18	PARC (pulmonary and activation-regulated chemokine)	CCR8	Хемотаксис Т- и В-клеток
CCL19	ELC (EBI1-ligand chemokine)	CCR7	Самонаведение Т- и дендритных клеток на лимфатический узел
CCL20	MIP-3 α	CCR6	Развитие GALT Самонаведение В- и дендритных клеток на GALT Th17-иммунный ответ
CCL21	SLC (secondary lymphoid tissue chemokine)	CCR7	Самонаведение Т- и дендритных клеток на лимфатический узел
CCL22	MDC (macrophage-derived chemokine)	CCR4 (DC, iDC, Mo, Th2, T17, Treg, eff/mem CD4CD8T)	Хемотаксис Th2- и Treg-клеток
CCL23	MPIF-1 (myeloid progenitor inhibitory factor 1)	CCR1	?
CCL24	Эотаксин (eotaxin)-2	CCR3	Хемотаксис эозинофилов
CCL25	TECK (thymus-expressed chemokine)	CCR9 (Thym, DC, pDC, gut-homing T-, B, DC)	Хемотаксис тимоцитов
CCL26	Эотаксин (eotaxin)-3	CCR3	Участие в Th2-ответе
CCL27	CTACK (cutaneous T cell-attracting chemokine)	CCR10 (skin-homing T)	Самонаведение Т-клеток на кожу
CCL28	MEC (mucosa-associated epithelial chemokine)	CCR3 CCR10	Самонаведение Т-клеток на слизистые оболочки

Примечание: Ba – базофилы (basophil); CD4^{rm} – резидентные CD4⁺ Т-клетки памяти (resident memory CD4⁺ T cell); CTL – цитотоксические Т-лимфоциты (cytotoxic T lymphocytes); Eo – эозинофилы (eosinophil); DC – дендритные клетки (dendritic cells); iDC – незрелые дендритные клетки; Mg – микроглия (microglial cell); Mo – моноциты (monocyte); Mf – макрофаги (macrophage); N – нейтрофилы (neutrophils); NHC – негемопоэтические клетки (nonhematopoietic cells); NK – натуральные киллеры; pDC – плазмацитоидные дендритные клетки (plasmacytoid DC); Th1 – Т-хелперы 1 типа (type 1 helper T cell); Th2 – Т-хелперы 2 типа (type 2 helper T cell); Th17 – Т17-клетки типа (T17-cell); Treg – Т-регуляторные клетки (T regulatory cells); eff/mem – эффектор/память (effector/memory); Thym – тимоциты (thymocytes).

приблизительно 60%. Течение клебсиеллезной пневмонии у нокаутных мышей *Ccl3*^{-/-} сопровождается более высокой (почти в 10 раз) бактериальной нагрузкой в ткани легкого, достаточным уровнем рекрутирования моноцитов и макрофагов в очаг поражения и усиленным привлечением полиморфноядерных лейкоцитов. CCL3 не требуется для рекрутинга моноцитов и макрофагов в очаг поражения легких при пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Однако уровень активности фагоцитоза бактерий *Klebsiella pneumoniae* альвеолярными макрофагами у нокаутных мышей *Ccl3*^{-/-} значительно ниже, чем у диких особей. Считается, что дефицит CCL3 приводит к недостаточной

активации альвеолярных макрофагов в легочной ткани, обуславливая неконтролируемый рост бактерий *Klebsiella pneumoniae*. Представляет интерес тот факт, что уровни выживания мутантных мышей *Ccr1*^{-/-} и *Ccl3*^{-/-} при клебсиеллезной пневмонии аналогичны друг другу. Таким образом, CCL3 играет существенную роль в саногенезе клебсиеллезной пневмонии, и эффект CCL3, скорее всего, опосредуется через рецептор CCR1 [41].

CCR2

Рецептор CCR2 экспрессируется моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками, Th1-клетками, незрелыми ден-

дритными клетками, базофилами. Лигандами CCR2 являются CCL2, CCL7, CCL8, CCL12 (только у мышей), CCL13, CCL16 (только у человека). Необходимо отметить, что CCL2 является самым мощным активатором сигнальных путей, ассоциированных с рецептором CCR2 [48].

Экспрессия рецептора CCR2 моноцитами и его взаимодействия с CCL2 и CCL7 определяют уровень мобилизации моноцитов из костного мозга в кровотоки. Моноциты, циркулирующие в периферическом русле крови, на поверхности своей мембраны несут Ly6C и CCR2, в отличие от нейтрофилов, на мембране которых представлен Ly6G [10,46].

CCL2

Взаимодействие хемокина CCL2 с рецептором CCR2 обуславливает высвобождение моноцитов из костного мозга и последующую миграцию в очаг поражения [8]. Представляет интерес тот факт, что при клебсиеллезной пневмонии экспрессия CCL2 и CCL7 носит IL-17-зависимый характер. Таким образом, IL-17 способствует легочной антимикробной защите через моноцитарно-зависимые пути. В экспериментальных исследованиях на мышиных моделях пневмонии доказана ключевая роль CCR2⁺ моноцитов в элиминации *Klebsiella pneumoniae* из респираторного тракта [19].

Lanlin Chen и соавт. [24] продемонстрировали, что в ткани респираторного тракта во время клебсиеллезной инфекции CCR2 экспрессируется Ly6C^{hi} моноцитами, макрофагами и дендритными клетками. При пневмонии, вызванной бактериями *Klebsiella pneumoniae* штамма 43816, у нокаутных мышей *Ccr2*^{-/-} представительство нейтрофилов в легочном инфильтрате аналогично их количеству у мышей дикого типа, но содержание субпопуляций мононуклеарных фагоцитов, в том числе альвеолярных макрофагов, плазматитоидных дендритных клеток, достоверно снижено. Также у нокаутных мышей *Ccr2*^{-/-} во время клебсиеллезной инфекции не наблюдается появление M1-макрофагов и TNF-продуцирующих CD11b^{hi} дендритных клеток в очаге поражения легких. У нокаутных мышей с дефицитом CCR2 отмечается более высокий уровень летальности от клебсиеллезной инфекции, чем у нокаутных CCL2-, CX3CR1- или CCR6-дефицитных мышей [24].

CCL8

Jacob Fleischmann и соавт. [20] установили, что альвеолярные макрофаги эксперименталь-

ных животных на инфицирование *Klebsiella pneumoniae* продуцируют хемокин CCL8, который, как известно, активирует различные иммунные клетки, включая тучные клетки, эозинофилы, базофилы, моноциты, T- и NK-клетки. Хемокин CCL8 рекрутирует $\gamma\delta$ T-клетки, продуцирующие IL-17F, который в присутствии IL-8 усиливает хемотаксис нейтрофилов [22,51]. Daniel E. Dulek с соавт. [4] продемонстрировали, что хемокин CCL8 экспрессируется в ткани легкого во время аллергического воспаления и способствует антибактериальной защите от патогенных грамотрицательных внеклеточных бактерий. В частности, CCL8 способствует элиминации бактерий *Klebsiella pneumoniae* из ткани легкого. Авторы предполагают, что действие CCL8, ингибирующее рост *Klebsiella pneumoniae*, реализуется за счет привлечения тучных клеток [4], которые непосредственно сами участвуют в бактериальном клиренсе и способствуют усилению фагоцитоза нейтрофилами [42].

CCR5

Рецептор CCR5 экспрессируется моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками, T-лимфоцитами (Th1-, Treg, T17-клетками, T-клетками памяти — CD4^{gm}), натуральными киллерами, базофилами. Лигандами CCR1 являются хемокины CCL3, CCL4, CCL5 и CCL8 [21]. Рецептор CCR5 является ключевым фактором в развитии ВИЧ-инфекции, способствуя проникновению вируса в T-лимфоциты и макрофаги [45].

CCR6

При клебсиеллезной пневмонии отмечается достоверное повышение экспрессии CCR6 дендритными клетками в легочной ткани [24].

Хемокины семейства CXС

Краткая характеристика хемокинов семейств CXС представлена в таблице 3.

CXCR1 и CXCR2

Рецепторы CXCR1 и CXCR2 связываются со своими лигандами — хемокинами семейства CXС, отличительной особенностью строения молекул которых является наличие трипептидного мотива Glu-Leu-Arg в N-терминальной области. Оба рецептора могут взаимодействовать с CXCL5, CXCL6 и CXCL8, а CXCR2 также может связываться с CXCL1, CXCL2, CXCL3 и CXCL7. Однако наиболее высокую аффинность рецептор CXCR1 проявляет по

Таблица 3

Хемокины семейства CXС и их рецепторы [28,31,32]

Хемокин	Синоним	Рецептор и клетки, экспрессирующие данный рецептор*	Функция
CXCL1	GRO α (gro protein, alpha), MGSA (Mouse: KC)	CXCR2 (Mo, MC, N, NK, T, DC, Ba, EC)	Хемотаксис нейтрофилов
CXCL2	Gro β ; MIP-2 α (Mouse: MIP-2)	CXCR2	Хемотаксис нейтрофилов
CXCL3	Gro γ ; MIP-2 β ,	CXCR2	Хемотаксис нейтрофилов
CXCL4	Platelet Factor-4	CXCR2	Прокоагулянт
CXCL5	ENA-78 (neutrophil-activating peptide ENA-78)	CXCR1 (Mo, MC, N, NK, CD8 $^+$ T, Treg, DC, EC) CXCR2	Хемотаксис нейтрофилов
CXCL6	GCP-2 (granulocyte chemotactic protein 2)	CXCR1 CXCR2	Хемотаксис нейтрофилов
CXCL7	NAP-2 (neutrophil-activating peptide 2)	CXCR2	Хемотаксис нейтрофилов
CXCL8	IL-8	CXCR1 CXCR2	Хемотаксис нейтрофилов
CXCL9	MIG (monokine induced by gamma interferon)	CXCR3 (B, CD8 $^+$ T, Th $_1$, Treg, pDC, NK, NKT)	Участие в Th $_1$ -ответе
CXCL10	IP-10 (interferon-gamma-inducible protein 10)	CXCR3	Участие в Th $_1$ -ответе
CXCL11	I-TAC (interferon-inducible T cell alpha chemoattractant)	CXCR3	Участие в Th $_1$ -ответе
CXCL12	SDF-1 α (stromal cell-derived factor 1)	CXCR4 (MC, NHC)	Участие в миелопоэзе; в В-лимфопоэзе Самонаведение нейтрофилов на костный мозг
CXCL13	BLC (B cell-attracting chemokine 1)	CXCR5 (B, CD8 $^+$ T, Th $_{FH}$)	Хемотаксис В- и Т-лимфоцитов
CXCL14	BRAK (breast and kidney-expressed chemokine)	?	Хемотаксис макрофагов
CXCL15	Lungkine	?	Хемотаксис нейтрофилов
CXCL16	SR-PSOX (scavenger receptor for phosphatidylserine (PS) and oxidized low-density lipoproteins (oxLDL))	CXCR6 (Th $_1$, Th $_{17}$, PC, NK, NKT)	Хемотаксис NKT клеток
CXCL17		?	Хемотаксис моноцитов и дендритных клеток

Примечание: Ba – базофилы (basophil); EC – эндотелиальные клетки (endothelial cell); DC – дендритные клетки (dendritic cells); MC – тучные клетки (mast cell); Mo – моноциты (monocyte); N – нейтрофилы (neutrophil); NHC – негемопоэтические клетки (nonhematopoietic cells); NK – натуральные киллеры; pDC – плазмацитоидные дендритные клетки (plasmacytoid DC); Th $_1$ – Т-хелперы 1 типа (type 1 helper T cell); Th $_{17}$ – Т $_{17}$ -клетки типа (T $_{17}$ -cell); Treg – Т-регуляторные клетки (T regulatory cells); B – В-клетки (B cell).

отношению к CXCL6 и CXCL8, а CXCR2 – к CXCL8. Данные лиганды способствуют, преимущественно, хемотаксису нейтрофилов. Связывание рецепторов CXCR1 и CXCR2 со своими лигандами вызывает активацию нескольких внутриклеточных сигнальных путей: приводит к активации некоторых первичных вниз по течению сигнальных путей, в том числе ассоциированных с фосфатидилинозитол-3-киназой (PI3K)/АКТ, фосфолипазой С (phospholipase C – PLC)/протеинкиназой С (protein kinase C – PKC), и митоген-активируемой протеинкиназой (mitogen-activated protein kinase – MAPK). Возбуждение данных рецепторов также приводит к активации киназы фокальной адгезии (focal-adhesion kinase – FAK), Янус-киназы (Janus kinase – JAK)/трансдукто-

ра сигнала и активатора транскрипции (signal transducer and activator of transcription – STAT), внутриклеточной мобилизации кальция и дегрануляции нейтрофилов. Считается, что возбуждение именно рецепторов CXCR1 и CXCR2 является самым определяющим фактором в процессе рекрутирования нейтрофилов при развитии воспалительного процесса [2,13,53,54].

Блокирование рецепторов CXCR1 и CXCR2 сопровождается выраженным противовоспалительным эффектом при поражении респираторного тракта [16]. Jing Wei и соавт. [15] показали, что применение блокатора рецепторов CXCR1 и CXCR2 G31P при лечении экспериментальной клебсиеллезной пневмонии сопровождалось более выраженным противо-

воспалительным эффектом, чем назначение кортикостероидных средств.

CXCL1

Хемокин CXCL1 играет важную роль в развитии воспаления, в ангиогенезе, туморогенезе и репарации тканей. Уровень продукции CXCL1 коррелирует с клинической активностью и неблагоприятным прогнозом развития многочисленных инфекционно-воспалительных заболеваний, в том числе и пневмоний. Свою активность CXCL1 реализует через взаимодействие с рецептором CXCR2 [11]. Хемокин CXCL1 рекрутирует преимущественно нейтрофилы [7,49].

Трансгенная экспрессия CXCL1/КС в легких индуцирует механизмы нейтрофильно-ассоциированного клиренса бактерий *Klebsiella pneumoniae* [40]. Хемокин CXCL1/КС способствует выживанию экспериментальных животных при клебсиеллезной инфекции. Так, нокаутные мыши (КС^{-/-}), лишённые способности продуцировать Cxcl1/КС, при клебсиеллезной пневмонии на 15-е сутки выживают только в 14,3%, в то время как мыши дикого типа погибают в 15% случаев. Летальность у данных нокаутных мышей ассоциирована с низким уровнем рекрутирования нейтрофилов в очаг поражения легких и недостаточностью активности бактериального клиренса [14]. Shanshan Cai и соавт. [14] показали, что КС способствует экспрессии CXCL2, CXCL5, генерации активированных кислород- и азотсодержащих метаболитов и активации NF-κB, MAPK в альвеолярных макрофагах у экспериментальных животных при клебсиеллезной пневмонии. Исследователи данной научной группы [33] также показали, что введение экзогенного лейкотриена В4 нокаутным мышам КС^{-/-} во время клебсиеллезной пневмонии усиливает рекрутирование нейтрофилов, экспрессию цитокинов и хемокинов, генерацию активированных кислород- и азотсодержащих метаболитов, продукцию миелопероксидазы и активность киллинга бактерий *Klebsiella pneumoniae*.

IL-8/CXCL8

Интерлейкин IL-8 или хемокин CXCL8 (хемотоксический фактор Т-клеток; фактор, активирующий нейтрофилы) на клетках-мишенях связывается с двумя рецепторами — CXCR1 (IL-8Rα) и CXCR2 (IL-8Rβ) и индуцирует хемотаксис клеток, несущих данные рецепторы. Основными клетками-мишенями IL-8/CXCL8 являются нейтрофилы и, в какой-

то степени, макрофаги, эозинофилы и лимфоциты. Хемокин IL-8/CXCL8 обладает выраженным провоспалительным действием, вызывая экспрессию молекул межклеточной адгезии и усиливая взаимодействие нейтрофилов с эндотелиальными клетками и с субэндотелиальными протеинами матрикса [3]. Хемокин IL-8/CXCL8 стимулирует активность фагоцитоза, окислительного взрыва и выброс нейтрофильных внеклеточных ловушек, которые фиксируют и вызывают гибель патогенов [58]. Также IL-8/CXCL8 индуцирует формирование новых кровеносных сосудов, вызывая пролиферацию, миграцию и способствуя выживанию эндотелиальных клеток [54].

Возбуждение TLR2, TLR4 эпителиоцитов респираторного тракта PAMP *Klebsiella pneumoniae* при пневмонии приводит через активацию фактора транскрипции NF-κB к продукции IL-8/CXCL8, который рекрутирует нейтрофилы в очаг поражения легких [37,38,55].

Установлено, что при полиморфизме V327M гена *TLR6* отмечается увеличение экспрессии мРНК IL-8 в клетках НЕК 293Т при инфицировании *Klebsiella pneumoniae* или стимуляции гетеродимера TLR2/TLR6 специфическим лигандом Pam2CSK4. Отмечается, что частота встречаемости данного полиморфизма значительно выше у больных клебсиеллезной пневмонией, чем среди здоровых лиц (16,7% против 7,7%). Исследования *in vitro* продемонстрировали, что полиморфизм V327M не ухудшает экспрессию TLR6 в трансфицированных клетках НЕК 293Т, а повышает активность апоптоза данных клеток [56].

CXCR3

Хемокины CXCL4, CXCL9, CXCL10 и CXCL11 реализуют свое действие через один хемокиновый рецептор CXCR3, регулируя хемотаксис различных лейкоцитов. Хемокины CXCL9, CXCL10 и CXCL11 усиливают миграцию клеток CXCR3⁺-активированных CD8⁺T-, Th1-клеток и ингибируют миграцию клеток CCR3⁺ (CCR3 является характерным рецептором хелперов Th2), усиливая развитие Th1-ответа. Данные хемокины стимулируют миграцию преимущественно моноцитов, Th1-клеток, NK и NKT-клеток. Хемокины CXCL9 и CXCL10 ингибируют миграцию эозинофилов в ткань легкого [17].

CXCL9

Xianying Zeng и соавт. [30] продемонстрировали, что во время клебсиеллезной инфекции повышается уровень продукции хемокина

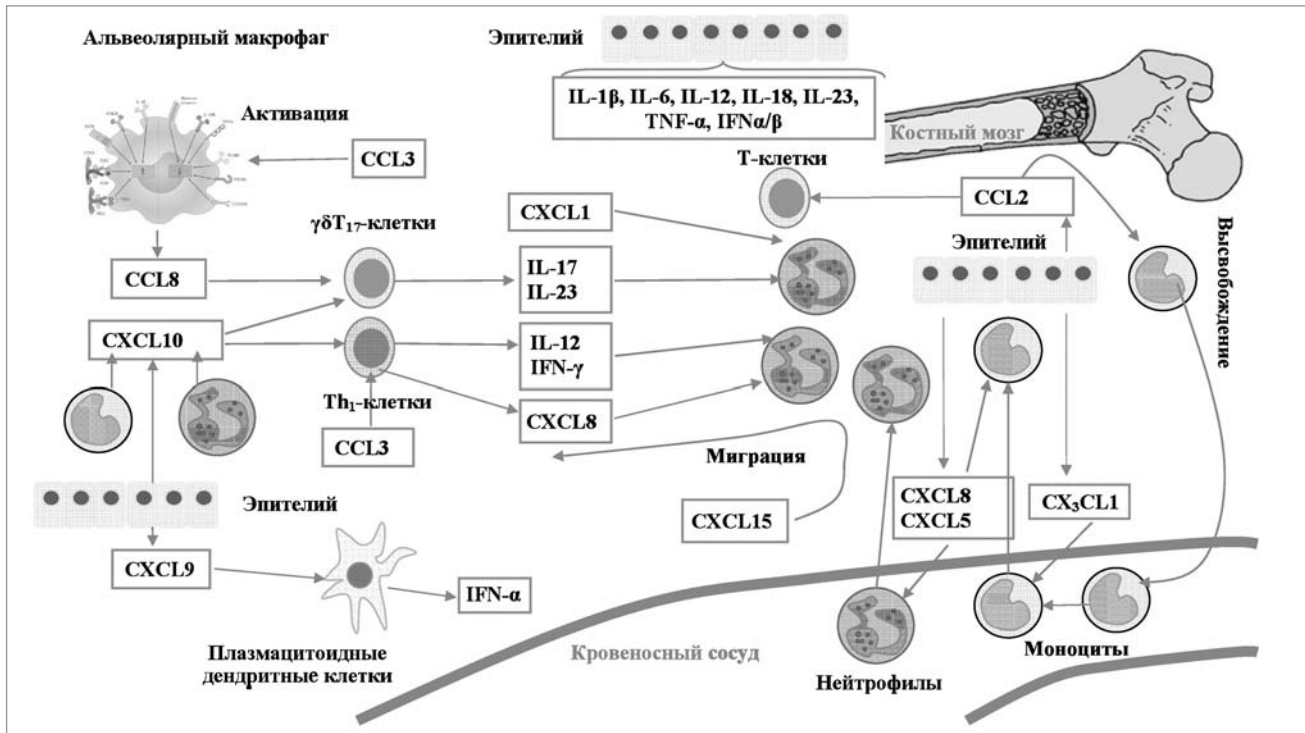


Рис. 2. Роль хемокинов при клебсиеллезной пневмонии

CXCL9. Для активной экспрессии гена *CXCL9* во время пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, необходима эндогенная продукция IFN- γ . Роль CXCL9 в патогенезе заболевания остается не ясной, его дефицит не сопровождается развитием неблагоприятного течения клебсиеллезной пневмонии.

CXCL10

Развитие клебсиеллезной инфекции сопровождается ранней генерацией мРНК CXCL10 в ткани легкого (появление мРНК CXCL9 в ткани легкого происходит только через 24 часа после проявления мРНК CXCL10). Представляет интерес тот факт, что продукция CXCL10 не зависит от IFN- γ . В частности, продемонстрировано, что экспрессия гена CXCL10 наблюдается у IFN- γ -дефицитных мышей, зараженных *Klebsiella pneumoniae*. Хемокин CXCL10 при клебсиеллезной инфекции рекрутирует в очаг поражения и активирует IFN- γ -продуцирующие клетки, в том числе NK-, NKT-клетки, CD4+T- и $\gamma\delta$ -T-клетки [30]. Внутрилегочная трансгенная экспрессия CXCL10 приводит к достоверному повышению эффективности бактериального клиренса у мышей с клебсиеллезной пневмонией [34].

Таким образом, хемокин CXCL10 существенно предопределяет течение клебсиеллезной пневмонии, и медикаментозное влияние

на его продукцию может стать новым направлением лечения резистентных к антибактериальной терапии форм клебсиеллезной инфекции респираторного тракта.

CXCL15

Хемокин CXCL15 (lungkine) является важным фактором, определяющим миграцию нейтрофилов из паренхимы легких на альвеолярную поверхность [28]. *Cxcl15*-дефицитные мыши характеризуются нормальным представительством лейкоцитов в ткани легкого, периферической крови и костном мозге, но отличаются высокой восприимчивостью к развитию клебсиеллезной инфекции. Пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*, у нокаутных мышей *Cxcl15*^{-/-} протекает с более высокой бактериальной нагрузкой, достаточным представительством нейтрофилов в ткани легкого, но их дефицитом в альвеолярном просвете, и ассоциирована с высоким риском раннего летального исхода [39].

Таким образом, хемокин CXCL15 является важным медиатором нейтрофильной миграции из легочной паренхимы в альвеолярный просвет при клебсиеллезной пневмонии.

Роль хемокинов при клебсиеллезной пневмонии представлена на рис. 2.

Дефензины

Инфицирование респираторного тракта грамотрицательными бактериями сопровождается

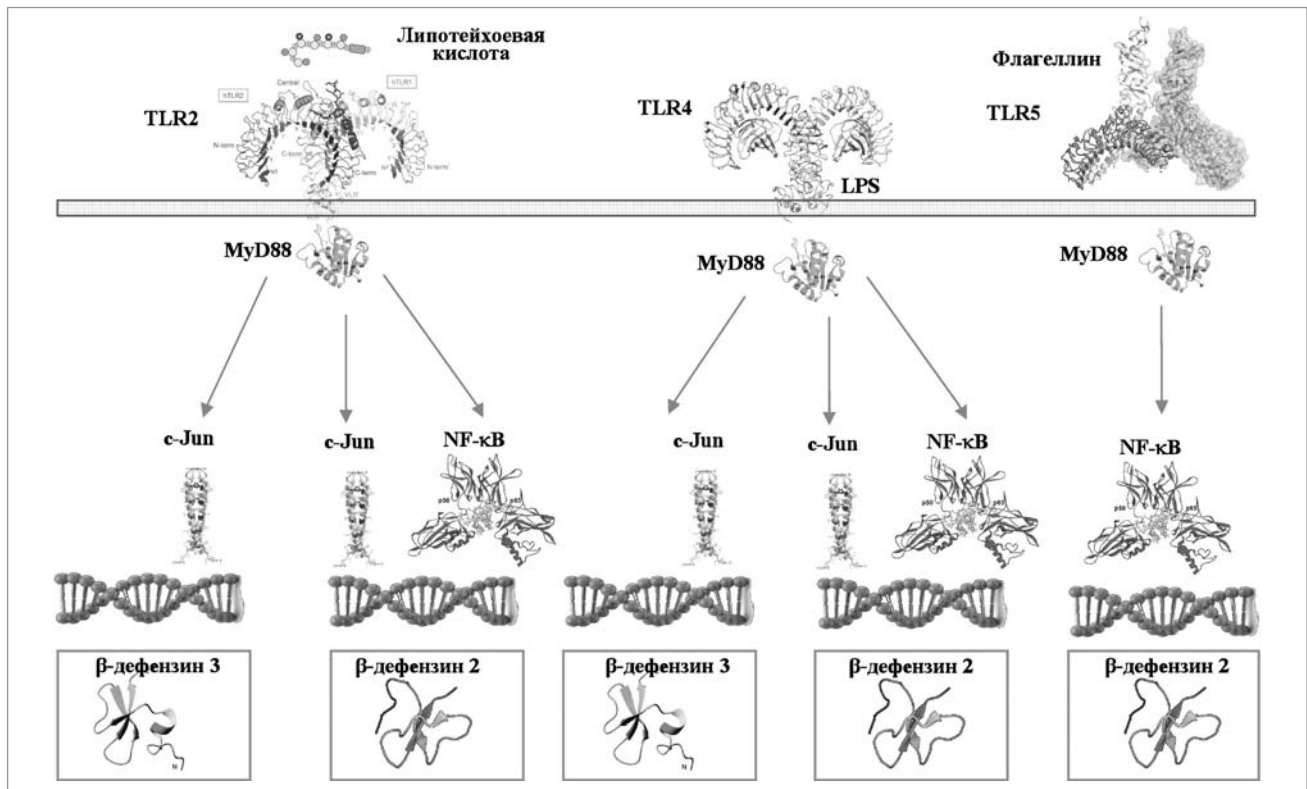


Рис. 3. TLR-ассоциированные сигнальные пути, участвующие в регуляции продукции HBD при клебсиеллезной пневмонии

продукцией дефензинов, действие которых приводит к быстрой гибели бактериальных патогенов [52,60].

Различают две группы дефензинов: α- и β-дефензины [12,35]. Человеческие нейтрофильные пептиды (human neutrophils peptide — HNP) — α-дефензины — экспрессируются нейтрофилами, незрелыми дендритными клетками моноцитарного происхождения, моноцитами, макрофагами, натуральными киллерами, γδТ-лимфоцитами, эпителиоцитами и обнаруживаются в тканях слизистой оболочки кишечника, шейки матки, плаценты [25]. Представительство трех основных α-дефензинов человека — HNP 1–3 — составляет приблизительно 99% содержания всех антимикробных пептидов [1].

Установлено, что клебсиеллезная инфекция сопровождается нейтрофильной продукцией HNP-1, непосредственно взаимодействующего с бактериями *Klebsiella pneumoniae* и обуславливающего развитие порообразования в стенке бактерий, которое приводит к их гибели [27]. Apick Chalifour и соавт. [18] продемонстрировали, что при клебсиеллезной инфекции респираторного тракта не только нейтрофилы, но и CD56⁺NK-клетки продуцируют HNP. Взаимодействие OmpA и флагеллина бактерий *Klebsiella pneumoniae* с TLR2 и TLR5, соответственно, приводит к продукции данными клет-

ками α-дефензинов. Необходимо отметить, что нейтрофилы выделяют HNP в фагосомы, обеспечивая внутриклеточный киллинг, а НК-клетки высвобождают HNP в экстраклеточное пространство, обуславливая внеклеточный киллинг бактерий *Klebsiella pneumoniae*.

Основными продуцентами человеческих β-дефензинов (human β-defensins — HBD) являются эпителиоциты слизистых оболочек, кератиноциты, макрофаги, моноциты, дендритные клетки. Пептиды HBD-1, HBD-2, HBD-3 также экспрессируются моноцитами, макрофагами, натуральными киллерами, дендритными клетками. В респираторном тракте наиболее высоко экспрессирован HBD-2 [9,43].

Эпителиальными клетками слизистой оболочки респираторного тракта дефензин HBD-1 экспрессируется конститутивно, в то время как HBD-2 и HBD-3 экспрессируются индуцибельно — под влиянием цитокинов [5]. Уровни концентрации HBD-2 и HBD-3 в респираторном тракте увеличены в несколько раз во время пневмонии [26,50].

PAMP бактерий *Klebsiella pneumoniae*, взаимодействуя с TLR эпителиоцитов и иммунцитов, усиливают продукцию β-дефензинов. David Moranta и соавт. [36] показали, что пептидогликаны, LPS и флагеллин *Klebsiella pneumoniae*, активируя, соответственно, TLR2,

TLR4 и TLR5 человеческих альвеолоцитов, индуцируют продукцию HBD. Экспрессия HBD-2 ассоциирована с IкВ α -зависимой активацией фактора транскрипции NF- κ B, MAPK p44/42 и JNK каскадами, а экспрессия HBD-3 зависит от активации фактора транскрипции AP-1 (MAPK JNK сигнального пути) [59].

В последнее время установлено, что одним из самых мощных индукторов экспрессии HBD-2 является IL-17A, активность которого превосходит более чем в 10 раз мощность дефензин-стимулирующих цитокинов IL-1 β и TNF- α [5,57].

Развитие TLR-ассоциированного антимикробного ответа при клебсиеллезной пневмонии схематично представлено на рисунке 3.

Различные дефензины проявляют разный уровень бактерицидной активности к бактериям *Klebsiella pneumoniae*. Так, HBD-1 и HBD-2 менее активны в отношении *Klebsiella pneumoniae*, чем HBD-3. А HBD-2 более активен по отношению к бактериям *Klebsiella pneumoniae*, обладающим мультирезистентностью к действию антибактериальных средств [36,29].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дефензины и дефензин-зависимые заболевания / А.Е. Абатуров, О.Н. Герасименко, И.Л. Высочина, Н.Ю. Завгородняя. — Одесса: ВМБ, 2011. — С. 265.
2. Allen S.J. Chemokine: receptor structure, interactions, and antagonism / S.J. Allen, S.E. Crown, T.M. Handel // *Annu Rev. Immunol.* — 2007. — Vol.25. — P.787—820. doi 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090529.
3. Allen T.C. Interleukin 8 and acute lung injury / T.C. Allen, A. Kurdowska // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2014. — Vol.138(2). — P.266—9. doi 10.5858/arpa.2013-0182-RA.
4. Allergic airway inflammation decreases lung bacterial burden following acute *Klebsiella pneumoniae* infection in a neutrophil- and CCL8-dependent manner / D.E. Dulek, D.C. Newcomb, K. Goleniewska [et al.] // *Infect Immun.* — 2014. — Vol.82(9). — P.3723—39. doi 10.1128/IAI.00035-14.
5. Antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines in periprosthetic joint infection / H. Gollwitzer, Y. Dombrowski, P.M. Prodingier [et al.] // *J. Bone Joint Surg Am.* — 2013. — Vol.95(7). — P.644—51. doi 10.2106/JBJS.L.00205.
6. Antimicrobial potentials and structural disorder of human and animal defensins / E.H. Mattar, H.A. Almehdar, H.A. Yacoub [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2016. — Vol.28. — P.95—111. doi 10.1016/j.cytogfr.2015.11.002.
7. Bhatia M. Role of chemokines in the pathogenesis of acute lung injury / M. Bhatia, R.L. Zemans, S. Jeyaseelan // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2012. — Vol.46(5). — P.566—72. doi 10.1165/rcmb.2011-0392TR.
8. Bone marrow mesenchymal stem and progenitor cells induce monocyte emigration in response to circulating toll-like receptor ligands / C. Shi, T. Jia, S. Mendez-Ferrer [et al.] // *Immunity.* — 2011. — Vol.34(4). — P.590—601. doi 10.1016/j.immuni.2011.02.016.
9. CCL20 and Beta-Defensin 2 Production by Human Lung Epithelial Cells and Macrophages in Response to *Brucella abortus* Infection / M.S. Hielpos, M.C. Ferrero, A.G. Fernandez [et al.] // *PLoS One.* — 2015. — Vol.10(10):e0140408. doi 10.1371/journal.pone.0140408.
10. CCR2 Regulates Inflammatory Cell Accumulation in the Lung and Tissue Injury Following Ozone Exposure / M. Francis, A. Groves, R. Sun [et al.] // *Toxicol. Sci.* — 2016. — Nov. 11. pii: kfw226. PMID: 27837169.
11. Clinical Association of Chemokine (C-X-C motif) Ligand 1 (CXCL1) with Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF) / M. Liang, Z. Jiang., Q. Huang [et al.] // *Sci Rep.* — 2016. — Vol.6. — P.38949. doi 10.1038/srep38949.
12. Cole J.N. Bacterial Evasion of Host Antimicrobial Peptide Defenses / J.N. Cole, V. Nizet // *Microbiol Spectr.* — 2016. — Vol.4(1). doi 10.1128/microbiolspec.VMBF-0006-2015.
13. Combined anti CXC receptors 1 and 2 therapy is a promising anti-inflammatory treatment for respiratory diseases by reducing neutrophil migration and activation / A. Planaguma, T. Domenech, M. Pont [et al.] // *Pulm. Pharmacol. Ther.* — 2015. — Vol.34. — P.37—45. doi 10.1016/j.pupt.2015.08.002.
14. CXCL1 regulates pulmonary host defense to *Klebsiella* Infection via CXCL2, CXCL5, NF- κ B, and MAPKs / S. Cai, S. Batra, S.A. Lira [et al.] // *J. Immunol.* — 2010. — Vol.185(10). — P.6214—25. doi 10.4049/jimmunol.0903843.
15. CXCR1/CXCR2 antagonism is effective in pulmonary defense against *Klebsiella pneumoniae* infection / J. Wei, J. Peng, B. Wang [et al.] // *Biomed. Res. Int.* — 2013. — Vol.2013:720975. doi 10.1155/2013/720975.
16. CXCR1/CXCR2 antagonist CXCL8(3—74)K11R/G31P blocks lung inflammation in swine barn dust-instilled mice / D. Schneberger, J.R. Gordon, J.M. DeVasure [et al.] // *Pulm. Pharmacol Ther.* — 2015. — Vol.31. — P.55—62. doi 10.1016/j.pupt.2015.02.002.
17. CXCR3 ligands as clinical markers for pulmonary tuberculosis / K. Lee, W. Chung, Y. Jung [et al.] // *Int. J. Tuberc Lung Dis.* — 2015. — Vol.19(2). — P.191—9. doi 10.5588/ijtld.14.0525.
18. Direct bacterial protein PAMP recognition by human NK cells involves TLRs and triggers alpha-defensin production / Chalifour A., Jeannin P., Gauchat J.F. [et al.] // *Blood.* — 2004. — Vol.104(6). — P.1778—83. doi 10.1182/blood-2003-08-2820.
19. Distinct Contributions of Neutrophils and CCR2+ Monocytes to Pulmonary Clearance of Different *Klebsiella pneumoniae* Strains / H. Xiong, R.A. Carter, I.M. Leiner [et al.] // *Infect. Immun.* — 2015. — Vol.83(9). — P.3418—27. doi 10.1128/IAI.00678—15.

20. Fleischmann J. Opsonic activity of MCP-1 and MCP-2, cationic peptides from rabbit alveolar macrophages / J. Fleischmann, M.E. Selsted, R.I. Lehrer // *Diagn Microbiol Infect Dis.* — 1985. — Vol.3(3). — P.233—42. doi 10.1016/0732-8893(85)90035-5.
21. Function, diversity and therapeutic potential of the N-terminal domain of human chemokine receptors / M. Szpakowska, V. Fievez, K. Arumugan [et al.] // *Biochem Pharmacol.* — 2012. — Vol.84(10). — P.1366—80. doi 10.1016/j.bcp.2012.08.008.
22. Gene profile of fibroblasts identify relation of CCL8 with idiopathic pulmonary fibrosis/ J.U. Lee, H.S. Cheong, E.Y. Shim [et al.] // *Respir. Res.* — 2017. — Vol.18(1). — P.3. doi 10.1186/s12931-016-0493-6.
23. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor up-regulates CCR1 in human neutrophils / S.S. Cheng, J.J. Lai, N.W. Lukacs, S.L. Kunkel // *J. Immunol.* — 2001. — Vol.166(2). — P.1178—84. PMID: 11145699.
24. Heterogeneity of lung mononuclear phagocytes during pneumonia: contribution of chemokine receptors / L. Chen, Z. Zhang, K.E. Barletta [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* — 2013. — Vol.305(10). — L702—11. doi 10.1152/ajplung.00194.2013.
25. Human α -defensin expression is not dependent on CCAAT/enhancer binding protein- ϵ in a murine model / A. Glenthøj, S. Dahl, M.T. Larsen [et al.] // *PLoS One.* — 2014. — Vol.9(3):e92471. doi 10.1371/journal.pone.0092471.
26. Identification of hBD-3 in respiratory tract and serum: the increase in pneumonia / H. Ishimoto, H. Mukae, Y. Date [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol.27(2). — P.253—60. doi 10.1183/09031936.06.00105904.
27. Imaging of bacterial infections with 99mTc-labeled human neutrophil peptide-1 / M.M. Welling, P.H. Nibbering, A. Paulusma-Annema [et al.] // *J. Nucl. Med.* — 1999. — Vol.40(12). — P.2073—80. PMID: 10616888
28. Impaired pulmonary host defense in mice lacking expression of the CXC chemokine lungkine / S.C. Chen, B. Mehrad, J.C. Deng [et al.] // *J. Immunol.* — 2001. — Vol.166(5). — P.3362—8. doi 10.4049/jimmunol.166.5.3362.
29. In vitro bactericidal activity of human beta-defensin 2 against nosocomial strains / J.G. Routsias, P. Karagounis, G. Parvulesku [et al.] // *Peptides.* — 2010. — Vol.31(9). — P.1654—60. doi 10.1016/j.peptides.2010.06.010.
30. Interferon-inducible protein 10, but not monokine induced by gamma interferon, promotes protective type 1 immunity in murine Klebsiella pneumoniae pneumonia / X. Zeng, T.A. Moore, M.W. Newstead [et al.] // *Infect. Immun.* — 2005. — Vol.73(12). — P.8226—36. doi 10.1128/IAI.73.12.8226-8236.2005.
31. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. [corrected]. LXXXIX. Update on the extended family of chemokine receptors and introducing a new nomenclature for atypical chemokine receptors / F. Bachelierie, A. Ben-Baruch, A.M. Burkhardt [et al.] // *Pharmacol Rev.* — 2013. — Vol.66(1). — P.1—79. doi 10.1124/pr.113.007724.
32. International union of pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors / P.M. Murphy, M. Baggiolini, I.F. Charo [et al.] // *Pharmacol Rev.* — 2000. — Vol.52(1). — P.145—76. PMID: 10699158.
33. Intrapulmonary administration of leukotriene B(4) augments neutrophil accumulation and responses in the lung to Klebsiella infection in CXCL1 knockout mice / S. Batra, S. Cai, G. Balamayooran, S. Jeyaseelan // *J. Immunol.* — 2012. — Vol.188(7). — P.3458—68. doi 10.4049/jimmunol.1101985.
34. IP-10 mediates selective mononuclear cell accumulation and activation in response to intrapulmonary transgenic expression and during adenovirus-induced pulmonary inflammation / X. Zeng, T.A. Moore, M.W. Newstead [et al.] // *J. Interferon Cytokine Res.* — 2005. — Vol.25(2). — P.103—12. doi 10.1089/jir.2005.25.103.
35. Jarczyk J. Defensins: natural component of human innate immunity / J. Jarczyk, E.M. Kosciuczuk, P. Lisowski [et al.] // *Hum. Immunol.* — 2013. — Vol.74(9). — P.1069—79. doi 10.1016/j.humimm.2013.05.008.
36. Klebsiella pneumoniae capsule polysaccharide impedes the expression of beta-defensins by airway epithelial cells / D. Moranta, V. Regueiro, C. March [et al.] // *Infect. Immun.* — 2010. — Vol.78(3). — P.1135—46. doi 10.1128/IAI.00940-09.
37. Klebsiella pneumoniae induces an inflammatory response in an in vitro model of blood-retinal barrier/ C. Motta, M. Salmeri, C.D. Anfuso [et al.] // *Infect Immun.* — 2014. — Vol.82(2). — P.851—63. doi 10.1128/IAI.00843-13.
38. Klebsiella pneumoniae secretes outer membrane vesicles that induce the innate immune response / J.C. Lee, E.J. Lee, J.H. Lee [et al.] // *FEMS Microbiol Lett.* — 2012. — Vol.331(1). — P.17—24. doi 10.1111/j.1574-6968.2012.02549.x.
39. Lira S.A. The biology of chemokines and their receptors / S.A. Lira, G.C. Furtado // *Immunol. Res.* — 2012. — Vol.54(1—3). — P.111—20. doi 10.1007/s12026-012-8313-7.
40. Lung-specific transgenic expression of KC enhances resistance to Klebsiella pneumoniae in mice / W.C. Tsai, R.M. Strieter, J.M. Wilkowski [et al.] // *J. Immunol.* — 1998. — Vol.161(5). — P.2435—40. PMID: 9725241.
41. Macrophage inflammatory protein 1 α /CCL3 is required for clearance of an acute Klebsiella pneumoniae pulmonary infection / D.M. Lindell, T.J. Standiford, P. Mancuso [et al.] // *Infect Immun.* — 2001. — Vol.69(10). — P.6364—9. doi 10.1128/IAI.69.10.6364-6369.2001.
42. Mollerherm H. Antimicrobial Activity of Mast Cells: Role and Relevance of Extracellular DNA Traps / H. Mollerherm, M. von Kockritz-Blickwede, K. Branitzki-Heinemann // *Front. Immunol.* — 2016. — Vol.7. — P.265. doi 10.3389/fimmu.2016.00265.
43. Niyonsaba F. The role of human β -defensins in allergic diseases / F. Niyonsaba, C. Kiatsurayanon, H. Ogawa // *Clin. Exp. Allergy.* — 2016. — Vol.46(12). — P.1522—1530. doi 10.1111/cea.12843.
44. Palomino D.C. Chemokines and immunity / D.C. Palomino, L.C. Marti // *Einstein (Sao Paulo).* — 2015. — Vol.13(3). — P.469—73. doi 10.1590/S1679-45082015RB3438.
45. Parmentier M. CCR5 and HIV Infection, a View from Brussels / M. Parmentier // *Front. Immunol.* — 2015. — Vol.6. — P.295. doi 10.3389/fimmu.2015.00295.
46. Randolph G.J. Migration of dendritic cell subsets and their precursors / G.J. Randolph, J. Ochando, S. Partida-Sanchez // *Annu. Rev. Immunol.* — 2008. — Vol.26. — P.293—316. doi 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090254.
47. Regulation of Chemokine Activity — A Focus on the Role of Dipeptidyl Peptidase IV/CD26 / M. Metzemaekers, J. Van Damme,

- A. Mortier, P. Proost // *Front. Immunol.* — 2016. — Vol.7. — P.483. doi 10.3389/fimmu.2016.00483.
48. Role of CCR2 in inflammatory conditions of the central nervous system / H.X. Chu, T.V. Arumugam, M. Gelderblom [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2014. — Vol.34(9). — P.1425—9. doi 10.1038/jcbfm.2014.120.
49. Rot A. Chemokines in innate and adaptive host defense: basic chemokines grammar for immune cells / A. Rot, U.H. von Andrian // *Annu Rev. Immunol.* — 2004. — Vol.22. — P.891—928. doi 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104543.
50. Streptococcus pneumoniae induces human β -defensin-2 and -3 in human lung epithelium / S. Scharf, J. Zahlten, K. Szymanski [et al.] // *Exp. Lung Res.* — 2012. — Vol.38(2). — P.100—10. doi 10.3109/01902148.2011.652802.
51. Synergy between proinflammatory ligands of G protein-coupled receptors in neutrophil activation and migration / M. Gouwy, S. Struyf, J. Catusse [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* — 2004. — Vol.76(1). — P.185—94. doi 10.1189/jlb.1003479.
52. Teclé T. Review: Defensins and cathelicidins in lung immunity / T. Teclé, S. Tripathi, K.L. Hartshorn // *Innate Immun.* — 2010. — Vol.16(3). — P.151—9. doi 10.1177/1753425910365734.
53. The CXCL8-CXCR1/2 pathways in cancer / Q. Liu, A. Li, Y. Tian [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2016. — Vol.31. — P.61—71. doi 10.1016/j.cytogfr.2016.08.002.
54. The IL-8/IL-8R Axis: A Double Agent in Tumor Immune Resistance / J.M. David, C. Dominguez, D.H. Hamilton, C. Palena // *Vaccines (Basel).* — 2016. — Vol.4(3). pii: E22. doi 10.3390/vaccines4030022.
55. TLR-mediated inflammatory response to neonatal pathogens and co-infection in neonatal immune cells / V. Sugitharini, K. Pavani, A. Prema [et al.] // *Cytokine.* — 2014. — Vol.69(2). — P.211—7. doi 10.1016/j.cyto.2014.06.003.
56. Toll-like receptor 6 V327M polymorphism is associated with an increased risk of Klebsiella pneumoniae infection. / Yang H., Zhang X., Geng J. [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2014. — Vol.33(11). — P.310—5. doi 10.1097/INF.0000000000000395.
57. Toll-like receptor-mediated airway IL-17C enhances epithelial host defense in an autocrine/paracrine manner / H. Kusagaya, T. Fujisawa, K. Yamanaka [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol Biol.* — 2014. — Vol.50(1). — P.30—9. doi 10.1165/rcmb.2013-0130OC.
58. Tumor-Produced Interleukin-8 Attracts Human Myeloid-Derived Suppressor Cells and Elicits Extrusion of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) / C. Alfaro, A. Teijeira, C. Onate [et al.] // *Clin Cancer Res.* — 2016. — Vol.22(15). — P.3924—36. doi 10.1158/1078-0432.CCR-15-2463.
59. Wang G. Human antimicrobial peptides and proteins / G. Wang // *Pharmaceuticals (Basel).* — 2014. — Vol.7(5). — P.545—94. doi 10.3390/ph7050545.
60. Waterer G.W. Airway defense mechanisms / G.W. Waterer // *Clin. Chest Med.* — 2012. — Vol.33(2). — P.199—209. doi 10.1016/j.ccm.2012.03.003.
61. Zimmermann H.W. CCR1 and CCR2 antagonists / H.W. Zimmermann, V. Sterzer, H. Sahin // *Curr Top Med Chem.* — 2014. — Vol.14(13). — P.1539—52. doi 10.2174/1568026614666140827144115.

Сведения об авторах:

Абатуров Александр Евгеньевич — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины. Адрес: г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел. (056) 725-06-09.

Никулина Анна Алексеевна — ассистент каф. педиатрии №1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины. Адрес: г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел. (056) 725-06-09.

Статья поступила в редакцию 02.04.2017 г.

УДК 616.39-053.2:616-056.3

Л.В. Беш^{1,2}, С.В. Фус³, О.І. Мацюра^{1,2}, О.М. Микитчин²

Індивідуальний підбір програм харчування у дітей з різними формами алергії

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

² Комунальна міська дитяча клінічна лікарня м. Львова, Україна

³ Науково-технічний центр «Вірія», м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.7(87):64-69; doi 10.15574/SP.2017.87.64

У статті розглядається проблема харчування дітей з алергією. Показана небезпека необґрунтованого призначення на тривалий (невизначений) термін суворої дієти (гіпоалергенної, безлактозної, безглютенової). Зазначається, що дієта має полягати не лише у вилученні із раціону небезпечних (або потенційно небезпечних) для дитини продуктів, але й у їх рівноцінній заміні. Вилучення без заміщення — це груба помилка, яка призводить до збіднення харчового раціону та позбавляє молодий організм багатьох речовин, потрібних для росту і розвитку.

Наведено клінічний випадок спостереження дворічної дівчинки з діагностичним пошуком харчової алергії. Постановка оральних провокаційних проб дозволила підтвердити діагноз алергії до білка коров'ячого молока, визначити дозу продукту, яку пацієнтка добре сприймає, та призначити оральну десенсибілізацію. Співпраця трьох спеціалістів (педіатра, алерголога та дієтолога) сприяла комплексному підходу у діагностиці, лікуванні та призначенні збалансованого харчування.

Доведено важливість індивідуального підходу до діагностики захворювання та призначення дієти, з урахуванням віку, фізичного розвитку, супутньої патології, дієтичних навичок дитини тощо.

Ключові слова: харчова алергія, алергія до білка коров'ячого молока, дієта, харчування, оральні провокаційні проби, діти.

Individual adjustment of dietary plan in children with different forms of allergy

L.V. Besh^{1,2}, S.V. Fus³, O.I. Matyura^{1,2}, O.M. Mykytchyn²

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

² Lviv Communal Children's Clinical Hospital, Ukraine

³ Scientific and Technical Center «Viria», Kyiv, Ukraine

This article discusses the diet adjustment for various forms of allergy in children, and the justification of the need for an individual approach while addressing this issue in a particular clinical case. The hazard of unreasonable prescription of an uncertain and strict long-term diet (hypoallergenic, lactose-free, gluten free) has been shown. It has been noted that the diet should not only exclude some food or ingredient, which is or may be potentially harmful, but also include its equivalent substitution. Removal without replacement is a gross mistake that leads to impoverishment of the person's diet and deprives young organism of many substances needed for growth and development.

The presented criteria should be processed individually with each patient, with the following aspects taken into account: the use of products that may provoke an allergic reaction; nutritional value of products; the patient's dietary skills; the presence of food supplements that may cause reactions of hypersensitivity; the presence of natural and synthetic substances and their smell, color, taste; prescribed oral medications.

Approaches for the food diary maintenance are presented, as its results will enable to make the right decision about the need of certain products exclusion and to assess the balance of calories and nutritional status.

A clinical case of a 2-year-old girl with a diagnostic search of food allergy was presented. The use of provocative oral tests allowed to confirm the diagnosis of cow's milk protein allergy, to determine the dose of the product that is tolerated by the patient and to prescribe oral desensitisation. The cooperation of three specialists (paediatrician, allergologist and dietician) contributed to a complex approach to the diagnosis, treatment and prescription of a balanced diet. The example of this particular clinical case shows the importance of an individual approach to the prescription of a diet while taking into account the patient's age, physical development and the particularities of the disease.

Key words: food allergy, cow's milk protein allergy, diet, nutrition, oral provocative tests, children.

Индивидуальный подбор программ питания у детей с различными формами аллергии

Л.В. Беш^{1,2}, С.В. Фус³, О.І. Мацюра^{1,2}, О.М. Микитчин²

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

² Коммунальная городская детская клиническая больница г. Львова, Украина

³ Научно-технический центр «Вириа», г. Киев, Украина

В статье рассматривается проблема питания детей с аллергией. Показана опасность необоснованного назначения на длительный (неопределенный) период строгой диеты (гипоаллергенной, безлактозной, безглютеновой). Отмечено, что диета должна состоять не только в исключении из рациона опасных (или потенциально опасных) для ребенка продуктов, но и в их равноценной замене. Исключение без замещения — это грубая ошибка, которая приводит к обеднению пищевого рациона и лишает молодой организм многих веществ, необходимых для роста и развития.

Приведен клинический случай наблюдения двухлетней девочки с диагностическим поиском пищевой аллергии. Постановка оральных провокационных проб позволила подтвердить диагноз аллергии к белку коровьего молока, определить дозу продукта, которую пациентка хорошо переносит, и назначить оральную десенсибилизацию. Сотрудничество троих специалистов (педіатра, алерголога и дієтолога) способствовало комплексному подходу к диагностике, лечению и назначению сбалансированного питания.

Доказана важность индивидуального подхода к диагностике заболевания и назначению диеты, с учетом возраста, физического развития, сопутствующей патологии, диетических навыков ребенка и т.д.

Ключевые слова: пищевая аллергия, аллергия к белку коровьего молока, диета, питание, оральные провокационные пробы, дети.

Сьогодні на алергічні захворювання страждають 20–40% людей у світі [1,2]. За останнє десятиліття відбулося подвоєння захворюваності на алергічний риніт, бронхіальну астму та атопічний дерматит [4]. Прогресивне зростання різних форм алергії пов'язане з багатьма факторами, зокрема неадекватним харчуванням та шкідливою екологією. Активно вивчаються епігенетичні та генетичні чинники, пов'язані з алергією [6]. У такій складній ситуації вкрай важливим є надання пацієнтам чітких рекомендацій щодо дієти, побуту, способу життя.

Дуже часто лікарями першого контакту призначається суворі елімінаційна дієта. На консультації гастроентеролога додається безлактозна і безглютенна дієта. Така тактика не завжди є виправданою. Підбираючи харчування для дитини, слід пам'ятати, що дієта полягає не лише в елімінації (вилученні) з їжі складника, який є або може бути потенційно шкідливим, але й у заміщенні його іншим, рівноцінним за вмістом білків, вітамінів, мікроелементів. Вилучення без заміщення — це груба помилка, яка призводить не лише до збіднення харчового раціону, але й, передусім, позбавляє дитину багатьох речовин, важливих для росту і розвитку молодого організму [1].

Перед матір'ю пацієнта виникає складне питання: чим годувати дитину, як організувати цей процес у дитячому садочку, школі, на дитячих святах. Дієта є великою проблемою для батьків і дитини. Особливо цей процес складний для дошкільнят, яким важко зрозуміти, чому вони не можуть їсти те, що вживають інші. Труднощі виникають і у підлітків, які, зазвичай, не хочуть зрозуміти або прийняти потребу елімінації через виокремлення їх серед однолітків, що формує спротив лікуванню.

Практичний досвід показує, що у випадку призначення дієти дитині у матері виникає дуже

багато питань. Тому лікарю необхідно обговорити з нею раціон харчування, акцентуючи увагу на продуктах, які доступні, наявні в дану пору року, та розробити меню. Матір необхідно переконати у потребі елімінації і чітко визначити, через який час можна розглянути можливість введення продукту. Мати повинна йти від лікаря не лише зі списком тих продуктів, які не можна вживати, а що найважливіше, з переліком тих, які можна включати у раціон. Позитивні емоції і спокій матері і дитини є запорукою успішної організації харчування.

Необхідно давати чіткі рекомендації у вигляді готового меню на кілька днів (на візиті лікар обговорює з матір'ю, які продукти вживає дитина, враховує вік, потреби дитини в поживних речовинах і складає повноцінне меню). При потребі через сім днів призначається контрольна зустріч для обговорення питань раціону.

Мати вдома повинна вести харчовий щоденник, в якому чітко вказує інгредієнти, об'єм, за наявності — появу симптомів захворювання (локалізацію, інтенсивність, час від моменту споживання їжі, з якою виникли проблеми) та ліки, які застосовувалися для усунення симптомів. Важливо фіксувати спосіб приготування їжі (смажена, варена, тушкована, печена, у мікрохвильовій печі) та місце споживання (дім, садочки, школа, кафе, ресторан).

У таблиці 1 наведено приклад ведення харчового щоденника.

У розвитку алергічної реакції необхідно оцінювати також наступне:

- розвиток інших симптомів захворювання в дитини або членів сім'ї (гарячка, інфекція);
- проведення медичних маніпуляцій (візит до стоматолога, щеплення);

Таблиця 1

Приклад ведення харчового щоденника

День 1					
Пора дня	Страва (перелічити усі складники)	Об'єм спожитої їжі	Наявні зміни в здоров'ї дитини (детально описати симптоми і зафіксувати час їх появи)	Застосовані медикаменти	Особливі примітки (чи появу симптомів можна пов'язати з додатковими факторами)
Сніданок 8.30	Пюре зі смаком груші фірми «Х»	5 столових ложок	Висипання по тілу, свербіж через 30 хв після спожитого продукту (9.00)	Супрастин — 1/2 таб. (9.20), активоване вугілля — 1 таб. (11.00)	Гостра респіраторна вірусна інфекція (1 доба захворювання), застосування парацетамолу в сиропі 5 мл (7.15)
II сніданок					
Обід					
Підвечірок					
Вечеря					

- прийом медикаментів дитиною (вітаміни, гомеопатичні середники, трави, сиропи тощо);
- застосування ліків для полегшення симптомів алергії (які і чи є ефект);
- стрес (екзамен, хвилювання);
- фізична активність;
- погодні умови та інші зовнішні впливи (спека, мороз, дощ, контакт з багаттям, паління листя тощо);
- алкоголь, тютюнопаління (активне, пасивне);
- контакт з тваринами (перебування у помешканні з тваринами, відвідування цирку, зоопарку), ремонт у квартирі, гострі запахи (парфуми, хімічні середники тощо);
- зміна умов і місця проживання [5].

Аналізуючи результати харчового щоденника, лікар може приймати рішення щодо необхідності елімінації певних продуктів та провести оцінку відповідності калоражу і збалансованості нутритивного статусу.

Діету необхідно опрацювати індивідуально з кожним пацієнтом, враховуючи наступні моменти:

- вживання продуктів, які можуть провокувати розвиток алергічної реакції;
- харчова цінність продуктів;
- дієтичні навички пацієнта;
- присутність харчових додатків, які можуть викликати реакцію гіперчутливості;
- присутність натуральних і синтетичних субстанцій для запаху, кольору, смаку;
- ліки, які приймає пацієнт через рот [1,5].

Будь-яка елімінація харчових продуктів має бути обґрунтованою. Необхідно довести виключення продукту з раціону (позитивні результати шкірного алерготестування, підвищені титри специфічних IgE в крові або проведення оральної провокаційної проби (ОПП)). Власне ОПП є «золотим стандартом» діагностики харчової алергії та дає відповідь на питання «толерантність» чи «алергія» має місце у даному випадку [7].

Принципи дієтотерапії у дітей з різними алергічними захворюваннями практично однакові, оскільки причиною розвитку алергічного захворювання у дітей найчастіше є харчові алергени. Таким пацієнтам рекомендується дієта, яка має мінімальні алергенні властивості.

Незалежно від способу вигодовування дитини, доцільно ОБМЕЖИТИ легкозасвоювані вуглеводи, які можуть затримувати в організмі

рідину і посилювати алергічні прояви: цукор, солодощі, варення, джеми, солодкі напої, борошняні вироби.

У дітей з гострими проявами будь-якого алергічного процесу, навіть якщо вони не мають підвищеної чутливості до харчових продуктів, з харчового раціону потрібно ВИЛУЧИТИ наступні продукти: шоколад, какао, ікру, горіхи, мед, яйця, куряче м'ясо, рибу, гриби, консерви, копчені страви, деякі овочі і фрукти (полуниці, малина, цитрусові, гранати, помідори), оскільки додатковий вплив харчових алергенів може ускладнити перебіг захворювання. Причому слід вилучати не тільки в чистому вигляді, але і як компонент інших страв, бо симптоми захворювання можуть виникати і на дуже малу кількість алергену.

Із харчування вилучають м'ясні, рибні та грибні бульйони. Перші страви готують на овочевих відварах з додаванням олії.

Рекомендації щодо виключення окремих продуктів повинні передбачати наступні моменти.

У харчуванні дитини з проявами алергії необхідно віддавати перевагу свіжим натуральним сокам, пюре, компотам із сезонних овочів та фруктів. Не рекомендується давати овочі та фрукти, привезені з-за кордону, які, ймовірно, для кращого транспортування, зберігання, вигляду, оброблені різними розчинами. Рекомендовані білі сорти порічок, світлі сорти черешні, зелені та жовті яблука (антонівка, ранет, білий налив), груші, сливи, персики, банани. Необхідно готувати салати з білоголовою та цвітною капустою, тушкувати кабачки, гарбуз. Почищену картоплю доцільно вимочувати кілька годин перед варінням, оскільки крохмаль теж має алергенні властивості.

Серед круп і молочних продуктів слід віддавати перевагу гречаній, вівсяній, перловій кашам. Манна крупа є небажаною. Каші готують частково на молоці (1/3 частина), а за підвищеної чутливості до нього — на овочевому або фруктовому відварі. У випадку відсутності алергії на молоко корисно вживати кисломолочні продукти (кефір, ряжанка, йогурти короткотривалого зберігання).

З метою компенсації білка в дієті необхідно збільшити вміст м'яса на 10–15%. Переважно рекомендована яловичина та кролятина. М'ясо подається відварене або приготовлене на пару. Попередньо м'ясо піддають спеціальній обробці — проводиться подвійне виварювання, що сприяє звільненню від екстрактивних речовин (залити холодною

водою, відварити 30 хвилин, злити воду, вторинно залити гарячою водою і далі доводити до готовності звичайним способом). Дитина не повинна вживати м'ясні консерви, сосиски, адже визначити склад інгредієнтів у таких продуктах дуже складно [1,3,4].

Клінічний випадок. Дівчинка, 2 роки. Народилася від I вагітності, I пологів. Неонатальний період без особливостей. Прояви atopічного дерматиту почали спостерігатися з третього місяця життя. Приблизно в цей час дитині була введена адаптована молочна суміш. Педіатр призначив комплексне лікування та заміну суміші на лікувальну з повним гідролізом білка. Стан дитини стабілізувався. Після досягнення дитиною 1-річного віку батьки припинили вигодовування сумішшю і розширили раціон харчування за рахунок овочів, фруктів, круп, м'яса та у невеликій кількості кисломолочних продуктів.

У 1,5-річному віці дівчинці вперше дали кашу, приговану на коров'ячому молоці. Через 4 години з'явилися болі в животі, виникли поодинокі плямисто-папульозні елементи висипу. На цей момент дитина перебувала у бабусі, і погіршення стану не пов'язали із застосуванням молочної каші. Дівчинку продовжували годувати молочними продуктами і давати симптоматично антигістамінні препарати. На 5-й день у дитини з'явилися генералізовані висипання по тілу, свербіж, неспокій. Дівчинка була госпіталізована в педіатричний стаціонар.

Після ретельного аналізу раціону харчування дитини за останні три дні лікарем призначено безмолочну дієту, а також проведена комплексна терапія із застосуванням глюкокортикостероїдів та антигістамінних препаратів, ентеросорбентів. Стан дитини стабілізувався на третю добу перебування в стаціонарі.

Рекомендації при виписці додому: безмолочна дієта, антигістамінні ліки курсом, зов-

нішній догляд (емоліанти), дообстеження в профільному алергологічному стаціонарі.

Консультація алерголога (вік дитини 2 роки 1 місяць). На момент огляду стан дитини близький до задовільного. Висипання відсутні, проте є виразна сухість шкіри. Висипання повторюються періодично і регресують після короткого курсу антигістамінних ліків. Причиною висипань, на думку батьків, є вживання молочних продуктів, проте відкритим залишається питання: чому висипання з'являються не завжди після вживання молока і від чого це може залежати.

Результати проведеного обстеження

- Нашкірне алерготестування методом прік: гістамін 4x4 мм, контроль 2x2 мм, казеїн коров'ячого молока 6x7 мм, білок яйця 2x2 мм, жовток яйця 2x2 мм, пшениця 2x3 мм.
- Рівень загального IgE — 340 kU/L (норма до 60).
- Рівень специфічних IgE (норма <0,35 МО/мл):
 - специфічні IgE до молока — 0,77 МО/мл (2 клас, помірно збільшений рівень);
 - специфічні IgE до альфа-лактоальбуміну — 0,23 МО/мл (сенсibiliзація не виявлена);
 - специфічні IgE до бета-лактоглобуліну — 0,29 МО/мл (сенсibiliзація не виявлена);
 - специфічні IgE до казеїну — 0,93 МО/мл (2 клас, помірно збільшений рівень).
- Оральна провокаційна проба. За 4 тижні до проведення проби проводилася діагностична елімінація продукту (молока і його похідних). Пацієнтом були відставлені ліки, які можуть вплинути на реакцію, — антигістамінні (10 днів), глюкокортикостероїди (на 3 тижні).

Протокол проведення оральної провокаційної проби наведений у таблиці 2.

Перед проведенням проби дитині поставлено внутрішньовенний катетер.

Таблиця 2

Оральна провокаційна проба з молоком

Крок	Об'єм продукту, мл	Кількість протеїну	Порушення стану дитини під час проби
100 мл молока — 3,3 г протеїну молока			
1	0,3 мл	0,0099	—
2	0,5 мл	0,0165	—
3	1,0 мл	0,033	—
4	3,0 мл	0,099	—
5	10,0 мл	0,33	—
6	20,0 мл	0,66	—
7	40,0 мл	1,32	Поодинокі плямисті висипання по тілу, які сверблять —
Сумарний об'єм молока — 74,8 мл		Сумарна кількість протеїну молока — 2,4684 г	

Таблиця 3

Рекомендації щодо добового споживання продуктів під час проведення оральної десенсибілізації

Продукти	Норми споживання, г	Рекомендовано, г
кефір, молоко, йогурт	600	10 (кефір)
сир білий (сир м'який)	40	—
сметана	10	—
сир твердий	5	—
масло вершкове	15	15
м'ясо кролика	70	130
риба (за відсутності алергічної реакції)	25	50
яйце (за відсутності алергічної реакції)	20	40
хліб житній	10	10
хліб пшеничний	60	60
олія	7	10
фрукти	200	200
ягоди	20	20
кондитерські вироби (солодощі із сухофруктів, яблучне пюре)	40	40
каша, макарони (у готовому вигляді)	150	250
картопля	100	100
овочі (у свіжому вигляді)	200	300

Оральна провокаційна проба зупинена при споживанні сумарно 74,8 мл молока. Дитині введено довенно антигістамінний препарат I покоління дексаметазон.

Рекомендовано щоденно вживати молоко в об'ємі 10 мл (0,33 г протеїну), яке не викликало клінічних симптомів. При відсутності симптомів загострення заплановане поступове збільшення об'єму продукту під контролем лікаря через два місяці.

Таким чином, проведена оральна провокаційна проба дала відповідь, чому у дівчинки не завжди розвиваються симптоми загострення після споживання молока чи молочних продуктів. Рекомендоване вживання 10 мл молока щоденно з метою формування толерантності до даного продукту.

Відомо, що перш ніж коригувати харчування, завжди необхідно оцінити фізичний розвиток дитини, від чого безпосередньо залежать рекомендації у дієті.

Нами був проведений аналіз фізичного розвитку дівчинки: вік — 2 роки 1 міс, маса тіла — 13 кг 800 г, зріст — 90 см.

Розрахунок маси тіла здійснювали за формулою належної маси тіла у дитини віком від 2 до 10 років: $M(\text{кг})=10+2n$, де n — вік дитини в роках. Належна маса тіла пацієнтки становить: $M(\text{кг})=10+2 \times 2=14$ кг.

Дефіцит маси тіла розраховували за формулою розрахунку дефіциту маси тіла = [(належна маса тіла — фактична маса тіла) /

належна маса тіла] x 100%. Дефіцит маси тіла нашої пацієнтки становив: $[(14-13,8)/14] \times 100\% = 1,43\%$.

Таким чином, відхилення показників від середніх значень у нашої пацієнтки знаходиться в межах 1,43%, що є варіантом норми.

За сигмальними таблицями фізичний розвиток дитини гармонійний і відповідає середньому рівню згідно з віком.

За центильним методом зросто-масові показники дитини знаходяться у межах середньої центильної зони (75-й центиль).

Раціон харчування для нашої пацієнтки був розписаний дієтологом і повністю забезпечував нутритивні потреби дитини в білках, жирах, вуглеводах та добову енергетичну цінність. Рекомендації щодо добового споживання продуктів у разі алергії до білка коров'ячого молока для проведення оральної десенсибілізації наведені у таблиці 3.

З огляду на те, що при алергії на коров'яче молоко з раціону дитини майже повністю вилучаються молочні продукти, виникає необхідність збільшити обсяг інших продуктів, щоб забезпечити добову норму білків, жирів, вуглеводів, вітамінів і мінералів. Кількість м'яса, риби необхідно збільшити з 70 г рекомендованих до 130 грамів. Збільшення обсягу м'ясних продуктів вимагає підвищення частки рослинної їжі. Кількість овочів у сирому і приготовленому вигляді повинна становити до 300 г (норма —

200 г), каш — до 250 г у готовому вигляді (норма — 150 г). Збільшувати обсяг продуктів слід індивідуально і тільки за рахунок тих видів, які не провокують алергічну реакцію.

Перелік продуктів харчування розподіляється на прийоми їжі протягом дня, за бажанням матері та дитини. Проте слід пам'ятати, що дитина повинна харчуватися часто (не менше 5 разів) і невеликими порціями.

Висновки

1. Вилучення важливих продуктів з раціону дитини потребує рівноцінної заміни їх іншими продуктами.

2. Універсальної дієти не існує. Індивідуальний підхід передбачає вилучення продукту, який викликає симптоми захворювання, на кілька місяців та подальше його етапне введення під контролем лікаря.

3. Досвід лікування хворих із харчовою алергією показує, що правильно організована елімінаційна дієта за лікувальною ефективністю перевищує медикаментозну терапію.

4. Пацієнти, яким на тривалий час вилучаються з раціону базові продукти, повинні спостерігатися дієтологом, з метою забезпечення повного об'єму нутритивних потреб.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Branum A.M. Food allergy among children in the United States / A.M. Branum, S.L. Lukacs // *Pediatrics*. — 2009. — Vol.124(6). — P.1549—55.
2. Diet and nutritional status of children with food allergies / Flammarion S., Santos C., Guimber D. A. [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol*. — 2011. — Vol.22. — P.161—165.
3. Dietary elimination of children with food protein induced gastrointestinal allergy — micronutrient adequacy with and without a hypoallergenic formula? / Meyer R., De K.C., Dziubak R. [et al.] // *Clin. Transl. Allergy*. — 2014. — Vol.4. — P.31.
4. Groetch M. Practical approach to nutrition and dietary intervention in pediatric food allergy / M. Groetch, A. Nowak-Wegrzyn // *Pediatr Allergy Immunol*. — 2013. — Vol.24. — P. 212—221.
5. Meyer R. A review on the diagnosis and management of food-induced gastrointestinal allergies / R. Meyer, C. Schwarz, N. Shah // *Curr Allergy Clin. Immunol*. — 2012. — Vol.25. — P.1—8.
6. Time to symptom improvement using elimination diets in non-IgE mediated gastrointestinal food allergies / Chebar L.A., Meyer R., De K.C. [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol*. — 2015. — Vol.26. — P.403—408.
7. World Health Organization, UNICEF. WHO child growth standards and the identification of severe acute malnutrition in infants and children. — Geneva: World Health Organization, 2009. — P. 1—12.

Сведения об авторах:

Беш Леся Васильевна — д.мед.н., зав. каф. педиатрии №2 Львовского национального медицинского университета имени Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. П. Орлика, 4; тел. (022)93-82-50.

Фус Светлана Викторовна — врач-диетолог Научно-технического центра «Вириа». Адрес: г. Киев, пр. В. Лобановского, 150-Г.

Мацора Оксана Ивановна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии №2 Львовского национального медицинского университета имени Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. П. Орлика, 4.

Микитчин Ольга Николаевна — врач-иммунолог клинко-диагностической лаборатории Коммунальной городской детской клинической больницы г. Львова. Адрес: г. Львов, ул. П. Орлика, 4.

Статья поступила в редакцию 20.05.2017 г.

ЛІНЕКС БЕБІ® та ЛІНЕКС® ДИТЯЧІ КРАПЛІ

Пробіотики, розроблені спеціально для дітей



Доведена ефективність ВВ-12* при:

Антибіотико-
терапії¹

Діареї /
закрепах¹

Кишкових
коліках /
здутті^{2,3}

Атопічному
дерматиті⁴
(в комплексній
терапії)

Стимульованні
імунитету²

Для дітей з
народження⁵

Приєм-
1 раз на добу

Нейтральний
смак

Не потребує
зберігання у
холодильнику



**Bifidobacterium animalis subsp. lactis* 1 млрд. КУО на один прийом (1 пакетик Лінекс Бебі® або 6 крапель Лінекс® Дитячі Краплі). 1. Zvi Weizman Effect of a Probiotic Infant formula on Infections in Child Care Centers: Comparison of Two Probiotic Agents, Pediatrics 2015. 2. CHR Hansen, Study summaries ВВ-12. 3. Вибір пробіотику у дітей з першого року життя: аналіз лікувальної і профілактичної дії. Чернишова О.Є. Здоров'я дитини, №2 (70), ст. 118. 4. Isolauri E., Arvola T., Suexas T., Moilanen E., Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. Clin. Exp. Allergy. 2000;30:1604-1610. 5. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лінекс Бебі® Р.П.№ UA/14576/01/01; з листком вкладишем про застосування дієтичної добавки Лінекс® Дитячі краплі. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу/дієтичної добавки представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua 4-09-ЛИН-ОТС-0717

SANDOZ A Novartis
Division

УДК 612.336.3-053.2+613.22:637.144

А.Е. Абатуров

Роль пробиотиков в формировании микрофлоры у детей, вскармливаемых искусственными смесями*

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.7(87):71-78

В статье даны современные представления о значении грудного молока в процессе первичного бактериального заселения пищеварительного тракта у детей. Отражены особенности девиации** становления микробиоты кишечника при вскармливании детей искусственными смесями и риск возникновения ассоциированных с микробиотой нарушений состояния здоровья у детей. Представлены доказательства профилактического действия бактерий *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, предупреждающего возникновение острых инфекционных заболеваний респираторного и пищеварительного тракта и аллергических заболеваний.

Ключевые слова: дети, грудное вскармливание, молочные смеси, микробиота, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12.

The role of probiotics in the formation of microflora in infants fed with artificial mixtures

O.E. Abatur

SE «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine» Dnipro

The article gives modern ideas about the importance of breast milk in the process of primary bacterial colonization of the digestive tract in children. Reflected features of the deviation of the formation of intestinal microbiota when feeding children with artificial mixtures and the risk of microbiota-associated health disorders in children. The evidence of preventive action of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, which prevents the emergence of acute infectious diseases of the respiratory and digestive tract and allergic diseases.

Key words: children, breastfeeding, infant formula, microbiota, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12.

Роль пробиотиків у формуванні мікрофлори у дітей, які вигодовуються штучними сумішами

О.Е. Абатуров

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

В статті представлені сучасні уявлення про значення грудного молока в процесі первинного бактеріального заселення травного тракту у дітей. Відображено особливості девіації становлення микробиоти кишечника при вигодовуванні дітей штучними сумішами і ризик виникнення асоційованих з микробиотою порушень стану здоров'я у дітей. Представлені докази профілактичної дії бактерій *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, що попереджає виникнення гострих інфекційних захворювань респираторного і травного тракту і алергічних захворювань.

Ключові слова: діти, грудне вигодовування, молочні суміші, микробиота, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12.

Введение

Микробиота пищеварительного тракта человека является сверхсложной биологической экосистемой, организованной различными бактериями, число которых достигает 10^{13} – 10^{14} [3,50]. Бактериальное представительство в организме человека в 10 раз больше числа его собственных клеток, а размер общего генома микробиоты превосходит геном человека более чем в 150 раз, по предварительной оценке, общий геном микробиоты содержит около 3,3 млн микробных генов [35]. Количество колонизирующих микроорганизмов зависит от места расположения бактериальной колонии. В одном грамме содержимого ротовой полости содержится 10^{12} , желудка — 10^3 – 10^4 , тощей кишки — 10^5 – 10^6 , подвздошной кишки — 10^8 – 10^9 бактерий. Наибольшее количество бактериальных микроорганизмов находится в содержимом толстого кишечника — приблизительно 10^{11} в одном грамме кишечного сока. В одном грам-

ме кала человека содержится примерно 10^{12} бактерий [48]. В микробиоте сосуществуют, как минимум, 1800 родов и примерно 15000–36000 видов бактерий. Подавляющее большинство микробиоты (>99%) представлено бактериями: *Firmicutes* (64%), в основном, клостридиями и эубактериями, *Bacteroidetes* (23%), *Proteobacteria* (8%), *Actinobacteria* (3%), *Fusobacteria* (менее 2%), *Verrucomicrobiophyla* (менее 1%) (рис. 1).

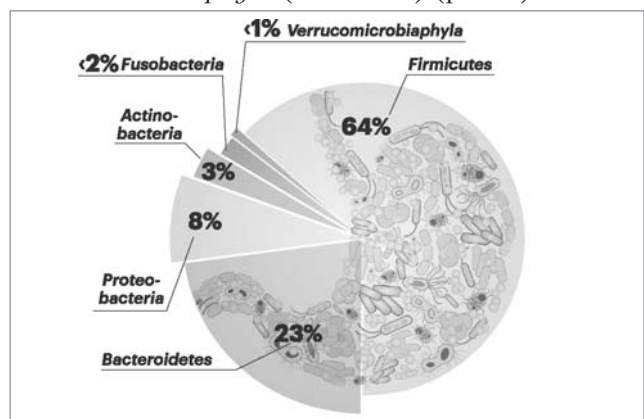


Рис. 1. Бактериальный состав микробиоты

* Опубликовано: Здоровье ребенка. — 2017. — №7.

** Девиация — отклонение параметров от нормы.

Около 80% бактерий микробиоты пищеварительного тракта человека не растут на питательных средах и поэтому они не могут быть идентифицированы обычными культуральными методами [31]. Каждый взрослый человек имеет свой собственный, уникальный, профиль микрофлоры кишечника, для которого характерна устойчивая стабильность доминирования определенной активной группы комменсалов. **В отличие от микрофлоры кишечника взрослых людей, микробиота кишечника детей первого года жизни является менее стабильной и быстро изменяемой системой. До недавнего времени было принято считать, что люди рождаются со стерильным пищеварительным трактом. Однако на сегодняшний день появились фактические доказательства его микробной колонизации во внутриутробном периоде жизни с момента начала глотания амниотической жидкости плодом [32]. Kjersti Aagaard и соавт. [4] показали, что профиль микробиоты плаценты характеризуется наличием непатогенных комменсальных* бактерий *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* и *Fusobacteria* филумов и напоминает состав микробиоты ротовой полости человека. Показано, что микрофлора пищеварительного тракта новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, представлена преимущественно *Bifidobacterium spp.* [7]. Постепенно на первом году жизни пищеварительный тракт ребенка достигает высокой степени бактериальной колонизации, которая очень близка по составу к микробиоте кишечника взрослых людей [5].**

Предполагают, что первоначальная бактериальная колонизация играет основную роль в определении траектории сукцессии**, целью которой является достижение стабильной бактериальной экосистемы [14].

Значение естественного вскармливания в процессе становления микробиоты кишечника у ребенка

Первоначальный состав кишечной микробиоты пищеварительного тракта зависит от множества различных эндо- и экзогенных факторов, среди которых питание ребенка на

первом году жизни занимает особое место, так как, в отличие от молочных смесей, грудное молоко содержит не только питательные вещества, иммуноциты, антитела, а также разнообразные комменсальные материнские бактерии, включая бифидобактерии и лактобактерии [2,20,53].

Грудное молоко является важнейшим источником комменсальных бактерий для новорожденного и грудного ребенка. Показано, что грудное молоко, асептически собранное у здоровых матерей, содержит жизнеспособные разнообразные комменсальные бактерии в концентрации 10^3 КОЕ/мл. На сегодняшний день из человеческого молока было выделено более 200 видов бактерий (табл.) [15,20,40].

Секвенирование MiSeq показало, что основными бактериальными группами в образцах молока были филумы *Proteobacteria*, *Firmicutes* и роды *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*. Микробное ядро, состоящее из 12 родов, представляло 81% всего бактериального представительства в образцах молока на 1, 3 и 6 неделе лактации. Представляет интерес тот факт, что бактериальная структура микробиоты грудного молока и фекалий ребенка совпадала на 70–88%, подтверждая гипотезу вертикального переноса бактерий из молока в кишечник ребенка.

По всей вероятности, вертикальная передача бактерий от матери к ребенку через грудное молоко является важнейшим механизмом, который способствует первоначальному становлению микробиоты в развивающемся кишечнике новорожденного [34].

Ted Jost и соавт. [20] считают, это бактерии, присутствующие в материнском молоке, выживают в пищеварительном тракте и выступают в качестве бактерий, формирующих микробиоту кишечника у детей. Авторы подчеркивают, что данное утверждение верно для факультативных анаэробов (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Rothia*, *Escherichia* и *Enterococcus spp.*) и, что более важно, облигатных анаэробов, ассоциированных со слизистой с кишечника (*Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Blautia*, *Clostridium*, *Collinsella* и *Veillonella spp.*).

* Комменсализм (от лат. *com* — «с», «вместе» и *mensa* — «стол», «трапеза»; буквально «у стола», «за одним столом»; ранее — сотрапезничество) — способ совместного существования (симбиоза) двух разных видов живых организмов, при котором один из партнёров этой системы (комменсал) возлагает на другого (хозяина) регуляцию своих отношений с внешней средой, но не вступает с ним в тесные взаимоотношения. При этом популяция комменсалов извлекает пользу от взаимоотношения, а популяция хозяев не получает ни пользы, ни вреда, то есть метаболические взаимодействия и антагонизм между такими партнёрами чаще всего отсутствуют.

** Сукцессия (от лат. *successio* — преемственность, наследование) — последовательная закономерная смена одного биологического сообщества (фитоценоза, микробного сообщества и т.д.) другим на определённом участке среды во времени в результате влияния природных факторов (в том числе внутренних сил) или воздействия человека.

Таблица

Бактериальный спектр грудного молока у здоровых матерей

Род бактерии	Наименование бактерии	
	Идентифицированы культуральным методом исследования	Идентифицированы при помощи молекулярных методов исследования
Actinobacteriac		
<i>Actinomyces</i>	<i>A. neuii</i> , <i>A. odontolyticus</i>	<i>A. spp</i>
<i>Arthrobacter</i>	<i>A. spp</i>	—
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. odolescentis</i> , <i>B. angulatum</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. dentium</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. pseudocatenulatum</i>	<i>B. odolescentis</i> , <i>B. animalis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. catenulatum</i> , <i>B. dentium</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. pseudocatenulatum</i>
<i>Collinsella</i>	—	<i>C. spp</i>
<i>Corynebacterium</i>	<i>C. amicolatum</i>	<i>C. spp</i>
<i>Kocuria</i>	<i>K. rhizophila</i>	—
<i>Microbacterium</i>	—	<i>M. spp.</i>
<i>Micrococcus</i>	<i>M. luteus</i> , <i>M. roseus</i>	—
<i>Parascardovia</i>	<i>P. denticolens</i>	—
<i>Propionibacterium</i>	<i>P. acnes</i> , <i>P. avidum</i> , <i>P. granulosum</i>	<i>P. acnes</i>
<i>Rhodococcus</i>	—	<i>R. spp.</i>
<i>Rothia</i>	<i>R. mucilaginosa</i>	<i>R. spp.</i>
Bacteroidetes		
<i>Bacteroides</i>	—	<i>B. group</i> , <i>B. spp.</i>
<i>Flavobacterium</i>	<i>F. spp.</i>	<i>F. spp.</i>
<i>Pedobacter</i>	—	<i>P. spp.</i>
<i>Prevotella</i>	—	<i>P. spp.</i>
Firmicutes		
<i>Bacillus</i>	<i>B. sphaericus</i>	—
<i>Blautia</i>	—	<i>B. spp.</i>
<i>Carnobacterium</i>	—	<i>C. spp.</i> ³⁸
<i>Clostridium</i>	—	<i>Clostridium clusters IV and XIVb</i> , <i>C. spp.</i>
<i>Coprococcus</i>	—	<i>C. spp.</i>
<i>Dorea</i>	—	<i>D. spp.</i>
<i>Enterobacter</i>	<i>E. spp.</i>	—
<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>E. durans</i> , <i>E. hirae</i> , <i>E. mundtii</i> , <i>E. gallinarum</i> , 1820	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>
<i>Eubacterium</i>	—	<i>E. spp.</i>
<i>Faecalibacterium</i>	—	<i>F. spp.</i>
<i>Finegoldia</i>	<i>F. magna</i>	—
<i>Granulicatella</i>	—	<i>G. spp.</i>
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. animalis</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. crispatus</i> , <i>L. curvatus</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. gastricus</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. oris</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. peores</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. vaginalis</i>	<i>L. fermentum</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i>
<i>Lactococcus</i>	<i>L. lactis</i>	<i>L. lactis</i>
<i>Leuconostoc</i>	<i>L. mesenteroides</i>	<i>L. citreum</i> , <i>L. fallax</i>
<i>Lysinibacillus</i>	—	<i>L. spp.</i>
<i>Pediococcus</i>	<i>P. pentosaceus</i>	—
<i>Peptostreptococcus</i>	<i>P. spp.</i>	—
<i>Roseburia</i>	—	<i>R. spp.</i>
<i>Ruminococcusa</i>	—	<i>R. spp.</i>
<i>Staphylococcus</i>	<i>S. aureus</i> , <i>S. capitis</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyti-</i> <i>cus</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. lugdunensis</i> , <i>S. pasteurii</i>	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. hominis</i> ,
<i>Streptococcus</i>	<i>S. agalactiae</i> , <i>S. anginosus</i> , <i>S. australis</i> , <i>S. gallolyticus</i> , <i>S. lactarius</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. parasanguinis</i> , <i>S. peroris</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. oralis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. vestibularis</i>	<i>S. mitis</i> , <i>S. parasanguinis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. salivarius</i>
<i>Subdoliganulum</i>	—	<i>S. spp</i>
<i>Veillonella</i>	<i>V. spp.</i>	<i>V. spp.</i>
<i>Weissella</i>	—	<i>W. cibaria</i> , <i>W. confusa</i>
Proteobacteria		
<i>Acinetobacter</i>	<i>A. johnsonii</i>	<i>A. calcoaceticus</i>

Род бактерии	Наименование бактерии	
	Идентифицированы культуральным методом исследования	Идентифицированы при помощи молекулярных методов исследования
<i>Alcaligenes</i>	<i>A. spp.</i>	—
<i>Bradyrhizobium</i>	—	<i>B. spp.</i>
<i>Brevundimnas</i>	—	<i>B. spp.</i>
<i>Burkholderia</i>	<i>B. spp.</i>	<i>B. spp.</i>
<i>Citrobacter</i>	<i>C. spp.</i>	<i>C. spp.</i>
<i>Dyella</i>	—	<i>D. spp.</i>
<i>Enterobacter</i>	<i>E. spp.</i>	—
<i>Escherichiac</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>
<i>Gemella</i>	<i>G. haemolysans</i>	<i>G. haemolysans</i>
<i>Klebsiella</i>	<i>K. pneumoniae</i>	—
<i>Kluyvera</i>	<i>K. cryoescens</i>	—
<i>Mesorhizobium</i>	—	<i>M. spp.</i>
<i>Moraxella</i>	<i>M. spp.</i>	—
<i>Ochrobactrum</i>	—	<i>O. spp.</i>
<i>Pseudomonas</i>	<i>P. fluorescens</i>	<i>P. synxantha</i>
<i>Ralstonia</i>	—	<i>R. spp.</i>
<i>Salmonella</i>	<i>S. enterica</i>	—
<i>Serratia</i>	—	<i>S. proteomaculans</i>
<i>Shigella</i>	<i>S. spp.</i>	—
<i>Sphingomanas</i>	—	<i>S. spp.</i>
<i>Stenotrophomonas</i>	—	<i>S. spp.</i>
Verrucomicrobia		
<i>Akkermansia</i>	—	<i>A. municipihila</i>

Грудное вскармливание ассоциируется с более низкой частотой возникновения некротизирующего энтероколита и острых диарей в неонатальный и ранний период детства, и с более низким риском развития воспалительных заболеваний кишечника, диабета 2 типа и ожирения в более поздних возрастных периодах жизни [26].

Влияние искусственных смесей на микробиоту кишечника у ребенка

У детей, вне зависимости от вида вскармливания, представительство бифидобактерий, идентифицируемых с помощью зонда Bif 164, всегда доминирует над содержанием других видов бактерий. Отсутствие в диете грудного молока кардинально влияет на микробиоту кишечника.

Дети, получающие искусственные смеси, по сравнению с грудными детьми, находившимися на грудном вскармливании, отличаются более высоким уровнем содержания *Atopobium* (7,47% при вскармливании смесями и 1,09% при

грудном вскармливании) в сочетании с более низким уровнем содержания *Bifidobacterium* (рис. 2). Исследования интраиндивидуальных отличий бифидобактериальных популяций показали, что у новорожденных при естественном вскармливании наблюдается более стабильная и однородная бактериальная структура микробиоты по сравнению с новорожденными, получающими искусственные смеси [8,13]. Согласно представлениям Martin F. Laursen и соавт. [25], ограниченность разнообразия микробиоты пищеварительного тракта, которая обусловлена грудным вскармливанием, у детей раннего возраста является признаком здорового кишечника. **По всей вероятности, компоненты и соотношение их содержания в материнском молоке (высокое содержание лактозы и низкое казеина, наличие олигосахаридов, фосфата кальция, его низкая буферная способность, комменсальных бактерий и др.) благоприятствуют росту бифидобактерий, которые подавляют рост представителей других филумов [9].**

Нарушения состава микробиоты и состояние здоровья у детей

Особенности состава микробиоты пищеварительного тракта у детей раннего возраста определяют состояние здоровья и вероятность развития различных заболеваний

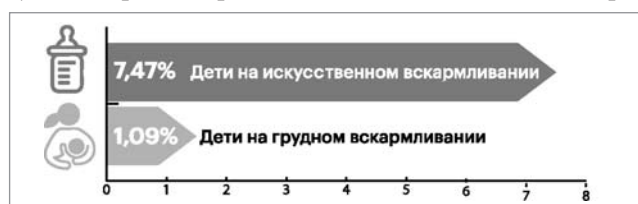


Рис. 2. Уровень содержания *Atopobium*

в последующие периоды жизни. Постнатальный период раннего возраста считается критическим для становления микробиоты у детей [25].

Продемонстрировано, что постнатальное развитие и функционирование кишечника и иммунной системы в значительной степени зависят от состояния кишечной микробиоты [6,17]. Изменения состава кишечной микробиоты ассоциированы с повышенным риском развития некоторых патологических состояний [19,22,33]. Так, низкий уровень микробного разнообразия кишечной микробиоты, неассоциированный с приемом грудного молока, ассоциирован с риском последующего развития аллергических заболеваний [52]. Показано, что нарушение функционирования микробиоты ассоциировано с развитием функциональных и воспалительных заболеваний пищеварительного тракта [45], болезни Крона [27], бронхиальной астмы [42,50], атопического дерматита [28], ожирения [11,24], диабета 1 типа [23] и 2 типа [12], аутоиммунных заболеваний [36], неоплазм толстого кишечника [29,49], расстройств аутистического спектра [39].

Предупреждение неблагоприятных эффектов, ассоциированных с нарушением состояния микробиоты у детей

Детям, которые вскармливаются преимущественно искусственными смесями, учитывая высокую вероятность развития у них клинически значимых нарушений состояния микробиоты, рекомендуется назначение пробиотических препаратов.

В настоящее время одной из наиболее исследованных пробиотических бактерий является *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, эффективность и безопасность клинического применения которой была подтверждена результатами более чем 300 исследований. Данная пробиотическая бактерия входит в пробиотики «Линекс Беби®» и «Линекс® Детские капли» (10⁹ КОЕ в каплях), присутствующие на фармацевтическом рынке Украины. Пробиотики, созданные на основе данного пробиотического штамма, используются в клинической практике на протяжении более 30 лет [1].

Микроорганизм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 представляет собой каталаза-негативную, палочковидную бактерию, которая была зарегистрирована в банке клеточных культур Chr. Hansen в 1983 году. Продемонстрировано, что при приеме внутрь бактерии

Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* BB-12 не только хорошо выживают в пищеварительном тракте, но и транзиторно колонизируют толстый кишечник. Назначение пробиотиков, содержащих бактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, способствует увеличению общего количества бифидобактерий и подавлению патогенных бактерий в пищеварительном тракте. В частности показано, что *in vitro* бактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 ингибируют *Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* type A, *Escherichia coli* ATCC 4328, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteric* subsp. *enterica* serovar *typhimurium*, *S. enterica* subsp. *Enterica* serovar *typhi*, *Shigella sonnei* и *Candida albicans* [21].

Клинические исследования назначения пробиотиков, содержащих бактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, продемонстрировали достоверное благоприятное их влияние на состояние здоровья детей.

Согласно результатам рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ежедневный прием йогурта с бактериями *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 способствует снижению количества заболеваний острыми инфекциями и повышению качества жизни у детей [37].

Дети, которые вскармливались искусственными смесями, подвержены частым респираторным и кишечным инфекциям, а назначение пробиотиков снижает риск повторных инфекций [18]. Так, в двойном слепом, рандомизированном, контролируемом исследовании установлено, что назначение пробиотиков, содержащих бактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, снижает риск развития инфекционных заболеваний [47]. Также бактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 улучшают функционирование кишечника, препятствуют развитию диареи и уменьшают побочные эффекты антибиотикотерапии [21]. Таким образом, бактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 повышают устойчивость организма ребенка к респираторным и кишечным инфекциям.

Становление кишечной микробиоты в период раннего детства необходимо для обеспечения созревания иммунной системы и баланса эффекторных CD4+Т-лимфоцитов [16]. Нарушение состава микробиоты ассоциировано с вероятностью развития Т-клеточного воспалительного процесса и ассоциированных с ним

бронхиальной астмой [30,44] и атопического дерматита [51].

Пробиотические бактерии обладают способностью изменять баланс Th-хелперных субпопуляций, направляя воспалительный процесс. Anne Dorthea Vjerkenes и соавт. [38] показали, что прием пробиотического препарата, содержащего бактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, в перинатальный период приводит у детей в трехмесячном возрасте к снижению представительства Th₂₂-клеток на фоне сохраненного содержания Treg, Th₁-, Th₂-, Th₉- и Th₁₇-клеток. Известно, что Th₂₂-клетки играют ключевую роль в развитии бронхиальной астмы и атопического дерматита [10,43]. Прием пробиотиков, содержащих бактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, матерями во время беременности способствует снижению риска развития атопического дерматита у детей в первые шесть лет жизни [41].

Таким образом, бактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, ингибируя пролиферацию Th₂₂-клеток, препятствуют развитию аллергических заболеваний, которые часто проявляются у детей, вскармливаемых искусственными смесями.

Также показано, что применение пробиотиков, содержащих бактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, у детей в раннем детском возрасте предупреждает развитие кариеса [46].

Заключение

Постнатальная физиологическая микробная колонизация пищеварительного тракта, ассоциированная с грудным вскармливанием, играет ключевую роль в морфо-функциональном созревании кишечника и иммунной системы

ребенка. Вертикальная передача микроорганизмов во время лактации от матери к ребенку способствует становлению микробиоты. Вскармливание молочными смесями приводит к нарушению состояния микробиоты пищеварительного тракта и повышению риска возникновения инфекционных, воспалительных и аллергических заболеваний, как в периоде раннего детства, так и в последующие возрастные периоды детства. Пробиотические бактерии, представляющие собой живые микроорганизмы, способствуют поддержанию общего состояния здоровья и предохраняют от развития некоторых заболеваний. Первый год жизни является предпочтительным временем проведения пробиотической терапии. Одной из наиболее безопасных пробиотических бактерий, предназначенной для терапевтического использования у детей, является *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12. Применение пробиотиков, содержащих бактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, способствует предупреждению возникновения острых инфекционных заболеваний респираторного тракта и кишечника, профилактирует развитие хронических аллергических заболеваний (бронхиальной астмы и атопического дерматита). Назначение пробиотиков, содержащих бактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, детям, вскармливаемым искусственными смесями, позволяет избежать некоторых неблагоприятных эффектов, ассоциированных с отменой грудного вскармливания, в частности повышенной восприимчивости к инфекционным патогенам.

Информация для специалистов сферы охраны здоровья.

4-99-ЛИН-ОТС-0517



ЛИТЕРАТУРА

1. Бережний В.В., Маменко М.С. Мікробіота кишечника новонародженої дитини: вплив на стан здоров'я та фізіологічні підходи до корекції порушень// Дитячий лікар. — 2016. — №3 (48). — С. 14—20.
2. Бережной В.В. Микрофлора человека и роль современных пробиотиков в ее регуляции / В.В. Бережной, С.А. Крамарев, Е.Е. Шунько // Здоровье женщины. — 2004. — № 1 (17). — С. 134—139.
3. Майданник В.Г. Клинические рекомендации по применению пробиотиков в педиатрической практике / В. Г. Майданник. — К., 2013. — 30 с.
4. Aagaard K. The placenta harbors a unique microbiome / K. Aagaard, J. Ma, K.M. Antony, R. Ganu, J. Petrosino, J. Versalovic // *Sci Transl Med*. 2014 May 21;6(237):237ra65. doi 10.1126/scitranslmed.3008599.
5. Arrieta M.C. The intestinal microbiome in early life: health and disease/ M.C. Arrieta, L.T. Stiemsma, N. Amenyogbe et al // *Front Immunol*. 2014 Sep 5;5:427. doi 10.3389/fimmu.2014.00427.
6. Belkaid Y, Harrison O.J. Homeostatic Immunity and the Microbiota// *Immunity*. 2017 Apr 18;46(4):562—576. doi 10.1016/j.immuni.2017.04.008.
7. Bezirtzoglou E., Romond C. Effect of the feeding practices on the establishment of bacterial interactions in the intestine of the newborn delivered by cesarean section // *J Perinat Med*. 1990;18(2):139—43. PMID: 2366135.
8. Bezirtzoglou E., Tsiotsias A., Welling G.W. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH)// *Anaerobe*. 2011 Dec;17(6):478—82. doi 10.1016/j.anaerobe.2011.03.009.
9. Chichlowski M. The influence of milk oligosaccharides on microbiota of infants: opportunities for formulas/ M. Chichlowski, J.B. German, C.B. Lebrilla, D.A. Mills// *Annu Rev Food Sci Technol*. 2011;2:331—51. doi 10.1146/annurev-food-022510-133743.
10. Czarnowicki T. Early pediatric atopic dermatitis shows only a cutaneous lymphocyte antigen (CLA)(+) TH2/TH1 cell imbalance, whereas adults acquire CLA(+) TH2/TH1 cell subsets/ T. Czarnowicki, H. Esaki, J. Gonzalez et al// *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Oct;136(4):941—951.e3. doi 10.1016/j.jaci.2015.05.049.
11. Dahiya D.K. Gut Microbiota Modulation and Its Relationship with Obesity Using Prebiotic Fibers and Probiotics: A Review/ D.K. Dahiya, Renuka, M. Puniya et al// *Front Microbiol*. 2017 Apr 4;8:563. doi: 10.3389/fmicb.2017.00563.
12. De Mello V.D. Indolepropionic acid and novel lipid metabolites are associated with a lower risk of type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study/ V.D. de Mello, J. Paananen, J. Lindstrom et al// *Sci Rep*. 2017 Apr 11;7:46337. doi 10.1038/srep46337.
13. De Morais M.B. Microbiota, Environment and Diet/ M.B. de Morais, C.S. Mello, M.S. Carmo-Rodrigues et al// *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Apr 18. doi 10.1097/MPG.0000000000001605.
14. Dominguez-Bello M.G. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns/ M.G. Dominguez-Bello, E.K. Costello, M. Contreras, M. Magris, G. Hidalgo, N. Fierer, R. Knight// *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. — 2010. — Vol. 107, № 26. — P. 11971—11975.
15. Fitzstevens J.L. Systematic Review of the Human Milk Microbiota/ J.L. Fitzstevens, K.C. Smith, J.I. Hagadorn et al// *Nutr Clin Pract*. 2016 Sep 27. pii: 0884533616670150.
16. Gensollen T. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system/ T. Gensollen, S.S. Iyer, D.L. Kasper, R.S. Blumberg// *Science*. 2016 Apr 29;352(6285):539—44. doi: 10.1126/science.aad9378.
17. Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev*. 2015 Aug;73 Suppl 1:32—40. doi 10.1093/nutrit/nuv039.
18. Hetzner N.M. Associations among feeding behaviors during infancy and child illness at two years/ N.M. Hetzner, R.A. Razza, L.M. Malone, J. Brooks-Gunn// *Matern Child Health J*. 2009 Nov;13(6):795—805. doi 10.1007/s10995-008-0401-x.
19. Iebba V. Gut microbiota and pediatric disease/ V. Iebba, M. Aloï, F. Civitelli, S. Cucchiara// *Dig Dis*. 2011;29(6):531-9. doi 10.1159/000332969.
20. Jost T. Assessment of bacterial diversity in breast milk using culture-dependent and culture-independent approaches/ T. Jost, C. Lacroix, C. Braegger, C. Chassard// *Br J Nutr*. 2013 Oct;110(7):1253—62. doi 10.1017/S0007114513000597.
21. Jungersen M. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12(R)/M. Jungersen, A. Wnd, E. Johansen et al// *Microorganisms*. 2014 Mar 28;2(2):92—110. doi 10.3390/microorganisms2020092.
22. Khan I. Implication of gut microbiota in human health/ Khan I., Yasir M., Azhar E.I. et al// *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(8):1325—33. doi 10.2174/1871527313666141023153506.
23. Kugelberg E. Microbiota: Diet can protect against type 1 diabetes// *Nat Rev Immunol*. 2017 Apr 19. doi 10.1038/nri.2017.40.
24. Lafortuna C.L. Clinical, functional, behavioural and epigenomic biomarkers of obesity/ C.L. Lafortuna, A.R. Tovar, F. Rastelli et al// *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017 Jun 1;22:1655—1681.
25. Laursen M.F. First Foods and Gut Microbes/ M.F. Laursen, M.I. Bahl, K.F. Michaelsen, T.R. Licht// *Front Microbiol*. 2017 Mar 6;8:356. doi 10.3389/fmicb.2017.00356.
26. Le Huerou-Luron I., Blat S., Boudry G. Breastv. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects// *Nutr Res Rev*. 2010 Jun;23(1):23—36. doi 10.1017/S0954422410000065.
27. Li Y. Cesarean delivery and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis/ Y. Li, Y. Tian, W. Zhu et al// *Scand J Gastroenterol*. 2014 Jul;49(7):834—44. doi 10.3109/00365521.2014.910834.
28. Lindberg M., Soderquist B. Atopic dermatitis and gut microbiota// *Br J Dermatol*. 2017 Feb;176(2):297—298. doi: 10.1111/bjd.15276.
29. Ma N. Contributions of the Interaction between Dietary Protein and Gut Microbiota to Intestinal Health/ N. Ma, Y. Tian, Y. Wu, X. Ma// *Curr Protein Pept Sci*. 2017 Feb 16. doi 10.2174/1389203718666170216153505.
30. Moldaver D.M., Larche M., Rudulic C.D. An update on lymphocyte subtypes in Asthma and Airway Disease// *Chest*. 2016 Nov 3. pii: S0012—3692(16)62326—7. doi 10.1016/j.chest.2016.10.038.
31. Morgan X.C., Huttenhower C. Meta'omic analytic techniques for studying the intestinal microbiome// *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1437—1448.e1. doi 10.1053/j.gastro.2014.01.049.
32. Mshvildadze M., Neu J. The infant intestinal microbiome: friend or foe?// *Early Hum Dev*. 2010 Jul;86 Suppl 1:67—71. doi 10.1016/j.earlhumdev.2010.01.018.
33. Mueller N.T. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity/ N.T. Mueller, R. Whyatt, L. Hoepner et al// *Int J Obes (Lond)*. 2015 Apr;39(4):665—70. doi 10.1038/ijo.2014.180.
34. Murphy K. The Composition of Human Milk and Infant Faecal Microbiota Over the First Three Months of Life: A Pilot Study/ K. Murphy, D. Curley, T.F. O'Callaghan et al // *Sci Rep*. 2017 Jan 17;7:40597. doi 10.1038/srep40597.
35. Qin J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing /J. Qin, R. Li, J. Raes et al; MetaHIT Consortium, P. Bork, S.D. Ehrlich, J. Wang// *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59—65. doi 10.1038/nature08821.

36. Raghunath P. Role of Gut Microbiota and Infectious Burden in the Development of Autoimmune and Allergic Diseases// *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2017 Feb;16(1):77–78. PMID: 28417628.
37. Ringel-Kulka T. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of synbiotic yogurt effect on the health of children/ T. Ringel-Kulka, J.B. Kotch, E.T. Jensen et al// *J Pediatr.* 2015 Jun;166(6):1475–81.e1–3. doi 10.1016/j.jpeds.2015.02.038.
38. Ro A.D., Simpson M.R., Ro T.B. Reduced Th22 cell proportion and prevention of atopic dermatitis in infants following maternal probiotic supplementation// *Clin Exp Allergy.* 2017 Mar 27. doi 10.1111/cea.12930.
39. Rosenfeld C.S. Microbiome Disturbances and Autism Spectrum Disorders// *Drug Metab Dispos.* 2015 Oct;43(10):1557–71. doi 10.1124/dmd.115.063826.
40. Sakwinska O. Microbiota in Breast Milk of Chinese Lactating Mothers/ O. Sakwinska, D. Moine, M. Delley et al// *PLoS One.* 2016 Aug 16; 11(8):e0160856. doi 10.1371/journal.pone.0160856.
41. Simpson M.R. Perinatal probiotic supplementation in the prevention of allergy related disease: 6 year follow up of a randomised controlled trial/ M.R. Simpson, C.K. Dotterud, O. Storro et al// *BMC Dermatol.* 2015 Aug 1;15:13. doi 10.1186/s12895-015-0030-1.
42. Singanayagam A., Ritchie A.I., Johnston S.L. Role of microbiome in the pathophysiology and disease course of asthma// *Curr Opin Pulm Med.* 2017 Jan;23(1):41-47. PMID: 27755161.
43. Souwer Y. IL-17 and IL-22 in atopic allergic disease/ Y. Souwer, K. Szegedi, M.L. Kapsenberg, E.C. de Jong// *Curr Opin Immunol.* 2010 Dec;22(6):821–6. doi 10.1016/j.coi.2010.10.013.
44. Stiemsma L.T., Turvey S.E. Asthma and the microbiome: defining the critical window in early life// *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2017 Jan 6;13:3. doi 10.1186/s13223-016-0173-6.
45. Sundin J., Ohman L., Simren M. Understanding the Gut Microbiota in Inflammatory and Functional Gastrointestinal Diseases// *Psychosom Med.* 2017 Apr 18. doi 10.1097/PSY.0000000000000470.
46. Taipale T. Administration of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12in early childhood: a post-trial effect on caries occurrence at four years of age/ T. Taipale, K. Pienihakkinen, P. Alanen et al// *Caries Res.* 2013;47(5):364–72. doi 10.1159/000348424.
47. Taipale T.J. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12in reducing the risk of infections in early childhood/ T.J. Taipale, K. Pienihakkinen, E. Isolauri et al// *Pediatr Res.* 2016 Jan;79(1-1):65–9. doi 10.1038/pr.2015.174.
48. Taskalova-Hogenova H. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases/ H. Taskalova-Hogenova, R. Stepankova, H. Kozakova et al// *Cell Mol Immunol.* 2011 Mar;8(2):110–20. doi 10.1038/cmi.2010.67.
49. Tomkovich S. Locoregional effects of microbiota in a preclinical model of colon carcinogenesis/ S. Tomkovich, Y. Yang, K. Winglee et al// *Cancer Res.* 2017 Apr 17. pii: canres.3472.2016. doi 10.1158/0008-5472.CAN-16-3472.
50. Vaiserman A.M., Koliada A.K., Marotta F. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention// *Ageing Res Rev.* 2017 May; 35: 36–45. doi 10.1016/j.arr.2017.01.001.
51. Werfel T. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis/ T. Werfel, J.P. Allam, T. Biedermann et al// *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Aug; 138(2): 336–49. doi 10.1016/j.jaci.2016.06.010.
52. West C.E. Gut microbiota and allergic disease: new findings// *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014 May;17(3):261–6. doi 10.1097/MCO.0000000000000044.
53. Xu Z., Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity// *Br J Nutr.* 2015 Jan; 113 Suppl:S1–5. doi 10.1017/S0007114514004127.

УДК 616.329-02-07-053.2

О.Ю. Белоусова, О.Л. Слободянюк

Патологія стравоходу у дітей: основні причини формування і складність діагностики

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.7(87):79-84; doi 10.15574/SP.2017.87.79

У статті наведено огляд літературних даних, присвячених проблемі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Розглянуто питання факторів ризику, методів діагностики, прогнозування перебігу даного захворювання у дітей різного віку та сучасні підходи до лікування.

Ключові слова: патологія стравоходу, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, діагностичні рекомендації, діти.

Pathology of the esophagus in children: the main reasons for the formation and complexity of diagnosis

O.Yu. Belousova, O.L. Slobodianiuk

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

This article presents literature review on the problem of gastroesophageal reflux disease (GRD). Clinical data, risk factors, diagnostic methods, prediction of the GRD course in children of different age (regarding the main causative and pathogenic factors, clinical evidence including esophageal and extra-esophageal) and modern approaches to GRD treatment are considered in the article.

Key words: esophageal disorders, gastroesophageal reflux disease, diagnosis guidelines, children.

Патология пищевода у детей: основные причины формирования и сложности диагностики

О.Ю. Белоусова, А.Л. Слободянюк

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

В статье приведен обзор литературных данных, посвященных проблеме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рассмотрены вопросы факторов риска, методов диагностики, прогнозирования течения данного заболевания у детей разного возраста и современные подходы к лечению.

Ключевые слова: патология пищевода, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диагностические рекомендации, дети.

Останніми роками спостерігається ріст патології органів травлення серед дітей різних вікових груп, у тому числі тенденція до збільшення питомої ваги патології верхніх відділів травного каналу. Патологія верхніх відділів травного тракту упродовж багатьох років займає перше місце у структурі загальної гастроентерологічної захворюваності. Усе частіше як практику-педіатру, так і сімейному лікарю доводиться стикатися із захворюваннями гастродуоденальної зони, і з патологією стравоходу, і з різноманітними варіантами поєданого ураження цих органів — відомо, що дитячому віку притаманний коморбідний характер патології, який при хронічному рецидивному перебігу має взаємобтяжуючий вплив. При цьому ураження, в патогенезі яких важливу роль відіграє рівень кислотоутворення в шлунку, можуть бути як функціональними, так і органічними.

Так, протягом останніх десятиліть в усьому світі спостерігається стійка тенденція до зростання поширеності таких станів, як функціональна диспепсія та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). Такі звичні для наших лікарів нозології, як хронічний гастрит і виразкова хвороба, теж не відходять на задній

план, більше того, спостерігається значне «омолодження» ерозивно-виразкової патології, зокрема чітко відмічається тенденція до прогресування патологічного процесу і розвитку важких форм гастродуоденітів, нерідко з їх подальшою трансформацією у виразкову хворобу. При цьому, на думку терапевтів, приблизно у 60–80% дорослих пацієнтів формування ерозивно-виразкового процесу починається саме у дитячому віці [1].

Також слід враховувати, що для дорослого і дитячого населення відзначаються різноспрямовані тенденції, тоді як у цілому статистичні дані, що надаються гастроентерологами-терапевтами (як в Україні, так і в європейських країнах) демонструють зниження поширеності виразкової хвороби. Ми можемо стверджувати тільки про певну стабілізацію показника захворюваності, який однак залишається досить високим: за статистичними даними, понад 2% дитячого населення хворіють на виразкову хворобу, за останні роки її частота в різних регіонах становить від 1,6% до 3,8% захворювань органів травлення, при цьому у кожній четвертій хворій дитині виразкова хвороба має важкий, прогностично несприятливий, перебіг.

Причини значного розповсюдження уражень саме верхніх відділів травної каналу різноманітні та настільки різнопланові, що їх навряд чи вдасться звести до якої-небудь універсальної формули. Раніше вважалося, що основним фактором розвитку гастродуоденальної патології є порушення балансу у співвідношенні факторів агресії (перш за все йдеться про секрецію соляної кислоти та пепсину) та факторів захисту слизових оболонок шлунковокишкового тракту (у цьому випадку найбільшою є роль слизово-бікарбонатного бар'єру, повноцінного кровообігу, регенерації епітелію, імунного захисту та простагландинів, що забезпечують захист від шкідливих пошкоджень). Після відкриття *Helicobacter pylori* (Hр) інфекційна складова також отримала право вважатись одним з провідних етіологічних факторів виникнення захворювань гастродуоденальної зони — хелікобактерна інфекція є причиною гастритів у 50–96% випадків, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки обумовлена хелікобактеріозом у 70–100%. Розвиток карциноми шлунка і В-клітинної лімфоми шлунка пов'язані з Hр у 70–80% випадків. Однак ця статистика справедлива переважно для країн із низьким рівнем соціально-економічного розвитку (у тому числі, на жаль, і для країн Східної Європи, до яких належить Україна), тоді як у країнах Західної Європи, Північної Америки та Канади, де інфікованість населення Hр-інфекцією істотно (у понад двічі) нижча, до 30–40% дуоденальних виразок і 40–50% шлункових виразок Hр-негативні, причому різке зниження поширеності Hр-інфекції виразніше серед дітей, ніж серед дорослих [1].

Ці дані, звичайно, не применшують роль інфекційної складової у розвитку патології верхніх відділів травного тракту — вона неzapечена (не кажучи вже про те, що Hр є першим у світі доведеним бактеріальним канцерогеном), однак примушує не забувати і про безліч інших факторів, що сприяють розвитку хвороби. У дорослому віці це, передусім, вживання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) та інших препаратів з ульцерогенним ефектом; у дитячому віці причинними факторами Hр-негативної або змішаної гастродуоденальної патології, зокрема хронічного гастриту, виступають імунні розлади (аутоімунний гастрит типу А), харчова алергія і харчова непереносимість (еозинофільні гастрити); рідше (для обох вікових категорій) — променеві ура-

ження, хімічні речовини, закид жовчі в шлунок, чужорідні тіла, інші інфекційні (крім Hр) фактори (*Helicobacter heilmannii* та інші види хелікобактерій, цитомегаловіруси, гриби роду *Candida*, мікобактерії туберкульозу, різні паразити), а також деякі захворювання (лімфоцитарні гастрити при хворобі Крона, целиакії, саркоїдоз тощо) [1,2]. Певну роль також відіграють спадкові фактори — вроджена гіперплазія парієтальних клітин слизової оболонки шлунка, підвищений вміст пепсиногену І у сироватці крові; наявність ендокринної патології (гіперпаратиреоз, гіперкальціємія, цукровий діабет), наявність хронічних інфекційних процесів (туберкульоз, ВІЛ-інфекція, інфікування вірусом простого герпесу тощо).

Особливу зацікавленість викликає факт значних змін у структурі хронічних захворювань верхніх відділів травного тракту, зафіксований останніми роками: крім ерозивно-виразкових уражень та інфекційних захворювань гастродуоденальної зони, спостерігається невинне зростання захворювань, пов'язаних з моторно-евакуаторними порушеннями верхніх відділів травного тракту, зокрема дуоденогастрального (ДГР) і гастроєзофагеального (ГЕР) рефлюксів. Виявлення самої лише гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), під якою більшість дослідників розуміють спонтанний, регулярно повторюваний закид у стравохід шлункового та/або дуоденального вмісту, що призводить до виникнення характерних стравохідних і позастравохідних симптомів, виросло на 30%. Не можна не згадати і про роль порушень гастродуоденальної моторики: послаблення моторики антрального відділу шлунка з наступним уповільненням евакуації вмісту зі шлунка (гастропарез), порушення антродуоденальної координації, розлад ритму перистальтики шлунка, порушення акомодатії та інші фактори, що мають вирішальне значення в розвитку вищезгаданих патологій. Вивчення і розуміння механізмів і закономірностей формування функціональних і органічних порушень стравоходу (ГЕРХ) у дітей є дуже важливим, оскільки питома вага цих захворювань у патології дитячого віку постійно збільшується.

Серед факторів, що сприяють розвитку хвороби, не можна не враховувати й соціально-економічні аспекти — нездоровий спосіб життя, зміну характеру харчування населення, у тому числі дитячого (переважання нераціонального харчування зі споживанням консервованих

продуктів, рафінованих вуглеводів, харчових фарбників та ароматизованих добавок, прийомів їжі пізніми вечорами, вночі, ожиріння, куріння).

Актуальність захворювання шлунка в цілому та захворювання на ГЕРХ зокрема обумовлена тим, що ця патологія має хронічний рецидивний перебіг, знижує якість життя, вимагає обмежень у харчуванні, фізичних та емоційних навантажень. Численні «маски» ГЕРХ нерідко є причиною пізньої її діагностики та медичних помилок, особливо при поєднаному перебігу з іншою соматичною патологією, хронічними захворюваннями травного тракту. Типові стравохідні симптоми (дисфагія, печія, гикавка, відрижка) значно знижують якість життя дітей, а нетипові стерті клінічні прояви (фрагментований сон, підвищена втомлюваність, роздратованість, різноманітні нервові розлади, відчуття тривоги, прискорене серцебиття) ускладнюють своєчасне встановлення діагнозу. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба — це захворювання багатоліке і підступне, а недооцінювання наслідків призводить до розвитку серйозних ускладнень. Але найбільші побоювання, безумовно, пов'язані з довготривалим прогнозом хвороби, що є не тільки компетенцією педіатра, оскільки ризик розвитку аденокарциноми стравоходу в подальшому (за даними європейських дослідників) надзвичайно високий: так, у 10% дорослих спостерігаються ознаки ГЕР, серед яких рефлюкс-езофагіт виявляється у 40% і стравохід Барретта — у 10% (і з такою самою частотою стравохід Барретта зустрічається у дітей з ГЕР). У цих хворих ризик розвитку аденокарциноми стравоходу збільшується в 30 разів порівняно із загальною популяцією. Дослідження колег з країн Східної Європи свідчать, що у 22% дітей з ГЕРХ виявляють шлункову метаплазію, а у 29% — кишкову, що підтверджує актуальність проблеми та необхідність подальшого вивчення формування і взаємовпливу супутньої патології верхніх відділів ПК у дітей і підлітків з урахуванням сучасних тенденцій і пріоритетів.

На кафедрі педіатричної гастроентерології та нутриціології ХМАПО [4] ця проблема глибоко вивчається протягом багатьох десятиліть. І якщо раніше найбільш важкими формами патології вважалися несприятливі варіанти перебігу виразкової хвороби, то сьогодні визнається небезпека ускладнених варіантів ГЕРХ у дітей і підлітків, у тому числі і з формуванням стравоходу Барретта.

Труднощі діагностики, лікування і профілактики цих захворювань визначають підвищену увагу практикуючих лікарів до цієї проблеми. Як показує практика, діагностика та диференціальна діагностика захворювань стравоходу є непростим завданням для лікаря-педіатра, через що справжня частота ГЕРХ у дитячій популяції невідома; відмінності ГЕР як нормального фізіологічного стану і певною мірою анатомо-фізіологічної особливості дитячого віку від патологічного ГЕР, як і раніше, залишаються суперечливими, а клінічні особливості ГЕРХ різноманітні і не завжди обмежені тільки печією і регургітацією. Тому вивчення поширеності цього захворювання у дітей є актуальною проблемою педіатричної гастроентерології, що дозволяє думати про профілактику розвитку захворювань гастродуоденальної зони, у тому числі у дорослого населення.

Питання адекватної діагностики різноманітної патології стравоходу, у тому числі ГЕРХ, на сьогодні залишаються найбільш не з'ясованими, навіть попри позитивні зрушення у вивченні даної проблеми протягом останніх десятиліть. Так, у 2008 р. був опублікований консенсус по ГЕРХ, розроблений і прийнятий Американською гастроентерологічною асоціацією [3], а через чотири роки після попереднього консенсусу був опублікований ще один новий консенсус щодо діагностики та ведення хворих ГЕРХ, розроблений Американським коледжем гастроентерології [4]. Обидва ці консенсуси ґрунтуються на даних доказової медицини, і алгоритми, як зазначено в цих рекомендаціях, відрізняються від звичних за так званою Монреальською угодою [5], прийнятою на кілька років раніше, у 2006 році, яка, в свою чергу, була прийнята без урахування даних доказових досліджень. Наскільки рекомендації, про які йде мова у цих консенсусах, можуть бути застосовані для педіатричної практики?

Основною діагностичною особливістю патології стравоходу є, як не дивно, відсутність єдиного еталонного методу дослідження, або так званого «золотого стандарту» діагностики. Традиційно основним методом діагностики захворювань стравоходу — від рефлюкс-гастриту до езофагіту — є ендоскопічне дослідження, що супроводжується прицільною біопсією слизової оболонки стравоходу, яке дозволяє відповісти одночасно на низку питань — наявність або відсутність деструкції, стан слизової оболонки верхніх відділів травного трак-

ту, в якійсь мірі дозволяє оцінити виразність моторних порушень у ділянці стравохідно-шлункового переходу. Однак, існують варіанти, коли слизова оболонка стравоходу залишається незмінною внаслідок високої ефективності локальних факторів захисту навіть за наявності ГЕРХ, тобто існує ендоскопічно негативна форма ГЕРХ, що характеризується наявністю клінічних проявів захворювання (передусім печії) при відсутності змін слизової оболонки стравоходу за даними її візуального огляду під час ендоскопічного дослідження. Інвазивність цього дослідження не дозволяє використання його в педіатричній практиці у всіх випадках підозри на патологію — необхідна наявність вагомих факторів для проведення ФГДС, як мінімум, наявність яскраво вираженої клінічної картини. Це змушує щоразу замислюватися про доцільність проведення ендоскопії в алгоритмі обстеження дитини за підозри на патологію верхніх відділів травного тракту.

Враховуючи останні рекомендації, засновані на даних доказової медицини, за наявності типових симптомів ГЕРХ проведення езофагогастроуденоскопії не потрібне — в двох найбільш значущих консенсусах [3,4] декларується, що попередній діагноз ГЕРХ може бути поставлений тільки на підставі типових симптомів — печії і регургітації. Для хворих терапевтичного профілю ФЕГДС рекомендується тільки за наявності тривожних симптомів, у літніх пацієнтів, для скринінгу пацієнтів з високим ризиком ускладнень, при загруднинному болю, ймовірно пов'язаному з рефлюксом, та у пацієнтів, які не відповідають на прийом інгібіторів протонної помпи. Згідно з консенсусом від 2013 р. [3], за відсутності стравоходу Барретта і відсутності появи нових симптомів повторні ендоскопії проводити не рекомендується (*сильні рекомендації, помірний рівень доказів*). Рутинні біопсії з дистального відділу стравоходу для підтвердження діагнозу ГЕРХ також не рекомендуються (*сильні рекомендації, помірний рівень доказів*).

До слова, в попередніх рекомендаціях (Монреальський консенсус, 2006) декларувалося, що діагноз ГЕРХ міг бути поставлений на підставі характерних симптомів захворювання, що турбують хворого; але так само легітимною була і постановка його при інструментальному підтвердженні наявності патологічного гастро-езофагального рефлюксу за наявності типових/атипових симптомів або ускладнень;

або при виявленні змін слизової оболонки стравоходу (за даними ендоскопічного, гістологічного або електронно-мікроскопічного дослідження біоптату слизової стравоходу) [5]. Як ми бачимо, за останні роки, ґрунтуючись на доказових фактах, відбувся перегляд алгоритмів діагностики у бік їх спрощення. Мабуть, ці рекомендації необхідно екстраполювати і на дитячий вік, тим більше з огляду на факт безсумнівної і небажаної інвазивності ендоскопічних досліджень.

Доцільність інших додаткових методів дослідження (добовий рН-моніторинг, манометрія стравоходу, багатоканальна імпедансометрія) — теж неоднозначне питання. Очевидно, що всі ці інструментальні методи також мають як свої плюси, так і мінуси. З одного боку, вони належать до методів, що дозволяють отримати додаткові дані про захворювання (навіть при ендоскопічно негативних формах захворювання), при цьому їх наявність підтверджує діагноз, однак їх відсутність не суперечить йому, з іншого боку, їх інформативність і доцільність в останні роки стають усе більш дискусійними.

Найбільш затребуваним в амбулаторній педіатричній практиці є стравохідний рН-моніторинг, при цьому рутинний рН-моніторинг не призначений для виявлення слабокислих і слаболужних рефлюксів, здатних викликати симптом (це можливо лише при проведенні імпеданс-рН-моніторингу, який, на жаль, недоступний широкому колу практикуючих лікарів). При цьому існує ціла низка факторів, що знижують діагностичну значущість рН-моніторингу, — можливе індивідуальне реагування на рефлюкс при його характеристиці в межах прийнятої «норми», неправильне розташування стравохідного рН-сенсора, вимушена поведінка хворого під час проведення дослідження. Останні доказові рекомендації щодо проведення амбулаторного стравохідного рН-моніторингу обмежуються тим, що він у терапевтичній практиці показаний перед проведенням ендоскопічного або хірургічного лікування у пацієнтів з неерозивною ГЕРХ як частина дообстеження пацієнтів, рефрактерних до ІПП, а також в ситуаціях, коли діагноз ГЕРХ залишається під питанням (*сильні рекомендації, низький рівень доказів*) [2]. Крім того, він розглядається в основному як тест, що дозволяє оцінити асоціацію симптоматики з наявністю рефлюксу (*сильні рекомендації, низький рівень доказів*). При ендоскопічно підтвердженій наявності короткого або довгого

сегмента стравоходу Барретта амбулаторний рН-моніторинг рефлюксу для підтвердження ГЕРХ не обов'язковий (*сильні рекомендації, помірний рівень доказів*). Доцільність рутинного проведення рН-моніторингу в практиці педіатра сумнівна, що не виключає можливості його використання при проведенні епідеміологічних досліджень.

Манометрію стравоходу теж складно назвати самостійним методом обстеження, швидше додатковим або уточнюючим діагноз, причому в педіатричній практиці цей метод затребуваним ніколи не був. Що стосується даних доказової медицини, то, на відміну від попередніх рекомендацій, в останньому консенсусі відзначається, що манометрія стравоходу діагностичної ролі при ГЕРХ не має і вона рекомендується тільки для передопераційного обстеження хворих (*сильні рекомендації, низький рівень доказів*) [3].

Проведення рентгенологічного дослідження з барієм, за останніми рекомендаціями, категорично не рекомендується для діагностики ГЕРХ (*сильні рекомендації, високий рівень доказів*) — як у дорослому, так і в дитячому віці [3].

Така нова для нас технологія, як імпедансометрія, що дозволяє вимірювання некіслотного, у тому числі дуоденогастрального, рефлюксу в амбулаторних умовах, сьогодні недоступна для рутинної педіатричної практики (втім, як і більшість інших інструментальних методів), до того ж сумнівною є сама доцільність активного впровадження подібного методу діагностики. Окремим пунктом в останніх консенсусах обумовлюється відсутність необхідності скринінгу на інфекцію *Нр* у пацієнтів з ГЕРХ, а також відсутність доцільності проведення антихелікобактерної терапії як рутинного методу антирефлюксної терапії (*сильні рекомендації, низький рівень доказів*).

Що ж пропонують нам замість інвазивних інструментальних методів американські консенсуси? Скрізь, крім окремих випадків, в останніх доказових рекомендаціях домінують емпіричні підходи, зокрема призначення інгібіторів протонної помпи (ІПП) *ex juvantibus*, в якості пробної терапії або так званого «діагностичного методу» (*сильні рекомендації, помірний рівень доказів*) [2]. І незважаючи на те, що в новому консенсусі дозування препарату для ІПП-тесту не назване, а регламентується лише тривалість курсу (у якості первинного курсу лікування рекомендується 8-тижневий (!) курс застосування ІПП), в даний час відзна-

чається тенденція до первинного призначення відразу подвійних доз ІПП. Наскільки можливе застосування подібного підходу в педіатричній гастроентерології? Для авторів статті відповідь неочевидна і досить сумнівна.

Очевидно, що питання про методи діагностики (як рекомендовані, так і застосовувані сьогодні педіатрами України для встановлення факту наявності патології стравоходу) залишається відкритим. Чи можемо ми використовувати без адаптації терапевтичні протоколи та рекомендації? Чим замінити застарілі і нерекomenдовані на сьогоднішній день методи дослідження? Які нові або вже відомі положення ми повинні більш широко застосовувати в своїй повсякденній практиці? На всі ці та безліч інших питань однозначної відповіді поки що немає. І, безумовно, саме їх вирішення, а також розробка методів дослідження — доступних і малоінвазивних, з одного боку, та максимально інформативних, з іншого боку, є одним з основних завдань дитячих гастроентерологів. Зробити це непросто, тому що відразу очевидними стають інші проблеми: наскільки достовірним буде застосування, скажімо, ультразвукового обстеження стравоходу, яке кілька років тому почали використовувати в терапевтичній практиці і яке максимально легко сприймається як дітьми, так і батьками? Чи можна на підставі цього дослідження робити висновки про справжній стан верхніх відділів травного тракту? Чи можливо адаптувати давно й успішно застосовувані терапевтами запитальники і наскільки вичерпними будуть отримані результати? Чи можливо в принципі створити достовірну і, головне, виправдану схему діагностики рефлюксних порушень у дитячому віці та, маючи на руках доказові факти, розробити алгоритми прогнозування перебігу даної патології з подальшим визначенням максимально індивідуалізованих профілактичних заходів?

Щоб відповісти на всі ці питання, необхідна постійна робота над вивченням патології стравоходу в дитячому віці. Педіатрам насамперед необхідні знання із семіотики захворювань стравоходу, їх характерної клінічної картини, а також атипових, або позастравохідних, проявів. Дуже важливі також правильні уявлення про можливості сучасних функціональних та інструментальних методів діагностики, розумне і зважене використання яких дозволить провести діагностичний пошук.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова О.Ю. Еще раз о факторах риска развития патологии верхних отделов пищеварительного тракта и об оптимизации схем эрадикационной терапии в педиатрической практике / О.Ю. Белоусова // Здоров'я України. — 2016. — №3 (38). — С. 24—26.
2. Ткач С.М. Ведение больных гастроэзофагеальной болезнью в свете последнего американского консенсуса / С.М. Ткач // Гастроэнтерология. — 2013. — №2(48). — С.108—113.
3. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease / Kahrilas P.J., Shaheen N.J., Vaezi M.F. [et al.] // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 135. — P.1383—1391.
4. Katz P.O. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease / P.O. Katz, L.B. Gerson, M.F. Vela // The American Journal of Gastroenterology. — 2013. — Vol.108. — P. 308—328.
5. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus / Vakil N., van Zanden S.V., Kahrilas P. [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1900—20.

Сведения об авторах:

Белоусова Ольга Юрьевна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования. Адрес: г. Харьков, ул. Большая Панасовская, 19.

Слободянюк Александра Леонидовна — аспирант каф. педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования. Адрес: г. Харьков, ул. Большая Панасовская, 19.

Статья поступила в редакцию 01.06.2017 г.

НОВОСТИ

Как уберечься от пневмонии

День борьбы с пневмонией отмечают во всем мире 12 ноября. Серьезность и опасность этого заболевания трудно переоценить, так как от этой болезни и ее осложнений погибает каждые 20 секунд один ребенок в мире. Наиболее уязвимые это дети младшего возраста, особенно младенцы на искусственном вскармливании, пожилые люди и люди с низким иммунитетом. Так по данным ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) наблюдается высокий уровень смертности, как среди взрослых, так и среди детей. Особенно это касается детей младшего возраста, а именно период от рождения до 5 лет. Так согласно статистике ВОЗ, 16% детей до 5 летнего возраста погибают во всем мире от этой опасной болезни.

Что же такое пневмония и каковы причины ее возникновения ?!

Пневмония — это инфекционная болезнь, которая вызывает воспаление легких, может иметь различное происхождение и проявления, но, безусловно, очень опасна и требует немедленной диагностики врачом и стационарного лечения в специализированных медицинских учреждениях.

Обычно возбудителями пневмония являются вирусы и бактерии, сопровождающиеся при ОРВИ, но иногда причиной возникновения пневмония может стать такая разновидность грибка, вызывающий пневмоцистоз.

Заразиться пневмонией возможно, если непосредственно общаться с больным (воздушно-капельным путем), а также получить вирус пневмония возможно через кровь.

К симптомам, которые сопровождают пневмония, следует отнести удушливый кашель, повышение температуры тела более 39°С, затрудненность и хрипы при дыхании и тому подобное.

Симптоматика может быть полная или частичная и зависит от течения болезни, своевременности лечения и даже возраста пациента. В группе риска дети с низким иммунитетом, ВИЧ инфицированные, дети, перенесшие заболевания кори, а также родители детей, которые курят дома или в присутствии детей.

Главным инструментом в борьбе с нежелательной и опасной болезнью является комплекс профилактических мероприятий. Самое главное это своевременная вакцинация от Hib-инфекции, кори, краснухи, паротита и других инфекционных заболеваний. Вакцинации в Украине проводится бесплатно за счет государства. Наличие и остатки вакцин в детских медицинских учреждениях Вы можете, перейдя по ссылке <http://bit.ly/2lneFcE>.

И прежде всего, позаботьтесь о укреплении иммунитета, полезном и сбалансированном питании, поддерживайте чистоту в доме, гуляйте чаще на свежем воздухе и соблюдайте правила личной гигиены.

Все эти меры помогут сохранить и укрепить Ваше здоровье! Будьте здоровы!

http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20171110_b.html

Источник: med-expert.com.ua

УДК 616.61-002.3+613.95+616-018.2

Л.В. Мельничук

Особенности иммунокоррекции детей, больных пиелонефритом, в зависимости от наличия признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Областная детская клиническая больница м. Ивано-Франківськ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.7(87):85-89; doi 10.15574/SP.2017.87.85

Пиелонефрит (ПН) — распространенное заболевание почек со склонностью к хронизации процесса и формированию осложнений. Корректная тактика ведения пациентов с ПН должна учитывать не только этиологические факторы и симптоматику заболевания, но и индивидуальные факторы предрасположенности и патогенетические механизмы.

Мета: дослідити ефективність поєднаної терапії із включенням полівітамінного та поліензимного препаратів у дітей з ПН залежно від наявності ознак недифференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ).

Пацієнти і методи. У дослідження включено 96 дітей віком від 3 до 15 років, середній вік (8,6±1,4) року, хворих на ПН. Контрольну групу склали 20 майже здорових дітей аналогічного віку. Обстежені пацієнти були розподілені за наявністю ознак НДСТ та за способом лікування.

Результати. У хворих на ПН дітей з проявами НДСТ показник туморнекротичного фактору- α (ТНФ- α) під впливом базового лікування знизився недостовірно ($p>0,05$), але показники ендотоксикозу, ІЛ-10, ІЛ-8 зазнали достовірної динаміки ($p<0,05$). Достовірні зміни цих показників спостерігалися на тлі застосування полівітамінного препарату ($p<0,05$). Проте найкраща динаміка показників цитокінового статусу та ендотоксикозу спостерігалася у дітей, які отримували поліензим та комбінацію його з полівітаміном та базовим лікуванням, — за наявності НДСТ ($p<0,001$) та без проявів НДСТ ($p<0,001$).

Висновки. У дітей з ПН, як з проявами НДСТ, так і без них, найбільш ефективним щодо зниження системної імунозапальної активації та ендотоксикозу виявились лікувальні комплекси, в яких на тлі базової терапії використовували поліферментний препарат та його поєднання з полівітамінним препаратом. За наявності чи відсутності дисплазії сполучної тканини під впливом даних лікувальних комплексів спостерігалось підвищення продукції ІЛ-10 при достовірному зниженні синтезу ІЛ-8, ТНФ- α , показників ендотоксикозу.

Ключові слова: пиелонефрит, недифференційована дисплазія сполучної тканини, цитокіни, лікування.

Features of immune correction in children with pyelonephritis depending on the manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia

L.V. Melnychuk

Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine

Pyelonephritis is a common kidney disease, which has a tendency towards chronization and formation of complications. An adequate management of patients with pyelonephritis should consider etiological factors and symptoms of the disease as well as individual risk factors and pathogenetic mechanisms.

The objective of the research was to study the efficacy of combination therapy with inclusion of multivitamin and multienzyme preparations in children with pyelonephritis depending on the presence of undifferentiated connective tissue dysplasia manifestations.

Material and methods. The study included 96 children with pyelonephritis aged from 3 to 15 years (the average age was 8.6±1.4 years). The control group included 20 apparently healthy children of the same age. The studied patients were divided according to the presence of connective tissue dysplasia and the method of treatment.

Results and discussion. In children with pyelonephritis and signs of undifferentiated connective tissue dysplasia, after the routine treatment the level of tumor necrosis factor- α reduced insignificantly ($p>0.05$), while the dynamics of endotoxemia indicators, such as interleukin 10, interleukin 8, underwent significant changes ($p<0.05$). The latter was noted on the background of multivitamin preparation usage ($p<0.05$). However, the best dynamics of the cytokine status and endotoxemia was observed in children receiving multienzyme and its combination with multivitamin and basic treatment — in undifferentiated connective tissue dysplasia ($p<0.01$) and without it ($p<0.001$).

Conclusions. In both groups of children with pyelonephritis and undifferentiated connective tissue dysplasia signs and those with pyelonephritis and no signs of undifferentiated connective tissue dysplasia, therapeutic complexes using multienzyme preparation, as well as its combination with multivitamin preparation on the background of basic therapy, turned out to be the most effective in reducing systemic immunoinflammatory response and endotoxemia. In the presence or absence of connective tissue dysplasia, under the influence of these therapeutic complexes, the production of interleukin 10 increased, while the synthesis of interleukin 8, tumor necrosis factor and endotoxemia reduced.

Key words: pyelonephritis, connective tissue dysplasia, cytokines, treatment.

Особенности иммунокоррекции детей, больных пиелонефритом, в зависимости от наличия признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Л.В. Мельничук

Областная детская клиническая больница г. Ивано-Франковска, Украина

Пиелонефрит (ПН) — распространенное заболевание почек со склонностью к хронизации процесса и формированию осложнений. Корректная тактика ведения пациентов с ПН должна учитывать не только этиологические факторы и симптоматику заболевания, но и индивидуальные факторы предрасположенности и патогенетические механизмы.

Цель: исследовать эффективность сочетанной терапии с включением поливитаминного и полиферментного препаратов у детей с ПН в зависимости от наличия признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ).

Пациенты и методы. В исследование включены 96 детей в возрасте от 3 до 15 лет, средний возраст (8,6±1,4) года, больных ПН. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей аналогичного возраста. Обследованные пациенты были распределены по наличию дисплазии соединительной ткани и по способу лечения.

Результаты. У детей с ПН и проявлениями НДСТ показатель туморнекротического фактора- α (ТНФ- α) под влиянием базового лечения снизился недостоверно ($p > 0,05$), но показатели эндотоксикоза, ИЛ-10, ИЛ-8 подверглись достоверной динамике ($p < 0,05$). Достоверно изменились данные показатели при использовании поливитаминового препарата ($p < 0,05$). Однако лучшая динамика показателей цитокинового статуса и эндотоксикоза наблюдалась у детей, получавших полиэнзим и комбинацию его с поливитамином и базовым лечением, — и в случае наличия НДСТ ($p < 0,01$), и без его проявлений ($p < 0,001$).

Выводы. У детей с ПН, как с проявлениями НДСТ, так и без них, наиболее эффективным в снижении системной иммунной активации и эндотоксикоза оказались лечебные комплексы, в которых на фоне базовой терапии использовали полиферментный препарат и его сочетание с поливитаминовым препаратом. При наличии или при отсутствии дисплазии соединительной ткани под влиянием данных лечебных комплексов наблюдалось повышение продукции ИЛ-10 при достоверном снижении синтеза ИЛ-8, ТНФ- α , показателей эндотоксикоза.

Ключевые слова: пиелонефрит, дисплазия соединительной ткани, цитокины, лечение.

Вступ

Актуальним питанням дитячої нефрології є прогресуюча поширеність захворювань органів сечової системи, одним з яких є піелонефрит (ПН). Перебіг ПН у дітей часто має схильність до хронізації, недостатньої ерадикації збудників, неефективності лікування з формуванням ускладнень. Тому одним із важливих питань у фармакологічній опіці таких пацієнтів є індивідуалізований підхід із максимально можливим урахуванням факторів ризику, предикторів прогресування та виникнення ускладнень [11].

Одним із фонових станів, які здатні впливати на виникнення та перебіг ниркової патології, є дисплазія сполучної тканини (ДСТ). Дисплазія сполучної тканини — це окремий нозологічний синдром, який поєднує наявність зовнішніх фенотипових особливостей сполучнотканинної дисплазії із патологічними змінами з боку одного або декількох внутрішніх органів, що розвиваються внаслідок великої кількості різноманітних багатфакторних і різнорівневих впливів на організм [6,9]. Зокрема, вроджені дефекти фібриногенезу, за який відповідає колаген IV типу, сприяють формуванню різних варіантів патології нирок та сечових шляхів [10].

На сьогодні широко обговорюється роль цитокінів в імунопатогенезі багатьох захворювань. Вони відповідають за всі послідовні етапи розвитку адекватної відповіді на альтерацію будь-якого генезу [1]. Одним із таких імунобіологічних компонентів цитокинової ланки є ІЛ-10, який володіє виразними протизапальними властивостями, пригнічує синтез цитокінів Т-клітинами, знижує активність макрофагів, зменшує продукцію прозапальних факторів. На відміну від ІЛ-10, ІЛ-8 належить до групи прозапальних хемокинів, що забезпечують хемотаксис у зону запалення імункомпетентних клітин. ТНФ- α — позаклітинний білок, багатфункціональний прозапальний цитокін, що утворюється переважно моноцитами і макрофагами. Цитокіни відіграють важли-

ву роль у регуляції диференціювання і функціональної активності лімфоцитів та в імунологічному балансі [2,12]. Поза тим, бактеріальна інфекція запускає каскад цитокинових реакцій і бере участь у формуванні запального процесу, у відповідь на який синтезується білок гострої фази — С-реактивний протеїн (СРП).

Установлено, що низька ефективність лікування ПН нерідко може бути пов'язана з особливостями імунного статусу пацієнта, що є важливим фактором патогенезу хвороби та не враховується при класичній схемі терапії [4]. Загальноприйняте лікування ПН у багатьох випадках не призводить до нормалізації показників імунологічної ланки, крім того лікування антибактеріальними препаратами значно пригнічує показники імунітету [5]. Зважаючи на це, у лікуванні ПН доцільним є вплив на імунологічний дисбаланс, який виникає у результаті дії збудника та є одним із вагомих факторів прогресування захворювання [7,8].

Мета роботи: проаналізувати ефективність доповнених схем лікування ПН у дітей щодо впливу на імунологічну реактивність і процес запалення залежно від наявності фонові НДСТ.

Матеріал і методи дослідження

Для дослідження обрано 96 дітей віком від 3 до 15 років, середній вік ($8,6 \pm 1,4$) року, хворих на ПН, з яких 48 осіб — це діти з ознаками НДСТ (І група) та 48 — діти без проявів НДСТ (ІІ група). Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей аналогічного із хворими віку. Залежно від варіанту лікування дітей розподілено на чотири підгрупи: Іа, Іа — отримували базисну терапію (БТ) ПН; Іб, Іб — БТ та полівитамінний препарат; Ів, Ів — БТ та поліензимний препарат; Іг, Іг — БТ у поєднанні з полівитамінним та поліензимним препаратами. Базисна терапія включала протимікробні препарати, антибіотики широкого спектра дії, уросептики, дезінтоксикаційні середники, згідно з наказом МОЗ України №627 від

03.11.2008 р. Таке лікування отримували 23 дитини (12 — з ознаками НДСТ, 11 — без проявів НДСТ). Група дітей із 23 осіб (11 — з ознаками НДСТ, 12 — без проявів НДСТ) разом з БТ отримувала полівітамінний препарат, до складу якого входить кобамамід, кокарбоксілаза, піридоксал-5-фосфат, карнітину хлорид, лізину гідрохлорид. Препарат призначали дітям від 3 до 5 років по одній капсулі на день, від 5 до 15 років — по одній капсулі двічі на день після їжі протягом 14 днів перебування в стаціонарі. Група дітей з 24 осіб (12 — з ознаками НДСТ, 12 — без проявів НДСТ) отримували додатково до БТ поліензимний препарат, до складу якого входить панкреатин, папаїн, бромелаїн, ліпаза, амілаза, трипсин, хімотрипсин, рутин у добовій дозі 1 таблетка на 6 кг маси тіла в три прийоми за 30 хвилин до їжі, запиваючи великою кількістю рідини впродовж 14 днів перебування в стаціонарі. Група дітей з 26 осіб (13 — з ознаками НДСТ, 13 — без проявів НДСТ) отримала поєднання полівітамінного та поліферментного препаратів з БТ.

Діагноз ПН верифікували згідно із наказом МОЗ України №627 від 03.11.2008 р. «Протокол лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом». Наявність НДСТ визначали за схемою скринінг-діагностики Т. Мілковської—Дмитрієвої і А. Каркашева (1985), доповненої Т.І. Кадуріною та В.Н. Горбуною [3].

Вміст СРП у сироватці крові визначали за методом латексної аглютинації, використовуючи набір реактивів «Гранум» (Україна) за методикою фірми-виробника.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень

було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Кількісну оцінку запалення оцінювали за показниками лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) Я. Кальф—Каліфа. Останній є співвідношенням вмісту клітин, кількість яких збільшується при запаленні (нейтрофільні лейкоцити — міелоцити, юні (метаміелоцити), паличкоядерні, сегментоядерні), до клітин, кількість яких при запаленні може зменшуватися (лімфоцити, моноцити, еозинофіли), і обчислюється за формулою:

$$ЛІІ = (4М + 3Ю + 2П + С) \times (Пл + 1) : (Л + Мо) \times (Е + 1),$$

де М — міелоцити, Ю — юні, П — паличкоядерні, Пл — плазмоцити, С — сегментоядерні, Л — лімфоцити, Мо — моноцити, Е — еозинофіли. У здорових дітей ЛІІ знаходиться в межах [0,3–1,0].

Для визначення вмісту цитокінів (ІЛ-8, ІЛ-10, ТНФ- α) використовували набір реактивів «Вектор-Бест» (Росія); результати оцінювали за методикою фірми-виробника.

Для об'єктивної оцінки ступеня достовірності результатів дослідження застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів на персональному комп'ютері Pentium II із використанням пакету статистичних програм Statistica 8.0 і пакету статистичних функцій Microsoft Excel. Параметричні дані подавали як $M \pm m$. Оцінку динаміки всередині груп здійснювали за допомогою парного t-критерію (Стьюдента). При проведенні статистичної обробки обчислювали середню арифметичну величину (M), середнє квадратичне відхилення (δ), середню похибку середньої арифметичної величини (m), вірогідність різниці результатів дослідження (p). Отримані показники наводили в одиницях СІ.

Таблиця 1

Динаміка показників системної імунзапальної активності у дітей, хворих на пієлонефрит з проявами НДСТ, під впливом комплексного лікування ($M \pm m$, пг/мл, г/л)

Показник	Контрольна група (n=20)	Підгрупа обстежених хворих							
		Іа (n=12)		Іб (n=11)		Ів (n=12)		Іг (n=13)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ТНФ- α , пг/мл	14,55±0,35*	58,63±3,24	52,16±1,61	58,25±2,67	50,81±2,65'	58,57±2,87	46,51±2,12''	58,31±3,19	46,14±2,61''
ІЛ-8, пг/мл	27,31±0,39*	82,16±2,36	72,68±4,13'	82,51±2,39	72,75±3,41'	81,35±2,82	69,76±2,02'''	82,33±3,31	69,65±1,67'''
ІЛ-10, пг/мл	23,42±0,62*	51,37±2,77	55,81±1,88	51,65±0,78	58,47±2,79'	52,11±2,52	67,55±3,62''	51,67±1,55	67,33±3,46''
СРП, г/л	2,25±0,16*	12,73±1,33	11,31±0,45	12,84±1,33	10,14±0,42'	12,78±0,45	7,96±0,49''	12,62±1,04	7,85±0,71''
ЛІІ	0,73±0,06*	5,75±0,37	4,61±0,26'	5,89±0,47	4,68±0,34'	5,71±0,52	3,91±0,25''	5,82±0,56	3,85±0,28''

Примітка: ' — достовірність різниці даних між показниками до та після лікування: 'p<0,05, ''p<0,01, '''p<0,001; * — достовірність різниці даних між показниками контрольної групи та після лікування: *p<0,001; ° — достовірність різниці даних між показниками підгрупи Іа та показниками в підгрупах Іб, Ів, Іг: °p<0,05.

Таблиця 2

Динаміка показників системної імунозапальної активності у дітей, хворих на пієлонефрит без проявів НДСТ, під впливом комплексного лікування (М±m, пг/мл, г/л)

Показник	Контрольна група (n=20)	Підгрупа обстежених хворих							
		IIa (n=11)		IIб (n=12)		IIв (n=12)		IIг (n=13)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ТНФ-α, пг/мл	14,55±0,35*	43,71±2,08	37,81±1,42'	43,58±1,58	36,95±0,98"	43,75±1,87	33,61±1,46""	43,51±1,45	33,11±1,44""
ІЛ-8, пг/мл	27,31±0,39*	67,24±3,13	58,01±3,26'	67,26±4,19	51,95±2,36"	67,31±3,61	41,11±1,71""	66,95±3,34	38,55±1,46""
ІЛ-10, пг/мл	23,42±0,62*	42,86±2,68	51,95±2,88'	42,95±1,92	53,05±2,53"	47,85±2,42	60,05±2,74""	42,96±2,48	60,41±2,39""
СРП, г/л	2,25±0,16*	9,33±0,72	7,85±0,66	9,27±0,65	7,22±0,53'	9,24±0,82	6,16±0,16""	9,25±0,95	5,35±0,32""
ЛП	0,73±0,06*	4,27±0,49	2,98±0,32'	4,28±0,57	2,74±0,25'	4,26±0,64	2,26±0,19""	4,27±0,62	2,12±0,15""

Примітки: ' – достовірність різниці даних між показниками до та після лікування: *p<0,05, "p<0,01, ""p<0,001; * – достовірність різниці даних між показниками контрольної групи та після лікування: *p<0,001; * – достовірність різниці даних між показниками підгрупи Іа та показниками в підгрупах Іб, Ів, Іг: *p<0,05, ""p<0,01, ""p<0,001.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз впливу запропонованих варіантів лікування на показники системної імунозапальної активності показав, що в динаміці показник ТНФ-α у дітей, хворих на ПН з проявами НДСТ, під впливом базисного лікування зменшився на 11,0%. Водночас у хворих підгрупи Іб показник ТНФ-α зменшився на 12,8% (p<0,05). Зменшення показника ТНФ-α у хворих, які отримували разом із базисним лікуванням поліензимний препарат, склало 20,2% (p<0,01). У хворих підгрупи Іг, рівень ТНФ-α зменшився на 21,2% (p<0,01) (табл. 1).

Показник ІЛ-8 у підгрупі дітей із ПН на тлі НДСТ, які отримували препарати БТ та поєднане лікування БТ і полівітамінним препаратом, зазнав вірогідної динаміки (p<0,05). Більш виразна динаміка щодо зменшення ІЛ-8 спостерігалася у підгрупах Ів та Іг, у яких зниження даного показника склало близько 15% (p<0,01).

Використання БТ та її комбінації із полівітамінним препаратом зумовило вірогідне підвищення показника ІЛ-10 у дітей з ПН на тлі НДСТ (p<0,05). Більш істотна динаміка спостерігалася під впливом використання поліензимного препарату і БТ (p<0,01). Виразний ефект від лікування спостерігався у хворих підгрупи Іг: показник ІЛ-10 зріс на третину (p<0,01).

Маркер системного запалення (СРП) зазнав достовірної динаміки тільки під впливом комбінованого лікування. Так, у підгрупах дітей Іа та Іб СРП достовірно знизився (p<0,05), а у підгрупах Ів та Іг динаміка була максимальною (p<0,01).

Незалежно від проведеного лікування, ЛП у дітей з ПН на тлі НДСТ зазнав достовірної динаміки. Максимально виразне зменшення

ЛП у даної групи дітей спостерігали під впливом комбінованого лікування з включенням поліензиму та комбінації полівітаміну і поліензиму з БТ (p<0,01).

Динаміка показника ТНФ-α у дітей, хворих на ПН без проявів НДСТ (підгрупи Іа та Іб), характеризувалася вірогідним зниженням показника (p<0,05–0,01). Найістотніша динаміка даного показника відмічена у хворих підгруп Ів та Іг, де вона склала біля 23% (p<0,001) (табл. 2).

Динаміка показника ІЛ-8 у дітей, хворих на ПН без ознак НДСТ, які отримували лише БТ, виявилася незначною: його продукція зменшилася лише на 13,7%. Застосування на тлі БТ комплексного полівітамінного препарату сприяло зменшенню показника ІЛ-8 на 22,8% (p<0,01). У хворих, які додатково отримували поліензим, показник ІЛ-8 зменшився на 39,0% (p<0,001). Виразний ефект від запропонованого лікування спостерігався у хворих, які отримували комбінацію полівітаміну та поліензиму з БТ, – у них продукція ІЛ-8 зменшилася на 42,4% (p<0,001).

У дітей, хворих на ПН без проявів НДСТ (Іа та Іб підгрупа), показник ІЛ-10 вірогідно зріс (p<0,05): доповнення БТ поліензимним та полівітамінним препаратом зумовило зростання продукції ІЛ-10 на 40% (p<0,001).

Після лікування у дітей всіх досліджуваних груп показник СРП достовірно зменшився, проте так і не досягнув нормальних величин. Виразна динаміка СРП спостерігалася у дітей, які на тлі БТ отримували поліензимний препарат та комбінацію двох препаратів, відповідно СРП зменшився на третину (p<0,001).

Показник ендотоксикозу у дітей без проявів НДСТ під впливом лікування зазнав достовірного зниження. Так, застосування БТ та її ком-

бінації з вітамінним препаратом сприяло зменшенню показника ЛПІ на третину ($p < 0,05$). Зниження вдвічі ($p < 0,001$) ЛПІ спостерігалось у групі дітей, які отримували поліензимний препарат та комбінацію його з комплексним полівітамінним препаратом на тлі БТ.

Таким чином, використання базисного лікування у дітей, хворих на ПН з проявами НДСТ, сприяло достовірному зниженню лише показників ІЛ-8 та ЛПІ ($p < 0,05$). Додавання комплексного полівітамінного препарату до базисного лікування зумовило достовірне підвищення рівня ІЛ-10, зниження прозапальних цитокінів (ТНФ- α , ІЛ-8) та СРП і ЛПІ. Максимальний позитивний ефект від лікування спостерігався у хворих, які отримували поліензим і комбінацію полівітамінного та поліензимного препаратів із БТ.

Висновки

У пацієнтів з ПН без НДСТ ефективною щодо корекції цитокінового статусу є БТ. Якщо

ж має місце фонова НДСТ, то ефективність БТ знижується. З метою оптимальної корекції цитокінового статусу до схеми БТ таким дітям доцільно додати препарат системної ензимної терапії та комплексний полівітамінний препарат. Доповнення БТ у дітей із ПН з НДСТ полівітамінним препаратом призводить до достовірної динаміки показників запалення та цитокінової ланки ($p < 0,05$). Включення у терапевтичний комплекс дітей із ПН, що розвивається на тлі НДСТ, поліензимного препарату індукує значне зниження показників запалення та рівня прозапальних цитокінів і підвищення протизапального цитокіну ($p < 0,001$).

Перспективи подальших досліджень. Планується дослідити показники цитокінового статусу та ендотоксикозу у дітей з ПН та фовою НДСТ у віддалені терміни після лікування (6–12 міс.) та вивчити залежність змін показників цитокінового статусу від тривалості спостереження.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дитяча імунологія: підручник / Л.І. Чернишова, А.П. Волоха, Л.В. Костюченко [та ін.]. — Київ: ВСВ "Медицина", 2013. — 720 с.
2. Дудар І.О. Интерлейкін 10, індекс маси тіла та сироватковий альбумін у пацієнтів з хронічною хворобою нирок 5д стадії / І.О. Дудар, В.Є. Дряньська, Є.М. Григор'єва // Український журнал нефрології та діалізу. — 2013. — №4. — С.30–33.
3. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. — Санкт-Петербург: Элби, 2009. — 704 с.
4. Починок Т.В. Клініко-імунологічні особливості дітей з ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини / Т.В. Починок // Современная педиатрия. — 2010. — № 4. — С. 226.
5. Ремезов А.П. Системная энзимотерапия, как способ потенцирования эффекта антибактериальных средств / А.П. Ремезов, Г.Ю. Кнорринг // Антибиотики и химиотерапия. — 2003. — №3. — С.30–32.
6. Современные представления о синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Е.П. Тимофеева, Т.В. Карцева, Т.И. Рябиченко, Г.А. Скосырева // Российский вестн. перинатол. и педиатрии. — 2012. — Т.57. — №4–1. — С.112–116.
7. Франчук О.А. Ефективність застосування вобензиму в комплексній терапії гестаційних пієлонефритів / О.А. Франчук // Медична хімія. — 2001. — №1. — С.54–56.
8. Цимбаліста О.Л. Вплив препарату Кардонат на клініко-імунологічні показники у дітей, хворих на бронхіальну астму на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини / О.Л. Цимбаліста, В.Б. Дехтяр, Л.Я. Савчук // Современная педиатрия. — 2008. — №5. — С.21–24.
9. Depression and anxiety and their association with healthcare utilization in pediatric lupus and mixed connective tissue disease patients: a cross-sectional study / A. Knight, P. Weiss, K. Morales [et al.] // Pediatric Rheumatology. — 2014. — Vol. 12. — P.42.
10. Femia A. Pediatric Autoimmune Connective Tissue Diseases: An Update on Disease Characteristics, Associations, and Management / A. Femia, R.A. Vieugels // Curr Derm Rep. — 2013. — Vol.2. — P.216–229.
11. Kamal A. RE: A guideline for the inpatient care of children with pyelonephritis / A. Kamal // Ann Saudi Med. — 2011. — Vol.31, №1. — P. 93–94.
12. Melnychuk L.V. Feature of systemic immune-inflammatory response in children with pyelonephritis depending on the manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia / L.V. Melnychuk, O.L. Tsybalyista // The Pharma Innovation Journal. — 2017. — Vol.6, №3. — P. 168–171.

Сведения об авторах:

Мельничук Л.В. — врач Областной детской клинической больницы г. Ивано-Франковска. Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Коновальца, 132.

Статья поступила в редакцию 17.06.2017 г.

УДК 616.5-001.17-003.92-007.63:615.472

О.А. Жернов¹, Кітрі Мохаммед¹, А.О. Жернов², С.В. Стаскевич²

Хірургічне лікування дітей з післяопіковими деформаціями стегна з використанням розтягнутих об'єднаних клаптів на основі перфорантних судин

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

²Київська міська клінічна лікарня №2, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.7(87):90-97; doi 10.15574/SP.2017.87.90

Післяопікові тотальні чи субтотальні рубцеві ураження шкіри в ділянці нижньої кінцівки ведуть до статодинамічних розладів, порушень лімфо-венозного відтоку та підвищення тиску у фасціально-м'язових футлярах, виникнення виразок у ділянках суглобів та порушень росту кісток і м'язів у дітей.

Мета — покращити результати хірургічного лікування дітей з післяопіковими деформаціями стегна в різних ділянках шляхом застосування розтягнутих об'єднаних клаптів на основі перфорантних судин.

Пацієнти і методи. Робота ґрунтується на дослідженні 12 пацієнтів (10 жіночої та 2 чоловічої статі) віком від 6 до 18 років (середній вік — 13,0 років). Усім пацієнтам проведена реконструкція рубцевих дефектів, у якості основних використали 28 попередньо розтягнутих об'єднаних клаптів стегна на основі перфорантних судин залежно від анатомічних ділянок. Клапті формували з тканин зовнішньої, внутрішньої та задньої поверхонь стегна.

Результати. Показана можливість формування розтягнутих об'єднаних клаптів у різних зонах стегна на основі власних перфорантних судин, що дозволило отримати достатню кількість пластичного матеріалу з аналогічними до дефекту властивостями.

Висновки. Використання об'єднаних розтягнутих клаптів на основі перфорантних судин у різних ділянках стегна дозволили отримати добрі ((10(66,7%) та 8(72,7%)) та задовільні ((5(33,3%) та 3(27,3%)), відповідно, результати лікування у найближчий та віддалений періоди.

Ключові слова: субтотальна рубцева деформація стегна, перфорантні клапті, перфорантні судини, розтягування тканин.

Surgical treatment of children with postburn deformations of thigh using of extended expanded flaps on the basis of perforator vessels

O.A. Zhernov¹, Kitri Mohammed¹, A.O. Zhernov², S.V.Staskevich²

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

²Kyiv City Clinical Hospital №2, Ukraine

Introduction. Post-burn total or subtotal scar lesions of the skin in the lower limb lead to static-dynamic disorders, lympho-venous outflow disturbances, and increased pressure in the fascia-muscle sheath, the appearance of ulcers in the joints and the disorders of growth of bones and muscles in children.

The aim of the work is to improve the results of surgical treatment of children with post-burn deformities of the thigh in different areas by using extended expanded flaps on the basis of perforator vessels.

Materials and methods. The work is based on a study of 12 patients (10 females and 2 males) aged from 6 to 18 years (average age — 13.0 years). All patients underwent a reconstruction of cicatricial defects with 28 preexpanded thigh flaps were used on the basis of perforator vessels depending on the anatomical site. Flaps were formed from the tissues of the outer, inner and posterior surfaces of the thigh.

Results and discussion. The possibility of the formation of expanded joint flaps in different zones of the thigh on the basis of their own perforator vessels is shown. which made it possible to obtain a sufficient quantity of plastic material with similar tissue features to those of the defect.

Conclusions. The use of joined expanded flaps on the basis of perforator vessels in different parts of the thigh allowed to obtain good ((10(66.7%) and 8(72.7%)) and satisfactory ((5(33.3%) and 3(27.3%)) results of treatment respectively, in the nearest and distant periods.

Key words: subtotal cicatricial deformation of the thigh, perforator flaps, perforator vessels, tissue expansion.

Хирургическое лечение детей с послеожоговыми деформациями бедра с использованием растянутых объединенных лоскутов на основе перфорантных сосудов

А.А. Жернов¹, Китри Мохаммед¹, А.А. Жернов², С.В. Стаскевич²

¹Національна медична академія післядипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев

²Киевская городская клиническая больница №2, Украина

Послеожоговые тотальные или субтотальные рубцовые поражения кожи в области нижней конечности приводят к статодинамическим расстройствам, нарушениям лимфо-венозного оттока и повышению давления в фасциально-мышечных футлярах, возникновению язв в области суставов и нарушениям роста костей и мышц у детей.

Цель — улучшить результаты хирургического лечения детей с послеожоговыми деформациями бедра в разных участках путем применения растянутых объединенных лоскутов на основе перфорантных сосудов.

Пациенты и методы. Работа основана на исследовании 12 пациентов (10 женского и 2 мужского пола) в возрасте от 6 до 18 лет (средний возраст — 13,0 лет). Всем пациентам проведена реконструкция рубцовых дефектов, в качестве основных использованы 28 предварительно растянутых объединенных лоскутов бедра на основе перфорантных сосудов в зависимости от анатомических участков. Лоскуты формировали из тканей внешней, внутренней и задней поверхностей бедра.

Результаты. Показана возможность формирования растянутых объединенных лоскутов в различных зонах бедра на основе собственных перфорантных сосудов, что позволило получить достаточное количество пластического материала с аналогичными с дефектами свойствами.

Выводы. Использование объединенных растянутых лоскутов на основе перфорантных сосудов в различных участках бедра позволило получить хорошие ((10(66,7%) и 8(72,7%)) и удовлетворительные ((5(33,3%) и 3(27,3%)), соответственно, результаты лечения в ближайший и отдаленные периоды.

Ключевые слова: субтотальная рубцовая деформация бедра, перфорантные лоскуты, перфорантные сосуды, растяжения тканей.

Вступ

Тотальні чи субтотальні рубцеві ураження поверхневих тканин нижньої кінцівки є важким ускладненням термічної травми. Такі трансформації тканин ведуть до статодинамічних розладів із порушенням ходи, порушення лімфо-венозного відтоку та підвищення тиску у фасціальних м'язових футлярах, виникнення виразок у ділянках суглобів, а у дітей — до порушень росту кісток та м'язів. Особливі труднощі виникають при ураженні шкіри навколоколінного суглоба, що супроводжується згинальною контрактурою [4].

Виникнення розладів потребує здійснення їх корекції, що в умовах рубцевої трансформації тканин дуже проблематично. Для пластичного заміщення рубців необхідні повноцінні тканини [1,6].

Належне кровопостачання тканин та функціонально-косметичний ефект завжди були наріжним каменем пластичної хірургії. Стійкість судинного кровопостачання забезпечує виживання та гарне функціонування переміщених тканин у місці дефекту [9]. Особливості анатомофункціональної будови нижньої кінцівки характеризуються зниженим кровозабезпеченням покривних тканин та тривалим загоєнням ран, а цупка фіксація та недостатня рухливість шкіри обмежують джерело клаптів для реконструкції дефектів [11]. Особливу проблему становить пластичне закриття великих рубцевих масивів після опіків. Застосування шкірних, шкірно-фасціальних чи шкірно-м'язових клаптів не вирішує питання у зв'язку з їх невеликими розмірами, частими некрозами, тривалою фіксацією кінцівки у вимушеному положенні, поганими функціонально-косметичними результатами. Великі ділянки можуть бути відновлені з використанням попередньо розтягнутих клаптів. Розтягування клаптів широко використовують при лікуванні рубцевих уражень різних частин тіла [1,8,17]. Однак знижене кровопостачання у покривних тканинах нижніх кінцівок збільшує ризик виникнення ускладнень при розтягуванні, тому цей метод використовують обмежено і дуже обережно при даній локалізації [18].

Мета роботи — покращити результати хірургічного лікування дітей із післяопіковими деформаціями стегна в різних ділянках шляхом застосування розтягнутих об'єднаних клаптів на основі перфорантних судин.

Матеріал та методи дослідження

Дослідження включало 12 пацієнтів (10 жіночої та 2 чоловічої статі), які знаходи-

лись на лікуванні з 2012 р. по 2017 рік. Вік пацієнтів становив від 6 до 18 років (середній вік — 13,0 років). Одностороннє ураження мали 9 хворих, обох стегон — 3 хворих (усього 15 кінцівок). Строки існування деформацій коливались від 1 року до 14 років (у середньому — 7,9 року). Супутні ураження були у 8 пацієнтів (табл. 1).

Усі дослідження відповідали принципам біоетики й виконувались згідно висновку комітету з питань етики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (протокол №2 від 01.02.2016 р.). На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Критерії включення. Хворі після обширних опіків із рубцевими дефектами — від однієї анатомічної зони стегна до субтотального ураження, у яких застосування вільної шкірної пластички, пластички місцевими тканинами чи пластички клаптями з віддалених ділянок неможливе чи малоефективне; пацієнти з високими естетичними вимогами.

Критерії виключення. Пацієнти віком до шести років, хворі з тотальними рубцевими ураженнями, при яких неможливе застосування цього методу; невеликі рубці, усунення яких можливе місцевими клаптями.

Усім пацієнтам проведена реконструкція рубцевих дефектів, де в якості основних використали 28 попередньо розтягнутих об'єднаних клаптів стегна на основі перфорантних судин залежно від анатомічних ділянок. Клапті формували з тканин зовнішньої, внутрішньої та задньої поверхонь стегна.

Для отримання клаптів використали 28 тканинних розширювачів прямокутної основи, з яких у 16 випадках розмір складав 6x11x4 см об'ємом 380 мл, у 9 — 8,5x15x5 см об'ємом 600 мл і у 3 — 8x18x8 см об'ємом 800 мл. Розміри клаптів отримали від 13x6 см до 20x10 см (табл. 2).

Анатомічна судинна основа клаптів

З анатомічних досліджень виявлено, що кровопостачання більшої частини шкірних покривів стегна здійснюється за рахунок септокутанних та м'язових перфорантних гілок від артеріальних судин зі стегнової артерії (СА), глибокої артерії стегна (ГАС), латеральної обвідної артерії стегна (ЛОАС), медіальної обвідної артерії стегна (МОАС) [3,10].

1. Об'єднані перфорантні клапті зовнішньої поверхні стегна

Шкіра зовнішньої поверхні стегна живиться за рахунок гілок латеральної обвідної артерії

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих

Пацієнт	Стать	Вік	Етіологічний фактор	Строк після травми (роки)	Кінцівка	Рубцева деформація стегна (локалізація)	Супутні ураження
1	ч	6	інфекція	1	ліва	н/3, передня поверхня	гомілка
2	ж	14	окріп	10	ліва	н/3, передньо-внутрішня пов.	тулуб
3	ж	16	полум'я	10	права	передньо-внутрішня, кол. с-б	тулуб, верх. кінцівка
					ліва	передньо-внутрішня поверхня	
4	ж	18	полум'я	8	ліва	передньо-внутрішня поверхня	тулуб
5	ж	14	окріп	8	ліва	передньо-внутрішня поверхня	верх. кінцівка
6	ж	14	невус	вродж.	права	зовнішня поверхня	—
7	ж	18	невідомо	вродж.	ліва	зовнішня поверхня	гомілка
8	ж	6	окріп	3	права	сідниця, передньо-зов. повер.	тулуб, верх. кінцівка
					ліва	сідниця, передньо-зов. повер.	
9	ж	15	полум'я	10	права	передньо-зовн., колінний с-б	тулуб
10	ч	12	окріп	10	права	передньо-зовнішня	кисть
11	ж	16	окріп	13	права	передньо-зовнішня	тулуб, верх. кінцівка
					ліва	передньо-зовнішня	
12	ж	14	окріп	8	права	зовнішня, колінний с-б	тулуб

стегна (ЛОАС), яка на рівні прямого та кравецького м'язів розподіляється на висхідну, поперечну та низхідну артерії [6,12]. Термінальні гілки висхідної та поперечної артерій, пройшовши крізь м'яз-напружувач широкої фасції (МНШФ), виходять у поверхневі шари і живлять шкіру над м'язом [13,16]. Анатомічна основа верхнього зовнішнього об'єданого перфорантного клаптя стегна (ВЗвОПКС) базується на перфорантних судинах МНШФ з включенням нижніх перфорантних гілок поверхневої, обвідної клубової кістки артерії (ПОККА), та низхідних гілок нижньої сідничної артерії.

Низхідна артерія латеральної обвідної артерії стегна (НА ЛОАС), прямуючи з внутрішньої сторони латерального широкого м'яза (ЛШМ), віддає септокутанні та м'язові перфорантні гілки, що живлять шкіру. Виділяють три найбільші перфорантні артерії (2-га, 3-тя та 4-та), що знаходяться на лінії, яка з'єднує передню верхню ость клубової кістки та зовнішній край надколінка. Друга перфорантна гілка знаходиться посередині вказаної лінії, інші судини розташовуються на відстані біля 5 см одна від одної [6,10,12]. Друга і третя гілки лягли в основу формування середнього зовнішнього об'єданого перфорантного клаптя стегна (СЗвОПКС) з включенням судинного русла перфорантів ГАС на задній поверхні чи СА на передній. Основу нижнього зовнішнього об'єданого перфорантного клаптя стегна (НЗвОПКС) складала перфорантна терміналь-

на 4-та гілка. До складу тканин включали судинні мережі нижніх перфорантів ГАС.

2. Об'єдані перфорантні клапті внутрішньої поверхні стегна

У проксимальних відділах внутрішньої поверхні стегна шкіра живиться септокутанними та м'язовими перфорантами від МОАС. Анатомічна основа верхнього внутрішнього об'єданого перфорантного клаптя стегна (ВВОПКС) базується на перфорантах граціозного м'яза. Додаткові широкі анастомози утворюються з перфорантами ПОККА та ГАС [7].

Септокутанні перфоранти середньої третини передньо-медіальної зони стегна виникають з медіальних гілок НА ЛОАС і проходять у міжм'язових перегородках між прямим та кравецьким м'язами [5,15]. Ці судини склали основу середнього внутрішнього об'єданого перфорантного клаптя стегна (СВОПКС) з включенням русла перфорантів ГАС.

У дистальних відділах основне живлення шкіри здійснюється перфорантами підшкірної артерії — термінальної гілки НА ЛОАС, які лягли в основу нижнього внутрішнього об'єданого перфорантного клаптя стегна (НВОПКС). До складу включали нижні перфорантні гілки ГАС та білясуглобові колінного суглоба судинні мережі.

3. Об'єдані перфорантні клапті задньої поверхні стегна

Глибока артерія стегна живить м'які тканини задньої поверхні стегна. Після входу

Таблиця 2

Хірургічне лікування хворих із деформаціями стегна

Пацієнт	Кінцівка	Клапти, що застосовувались	Кількість розширювачів	Отриманий об'єм (мл)	Отриманий розмір клаптів	Додаткові втручання
1	ліва	НЗвОПКС	1	380	14x8	—
2	ліва	НЗвОПКС, НВОПКС	2	350, 340	13x7, 13x6	АДП
3	права	ВВОПКС, НВОПКС	2	800, 600	20x8, 16x7	—
	ліва	СЗвОПКС	1	600	15x8	—
4	ліва	ВЗвОПКС, СЗвОПКС ВВОПКС	3	350, 600 380	13x7, 16x8 14x8	—
5	ліва	ВЗдОПКС	1	360	14x8	—
6	права	СВОПКС	1	600	16x9	—
7	ліва	ВЗвОПКС	1	600	16x8	—
8	права	ВЗвОПКС, ВЗдОПКС	2	350, 340	14x8, 14x9	—
	ліва	ВЗвОПКС, ВЗдОПКС	2	350, 350	15x8, 14x8	—
9	права	ВВОПКС, СВОПКС НЗдОПКС	3	600, 350, 340	16x8, 13x8 14x7	АДП
10	права	СЗвОПКС, ВВОПКС СВОПКС	3	800, 380 800	18x10, 14x8 20x10	—
11	права	СЗвОПКС, СВОПКС	2	600, 350	16x8, 14x7	—
	ліва	СЗвОПКС, СВОПКС	2	600, 380	17x9, 15x7	—
12	права	НЗвОПКС, НЗдОПКС	2	600, 380	17x8, 14x6	—

Примітка: ВЗвОПКС – верхній зовнішній об'єднаний перфорантний клапоть стегна; СЗвОПКС – середній зовнішній об'єднаний перфорантний клапоть стегна; НЗвОПКС – нижній зовнішній об'єднаний перфорантний клапоть стегна; ВВОПКС – верхній внутрішній об'єднаний перфорантний клапоть стегна; СВОПКС – середній внутрішній об'єднаний перфорантний клапоть стегна; НВОПКС – нижній внутрішній об'єднаний перфорантний клапоть стегна; ВЗдОПКС – верхній задній об'єднаний перфорантний клапоть стегна; НЗдОПКС – нижній задній об'єднаний перфорантний клапоть стегна; АДП – аутодермопластика.

в задній м'язово-апоневротичний простір судина ділиться на медіальну та латеральну гілки. Остання віддає три перфорантні гілки, які перфорує довгий сухожилок відвідного м'яза вздовж шорсткої лінії стегна і закінчується четвертим перфорантом в дистальній частині стегна. Перша перфорантна гілка на відстані 2–4 см нижче сідничного бугра пронизує великий привідний м'яз і живить шкіру задньо-латеральної ділянки стегна. Друга перфорантна гілка, після перфорації короткого та великого привідних м'язів на 4–6 см нижче сідничного бугра, живить середню задню поверхню стегна [11,18]. Друга перфорантна гілка лягла в основу верхнього заднього об'єданого перфорантного клаптя стегна (ВЗдОПКС) з підключенням гілок першого перфоранта та низхідних гілок нижньої сідничної артерії та МОАС. Третя перфорантна артерія прямує по задній поверхні великого привідного м'яза та короткої голівки двоголового м'яза у нижні відділи стегна і після перфорації фасції живить шкіру задньо-медіальної ділянки стегна і формує нижній задній об'єднаний перфорантний клапоть стегна (НЗдОПКС) з підключенням мережі четвертої перфорантної гілки, підшкірної артерії та НА ЛОАС.

Передопераційне планування

Оцінку майбутнього дефектів і форму об'єднаних клаптів здійснювали спочатку у стоячому та лежачому положеннях. Визначали здорові донорські ділянки, м'язові контури та кісткові орієнтири для розмітки вісі клаптів. За допомогою ручного доплерівського сканера уточнювали розташування необхідного перфоранта й остаточно визначали місце імплантації, метод формування кишені для розширювача та варіанти переміщення майбутнього клаптя.

Техніка операції**А. Формування кишені для розширювача**

Розріз шкіри й поверхневої фасції довжиною 8–12 см здійснювали біля краю післяопікового рубця. Дисекцію тканин здійснювали у підфасціальному просторі для збереження надфасціальних судинних мереж. Кишеню формували таким чином, щоб край її не доходив до проекції ключового перфоранта на 1,0–1,5 см. Прилеглі перфорантні судини, мережі яких включались до складу об'єданого клаптя, лігувались після їх виходу з глибокої фасції. Після імплантації розширювача і виводу крізь контрапертуру зовнішнього порту разом з вакуум-дренажем кишеню пошарово ушивали.



Рис.1. Хвора Г. (спостереження №3), 14 років. Розходження швів та протрузія розширювача при розтягуванні НВОПКС



А



Б

Рис.2. Хвора П. (спостереження №8), 6 років, тотальне рубцеве ураження обох сідниць, передньо-зовнішніх поверхонь стегон. Попереднє розтягування двох ВЗвОПКС (4 міс. тому) та двох ВЗдОПКС. Добрий результат лікування



А



Б

Рис.3. Хвора М. (спостереження №12), 14 років, деформація зовнішньої поверхні стегна колінного суглоба. Попереднє розтягування НЗвОПКС, НЗдОПКС та пластика дефекту після висічення рубців. Добрий результат лікування



А



Б

Рис.4. Хвора І., (спостереження №6), 14 років, вроджений невус зовнішньої поверхні стегна. Розтягування СВОПКС та пластика дефекту. Добрий результат лікування



Рис.5. Хвора О. (спостереження №4), 18 років, деформації передньо-внутрішньої поверхні стегна. Попереднє розтягування ВЗвОПКС, СЗвОПКС, ВВОПКС та пластика дефектів. Задовільний результат лікування у зв'язку з неповним видаленням рубців

Б. Формування клаптя та пластика рубцевого дефекту

На другому етапі розширювач видаляли крізь попередній розріз. Залежно від способу переміщення клаптя здійснювали його формування. При переміщенні клаптя шляхом бічного ковзання розріз тканин виконували у проекції внутрішнього краю кишені. В основі клаптя розсікали утворену капсулу і здійснювали дисекцію проксимально з виділенням ключової судини, що значно підвищувало мобільність тканин. Клапоть переміщували на рубцеві поля і лише тоді висікали рубці і клапоть підшивали до краю дефекту.

При переміщенні отриманих тканин шляхом ротації, клапоть формували таким чином, щоб у донорській ділянці залишити частину розтягнутих тканин. Для кращої мобільності клаптя в його основі виділяли ключову судину. М'які тканини розсікали проксимально від основи з формуванням пропелерного клаптя. Після ротації клаптя в реципієнтну зону рубці висікали відповідно до розмірів і форми клаптя. У всіх хворих донорські ділянки були первинно ушиті. У післяопераційному періоді здійснювали контрольні спостереження

за кольором, температурою, ознаками перфузії тканин.

Результати дослідження

Результати лікування та ускладнення, що виникли у процесі розтягування, найближчому та віддаленому післяопераційному періодах, наведені в таблиці 3.

Ускладнення у вигляді розходження швів рани з частковою протрузією розширювачів виникли у процесі розтягування 3(10,7%) клаптів на останніх етапах їх розтягування (рис.1). Однак це не вплинуло на тактику подальшого лікування.

Основними критеріями оцінки найближчих результатів лікування було приживлення клаптів та найбільш повне видалення рубців із формуванням основних контурів стегна. Добрий результат при повному приживленні клаптів відмічали на 10(66,7%) кінцівках (рис.2–4).

Виникнення запалення та розходження швів, що виникло у 2(13,3%) дітей, та неповне видалення рубців у 3(20,0%) випадках розцінили як задовільний результат (рис. 5).

Для оцінки віддалених результатів лікування в терміни від 6 місяців до 3 років використо-

Результати лікування хворих із деформаціями стегна

Пацієнт	Кінцівка	Ускладнення в процесі розтягування	Найближчий результат	Віддалений результат
1	ліва	не відмічались	добрий	добрий
2	ліва	НВОПКС — розходження швів, протрузія розширювача	задовільний (запалення та розходження швів)	відсутній
3	права	НВОПКС — розходження швів, протрузія розширювача	задовільний (неповне видалення рубців)	відсутній
	ліва	не відмічались	добрий	відсутній
4	ліва	не відмічались	задовільний (неповне видалення рубців)	задовільний
5	ліва	не відмічались	задовільний (неповне видалення рубців)	задовільний
6	права	не відмічались	добрий	добрий
7	ліва	не відмічались	добрий	добрий
8	права	не відмічались	добрий	добрий
	ліва	не відмічались	добрий	добрий
9	права	ВВОПКС — розходження швів, протрузія розширювача	задовільний (запалення та розходження швів)	задовільний
10	права	не відмічались	добрий	добрий
11	права	не відмічались	добрий	добрий
	ліва	не відмічались	добрий	добрий
12	права	не відмічались	добрий	відсутній

ували розроблену шкалу оцінки з урахуванням певних критеріїв [2]. Добрими результатами вважали ті, при яких відновлювались основні контури стегна та донорської ділянки, післяопераційні рубці були мало виражені. Задовільними вважали результати, при яких зберігалась нерівномірність контурів стегна та донорської ділянки, післяопераційні рубці були гіпертрофовані, підвищувались над рівнем шкіри, зберігались попередні рубцеві тканини.

Віддалені результати вивчені у 9 пацієнтів (11 кінцівок). Добрий результат отримали після реконструкції у 8(72,7%) випадках, задовільний — у 3(27,3%). В останніх випадках виникло скорочення клаптів з утворенням гіпертрофічних післяопераційних рубців та збереглись попередні рубцеві тканини.

Обговорення

Ідеальними у реконструкції дефектів нижньої кінцівки є тканини, що найбільше відповідають за анатомічними і функціональними властивостями дефекту, мінімізація донорських ділянок, збереження основних судинних стовбурів. Перфорантні клапті зони стегна найбільше відповідають цим вимогам [3,9].

Після переосмислювання праць Manchot і Salmon, Taylor і Palmer відкрили еру перфорантних клаптів. Вона почалася з 1989 р., коли Koshima і Soeda вперше застосували подібні клапті в клініці. Анатомічне вивчення судинної

будови у шкірних, підшкірних та внутрішньом'язових структурах дозволило розробити декілька типів судинних клаптів нижньої кінцівки, які широко використовуються в клінічній практиці. Одиночна перфорантна судина, розташована ексцентрично по відношенню до шкірної ніжки, може жити велику ділянку шкіри завдяки відкриттю потенційної та приєднаної судинної мережі, що розповсюджується на периферію клаптя. Виділення такої перфорантної судини окремо від внутрішньом'язових та підшкірних гілок сприяє підвищенню артеріального тиску та перфузії тканин [1,14].

У нашому дослідженні після вивчення анатомічної топографії ключових та перфорантних судин прилеглих клаптів у різних ділянках стегна ми використали об'єднані розтягнуті клапті з ключовими судинами залежно від локалізації та форми рубцевого дефекту. Розтягування клаптів з включеними в їх склад судинними носіями, як це застосовується при реконструкції в інших ділянках тіла, зможе вирішити питання отримання великих комплексів тканин і зменшити кількість ускладнень.

Висновки

Рубцеві ураження стегна після опіків мають різні прояви та розповсюдження в різних ділянках з обмеженою кількістю здорових тканин.

Формування розтягнутих об'єднаних клаптів в різних зонах стегна на основі власних пер-

УДК 616.329 - 006.441/.442:616.899.65

**О.І. Дорош¹, А.І. Степанюк¹, І.П. Цимбалюк-Волошин^{1,2},
Т.О. Кочеркевич¹, І.П. Мелько^{1,4}, О.О. Селезньов³**

Первинна В-клітинна лімфома стравоходу, некласифікована, з проміжними характеристиками між дифузною В-великоклітинною лімфомою і класичною лімфомою Годжкіна у пацієнта зі синдромом Дауна

¹КЗ ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

³Патоморфологічна лабораторія CSD Health Care, м. Київ, Україна

⁴Центр медичних інновацій NOVO, м. Львів, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.7(87):98-105; doi 10.15574/SP.2017.87.98

У статті описано рідкісний за локалізацією та гістопатологічною картиною клінічний випадок підтвердженої первинної В-клітинної лімфони стравоходу, некласифікованої, з проміжними характеристиками між дифузною В-великоклітинною лімфомою і класичною лімфомою Годжкіна у 14-річного пацієнта із синдромом Дауна. Показано ендоскопічні та радіологічні особливості діагностики хвороби.

Ключові слова: дитина, В-клітинна лімфома некласифікована, лімфома Годжкіна, первинна лімфома стравоходу, синдром Дауна.

Primary unclassifiable esophageal B-cell lymphoma with intermediate features of diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma in a Down syndrome patient

Dorosh O.I., Stepanyuk A.I., Tsybalyuk-Voloshyn I.P.^{1,2}, Kocherkewych T.O.¹, Melko I.P.^{1,4}, Seleznyov A.A.³

¹Lviv Regional Council Public Institution Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre, Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

³Pathological Laboratory CSD Health Care, Kyiv, Ukraine

⁴Centre of Medical Innovations NOVO, Lviv, Ukraine

The publication describes a clinical case of rare localization and histopathological picture of confirmed primary unclassifiable esophageal B-cell lymphoma with intermediate features of diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma in a 14-year old Down syndrome patient, its endoscopic and radiological features with a brief literature review.

Key words: children, B-cell lymphoma unclassifiable, Hodgkin's lymphoma, primary esophageal lymphoma, Down syndrome.

Первичная В-клеточная лимфома пищевода, неклассифицированная, с промежуточными характеристиками между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина у пациента с синдромом Дауна

О.И. Дорош¹, А.И. Степанюк¹, И.П. Цимбалюк-Волошин^{1,2}, Т.О. Кочеркевич¹, И.П. Мелько^{1,4}, А.А. Селезнев³

¹КЗ ЛОР «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», г. Львов, Украина

²Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

³Патоморфологическая лаборатория CSD Health Care, г. Киев, Украина

⁴Центр медицинских инноваций «NOVO», г. Львов, Украина

В статье описывается редкий по локализации и гистопатологической картине клинический случай подтвержденной первичной В-клеточной лимфомы пищевода, неклассифицированной, с промежуточными характеристиками между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина у 14-летнего пациента с синдромом Дауна. Рассматриваются ее эндоскопические и радиологические особенности.

Ключевые слова: дети, В-клеточная лимфома неклассифицируемая, лимфома Ходжкина, первичная лимфома пищевода, синдром Дауна

Вступ

Лімфоми — це гетерогенна група злоякісних захворювань із різними імуноморфологічними, цитогенетичними та клінічними характеристиками. Лімфоми, які виникають внаслідок злоякісної проліферації клітин лімфоїдного ряду, належать до негоджкінських лімфом (НГЛ). Якщо пухлинний субстрат представлений клітинами Березовського—Ріда—Штернберга та Годжкіна, то за класифікаціями діагностується класична лімфома Годжкіна (КЛГ) [1,39]. Гістологічна класифікація цих захворювань змінювалася впродовж

багатьох років неодноразово з метою кращого розуміння генезу лімфом і розробки нових діагностичних критеріїв патології із застосуванням сучасних імунофенотипових і молекулярно-генетичних методів обстеження [1,10,19]. У окремих випадках лімфома може мати діагностичні ознаки з морфологічними, біологічними та клінічними особливостями, які характеризують водночас різні нозологічні форми. У 2008 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) переглянула класифікацію пухлин кровотворної та лімфоїдної систем і, визнавши цю проблему, представила дві нові

тимчасові категорії некласифікованої В-клітинної лімфоми, одна — з особливостями, проміжними між дифузною В-великоклітинною лімфомою (ДВВКЛ) і лімфомою Беркіта (ЛБ), проміжною між ДВВКЛ і класичною лімфомою Годжкіна (КЛГ) [10,19,46]. Ці некласифіковані категорії були виділені як окремі нозологічні форми, оскільки включають в себе характеристики обох лімфом. Рідкість таких випадків створює певні проблеми для патологоанатомів і

онкогематологів, оскільки диференціальна діагностика впливає на вибір подальшої діагностики та терапевтичної тактики. На сьогодні існує дуже мало публікацій, присвячених клініко-лабораторним характеристикам В-клітинної лімфоми, некласифікованої, проміжної між ДВВКЛ і КЛГ. Такі некласифіковані лімфоми вкрай рідко зустрічаються у дітей [7,20,25].

Лімфоми є злоякісними захворюваннями, з якими, зазвичай, пов'язують ураження лімфатичних вузлів, хоча п'ята частина лімфом має екстранодальну локалізацію [8]. Лімфома стравоходу (ЛС), особливо первинна, є доволі рідкісним явищем. Частота виявлення не перевищує 1,0% з-поміж лімфом з ураженням травного тракту [16,17], які становлять у середньому 10,0% усіх екстранодальних форм НГЛ [11,21,42]. При первинному ураженні стравоходу НГЛ становлять більшість. У той же час первинна інфільтрація стравоходу при КЛГ зустрічається нечасто [3,22,32]. У дитячому віці ЛС стравоходу діагностується у поодиноких випадках [17].

Щодо В-клітинної лімфоми, некласифікованої, проміжної між ДВВКЛ і КЛГ, то цю лімфому, як правило, пов'язують із медіастинальним процесом, а екстранодальне ураження є винятковим явищем [9,10,18,24,34,37].

Пацієнти з трисомією 21-ї хромосоми схильні до розвитку онкологічних захворювань порівняно із загальною популяцією [4,6,31,36,45]. Проте в доступних літературних джерелах ми не знайшли описів В-клітинної некласифікованої лімфоми, саме з первинним ураженням стравоходу у хворих із синдромом Дауна (СД). Тому вважаємо, що повідомлення про випадок, який демонструє складність діагностики підтвердженої первинної В-клітинної лімфоми стравоходу, некласифікованої, з проміжними характеристиками між ДВВКЛ і КЛГ, у пацієнта з СД є актуальним, цікавим та унікальним за локалізацією, гістопатологічною картиною та її ендоскопічними і радіологічними особливостями.

Клінічний випадок

Під спостереженням знаходився 14-річний хлопець зі СД, який у віці 5 міс. був прооперований з приводу вродженої вади серця — повної атріовентрикулярної комунікації. Хворів з березня 2015 р., коли вперше з'явився біль у правій здухвинній ділянці, нудота, блювання, втрата маси тіла — 30 кг за 4 місяці, гіпертермія. Лікувався та обстежувався неодноразово

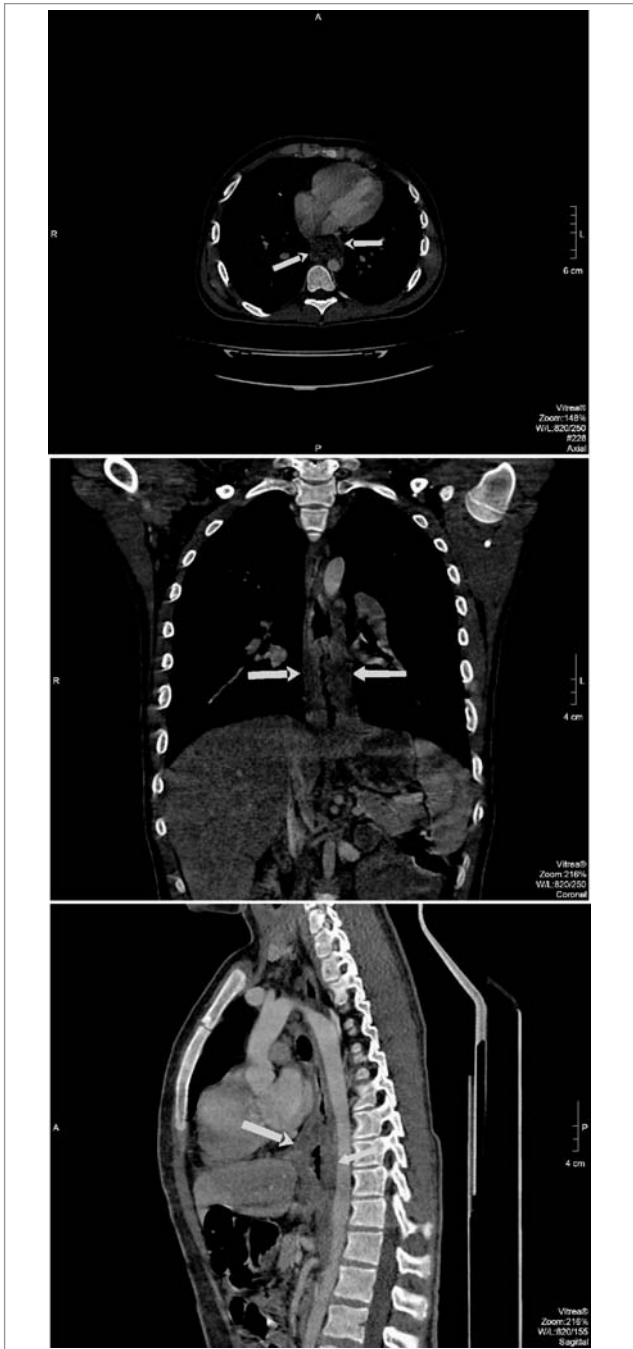


Рис.1. Комп'ютерна томографія грудної клітки з внутрішньовенним контрастним підсиленням. Циркулярне потовщення стінок нижньої третини стравоходу із поширенням процесу піддіафрагмально на черевну його частину, товщиною до 12 мм (N — до 4 мм), протяжністю до 10 см

у різних медичних установах. У червні 2015 р. прооперований з приводу гострого гангренозно-перфоративного апендициту, тифліту (гістологічні препарати повторно переглядалися під кутом НГЛ, ознак гемобластозу не було). У серпні 2015 р. за даними УЗД черевної порожнини — мезаденіт 18x6 мм. Через два тижні антибактерійної терапії цефтріаксоном та ципрофлоксацином відзначено позитивний ефект, на УЗД збільшені лімфатичні вузли не виявлялися. У вересні 2015 р. продовжував втрачати вагу, прогресувала дисфагія, неможливість вживати тверду їжу, турбували нудота, біль у епігастральній ділянці, млявість, швидка втомлюваність. Була виконана езофагоскопія з барієм, яка виявила деформовану слизову оболонку стравоходу в прекардіальному відділі, більше справа, з контрастною прохідністю стравоходу. Комп'ютерна томографія (КТ) черевної порожнини продемонструвала циркулярне потовщення стінок нижньої третини стравоходу із поширенням процесу підді-

афрагмально на черевну його частину, максимальна товщина процесу до 12 мм, загальна протяжність — до 9–10 см. Параезофагально справа солітарний побільшений лімфовузол розміром 24x13 мм, лімфатичні вузли середостіння — до 12–13 мм, аксиллярні — до 11–12 мм (рис. 1). Фіброгастродуоденоскопія (ФГДСК) (рис. 2) на віддалі 30 см по передньоправій стінці виявила півциркулярний виразковий дефект слизової оболонки з підритими краями і густо вкритим фібрином і слизом дном. Впродовж 2–3 см дефект циркулярний, дно горбисте, вкрите фібрином, просвіт звужувався до 5–6 мм з непрохідністю для апарату. При ультрасонографічному скануванні доступної ділянки виявлено півциркулярне потовщення протилежної до аорти стінки стравоходу з поступовим переходом у циркулярну інфільтрацію товщиною до 11–12 мм. По передньоправій стінці від стравоходу відходив неправильної трикутної форми утвір 16x15 мм, інфільтративно-виразковий процес

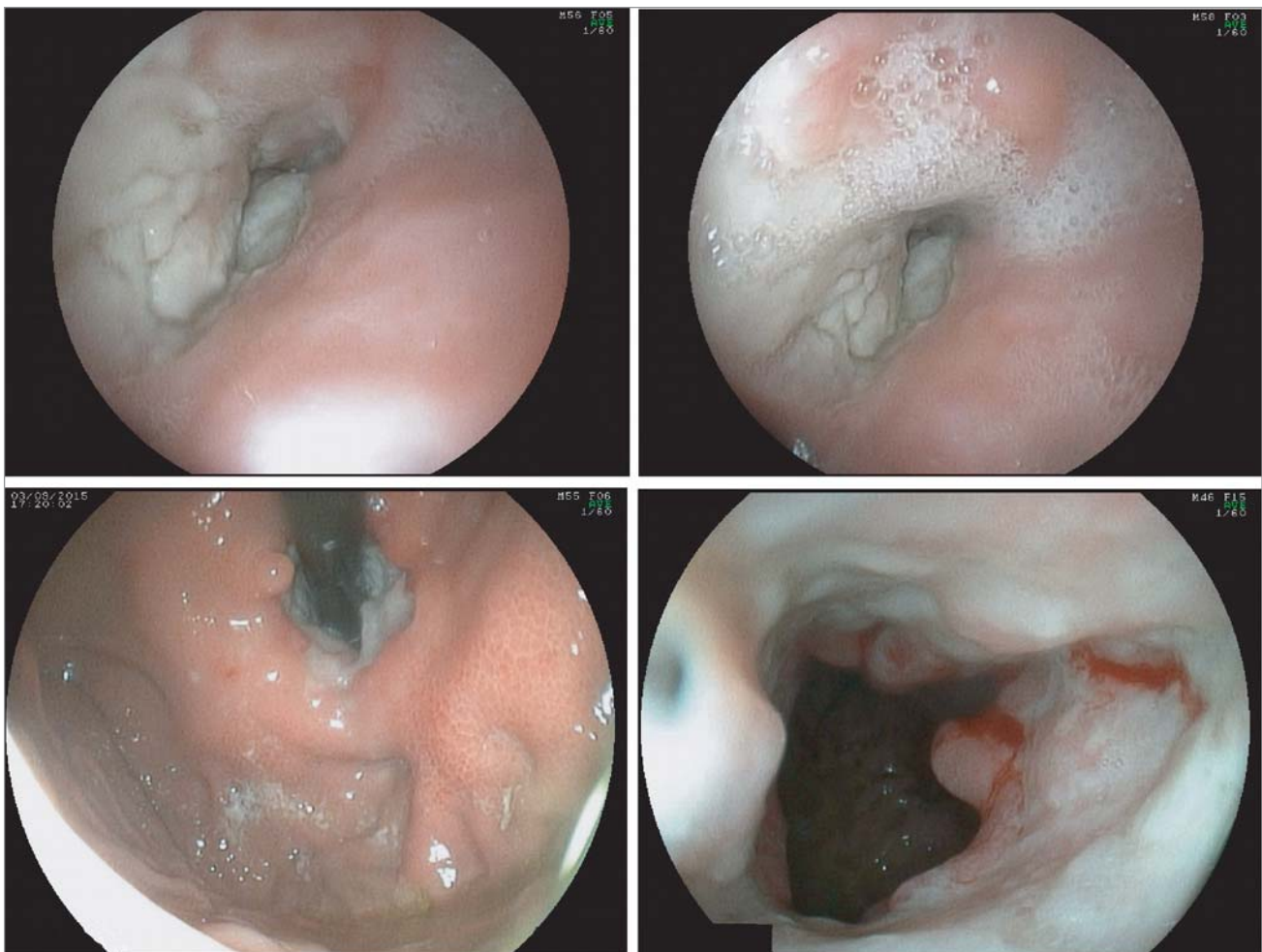


Рис. 2. Езофагогастродуоденоскопія, яка демонструє пухлинний, інфільтративно-виразковий процес, що звужував просвіт стравоходу, та наявність зливних фібринозних нальотів

поширювався до шлунково-стравохідного переходу. Взято біопсію з країв і розростань у дні виразкових дефектів уздовж усього ураження. Перше патогістологічне дослідження діагностувало: плоскоклітинну папілому стравоходу, некротичний детрит з лейкоцитарними інфільтратом, гострі запальні зміни слизової оболонки шлунка. Елементи лімфоми не були виявлені. Ділянки некротичного детриту вкривали множинні вогнища грануляційної тканини, що містили значний дифузний змішано-клітинний запальний інфільтрат. Крім клітини інфільтрату знайдені скупчення поліморфних атипичних клітин, які не формували будь-яких тканинних структур.

Згодом при проведенні додаткових гістологічних зрізів та перегляді препаратів було виявлено клітини, схожі до клітин Годжкіна та Ріда—Штенберга. Навколо цих клітин виявлявся інфільтрат, що складався з малих лімфоцитів, поодиноких сегментоядерних лейкоцитів. За результатами гістологічного дослідження біоптату припускалася лімфома Годжкіна. Для підтвердження діагнозу виконано імуногістохімічне дослідження, методики забарвлення гематоксилін та еозин, ІГХ (9 маркерів). За його результатами: CD3 (ДАКО, поліклональні) — негативна реакція в клітинах пухлини, позитивна реакція в малих лімфоцитах інфільтрату; CD20 (ДАКО, клон L26) — сильна позитивна мембранна реакція у клітинах пухлини, а також у малих лімфоцитах інфільтрату; CD30 (ДАКО, клон Ber-H2) — позитивна реакція у клітинах пухлини (на мембрані й у комплексі Гольджі); CD15 (ДАКО, клон Carb-3) — негативна реакція у клітинах пухлини, позитивна реакція у сегментоядерних лейкоцитах; В-клітинноспецифічний активаційний протеїн (BSAP, PAX-5) (ДАКО, клон DAK-Pax5) — помірна позитивна реакція у клітинах пухлини, сильнопозитивна реакція у малих лімфоцитах інфільтрату; CD23 (ДАКО, клон DAK-CD23) — негативна реакція у клітинах пухлини; IMP3 (ДАКО, клон 69.1) — позитивна реакція у клітинах пухлини; BOB.1 (Cell Marque, клон SP92) — сильна позитивна реакція як у клітинах пухлини, так і в малих лімфоцитах; OCT2 (Cell Marque, клон MRQ-2) — сильна позитивна реакція як у клітинах пухлини, так і в малих лімфоцитах. Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених

у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дитини.

Мікроскопічно: у препаратах виявлялася слизова оболонка стравоходу з вогнищами виразкування. У підслизовому шарі виявлялося розростання пухлини, яка побудована з великих різко атипичних клітин з одним або двома великими ядрами, ці клітини нагадували клітини Годжкіна та Ріда—Штернберга при КЛГ. Навколо цих клітин виявлявся інфільтрат, який складався з малих лімфоцитів, плазмоцитів, поодиноких сегментоядерних лейкоцитів. Висновок: у стравоході — вродження пухлини, яка за морфологічною будовою та імунофенотипом відповідає В-клітинній лімфомі, неklasифікованій, з проміжними характеристиками між ДВВКЛ і КЛГ (код ICD-O — 9596/3).

Хворий госпіталізований у КЗ ЛОР ЗУСДМЦ у жовтні 2015 року. Проведено стадіювання процесу з урахуванням результатів трепанаційної та пункційної біопсії кісткового мозку зі здухвинних кісток, ехокардіографії (Ехо-КГ), повторної КТ органів середостіння, черева, малого тазу з внутрішньовенним контрастним підсиленням та аналізу ліквору. Повторено ФГДСК, яка підтвердила наявність пухлинного інфільтративно-виразкового процесу, що звужував просвіт стравоходу, та наявність зливних фібринозних нальотів (рис. 2). Хворий отримав програмну хіміотерапію НХЛ-ДГЛЛУ 2000 (префаза, блоки СС, АА). Після останнього стан пацієнта погіршився. На тлі поглиблення постцитостатичної панцитопенії розвинулися ентеропатія, дифузний токсикоалергічний дерматит та мукозит: епідермальний некроліз, виразковий хейліт, глосит, гострий кон'юнктивіт, виразково-некротичний езофагіт, ерозивний гастроентероколіт, катарально-ерозивний ларинготрахеобронхіт. Зазначені токсико-септичні ускладнення стали причиною смерті пацієнта через 1,5 міс. від початку цитостатичного лікування.

Обговорення

Лімфоми є гетерогенною групою пухлин, різних за імуно-морфологічними, цитогенетичними та клінічними характеристиками. Загальна частота та частота різних гістологічних підгруп лімфом коливається залежно від віку на момент постановки діагнозу [18,26,28,38,39,40].

Відмінною особливістю НГЛ дитячого віку є переважання агресивних і високоагресивних

варіантів з виразною проліферативною активністю, схильністю до дифузного росту, ранньою дисемінацією, ураженням кісткового мозку і центральної нервової системи. Майже 80,0% хворих госпіталізуються у спеціалізований стаціонар на пізній стадії захворювання. Переважна більшість дитячих НГЛ є В-клітинного походження [37–40]. Саме ДВВКЛ становить від 10,0% до 20,0% усіх В-клітинних лімфом у дітей та зустрічається частіше у підлітків. Частота розвитку ДВВКЛ у дитячому віці не залежить від статі [37]. Лімфома Годжкіна у дітей має специфічну гранульоматозну гістологічну структуру. Захворювання зустрічається у всіх вікових групах, рідко у віці до п'яти років. Серед усіх лімфом дитячого віку на КЛГ припадає близько 40,0%. У віковій групі до 12 років частіше хворіють хлопчики, у підлітків співвідношення хворих хлопчиків і дівчаток є приблизно однаковим [3,21].

Лімфоми діагностуються на підставі гістологічного вивчення зрізів, отриманих при біопсії лімфатичних вузлів, або матеріалу з екстранодальних вогнищ ураження. На сучасному етапі з метою диференціальної діагностики та уточнення гістогенезу різних форм лімфом застосовуються імуногістохімічні (ІГХ) дослідження з використанням панелі моноклональних антитіл і методи молекулярно-генетичного аналізу.

З-поміж усіх первинно діагностованих випадків лімфом у дітей та підлітків не більше 10,0% становлять різноманітні суміші незвичайних В-клітинних чи Т-клітинних варіантів хвороби [10,18,19]. При кожній окремо зазначеній нозологічній одиниці терапевтичні підходи залишаються різними. Враховуючи та відображаючи усі прогресивні сучасні дані наукових досягнень із застосуванням імуногістохімічних та молекулярно-генетичних досліджень, у останні десятиліття була переглянута класифікація НГЛ та внесено зміни у її систему. Так, у 2008 р. ВООЗ зазначено, що В-клітинна лімфома, некласифікована, проміжна між ДВВКЛ і КЛГ, є окремою відмінною підгрупою агресивних лімфом [1,10,18,19,26,46]. Розуміння особливостей цих рідкісних видів лімфом із різними молекулярними і цитогенетичними характеристиками має важливе значення. Основною метою залучення спільних міжнародних зусиль у системі класифікації, з чіткими знаннями клініко-лабораторних особливостей, є покращення результатів лікування таких хворих.

Гістопатологічні дослідження при В-клітинній лімфомі, некласифікованій, з проміжними характеристиками між ДВВКЛ і КЛГ, демонструють розмаїття наявності дифузно розміщених ділянок з великих клітин на поліморфному тлі та клітин типу Годжкіна й Ріда–Штернберга. Імунофенотипово пухлинному процесу притаманні риси ДВВКЛ і КЛГ із позитивними реакціями на CD30, CD15⁺, а також повний профіль В-клітин, включаючи CD45RB, CD20, CD79a і OCT2. Такі форми лімфоми є важкими у діагностиці, оскільки через целюлярний поліморфізм тієї самої пухлини в різних ділянках тканини морфогістологічна картина може бути несхожою. Тому зрізи, отримані з різних ділянок однієї пухлини, можуть неоднозначно трактуватися гістологами, а встановлені діагнози можуть відрізнитися. З огляду на це важливо досліджувати максимальну кількість гістологічних препаратів із багатьох зрізів пухлинного субстрату [12,18,25]. У наведеному випадку неоднозначним було трактування досліджуваних гістологічних препаратів пухлини стравоходу. Вирішальне значення мало проведення імуногістохімічного дослідження. За його результатами клітини пухлини були позитивними на CD20, CD30, PAX-5, BOB.1, IMP3, OCT2, негативними – на CD3, CD15 та CD23. За критеріями ВООЗ, пухлину з морфологічною будовою КЛГ, клітини якої експресують CD20 та не експресують CD15, необхідно класифікувати як В-клітинну лімфому, некласифіковану, з проміжними характеристиками між ДВВКЛ і КЛГ [1,10,12].

Шлунково-кишковий тракт (ШКТ) є найбільш поширеним місцем екстранодального ураження при НГЛ. Така локалізація НГЛ коливається від 5,0% до 20,0% усіх випадків [11,15,16,29,42]. Деякі автори повідомляють про виявлення НГЛ з ураженням стравоходу у майже 50,0% осіб, яким проводилася автопсія [15]. У менш ніж 1,0% з-поміж усіх хворих на лімфоми ШКТ спостерігається первинне ураження стравоходу [17,33]. До 2010 р. у літературі було описано не більше 30 випадків НГЛ з таким ураженням [17,30]. Водночас первинна інфільтрація стравоходу і при КЛГ є винятковим явищем [2,3,21,22]. М. Njeh та співавт. (2000) повідомляють про пухлинне проростання стравоходу КЛГ у 0,7% хворих клінічно та у 3,0–5,0% – посмертно, але вже на пізніх стадіях хвороби [21]. А у дитячому віці лімфома стравоходу при НХЛ та КЛГ діагностується вкрай рідко [5,21,22,30,33].

При В-клітинній лімфомі, некласифікованій, проміжній між ДВВКЛ і КЛГ, зазвичай первинним є медіастинальне ураження, переважно в осіб чоловічої статі, екстранодальна інфільтрація є рідкісною, зокрема казуїстичною є неопластичний процес стравоходу [10,18,34]. На думку F. Shi та співавт. (2016), такі некласифіковані лімфоми є надто агресивними та мають поганий прогноз [34].

При первинній ЛС гарячка та нічна пітливість, зазвичай, не властиві, основними скаргами є дисфагія, одінофагія, біль за грудиною, блювання, втрата маси тіла. Біль може бути ознакою таких ускладнень, як кровотеча, непрохідність або перфорація зі стравохідної нориці [31]. Подібні скарги мав наш пацієнт. За висновком N. Zarate та співавт. (2001), такі порушення евакуаційно-рухової функції стравоходу, зокрема ахалазія, часто зустрічаються у людей із СД [35]. Усвідомлення порушення моторики у цієї популяції має важливе значення, навіть якщо симптоми не очевидні, щоб уникнути у подальшому можливих ускладнень або інших важких захворювань. Обмежені інтелектуальні особливості пацієнтів із СД потенційно можуть впливати на відтермінування діагностичного процесу та негативно – на результати лікування. Ці особи не завжди коректно можуть пояснити свої скарги, неадекватно повідомляють свої симптоми, інформують про біль [6]. У пацієнтів із трисомією 21-ї хромосоми поширеність онкологічних захворювань є істотно вищою порівняно із загальнопопуляційною, зокрема вони схильні до розвитку лімфом ШКТ [4,6,13,36,45]. Хоча ми не зустріли у доступних літературних джерелах жодного опису первинного ураження стравоходу В-клітинною лімфомою, некласифікованою, проміжною між ДВВКЛ і КЛГ, у пацієнтів із СД.

Етіологія як НГЛ, так і КЛГ стравоходу невідома. Роль вірусу Епштейна–Барр є спірною. Було відмічено, що найчастіше зустрічається у пацієнтів з ослабленим імунітетом, із ВІЛ-інфекцією. Серед факторів ризику даної патології відмічаються: забруднення продуктів харчування нітратами та бактеріями *Helicobacter pylori*, низький соціально-економічний статус, целиакія, хронічні захворювання ШКТ, аденоматозні поліпи [23,27,29,44].

Запровадження КТ, позитронно-емісійної томографії (ПЕТ/КТ) й ендоскопічного УЗД зробили революцію у діагностиці. Проте результати візуалізації ЛС є неспецифічними,

що зумовлює діагностичну дилему [3,14,26,43]. Для верифікації ураження стравоходу є певні рентгенологічні зміни за рахунок плюс-тканини, які включають: стриктури, множинні підслизові бугристості, візерунок, що нагадує варикозно розширені вени, ахалазію, аневризматичні дилатації, трахеостравохідні нориці, тобто не є специфічно діагностичними [43]. Рентгенологічні та ендоскопічні знахідки ЛС дуже різноманітні й неспецифічні, що створює діагностичні проблеми при диференціюванні її від інших доброякісних і злоякісних уражень [3,14,26,43]. КТ-ознаки ЛС також є неспецифічними. Потовщення стінки стравоходу притаманне й іншим пухлинам, наприклад, раку стравоходу тощо. Але КТ є дуже цінним методом для оцінки поширеності процесу у товщі стравоходу, у середостіння, прилеглі лімфатичні вузли, в інші органи та системи, для верифікації будь-яких нориць, пошуку інших метастатичних уражень. Тому відіграє неабияку роль у діагностиці захворювання, допомагаючи в стадіюванні, оцінці відповіді на лікування, моніторингу пухлинного прогресу у пацієнта, а також виявлення будь-яких рецидивів хвороби. Останнім часом у первинну діагностику включають ПЕТ/КТ з підсиленням фтордезоксиглюкозою (ФДГ) у пацієнтів із лімфомою стравоходу для виявлення зон екстранодальних специфічних уражень пухлинним процесом, які були непомітними при застосуванні інших методів та без контрастного підсилення [43].

Нашому хворому попередньо виконана езофагоскопія з барієм, яка виявила неспецифічні для лімфоми зміни: деформовану слизову оболонку стравоходу в прекардіальному відділі, більше справа, з контрастною прохідністю стравоходу. Комп'ютерна томографія продемонструвала циркулярне потовщення стінок нижньої третини стравоходу із поширенням процесу піддіафрагмально на черевну частину, наявність параезофагально справа солітарного побільшеного лімфовузла, невеликі лімфатичні вузли аксілярні та середостіння. Повторні ендоскопічні дослідження, які виявили наявність пухлини, що звужує просвіт стравоходу, та наявність ерозій і зливних фібринозних нальотів, були необхідні для остаточної візуалізації ураження та підтвердження діагнозу. Це підкреслює труднощі у діагностиці первинної ЛС. У представленого 14-річного хлопця первинні зміни у стравоході при патогістологічному дослідженні описувалися як плоско-

клітинна папілома стравоходу, розглядався діагноз ЛГ. Лише імуногістохімічне дослідження верифікувало негоджкінську В-клітинну лімфому з проміжними характеристиками між ДВВКЛ і КЛГ з ураженням кардіального відділу стравоходу та регіонарних лімфатичних вузлів. Деякі вчені вважають, що при лімфомі з такою локалізацією метастатичні пухлинні маси на стравохід розповсюджуються із лімфатичних вузлів ший і середостіння або внаслідок поширення первинної лімфони шлунка [17]. На нашу думку, пацієнт відповідає усім критеріям І.М. Dawson (1961) [11] для верифікації клінічного діагнозу первинної ЛС на підставі переважного ураження в стравоході, без ураження печінки, селезінки, з нормальними параметрами крові, а невеликі розміри лімфатичних

вузлів аксиллярних та у середостінні ми не розглядали як суворий критерій первинної ЛС.

Таким чином, нами представлено унікальний випадок первинної ЛС у пацієнта із СД з дисфагією, втратою маси тіла, який висвітлює проблеми діагностики зі застосуванням методів візуалізації (езофагоскопія, КТ та ФГДСК), з неоднозначним трактуванням гістологічних даних, що підтверджує необхідність імуногістохімічного дослідження із застосуванням сучасної класифікації ВООЗ для верифікації процесу. Вірно встановлений діагноз має вирішальне значення у прийнятті рішення щодо тактики лікування та прогнозування перебігу хвороби.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Джалилов А.Ф. Неходжкінские лимфомы: основы классификации и иммуноцитохимической диагностики / А.Ф. Джалилов // Онкология. — 2013. — Т.15, №4. — С. 264—272.
2. A case of primary isolated non-Hodgkin's lymphoma of the esophagus in an immunocompetent patient / I.V. Kalogeropoulos, A.N. Chalazonitis, S. Tsolaki [et al.] // World J Gastroenterol. — 2009. — Vol.15(15). — P. 1901—1903.
3. A definitive diagnosis of primary Hodgkin lymphoma on endoscopic biopsy material utilizing in-depth immunohistochemical analysis / G. Horne, S.A. Medicott, A. Mansoor [et al.] // Can. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol.21(3). — P. 185—188.
4. A tumor profile in Down syndrome / D. Satge, D. Sommelet, A. Geneix [et al.] // Am. J. Med. Genet. — 1998. — Vol.78(3). — P. 207—216.
5. Anaplastic large cell lymphoma of the esophagus in a pediatric patient / A.L. Hryhorczuk, M.H. Harris, S.O. Vargas, E.Y. Lee // Pediatr Radiol. — 2012. — Vol.42(5). — P.627—631.
6. Aspects of digestive tract tumors in Down syndrome: a literature review / D. Satge, A.J. Sascio, M.J. Vekemans [et al.] // Dig Dis Sci. — 2006. — Vol.51(11). — P. 2053—2061.
7. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma without mediastinal disease: mimicking nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma / N Iwaki, Y Sato, T Kurokawa [et al.] // Med. Mol. Morphol. — 2013. — Vol.46(3). — P.172—176.
8. Chung E.M. Pediatric extranodal lymphoma / E.M. Chung, M. Pavio // Radiol. Clin. North Am. — 2016. — Vol.54(4). — P. 727—746.
9. Clinical, pathological and genetic features of primary mediastinal large B-cell lymphomas and mediastinal gray zone lymphomas in children / I. Oschlies, B. Burkhardt, I. Salaverria [et al.] // Haematologica. — 2011. — Vol.96(2). — P. 262—268.
10. Commentary on the WHO classification of tumors of lymphoid tissues (2008): indolent B cell lymphomas / G. Ott, O. Balague-Ponz, L. de Leval [et al.] // J. Hematop. — 2009. — Vol.2(2). — P. 77—81.
11. Dawson I.M. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis / I.M. Dawson, J.S. Cornes, B.C. Morson // Br. J. Surg. — 1961. — Vol.49. — P. 80—89.
12. Difficult diagnosis between B-cell lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma / Y. Rentas Torres, J.L. Rodriguez-Lopez, M. Valentin, H. Silva // Bol. Asoc. Med. P.R. — 2015. — Vol.107(3). — P. 98—101.
13. Down's syndrome with mucosa-associated lymphoid tissue, thyroid lymphoma and cerebral infarction / C.Y. Yang, S.S. Juang, S.S. Chuang [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). — 2000. — Vol.63(3). — P. 234—239.
14. Extranodal lymphoma in the thorax: cross-sectional imaging findings / W.K. Lee, V.A. Duddalwar, H.C. Rouse [et al.] // Clin Radiol. — 2009. — Vol.64(5). — P.542—549.
15. Freeman C. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas / C. Freeman, J.W. Berg, S.J. Cutler // Cancer. — 1972. — Vol.29. — P.252—260.
16. Ghimire P. Primary esophageal lymphoma in immunocompetent patients: Two case reports and literature review / Prasanna Ghimire, Guang-Yao Wu, Ling Zhu // World J. Radiol. — 2010. — Vol.2(8). — P. 334—338.
17. Ghimire P. Primary gastrointestinal lymphoma / Prasanna Ghimire, Guang-Yao Wu, Ling Zhu // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol.17(6). — P.697—707.
18. Gray zone lymphomas in pediatric patients / X. Liang, B. Greffe, B. Cook [et al.] // Pediatr Dev. Pathol. — 2011. — Vol.14(1). — P.57—63.
19. Gray zones around diffuse large B-cell lymphoma. Conclusions based on the workshop of the XIV meeting of the European Association for Hematopathology and the Society of Hematopathology in Bordeaux, France / L. Quintanilla-Martinez, D. de Jong, A. de Mascarel [et al.] // J. Hematop. — 2009. — Vol.2(4). — P.211—236.
20. Gualco G. The spectrum of B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma: a description of 10 cases / G. Gualco, Y. Natkunam, C.E. Bacchi // Mod Pathol. — 2012. — Vol.25(5). — P. 661—674.
21. Hodgkin's disease with esophageal involvement / M. Njeh, N. Yengui, N. Tahri [et al.] // Rev. Med. Interne. — 2000. — Vol.21(10). — P. 893—896.
22. Jones K. Hodgkin's disease of the oesophagus: a literature review / K. Jones, J. Pacella, F. Wasty // Australas Radiol. — 2007. — Vol.51(5). — P. 489—491.
23. Kawatu D. Screening for celiac disease in asymptomatic children with Down syndrome: cost-effectiveness of preventing lymphoma / D. Kawatu, N.S. LeLeiko // Pediatrics. — 2006. — Vol.118(2). — P. 81—817.

24. Kligerman S.J. Primary extranodal lymphoma of the thorax / Seth J. Kligerman, Teri J. Franks, Jeffrey R. Galvin // *Radiologic Clinics*. — 2016. — Vol.54(4). — P. 673—687.
25. Large B-cell lymphoma with Hodgkin's features / J.F. Garcia, M. Mollejo, M. Fraga [et al.] // *Histopathology*. — 2005. — Vol.47(1). — P. 101—110.
26. Lynnhtun K. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma: diagnosis by fine-needle aspiration cytology / K. Lynnhtun, W. Varikatt, N. Pathmanathan // *Diagn Cytopathol*. — 2014. — Vol.42(8). — P.690—693.
27. Malignant tumors of the stomach. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and *Helicobacter pylori* / A. Morgner, E. Bayerdorffer, A. Neubauer, M. Stolte // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 2000. — Vol.29(3). — P. 593—607.
28. Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: progress through effective collaboration, current knowledge, and challenges ahead / V. Minard-Colin, L. Brugieres, A. Reiter [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2015. — Vol.33(27). — P. 2963—2974.
29. Peng J.C. Primary lymphomas in the gastrointestinal tract / J.C. Peng, L. Zhong, Z.H. Ran // *J. Dig Dis.* — 2015. — Vol.16(4). — P. 169—176.
30. Primary esophageal diffuse large B-cell lymphoma: report of a case / P. Sabljak, D. Stojakov, M. Bjelovic [et al.] // *Surg Today*. — 2008. — Vol.38(7). — P.647—650.
31. Primary esophageal lymphoma: a diagnostic challenge in acquired immunodeficiency syndrome — two case reports and review / C.N. Weeraratunge, H.H. Bolivar, G.M. Anstead, D.H. Lu // *South Med. J.* — 2004. — Vol.97(4). — P. 383—387.
32. Primary Hodgkin's lymphoma of the esophagus / E. Coppens, I. El Nakadi, N. Nagy, M. Zalcman // *Am. J. Roentgenol.* — 2003. — Vol.180. — P. 1335—1337.
33. Primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the esophagus, manifesting as a submucosal tumor / J.G. Jung, H.W. Kang, S.J. Hahn [et al.] // *Korean J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol.62(2). — P. 117—121.
34. Primary splenic B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma: A case report / F. Shi, Q. Zhou, Y. Gao [et al.] // *Oncol Lett.* — 2016. — Vol.12(3). — P. 1925—1928.
35. Prospective evaluation of esophageal motor dysfunction in Down's syndrome / N. Zarate, F. Mearin, A. Hidalgo, J.R. Malagelada // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol.96(6). — P.1718—1724.
36. Rabin K.R. Malignancy in children with trisomy 21 / Karen R. Rabin, James A. Whitlock // *Oncologist*. — 2009. — Vol.14(2). — P.164—173.
37. Reiter A. Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children / A. Reiter, W. Klapper // *Br. J. Haematol.* — 2008. — Vol. 142(3). — P. 329—347.
38. Sandlund J.T. Non-Hodgkin lymphoma in children / J.T. Sandlund // *Curr Hematol. Malig Rep.* — 2015. — Vol.10(3). — P. 237—243.
39. Sandlund J.T. Uncommon non-Hodgkin lymphomas of childhood: pathological diagnosis, clinical features and treatment approaches / J.T. Sandlund, S.L. Perkins // *Br. J. Haematol.* — 2015. — Vol.169(5). — P. 631—646.
40. Setty B.A. Rare pediatric non-Hodgkin lymphoma / B.A. Setty, A.M. Termuhlen // *Curr Hematol. Malig. Rep.* — 2010. — Vol.5(3). — P. 163—168.
41. Taal B.G. Isolated primary oesophageal involvement by lymphoma: a rare cause of dysphagia: two case histories and a review of other published data / B.G. Taal, P. Van Heerde, R. Somers // *Gut*. — 1993. — Vol.34(7). — P. 994—998.
42. The evolution in the management of gastric lymphoma / D. Hashim, M. Apostolova, S. Lavotskin [et al.] // *Gastroenterology Res.* — 2009. — Vol.2(5). — P. 253—258.
43. The role of FDG-PET/CT in the evaluation of residual disease in paediatric non-Hodgkin lymphoma / D. Bhojwani, M.B. McCarville, J.K. Choi [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 2015. — Vol.168(6). — P.845—53.
44. Treatment of low grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in stage I with *Helicobacter pylori* eradication. Long-term results after sequential histologic and molecular follow-up / C. Montalban, A. Santon, D. Boixeda [et al.] // *Haematologica*. — 2001. — Vol.86(6). — P. 609—617.
45. Trisomy 21 and cancers / W. Ayed, L. Gouas, F. Penault-Llorca [et al.] // *Morphologie*. — 2012. — Vol.96(314—315). — P.57—66.
46. WHO Classification of tumors of the haematopoietic and lymphoid tissues / Ed. S.H. Swerdlow, E. Campo, N. Harris [et al.]. — Lyon: IARC, 2008. — 439 p.

Сведения об авторах:

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

Кочеркевич Тарас Олегович — врач-эндоскопист отделения консультативной поликлиники КУ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днистерская, 27.

Мелько Ирина Петровна — врач-радиолог отделения лучевой диагностики КУ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр»; Центр медицинских инноваций NOVO. Адрес: г. Львов, ул. Днистерская, 27.

Селезньов Алексей Александрович — к.мед.н., доц., гл. врач, врач-патологоанатом патоморфологической лаборатории CSD Health Care.

Степанюк Алла Ивановна — врач-гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии, анестезиолог отделения анестезиологии и интенсивной терапии КУ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днистерская, 27.

Цымбалюк-Волошин Ирина Петровна — к.мед.н., зав. отделения гематологии и интенсивной химиотерапии, анестезиолог отделения анестезиологии и интенсивной терапии КУ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии медицины ФПДО Национального медицинского университета имени Данила Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Днистерская, 27.

Статья поступила в редакцию 20.06.2017 г.

УДК 577.112.7:616

Д.О. Мінченко^{1,2}

Експресія генів *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* та *AIM2* у підлітків і дорослих чоловіків з ожирінням та резистентністю до інсуліну

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.7(87):106-111; doi 10.15574/SP.2017.87.106

Мета: дослідити рівень експресії генів, що кодують *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* та *AIM2*, у лімфоцитах підлітків та жировій тканині дорослих чоловіків з ожирінням, як за нормальної, так і порушеної чутливості до інсуліну.

Матеріали і методи: Дослідження проведені на трьох групах підлітків чоловічої статі та дорослих чоловіків: без ознак ожиріння (контроль) та з ожирінням, які мали як нормальну, так і порушену чутливість до інсуліну. РНК виділяли із лімфоцитів та підшкірної жирової тканини і рівень експресії генів *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16*, *AIM2* та *LEP* визначали методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі.

Результати. Встановлено, що рівень експресії генів *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* та *AIM2* істотно збільшується у лейкоцитах крові підлітків, як за умов ожиріння і нормальної чутливості до інсуліну, так і за резистентності до інсуліну у порівнянні з контрольною групою, але за резистентності до інсуліну в меншій мірі змінюється експресія гена *DDX58* і в більшій мірі — інших генів. У той же час, у жировій тканині чоловіків за ожиріння спостерігаються менш виражені зміни в індукції експресії генів *DDX58* та *IFI16*, а експресія генів *IFIH1* та *AIM2*, навпаки, зменшується. Рівень експресії гена *LEP* значно збільшується у жировій тканині чоловіків з ожирінням як з нормальною чутливістю до інсуліну, так і за резистентності до нього.

Висновки. Показано, що рівень експресії генів полі-функціональних протеїнів *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* та *AIM2*, які задіяні у багатогранній регуляції процесів метаболізму та імунного захисту, суттєво порушується у клітинах крові підлітків з ожирінням як за нормальної, так і зниженої чутливості до інсуліну, але за резистентності до інсуліну зміни в експресії гена *DDX58* є істотно меншими, а інших генів — більшими, причому виявлені зміни в експресії генів *DDX58* та *IFI16* лише частково віддзеркалюють зміни в експресії цих генів у жировій тканині.

Ключові слова: ожиріння, резистентність до інсуліну, підлітки, чоловіки, експресія генів, *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16*, *AIM2*, *LEP*, лімфоцити, жирова тканина.

The expression of *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16*, and *AIM2* genes in obese adolescents and men with insulin resistance

D.O. Minchenko^{1,2}¹Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²Palladin Institute of Biochemistry National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Objective: To study the expression of genes encoded *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* and *AIM2* protein in lymphocytes of adolescents and adipose tissue of men in obesity associated with normal and impaired insulin sensitivity.

Materials and methods: For this study adolescents and adult men were divided into three groups: normal without obesity (control) and obese individuals with normal and impaired insulin sensitivity. RNA was extracted from lymphocytes and adipose tissue and the levels of *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16*, *AIM2* and *LEP* gene expression were studied using quantitative real-time polymerase chain reaction.

Results: It was shown that the expression level of *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* and *AIM2* genes was significantly increased in lymphocytes of obese adolescents with normal and impaired insulin sensitivity as compared to control group, but insulin resistance was associated to a lesser extent with change of *DDX58* gene expression and to a greater extent with change of other genes. At the same time, in adipose tissue of obese men the less noticeable changes in the induction of *DDX58* and *IFI16* genes were founded, but as for *IFIH1* and *AIM2* genes, their expression, on contrary, decreased. The level of *LEP* gene expression significantly increased in adipose tissue of obese men with normal and impaired insulin sensitivity. At the same time, no significant changes were found in the expression level of *IFRD* gene in the blood cells of obese adolescents with insulin resistance as compared to obese group with normal insulin sensitivity.

Conclusions: It was shown that the expression level of *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* and *AIM2* polyfunctional proteins, which participate in the metabolic regulation and immune response, is significantly disordered in blood cells in obese adolescents with normal and impaired insulin sensitivity and that insulin resistance in obesity is associated with significantly less changes in the expression level of *DDX58* gene and to a greater extent of other genes. The observed changes in the expression of *DDX58* and *IFI16* genes partly reflect the changes of these gene expressions in adipose tissue.

Keywords: obesity, insulin resistance, adolescents, men, gene expressions, *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16*, lymphocytes, adipose tissue.

Экспрессия генов *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* и *AIM2* у подростков и взрослых мужчин с ожирением и резистентностью к инсулину

Д.О. Минченко^{1,2}¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина²Институт биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины, г. Киев, Украина

Цель: изучить уровень экспрессии генов, кодирующих *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* и *AIM2*, в лимфоцитах подростков и жировой ткани взрослых мужчин при ожирении, как с нормальной, так и с нарушенной чувствительностью к инсулину.

Материалы и методы. Исследования проведены на трех группах подростков мужского пола и взрослых мужчин: без признаков ожирения (контроль) и с ожирением, которые имели как нормальную, так и нарушенную чувствительностью к инсулину. РНК выделяли из лимфоцитов и подкожной жировой ткани; уровень экспрессии генов *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16*, *AIM2* и *LEP* определяли методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Установлено, что уровень экспрессии генов *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* и *AIM2* существенно снижается в лимфоцитах крови подростков при ожирении и нормальной чувствительности к инсулину, так же как и при резистентности к инсулину по сравнению с контрольной группой, но при резистентности к инсулину в меньшей степени изменяется экспрессия гена *DDX58* и в большей степени — других генов. В жировой ткани мужчин при ожирении наблюдаются менее выраженные изменения в индукции экспрессии генов *DDX58* и *IFI16*, а экспрессия генов *IFI1* и *AIM2*, наоборот, снижается. Уровень экспрессии гена *LEP* существенно увеличивается в жировой ткани мужчин с ожирением, как при нормальной чувствительности к инсулину, так и при резистентности к нему.

Выводы. Показано, что уровень экспрессии генов полифункциональных протеинов *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* и *AIM2*, которые задействованы в многогранной регуляции процессов метаболизма, существенно нарушается в клетках крови подростков с ожирением, как с нормальной, так и сниженной чувствительностью к инсулину, но при резистентности к инсулину изменения в экспрессии гена *DDX58* существенно меньше, а других генов — больше, причём выявленные изменения в экспрессии генов *DDX58* и *IFI16* лишь частично отражают изменения в экспрессии этих генов в жировой ткани.

Ключевые слова: ожирение, резистентность к инсулину, подростки, мужчины, экспрессия генов, *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16*, *LEP*, лимфоциты, жировая ткань.

Вступ

Ожиріння з його метаболічними ускладненнями (резистентність до інсуліну і діабет 2 типу) є однією з найважливіших проблем сьогодення у всьому світі. Розвиток ожиріння супроводжується численними порушеннями метаболічних процесів у всьому організмі, у тому числі і в жировій тканині, причому ці порушення значною мірою віддзеркалюються у крові [2,4,15]. На молекулярному та клітинному рівнях були проведені дослідження, які чітко продемонстрували наявність взаємозв'язків між метаболічними порушеннями за ожиріння і його ускладненнями та дисрегуляцією ключових регуляторних механізмів шляхом змін в експресії великої кількості генів [5,8]. Ожиріння та його метаболічні ускладнення, як і багато інших захворювань, є результатом тісної взаємодії певних генетичних факторів і різноманітних зовнішніх чинників, хоча і дисрегуляція метаболізму, у свою чергу, може призводити до певних змін у функціонуванні регуляторних механізмів клітин на різних рівнях [6,7]. Відомо, що адипогенез, як і процеси транспорту та метаболізму глюкози і ліпідів, а також багато інших, включаючи процеси проліферації, контролюються сіткою регуляторних факторів, що тісно пов'язані між собою [6,7]. Раніше було показано, що за умов ожиріння без порушення толерантності до інсуліну у клітинах крові дітей посилюється експресія генів альдолази С та TIGAR, який є залежним від TP53 регулятором гліколізу та апоптозу, а з резистентністю до інсуліну за умов ожиріння асоціюються зміни в рівні експресії генів гліколізу *ENO1* та *ENO2* [1].

Відомо, що ріст жирової тканини є в центрі процесу ожиріння організму, і накопичення жиру викликає локальне хронічне запалення та дисрегуляцію адіпоцитокінів, що причетні до розвитку метаболічного синдрому, а це може призводити і до порушення експресії генів у клітинах крові [4,7]. У зв'язку з цим пізнання детальних молекулярних механізмів порушення процесів метаболізму на клітинному та системному рівнях сприятиме з'ясуванню як природи ожиріння, так і його метаболічних ускладнень, а також розробці нових стратегій лікування та профілактики цих захворювань.

Численні дані вказують на те, що ключові регуляторні ензими, рецептори та фактори, у тому числі і такі, як DDX58, IFI11, IFI16, AIM2 та LEP, є поліфункціональними, залежними від стресу протеїнами і контролюють

різні метаболічні шляхи та імунний захист, причому цілий ряд функцій виконують як у клітинах, так і поза ними, і причетні до канцерогенезу [2,6,7,9–11,14,16]. Так, DDX58 (DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 58), відомий ще як RIG1 (ген 1, що індукується ретиноєвою кислотою) або геліказа RIG1, має геліказну активність, розпізнає дволанцюгову вірусну РНК та індукує імунну відповідь шляхом індукції інтерферону і прозапальних цитокінів [9]. IFI11 (interferon induced with helicase C domain 1), відомий ще як MDA5 (melanoma differentiation associated protein-5), індукує імунну відповідь шляхом індукції інтерферону та прозапальних цитокінів, розпізнає одноланцюгову вірусну РНК, також має геліказну активність і модулює функцію TLR3, активує транскрипцію антивірусних генів, включаючи інтерферони, та задіяний у регуляції процесів проліферації і апоптозу деяких пухлинних клітин [16]. Протеїни IFI16 (interferon gamma inducible protein 16) та AIM2 (absent in melanoma 2) належать до родини IFI20X /IFI16 протеїнів і є важливими факторами регуляції багатьох ключових біологічних процесів, регулюючи білок-білкові взаємодії і транскрипцію, пригнічують проліферацію клітин, а IFI16 має здатність взаємодіяти з RB1 та TP53 і модулювати функцію TP53, але негативно регулює функцію AIM2 [11,14]. Лептин (*LEP*) є важливим регулятором не лише росту жирової тканини, він контролює різні сторони метаболізму, задіяний у різноманітних сигнальних шляхах, у тому числі у регуляції процесів проліферації. Відомо, що дисрегуляція лептину і його рецептора причетні до розвитку різних злоякісних пухлин переважно через сигнальний шлях JAK/STAT, який модулює сигналювання через PI3K/AKT3 та ERK1/2, експресію антиапоптотичних протеїнів, ангіогенних факторів, HIF1 і TGF β , а також IL6 [10]. Таким чином, усі ці гени мають певне значення не лише у канцерогенезі, але й у розвитку ожиріння [9–11,14,16].

Важливо відмітити, що характерною особливістю як ожиріння, так і асоційованої з ним резистентності до інсуліну, а також ряду інших патологічних станів, є порушення дозрівання протеїнів у ендоплазматичному ретикулумі і накопичення в ньому не згорнутих або неправильно згорнутих протеїнів, що отримало назву стресу ендоплазматичного ретикулуму [6]. Саме цей стрес є вагомим фактором виникнення резистентності до інсуліну, як і низки інших

метаболических нарушений за ожирения, поскольку за стресса эндоплазматического ретикулума нарушаются сигнальные пути от рецептора инсулина, причому він є чинником, що контролює експресію великої кількості генів, у тому числі і генів, що контролюють метаболізм глюкози, і пов'язує між собою ожиріння та його ускладнення [6,7,9]. Разом з тим, детальні молекулярні механізми участі різних генів у розвитку ожиріння та його ускладнень ще не зовсім з'ясовані і заслуговують на подальше детальне вивчення.

Метою даної роботи було вивчити рівень експресії генів, що кодують поліфункціональні протеїни DDX58, IFIH1, IFI16 та AIM2, які є залежними від інтерферону і причетні до імунного захисту та регуляції різних метаболічних процесів і канцерогенезу, у лімфоцитах крові підлітків та в жировій тканині дорослих чоловіків з ожирінням, як за нормальної, так і порушеної чутливості до інсуліну, порівняно з групою нормальних дітей і чоловіків для виявлення тих генів, зміна експресії яких може бути пов'язана як з розвитком ожиріння, так і резистентності до інсуліну.

Матеріал і методи досліджень

Дослідження проведені на дітях чоловічої статі віком біля 14 років, які були розділені на три групи (по сім у кожній групі). Перша контрольна група включала нормальних дітей без ознак ожиріння з індексом маси тіла (ІМТ) $18,7 \pm 0,12$ кг/м². До другої групи були відібрані підлітки, що мали ожиріння і нормальну чутливість до інсуліну, а ІМТ дорівнював $31,0 \pm 0,40$ кг/м². Третя група дітей мали ожиріння (ІМТ $34,2 \pm 2,39$ кг/м²) і характеризувалися резистентністю до інсуліну. Обстеження пацієнтів і отримання біологічного матеріалу було проведено в ДЗ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» з дотриманням усіх біотичних вимог. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду пацієнтів.

Встановлено, що ІМТ був значно більшим в обох групах дітей з ожирінням (+66 та +83%, відповідно для груп з нормальною чутливістю до інсуліну та з резистентністю до інсуліну; $P < 0,05$ в обох випадках) при порівнянні з контрольною групою дітей. Більше того, індекс резистентності до інсуліну був більшим у 3,7 разу ($P < 0,05$) у групі дітей з ожирінням і порушеною чутливістю до інсуліну порівняно з групою контрольних дітей та у 3,2 разу

($P < 0,05$) порівняно з групою дітей з ожирінням і нормальною чутливістю до інсуліну. Подібні результати були отримані і при дослідженні рівня інсуліну у крові натщесерце: відсутність істотних змін у дітей з ожирінням і нормальною чутливістю до інсуліну, але суттєве збільшення рівня інсуліну (у 3,3 разу; $P < 0,05$) у дітей, що мали ожиріння, ускладнене резистентністю до інсуліну, при порівнянні з контрольною групою дітей.

Були проведені також дослідження на жировій тканині, що була взята шляхом біопсії у дорослих чоловіків віком біля 45 років, розділених на три групи (по сім у кожній групі): контрольні (без ознак ожиріння та з ІМТ $23 \pm 1,4$ кг/м²), з ожирінням (ІМТ $32 \pm 1,4$ кг/м²) та з ожирінням і резистентністю до інсуліну (ІМТ $33 \pm 2,4$ кг/м²). Обстеження пацієнтів і отримання біологічного матеріалу було проведено в Інституті експериментальної ендокринології Словацької академії наук з дотриманням усіх біотичних вимог під керівництвом директора інституту проф. І. Klimes. Клінічна характеристика пацієнтів, отримання та аналіз РНК були описані раніше [15].

Із крові підлітків виділяли лімфоцити, а із них — РНК за допомогою реагенту Trisol (Invitrogen, США), як було описано раніше [3]. Концентрацію та спектральні характеристики отриманих препаратів РНК визначали на спектрофотометрі NanoDrop Spectrophotometer ND1000 (PEQLAB, Biotechnologie GmbH). Експресію генів *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16*, *AIM2* та *LEP*, а також бета-актину, як контрольного гена, досліджували методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі, яку проводили на апаратах The 7900 HT Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems) та RotorGene RG-3000 (Corbett Research, Німеччина), використовуючи для проведення реакції Absolute QPCR SYBR-Green Mix (Thermo Scientific, Великобританія) та пари специфічних для кожного гена праймерів, які були отримані із компанії Sigma-Aldrich, США. Для синтезу комплементарної ДНК (кДНК) використовували тотальну РНК із клітин крові як матрицю та набір QuantiTect Reverse Transcription (QIAGEN, Німеччина), у якому передбачено етап, що забезпечує елімінацію можливих залишків геномної ДНК.

Дослідження експресії мРНК *DDX58* (DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 58), відомого ще як RIG-I (retinoic acid-inducible gene 1 protein) або RNA helicase

(RIG-I), проводили із такими праймерами: 5'-CAGACAAGGAAACTGGCCC-3' — прямий та 5'-GCAGGCAAAGCAAGCTCTAA-3' — зворотний (GenBank NM_014314), IFI1 (interferon induced with helicase C domain 1), відомого ще як melanoma differentiation associated protein-5 (MDA5), — прямий 5'-AGTAGGAGTCAAAGCCCACC-3' і зворотний 5'-GAACCACTGTGAGCAACCAG; -3' (GenBank NM_022168), IFI16 (interferon gamma inducible protein 16) — прямий 5'-CATCAACACCAAGCAGCAGT-3' та зворотний 5'-TCTTCTGCTCTTTGGGCTCA-3' (GenBank NM_005531), AIM2 (absent in melanoma 2), відомого ще як PYHIN4, — 5'-CGGTGTCTGCAGTGATGAAG-3' — прямий та 5'-GGAGAGACTTTTGGTGCAGC-3' — зворотний (GenBank NM_004833) та LEP (leptin) — прямий 5'-A-3' і зворотний 5'-G-3' (GenBank NM_00). Відносну кількість транскриптів досліджених генів нормалізували за рівнем експресії бета-актину (ACTB), для ампліфікації якого використовували наступні праймери: прямий — 5'-GGACTTCGAGCAAGAGATGG-3' та зворотний — 5'-AGCACTGTGTTGGCGTACAG-3', і результати представляли у відсотках від контролю (100%) як $M \pm m$. Аналіз результатів проводили за допомогою спеціальної комп'ютерної програми Differential expression calculator, а статистичний аналіз — як описано раніше [12].

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження з вивчення експресії генів, що кодують DDX58, IFI1, IFI16 та AIM2, у лейкоцитах крові підлітків та жировій тканині дорослих чоловіків з ожирінням, які мали як нормальну, так і порушену чутливість до інсуліну, а також LEP у жировій тканині, проводилися з метою виявлення можливих молекулярних механізмів розвитку метаболічних ускладнень ожиріння, пов'язаних з порушенням чутливості до інсуліну. Із даних, наведених на рис. 1А, видно, що рівень експресії мРНК DDX58 збільшується на 285%, а мРНК IFI1 теж збільшується, але в меншій мірі (+162%) у лейкоцитах підлітків за умов ожиріння з нормальною чутливістю до інсуліну порівняно з контрольною групою. Водночас порушення чутливості до інсуліну на фоні ожиріння асоціюється з менш виразними змінами у рівні експресії мРНК DDX58 (+133%) порівняно з контрольною групою підлітків та більш виразними змінами в експресії мРНК IFI1 (+210%). На рис. 1Б

наведені дані стосовно експресії мРНК DDX58 та IFI1, із яких видно, що у жировій тканині дорослих чоловіків з ожирінням, які мали нормальну чутливість до інсуліну, рівень експресії мРНК DDX58 також збільшується, але лише на 17%, а мРНК IFI1, навпаки, знижується (-12%). Розвиток резистентності до інсуліну у чоловіків з ожирінням знижує рівень експресії мРНК DDX58 до контрольного рівня і не змінює істотно рівень мРНК IFI1.

Результати дослідження рівня експресії мРНК IFI16, що кодує синтез протеїну, який

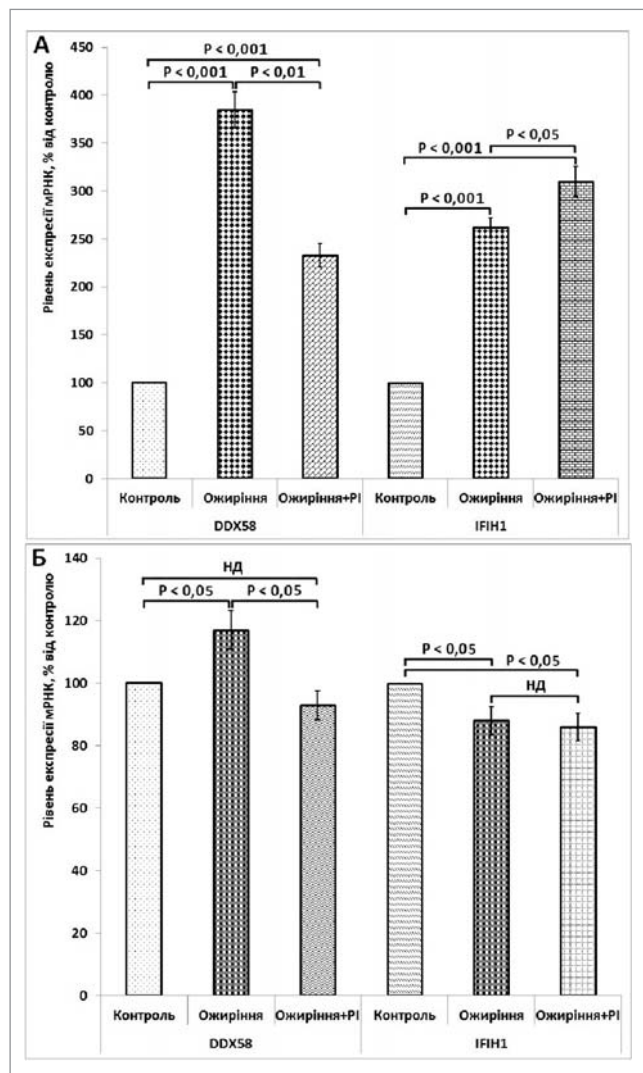


Рис. 1. Відносний рівень експресії генів мРНК DDX58 (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 58), відомого ще як RIG1 (retinoic acid-inducible gene 1 protein), та IFI1 (interferon induced with helicase C domain 1), відомого ще як MDA5 (melanoma differentiation associated protein-5), у лейкоцитах крові підлітків (А) та у жировій тканині дорослих чоловіків (Б) з ожирінням без порушення чутливості до інсуліну (Ожиріння), а також з ожирінням, ускладненим резистентністю до інсуліну (Ожиріння + PI), за даними кількісної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. Контролем слугувала група підлітків та дорослих чоловіків без ознак ожиріння (Контроль). Величину експресії цих генів нормалізували по експресії бета-актину, причому рівень експресії досліджених генів у контролі був прийнятим за 100%; $n=6-7$

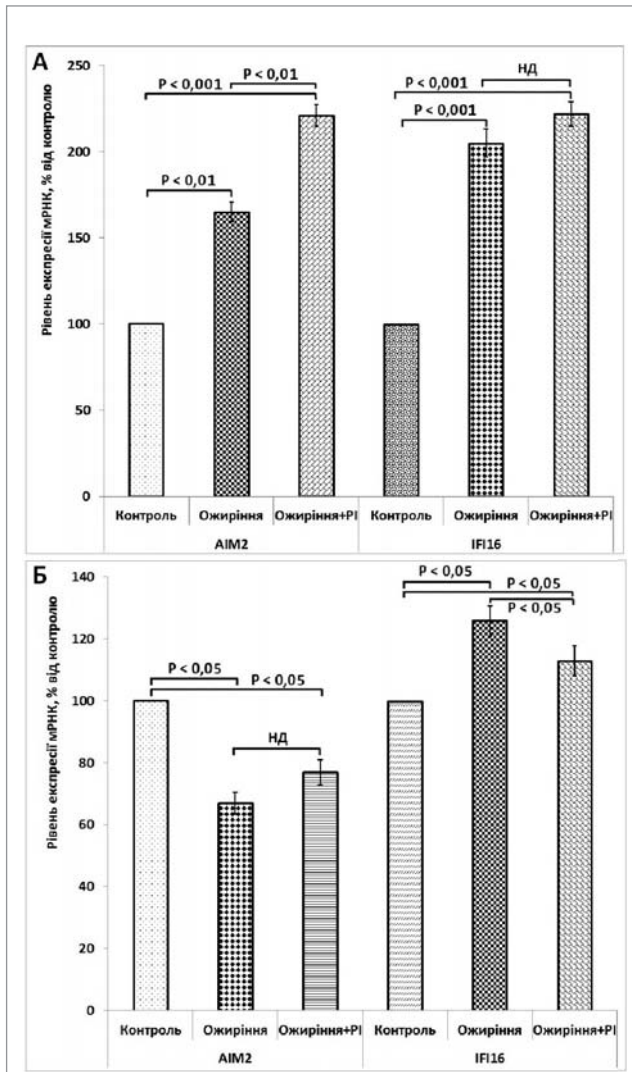


Рис. 2. Відносний рівень експресії генів мРНК AIM2 (absent in melanoma 2) та IFI16 (interferon gamma inducible protein 16) у лейкоцитах крові підлітків (А) та у жировій тканині дорослих чоловіків (Б) з ожирінням без порушення чутливості до інсуліну (Ожиріння), а також з ожирінням, ускладненим резистентністю до інсуліну (Ожиріння + PI), за даними кількісної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. Контролем слугувала група підлітків та дорослих чоловіків без ознак ожиріння (контроль). Величину експресії цих генів нормалізували за експресією бета-актину, причому рівень експресії досліджених генів у контролі був прийнятим за 100%; $n=6-7$

індукується інтерфероном гамма, та AIM2 (absent in melanoma 2) представлені у клітинах крові підлітків за умов ожиріння з нормальною чутливістю до інсуліну (рис. 2). Як видно з цих даних (рис. 2А), рівень експресії мРНК AIM2 у лімфоцитах підлітків за умов ожиріння без порушення чутливості до інсуліну істотно підвищувався (+65%) при порівнянні з контрольною групою, але розвиток резистентності до інсуліну значно збільшував рівень експресії цього гена порівняно як з контрольною групою (+121%), так і з групою підлітків з ожирінням і нормальною чутливістю до інсуліну (+34%).

Дослідження експресії мРНК IFI16 показало, що за ожиріння з нормальною чутливістю до інсуліну рівень експресії цієї мРНК збільшується майже вдвічі (+105%), а у підлітків з ожирінням, ускладненим резистентністю до інсуліну, виявлено ще більше підвищення рівня експресії мРНК IFI16 (+138%; рис. 2А). Разом з тим, у жировій тканині дорослих чоловіків з ожирінням без порушення резистентності до інсуліну спостерігалось значно менше підвищення рівня експресії мРНК IFI16 (+26%) і ще менше (+13%) за наявності резистентності до інсуліну у пацієнтів з ожирінням (рис. 2Б). Водночас, рівень експресії мРНК AIM2 істотно знижувався (-33%) у жировій тканині дорослих чоловіків з ожирінням без порушення резистентності до інсуліну, а за ожиріння, ускладненого резистентністю до інсуліну, виявлено дещо менші зміни (-23%) (рис. 2Б). Дослідження рівня експресії мРНК лептину (LEP) показало різке підвищення рівня цієї мРНК у жировій тканині дорослих чоловіків з ожирінням, як без порушення резистентності до інсуліну (+279±14,1%), так і за ожиріння, ускладненого резистентністю до інсуліну (221±13,5%), порівняно з контролем (100%); дані не представлені на рисунках).

Таким чином, у лімфоцитах крові групи підлітків, що мали ожиріння без резистентності до інсуліну, істотно збільшувався рівень експресії генів *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* та *AIM2*, що свідчить про можливий внесок досліджених генів у розвиток ожиріння, і це узгоджується з даними інших авторів про участь протеїнів, які кодуються цими генами, у регуляції численних процесів у клітинах не лише в нормі, але й за різноманітних патологій, включаючи ожиріння, діабет 2 типу та канцерогенез [9,11,14,16]. Так, Tsuchihara та співавт. [13] показали, що ожиріння, яке спостерігається у SNARK нокаутних мишей, асоціюється з метаболічним синдромом і схильністю до утворення злоякісних пухлин. Таким чином, отримані нами дані про посилену експресію генів, які причетні до розвитку локального хронічного запалення та дисрегуляції адіпоцитокінів за умов ожиріння, можуть зробити внесок, пов'язуючи ожиріння із канцерогенезом. Водночас зміни в експресії цих генів у жировій тканині чоловіків з ожирінням лише частково збігаються зі змінами експресії генів *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* та *AIM2* у лімфоцитах підлітків. За умов розвитку резистентності до інсуліну на тлі ожиріння

спостерігається подальша дисрегуляція експресії усіх цих генів у лімфоцитах крові при порівнянні з групою підлітків, які мали ожиріння з нормальною чутливістю до інсуліну, що, можливо, свідчить про залежність експресії цих генів, як і проліферативних процесів, від ефективності дії інсуліну, що є важливим фактором росту і метаболізму [2,7]. Таким чином, усі ці гени причетні як до розвитку локального хронічного запалення та дисрегуляції адіпоцитокінів за умов ожиріння, так і до канцерогенезу, пов'язуючи ожиріння із канцерогенезом [9-11,14,16]. Більше того, зміни в рівні експресії генів *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* та *AIM2* можуть бути чутливими маркерами порушення імунного захисту у підлітків з ожирінням та його ускладненням, резистентністю до інсуліну.

Висновки:

1. Встановлено, що рівень експресії генів *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* та *AIM2* істотно збільшується у лейкоцитах крові підлітків з ожирінням і нормальною чутливістю до інсуліну порівняно з контрольною групою, так само як і за резистентності до інсуліну порівняно з контрольною групою.

2. Розвиток резистентності до інсуліну за умов ожиріння призводить до подальшого збільшення рівня експресії генів *IFIH1*, *IFI16* та *AIM2* і до зниження рівня експресії гена *DDX58* у лімфоцитах крові підлітків при порівнянні з групою дітей, що мали ожиріння і нормальну чутливість до інсуліну.

3. Показано, що у жировій тканині чоловіків за ожиріння спостерігаються менш виразні зміни в індукції експресії генів *DDX58* та *IFI16*, а експресія генів *IFIH1* та *AIM2*, навпаки, зменшується, але рівень експресії гена *LEP* значно збільшується у жировій тканині чоловіків з ожирінням, як за нормальної чутливості до інсуліну, так і за резистентності до нього.

4. Отримані результати свідчать про те, що у лімфоцитах крові підлітків та жировій тканині дорослих чоловіків за умов ожиріння порушується експресія групи генів, які задіяні у багатогранній регуляції імунного захисту та канцерогенезу, і можуть бути чутливими маркерами порушення імунного захисту у підлітків з ожирінням та його ускладненням, резистентністю до інсуліну.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Експресія генів *ALDOC*, *TIGAR*, *ENO1* та *ENO2* у крові дітей чоловічої статі з ожирінням, ускладненим резистентністю до інсуліну / Тяжка О.В., Мінченко Д.О., Моляк О.С. [и др.] // Сучасна педіатрія. — 2014. — №6 (62). — С. 112—115.
2. Мінченко Д.О. Молекулярні основи розвитку ожиріння та його метаболічних ускладнень у дітей / Д.О. Мінченко // Сучасна педіатрія. — 2015. — №2(66). — С. 109—112.
3. Сіальованість глікопротеїнів плазматичної мембрани лімфоцитів людини і експресія *NEU1* та *ST6GAL1* мРНК за еритремії / Маслак Г.С., Костюк О., Мінченко Д.О. [та ін.] // Фізіол. журн. — 2014. — Т.60, №5. — С. 14—22.
4. A pilot investigation of visceral fat adiposity and gene expression profile in peripheral blood cells / Yamaoka M., Maeda N., Nakamura S. [et al.] // PLoS One. — 2012. — Vol.7, №10. — P. e47377.
5. Adipose hypothermia in obesity and its association with period homolog 1, insulin sensitivity, and inflammation in fat / Yamaoka M., Maeda N., Takayama Y. [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol.9, №11. — P. e112813.
6. Endoplasmic reticulum and the unfolded protein response: dynamics and metabolic integration / Bravo R., Parra V, Gatica D. [et al.] // Int. Rev. Cell. Mol. Biol. — 2013. — Vol. 301. — P. 215—290.
7. Han J. Measurement of the unfolded protein response to investigate its role in adipogenesis and obesity / J. Han, R.J. Kaufman // Methods Enzymol. — 2014. — Vol.538. — P. 135—150.
8. Impairment of peripheral circadian clocks precedes metabolic abnormalities in ob/ob mice / Ando H., Kumazaki M., Motosugi Y. [et al.] // Endocrinology. — 2011. — Vol.152, №4. — P. 1347—1354.
9. Innate immunity at mucosal surfaces: the IRE1-RIDD-RIG-I pathway / Lencer W.I., DeLuca H., Grey M.J., Cho J.A. // Trends Immunol. — 2015. — Vol.36, №7. — P. 401—409.
10. Leptin and cancer: Pathogenesis and modulation / Dutta D., Ghosh S., Pandit K. [et al.] // Indian J. Endocrinol. Metab. — 2012. — Vol.6(Suppl. 3). — P. 596—600.
11. Mechanisms and pathways of innate immune activation and regulation in health and cancer / Cui J., Chen Y., Wang H.Y., Wang R.F. // Hum Vaccin Immunother. — 2014. — Vol.10, №11. — P. 3270—3285.
12. Oxidized phospholipids stimulate angiogenesis via induction of VEGF, IL-8, COX-2 and ADAMTS-1 metalloprotease, implicating a novel role for lipid oxidation in progression and destabilization of atherosclerotic lesions / Bochkov V.N., Philippova M., Oskolkova O. [et al.] // Circ. Res. — 2006. — Vol.99, №8. — P. 900—908.
13. Susceptibility of Snark-deficient mice to azoxymethane-induced colorectal tumorigenesis and the formation of aberrant crypt foci / Tsuchihara K., Ogura T., Fujioka R. [et al.] // Cancer Sci. — 2008. — Vol.99, №4. — P. 677—682.
14. The AIM2-like Receptors Are Dispensable for the Interferon Response to Intracellular DNA / Gray E.E., Winship D., Snyder J.M. [et al.] // Immunity. — 2016. — Vol.45, №2. — P. 255—266.
15. The expression of TIMP1, TIMP2, VCAN, SPARC, CLEC3B and E2F1 in subcutaneous adipose tissue of obese males and glucose intolerance / Minchenko D., Ratushna O., Bashta Y. [et al.] // CellBio. — 2013. — Vol.2, №2. — P. 25—33.
15. The role of interferon induced with helicase C domain 1 (IFIH1) in the development of type 1 diabetes mellitus / Bouzas A.P., Oliveira Fdos S., Canani L.H., Crispim D. // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. — 2013. — Vol.57, №9. — P. 667—676.

Сведения об авторах:

Минченко Дмитрий Александрович — к.мед.н., доц. каф. педиатрии № 1 НМУ имени А.А. Богомольца.
Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8-а; тел. (044) 465-17-89.

Статья поступила в редакцию 29.05.2017 г.

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011*

*Michael Harris¹, Julia Clark², Nicky Coote³, Penny Fletcher⁴,
Anthony Harnden⁵, Michael McKean⁶, Anne Thomson¹,*

On behalf of the British Thoracic Society Standards of Care Committee

¹Oxford Children's Hospital, The John Radcliffe, Headington, Oxford, UK

²Department of Paediatric Immunology and Infectious Diseases, Old COPD, Great North Children's Hospital, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, UK

³Children's Ambulatory Unit, Hammersmith Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK

⁴Pharmacy Department, Imperial College Healthcare NHS Trust, St Mary's Hospital, London, UK

⁵Department of Primary Health Care, University of Oxford, Headington, Oxford, UK

⁶Department of Paediatric Respiratory Medicine, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, UK

Additional appendices are published online only. To view these files please visit the journal online (<http://thorax.bmj.com>).

Thorax 2011;66:ii1-eii23. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200598

Received 10 June 2011

Accepted 16 June 2011

BMJ Journals October 2011 Volume 66 Supplement 2

Abstract. The British Thoracic Society first published management guidelines for community acquired pneumonia in children in 2002 and covered available evidence to early 2000. These updated guidelines represent a review of new evidence since then and consensus clinical opinion where evidence was not found. This document incorporates material from the 2002 guidelines and supersedes the previous guideline document.

Synopsis of recommendations

Clinical features

- ▶ Bacterial pneumonia should be considered in children when there is persistent or repetitive fever $>38.58^{\circ}\text{C}$ together with chest recession and a raised respiratory rate. [D]

Investigations

- ▶ Chest radiography should not be considered a routine investigation in children thought to have community acquired pneumonia (CAP). [A-]
- ▶ Children with signs and symptoms of pneumonia who are not admitted to hospital should not have a chest x-ray. [A-]
- ▶ A lateral x-ray should not be performed routinely. [B-]
- ▶ Acute phase reactants are not of clinical utility in distinguishing viral from bacterial infections and should not be tested routinely. [A-]
- ▶ C reactive protein is not useful in the management of uncomplicated pneumonia and should not be measured routinely. [A+]
- ▶ Microbiological diagnosis should be attempted in children with severe pneumonia sufficient to require paediatric intensive care

admission, or those with complications of CAP. [C]

- ▶ Microbiological investigations should not be considered routinely in those with milder disease or those treated in the community. [C]
- ▶ Microbiological methods used should include:
 - Blood culture. [C]
 - Nasopharyngeal secretions and/or nasal swabs for viral detection by PCR and/or immunofluorescence. [C]
 - Acute and convalescent serology for respiratory viruses, Mycoplasma and Chlamydia. [B+]
 - If present, pleural fluid should be sent for microscopy, culture, pneumococcal antigen detection and/or PCR. [C]
 - Urinary pneumococcal antigen detection should not be done in young children. [C]

Severity assessment

- ▶ For a child in the community, re-consultation to the general practitioner with persistent fever or parental concern about persistent fever should prompt consideration of CAP. [D]
- ▶ Children with CAP in the community or in hospital should be reassessed if symptoms persist and/or they are not responding to treatment. [D]

*Адаптированный перевод читайте в №8.

- ▶ Children who have oxygen saturations <92% should be referred to hospital for assessment and management. [B+]
- ▶ Auscultation revealing absent breath sounds with a dull percussion note should raise the possibility of a pneumonia complicated by effusion and should trigger a referral to hospital. [B-]
- ▶ A child in hospital should be reassessed medically if there is persistence of fever 48 h after initiation of treatment, increased work of breathing or if the child is becoming distressed or agitated. [D]

General management

- ▶ Families of children who are well enough to be cared for at home should be given information on managing fever, preventing dehydration and identifying any deterioration. [D]
- ▶ Patients whose oxygen saturation is >92% while breathing air should be treated with oxygen given by nasal cannulae, high flow delivery device, head box or face mask to maintain oxygen saturation >92%. [B]
- ▶ Nasogastric tubes may compromise breathing and should therefore be avoided in severely ill children and especially in infants with small nasal passages. If use cannot be avoided, the smallest tube should be passed down the smallest nostril. [D]
- ▶ Plasma sodium, potassium, urea and/or creatinine should be measured at baseline and at least daily when on intravenous fluids. [C]
- ▶ Chest physiotherapy is not beneficial and should not be performed in children with pneumonia. [A-]

Antibiotic management

- ▶ All children with a clear clinical diagnosis of pneumonia should receive antibiotics as bacterial and viral pneumonia cannot reliably be distinguished from each other. [C]
- ▶ Children aged <2 years presenting with mild symptoms of lower respiratory tract infection do not usually have pneumonia and need not be treated with antibiotics but should be reviewed if symptoms persist. A history of conjugate pneumococcal vaccination gives greater confidence to this decision. [C]
- ▶ Amoxicillin is recommended as first choice for oral antibiotic therapy in all children because it is effective against the majority of pathogens which cause CAP in this group, is well tolerated and cheap. Alternatives are co-amoxiclav, cefaclor, erythromycin, azithromycin and clarithromycin. [B]

- ▶ Macrolide antibiotics may be added at any age if there is no response to first-line empirical therapy. [D]
- ▶ Macrolide antibiotics should be used if either mycoplasma or chlamydia pneumonia is suspected or in very severe disease. [D]
- ▶ In pneumonia associated with influenza, co-amoxiclav is recommended. [D]
- ▶ Antibiotics administered orally are safe and effective for children presenting with even severe CAP and are recommended. [A+]
- ▶ Intravenous antibiotics should be used in the treatment of pneumonia in children when the child is unable to tolerate oral fluids or absorb oral antibiotics (eg, because of vomiting) or presents with signs of septicaemia or complicated pneumonia. [D]
- ▶ Recommended intravenous antibiotics for severe pneumonia include amoxicillin, co-amoxiclav, cefuroxime and cefotaxime or ceftriaxone. These can be rationalised if a microbiological diagnosis is made. [D]
- ▶ In a patient who is receiving intravenous antibiotic therapy for the treatment of CAP, oral treatment should be considered if there is clear evidence of improvement. [D]

Complications

- ▶ If a child remains feverish or unwell 48 h after treatment has commenced, re-evaluation should be performed with consideration given to possible complications. [D]
- ▶ Children with severe pneumonia, empyema and lung abscesses should be followed up after discharge until they have recovered completely and their chest x-ray has returned to near normal. [D]

Follow-up

- ▶ Follow-up radiography is not required in those who were previously healthy and who are recovering well, but should be considered in those with a round pneumonia, collapse or persisting symptoms. [B+]

1. Introduction and methods

The British Thoracic Society (BTS) first published management guidelines for community acquired pneumonia (CAP) in children in 2002 and covered available evidence to early 2000. These updated guidelines represent a review of new evidence since then and consensus clinical opinion where evidence was not found. As before, these guidelines have been produced in parallel with those produced for adults, which have also

been updated. This document incorporates material from the 2002 guidelines and supersedes the previous guideline document.

CAP can be defined clinically as the presence of signs and symptoms of pneumonia in a previously healthy child due to an infection which has been acquired outside hospital. In developed countries this can be verified by the radiological finding of consolidation. In the developing world a more practical term acute lower respiratory tract infection is preferred, reflecting the difficulties in obtaining an x-ray.

Ideally, the definition would include the isolation of a responsible organism. However, it is apparent from many studies that a pathogen is not identified in a significant proportion of cases that otherwise meet the clinical definition (see Section 3). As it is assumed that CAP is caused by infection, the presumption is that current techniques have insufficient sensitivity to detect all relevant pathogens. Treatment guidelines therefore have to assume that, where pathogens are isolated, they represent all likely pathogens. There is a clear need for better diagnostic methods.

In creating guidelines it is necessary to assess all available evidence with consideration of the quality of that evidence. This we have endeavoured to do. We have then produced a combination of evidence statements and recommendations about management based on the available evidence, supplemented by consensus clinical opinion where no relevant evidence was found.

The guideline is framed in each chapter as a list of key questions that are then explored and discussed. These questions were set based upon previous guidelines and those raised in the adult CAP guideline.

Methods of guideline development

Scope of guidelines

These guidelines address the management of CAP in infants and children in the UK. They do not include neonates, infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis or children with upper respiratory tract infection, mild fever and wheeze. The specific management of children with pre-existing respiratory disease or that of opportunistic pneumonias in immunosuppressed children is not addressed.

Guideline development group

The guideline development group was set up by the BTS Standards of Care Committee and comprised two paediatricians with a special interest in respiratory disease, a paediatrician with a special interest in paediatric infectious diseases, a general paediatrician with a special interest in ambulatory paediatrics, a specialist trainee in paediatrics, a general practitioner with an interest in childhood

infection and a paediatric pharmacist. An information specialist developed the search strategy and ran the searches. No external funding was obtained to support the development of the guidelines.

Identification of evidence

A search strategy was developed by an information specialist from the Centre for Reviews and Dissemination in York (part of the National Institute for Health Research). The Search strategy and the results are shown in appendix 1 in the online supplement.

The Cochrane Library (DARE and Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE and EMBASE were searched from 2000 onwards. There were some technical changes made to the original search strategies to reduce the chances of missing studies: a single search strategy was used rather than separate strategies for each subject. Studies were limited to English language in view of the limitations on time and resources.

Two thousand and seventy-six studies were identified by the searches, which were rerun in July 2010. The updated search identified a further 511 titles.

Assessing the literature

Initial review of the 2076 titles and abstracts was undertaken by one reviewer, screening for relevance. This was repeated after the second search by another reviewer. The relevant titles and abstracts were grouped by subject matter with many papers being relevant for more than one subject area.

Two reviewers then assessed the studies for inclusion. Studies from countries where the populations or clinical practices were very different from the UK were excluded unless they addressed questions that could be generalised to the UK (such as clinical assessment). Any differences of opinion were settled by a third party. The studies were appraised using the Cochrane data extraction template (see appendix 2 in online supplement).

Any guideline statements made were graded using the same table as that used by the group developing the adult guidelines (table 1).¹ First, each paper was given an evidence level (Ia to IVb) by the authors of each chapter. Then, at the end of each chapter when evidence statements were collated, a summative evidence level was attached to each statement depending on the level of evidence underpinning that statement. Finally, each recommendation was graded (A to D) based upon a considered judgement of the body of evidence.

Review of the guideline. The guideline is due for review in 3 years from the date of publication.

Table 1

Brief description of the generic levels of evidence and guideline statement grades used

Evidence level	Definition	Guideline statement grade
Ia	A good recent systematic review of studies designed to answer the question of interest	A+
Ib	One or more rigorous studies designed to answer the question, but not formally combined	A-
II	One or more prospective clinical studies which illuminate, but do not rigorously answer, the question	B+
III	One or more retrospective clinical studies which illuminate, but do not rigorously answer, the question	B-
IVa	Formal combination of expert views	C
IVb	Other information	D

Provenance and peer review. The draft guideline was made available online for public consultation (January/February 2011). The draft guideline was reviewed by the BTS Standards of Care Committee (July 2010/March 2011).

2. Incidence and economic consequences

2.1 How common is CAP in children in the community and in hospital?

Two recent European papers give incidence rates for CAP in children seen in hospital (table 2) which are lower than those reported previously from the 1980s in Finland.²[Ib]

A prospective population-based study of 278 Norwegian children aged <16 years seen in hospital with pneumonia (temperature, clinical signs

and chest x-ray infiltrate in previously well child) from 2003 to 2005 in Oslo gave population incidence rates per 10 000 of 14.7 in children aged 0–16 years, 32.8 in those aged 0–5 years and 42.1 in those aged 0–2 years.³[III]

UK data for children seen at hospital with pneumonia (clinical findings and chest x-ray) in 2001–2 (n=750) from a prospective population-based study in 13 hospitals in the north of England are remarkably similar with overall incidence rates of 14.4 per 10 000 in children aged 0–16 years per annum and 33.8 for those aged <5 years. Rates of those admitted to hospital were less at 12.2 (11.3–13.2) in children aged 0–16 years and 28.7 (26.2–31.4) in those aged 0–5 years.⁴[III]

A population-based study performed in Kiel, Germany from 1996 to 2000 of children (n=514) with severe (ie, hospitalised) pneumonia (clinical

Table 2

Incidence per 10 000 population

Country	Disease	Definition of pneumonia	Age 0–1 year (95% CI)	Age 0–2 years (95% CI)	Age 0–3 years (95% CI)	Age 0–5 years (95% CI)	Age 0–16 years (95% CI)
Whole population data							
Norway	Pneumonia	Signs and CXR		42.1 (32 to 52.3)		32.8 (26.8 to 38.8)	14.7 (12.2 to 17.1)
UK	Pneumonia	Signs and CXR				33.8 (31.1 to 36.7)	14.4 (13.4 to 15.4)
Germany (PRI.DE)	Pneumonia	Clinical including comorbidity			137		
Germany (Schleswig-Holstein)	Pneumonia	Clinical by parental interview	181.1			150.1	
Admitted to hospital							
UK	Pneumonia	Signs and CXR				28.7 (26.2 to 31.4)	12.2 (11.3 to 13.2)
Germany (Kiel)	Pneumonia and bronchiolitis	Signs and CXR including comorbidity	111.3			65.8	30
Germany (PRI.DE)	Pneumonia	Clinical including comorbidity			107		
USA	All-cause pneumonia	Coding including comorbidity		129.6			

CXR, chest x-ray.

assessment plus chest x-ray in 96.1%) included children with comorbidities (22.8%) and almost certainly what in the UK would be called bronchiolitis.^{5[II]} The overall incidence per 10 000 was 30 in children aged 0–16 years, 65.8 in those aged 0–5 years and 111.3 in those aged 0–1 year. A series of retrospective population-based cohort studies from the same Schleswig-Holstein area of Germany conducted in 1999–2001 from parental interviews at school entry permitted the calculation of population-based incidence of all CAP diagnosed by physician as 181.1/10 000 in children aged 0–1 year and 150.5/10 000 in those aged 0–5 years.^{6[III]}

Further estimates of pneumonia incidence can be obtained from the PRI.DE (Paediatric Respiratory Infection in Germany) study.^{7[II]} This prospective cohort study was designed to represent the German population of children aged <3 years and included children with lower respiratory tract infection (including pneumonia, wheeze, bronchitis, bronchiolitis and croup) presenting to primary or secondary care from 1999 to 2001. A total of 2386 children were seen as outpatients (2870/10 000 population, 95% CI 2770 to 2970) and 114 were given a clinical diagnosis of pneumonia (137/10 000). In addition, 2924 inpatients (294/10 000 population, 95% CI 284 to 304) were included in the study with 1004 given a clinical diagnosis of pneumonia (101/10 000).

The incidence of all-cause and pneumococcal pneumonia in children aged <2 years and pneumococcal pneumonia in children aged 2–4 years decreased in the USA after pneumococcal vaccination (PCV) became universal.^{8[III]} In the UK, admission rates for childhood pneumonia decreased by 19% between 2006 and 2008 to 10.79/10 000 following the introduction of conjugate pneumococcal vaccine (PCV7) to the national childhood immunisation programme.^{9[III]}

2.2 Are there pathogen-specific incidence rates?

As discussed in Section 3, determining the aetiology of pneumonia is critically dependent on the thoroughness of the search and the methods used. Recently there have been attempts to estimate the contribution of pneumococcal disease. Data from an enhanced surveillance system for laboratory-confirmed invasive pneumococcal disease (IPD) in England and Wales from 1996 to 2000, together with hospital episode statistics for codes related to pneumonia or pneumococcal disease and data from weekly Royal College of General Practitioner returns, were examined.^{7[II]} Age-specific incidence rates per 100 000 population were calculated for non-meningitis confirmed IPD and ranged from 59.7 in infants aged <1 month to 0.8 in children aged 10–14 years (table 3). These rates are lower than the pre-conjugate vaccine data on hospital admissions coded for pneumonia with pneumococcal disease from the USA.^{9[III]}

2.3 Are there any known risk factors?

In the UK study,^{4[II]} boys had higher incidence rates at all ages. Severe disease as assessed by the BTS management guidelines published in 2002 was significantly more likely in children aged <5 years (19.4 (95% CI 17.4 to 21.7)/10 000 per year; OR 1.5, 95% CI 1.07 to 2.11) and in those born at 24–28 weeks gestation compared with those born at >37 weeks (OR 4.02, 95% CI 1.16 to 13.85).

When based on the pattern of changes on the chest x-ray (defined as patchy, lobar or perihilar), patchy pneumonic changes were more common in those aged <5 years (18.7/10 000) than lobar (5.6/10 000) and perihilar changes (7.2/10 000) while, in those aged 5–15 years, the rates of patchy, lobar and perihilar changes were 2.7/10 000, 0.9/10 000 and 0.5/10 000, respectively. Overall, lobar pneumonia accounted for only 17.6% of all cases.

The use of gastric acid inhibitors is associated with an increased risk of pneumonia in adults.

Table 3

Incidence rate per 100 000 population

Age group	Pneumococcal sepsis and pneumonia (UK)	CI	Pneumococcal pneumonia (USA)
>1 month	59.7	50.8 to 64.8	
1–11 months	23.4	21.7 to 25.2	
0–2 years			26.2
1–4 years	9.9		9.4 to 10.4
2–4 years			27.2
5–9 years	1.8	1.6 to 2	
5–17 years			3.5
10–14 years	0.8		0.7 to 1

A single study has suggested this may also be true in children.^{10[III]}

2.3 Are there any known risk factors?

In the UK study,^{4[III]} boys had higher incidence rates at all ages. Severe disease as assessed by the BTS management guidelines published in 2002 was significantly more likely in children aged <5 years (19.4 (95% CI 17.4 to 21.7)/10 000 per year; OR 1.5, 95% CI 1.07 to 2.11) and in those born at 24–28 weeks gestation compared with those born at >37 weeks (OR 4.02, 95% CI 1.16 to 13.85).

When based on the pattern of changes on the chest x-ray (defined as patchy, lobar or perihilar), patchy pneumonic changes were more common in those aged <5 years (18.7/10 000) than lobar (5.6/10 000) and perihilar changes (7.2/10 000) while, in those aged 5–15 years, the rates of patchy, lobar and perihilar changes were 2.7/10 000, 0.9/10 000 and 0.5/10 000, respectively. Overall, lobar pneumonia accounted for only 17.6% of all cases.

The use of gastric acid inhibitors is associated with an increased risk of pneumonia in adults. A single study has suggested this may also be true in children.^{10[III]}

2.3.1 What is the effect of seasonality?

A marked seasonal pattern with winter preponderance was seen for laboratory-reported IPD and hospital admissions due to confirmed pneumococcal infection. December and January showed a peak 3–5 times higher than August.^{11[III]} Senstad et al also reported a low incidence of hospital CAP in summer and a peak in January.^{3[III]} There is marked seasonal variation in viral infections such as respiratory syncytial virus (RSV), influenza and parainfluenza 1+2.^{11[III]12[III]13[III]} Parainfluenza 3, however, is found throughout the year.^{7[III]}

Mycoplasma infection occurs in clusters but has no clear seasonality.

2.4 What are the economic consequences of CAP in children?

A number of recent studies have examined the economic costs of CAP. An Italian study of 99 children hospitalised with pneumonia in 1999^{12[III]} calculated the costs of hospital management. The mean cost per patient was V1435 (£1289), increasing to V2553 (£2294) in those treated solely with intravenous antibiotics. The costs were reduced to V1218 (£1094) in those switched to the oral route after 24–48 h and to V1066 (£958) in those treated exclusively with oral antibiotics.

In the PRI.DE study of infants and children up to 36 months of age with lower respiratory tract infec-

tion, economic resource data were collected.^{13[III]} A total of 1329 cases in primary care and 2039 hospitalised cases were analysed. For those classified as pneumonia, direct medical costs were V85 (£76) per office-based case and V2306 (£2072) per hospitalised case. Parental costs amounted to a further V53 (£47) per office-based case and V118 (£106) per hospitalised case. In an Israeli study, further information on indirect family costs for a child with CAP such as days of work missed, travel costs to primary/secondary care amounted to 976 Israeli shekels (£161) for hospitalised patients, 747 (£123) for those seen at emergency facilities and 448 (£73) for those seen in primary care.^{14[III]}

Resource use data were routinely collected in the North of England CAP study 2001–2 (J Clark, personal communication, 2009^{15[III]}). This included preadmission GP visits, antibiotics prescribed in the community and in hospital, and number of days of hospital care including any intensive care. Standard NHS list cost data were applied and inflated to 2005/6 levels. The average cost per admitted patient (n=636) was £2857. The mean cost for severe pneumonia was £3513 (mean hospital stay 5.5 days), falling to £2325 in moderate (hospital stay 4.7 days) and £909 in mild cases (hospital stay 1.7 days). Hospitalisation (non-intensive care) costs accounted for 70% of the total with a further 25% accounted for by intensive care stays. Cost analysis has also been performed on the PIVOT trial, a randomised controlled equivalence trial that demonstrated therapeutic equivalence for oral amoxicillin and intravenous benzyl penicillin in children admitted to hospital.^{15[III]} The average costs to the health service were lower at £1410 for intravenous treatment and £937 for oral treatment, demonstrating cost savings of £473–518 per child when oral amoxicillin was used.

Overall, therefore, the potential annual direct medical costs of children aged 0–16 years admitted to hospital in the UK with pneumonia are £12–18 000/10 000 per annum. According to the Office for National Statistics (2007) the UK population aged 0–16 years is 11.509 million. Therefore, £13–20 million per annum is spent on children with CAP admitted to hospital. In addition, there are direct costs to families and indirect costs to the economy from parental time off work.

Evidence statements

- The European incidence of CAP, defined as fever, clinical signs and chest radiograph infiltrate in a previously well child is approximately 33/10 000 in those aged

0–5 years and 14.5/10 000 in those aged 0–16 years.^[1b]

- Boys have a higher incidence at all ages. Children <5 years of age and those born between 24 and 28 weeks gestation have a higher incidence of severe disease.^[11]

3. Aetiology

Studies of the aetiology of CAP are complicated by the low yield of blood cultures,^{[16][17][1b][18][19][11][20][11]} the difficulty in obtaining adequate sputum specimens and the reluctance to perform lung aspiration and bronchoalveolar lavage in children.

Other factors which also limit the ability to extrapolate the results of published studies to other populations include the season of the year in which the study was done; the age of those studied; the setting; whether or not the children were admitted to hospital and the local criteria for admission, as well as whether or not the study period coincides with an epidemic of a certain pathogen. It is now further complicated by the increasing numbers of studies using specific serological or PCR techniques that include relatively small sample sizes. However, over the last 10 years PCR techniques have developed considerably and have been applied to viral detection on nasopharyngeal aspirates or secretions, thus increasing respiratory viral identification, and also to blood, increasing pneumococcal detection.^{[21][11][22][1b]}

3.1 What are the causes of CAP?

Studies of specific pathogens in developed countries are summarised in table 4. All of these are prospective studies in which the pneumonia was community acquired and where the case definition includes clinical findings compatible with pneumonia together with radiological changes. All constitute levels of evidence of Ib or II (indicated). In the columns the percentage indicates the percentage of all CAP cases in which that organism was detected. Where both viral and bacterial isolates were detected, it was classified as mixed and indicated in a separate column. In some studies it was not possible to determine whether infections were single or mixed (as indicated). Bacterial isolates are not included if isolated from a sputum or upper respiratory tract specimen in the absence of other evidence of significance—for example, a rise in antibody concentrations.

The studies are updated from the previous guidelines and cover years 2000–10. Only two come from a UK population although several are from Europe.

Most studies are designed to investigate specific pathogens, either viruses or Mycoplasma/Chlamydia, with only a few studies designed to look more widely at aetiology. In these, the diagnostic yield has improved since 2000, with a pathogen identified in 65–86% of cases.^{[26][11][28][1b][32][1b][29][1b]} It is also apparent that a significant number of cases of CAP represent a mixed infection. The most comprehensive studies found a mixed viral-bacterial infection in 23–33% of cases.^{[17][1b][28][1b][29][1b]}

3.1.1 Which viruses are associated with CAP?

A number of viruses appear to be associated with CAP, the predominant one being RSV. RSV, parainfluenza and influenza are detected in similar proportions of children with pneumonia both in the community and in hospital.^{[7][11]} Influenza virus was detected relatively infrequently in paediatric pneumonia using immunofluorescence.^{[30][11]} However, with PCR techniques, influenza is found in 7–22% of cases.^{[28][1b][32][1b][24][1b]} In the UK during a 6-month winter influenza season, 16% of children with pneumonia had influenza A.^{[31][11]} Other viruses isolated in children with pneumonia include adenovirus, rhinovirus, varicella zoster virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus and enteroviruses.

Several new viruses have been identified and are regularly associated with pneumonia. Human metapneumovirus has been identified in 8–11.9% of cases^{[24][1b][33][1b][34][1b][35][1b]} and human bocavirus has recently been isolated from 4.5% in Thailand,^{[36][1b]} 14.2% in Spain^{[24][1b]} and 15.2% in Korea.^{[33][1b]} Coronavirus is identified in 1.5%^{[33][1b]} to 6.5% of cases.^{[29][1b][24][1b]} Overall, viruses appear to account for 30–67% of CAP cases in childhood and are more frequently identified in children aged <1 year than in those aged >2 years (77% vs 59%).^{[28][1b][24][1b]}

3.1.2 Which bacteria are associated with CAP?

Quantifying the proportion of CAP caused by bacteria is more difficult. Streptococcus pneumoniae is assumed to be the most common bacterial cause of CAP but is infrequently found in blood cultures. Overall, blood or pleural fluid culture of S pneumoniae is positive in 4–10% of cases of CAP.^{[16][11][17][1b][18][11][19][11][20][11][24][11][37][11]} It is commonly found in routine cultures of upper respiratory tract specimens, yet is known to be a commensal in this setting. A review of lung tap studies found 39% identified S pneumoniae.^{[38][11]} A recent study of 34 children in Finland who had a lung aspirate identified S pneumoniae in 90% either by culture or PCR.^{[39][11]} Pneumolysin-based PCR is increasingly used and validated.^{[21][11][22][1b]} Studies incorporating this into

diagnosis in children not immunised with the conjugate PCV have detected *S.pneumoniae* in around 44%,^{28[1b]} often as a co-pathogen with either viruses or other bacteria. The proportion of CAP due to *S.pneumoniae* increases up to 41% in cases where serological testing is used.^{29[1b]} Mixed pneumococcal and viral infections appear important and are found in 62% of pneumococcal pneumonias.^{29[1b]}

Pneumococcal serotypes are important, with serotypes 14, 6B, 19F and 23F being implicated more frequently in IPD and serotype 1 in empyema. The most common isolates in IPD since the introduction of PCV7 in Europe, including the UK, were serotypes 1, 19A, 3, 6A and 7F.^{40[1b]} There are no UK data on the most frequent serotypes found in pneumonia, although serotype 1 has been predominantly responsible for empyema.^{41[1b]} Recent data on serotypes identified in bacteraemic pneumonia in children from Italy since the introduction of PCV7 found serotypes 1 and 19A to be the most common.^{22[1b]} Both these serotypes are included in PCV13, introduced into the UK immunisation schedule in 2010.

With the introduction of conjugate pneumococcal vaccines, indirect evidence of vaccine efficacy for the prevention of pneumonia can be used to assess the contribution of *S.pneumoniae* to CAP. In children under 2 years, all trials have consistently shown a decrease in radiologically-confirmed pneumonia from 23% in the Philippines using PCV11^{42[1b]} to 37% in the Gambia with PCV9^{43[1b]} and 23.4% in California with PCV7.^{44[1b]} The effect is most striking in the first year with a 32.2% reduction, and a 23.4% reduction in the first 2 years.^{44[1b]} A recent study of PCV11 found that, although 34% of radiologically-confirmed pneumonias were prevented in children under 1 year, there was only a 2.7% decrease in those aged 12–23 months.^{42[1b]} In children aged >2 years there was only a 9.1% reduction.^{44[1b]} A Cochrane systematic review found a pooled vaccine efficacy for PCV11 of 27% for reduction of radiographically-confirmed pneumonia in children <2 years and 6% for clinical pneumonia.^{45[1a]}

The introduction of PCV7 has dramatically decreased IPD due to vaccine serotypes in those countries where it has been universally introduced, but a steady increase in vaccine serotype replacement (ie, natural selection of pneumococcal serotypes not present in the vaccine) has been evident in the UK to 2010, so that the total IPD rate due to all serotypes is climbing back to similar rates before the introduction of PCV7 (<http://www.hpa.org.uk/HPA/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/>

1203008863939/). This trend is expected to reverse with the introduction of PCV13 (http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1245581527892).

Other bacterial pathogens appear to be less frequent causes of CAP. Group A streptococcal infection is important in terms of severity as, when present, it is more likely to progress to paediatric ICU admission or empyema.^{30[1]46[111]} When looked for, it may be found in 1%^{28[1b]29[1b]} to 7% of cases.^{30[1]} It is increasingly associated with pneumonia complicated by empyema, as is *Staphylococcus aureus*.^{8[1b]}

S.aureus has also long been associated with increased mortality in influenza. Recent reports indicate a fivefold increase in influenza and *S.aureus* mortality in children in the USA from 2004 to 2007.^{47[1b]}

Claesson et al^{48[11]} assessed the antibody responses to noncapsulated *Haemophilus influenzae* and isolated it as the only pathogen from the nasopharynx of 43 of 336 children. A significant increase in IgG or IgM was shown in 16 (5% of all CAP). In the same study, 3% also had a significant increase in antibodies to *Moraxella catarrhalis*, suggesting that it too is an uncommon cause of CAP in children.^{49[11]} This was supported by another study by Korppi et al^{50[11]} in which seroconversion to *M.catarrhalis* was documented in only 1.5% of cases of CAP.

3.1.3 What is the contribution of atypical organisms?

In aetiology studies, *Mycoplasma pneumoniae* previously accounted for 4–39% of isolates.⁵¹ Since 2000, those studies published where *M.pneumoniae* is specifically sought in children admitted to hospital show remarkable consistency, with rates of detection from 27% to 36% (see table 5).^{52–56} Where *Chlamydia pneumoniae* is sought, it appears to be responsible for 5–14% of cases, but a single US study detected it in 27%.^{57[11]} Biases which need to be considered in these reports include whether children with mycoplasmal (or chlamydial) pneumonia are over-represented in hospital-based studies because of failure of penicillin-related antibiotic treatment in the community, or are over-represented in community studies because they are less sick and therefore less likely to be referred to hospital.

New bacteria are also being described. *Simkania negevensis*, a *Chlamydia*-like organism, is detected frequently by PCR in respiratory samples although antibody studies suggest it may be rarely implicated in pneumonia.^{58[11]59[111]}

Table 4

Prospective studies of specific pathogens from developed countries

Reference [evidence level]	Age	Year and setting	Tests	Total episodes	Viral (n)	Bacteria, % (n)	Mycoplasma, % (n)	Chlamydia, % (n)	Mixed, % (n)	Total diagnosed, % (n)
Wolf ^{23[1b]}	<5 years	ED	NPA hMPV PCR; NPIA	1296	RSV 23.1 hMPV 8.3 Adeno 3.4 Infl A 2.9 PIV 2.9					
Cilla ^{24[1b]}	1–35 months	2004–6, Spain, IP+OP	NPIA + PCR, BC, serology, Binax pleural fluid	338	67 (18 viral coinfection) RSV 19.8 HboV 14.2 RV 13.6 HMPV 11.5 Corona 6.5	Spn 2.1 (7)	1.8 (6)	*	NA	NA
Haman ^{25[1b]}	0–19 years	2005–6, Japan	NPA PCR	1700	27.9 (2.1% multiple) RV 14.5 RSV 9.4 hMPV 7.2 HboV 2.9	+	14.8 (251)	1.4 (24)	15.2	NA+
Don ^{26[1b]}	0.3–16 years	2001–2, Italy, IP+OP	Serology (viral and bacterial)	101	42 (3 dual) RSV 17 PIV 12 Infl 9 hMPV 5	44 Spn18 HI 3 Mcat 1	26.7 (27) <2 years: 1 2–5 years: 8 >5 years: 18 p<0.0001	7.9 (8)	20	65 (66)
Lin ^{27[1b]}	3 months – 18 years	2001–2, Taiwan, IP	NPIA, NPVC; hMPV PCR; BC; urine Spn ag; serology MP+CP	116	38.8 (45) RSV 28.9 Adeno 28.9 hMPV 13.3 Infl 13.3	+	37.9 (44)	4.3 (5)	NA	NA+
Michelow ^{28[1b]}	6 weeks – 18 years	1999–2000, USA, IP	NPIA, NPVC; Spn BPCR; BC; serology viral, Spn, MP, CP	154	45 (65) RSV 13 Infl 22 PIV 13 Adeno 7	60 (93) Spn 44 (68) GAS 1 (2) SA 1 (2)	14 (21)	9 (14)	23	79 (122)
Machere ^{29[1b]}	2 months – 5 years	2003–5, Switzerland: IP	NPIA + PCR; Spn BPCR; BC; serology viral, Spn, MP, CP;	99	67 RV 20h MPV 13 RSV 13 Infl 14 Parafllu 13 Adeno 7 Corona 7	53 (52) Spn 46 (45) GAS 1 (1)	11	7	33 (33)	86 (85)
Drummond ^{30[1b]}	0–16 years	1996–8, UK, IP	NPIA; NPVC; serology viral, Spn, MP, CP; urine Spn ag;	136	37 (50) RSV 25 Infl A 5 CMV 3 Adeno 1.4	12.5 (17) GAS 7 (9) Spn 4 (5)	2 (3)		11 (15)	51 (70)
Laundy ^{31[1b]}	0–5 years	2001–2, UK, IP+OP	NPIA+PCR; BC; specifically viral testing	51	43 (22) RSV 18 (9) Infl A 16 (8) Adeno 6 (3) PIV 6 (3)	12 (6) Spn 6	4 (2)	NA	NA	49 (25)
Tsolia ^{32[1b]}	5–14 years	2004, Greece, IP	NPA PCR; serology MP, CP, Spn, HI, Mcat;	75	65 (49) RV 45 (34) Adeno 12 (9) PIV 8 (6) Infl 7 (5) RSV 3 (2) hMPV 1 (1)	40 (30) Spn 7 (5)	35 (26)	3 (2)	28 (21)	77 (58)

*No serological tests were performed for *Chlamydia pneumoniae*.

+ All bacterial cases identified by NPA PCR so difficult to distinguish carriage from pathogen.

Adeno, adenovirus; ag, antigen; BC, blood culture; BPCR, blood PCR; Corona, coronavirus; CP, *Chlamydia pneumoniae*; ED, emergency department; GAS, group A streptococcus; HboV, human bocavirus; HI, *Haemophilus influenzae*; hMPV, human metapneumovirus; Infl, influenza A and B virus; IP, inpatients; Mcat, *Moraxella catarrhalis*; MP, mycoplasma; NA, not available; NPA PCR, nasopharyngeal PCR; NPIA, nasopharyngeal immunoassay; NPVC, nasopharyngeal viral culture; OP, outpatients; PIV, parainfluenza virus 1e3; PC, pharyngeal culture; RSV, respiratory syncytial virus; RV, rhinovirus; Spn, *Streptococcus pneumoniae*.

3.2 Does the aetiology differ by age?

Several generalisations are possible with respect to age. With improved diagnostic tests including serology and PCR, evidence of specific aetiology tends to be more commonly found in younger children.^{26[11]28[1b]24[1b]} Michelow et al^{28[1b]} detected a pathogen in 92% of children aged <6 months but in only 75% of those aged >5 years. Although viral infections (especially RSV) are more commonly found in younger children,^{2[11]16[11]17[11]19[11]24[11]60[11]} bacteria are also isolated in up to 50% of children aged <2 years, together with a

virus in up to half of these.^{28[1b]} However, bacteria are more frequently identified with increasing age,^{28[1b]} hence mixed infections become less frequent with age.^{26[11]61[11]} Vaccine probe studies indicate that one-third of young children with radiological changes have pneumococcal pneumonia,^{45[1a]} with serological studies indicating at least 20% have a pneumococcal aetiology across all ages.^{26[11]} This has implications for the way in which we consider antibiotic choices.

Chlamydia and Mycoplasma species have been more commonly found in older children.^{16[11]19}

Table 5

Aetiology studies looking for atypical organisms

Reference [evidence level]	Age	Year and Setting	Tests	Total episodes	Mycoplasma, % (n)	Chlamydia, % (n)	Mixed, % (n)
Kurz ⁵² [II]	2 months — 18 years	2006-7, Austria, IP	NPA culture PCR serology	112		6.7 (4 of 60 tested)	
Principi ⁵³ [Ib]	2–14 years	1998-9, Italy, IP	Serology NPA PCR	418	35.8 (150)	11 (46)	6 (26)
Baer ⁵⁴ [II]	1–18 years	1999-2000, Switzerland, IP	Serology NPA PCR	50	32 (16) 1–3 years: 22% >3–7 years: 35% >7 years: 40%	8 (4)	6 (3)
Somer ⁵⁵ [II]	2 months — 15 years	1996-8, Turkey, IP	Serology	140	27 (38)	5 (7)	?0
Korppi ⁵⁶ [II]	<15 years	1981-2, Finland, IP+OP	Serology (updated from previous study)	201	30 (61) 0–4 years: 9% 5–9 years: 40% 10–14 years: 67%	14 (29) 6% 13% 35%	5 (10)

IP, inpatients; NPA PCR, nasopharyngeal PCR; OP, outpatients.

[1][26][11][52][11][54][11][60][11][62][11][63][11][64][11] However, Block et al⁵⁷[II] found the incidence of *M.pneumoniae* and *C.pneumoniae* infections to be comparable in all age groups between 3 and 12 years. In particular, the finding of a 23% incidence of *M.pneumoniae* infection and 23% of *C.pneumoniae* infection in children aged 3–4 years is high. Recent studies have supported this, with Baer also noting a 22% incidence of *M.pneumoniae* in children aged 1–3 years.⁵⁴[II] This raises questions about appropriate treatment in this age group, although young children may have milder *M.pneumoniae* infection⁶⁵[IVb] and many recover without specific antibiotic treatment.⁶⁶[II]

Evidence statements

- ▶ *S pneumoniae* is the most common bacterial cause of pneumonia in childhood. [Ib]
- ▶ *S pneumoniae* causes about one-third of radiologically confirmed pneumonia in children aged <2 years.^[Ia]
- ▶ The introduction of PCV7 has dramatically decreased IPD due to vaccine serotypes in the UK, but a steady increase in vaccine serotype replacement is evident in the UK. [III]
- ▶ Pneumonia caused by group A streptococci and *S aureus* are more likely than pneumococcal to progress to the paediatric ICU or empyema.^[III]
- ▶ Overall, viruses account for 30–67% of CAP cases in childhood and are more frequently identified in children aged <1 year than in those aged >2 years.^[III]
- ▶ One-third of cases of CAP (8–40%) represent a mixed infection.^[III]
- ▶ Mycoplasma is not unusual in children aged 1–5 years.^[III]

- ▶ Age is a good predictor of the likely pathogens:
 - Viruses alone are found as a cause in younger children in up to 50%.
 - In older children, when a bacterial cause is found, it is most commonly *S.pneumoniae* followed by mycoplasma and chlamydial pneumonia.[II]

4. Clinical features

4.1 How do children with CAP present?

Children with CAP may present with fever, tachypnoea, breathlessness or difficulty in breathing, cough, wheeze or chest pain. They may also present with abdominal pain and/or vomiting and may have headache. Children with upper respiratory tract infection and generalised wheeze with low-grade fever do not have pneumonia.

The clinical features of CAP vary with the age of the child (see table 6 and Section 6). Criteria for diagnosis based on signs and symptoms tend not to be very specific. Early work on diagnostic features was mainly undertaken in developing countries to assist non-healthcare workers in identifying the need for antibiotics or referral for hospital assessment in areas without access to radiology.

Studies on pneumonia are often difficult to collate as the clinical settings and criteria for diagnosis can vary widely. Clark et al²⁰[II] recently studied 711 children presenting to hospitals in the north-east of England with a history or signs of lower respiratory tract infection. Only children seen by a hospital paediatrician with radiographically-confirmed pneumonia were studied.

This study confirms the importance of respiratory rate as a valuable sign, as there was a significant correlation between respiratory rate and oxygen saturation ($r=-28$, $p<0.001$). This supports previous findings. In infants aged <1 year, a respiratory rate of 70 breaths/min had a sensitivity of 63% and specificity of 89% for hypoxaemia.^{68[11]}

Previously, Palafox et al^{69[11]} found that, in children aged <5 years, the WHO definitions for tachypnoea (respiratory rate >60 breaths/min for infants <2 months, >50 breaths/min in children aged 2–12 months and >40 breaths/min in children >12 months) had the highest sensitivity (74%) and specificity (67%) for radiographically-defined pneumonia. Interestingly, the respiratory rate was less sensitive and less specific in the first 3 days of illness. The respiratory rate was also significantly higher in patients with breathlessness or difficulty breathing ($p<0.001$). Significantly lower oxygen saturation was seen in children of all ages with increased work of breathing. Respiratory rate is of some value, but work of breathing is more indicative of the likelihood of pneumonia.

It is worth noting that prolonged fever associated with influenza should raise the possibility of pneumonia due to secondary bacterial infection.^{70[11]}

4.2 Are there clinical features that are associated with radiological changes of pneumonia?

In previous studies in infants, chest indrawing and/or a respiratory rate of >50 breaths/min gave a positive predictive value of 45% for radiological consolidation and a negative predictive value of 83%.^{71[11]} In children aged >3 years, tachypnoea and chest recession or indrawing were not sensitive signs. Children can have pneumonia with respiratory rates of <40 breaths/min.^{72[11]} Crackles and bronchial breathing have been reported to have a sensitivity of 75% and specificity of 57%.^{68[11]}

An emergency room prospective study of 510 children aged 2–59 months identified similar clinical findings significantly associated with chest radiographic infiltrates as follows:

- ▶ age >12 months (adjusted OR 1.4, 95% CI 1.1 to 1.9);
- ▶ respiratory rate ≤ 50 breaths/min (adjusted OR 3.5, 95% CI 1.6 to 7.5);
- ▶ oxygen saturation $\geq 96\%$ (adjusted OR 4.6, 95% CI 2.3 to 9.2); and
- ▶ in infants aged ≥ 12 months, nasal flaring (adjusted OR 2.2, 95% CI 1.2 to 4.0).^{73[Ib]}

It must be noted that these features are also likely to be associated with children with viral-in-

duced wheeze where radiographic changes do not represent pneumonia.

4.3. Can clinical features distinguish between viral, bacterial and atypical pneumonias?

Many studies (largely retrospective reviews and one small prospective study) have sought clinical features which might help to direct treatment options. These studies have confirmed previous evidence that there is no way of reliably distinguishing clinically (or radiologically) between aetiological agents.^{74[11]75[11]76[IVb]77[11]} This is complicated by mixed infections, the reported incidence of which varies from 8.2% to 23%.^{28[1b]}

4.4. Are there specific clinical features associated with individual causative agents?

4.4.1 Pneumococcal pneumonia

Pneumococcal pneumonia starts with fever and tachypnoea. Cough is not a feature initially as alveoli have few cough receptors. It is not until lysis occurs and debris irritates cough receptors in the airways that cough begins. Many studies therefore emphasise the importance of the history of fever and breathlessness and the signs of tachypnoea, indrawing and 'toxic' or 'unwell' appearance.

4.4.2 Mycoplasma pneumonia

Mycoplasma pneumonia can present with cough, chest pain and be accompanied by wheezing. Classically, the symptoms are worse than the signs would suggest. Non-respiratory symptoms, such as arthralgia and headache, might also suggest mycoplasma infection.^{78[IVb]}

A study of 154 children by Michelow et al^{28[1b]} found that, as has been proposed more recently, preschool children are just as likely as those of school age to have atypical pneumonia. There are likely to be geographical variations in these findings.

4.4.3 Staphylococcal pneumonia

This is indistinguishable from *pneumococcal pneumonia* at the beginning of the illness. It remains rare in developed countries where it is usually a disease of infants. It can complicate influenza in infants and older children. The incidence is increasing.

Evidence statements

- ▶ Children with CAP may present with fever, tachypnoea, breathlessness or difficulty in breathing, cough, wheeze or chest pain. These clinical features of CAP vary with the age of the child and tend not to be very specific for diagnosis.^[IVb]
- ▶ In children older than 3 years, a history of difficulty breathing is an additional valuable symptom.^[11]

- ▶ A raised respiratory rate is associated with hypoxaemia.^[11]

Recommendation

- ▶ Bacterial pneumonia should be considered in children when there is persistent or repetitive fever $>38.5^{\circ}\text{C}$ together with chest recession and a raised respiratory rate. [D]

5. Radiological, general and microbiological investigations

5.1 When should a chest x-ray be performed?

The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) has recently produced a guideline for the assessment of febrile illness in children which gives comprehensive advice on when radiographs should and should not be done in febrile children.⁷⁹

The recommendation of the guideline development group relevant to pneumonia is:

- ▶ Children with symptoms and signs suggesting pneumonia who are not admitted to hospital should not routinely have a chest x-ray.

Several other studies have also examined the relationship between radiographic findings and clinical pneumonia. A prospective cohort study^{73[1b]} of 510 patients in the USA sought to elucidate clinical variables that could be used to identify children likely to have radiographic pneumonia in an effort to spare unnecessary radiography in children without pneumonia. Radiographic pneumonia was defined as confluent opacification without volume loss, peripheral rather than central opacification and pleural effusion. Hyperinflation, increased peribronchial markings or subsegmental (band-like) atelectasis were not considered evidence of pneumonia. Forty-four of 510 cases (8.6%) had radiographic evidence of pneumonia. The clinical features thought to be more significantly associated with radiographic evidence of pneumonia have been discussed in Section 4.2.

Evidence from 1848 x-rays taken as part of a double-blind prospective randomised controlled trial^{80[1b]} based at six centres in Pakistan in which children were diagnosed with non-severe pneumonia (and treated with antibiotics) based on the WHO criteria of tachypnoea without 'danger symptoms', showed that a radiological diagnosis of pneumonia was present in 14% (263/1848) with 26 (approximately 1%) of these constituting lobar pneumonia. Two hundred and twenty-three were classified as having 'interstitial parenchymal changes'. Eightytwo per cent of x-rays were classified as normal and 4% were classified as 'bronchiolitis'. Of those with radiographic evidence of pneumonia,

96% had fever, 99% had cough and 89% had difficulty breathing. Of those without radiographic evidence of pneumonia, 94% had fever, 99% had cough and 91% had difficulty breathing. From this study it would appear that there is poor agreement between clinical signs and chest radiography.

Other studies^{81[11]} have drawn similar conclusions. In an ambulatory setting, chest x-rays did not improve outcome.⁸²

5.1.1 Should a lateral x-ray be performed?

In a retrospective study of 1268 cases (7608 x-ray interpretations),^{83[11]} frontal and lateral chest x-rays of patients referred from an emergency department in the USA were reviewed by three radiologists independently. The sensitivity and specificity of the frontal x-ray alone for lobar consolidation was 100%. For non-lobar infiltrates the sensitivity was 85% and the specificity 98%, suggesting that these types of radiographic changes may be underdiagnosed in 15% of cases. The authors admit that some of the loss of sensitivity may be due to the wide variability in what is considered radiographic pneumonia. The clinical implications of these radiographically underdiagnosed pneumonias are not evident from the study.

Lateral x-rays are not routinely performed in paediatric CAP and the recommendation is that they are not necessary^{84[11]} and would mean exposing the child to further radiation.

5.1.2 How good is agreement on interpretation of x-rays?

There is great intra- and inter-observer variation in radiographic features used for diagnosing CAP. The WHO⁸⁵ produced a method for standardising the interpretation of chest x-rays in children for epidemiological purposes but, even using this scheme, the concordance rate between two trained reviewers was only 48% (250/521).

5.1.3 Can chest radiography be used to distinguish aetiology?

It is common in clinical practice that alveolar infiltration is thought to be secondary to a bacterial cause and bilateral diffuse interstitial infiltrates to atypical bacterial or viral infections. Adequate sensitivity is lacking for either of these assignments. Chest radiography is generally unhelpful for deciding on a potential causative agent.

Toikka et al^{86[11]} studied 126 patients, all of whom had x-rays. Bacterial aetiology was established in 54%, viral in 32% and 14% had unknown aetiology. The x-rays were divided into two groups by three radiologists unaware of the clinical diagnoses and characteristics: group 1 (n=61) had mild or moderate changes (interstitial infiltra-

tions not covering a whole lung, minor alveolar infiltrations, hyperaeration, perihilar pneumonia) and group 2 (n=61) had marked changes (interstitial changes covering a whole lung, major alveolar infiltrations, lobar alveolar infiltrations, pleural fluid, abscess formation, atelectasis). Of those in group 1, 39% had bacterial pneumonia and 45% viral pneumonia. Of those in group 2, 69% had bacterial pneumonia and 18% viral pneumonia. Clearly, some bacterial infections are only mild, producing less marked changes on the chest x-rays and, conversely, some viral infections are severe, producing marked changes on the x-ray. Aetiology is therefore difficult to assign on the basis of the x-ray.

Virkki et al.^{87[11]} studied 254 children with radiographically diagnosed CAP, assigning aetiology in 215/254 patients. Radiographic findings were classified as alveolar and/or interstitial pneumonia, hyperaeration, hilar enlargement, atelectasis, pleural fluid and location in one or both lungs. Of 137 children (64%) with alveolar infiltrates, 71% had evidence of bacterial infection; 72% of 134 cases with bacterial pneumonia had alveolar infiltrates and 49% with viral pneumonia had alveolar infiltrates. Half of those with interstitial infiltrates had bacterial infection. The sensitivity for bacterial infection in those with alveolar infiltrates was 0.72 and specificity was 0.51. For viral pneumonia with interstitial infiltrates the sensitivity was 0.49 and specificity 0.72.

In a prospective study of 136 children, Drummond et al.^{30[11]} showed that there was no significant difference in aetiology among the five radiographic groups into which their cases were divided (lobar consolidation, patchy consolidation, increased perihilar and peribronchial markings, pneumonitis and effusion).

In a study of 101 Italian children with radiographically defined pneumonia, Korppi et al.^{77[11]} found no association between radiographic appearances and aetiology. Alveolar infiltrates were present in 44 children (62%). In those aged >5 years alveolar infiltrates were present in 68%, although blood cultures were negative in all cases. Alveolar infiltrates were present in 46% of those with viral aetiology, 67% with pneumococcal aetiology and 70% in each of those with atypical bacterial and unknown aetiologies.

Chest x-rays are often done in research studies of CAP, but these studies do not support the routine use of chest x-rays in the investigation and management of CAP.

5.1.4 Are follow-up x-rays necessary?

Two recent studies have examined the utility of follow-up x-rays in previously healthy children

with CAP. Virkki et al.^{88[11]} published the results of a 3-year prospective study of 196 children with CAP. They also followed the children up at 8–10 years after diagnosis. Of 196 follow-up x-rays, there were abnormalities in 30% (infiltrates 67%, atelectasis 47%, lymph nodes 28%); 20% were new abnormalities. No change in management was instituted on the basis of these radiographic findings. Follow-up at 8–10 years of 194 patients showed no new illnesses associated with the previous pneumonia. In those with an uneventful recovery, x-rays are unnecessary.

Suren et al.^{89[11]} published the results of a retrospective study of 245 children recovering from CAP. Of these, 133 had follow-up x-rays, 106 of which were normal and 27 of which were abnormal. Of the 106 patients with normal follow-up x-rays, two went on to develop further clinical problems (both recurrent pneumonias with no established underlying cause). Of the 27 patients with abnormal x-rays, three developed further clinical problems that could be related to the previous pneumonia. Of 112 who did not have follow-up x-rays, 10 developed subsequent clinical problems. Most of these occurred within the first 4 weeks after discharge, before the regular scheduling of the follow-up x-ray. The authors established that a follow-up x-ray might have been helpful in 5/245 cases. These modest benefits should be balanced against the exposure of children to radiation.

Evidence statements

- ▶ Chest radiography is too insensitive to establish whether CAP is of viral or bacterial aetiology. [II]

Recommendations

- ▶ Chest radiography should not be considered a routine investigation in children thought to have CAP. [A-]
- ▶ Children with signs and symptoms of pneumonia who are not admitted to hospital should not have a chest x-ray. [A-]
- ▶ A lateral x-ray should not be performed routinely. [B-]
- ▶ Follow-up radiography is not required in those who were previously healthy and who are recovering well, but should be considered in those with a round pneumonia, collapse or persisting symptoms. [B+]

5.2 What general investigations should be done in a child with suspected CAP in the community?

There is no indication for any tests in a child with suspected pneumonia in the community. Again, the recent guidance published by NICE

regarding the management of feverish illness in children provides a useful framework for assessing these patients (see Section 5.1).

5.3 What general investigations should be done in a child with CAP who comes to hospital?

5.3.1 Pulse oximetry

Oxygen saturation measurements provide a non-invasive estimate of arterial oxygenation. The oximeter is easy to use and requires no calibration. It does require a pulsatile signal from the patient and is susceptible to motion artefacts. The emitting and receiving diodes need to be carefully opposed. To obtain a reliable reading:

- ▶ the child should be still and quiet;
- ▶ a good pulse signal should be obtained;
- ▶ once a signal is obtained, the saturation reading should be watched over at least 30 s and a value recorded once an adequate stable trace is obtained.

In a prospective study from Zambia, the risk of death from pneumonia was significantly increased when hypoxaemia was present.^{68[11]}

5.3.2 Acute phase reactants

Several studies have looked at using various acute phase reactants as a means of differentiating the aetiology and/or severity of CAP.^{64[11]86[11]90[11]91[11]92[11]93[11]} The utility of procalcitonin (PCT), cytokines, C reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and white blood cell (WBC) count individually and in combination has been assessed.

Korppi et al.^{64[11]} examined WBC, CRP, ESR and PCT levels and chest radiographic findings in 132 cases in an effort to find combinations of markers that would differentiate a pneumococcal from a viral aetiology. For a combination of CRP >80 mg/l, WBC >173109/l, PCT >0.8 mg/l and ESR >63 mm/h, they found the likelihood ratio of the pneumonia being pneumococcal was 1.74 with a sensitivity of 61% and specificity of 65%. If alveolar infiltrates on the x-ray were included, the likelihood ratio was 1.89, specificity 82% and sensitivity 34%. None of these combinations of parameters was sufficiently sensitive or specific to differentiate bacterial (specifically pneumococcal) from viral pneumonia.

Michelow et al.^{93[11]} investigated a panel of 15 cytokines in 55 patients with CAP. Forty-three children had an aetiological diagnosis. Twenty-one children had *S.pneumoniae*, 17 had *M.pneumoniae*, 11 had influenza A, three had *C.pneumoniae*, one had *S.aureus* and eight had viruses identified. Eleven had mixed viral and bacterial infections. Of the

cytokines, interleukin 6 (IL-6) was the only one significantly associated with a rise in white cell band forms, PCT levels and unequivocal consolidation on the x-ray. However, there was no correlation with aetiology. There remains little evidence that cytokine profiles have any clinical utility.

Don et al.^{91[11]} evaluated the usefulness of PCT for assessing both the severity and aetiology of CAP in a study of 100 patients. The cases were assigned into four aetiological groups: pneumococcal (n=18), atypical bacterial (n=25), viral (n=23) and unknown (n=34). There was no significant association between PCT levels and aetiological group. PCT levels were found to be significantly associated with severity of CAP, as defined by admission to hospital and the presence of alveolar infiltrates on the chest x-ray. Median PCT values (25th-75th centiles) for inpatients and outpatients, respectively, were 17.81 and 0.72.

Korppi et al.^{90[11]} published a prospective population-based study of 190 children in an ambulatory primary care setting with radiologically-diagnosed pneumonia and aetiological diagnoses for five bacteria and seven viruses. They found that no association between severity of CAP (as defined by inpatient versus outpatient management) and PCT or between aetiology of CAP and PCT. The median values for each of the four aetiological groups (pneumococcal, mycoplasma/chlamydial, viral and unknown) were not significantly different (p=0.083). For inpatient versus outpatient management, PCT levels were 0.42 and 0.45 mg/l, respectively (p=0.77).

According to these two studies, there may be some alignment between PCT levels and severity, as defined by admission to hospital, but the evidence is still lacking for the ability of PCT to discriminate between viral and bacterial causes of CAP.

Toikka et al.^{86[11]} studied 126 children with CAP, measuring PCT, CRP and IL-6 levels. Aetiology was established for six bacteria and 11 viruses; 54% had bacterial infection, 32% viral and 14% unknown. Median PCT and CRP levels were found to be significantly different, but there was marked overlapping of values. There were no significant differences for IL-6 levels. The sensitivity and specificity of CRP and PCT levels were low. If PCT, CRP and IL-6 levels are very high, then bacterial pneumonia is more likely but, generally, they have little value in differentiating viral from bacterial CAP.

Flood et al.^{94[1a]} performed a meta-analysis of eight studies, including several revealed in our recent search,^{87[11]95[11]96[11]} that examined the use of

CRP in establishing aetiology in CAP. The pooled study population was 1230; 41% had bacterial CAP. A CRP range of 35–60 mg/l was significantly associated with bacterial pneumonia, producing an OR for bacterial versus nonbacterial CAP of 2.58 (95% CI 1.20 to 5.55). Given the prevalence of bacterial pneumonia of 41%, the positive predictive value for CRP values of 40e60 mg/l was 64%. The conclusion of the meta-analysis was that CRP was only weakly predictive for bacterial pneumonia.

Recommendations

- ▶ Acute phase reactants are not of clinical utility in distinguishing viral from bacterial infections and should not routinely be tested. [A-]
- ▶ CRP is not useful in the management of uncomplicated pneumonia. [A+]

5.4 What microbiological investigations should be performed?

Determining the causative agent in acute lower respiratory tract infection can be frustrating and difficult. The gold standard would be a sample directly from the infected region of lung (lung puncture). In the developed world, less invasive sampling methods are usually used to achieve a diagnosis.

5.4.1 Are there any microbiological investigations that should be performed in the community?

There is no indication for microbiological investigations to be done in the community. Some workers have investigated the feasibility of performing PCR analysis for viruses in nasopharyngeal secretions in the context of pandemic respiratory virus infections,^{97[11]} but this is not currently practical in the UK.

5.4.2 Which microbiological investigations should be performed on a child admitted to hospital?

It is important to attempt microbiological diagnosis in patients admitted to hospital with pneumonia severe enough to require admission to the paediatric ICU or with complications of CAP. They should not be considered routinely in those with milder disease. Microbiological methods that may be used are several and include: blood culture, nasopharyngeal secretions and nasal swabs for viral detection (by PCR or immunofluorescence), acute and convalescent serology for respiratory viruses, *M.pneumoniae* and *C.pneumoniae* and, if present, pleural fluid for microscopy, culture, pneumococcal antigen detection and/or PCR.

Cevey-Macherel et al^{29[1b]} identified a causative agent in 86% of 99 patients using a variety of microbiological, serological and biochemical means;

19% were of bacterial aetiology alone, 33% of viral aetiology alone and 33% of mixed viral and bacterial aetiology.

5.4.3 Which investigations are helpful in identifying a bacterial cause?

Blood culture

Positivity is often quoted as <10% in CAP.^{29[1b]} Pneumococcal pneumonia is seldom a bacteraemic illness. *S.pneumoniae* is cultured in the blood in <5% of cases of pneumococcal CAP cases.^{98[1Vb]}

Nasopharyngeal bacterial culture

This is uninformative. The presence of bacteria in the nasopharynx is not indicative of lower respiratory tract infection. Normal bacterial flora, as well as bacteria known to cause CAP, are often identified.^{29[1b]}

Pleural fluid

Pleural fluid cultures often show no growth, with just 9% of 47 cultures positive in a UK study.^{41[1b]} Most children will have received antibiotics for some time before aspiration of pleural fluid, which may explain why culture is so often uninformative. In this study, 32 of the 47 cultures were positive for pneumococcal DNA by PCR, whereas pneumococcal latex agglutination antigen testing was positive in 12, all of which were accounted for by PCR. Other studies have confirmed some utility for pneumococcal antigen detection in pleural fluid, identifying 27/29 empyemas in one study,^{99[11]} and with an apparently useful sensitivity of 90% and specificity of 95% compared with culture and/or PCR in another study.^{100[1b]}

Biochemical and immunological methods

Serum. A review of pneumococcal serology in childhood respiratory infections⁹⁸ concluded that pneumococcal antibody and immune complex assays, while sufficiently sensitive and specific for the detection of pneumococcal infections in children, were too complex for routine clinical use. Several other serological techniques exist and have been used in combinations with other culture and non-culture techniques to increase diagnostic yield. Paired serology seems to have the best yield.^{29[1b]30[11]}

Urine. Rapid detection of the capsular polysaccharide (CPS) antigen of *S pneumoniae* has shown promise for excluding pneumococcal infection. A study undertaken in France identified both a sensitivity and negative predictive value of 100% for an immunochromatographic test for CPS. However, specificity was too low to be clinically useful.^{101[1b]}

Rajalakshmi et al^{102[1b]} studied the efficacy of antigen detection assays of pneumolysin versus CPS antigen in urine. The rationale behind this study is

that there is cross reactivity between antigens of Viridans streptococci and CPS, whereas pneumolysin is a protein produced only by *S pneumoniae*. The cases in this study were diagnosed by clinical and radiological evidence with blood culture positivity in 29.5%. The sensitivities of CPS and pneumolysin in urine when compared with blood culture were identical (52.3%), whereas the specificities were 61.2% for pneumolysin and 67.3% for CPS. Pneumolysin was detected in urine in 37.1–42.9% of cases compared with 2.1% of controls. CPS was detected in 38.6% of cases and was not detected in any controls. The negative predictive value of pneumolysin was 77.2% and of CPS was 76.7%.

PCR. Pneumolysin-based PCR is increasingly used to detect pneumococcus in blood, pleural fluid and secretions. Some studies have found good sensitivity (100%) and specificity (95%) in children with pneumonia,^{21[1b],103[11]} but others have been concerned about its specificity, especially in young children.^{104[11]} The laboratory techniques in this area are rapidly evolving and improving and show promise in helping to make microbiological diagnoses.

5.4.4 Which investigations are helpful for identifying atypical bacteria?

Paired serology (rising titres in antibody complement fixation tests) remains the mainstay for diagnosing *M.pneumoniae* and *C.pneumoniae* infections. However, two studies have investigated the use of PCR in identifying atypical bacterial infections.

Michelow et al^{103[11]} used PCR to diagnose *M.pneumoniae* from nasopharyngeal and oropharyngeal swabs. They compared 21 children with serologically-proven *M.pneumoniae* infections with 42 controls; 12 of the 21 children (57%) were PCR positive, 9 of the 12 each positive on nasopharyngeal and oropharyngeal samples, six on both. The greatest diagnostic yield was therefore when samples from both sites were combined and analysed. One of the controls was PCR positive. The OR for detecting *M.pneumoniae* by PCR in serologically-proven cases was 54.7 (range 5.9–1279.3). When compared with ELISA, PCR had a sensitivity of 57.1%, specificity of 97.6%, positive predictive value of 97.3% and negative predictive value of 82.0%. The authors argue that PCR positivity for *M.pneumoniae* in the upper respiratory tract is suggestive of lower respiratory tract infection. Of interest, in their study PCR-positive cases had a significantly longer duration of oxygen therapy (1.7 vs 0.78 days, $p=0.045$).

Maltezou et al^{105[11]} used PCR to diagnose *Legionella* and *Mycoplasma* lower respiratory tract infec-

tions by collecting serum and sputum or throat swabs. Of 65 children, serology (IgM EIA) was positive in 18 (27.5%) for *M.pneumoniae* and in one (1.5%) for *Legionella*. Eleven of the 18 were diagnosed in the acute phase and nine (50%) of those serologically diagnosed were positive for *M.pneumoniae* by PCR of sputum. Taken together, 15/18 were diagnosed by PCR and IgM serology; 3/18 were diagnosed by convalescent serology. The sensitivity of PCR versus IgM EIA in this study was 50%. This is consistent with recent observations that PCR can detect persistent *M.pneumoniae* infection up to 7 months after disease onset.^{106[11]}

5.4.5 Which investigations are useful in identifying viral pneumonia?

Viruses are significant causes of paediatric CAP, either on their own or in mixed infections. Several studies have looked at the various techniques available for identifying viruses. These include viral culture, antigen detection, serology and PCR.

In the previously mentioned study undertaken by Cevey-Macherel and colleagues,^{29[1b]} they found viral PCR of nasopharyngeal aspirates to be very sensitive. In their study, 66/99 children had evidence of acute viral infection (33/99 as coinfection with bacteria). In those with a negative PCR, viral infection could not be detected by any other method. As well as viral culture and PCR, they used viral antigen detection and serum complement fixation tests.

Shetty et al^{107[1b]} subjected 1069 nasopharyngeal swabs to viral culture and direct fluorescent antibody (DFA) staining; 190 were DFA and viral culture positive (true positive) and 837 were DFA and culture negative (true negative). The sensitivity for DFA in this study was 84%, specificity 99%, positive predictive value 96% and negative predictive value 96%. One hundred and twenty of 140 hospitalised patients (86%) had viral cultures that reported positive only after the children had been discharged. The authors make the point that the viral cultures were not of any utility in making clinical management decisions.

Lambert^{97[11]} collected nose-throat swabs and nasopharyngeal aspirates in 295 patients (303 illnesses) and subjected them to PCR analysis for eight common respiratory viruses. Nose-throat swabs are thought to be 'less invasive' samples that are more easily collected by parents and therefore of possible benefit in rapid diagnosis in the context of a respiratory virus pandemic. In 186/303 (61%) paired nose-throat swabs/nasopharyngeal aspirates, at least one virus was detected. For nose-throat swabs the sensitivity

was 91.9% for RSV was and 93.1% for influenza A. For adenovirus, the sensitivity of nose-throat swabs was 65.9% (95% CI 50.1% to 79.5%) compared with 93.2% (95% CI 81.3% to 98.6%) for nasopharyngeal aspirates. Concordance between nasopharyngeal aspirates and nose-throat swabs was 89.1%. The authors argue that the combination of PCR and the less invasive nose-throat swabs provides adequate sensitivity for the detection of respiratory viruses.

Evidence statements

- ▶ Blood culture positivity is uncommon. [Ib]
- ▶ Urinary antigen detection may be helpful as negative predictors of pneumococcal infection in older children. Positive tests are too non-specific and may represent carriage. [Ib]
- ▶ Molecular methods have shown promise but are currently most useful in identifying viral pathogens. [Ib]

Recommendations

- ▶ Microbiological diagnosis should be attempted in children with severe pneumonia sufficient to require paediatric intensive care admission or those with complications of CAP. [C]
- ▶ Microbiological investigations should not be considered routinely in those with milder disease or those treated in the community. [C]
- ▶ Microbiological methods used should include:
 - Blood culture. [C]
 - Nasopharyngeal secretions and/or nasal swabs for viral detection by PCR and/or immunofluorescence. [C]
 - Acute and convalescent serology for respiratory viruses, *Mycoplasma* and *Chlamydia*. [B+]
 - If present, pleural fluid should be sent for microscopy, culture, pneumococcal antigen detection and/or PCR. [C]
- ▶ Urinary pneumococcal antigen detection should not be done in young children. [C]

6. Severity assessment

6.1 Why is severity assessment important?

Children with CAP may present with a range of symptoms and signs: fever, tachypnoea, breathlessness, difficulty in breathing, cough, wheeze, headache, abdominal pain and chest pain (see Section 4). The spectrum of severity of CAP can be mild to severe (see table 6). Infants and children with mild to moderate respiratory symptoms can be managed safely in the community.^[IVb]

The most important decision in the management of CAP is whether to treat the child in the

community or refer and admit for hospital-based care. This decision is best informed by an accurate assessment of severity of illness at presentation and an assessment of likely prognosis. In previously well children there is a low risk of complications and treatment in the community is preferable. This has the potential to reduce inappropriate hospital admissions and the associated morbidity and costs.

Management in these environments is dependent on an assessment of severity. Severity assessment will influence microbiological investigations, initial antimicrobial therapy, route of administration, duration of treatment and level of nursing and medical care.

6.2. What are the indications for referral and admission to hospital?

A referral to hospital will usually take place when a general practitioner assesses a child and feels the clinical severity requires admission. In addition to assessing severity, the decision whether to refer to hospital or not should take account of any underlying risk factors the child may have together with the ability of the parents/carers to manage the illness in the community. This decision may be influenced by the level of parental anxiety.

Children with CAP may also access hospital services when the parents/carers bring the child directly to a hospital emergency department. In these circumstances hospital doctors may come across children with mild disease that can be managed in the community. Some with severe disease will require hospital admission for treatment. One key indication for admission to hospital is hypoxaemia. In a study carried out in the developing world, children with low oxygen saturations were shown to be at greater risk of death than adequately oxygenated children.^{68[III]} The same study showed that a respiratory rate of <70 breaths/min in infants aged ≤1 year was a significant predictor of hypoxaemia.

There is no single validated severity scoring system to guide the decision on when to refer for hospital care. An emergency care-based study assessed vital signs as a tool for identifying children at risk from a severe infection. Features including a temperature >39°C, saturations <94%, tachycardia and capillary refill time >2 s were more likely to occur in severe infections.^{108[III]} Auscultation revealing absent breath sounds with a dull percussion note should raise the possibility of a pneumonia complication by effusion and should trigger a referral to hospital.^{109[III]110[III]} There is some evidence that an additional useful assessment is the quality of a child's cry and response to their

Table 6

Severity assessment

	Mild to moderate	Severe
Infants	Temperature <38.5°C	Temperature >38.5°C
	Respiratory rate	Respiratory rate
	<50 breaths/min	>70 breaths/min
	Mild recession	Moderate to severe recession
	Taking full feeds	Nasal flaring
		Cyanosis
		Intermittent apnoea
		Grunting respiration
		Not feeding
		Tachycardia*
		Capillary refill time ≥ 2 s
Older children	Temperature <38.5°C	Temperature >38.5°C
	Respiratory rate	Respiratory rate
	<50 breaths/min	>50 breaths/min
	Mild breathlessness	Severe difficulty in breathing
	No vomiting	Nasal flaring
		Cyanosis
		Grunting respiration
		Signs of dehydration
		Tachycardia*
		Capillary refill time ≥ 2 s

*Values to define tachycardia vary with age and with temperature.⁶⁷[11]

parent's stimulation¹¹¹[11]; if these are felt to be abnormal and present with other worrying features, they may also strengthen the case for referral for admission to hospital.

A global assessment of clinical severity and risk factors is crucial in identifying the child likely to require hospital admission.

Features of severe disease in an infant include:

- ▶ oxygen saturation <92%, cyanosis;
- ▶ respiratory rate >70 breaths/min;
- ▶ significant tachycardia for level of fever (values to define tachycardia vary with age and with temperature⁶⁷[11]);
- ▶ prolonged central capillary refill time >2 s;
- ▶ difficulty in breathing;
- ▶ intermittent apnoea, grunting;
- < not feeding;
- ▶ chronic conditions (eg, congenital heart disease, chronic lung disease of prematurity, chronic respiratory conditions leading to infection such as cystic fibrosis, bronchiectasis, immune deficiency).

Features of severe disease in an older child include:

- ▶ oxygen saturation <92%, cyanosis;
- ▶ respiratory rate >50 breaths/min;
- ▶ significant tachycardia for level of fever (values to define tachycardia vary with age and with temperature⁶⁷[11]);

- ▶ prolonged central capillary refill time >2 s;
- ▶ difficulty in breathing;
- ▶ grunting;
- ▶ signs of dehydration;
- ▶ chronic conditions (eg, congenital heart disease, chronic lung disease of prematurity, chronic respiratory conditions leading to infection such as cystic fibrosis, bronchiectasis, immune deficiency).

6.3 What are the indications for transfer to intensive care?

There are two main scenarios when a child is likely to need admission to an intensive care unit: (1) when the pneumonia is so severe that the child is developing severe respiratory failure requiring assisted ventilation; and (2) a pneumonia complicated by septicaemia. Key features that suggest a child requires transfer include:

- ▶ failure to maintain oxygen saturation >92% in fractional inspired oxygen of >0.6;[IVb]
- ▶ shock;[IVb]
- ▶ rising respiratory and pulse rate with clinical evidence of severe respiratory distress and exhaustion, with or without a raised arterial carbon dioxide tension;[IVb]
- ▶ recurrent apnoea or slow irregular breathing.[IVb]

6.4 When should the child be reassessed?

For children with CAP, reassessment is important, whether in the community or in hospital.

In the community, after treatment for CAP has been initiated (eg, oral antibiotics plus advice on antipyretics and hydration), parents/carers should be advised on what symptoms and signs to look for when reassessing their child. Looking for the features in the following three areas may be useful in identifying cases where the infection is not being adequately treated and reassessment by a doctor is required:

- ▶ Fever: a high swinging or persistent fever (the temperature should start to settle 48 h after treatment starts).[IVb]
- ▶ Effort of breathing: the child seems to be working harder to breathe with a fast breathing rate and chest recession.[IVb]
- ▶ Effect of breathing: the child is not comfortable and relaxed but is agitated and distressed.[IVb]

In hospital, all the above should be assessed in addition to vital signs. Medical assessment should always look for signs of overwhelming infection and septicaemia, for pleural collections that may develop into empyema thoracis¹¹⁰[11] and

for signs of dehydration. A prolonged fever is a useful pointer to empyema developing,^{112[11]} and this may require drainage for successful treatment.¹¹³ Less common complications should also be considered (see Section 9).

Evidence statements

- ▶ Children with CAP present with a range of symptoms and signs. A global assessment of clinical severity and risk factors is crucial in identifying the child likely to require hospital admission. [IVb]

Recommendations

- ▶ For a child in the community, re-consultation to the general practitioner with persistent fever or parental concern about fever should prompt consideration of CAP. [D]
- ▶ Children with CAP in the community or in hospital should be reassessed if symptoms persist and/or they are not responding to treatment. [D]
- ▶ Children who have oxygen saturations <92% should be referred to hospital for assessment and management. [B+]
- ▶ Auscultation revealing absent breath sounds with a dull percussion note should raise the possibility of a pneumonia complication by effusion and should trigger a referral to hospital. [B-]
- ▶ A child in hospital should be reassessed medically if there is persistence of fever 48 h after initiation of treatment, increased work of breathing or if the child is becoming distressed or agitated. [D]

7. General management in the community and in hospital

7.1 What general management strategy should be provided for a child treated in the community?

The general management of a child who does not require hospital referral comprises advising parents and carers about:

- ▶ management of fever
 - use of antipyretics
 - avoidance of tepid sponging
- ▶ preventing dehydration
- ▶ identifying signs of deterioration
- ▶ identifying signs of other serious illness
- ▶ how to access further healthcare (providing a 'safety net').

The 'safety net' should be one or more of the following:

- ▶ provide the parent or carer with verbal and/or written information on warning

symptoms and how further healthcare can be accessed;

- ▶ arrange a follow-up appointment at a certain time and place;
- ▶ liaise with other healthcare professionals, including out-of-hours providers, to ensure the parent/carer has direct access to a further assessment for their child.

Recommendation

- ▶ Families of children who are well enough to be cared for at home should be given information on managing fever, preventing dehydration and identifying any deterioration. [D]

7.1.1 Over-the-counter remedies

No over-the-counter cough medicines have been found to be effective in pneumonia.^{114[1a]}

7.2 What is the general management for children cared for in hospital?

7.2.1 Oxygen therapy

Hypoxic infants and children may not appear cyanosed. Agitation may be an indicator of hypoxia.

Patients whose oxygen saturation is <92% while breathing air should be treated with oxygen given by nasal cannulae, head box or face mask to maintain oxygen saturation >92%.^{68[11]}

There is no strong evidence to indicate that any one of these methods of oxygen delivery is more effective than any other. A study comparing the different methods in children aged <5 years concluded that the head box and nasal cannulae are equally effective,^{115[11]} but the numbers studied were small and definitive recommendations cannot be drawn from this study. It is easier to feed with nasal cannulae. Alternative methods of delivering high-flow humidified nasal oxygen are available and increasingly used. Higher concentrations of humidified oxygen can also be delivered via face mask or head box if necessary.

Where the child's nose is blocked with secretions, gentle suctioning of the nostrils may help. No studies assessing the effectiveness of nasopharyngeal suction were identified.

No new published studies about oxygen therapy were identified in the update searches.

Evidence statement

- ▶ Agitation may be an indicator that a child is hypoxic. [IVb]

Recommendation

- ▶ Patients whose oxygen saturation is ≤92% while breathing air should be treated with oxygen given by nasal cannulae, high-flow

delivery device, head box or face mask to maintain oxygen saturation >92%. [B]

7.2.2 Fluid therapy

Children who are unable to maintain their fluid intake due to breathlessness or fatigue need fluid therapy. Studies on preterm infants or infants weighing <2000 g have shown that the presence of a nasogastric tube compromises respiratory status.^{116[11]117[IVb]} Older children may be similarly affected, although potentially to a lesser extent because of their larger nasal passages so, although tube feeds offer nutritional benefits over intravenous fluids, they should be avoided in severely ill children. Where nasogastric tube feeds are used, the smallest tube should be passed down the smaller nostril.^{117[IVb]}

There is no evidence that nasogastric feeds given continuously are any better tolerated than bolus feeds (no studies were identified); however, in theory, smaller more frequent feeds are less likely to cause stress to the respiratory system. Patients who are vomiting or who are severely ill may require intravenous fluids and electrolyte monitoring. Attention is drawn to the 2007 National Patient Safety Agency alert 'Reducing the risk of hyponatraemia when administering intravenous fluids to children'.¹¹⁸ Serum levels of sodium can be low in children with pneumonia and there is debate as to whether this is related to inappropriate antidiuretic hormone secretion or overall sodium depletion. Good quality evidence is lacking.

Recommendation

- ▶ Nasogastric tubes may compromise breathing and should therefore be avoided in severely ill children and especially in infants with small nasal passages. If use cannot be avoided, the smallest tube should be passed down the smallest nostril. [D]
- ▶ Plasma sodium, potassium, urea and/or creatinine should be measured at baseline and at least daily when on intravenous fluids. [C]

7.2.3 Physiotherapy

Two randomised controlled trials^{119[1b]120[11]} and an observational study^{121[1b]} conducted on adults and children showed that physiotherapy did not have any effect on the length of hospital stay, fever or chest radiographic findings in patients with pneumonia. There is no evidence to support the use of physiotherapy, including postural drainage, percussion of the chest or deep breathing exercises.^{119[1b]120[11]122[IVb]} There is a suggestion that physiotherapy is counterproductive, with patients who receive physiotherapy being at risk of having a longer duration of fever than the control group.^{119[1b]} In addition, there is no evidence to

show that physiotherapy is beneficial in the resolving stage of pneumonia. A supported sitting position may help to expand the lungs and improve respiratory symptoms in children with respiratory distress.

There were no new studies identified.

A summary article^{121[1b]} summarised the studies discussed above.

Recommendation

- ▶ Chest physiotherapy is not beneficial and should not be performed in children with pneumonia. [A_]

8. Antibiotic management

8.1 Introduction

The management of a child with CAP involves a number of decisions regarding treatment with antibiotics:

- ▶ whether to treat with antibiotics;
- ▶ which antibiotic and by which route;
- ▶ when to change to oral treatment if intravenous treatment initiated;
- ▶ duration of treatment.

The British Thoracic Society guidelines of 2002⁵¹ found scanty evidence with which to address these questions. Trials comparing various different antibiotic combinations found little differences in efficacy, one trial indicating equivalence of intramuscular penicillin and oral amoxicillin in children with pneumonia treated in the emergency department,^{123[1b]} and no evidence to inform parenteral to oral switch or duration of antibiotics. Since then, a number of large studies from many different countries have attempted to address some of these issues. There are, however, some difficulties in assessing their relevance to the UK as children have been enrolled from developing and developed countries with different criteria used as definitions for pneumonia and with different immunisation backgrounds, circulating bacteria and resistance patterns.

8.2 Which children should be treated with antibiotics?

One of the major problems in deciding whether to treat a child with CAP with antibiotics is the difficulty in distinguishing bacterial pneumonia (which would benefit from antibiotics) from non-bacterial pneumonia (which would not). This difficulty has been described in Section 3. Resistance to antibiotics among bacterial pathogens is increasing and is of concern; an important factor in this increase is the overuse of antibiotics.

Two studies were identified in which children with diagnosed respiratory infections treated with antibiotics were compared with a group not treated with antibiotics.^{124[11]126[11]} However, both enrolled many children who, in the UK, would have bronchiolitis not pneumonia. One was a randomised controlled trial of 136 young Danish children aged 1 month to 6 years, either with pneumonia or bronchiolitis, with 84% RSV positive. Severe disease was excluded. There were no differences in the course of the illness between the two groups (ampicillin or penicillin treated or placebo), although 15 of the 64 in the placebo group did eventually receive antibiotics.^{124[11]} The other in India enrolled children aged 2–59 months with cough, rapid breathing or difficulty breathing, audible or auscultatory wheeze, non-response to bronchodilator without chest radiographic changes. There was a non-significant difference in failure rate of 24% with placebo and 19.9% with amoxicillin for 3 days.^{126[11]} Unfortunately, as most children in these studies appeared to have bronchiolitis rather than pneumonia, it is not possible to draw conclusions from them regarding whether young children with pneumonia benefit from antibiotics.

The other way of approaching this is relating knowledge of aetiology in specific ages to the likelihood that these will be effective. Both viruses and bacteria are found in young children, with vaccine probe studies suggesting that one-third of children aged <2 years with radiological signs have pneumococcal pneumonia.^{44[1b]45[1a]} However, in those with a clinical diagnosis of pneumonia, this falls to 6%.^{45[1a]} With the introduction into the UK primary immunisation schedule of PCV7 in 2006 and of PCV13 in April 2010, the likelihood of bacterial pneumonia in a fully vaccinated young child is therefore very small.

Recommendations

- ▶ All children with a clear clinical diagnosis of pneumonia should receive antibiotics as bacterial and viral pneumonia cannot be reliably distinguished from each other. [C]
- ▶ Children aged <2 years presenting with mild symptoms of lower respiratory tract infection do not usually have pneumonia and need not be treated with antibiotics but should be reviewed if symptoms persist. A history of conjugate pneumococcal vaccination gives greater confidence to this decision. [C]

8.3 How much of a problem is antibiotic resistance?

Antibiotic resistance has the potential to impact on therapeutic choices and there is

worldwide concern about increasing antibiotic resistance among pneumococci and its potential impact on the treatment of pneumonia and invasive pneumococcal disease.

8.3.1 *Streptococcus pneumoniae*

Despite the rapid reduction in PCV7 serotypes following the introduction of conjugate vaccine in 2000, penicillin resistance increased steadily in Cleveland, USA until 2003e4. At this time, 51% of isolates were non-susceptible to penicillin.^{127[1b]}

PCVs have reduced drug-resistant *S.pneumoniae* but, because of increased intermediate resistance among non-PCV7 serotypes, reductions in intermediate penicillin-resistant strains have not followed. Serotype 19A, which is both antibiotic resistant and a common cause of disease, is not covered by PCV7 and is now increasing worldwide, including in countries without PCV7.^{128[1a]129[1a]130[1a]} However, it is included within PCV 13, the introduction of which would potentially prevent a further 50% of continuing IPD in children.

S.pneumoniae macrolide resistance is also increasing, and different mechanisms of resistance drive different levels of resistance. High-level resistance also involves clindamycin resistance, whereas low-level resistance only involves macrolides. Resistance mechanisms vary geographically with mostly low-level resistance in the USA but high-level resistance in Europe.^{131[1a]} US surveillance data for 2000–4 of respiratory isolates indicate a stable 30% are macrolide resistant, although an increasing proportion has high-level macrolide resistance.^{132[1b]}

A study from Portugal significantly associated macrolide use with the increase of penicillin and erythromycin non-susceptible isolates from adults ($p<0.01$) and erythromycin non-susceptible isolates among children ($p=0.006$).^{133[1b]}

In the UK, however, penicillin resistance is far less prevalent. Pneumococcal penicillin non-susceptibility in pneumococci causing bacteraemia rose in the 1990s to 6.7% in 2000 and has since declined to around 4% in 2007. Geographical variation ranges from 1.5% in the East Midlands to 8.0% in London. This is in contrast to much of mainland Europe where rates are 25–50% in France and Spain.^{134[1b]} Erythromycin resistance in the UK is higher at 9.3% in 2007, but has decreased since 2004 and also varies across the country from 5.2% in north-east England to 14.7% in London. It is much higher in mainland Europe with 25–50% macrolide resistance in France and Italy.^{134[1b]} In 2006–7, erythromycin resistance was found

in 12% of invasive isolates from children, with serotype 19A still very uncommon.^{135[1b]}

8.3.2 Group A streptococcus

There is also varying prevalence of macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes* (group A streptococcus) worldwide, in some areas up to 40%,^{136[1b]} and b-lactamase production in *H influenzae* is widespread. Overall, in the UK the reported resistance rates for group A streptococcus to clindamycin, erythromycin and tetracycline were 5.1%, 5.6% and 14.0% respectively in 2007, with 4.4% resistant to all three. Penicillin resistance has not been seen to date and penicillin remains the therapeutic drug of choice.^{134[1b]}

8.3.3 *Staphylococcus aureus*

Methicillin-resistant *S aureus* (MRSA) is of increasing concern in the USA and has been implicated in the increase in pleural empyemas seen.^{137[1-11]} Although MRSA contributes to 31% of *S aureus* bacteraemia in the UK,^{134[1b]} it has not yet been a significant factor in either empyema or pneumonia.^{30[11]41[11]138[11]}

8.3.4 What is the clinical impact of antibiotic resistance?

The management of pneumococcal infections has been challenged by the development of resistance and, more recently, the unexpected spread of resistant clones of serotypes such as 19A following the introduction of a conjugate PCV for use in children in 2000.

Despite the increasingly wide literature on antibiotic resistance, there is less evidence of the impact of this on clinical outcomes for children. However, series of children with pneumonia from the USA^{139[111]} and South Africa^{140[111]} found no difference in outcome between penicillin-resistant or sensitive pneumococcal pneumonias, nor were differences noted in children with pleural empyema and sensitive or resistant pneumococcal disease in terms of duration of fever and tachypnoea, need for surgical treatment, bacteraemia incidence, mean duration of therapy or length of hospital stay.^{141[111]}

Outcomes in pneumococcal meningitis have not been shown to differ significantly between susceptible and resistant isolates.^{142[111]}

In the face of no widespread failure of antibiotic therapy, highdose penicillin G (ie, in severe infection double the normal dose, as recommended in the British National Formulary for Children), other b lactams and many other agents continue to be efficacious parenterally for pneumonia and bacteraemia.^{130[111]}

Increased macrolide use is associated with pneumococcal and group A streptococcal resistan-

ce^{133[1b]} and bacteria may acquire macrolide resistance very fast if used indiscriminately.^{143[1b]} However, the clinical impact of macrolide resistance is unclear, with case reports describing clinical failure in adults with bacteraemic infection^{144[111]} but not in those with pneumonia.^{145[111]146[111]} To date, no association with resistance and treatment failure has been demonstrated in children.

8.4 Which antibiotic should be used?

It is clear that there is variation in medical prescribing that largely reflects custom, local practice and availability. We have reviewed the relevant scientific evidence and provide recommendations based, where possible, on that evidence, but more frequently recommendations are based on judgements about what constitutes safe and effective treatment. In pneumonia in children, the nature of the infecting organism is almost never known at the initiation of treatment and the choice of antibiotic is therefore determined by the reported prevalence of different pathogens at different ages, knowledge of resistance patterns of expected pathogens circulating within the community and the immunisation status of the child.

Randomised controlled trials comparing different antibiotics have shown similar or equivalent efficacy variously for macrolides, amoxicillin, co-amoxiclav, cefaclor, erythromycin, cefixime, cefpodoxime, cefuroxime and ceftriaxone.^{19[11]63[11]147[11]148[11]149[11]150[11]151[11]152[11]} Additionally, newer antibiotics such as levofloxacin^{153[11]} have shown efficacy in similar studies in the USA. Despite pharmacological differences in oral cephalosporins (cefaclor has an association with skin reactions but, compared with cefalexin, good activity against *S pyogenes* and *S pneumoniae*; cefixime is poorly active against *S aureus* and cefuroxime axetil has poor oral absorption), no differences in clinical efficacy have been identified. There also appears to be little difference between different macrolides,^{57[11]154[11]155[11]} although clarithromycin may be better tolerated than erythromycin.^{156[11]}

A Cochrane review of antibiotics in childhood pneumonia in 2006 was updated in 2010.^{157[1a]} Twenty-seven studies were reviewed, encompassing 11 928 children, comparing multiple antibiotics. However, most of these were enrolled on the basis of WHO-defined clinical criteria for pneumonia and were from developing countries. It is recognised that 82% of children identified clinically who fulfil the WHO criteria for pneumonia have normal chest x-rays.^{158[1b]} Five studies were from high income developed countries and less

than a quarter enrolled using chest radiographic definitions. Findings included equivalence for amoxicillin and macrolides (azithromycin and clarithromycin), procaine penicillin and cefuroxime. On the basis of single studies, co-amoxiclav was comparable to azithromycin and cefpodoxime but superior to amoxicillin.

High-dose amoxicillin twice daily is a pharmacokinetically satisfactory dosing regime and may aid compliance^{159[1b]} although, in Pakistan, outcomes for infants aged 2–59 months with non-severe outpatient-treated clinical pneumonia were the same with standard and double dose amoxicillin.^{160[1b]}

In adults, macrolide antibiotics have been shown to reduce the length and severity of pneumonia caused by *M.pneumoniae* compared with penicillin or no antibiotic treatment.¹⁶¹ In an experimental mouse model of respiratory *M.pneumoniae* infection, clarithromycin significantly decreased *M.pneumoniae* levels and cytokines compared with placebo.^{162[11]} There is little evidence for specific antibiotics in children.

Improved short- and long-term outcomes have been described in children with respiratory tract infections (a mixture of upper and lower by clinical diagnosis) treated with macrolides compared with those not treated.^{66[11]} Of those children with lower respiratory tract infections due to *M.pneumoniae* and/or *C.pneumoniae* assessed as 'clinical failures', 83% had not been treated with macrolides.^{53[11]} Children with *M.pneumoniae* pneumonia in Taiwan had significantly shorter duration of fever if treated with macrolides.^{163[11]} However, a Cochrane review of specific mycoplasma treatment in children with lower respiratory tract infections did not find enough evidence to indicate whether antibiotics improved outcomes in children with *M.pneumoniae* lower respiratory tract infections, although they suggested that the study by Esposito et al indicated that some children may benefit.^{164[1Va]}

A recent report of a closed audit loop showed that prescribing can be rationalised to simple narrow spectrum antibiotics (eg, intravenous benzylpenicillin or oral penicillin V) with the introduction of a local management protocol. This has the potential to reduce the likelihood of antibiotic resistance developing.^{138[11]}

Information on the antibiotics recommended for treatment of CAP is available in the British National Formulary for Children.

Evidence statement

- ▶ Although there appears to be no difference in response to conventional antibiotic treatment in children with penicillin-resistant

S.pneumoniae, the data are limited and the majority of children in these studies were not treated with oral blactam agents alone. [III]

Recommendations

- ▶ Amoxicillin is recommended as first choice for oral antibiotic therapy in all children because it is effective against the majority of pathogens which cause CAP in this group, is well tolerated and cheap. Alternatives are co-amoxiclav, cefaclor, erythromycin, azithromycin and clarithromycin. [B]
- ▶ Macrolide antibiotics may be added at any age if there is no response to first-line empirical therapy. [D]
- ▶ Macrolide antibiotics should be used if either mycoplasma or chlamydia pneumonia is suspected or in very severe disease. [D]
- ▶ In pneumonia associated with influenza, co-amoxiclav is recommended. [D]

8.5 How should antibiotics be given?

One large adequately-powered trial compared the efficacy of treatment with intramuscular penicillin (one dose) and oral amoxicillin given for 24–36 h to children with pneumonia treated in the emergency department.^{123[1b]} Evaluation at 24–36 h did not show any differences in outcome between the groups.

Oral amoxicillin has been shown to be as effective as parenteral penicillin, even in severe pneumonia, in the UK, Africa/Asia and Pakistan.^{158[1b]165[1b]166[1b]} The PIVOT trial^{166[1b]} randomised UK children over the age of 6 months admitted to hospital with pneumonia to either oral amoxicillin or intravenous penicillin.

Only the most severe were excluded (oxygen saturation <85%, shock, pleural effusion requiring drainage). The antibiotics produced equivalent outcomes.

A large multicentre randomised open-label equivalency study in eight developing countries in Africa, Asia and South America enrolled 1702 infants aged 3–59 months with severe clinically-defined pneumonia and randomised them to oral amoxicillin or parenteral penicillin. Identical outcomes were obtained in each group, with 19% treatment failure.^{165[1b]}

In a randomised control trial a group in Pakistan also studied severe pneumonia and compared home treatment using twice daily oral high-dose amoxicillin with parenteral ampicillin, with equivalent results in both groups.^{158[1b]}

Two of these were reviewed in a Cochrane review^{167[1a]} which concluded that oral therapy was a safe and effective alternative to parenteral

treatment, even in severe disease in hospitalised children.

Parenteral administration of antibiotics in children (which, in the UK, is generally intravenous) is traumatic as it requires the insertion of a cannula, drug costs are much greater than with oral regimens and admission to hospital is generally required. However, in the severely ill child, parenteral administration ensures that high concentrations are achieved rapidly in the lung. The parenteral route should also be used if there are concerns about oral absorption.

Recommendations

- ▶ Antibiotics administered orally are safe and effective for children presenting with even severe CAP. [A+]
- ▶ Intravenous antibiotics should be used in the treatment of pneumonia in children when the child is unable to tolerate oral fluids or absorb oral antibiotics (eg, because of vomiting) or presents with signs of septicaemia or complicated pneumonia. [D]
- ▶ Recommended intravenous antibiotics for severe pneumonia include amoxicillin, co-amoxiclav, cefuroxime, and cefotaxime or ceftriaxone. These can be rationalised if a microbiological diagnosis is made. [D]

8.6 When should antibiotics be switched from parenteral to oral?

No randomised controlled trials were identified that addressed the issue of when it is safe and effective to transfer from intravenous to oral antibiotic therapy. There can thus be no rigid statement about the timing of transfer to oral treatment and this is an area for further investigation.

Recommendation

- ▶ In a patient who is receiving intravenous antibiotic therapy for the treatment of CAP, oral treatment should be considered if there is clear evidence of improvement. [D]

8.7 What is the optimal duration of antibiotic treatment?

Since 2000 there have been a few trials and a Cochrane review comparing the duration of antibiotic treatments.^{168[11]} All are from developing countries, except for a trial from Finland which randomised children with pneumonia (a high proportion of which had a bacterial cause) to either 4 or 7 days of parenteral penicillin or cefuroxime, with no difference in outcome.^{150[1b]}

Three randomised trials of short-course oral antibiotics, only two of which are published,^{125[1-11]}^{1169[11]} were reviewed in a Cochrane review by Hai-

der et al.^{168[11]} These studies enrolled infants in developing countries with WHO-defined clinical criteria of non-severe pneumonia to either 3 or 5 days treatment with oral amoxicillin. No difference was seen in acute cure or relapse rates between the groups. There are some difficulties in translating these data as the cohorts of infants included many who would be defined as having bronchiolitis with wheeze (13% with wheeze and 23% RSV-positive in the paper by Agarwal et al^{125[11]}; 23% with wheeze and 18% RSV-positive in the paper by Qazi et al^{169[11]}). Some had simple upper respiratory tract infections as, although 99% had a cough, only 38% had difficulty breathing and 80% had <10 breaths excess respiratory rate. Only 14% had chest radiographic changes.^{169[11]} Most of these children may not have needed antibiotics at all and, indeed, fall into the group that, if vaccinated, it is suggested do not require antibiotic treatment in the UK. It is therefore still not known whether a 3-day antibiotic course is sufficient to treat a child with a bacterial pneumonia.

9. Complications and failure to improve

9.1 What factors should be considered in children who fail to improve?

If a child remains feverish or unwell 48 h after treatment has commenced, re-evaluation is necessary. Answers to the following questions should be sought:

- ▶ Is the patient having appropriate drug treatment at an adequate dosage?
- ▶ Is there a lung complication of pneumonia such as a collection of pleural fluid with the development of an empyema or evidence of a lung abscess?
- ▶ Is the patient not responding because of a complication in the host such as immunosuppression or coexistent disease such as cystic fibrosis?

There has been concern that the increased incidence of penicillin-resistant *S.pneumoniae* would lead to failure of treatment. However, one study^{170[11]} has shown that there is no difference in the percentage of children in hospital treated successfully with penicillin or ampicillin when the organism was penicillinsusceptible or penicillin-resistant. The authors noted that the serum concentration of penicillin or ampicillin achieved with standard intravenous dosages was much greater than the minimum inhibitory concentration for most penicillin-resistant strains.

9.2 What are the common complications of CAP?

9.2.1 Pleural effusions and empyema

Parapneumonic effusions are thought to develop in 1% of patients with CAP^{171[III]} but, in those admitted to hospital, effusions may be found in as many as 40% of cases.^{172[III]} It has recently been reported that empyema thoracis may be increasing in incidence.^{173[III]174[III]} A persisting fever despite adequate antibiotic treatment should always lead the clinician to be suspicious of the development of empyema.^{174[III]} Fluid in the pleural space is revealed on the chest x-ray and the amount of fluid is best estimated by ultrasound examination. A clinician should consider empyema when a child has a persistent fever beyond 7 days^{174[III]} or a fever not settling after 48 h of antibiotics. Where an effusion is present and the patient is persistently feverish, the pleural space should be drained, ideally in a specialist centre.

There is debate as to the best method of draining effusions. More details on the diagnosis and management of empyema are given in the BTS guidelines on pleural disease in children.¹¹³

9.2.2 Necrotising pneumonias

Lung abscess, although a rare complication of CAP in children, is believed to be an increasing and important complication.^{175[III]176[III]} There are some data suggesting that some children are predisposed to this more severe form of lung infection. The predisposing factors include: congenital cysts, sequestrations, bronchiectasis, neurological disorders and immunodeficiency.^{177[III]} There are also emerging data that certain serotypes of pneumococcal disease are more likely to lead to necrotising pneumonia and abscess formation than others,^{175[III]} and that *S. aureus* with PantoneValentine leukocidin toxin can lead to severe lung necrosis with a high risk of mortality.^{178[III]} Suspicion of abscess/necrosis is often raised on the chest x-ray and diagnosis can be confirmed by CT scanning.^{179[IVb]} Prolonged intravenous antibiotic courses may be required until the fever settles. Lung abscess with an associated empyema may be drained at decortication if the abscess is close to the parietal pleura and is large. Ultrasound- or CT-guided percutaneous drainage can be used.^{180[III]}

9.2.3 Septicaemia and metastatic infection

Children can present with symptoms and signs of pneumonia but also have features of systemic infection. Children with septicaemia and pneumonia are likely to require high dependency or intensive care management. Metastatic infection can rarely occur as a result of the septicaemia associated with pneumonia. Osteomyelitis or septic arthritis should be considered, particularly with

S. aureus infections.

9.2.4 Haemolytic uraemic syndrome

S. pneumoniae is a rare cause of haemolytic uraemic syndrome. A recent case series found that, of 43 cases of pneumococcal haemolytic uraemic syndrome, 35 presented with pneumonia and 23 presented with empyema.^{181[III]} Although a rare complication, in cases with pallor, profound anaemia and anuria, this should be considered.

9.2.5 Long-term sequelae

Severe pneumonia, empyema and lung abscess can lead to longterm respiratory symptoms secondary to areas of fibrosis or bronchiectasis. Children with empyema and lung abscess should be followed up after discharge until they have recovered completely and their chest x-ray has returned to near normal. There are also prospective data to suggest that children who have had an episode of CAP are more likely to suffer from prolonged cough (19% vs 8%), chest wall shape abnormality (9% vs 2%) and also doctor-diagnosed asthma (23% vs 11%).^{41[1b]} The majority of children with CAP have no long-term sequelae and make a complete recovery. However, this study does suggest that some children do develop persistent expiratory symptoms, especially if they have a pre-existing diagnosis of asthma. The reasons for this are as yet unclear, but it is advised to counsel parents and carers at discharge to consult their doctor if these symptoms occur.

9.3 Complications of specific infections

9.3.1 *Staphylococcus aureus* pneumonia

Pneumatocoeles occasionally leading to pneumothorax are more commonly seen with *S. aureus* pneumonia. The long-term outlook is good with normal lung function.^{182[III]183[III]} There has been an increase in MRSA and some severe cases reported requiring extracorporeal membrane oxygenation.^{184[III]} PantoneValentine leukocidin toxin-producing *S. aureus* can lead to severe lung necrosis with a high risk of mortality.^{178[III]} In the UK and other developed countries, *S. aureus* pneumonia is sufficiently unusual to warrant investigation of the child's immune system.

9.3.2 *Mycoplasma pneumoniae*

Complications in almost every body system have been reported in association with *M. pneumoniae*. Rashes are common, the Stevens—Johnson syndrome occurs rarely, and haemolytic anaemia, polyarthritis, pancreatitis, hepatitis, pericarditis, myocarditis and neurological complications including encephalitis, aseptic meningitis, transverse myelitis and acute psychosis have all been reported.

9.3.3 *Streptococcus pneumoniae* pneumonia

Pneumococcus is the most common bacterium to cause CAP and the major complication of empyema thoracis. It is increasingly being found to cause necrotic pneumonia and abscess formation that is believed to be associated with certain serotypes.^{175[111]} Vaccination programmes against pneumococcus do not protect against all serotypes and surveillance studies monitoring for shift in serotype prevalence are ongoing. The rare complication of haemolytic uraemic syndrome is described with pneumococcal pneumonia.

Recommendations

- ▶ If a child remains feverish or unwell 48 h after hospital admission with pneumonia, re-evaluation is necessary with consideration given to possible complications. [D]
- ▶ Children with severe pneumonia, empyema and lung abscess should be followed up after discharge until they have recovered completely and their chest x-ray has returned to near normal. [D]

10. Prevention and vaccination

General improvements in public health over the last century have contributed greatly to the prevention of CAP. However, there is still more to be done in improving housing, reducing crowding, reducing smoking and improving the uptake of routine vaccines.

10.1 Would smoking cessation help?

A recent paper from the USA estimated the annual excess healthcare service use and expenditure for respiratory conditions in children linked to exposure to smoking in the home.^{185[111]} They linked data from the nationally representative Medical Expenditure Panel survey with the National Health Interview survey that has self-reported data on smoking inside the home. Data were obtained on 2759 children aged 0–4 years and respiratory health assessed in three groups (smoking inside the home on ≤ 1 day/week, smoking outside the home, no smoking) using multivariate analysis. Children exposed to smoking in the home had an increased likelihood of hospital admission (4.3% vs 1.1% had at least one hospital stay/year) and an increased likelihood of an emergency unit visit for respiratory illness (8.5% vs 3.6%). The data were not specific for pneumonia. Indoor smoking was associated with additional healthcare expenditure for respiratory conditions of US\$117 per child. Smoking cessation would decrease res-

piratory illness in children but there are no specific data for pneumonia.

10.2 What is the influence of vaccination?

Vaccination has made a real impact on pneumonia and child survival worldwide. The WHO estimates that, in 2003, more than 2 million deaths were averted by immunisation, of which 607 000 were prevented by the use of pertussis vaccination. Pneumonia contributes to 56–86% of all deaths attributed to measles. The introduction of measles vaccination resulted in a decrease of deaths from measles worldwide from 2.5 million/annum prior to 1980 to 345 000 in 2005.^{186[111]}

10.2.1 *Haemophilus influenzae*

The impact of Hib conjugate vaccine on pneumonia in the UK is not known, but a number of clinical trials and case-control studies from the developing world have established that the introduction of this vaccine reduced radiologically-confirmed pneumonia by 20–30%.^{187[1b]188[111]} The WHO estimated that the global incidence of H influenzae pneumonia in the absence of vaccination was 1304/100 000 children aged <5 years.^{189[1b]}

10.2.2 *Bordetella pertussis*

Whooping cough continues to be seen in the UK, with infants aged <6 months having the highest morbidity and mortality.^{190[111]} In the USA, from 1997 to 2000, 29 134 cases of pertussis were reported of whom 7203 were aged <6 months; 5.2% overall and 11.8% of those aged <6 months had pneumonia. There were 62 deaths, 56 (90%) of whom were aged <6 months.^{191[111]} Improved uptake of primary pertussis vaccination would help to prevent cases, but another important factor may be an increasing pool of susceptible older children and adults, which is why some countries have elected to have a booster vaccination programme in adolescence.^{190[111]}

10.2.3 *Streptococcus pneumoniae*

The introduction of conjugate PCVs has been the biggest recent change in pneumonia prevention. They have been hugely successful in decreasing IPD in children and there have been several studies of the effectiveness in decreasing respiratory morbidity. In the developed world, follow-up from the controlled trial of PCV7 in 37 868 children in the USA using the WHO standardisation for radiographic definition of pneumonia showed efficacy against a first episode of radiographically confirmed pneumonia adjusting for age, gender and year of vaccination of 30.3% (95% CI 10.7% to 45.7%, $p=0.0043$) for per protocol vaccination.^{192[1b]} Evidence that efficacy is sustained outwith a clinical trial comes from a time series analysis in the USA showing that, 4 years after

the universal vaccination programme started, all-cause pneumonia admission rates in children aged <2 years had declined by 39% (95% CI 2% to 52%).^{193[III]} Similarly, three population-based pneumonia surveillance studies from US health maintenance organisations demonstrated fewer outpatient and emergency visits for pneumonia in children aged <2 years (a decrease of 19–33 per 1000 children per year),^{194[III]} a decrease of 6 (95% CI 5.4 to 6.7) per 1000 hospitalisations for all-cause pneumonia and a decrease of 40.8 (95% CI 38.8 to 42.7) per 1000 ambulatory visits in children aged <2 years,^{195[I-II]} and a significant 26% reduction in confirmed outpatient events for pneumonia in children aged <1 year.^{196[III]} A single-blind observational follow-up study of PCV7 in Italy also confirmed that radiologically-confirmed CAP was significantly less in the vaccinated group (RR 0.35; 95% CI 0.22 to 0.53).^{197[II]}

Introduction of the PCV7 conjugate vaccine in England and Wales in 2006 has almost abolished invasive disease caused by these pneumococcal serotypes in children <2 years and has substantially reduced the number in older children. However, there has been an increase in reports of invasive disease caused by non-vaccine serotypes.^{198[IVb]} A national time-trends study (1997–2008) recently published results on the impact of the PCV7 conjugate vaccination programme on childhood hospital admissions for bacterial pneumonia in the UK and showed a 19% decrease (RR 0.81; 95% CI 0.79 to 0.83) from 2006 to 2008.^{9[III]}

10.2.4 Influenza

The UK influenza vaccine programme for children is continually evolving following the H1N1 pandemic in 2009. There are no data of effecti-

veness in relation to childhood pneumonia in the UK. In Japan, analysis of all-age pneumonia mortality data suggested universal childhood vaccination offered population protection with prevention of one death for every 420 children vaccinated.^{199[III]} In Ontario, Canada the effects of introduction of a universal influenza immunisation programme were compared with targeted immunisation in other provinces.^{200[II]}

After introduction, all-age mortality decreased more in Ontario than in other provinces, as did hospitalisations, emergency department visits and doctors' office visits in the paediatric age groups (<5 years and 5–19 years).

Evidence statements

- ▶ Vaccination has had a major impact on pneumonia and child mortality worldwide. [II]
- ▶ Conjugate pneumococcal vaccines decrease radiographically confirmed pneumonia episodes in young children by around 30%. [Ib]

11. Audit criteria

The British Thoracic Society Audit Programme includes an annual national paediatric pneumonia audit for children aged >12 months admitted with a final diagnostic coding label of pneumonia into a paediatric unit and under paediatric care. The audit tool will be updated to reflect the content of the current guideline in 2011.

Competing interests None.

Provenance and peer review Not commissioned; internally peer reviewed.

References look at the journal online <http://thorax.bmj.com>

РЕЦЕНЗИЯ

на національний підручник «Педіатрія» для студентів вищих медичних навчальних закладів III–IV рівнів акредитації зі спеціальності 7.12010005 «Стоматологія»

Важливим завданням у підвищенні ефективності підготовки студентів є створення належної навчально-методичної бази. Насиченість навчальної програми та значний обсяг інформації, що пропонується студентам для опанування, обґрунтовує необхідність уніфікації учбового матеріалу і створення національного підручника.

Автори національного підручника з педіатрії – колектив кафедри педіатрії №2 ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» на чолі з проф. Т.О. Крючко та кафедри факультетської педіатрії Дніпропетровської державної медичної академії на чолі з проф. О.Є. Абатуровим – мали на меті підвищення якості підготовки з педіатрії студентів стоматологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів України.

Підручник укладений відповідно до нової навчальної програми з педіатрії для спеціальності 7.12010005 «Стоматологія» і передбачає опанування двох змістових модулів – «Фізіологічні особливості та патологічні стани у новонароджених і дітей раннього віку» і «Найбільш поширені соматичні та інфекційні захворювання дитячого віку». Викладений матеріал охоплює тематику п'яти практичних занять та трьох для самостійної роботи студентів.

Авторами враховані сучасні підходи до діагностики та лікування найбільш поширених соматичних та інфекційних захворювань дитячого віку, окремо визначена тактика спостереження і ведення здорових дітей раннього віку, які будуть необхідними у професійній діяльності лікаря-стоматолога. Навчальний матеріал, наведений у посібнику, характеризується ґрунтовністю та адекватною компактністю, що має суттєве значення при обмеженому годинному навантаженні, визначеному навчальним планом для вивчення педіатрії на стоматологічному факультеті.

Підручник включає вивчення вікових показників функціонального стану дитини, клінічних особливостей перебігу найбільш поширених соматичних та інфекційних захворювань дитячого віку та передбачає оволодіння методикою клінічного обстеження дітей, проведення аналізу фізичного та нервово-психічного розвитку дитини, навичками надання невідкладної допомоги при окремих патологічних станах, що сприятиме набуттю майбутніми лікарями-стоматологами не лише теоретичних знань, але й професійних вмінь та навичок.

Представлений на рецензію національний підручник відповідає вимогам до навчальної літератури для вищих медичних навчальних закладів України, є базовим для студентів стоматологічних факультетів і може бути рекомендований до друку.

Таким чином, представлений національний підручник «Педіатрія» /Абатуров О.Є., Крючко Т.О., Кушнерева Т.В. та ін. Київ: ВСВ «Медицина» 2015, сповна заслуговує Державну премію України в галузі науки і техніки 2018 року.

Академік Національної академії медичних наук України, зав. кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольца, д.мед.н., проф.

Майданник В.Г.

Правила подачи и оформления статей

Авторская статья направляется в редакцию по электронной почте в формате MS Word. Статья сопровождается официальным направлением от учреждения, в котором была выполнена работа, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати, заключением этического комитета учреждения или национальной комиссией по биоэтике. На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов и информация о процентном вкладе в работу каждого из авторов. Принимаются оригиналы сопроводительных документов с приложением печатного экземпляра рукописи, подписанного автором(ами), официального направления, присланные по почте, или сканированные копии вышеприведенных документов и первой (титульной) страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (*.pdf), присланные на электронный адрес редакции.

Статьи принимаются на украинском, русском или английском языках.

Структура материала: введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, задачи, материалы и методы; результаты исследований и их обсуждение (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейших исследований в данном направлении; список литературы (два варианта), рефераты на русском, украинском и английском языках.

Реферат является независимым от статьи источником информации, кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должен быть понятен без самой публикации. Его объем не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются ключевые слова (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Реферат к **оригинальной статье** должен быть структурированным и повторять структуру статьи: цель исследования; материалы и методы; результаты; выводы; ключевые слова. Все разделы в реферате должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, клинический случай и др.) реферат должен включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, название статьи, название учреждения, где работают авторы, город, страна.

При проведении исследований с привлечением любых материалов человеческого происхождения в разделе «Материалы и методы» авторы должны указывать, что исследования проводились в соответствии со стандартами биоэтики, были одобрены этическим комитетом учреждения или национальной комиссией по биоэтике. То же самое относится и к исследованиям с участием лабораторных животных.

Например: «Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) для всех участвующих».

«При проведении экспериментов с лабораторными животными все биоэтические нормы и рекомендации были соблюдены».

Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel; фотографии должны быть сохранены в одном из следующих форматов: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (300 dpi).

Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания. В подписи к рисунку приводят его название, расшифровывают все условные обозначения (цифры, буквы, кривые и т.д.). Таблицы должны быть оформлены в соответствии с требованиями ГАК, компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно соответствовать приведенным в тексте.

Ссылки на литературные источники в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы. **Статьи со списком литературных источников в виде постраничных или концевых ссылок не принимаются.**

Необходимо предоставлять два варианта списка литературы.

Первый вариант приводится сразу после текста статьи, источники располагаются по алфавиту (сначала работы, опубликованные на русском или украинском языках, далее — на других языках).

Второй вариант полностью повторяет первый, но источники на украинском и русском языках **ПЕРЕВОДЯТСЯ!** на английский язык. Он необходим для сайта, повешения индекса цитирования авторов и анализа статьи в международных наукометрических базах данных.

Оба варианта оформляются в соответствии со стилем APA (American Psychological Association style), используемым в диссертационных работах. **Пример оформления для обоих вариантов:**

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

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

В тексте статьи допускаются общепринятые сокращения, а также авторские сокращения, которые обязательно расшифровываются в тексте при первом упоминании и остаются неизменными по всему тексту.

В конце статьи авторы должны заявить о наличии каких-либо конкурирующих финансовых интересов в отношении написания статьи. Указание конфликта интересов в статье **является обязательным.**

Пример: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов» или «Материал подготовлен при поддержке компании...»

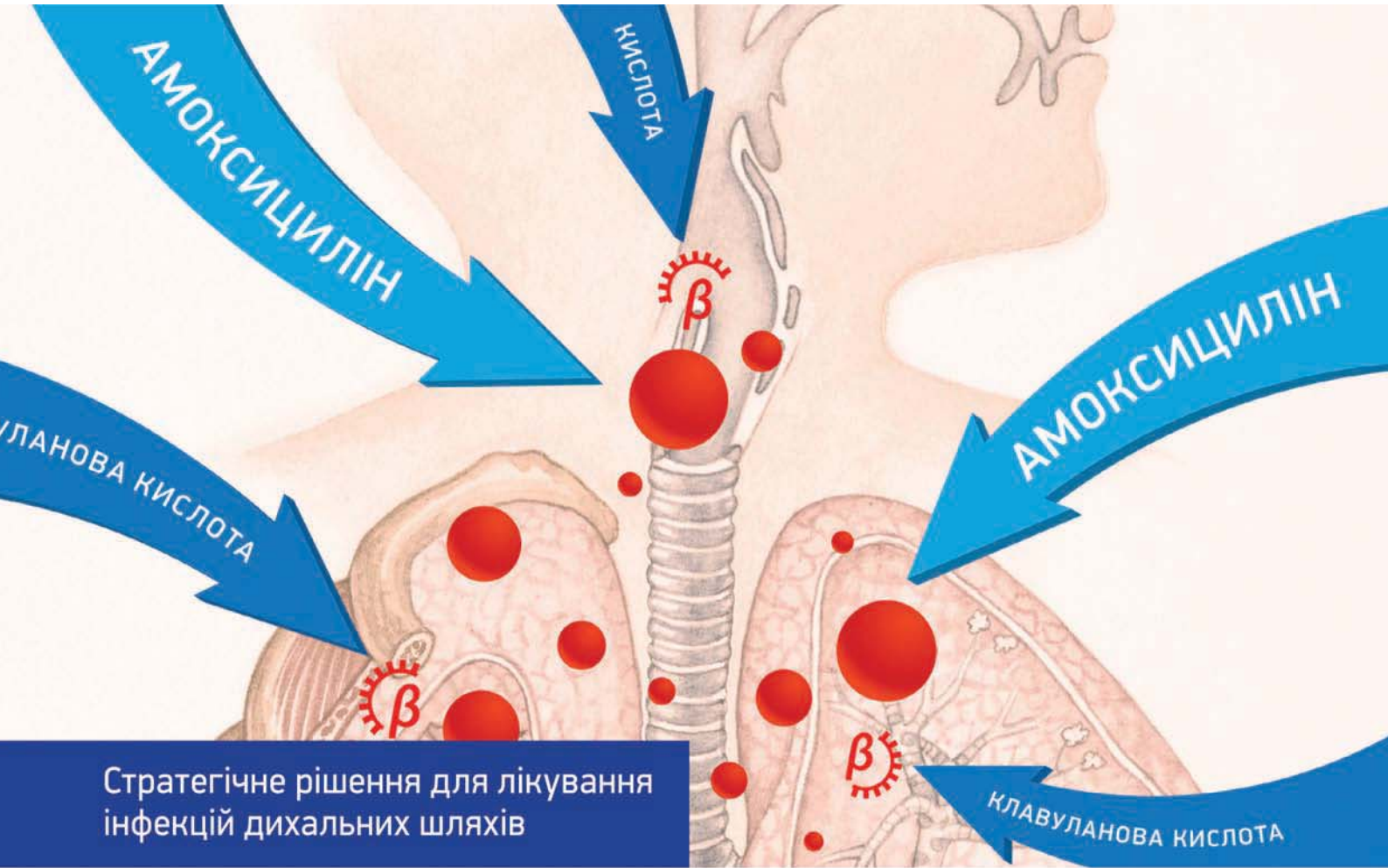
Статья заканчивается **сведениями обо всех авторах.** Указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты; идентификатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Сокращения не допускаются. Автор, ответственный за связь с редакцией, указывает свой мобильный/контактный номер телефона.

Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) несут авторы.

Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статьи может осуществляться без объяснения его причин и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.

Редколлегия



Стратегічне рішення для лікування
інфекцій дихальних шляхів

АМОКСИЛ-К

АМОКСИЛ-К 625

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксициліну тригідрату у перерахуванні на амоксицилін 500 мг та суміш калію клавуланату і мікрокристалічної целюлози у співвідношенні (1:1) у перерахуванні на клавуланову кислоту 125 мг.

Показання.

Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як: гострий бактеріальний синусит; гострий середній отит; підтверджене загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія; цистити; пієлонефрити; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток та суглобів, у т.ч. остеомиєліти.

АМОКСИЛ-К

Порошок для розчину для ін'єкцій. 1 флакон містить стерильної суміші (5:1) амоксициліну натрієвої солі та клавуланату калієвої солі, у перерахуванні на амоксицилін 1,0 г і клавуланову кислоту 0,2 г.

Показання.

Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до Амоксилу-К мікроорганізмами, таких як: тяжкі інфекції горла, носа та вуха (мастоїдит, перитонзиллярні інфекції, епіглотит і синусит із супутніми тяжкими системними ознаками і симптомами); загострення хронічного бронхіту (після підтвердження діагнозу); негоспітальна пневмонія; цистити; пієлонефрит; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. бактеріальні целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток і суглобів, у т.ч. остеомиєліт; внутрішньочеревні інфекції; інфекції статевих органів у жінок.

Профілактика бактеріальних інфекцій при великих оперативних втручаннях у таких зонах: шлунково-кишковий тракт; органи малого таза; голова та шия; жовчні шляхи.

Протипоказання*

Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніцилінів. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (в т.ч. анафілаксії), пов'язаних із застосуванням інших β-лактамних агентів (у т.ч. цефалоспоринів, карбапенемів або монобактамів). Наявність в анамнезі жовтяниці або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням амоксициліну/клавуланату.

Побічні реакції*

Інфекції та інвазії: кандидоз шкіри та слизових оболонок. Кровоносна та лімфатична системи: оборотна лейкопенія, тромбоцитопенія, оборотний агранулоцитоз та гемолітична анемія. Імунна система: ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироваткоподібний синдром, алергічний васкуліт. Нервова система: запаморочення, головний біль. Травний тракт: діарея, нудота, блювання.

Гепатобілірні реакції: помірне підвищення рівня АСТ та/або АЛТ; гепатити та холестатична жовтяниця. Шкіра та підшкірні тканини: шкірні висипання, свербіж та кропив'янка, мультиформна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий екзофілітний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз. Нирки та сечовидільна система: інтерстиціальний нефрит, кристалурія.

Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сахсаганського, 139).

Категорія відпуску: Відпускається за рецептом лікаря.

* Вказані протипоказання та побічні реакції відносяться до обох препаратів Амоксил-К та Амоксил-К 625. Інформація наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування (ІМЗ) лікарських засобів Амоксил-К 625; Амоксил-К.

Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 27.11.17 р.

Р.П.: № UA/108656/01/01 необмежений з 12.03.2015 р.;
№ ЦМ/10915/01/01 необмежений з 20.08.2015 р.



Амоксил-К – амоксицилін, захищений клавулановою кислотою

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні
засоби для системного застосування.

Комбінації пеніцилінів, у тому числі
з інгібіторами бета – лактамаз.

Код АТХ J01C R02.

Інформація про лікарські засоби виключно для медичних, фармацевтичних працівників.
Для використання у професійній діяльності.
Міжнародне непатентоване найменування: Amoxicillin and enzyme inhibitor.

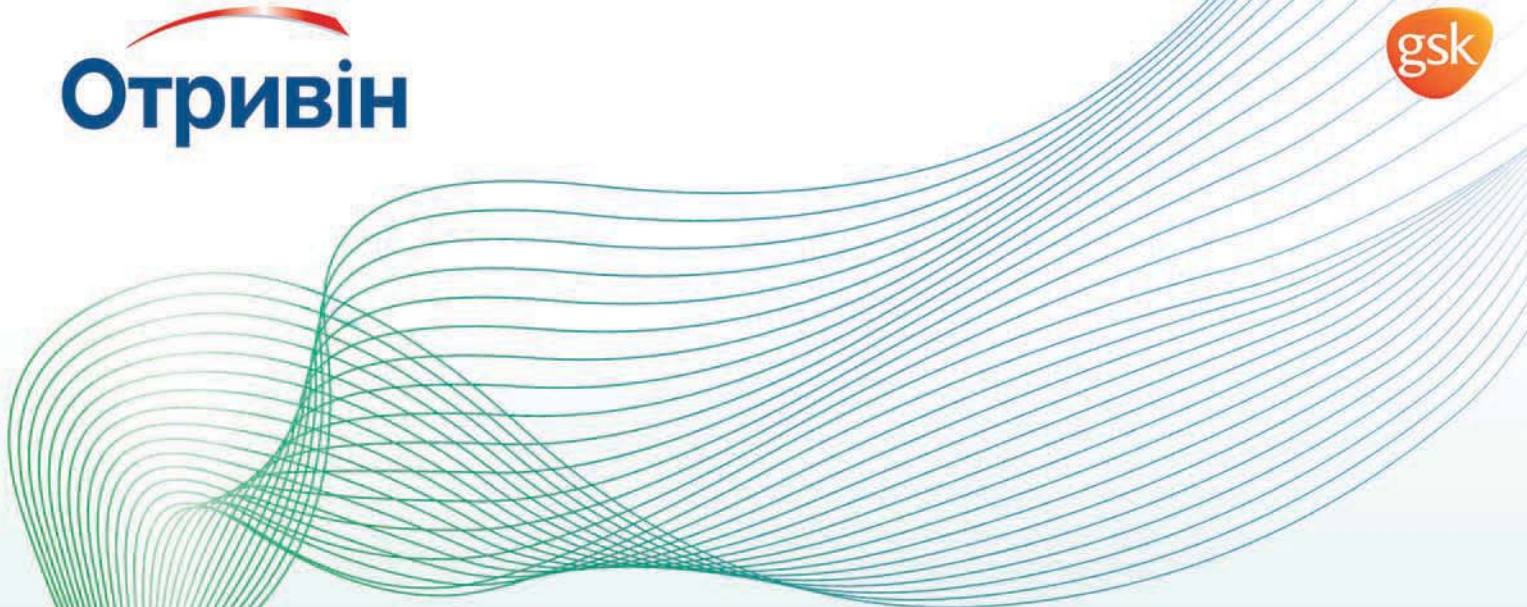
До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей



Отривін



ШВИДКО* УСУВАЄ ЗАКЛАДЕНІСТЬ НОСА ТА ДОПОМАГАЄ ПОПЕРЕДИТИ ГАЙМОРИТ^{1,2}



ЗАКЛАДЕНІСТЬ
НОСА



АЛЕРГІЧНИЙ
РИНІТ



СИНУСИТ

- Полегшує дихання **НА 70%** протягом декількох хвилин³
- Не зафіксовано випадків медикаментозного риніту при використанні під час застуди протягом 10 днів⁴
- Містить охолоджувальні ароматні речовини, які допомагають покращити відчуття прохідності повітря через ніс⁵⁻⁷

ШВЕЙЦАРСЬКА ЯКІСТЬ



* Дія препарату починається протягом 2-х хвилин, згідно з інструкцією для медичного застосування.

ОТРИВІН З МЕНТОЛОМ ТА ЕВКАЛІПТОМ, спрей назальний, дозований 0,1%, Р.П. МОЗ України №UA/5416/01/01, Наказ №273 від 28.03.2016.

Інформаційний матеріал №CHUKR/CHOTRI/0001/17. Дата виготовлення: вересень 2017.

Повідомити про небажане явище чи скаргу на якість продукту Ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.В.» за тел. (044) 585-51-85 або на e-mail: oax70065@gsk.com.

ПОСИЛАННЯ: 1. S. CHADHA ET AL. PREVENTION OF BLINDNESS AND DEAFNESS, WHO, 2012; 2. А. С. ЛОПАТИН И ДР. ОСТРЫЙ РИНОСИНИСИТ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ, 2009 ГОД. 3. ECCLES R, ET AL. AM J RHINOL 2008;22:491-496. 4. GRAF P, ECCLES R, CHEN S. EFFICACY AND SAFETY OF INTRANASAL XYLOMETAZOLINE AND IPRATROPIUM IN PATIENTS WITH COMMON COLD. EXPERT OPIN PHARMACOTHER. 2009;10(5):889-908. 5. EUCALYPTUS. EHRlich S, 2011. AVAILABLE AT: HTTP://AVERAORG.ADAM.COM/CONTENT.ASPX?PRODUCTID=107&PID=33 &GID=000241 [LAST ACCESSED 4 APR 2012]. 6. CERMELLI C, FABIO A, FABIO G, QUAGLIO P. EFFECT OF EUCALYPTUS ESSENTIAL OIL ON RESPIRATORY BACTERIA AND VIRUSES. CURR MICROBIOL 2008; 56:89-92. 7. BURROW A, ECCLES R, JONES A. THE EFFECTS OF CAMPHOR, EUCALYPTUS AND MENTHOL VAPOUR ON NASAL RESISTANCE TO AIRFLOW AND NASAL SENSATION. ACTA OTOLARYNGOL 1983; 96(1-2):157-161.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ В РАМКАХ СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ЗАХОДІВ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ