

Здоров'я нації - добробут держави

Дитячий Лікар



3 (72) 2020

видання для лікаря-практика

Лекція

Острый бронхиолит:
принципы
диагностики
и терапии

II Міжнародний
конгрес PRIME
Pediatrics.
Вакцинація

Огляд

Гострий риносинусит
у дітей, EPOS-2020:
що нового?

Школа педіатра

Мастер-клас:
желтуха и кетонемия/
кетонурія в практике
педіатра

Передплатний індекс
37812

d-l.com.ua

тираж 15 000



В ТОЙ ЧАС, КОЛИ ВОНИ ДОСЛІДЖУЮТЬ СВІТ, МИ ЗАХИЩАЄМО ЇХ ВІД КПК

МСД МАЄ ДЕСЯТИРІЧЧЯ ДОСВІДУ
ДОПОМОГИ В ЗАХИСТІ МАЛЮКІВ
ВІД КПК

Ближче до свого першого дня народження діти починають активно вивчати світ та оточуючих людей. Водночас малюки втрачають материнські захисні антитіла. Вакцина для профілактики КПК від МСД вже 40 років допомагає захищати малюків від кору, паротиту та краснухи. **Тому, коли настає час вакцинуватися, це час для М-М-РВАКСПРО®.**

М-М-РВАКСПРО®

М-М-РВАКСПРО® Вакцина для профілактики кору, епідемічного паротиту та краснухи жива.

Показання: М-М-РВАКСПРО® показана для однократної вакцинації проти кору, епідемічного паротиту та краснухи осіб віком від 12 місяців. При особливих обставинах вакцину можна вводити немовлятам віком від 9 місяців. **Протипоказання:** наявність в анамнезі гіперчутливості до будь-якої складової вакцини; вагітність; будь-яка хвороба з лихоманкою $>38,5^{\circ}\text{C}$; діти з активною формою туберкульозу, що не отримують лікування; поточна імуносупресивна терапія; важка форма гуморального або клітинного (спадковий або набуті) імунодефіциту; дискразія крові, лейкемія, лімфома будь-якого типу або інші злоякісні новоутворення, які впливають на гематопоетичну та лімфатичну системи. **Особливості застосування:** у випадку анафілактичної реакції, що зустрічається рідко, після введення вакцини потрібно забезпечити медичне спостереження та відповідне лікування. **НЕ ВВОДИТИ ВНУТРІШНЬОСУДИННО.** **Найбільш поширені побічні реакції:** Побічні реакції класифіковані за частотою появи, дуже часто ($>1/10$); і часто ($>1/100$ - $<1/10$); короподібний висип або інший висип – часто; лихоманка ($38,5^{\circ}\text{C}$ або вище), еритема в місці ін'єкції, біль в місці ін'єкції та набряк в місці ін'єкції – дуже часто; крововилив в місці ін'єкції – дуже часто.

* Зареєстрована торгова марка Мерк Шарп енд Доум Корп. Інструкція для медичного застосування М-М-РВАКСПРО® (РП UA/14950/01/01).

ТОВ «МСД Україна», Бізнес-центр «Горизонт Парк», вул. Амосова, 12, 3 пов., корп.1, м. Київ, Україна, 03038, тел./факс: +38 044 393 74 80, www.msd.ua.

Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, згаданого в цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом діючої Інструкції для медичного застосування. Компанія МСД не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування. Матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії МСД зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть pharmacosvigilance.ukraine@cis@merck.com.

Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії МСД, напишіть нам: medinfo@merck.com. Матеріал затверджено до розповсюдження: березень 2020. Матеріал придатний до: березень 2022. UA-MMR-0003. © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищено.



Шановні читачі!

ЗАВІТАЙТЕ НА НАШ САЙТ

Ми сподіваємося, що кращий дизайн та вдосконалена функціональність сайту зроблять перебування на електронному ресурсі нашого видання ще приємнішим!



Лекція

Острый бронхолит: принципы диагностики и терапии А.В. Катиллов, А. Валулис	5
II Міжнародний конгрес PRIME Pediatrics. Вакцинація	18
Гпертермії у дітей Ю.В. Марушко, Г.Г. Шеф	42

Актуальна тема

COVID-2019 у дітей: останні новини	16
--	----

Огляд

Місце антибіотикотерапії в лікуванні респіраторних інфекцій у дітей: коли призначити та як обрати	26
Гострий риносинусит у дітей, EPOS-2020: що нового?	32

Рекомендації

Глобальний консенсус щодо профілактики та ведення пацієнтів з аліментарним рахітом: основні положення	37
---	----

Школа педіатра

Мастер-клас: желтуха и кетонемия/кетонурия в практике педиатра	48
Загальна методика клінічного обстеження здорових і хворих дітей різного віку Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак, С.А. Пісоцька, Т.В. Марушко	56



Тепер інформацію про появу нового номера на сайті, наші найцікавіші публікації, анонси науково-практичних заходів та багато цікавого можна знайти на нашій

ФЕЙСБУК-СТОРІНЦІ @journal.dl

У ОНОВЛЕНІЙ ВЕРСІЇ САЙТУ

ви знайдете:

- зручніший пошук матеріалів, можливість сортувати їх за розділами, темами тощо;
- архів за номерами та за авторами;
- україномовну, російськомовну та англійськомовну версії видання;
- корисні посилання на авторитетні для педіатрів ресурси;
- анонси найцікавіших науково-практичних заходів у галузі педіатрії

Дитячий
Лікар



<http://d-l.com.ua/>

Редакційна колегія

Антипкін Юрій Геннадійович

академік НАМН України, д.мед.н., професор,
директор ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології
НАМН України»

Бекетова Галина Володимирівна

д.мед.н., професор, завідувач кафедри дитячих
і підліткових захворювань Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Бережний В'ячеслав Володимирович

д.мед.н., професор, кафедра педіатрії № 2 Національної
медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Беш Леся Василівна

д.мед.н., професор, кафедра педіатрії Львівського
національного медичного університету імені Данила
Галицького, Львівський міський дитячий алергологічний центр

Волосовець Олександр Петрович

член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор,
завідувач кафедри педіатрії № 2 Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця

Іванов Дмитро Дмитрович

д.мед.н., професор, завідувач кафедри нефрології
та нирково-замісної терапії Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Коренєв Микола Михайлович

д.мед.н., професор, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей
та підлітків НАМН України»

Крамарьов Сергій Олександрович

д.мед.н., професор, завідувач кафедри дитячих
інфекційних хвороб Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця

Кривонустов Сергій Петрович

д.мед.н., професор, кафедра педіатрії № 2 Національного
медичного університету імені О.О. Богомольця

Леженко Геннадій Олександрович

д.мед.н., професор, завідувач кафедри госпітальної
педіатрії Запорізького державного медичного університету

Марушко Тетяна Вікторівна

д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 2
Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика

Марушко Юрій Володимирович

д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії
післядипломної освіти Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця

Омельченко Людмила Іванівна

д.мед.н., професор, керівник відділення хвороб сполучної
тканини у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
та гінекології НАМН України»

Охотнікова Олена Миколаївна

д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 1
Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика

Подольський Василь Васильович

д.мед.н., професор, заступник директора з наукової
роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології
НАМН України», керівник відділення проблем здоров'я жінок
фертильного віку

Сенаторова Ганна Сергіївна

д.мед.н., професор, кафедра педіатрії № 1 та неонатології
Харківського національного медичного університету

Шадрін Олег Геннадійович

д.мед.н., професор, керівник відділення проблем
харчування та соматичних захворювань дітей раннього
віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН
України»

ISSN 2311-9136 (print),
2522-4123 (online)

Засновник Ігор Іванченко

Видавець
ТОВ «Медичний журнал
«Клінічна імунологія,
Алергологія, Інфектологія»

Генеральний директор
Сергій Черкасов

Шеф-редактор
Тетяна Потехіна
ta.potekhina@health-ua.com

Відповідальний секретар
Олена Білоконь

Дизайн/верстка
Тамара Музика

Менеджер із реклами
Марина Артеменко
artemenko@health-ua.com
(044) 364-40-18

Фінансовий відділ
(044) 364-40-25

Відділ передплати та розповсюдження
(044) 364-40-29
perezplata.zu@gmail.com

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ № 22769-12669ПР від 14.06.2017 р.

Передплатний індекс 37812
Журнал видається 4 рази на рік

Підписано до друку 05.10.2020 р.
Надруковано
ТОВ «АРТ СТУДІЯ ДРУКУ»
вул. Бориспільська, 15, м. Київ
Тел.: +38 (067) 460-07-25
www.artprintstudio.com.ua

Загальний наклад 15 000 примірників

Адреса редакції:
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123
Тел.: (044) 364-40-13

Реквізити: ТОВ «Медичний журнал
«Клінічна імунологія, Алергологія,
Інфектологія.»», вул. Світлицького, 35,
м. Київ, 04123

ЄДРПОУ 38391854.
П/р 2600 363 646 6100 в ПАТ «УкрСиббанк»,
МФО 351005.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи поглядів
авторів. За достовірність фактів, цитат, імен та інших відомостей
відповідають автори. Редакція залишає за собою право
редагувати та скорочувати надані матеріали.

Матеріали з позначкою «Р» публікуються на правах реклами.
Позначка «Р» використовується для публікації рекламного
характеру, які містять інформацію про медичні лабораторії,
послуги медичних клінік, медичну апаратуру тощо, а також
про лікарські засоби, які не внесені до переліку заборонених для
рекламування.
Публікації з позначкою «І» містять інформацію про лікарські засоби
і призначені для медичних і фармацевтичних працівників.

Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні
або наданої для розповсюдження на спеціалізованих заходах
з медичної тематики, в першу чергу визначається Законом
України від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР «Про лікарські засоби».
Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів
несуть особи, які подали зазначені матеріали для їх розміщення
у виданні.

Повне або часткове відтворення та розмноження в будь-який
спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається
тільки з письмового дозволу редакції та з посиланням на джерело.

Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Острый бронхиолит: принципы диагностики и терапии



А.В. Катилов



А. Валиулис

А.В. Катилов¹, А. Валиулис²

¹ Канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова

² Д-р мед. наук, профессор медицинского факультета Вильнюсского университета (Литва), член правления Европейской академии педиатрии (EAP/UEMS-SP), президент Литовского общества детских пульмонологов

Введение

Острый бронхиолит представляет собой инфекционное поражение бронхиол вирусной этиологии у детей до 2 лет жизни согласно американским рекомендациям и до 12 мес – согласно рекомендациям части европейских стран [1–3].

Бронхиолит чаще наблюдается у детей в возрасте до 1 года (более 80–90% случаев). На 2-м году жизни заболевание в основном переносят до 18-месячного возраста. Во многих современных руководствах бронхиолит определяется как первый эпизод вирусного поражения бронхов у детей в возрасте до 1 года, проявляющийся визингом и диспноэ (одышкой). В США и Великобритании визинг является обязательным признаком бронхиолита, в то время как в Австралии и Новой Зеландии это необязательный критерий [4].

Бронхиолит детально был описан в 1941 г. как «воспалительная дыхательная обструкция, вызванная слизью в бронхиолах... в результате закупорки экссудатом бронхиол преобладает клиническая картина обструктивной одышки» [5]. Согласно Американской академии педиатрии (American

Academy of Pediatrics, AAP), бронхиолит представляет собой совокупность клинических симптомов и признаков инфекции верхних дыхательных путей (ВДП) в продромальный период и одышки и визинга в последующем в результате острого воспаления в бронхиолах. Рецидивирующие эпизоды визинга не включаются в диагноз «острый бронхиолит» [1].

Необходимо разграничивать понятия «рецидивирующие эпизоды визинга», а это 3–4 за 1 год, и «повторный эпизод бронхиолита», который может наблюдаться через короткий промежуток времени после перенесенного бронхиолита практически у половины детей. То есть если ребенок перенес острый бронхиолит на 1-м году жизни, то следующий эпизод визинга, например, через год или два, будет уже обусловлен другим диагнозом (вирусиндуцированный визинг, бронхиальная астма). Бронхиолит является наиболее частой причиной госпитализации детей в возрасте до 1 года [1, 4].

Начиная с 80-х годов прошлого столетия диагноз «острый бронхиолит» начал активно изучаться и широко применяться в клинической практике. До этого заболевание обычно расценивалось как

обструктивный бронхит или обструктивная бронхопневмония [6]. К сожалению, по собственным наблюдениям, до 80% случаев бронхиолита расцениваются как пневмония и проводится несоответствующая терапия, а если диагноз «бронхиолит» все же устанавливается, то, как правило, назначается антибактериальная терапия и ингаляционные кортикостероиды.

До настоящего времени остаются нерешенными некоторые вопросы терапии и дифференциальной диагностики, особенно относительно бронхиолита и пневмонии, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (Respiratory syncytial virus, RSV).

У части детей после бронхиолита кашель и свистящее дыхание могут сохраняться в течение нескольких недель и даже месяцев, и на данный момент нет четкого понимания, это продолжение бронхиолита или другое заболевание. Поэтому в некоторых случаях острый бронхиолит может быть своеобразным «зонтиком», маскирующим другую патологию. Только дальнейшее наблюдение за ребенком позволит установить окончательный диагноз, поэтому в зарубежной литературе можно встретить такой термин, как «синдром бронхиолита» – SWAB (syndrome we agreed to call bronchiolitis – «синдром, который мы договорились называть бронхиолитом») [7].

Этиология и патогенез

Острый бронхиолит практически всегда имеет вирусную этиологию. Наибольшее значение принадлежит RSV, который является этиологической причиной 41–83% случаев бронхиолита. Выделяют два антигенных подтипа RSV: А и В. Оба подтипа (RSV-А и RSV-В) могут наблюдаться одновременно при вспышке RSV-бронхиолита, но их доля варьирует каждый год в зависимости от климатических условий и региона. К 2-летнему возрасту 90–95% детей инфицированы RSV, но только у максимум 40% из них развивается инфекция нижних дыхательных путей (НДП; бронхиолит или пневмония). Большая часть RSV-инфицированных (около 60%) переносит инфекцию в виде банальной ОРВИ. До 2–3% пациентов с бронхиолитом нуждаются в стационарном лечении [8].

Бронхиолит могут вызывать бокавирус, метапневмовирус, коронавирусы, риновирус, аденовирус, вирусы гриппа и парагриппа (рис. 1). До 30–40% случаев бронхиолита сопровождаются ко-инфекцией и вызваны несколькими вирусами [2, 9]. У взрослых и детей старшего возраста указанные вирусы обычно вызывают лишь инфекцию ВДП – насморк, заложенность носа и неинтенсивный кашель. Острое вирусное поражение бронхолю характерно для детей в основном 1-го года жизни, причины которого полностью еще не изучены.

Инфекция распространяется воздушно-капельным и контактным путем через слизистые рта, носа, глаз при чихании и кашле. Вирусы также могут в течение нескольких часов сохраняться на поверхностях игрушек или одежде и заражать людей, контактирующих с загрязненными предметами. Инкубационный пери-

од, время от заражения до появления симптомов, варьирует от 2 до 7 дней.

В умеренном климате пик заболеваемости бронхиолитом наблюдается с зимы до поздней весны, в субтропическом – с октября по февраль. Поскольку циркуляция некоторых типов вируса парагриппа присутствует и в другие месяцы, эпизодические случаи бронхиолита могут встречаться на протяжении всего года [8].

Согласно современным представлениям о патогенезе, бронхиолит характеризуется острым воспалением, отеком и некрозом эпителиальных клеток бронхолю. Происходит увеличение продукции слизи и уменьшается просвет бронхолю, в результате чего возникает обструкция мелких дыхательных путей (дистальные отделы НДП) [1, 10, 11]. Клиническими проявлениями, указывающими на обструкцию НДП, являются удлинение фазы выдоха (бронховезикулярное дыхание с удлиненным выдохом) и дистанционно слышимое свистящее дыхание (wheezing) или оральная крепитация (rattle).

Основные звенья патогенеза обструктивного синдрома при бронхиолите:

- отек и некроз эпителиальных клеток бронхолю;
- гиперпродукция слизи;
- бронхоспазм (имеет наименьшее значение из перечисленных).

Степень выраженности каждого из звеньев патогенеза, вероятно, зависит от возраста ребенка, типа вируса или их комбинации, наличия атопии, факторов внешней среды (климат, пассивное курение), иммунологической реактивности и генетической предрасположенности [2, 10]. Эти же факторы определяют степень тяжести бронхиолита.

Бронхоспазм при RSV-бронхиолите не имеет значимой роли в патогенезе, что и определяет низкую эффективность бронхолитиков в терапии. Быстрый положительный ответ от ингаляционных бронхо-

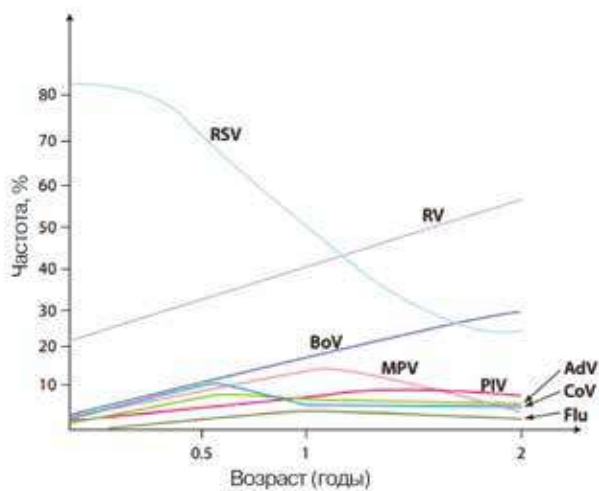


Рис. 1. Этиология первого эпизода бронхиолита или визинга у госпитализированных детей (Jartti T, et al.) [2, 10]

RSV – респираторно-синцитиальный вирус; RV – риновирус; BoV – бокавирус человека; MPV – метапневмовирус; PIV – вирусы парагриппа; AdV – аденовирусы; CoV – коронавирусы; Flu – вирусы гриппа

литиков позволяет дифференцировать бронхолит у детей старше года и вирус-индуцированный визинг и в конечном итоге определяет необходимость дальнейшего применения бронходилататоров (см. раздел Терапия). Наиболее тяжело протекает бронхолит, вызванный RSV-инфекцией, у детей первых 3 мес жизни и недоношенных, рожденных до 29-й недели гестации. В связи с этим рекомендована фармакологическая профилактика (паливизумаб) бронхолита у недоношенных.

Восстановление эпителиальных бронхиальных клеток начинается с 3–4-го дня от начала поражения бронхиол, а реснитчатые клетки начинают восстанавливаться через 2 нед [12].

Клиническая картина

Острый бронхолит – это клинический диагноз, который не требует лабораторного подтверждения (рис. 2) [1, 13, 14].

Заболевание начинается с продромального периода (2–3 дня) в виде инфекции ВДП: кашель, ринорея и/или заложенность носа. Затем присоединяются признаки поражения НДП, обусловленные обструкцией на уровне бронхиол, ухудшается общее состояние, усиливаются кашель, свистящее дыхание и экспираторная одышка. Время появления симптомов поражения НДП варьируемо, обычно на 3–5-е сутки от начала заболевания (см. рис. 2) [9].

При экспираторной (обструктивной) одышке наблюдается активное участие в дыхании дополнительной мускулатуры выдоха, которое при клиническом обследовании проявляется удлинением фазы выдоха и активным участием мышц живота при дыхании (симптом качелей). Дифференциальная диагностика степени тяжести диспноэ при бронхолите представлена в таблице 1.

Степень выраженности бронхообструкции прямо коррелирует с удлинением фазы выдоха, но не с визингом. Визинг может наблюдаться при минимальной степени обструкции на уровне мелких бронхов и бронхиол, а при выраженной бронхообструкции как визинг, так и свистящие хрипы при аускультации могут отсутствовать. Период максимальной степени тяжести при бронхолите обычно сохраняется 4–5 дней, после чего наблюдается постепенное улучшение (см. рис. 2).

При аускультации при бронхолите выслушивается бронховезикулярное дыхание с удлинённым выдохом и влажные мелкопузырчатые хрипы на входе (fine crackles) и/или сухие свистящие хрипы на выдохе (wheezes).

Мелкопузырчатые хрипы обусловлены гиперсекрецией слизи в просвете бронхиол, а сухие свистящие хрипы возникают в большей степени в результате отека и в меньшей – бронхоспазма. Соответственно, это определяет и характер дистанционных шумов у ребенка с бронхолитом, то есть вариант шумного дыхания: оральную крепитацию (rattle) и/или свистящее дыхание (wheezing). У детей первых 6 мес чаще наблюдается оральная крепитация, реже – визинг, а у детей старше 9 мес – чаще визинг. У одного и того же ребенка одновременно может наблюдаться и оральная крепитация, и визинг; оба этих дистанционных шума могут меняться на протяжении заболевания.

Для бронхолита не характерна лихорадка выше 39 °С, и держится она 1–2 дня в начале заболева-



Рис. 2. Типичная клиническая картина острого бронхолита. Florin AT, et al. (2017), модифицированная [9]

ния. Фебрильная лихорадка наблюдается не более чем у 30% детей с бронхиолитом. Повторный подъем температуры до фебрильных или высоких цифр указывает на наличие осложнений или присоединение новой инфекции (см. **рис. 2**) [9].

Практический подход к диагностике бронхиолита основывается на сочетании трех основных признаков:

- возраст до 1 года;
- первый эпизод визинга;
- наличие симптомов бронхообструкции (см. Панель на с. 9, п. 5-9).

Наиболее частыми причинами тяжелого бронхиолита являются RSV и риновирус (RV). Tuomas Jartti с соавт. (2019) выделили различия в клинической картине острого бронхиолита, вызванного RSV и RV. Установлено, что для RSV-бронхиолита более характерен влажный кашель и при аускультации – влажные мелкопузырчатые хрипы на вдохе

(inspiratory crackles), а для RV-бронхиолита – сухой кашель и сухие свистящие хрипы на выдохе при аускультации (wheezing) (**табл. 2**) [2, 10].

Тяжесть острого бронхиолита определяется степенью бронхиальной обструкции. При прогрессировании обструкции нарастает тахипноэ и одышка, в результате чего затрудняется кормление ребенка и нарастает дегидратация. Отсутствие мочеиспускания более 12 ч указывает на тяжелую дегидратацию. Признаками угрожающего жизни состояния у ребенка являются адинамия, цианоз и апноэ (**табл. 2, 3**) [11, 15].

Обычно апноэ при бронхиолите наблюдается у недоношенных детей в первые 2–3 мес жизни. На начальном этапе заболевания у недоношенных повторяющееся апноэ может быть единственным признаком бронхиолита. Наличие апноэ у детей старше 3 мес – один из критериев тяжелого течения заболевания.

Таблица 1. Степени тяжести острого бронхиолита

Критерии тяжести	Легкая	Средняя	Тяжелая
Частота дыхания (в минуту)	<3 мес	30–60	>80
	3–12 мес	25–50	>70
	1–2 года	20–40	>60
Кашель	легкий	умеренный	тяжелый
Экспираторное диспноэ (активные движения мышц живота наблюдаются при всех вариантах)	<ul style="list-style-type: none"> • отсутствует или • умеренное втяжение межреберий 	<ul style="list-style-type: none"> • выраженное втяжение межреберий • движения крыльев носа • втяжение яремной ямки 	<ul style="list-style-type: none"> • сильное втяжение межреберий • движения крыльев носа • втяжение яремной ямки • стонущее дыхание • кивательные движения головой
SpO ₂	>92%	90–92%	<90%
Объем потребляемой пищи	обычный или немного снижен	>50% от привычной нормы	<50% от привычной нормы
Общее поведение	обычное	беспокойное или пассивное	адинамия
Эпизоды апноэ	нет	нет или редкие	частые

Таблица 2. Клинические особенности острого бронхиолита в зависимости от этиологии

Признаки	RSV-бронхиолит	RV-бронхиолит	Бронхиолит другой этиологии
Характер кашля	Преимущественно влажный	Преимущественно сухой	Различия не установлены
Вариант шумного дыхания	Оральная крепитация (rattle)	Свистящее дыхание (wheezing)	Различия не установлены
Аускультация	Влажные мелкопузырчатые хрипы на вдохе (fine crackles)	Сухие свистящие хрипы на выдохе (wheezes)	Различия не установлены

Таблица 3. Факторы риска и признаки тяжелого бронхиолита

Предикторы тяжелого бронхиолита		Клинические признаки
Индивидуальные факторы	Факторы окружающей среды	
<ul style="list-style-type: none"> • Недоношенные дети <32 нед • Возраст меньше 12 нед • Грудное вскармливание <2 мес • Сопутствующие заболевания: <ul style="list-style-type: none"> • врожденные пороки сердца • бронхолегочная дисплазия • муковисцидоз • иммунодефицит • истощение • тяжелая неврологическая патология 	<ul style="list-style-type: none"> • Пассивное курение • Наличие старших детей в семье • Проживание в детском доме • Низкий социальный статус семьи 	<ul style="list-style-type: none"> • Цианоз • Тахипноэ ≥70 • SaO₂ <95% • Выраженная одышка • Признаки дегидратации • Ателектаз на рентгенограмме

Большинство детей с тяжелым бронхиолитом выздоравливают без осложнений в течение 1–2 нед, хотя кашель и хрипы над легкими могут сохраняться дольше 3 нед. Тяжелые осложнения при бронхиолите, такие как пневмония и острая респираторная недостаточность, наблюдаются редко. Наиболее частое осложнение – это средний отит, одним из признаков которого является повторное повышение температуры после светлого промежутка. Отсутствие улучшения или повторное ухудшение клинических симптомов после 8–10-го дня от начала заболевания (см. рис. 1) могут указывать на наличие осложнения или альтернативный диагноз.

Бронхиолит может повторяться, но после перенесенной инфекции при последующей симптоме, как правило, слабо выражены. Вирусные инфекции, возникающие у ребенка после перенесенного бронхиолита, могут приводить к повторному появлению визинга. Повторные эпизоды бронхиолита post-bronchiolitic wheeze наблюдаются обычно через короткий промежуток времени, 1–2 мес. Клиническая роль post-bronchiolitic wheeze пока не определена.

ПАНЕЛЬ

Критерии диагноза «бронхиолит»:

1. Возраст ребенка до 1 года (согласно рекомендациям Американской академии педиатрии – до 2 лет)
2. Первый эпизод бронхообструкции
3. Признаки поражения ВДП и НДП
4. Кратковременная лихорадка не выше 39 °С
5. Тахипноэ
6. Дистанционные шумы:
 - оральная крепитация
 - и/или визинг
7. Экспираторная одышка
8. Двустороннее поражение легких
9. При аускультации:
 - мелкопузырчатые хрипы на вдохе
 - и/или свистящие хрипы на выдохе
10. Отсутствие или недостаточная эффективность ингаляционных бронхолитиков

Дополнительные методы исследования

Диагноз острого бронхиолита основан на совокупности анамнеза и данных клинического обследования. Для подтверждения диагноза «острый бронхиолит» лабораторные и инструментальные методы не используются (табл. 4). Лабораторные методы диагностики и рентгенография не показаны для рутинного применения при остром бронхиолите и практически не влияют на выбор тактики терапии. Изменения в общем анализе крови не являются предиктором серьезных бактериальных осложнений [16, 17].

В большинстве случаев рентгенография грудной клетки не несет никакой информации в отношении выбора тактики терапии и не отображает

степень тяжести состояния, а напротив, может приводить к излишней антибактериальной терапии. Небольшие ателектазы наблюдаются практически у 25% детей с бронхиолитом и не нуждаются в какой-либо специфической терапии [16].

Вирусологические методы также не рекомендованы для рутинного применения и обычно используются с научно-исследовательской целью в клинических исследованиях.

Рекомендована рутинная пульсоксиметрия для оценки сатурации (SpO₂) как одного из критериев степени тяжести бронхиолита и мониторинга динамики заболевания.

Дополнительные методы исследования могут быть полезны у детей с тяжелым бронхиолитом или находящихся в отделении интенсивной терапии. Рентгенография показана при сохранении стойкой высокой лихорадки, повторном подъеме температуры до высоких цифр, отсутствии улучшения в течение 4–5 дней, при необходимости дифференциальной диагностики или подозрении на ателектаз доли или легкого.

Дифференциальная диагностика

Несмотря на относительно большой перечень заболеваний, сопровождающихся визингом и одышкой, дифференциальная диагностика острого

Таблица 4. Частота использования диагностических методов при остром бронхиолите (García RJ, et al. 2019) [18]

	2014 г. До протокола*	2016 г. После протокола*	p
Анализ крови (%)	3 (2,7)	3 (2,3)	0,59
Рентгенография грудной клетки	10 (8,8)	7 (5,5)	0,22
Быстрый тест для определения RSV в назальном аспирате	46 (40,7)	34 (26,6)	0,01

* Сравнение диагностической тактики испанских педиатров до и после принятия национального протокола по ведению бронхиолита.

Таблица 5. Дифференциальная диагностика острого бронхиолита

Причины	Дифференциальная диагностика
Легочные	<ul style="list-style-type: none"> • Коклюш • Пневмония • Инфекции: например, RSV, <i>Chlamydia trachomatis</i> • Аспирация: например, при гастроэзофагеальном рефлюксе • Иммунодефицит: например, цитомегаловирус, <i>Pneumocystis carinii</i> • Пороки развития легких: например, лобарная эмфизема, поликистоз легких • Ларинготрахеомалация • Муковисцидоз • Иноородное тело
Не легочные	<ul style="list-style-type: none"> • Врожденные пороки сердца • Сепсис • Метаболический ацидоз

бронхиолита в клинической практике достаточно проста (**табл. 5**). Важным подходом к дифференциальной диагностике является оценка совокупности анамнеза, симптомов и признаков, а не отдельно взятой одышки или визинга.

Дифференциальная диагностика с коклюшем необходима при наличии рецидивирующего апноэ, которое наблюдается при бронхиолите в основном в возрасте до 3 мес и у недоношенных. У детей старше 3 мес апноэ может наблюдаться только при крайне тяжелом течении бронхиолита, частота встречаемости которого составляет максимум 1–2%.

Одышка может наблюдаться при врожденной лобарной эмфиземе, но она не будет экспираторной (удлинённый выдох) и не будет сопровождаться визингом и сухими свистящими хрипами при аускультации. При поликистозе легких, наоборот, возможно наличие при аускультации сухих свистящих хрипов, но не будет дистанционного визинга и экспираторной одышки. При врожденных пороках сердца (например, значительный дефект межжелудочковой перегородки) над легкими могут выслушиваться влажные мелкопузырчатые и/или свистящие хрипы, но, в отличие от бронхиолита, одышка будет смешанного характера.

Наличие при бронхиолите мелкопузырчатых хрипов на вдохе (ранее назывались крепитирующими, или крепитацией) над обоими легкими и одышка были частыми причинами ошибочной диагностики «традиционной у нас» двусторонней полисегментарной пневмонии. Кроме того, на практике ателектазы при бронхиолите часто ошибочно расцениваются как пневмония.

Какие бы ни были аускультативные данные над легкими, экспираторная одышка свидетельствует о бронхообструкции на уровне мелких бронхов или бронхиол, но не о поражении альвеол. При аускультации легких необходимо рутинно оценивать и сравнивать продолжительность фазы вдоха и выдоха. Чем более удлинена фаза выдоха, тем более это указывает на бронхообструкцию.

Двусторонние генерализованные мелкопузырчатые хрипы в сочетании с экспираторной одышкой – это признак бронхообструкции на уровне бронхиол. Для пневмонии характерны синдром интоксикации, высокая лихорадка и локальные хрипы над легкими (**табл. 6**).

Остается открытым вопрос дифференциальной диагностики RSV-бронхиолита и RSV-пневмонии.

Уместно ли вообще их разделение, учитывая одну этиологию? Еще более сложным вопросом является дифференциальная диагностика бронхиолита у детей 1–2 лет (toddlers), который имеет максимальное сходство с такими диагнозами, как вирусиндуцированный визинг и бронхиальная астма (БА) [9, 19]. Ответ на ингаляционные бронхиолитики и последующие рецидивы визинга позволяют, увы, только ретроспективно установить, был ли это бронхиолит или первый эпизод вирусиндуцированного визинга либо БА.

Лечение

В настоящее время основным принципом лечения острого бронхиолита является поддерживающая терапия [20]. Отсутствует специфическая этиотропная терапия, патогенетический подход также не оправдал себя. Нет четких рекомендаций по терапии бронхиолита как из-за отсутствия доказательной базы, так и в связи с трудностями проведения клинических исследований.

Установить на основании принципов доказательной медицины эффективность определенных методов лечения при самоограничивающемся течении заболевания (self-limiting disease), характерном для острого бронхиолита легкой и средней степени тяжести, методологически и технически очень сложно. Это затрудняет определение роли лекарственных средств или метода лечения в выздоровлении пациента. В связи с этим во многих руководствах иногда наблюдаются прямо противоположные рекомендации. Появление новых результатов исследований вносит коррективы в руководства, и практикующим врачам важно следить за этими изменениями.

Если слишком строго придерживаться принципов доказательной медицины, то практически нет доказательств ни одного из методов терапии бронхиолита, кроме оксигенотерапии и инфузионной терапии у тяжелых пациентов (**табл. 7**) [16]. Оксигенотерапия показана далеко не всем пациентам, а только со средней степенью тяжести или тяжелым течением бронхиолита при уровне сатурации <92%. И, согласитесь, оксигенотерапия в принципе эффективна у любого пациента с респираторным дистрессом любой этиологии, а не только при бронхиолите, и скорее как метод терапии респираторной недостаточности, а не именно бронхиолита.

Таблица 6. Ключевые моменты дифференциальной диагностики бронхиолита и пневмонии

Признак	Бронхиолит	Пневмония
1. Наличие лихорадки	• У 30% детей с бронхиолитом	• Практически у всех детей старше 3 мес
2. Длительность лихорадки	• Кратковременная	• 3 и более дней
3. Характер лихорадки	• Субфебрильная или фебрильная	• Фебрильная или высокая
4. Тип одышки	• Экспираторная одышка	• Смешанная одышка
5. Шумное дыхание	• Оральная крепитация и/или визинг	• Стонущее дыхание или редко – визинг
6. Характер поражения легких	• Двустороннее и генерализованное поражение легких	• Локальное поражение
7. Аускультация	• Распространенные мелкопузырчатые хрипы на вдохе и/или свистящие на выдохе	• Локальные мелкопузырчатые хрипы на вдохе

В дальнейшем, например, в работе Verna N, et al. (2013), отношение к фармакотерапии высказывается более осторожно, и препараты на основании результатов исследований были условно разделены на группы: эффективные, возможно эффективные, возможно эффективные в тяжелых случаях и неэффективные (табл. 8) [21]. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности методов терапии, а до тех пор, пока не доказана эффективность какого-либо из методов, он не должен широко применяться на практике.

В результате новых исследований препараты, которые ранее считались эффективными, могут перейти в группу неэффективных, возможно, и наоборот. Отсутствие доказательств эффективности какого-либо лекарственного средства позиционирует данный метод лечения как не рекомендованный или, как минимум, не рекомендованный для рутинного применения.

Рекомендации в отношении поддерживающей терапии

Оксигенотерапия показана пациентам с уровнем SpO₂ <92% через носовые катетеры или маску.

Инфузионная терапия показана пациентам с признаками дегидратации: клинические признаки дегидратации 2-й степени, снижение объема питания <50% от привычного, отсутствие мочеиспускания более 12 ч, увеличение времени заполнения капилляров >2 с. Инфузионная терапия может проводиться через назогастральный зонд или внутривенно капельно.

Отсасывание слизи из носа показано детям с бронхолитом с ринореей и заложенностью носа с целью улучшения носового дыхания у пациентов со средней степенью тяжести бронхолита. Не рекомендуется рутинное применение данного метода.

Назальное применение изотонического раствора NaCl по 2 капли (0,1 мл) рекомендовано в случае ринореи или заложенности носа перед кормле-

Таблица 7. Обзор рекомендаций в отношении терапии бронхолита на основе принципа доказательности (Meates-Dennis M, 2005) [16]

Вид терапевтического вмешательства	Источник данных	Рекомендации к применению
Оксигенотерапия	Обсервационные исследования	Показана при SpO ₂ <92%
Антибиотики	Контролируемое исследование / обсервационные исследования	Рутинное назначение не показано
Бронходилататоры	Систематический обзор	Небольшое улучшение по клинической шкале. Требуются дальнейшие исследования
Адреналин	Систематический обзор	Некоторое преимущество при использовании в амбулаторных условиях. Требуются дальнейшие исследования
Глюкокортикостероиды (ГКС)	Систематический обзор	Нет доказательств эффективности
Физиотерапия органов грудной клетки	Ожидается систематический обзор	На данный момент нет доказательств эффективности
Рибавирин	Систематический обзор	Нет доказательств эффективности; предположительно, может иметь эффект у детей из группы высокого риска. Рассмотреть возможность назначения у тяжелых пациентов с факторами риска
Анти-RSV-иммуноглобулин	Ожидается систематический обзор	На данный момент нет доказательств эффективности
Паливизумаб	Рандомизированное контролируемое исследование	На данный момент нет доказательств эффективности

Таблица 8. Распределение методов терапии бронхолита в группы на основе принципа доказательности (Verna N, et al., 2013) [21]

Доказанно эффективные	Возможно эффективные	Возможно эффективные в тяжелых случаях	Неэффективные
Поддерживающая терапия: <ul style="list-style-type: none"> • оксигенотерапия • инфузионная терапия 	<ul style="list-style-type: none"> • Бронходилататоры через небулайзер (адреналин, сальбутамол, ипратропия бромид) • Гипертонический раствор через небулайзер • Дексаметазон + ингаляционный эпинефрин 	<ul style="list-style-type: none"> • СРАР • Сурфактант • Гелиокс 	<ul style="list-style-type: none"> • Оральные бронходилататоры • Монтелукаст • Ингаляционные кортикостероиды • Системные кортикостероиды • Антибиотики • Паровые ингаляции • Ингаляции интерферона α-2a, фуросемида • Физиотерапия • Паливизумаб

ниями. Не рекомендуется рутинное применение данного метода.

По данным М. Montejo Fernández и соавт. (2019), более 50% пациентов с бронхиолитом в амбулаторных условиях обходятся без фармако-терапии [22].

Рекомендации в отношении фармако-терапии

Рекомендации в отношении антибактериальной терапии (АБТ) при бронхиолите одинаковы во всех руководствах: рутинная АБТ не показана детям с бронхиолитом. Указывается, что она может применяться у пациентов с тяжелым бронхиолитом, находящихся в отделении интенсивной терапии, и в случае искусственной вентиляции легких. АБТ при бронхиолите является одним из факторов риска формирования БА.

Системные и ингаляционные кортикостероиды не рекомендованы для рутинного применения при бронхиолите. В единичных рекомендациях указывается на возможность использования ингаляционных кортикостероидов у отдельных пациентов, но показания четко не определены. На данный момент нет доказательств эффективности ипратропия бромида при бронхиолите, и он не рекомендован для терапии.

Применение гипертонического раствора NaCl (3%) в одних руководствах по бронхиолиту не рекомендовано, в других – рассматривается как возможный метод терапии. Проведенный анализ 32 рекомендаций по бронхиолиту за период 1997–2017 гг. (Kirolos A, et al., 2019) показал, что в 19 – он не рекомендован для рутинного применения, в 3 – рекомендован для рутинного, а в 7 – может применяться в качестве пробной терапии [14].

Не следует применять гипертонический раствор у пациентов с тяжелым бронхиолитом, так как это может ухудшить дыхательную недостаточность за счет усиления гиперсекреции и ухудшения проходимости мелких бронхов и бронхиол. Количество исследований по гипертоническому раствору при остром бронхиолите увеличивается; подтверждено, что гипертонический раствор улучшает мукоцилиарный клиренс.

Поскольку патогенез при бронхиолите включает воспаление дыхательных путей и, как следствие, закупорку слизи, то улучшение мукоцилиарного клиренса должно быть эффективно, хотя есть только косвенные доказательства в поддержку такого утверждения. Более приемлемый теоретический механизм действия гипертонического раствора был предложен на основе концепции регидратации слизи на поверхности дыхательных путей, хотя, опять же, доказательства пока косвенные [17].

Аналогично, можно предположить, что и небулизация физиологического раствора может быть полезна в качестве регидратации слизистой бронхиол. Но, учитывая отсутствие исследований, пока не рекомендовано рутинное применение ингаляций

физиологического раствора NaCl через небулайзер. Эффективны ингаляции физиологического раствора или нет – на данный момент не установлено.

Рутинное использование ингаляционных бронходилататоров не рекомендуется в 22 рекомендациях по бронхиолиту (Kirolos A, et al., 2019), рекомендовано – в 3 и возможно в качестве пробной терапии – в 14. Ингаляционное введение эпинефрина не рекомендовано в 19 руководствах, рекомендовано – в 3 и возможно в качестве пробной терапии – в 7 [14].

Согласно испанским рекомендациям, пробная терапия салбутамолом может рассматриваться только у детей старше 6 мес при тяжелом бронхиолите в случае отсутствия эффекта от оксигенотерапии. Пробная терапия эпинефрином может применяться только у пациентов с тяжелым бронхиолитом при отсутствии эффекта от оксигенотерапии и у детей в возрасте до 6 мес [18]. Оба лекарственных средства не рекомендованы для рутинного использования и имеют ограниченные показания.

Пробная терапия в отношении гипертонического раствора или бронходилататоров при остром бронхиолите подразумевает применение препарата с последующей повторной оценкой клинических симптомов и признаков. Оценка эффективности гипертонического раствора проводится на протяжении суток после его применения, а оценка эффективности бронходилататоров – через 2–4 ч после одной ингаляции. Наличие положительной клинической динамики позволяет продолжить данную терапию, отсутствие улучшения указывает на бесполезность данной терапии. Отсутствие эффекта после однократного применения салбутамола указывает на отсутствие в патогенезе заболевания данного ребенка бронхоспазма, и дальнейшее его использование необходимо прекратить.

Выбор доставочного устройства: если ингаляционная терапия при остром бронхиолите ребенку показана, то проводится она преимущественно с помощью небулайзера, а не спейсера, в отличие от вирус-индуцированного визинга.

Паливизумаб рекомендован с целью профилактики тяжелого RSV-бронхиолита у детей из группы высокого риска. Препарат рекомендован:

- недоношенным со сроком гестации <29 нед;
- недоношенным, требовавшим оксигенотерапии в течение как минимум первых 28 дней жизни;
- детям с гемодинамически значимыми пороками сердца.

Таким детям рекомендована сезонная профилактика паливизумабом на 1-м году жизни в дозе 15 мг/кг 1 раз в месяц, максимум 5 доз. Паливизумаб не используется для лечения острого бронхиолита [1, 23].

Согласно практически всем современным рекомендациям по менеджменту бронхиолита, к методам профилактики относятся грудное вскармливание длительностью не менее 6 мес и ограничение пассивного курения [1, 2, 13, 24].

Дискуссія

Несомненно, у пацієнтів з нетяжелым бронхіолитом нет необходимости в какой-либо специфической терапии. В большинстве случаев спонтанное выздоровление наступает в течение 2 нед. Почему же такая высокая частота назначения антибиотиков, кортикостероидов и бронхолитиков в клинической практике даже у амбулаторных пациентов? Почему такое несоответствие между клиническими протоколами и реальной клинической практикой? Вопрос остается открытым и в отношении гипертонического раствора и бронхолитиков (в первую очередь салбутамола), хотя данные препараты не рекомендованы для рутинной практики. Во многих публикациях указывается, что салбутамола неэффективен при RSV-бронхіолите. А есть ли исследования относительно RV-бронхіолита?

Учитывая, что практикующий врач при выборе терапии в первую очередь ориентируется на клинические симптомы, мы предлагаем алгоритм выбора пробной терапии при бронхіолите в случае клинической необходимости (рис. 3). Сопоставляя рекомендации различных руководств в отношении бронхіолита (Kirolos A, et al., 2019) [14], данные клинических исследований эффективности лекарственных средств, различия в клинической картине различных вариантов бронхіолита, например, RSV- и RV-бронхіолита [2, 10], предположим, что могут быть и различия в терапии бронхіолита различной этиологии.

Теоретически можно предположить, что при RSV-бронхіолите, при наличии влажного кашля, оральной крепитации и влажных мелкопузырчатых хрипов в патогенезе преобладает гиперсекреция слизи, поэтому в данном случае может быть полезна терапия, направленная на улучшение мукоцилиарного клиренса, – небулизация гипертонического

раствора (см. рисунок 3). И напротив, при наличии гиперсекреции слизи не стоит ожидать эффекта от салбутамола.

Для RV-бронхіолита характерны сухой кашель, визинг и свистящие хрипы над легкими, что может указывать на присутствие у данного пациента в патогенезе бронхоспазма. В таком случае пробная терапия салбутамолом и оценка его эффективности покажет, есть ли необходимость дальнейшего применения. И напротив, применение гипертонического раствора у ребенка с указанными симптомами может увеличить гиперсекрецию слизи и усилить бронхообструкцию. У пациентов с отягощенным семейным атопическим анамнезом или с атопическим дерматитом ответ на β_2 -агонисты, вероятно, будет выше. Дальнейшие исследования позволят подтвердить или опровергнуть данную гипотезу.

Оценивая данный алгоритм пробной терапии, необходимо понимать основные моменты патогенеза заболевания. Острый бронхіолит – это генерализованная обструкция на уровне бронхиол и мелких бронхов в результате отека, некроза и бронхоспазма. Но в зависимости от возбудителя, возраста ребенка, окружающей среды и генетической предрасположенности в одних случаях большее значение будет иметь гиперсекреция слизи в просвете мелких дыхательных путей, а в других – возможно, бронхоспазм. Например, гиперсекреция преобладает у детей первых 6 мес жизни, а бронхоспазм может иметь место у детей старшего возраста с отягощенным атопическим семейным анамнезом. Данный алгоритм позволяет избежать ненужного и необдуманного применения некоторых лекарственных средств.

Официальные рекомендации и реальная клиническая практика

В клинической практике, несмотря на современные рекомендации, салбутамола остается широко назначаемым препаратом в лечении бронхіолита. Частота назначения салбутамола варьирует не только в различных странах, но и в пределах одного региона. Например, в Испании, по разным данным, салбутамола амбулаторно получают от 15,3 до 38,3% детей с бронхіолитом [18, 22]. Второй по частоте назначения группой препаратов при бронхіолите являются антибиотики, в среднем более 30%.

Согласно опросу среди врачей European Society for Paediatric Infectious Diseases, только 56% коллег придерживаются современных рекомендаций по менеджменту острого бронхіолита [24, 25]. В таблице 9 (2003) представлена сравнительная информация о частоте назначения основных групп препаратов в различных странах [25]. В таблице 10 (2019) показана динамика изменений и минимальная роль фармакотерапии в лечении бронхіолита. Данные, представленные Garcia RJ и соавт.



Рис. 3. Алгоритм клинически ориентированной пробной терапии при остром бронхіолите

Таблиця 9. Частота назначения лекарственных средств у пациентов с бронхиолитом в стационаре, % (Varben J, Hammer J, 2003) [26]

		Швейцария*	Европа*	Канада**	Австралия*
Бронходилататоры	Всем пациентам	57	61	85	7
	Некоторым	42		69	
	Только пациентам группы высокого риска	0	34	12	
	Никому	1	5		9
ГКС	Всем пациентам	31	11	28	1
	Некоторым	49		35	
	Только пациентам группы высокого риска	5	69		22
	Никому	13	19		38
Рибавирин	Всем пациентам	0	0	6	0
	Некоторым	2			1
	Только пациентам группы высокого риска	6	57		11
	Никому	82	43		81

*Анкетный опрос. **Ретроспективное исследование

Таблиця 10. Динамика изменений в терапии острого бронхиолита в Испании после введения в практику современных рекомендаций (García RJ, et al., 2019) [18]

	2014 До протокола	2016 После протокола	p
Сальбутамол в ОНП* (%)	38 (33,6)	25 (19,5)	0,010
Сальбутамол дома (%)	50 (46,7)	17 (15,3)	<0,001
Адреналин в ОНП (%)	14 (12,4)	3 (2,4)	0,002
Гипертонический солевой раствор в ОНП (%)	6 (5,3)	1 (0,8)	0,042
Антибиотики в ОНП (%)	12 (10,6)	9 (7)	0,224
ГКС в ОНП (%)	3 (2,7)	5 (3,9)	0,432
ГКС дома (%)	4 (3,7)	0	0,055
Оксигенотерапия в ОНП (%)	16 (14,2)	25 (19,5)	0,175

* ОНП – отделение неотложной помощи

(2019), на данный момент являются наилучшим опытом менеджмента бронхиолита [18].

Подводя итоги в отношении современных рекомендаций по терапии бронхиолита, приводим цитаты из The Saudi initiative of bronchiolitis diagnosis, management, and prevention (SIBRO; 2018): «... множество препаратов, которые предлагались для терапии бронхиолита, не имеют доказательной базы и, таким образом, не рекомендованы для рутинного применения. Но, когда говорят, что препарат не должен использоваться рутинно, это не означает, что данный препарат не может быть использован в некоторых случаях. Оправданная гибкость должна быть неотъемлемой частью клинической работы каждого врача: мы имеем дело с отдельными лицами, а все опубликованные данные относятся к группам пациентов. При трансляции опубликованных рекомендаций в клиническую практику перед каждым врачом ставится задача определить границу между чрезмерной гибкостью и чрезмерной строгостью трактовки информации. Необходим индивидуальный пациент-ориентированный подход, особенно в отношении детей» [27].

Список литературы

1. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. Clinical Practice Guideline. PEDIATRICS. 2014. V. 134, № 5. P. 1474–1503.
2. Jartti T, et al. Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. Allergy. 2019;74:40–52.
3. Campbell A, et al. A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Bronchiolitis. The Journal of Infectious Diseases. 2019;XX:1–8.
4. Eber E. Treatment of Acute Viral Bronchiolitis. The Open Microbiology Journal. 2011;5(Suppl 2-M6):159–164.
5. Hubble D, Osborn GR. Acute bronchiolitis in children. Br Med J. 1941;1:107–126.
6. Shay DK, et al. Bronchiolitis-associated Hospitalizations Among US Children. 1980–1996. JAMA. 1999. 20;282(15):1440–6.
7. Polack F, et al. The Syndrome We Agreed to Call Bronchiolitis. The Journal of Infectious Diseases. 2019;220: 184–186.
8. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. N Engl J Med. 2009; 360(6):588–598.
9. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. Lancet. 2017;389: 211–24.
10. Franjic S. Bronchiolitis Depends on Age. J Clin Microbiol Immunol. 2019;1(1):1–7.
11. Turner T, et al. Evidence based guideline for the management of bronchiolitis. Reprinted from Health for Kids Guideline Development Group. 2008. Vol. 37, No. 6, Special Issue. P. 6–13.
12. Meates-Dennis M. Bronchiolitis. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2005;90:81–86.
13. Silver AH, Nazif JM. Bronchiolitis. Pediatrics in Review. 2019; 40:568–576.
14. Kirolos A, Manti S, Blacow R, et al. A Systematic Review of Clinical

Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Bronchiolitis. The Journal of Infectious Diseases. 2019;XX:1–8.

15. Guideline: Infants and Children – Acute Management of Bronchiolitis. NSW Health. 2018. P. 16.

16. Meates-Dennis Maud. Bronchiolitis. Arch Dis Child Educ Pract. 2005;90:81–86.

17. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. Clinical Practice Guideline. PEDIATRICS. 2014. V. 134, № 5. P. 1474–1503.

18. García RJ, Martínez DA, Guerra BP, et al. Impact of a new acute bronchiolitis protocol on clinical Practice. An Pediatr (Barc). 2019; 90:79–85.

19. Катілов А.В., Валиуліс А., Басустаоглы А. Синдром свистящего дыхания (wheezing) у детей дошкольного возраста: клиническое значение, диагностика и тактика терапии. Дитячий Лікар. 2020. № 2 (71). С. 5–20.

20. Wainwright C. Acute viral bronchiolitis in children- a very common condition with few therapeutic options. Paediatr Respir Rev. 2010; 11:39–45; quiz 45.

21. Verna N, Lodha R, Kabra SK. Recent Advances in Management of Bronchiolitis. Indian Pediatrics. 2013. V. 50. P. 939–948.

22. Montejo Fernández M, et al. An initiative to reduce the use of unnecessary medication in infants with bronchiolitis in primary care. An Pediatr (Barc). 2019; 90:19–25.

23. AAP Releases Practice Guideline on Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. American Family Physician. 2015. Vol. 91, № 8. P. 578–580.

24. Carande EJ, Pollard AJ, Drysdale SB. Management of respiratory syncytial virus bronchiolitis: 2015 survey of members of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2016; 2016:913.

25. Schrier L, Hadjipanayis A, Stiris T, Ross-Russell R, Valiulis A, Turner M, et al. Off-label use of medicines in neonates, infants, children and adolescents: a joint policy statement by the European Academy of Paediatrics and the European Society for Developmental, Perinatal and Paediatric Pharmacology. Eur J Pediatr. 2020;179:839–47.

26. Barben J, Hammer J. Current management of acute bronchiolitis in Switzerland. SWISS MED WKLY. 2003;133:9–15.

27. Manzoni P. Bronchiolitis in children: The Saudi initiative of bronchiolitis diagnosis, management, and prevention (SIBRO). Annals of Thoracic Medicine. 2018;13(3):125–126.

ГОСТРИЙ БРОНХІОЛІТ: ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ТЕРАПІЇ

О.В. Катілов¹, А. Валиуліс²

¹ Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

² Вільнюський університет, Литва

Резюме

Гострий бронхіоліт – це інфекційне ураження бронхіол вірусної етіології у дітей до 2 років життя згідно з рекомендаціями США і до 12 міс – в частині європейських країн. В статті детально розглянута етіологія, патогенез, клінічна картина та перебіг захворювання. Розглянута доцільність додаткових методів обстеження та фармакотерапії; наданий детальний алгоритм ведення пацієнтів з бронхіолітом в залежності від його проявів.

Ключові слова: бронхіоліт, респіраторно-синцитіальний вірус, візінг, оральна крепітація, оксигенотерапія.

BRONCHIOLITIS: PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND THERAPY

A.V. Katilov¹, A. Valiulis²

¹ National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

² Vilnius University, Lithuania

Abstract

Bronchiolitis is an infectious lesion of the bronchioles that is usually caused by a viral infection in children under 2 years of age according to US recommendations and up to 12 months in some European countries. The etiology, pathogenesis, clinical picture and course of the disease are considered in detail in the article. The expediency of additional methods of examination and pharmacotherapy is considered; a detailed algorithm for managing patients with bronchiolitis depending on its manifestations is provided.

Key words: bronchiolitis, respiratory syncytial virus, wheezing, crackles, oxygen therapy.

COVID-2019 у дітей: останні новини

Зниження захворюваності на COVID-19, яке прогнозували в літній період, так і не відбулось. Тому цієї осені замість другої хвилі ми маємо продовження поступового зростання кількості нових випадків. Попри це новий навчальний рік 2020–2021 рр. у більшості українських шкіл розпочався з фізичною присутністю учнів у навчальних закладах, хоч і з певними обмеженнями, запропонованими Міністерством освіти та науки. Також насувається щорічний сезон грипу, який в умовах пандемії загрожує коінфекцією з COVID-19 та надмірним навантаженням на медичні заклади. Саме цим проблемам присвячений наш вже традиційний COVID-дайджест.

Реконвалесцентна плазма може бути терапевтичним варіантом для дітей з тяжким COVID-19

Дані невеликого дослідження серії випадків дають змогу припустити, що реконвалесцентна плазма (РП) може бути безпечною та вірогідно ефективною у дітей з SARS-CoV-2-інфекцією, що загрожує життю, та респіраторним дистрес-синдромом.

У дослідженні, опублікованому в *Pediatric Blood and Cancer*, взяли участь 4 дітини віком 14–18 років, яким вводили РП. Підлітків включали в дослідження, якщо вони відповідали критеріям захворювання, що загрожує життю, визначеним FDA.

Донорів відбирали згідно з рекомендаціями Американського Червоного Хреста: вони повинні мати лабораторно підтверджену SARS-CoV-2-інфекцію та не мати симптомів щонайменше вродовж 28 днів на момент забору плазми або протягом 14 днів і мати негативний результат ПЛР. Рівні антитіл у донорів і реципієнтів вимірювали до та після інфузії РП.

Всі пацієнти були інтубовані; двоє потребували екстракорпоральної мембранної оксигенації. Жоден не мав мультисистемного запального захворювання. Вони отримали всю наявну плазму від донорів (200–220 мл). Один пацієнт отримав плазму в дозі 2 мл/кг, а троє інших – 4 мл/кг.

Введення РП не асоціювалось з антитілозалежним посиленням інфекції та не пригнічувало ендогенну імунну відповідь і синтез власних антитіл. За словами авторів, це було «безпечно і, можливо, ефективно». Також вони припускають, що РП може мати найбільшу користь для пацієнтів на початку захворювання, в яких ще не утворились ендогенні антитіла, і коли донорська плазма має високий титр антитіл.

Експерти наголошують, що потрібні додаткові дослідження, бажано – рандомізовані. Але, незважаючи на відсутність доказів у педіатрії, через профіль безпеки можна розглядати переливання РП (разом з протівірусним засобом або як альтернативу протівірусному) як опцію в ситуаціях, коли спостерігається прогресування респіраторного дистрес-синдрому.

Застосування попередньо утворених антитіл, відоме як пасивна імунізація, є усталеною педіатричною практикою при таких захворюваннях, як ботулізм, цитомегаловірусна інфекція та гепатит В. Щодо COVID-19 з'являється інформація про те, які типи антитіл є найефективнішими і який рівень антитіл є оптимальним. Згодом ми отримаємо більше інформації.

Якщо застосовують переливання РП, лікар, який надає медичну допомогу, має пам'ятати про стандартні ризики – інфекції, що передаються з кров'ю, такі як ВІЛ, гепатити В і С. Але натеper безпечність препаратів крові є дуже високою, і ризики цих інфекцій – дуже низькими. Іншими загрозами є алергічні реакції на компоненти сироватки та ризик гострого ураження легень, які також є рідкісними. Важливим застереженням є і зайва рідина, яку може отримати важкохворий пацієнт.

Convalescent Plasma May Be an Option for Life-Threatening Pediatric COVID-19 – Medscape – Sep 16, 2020

Італійське дослідження ставить під сумнів ідею про те, що діти є безсимптомними поширювачами COVID-19

Дослідження з Італії не підтримує теорію про те, що діти частіше, ніж дорослі, є безсимптомними носіями нового коронавірусу.

У дослідження включили 83 дитини та 131 дорослого, які звернулись до педіатричного та дорослого відділень невідкладної медичної допомоги в клініці в Мілані з неінфекційних причин та не мали жодних симптомів або ознак COVID-19.

Лише одна дитина (1,2%) отримала позитивний результат на SARS-CoV-2 у порівнянні з 12 дорослими (9,2%), що дало співвідношення шансів 0,12 (95% довірчий інтервал 0,02–0,95) порівняно з дорослими. У жодної дитини чи дорослого впродовж 48 год після прийому не спостерігали ознаки або симптоми SARS-CoV-2-інфекції.

Раніше вважали, що діти сприяють передачі та ампліфікації SARS-CoV-2, тому що більшість з них є безсимптомними носіями. У звіті з Китаю зазначалось, що безсимптомні діти становили 15% від усіх SARS-CoV-2-позитивних осіб. У цьому дослідженні, проведеному серед осіб, госпіталізованих у Мілані, одному з міст з найвищою поширеністю COVID-19 у світі, SARS-CoV-2 виявили у близько 1% дітей та 9% дорослих без будь-яких симптомів та ознак коронавірусної інфекції.

Зараз відкрили більшість шкіл, і автори сподіваються, що ці дані допоможуть зрозуміти епідеміологію вірусу та почати новий навчальний рік менш песимістично. При цьому не варто забувати про рекомендацію щодо соціального дистанціювання та носіння маски.

Але в будь-якому разі треба зважати на обмеження цього дослідження: вибірка складалась з осіб, що звернулись в одну конкретну клініку в центрі м. Мілан під час жорстких карантинних обмежень в період з 1 березня по 30 квітня 2020 р.

Study Challenges Idea That Children Are Asymptomatic COVID-19 Spreaders – Medscape – Sep 14, 2020

Відрізнити COVID-19 від грипу в дітей залишається складним завданням

Для дітей з COVID-19 показники госпіталізації, перебування в відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) та потреби в апараті штучної вентиляції легень були подібними до показників дітей, хворих на грип, але були й відмінності. Про це йдеться в дослідженні Xiaoyan Song, д-ра мед. наук, директора відділу з інфекційного контролю та епідеміології при Національному дитячому медичному центрі в м. Вашингтон, та співавт., опублікованому 8 вересня на JAMA Network Open.

З наближенням зими проблемою буде відрізнити хворих на COVID-19 від хворих на грип. Щоб допомогти в цьому, д-р Х. Song та її колеги досліджували спільні та відмінні риси між клінічними симптомами COVID-19 і грипу в дітей.

На думку автора, відрізнити COVID-19 від грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) залишається проблемою для клініцистів. Їх дослідження показало, що на момент встановлення діагнозу пацієнти з COVID-19 частіше, ніж пацієнти з грипом, повідомляли про лихоманку, шлунково-кишкові та інші клінічні симптоми; ці дві групи мають багато спільних клінічних симптомів. Також лікарі мають бути готовими до коінфекції COVID-19 з грипом або іншими ГРВІ.

У ретроспективному когортному дослідженні взяли участь 315 дітей з лабораторно підтвердженим діагнозом COVID-19 у період з 25 березня по 15 травня 2020 р., і 1402 дитини з лабораторно підтвердженим діагнозом сезонного грипу А або В у період між 1 жовтня 2019 р. та 6 червня 2020 р., що перебували на лікуванні в Національному дитячому медичному центрі, м. Вашингтон. У дослідження не включали безсимптомних пацієнтів, які мали позитивний результат на COVID-19.

Пацієнти з COVID-19 та хворі на грип мали подібні показники госпіталізації (17% проти 21%; відношення шансів (ВШ) 0,8; 95% ДІ 0,6–1,1; $p = 0,15$), перебування у ВПІТ (6% проти 7%; ВШ 0,8; 95% ДІ 0,5–1,3; $p = 0,42$) та використання механічної вентиляції легенів (3% проти 2%; ВШ 1,5; 95% ДІ 0,9–2,6; $p = 0,17$). Різниця у тривалості штучної вентиляції для обох груп не була статистично значущою. Всі пацієнти з COVID-19 або грипом В одужали, двоє пацієнтів з грипом А померли.

Жоден пацієнт не мав коінфекцій, що дослідники пов'язують із закриттям багатьох шкіл у середині березня, що, на їхню думку, обмежило поширення сезонного грипу.

Пацієнти, госпіталізовані з COVID-19, були старшими (середній вік 9,7 року; діапазон – 0,06–23,2 року), ніж ті, кого госпіталізували з будь-яким видом грипу (середній вік 4,2 року; діапазон 0,04–23,1). Пацієнти старші 15 років становили 37% пацієнтів з COVID-19 і лише 6% хворих на грип.

Серед пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19, 65% мали принаймні одне супутнє захворювання, порівняно з 42% госпіталізованих через будь-який тип грипу (ВШ 2,6; 95% ДІ 1,4–4,7; $p = 0,002$). Найпоширенішими були неврологічні проблеми (загальна затримка розвитку або судоми), виявлені в 11 пацієнтів (20%) з COVID-19 та 24 пацієнтів (8%) з грипом (ВШ 2,8; 95% ДІ 1,3–6,2; $p = 0,002$). Не було суттєвої різниці між цими двома групами щодо наявності в анамнезі астми, раку, кардіологічних і гематологічних захворювань.

В обох групах лихоманка та кашель були найчастішими симптомами на момент встановлення діагнозу. Однак більше пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19, повідомили про лихоманку (76% проти 55%; ВШ 2,6; 95% ДІ 1,4–5,1; $p = 0,01$), діарею або блювання (26% проти 12%; ВШ 2,5; 95% ДІ 1,2–5,0; $p = 0,01$), головний біль (11% проти 3%; ВШ 3,9; 95% ДІ 1,3–11,5; $p = 0,01$), міалгію (22% проти 7%; ВШ 3,9; 95% ДІ 1,8–8,5; $p = 0,001$) і біль у грудній клітці (11% проти 3%; ВШ 3,9; 95% ДІ 1,3–11,5; $p = 0,01$).

Кашель, закладеність носа, біль у горлі та задишка зустрічались з приблизно однаковою частотою в обох групах пацієнтів.

Порівняння спектра симптомів COVID-19 і грипу різнилося в залежності від типу грипу. В порівнянні з хворими на грип А, пацієнти з COVID-19 частіше повідомляли про лихоманку, кашель, діарею, блювання та міалгію. Але частота лихоманки, кашлю, діареї, блювання, головного болю та болю в грудях суттєво не відрізнялась у пацієнтів з COVID-19 і грипом В.

Диференційна діагностика цих двох інфекцій на основі лише клінічних проявів майже неможлива. Тому перед поступленням до лікарні необхідно проводити тестування на грип А і В і на SARS-CoV-2-інфекцію та приймати рішення про доцільність госпіталізації за наявності дегідратації, потреби в інгаляції кисню та зміни життєвих показників.

Отже, щоб запобігти поширенню обох інфекцій, необхідно забезпечити всіх дітей вакциною проти грипу (особливо тих, хто має супутні захворювання), заохочувати до носіння масок та гігієни рук та запровадити адекватне тестування. Діагностичні тести доступні як для COVID-19, так і для грипу. Для грипу також доступне противірусне лікування.

Автори відзначають кілька обмежень їхнього дослідження, зокрема його ретроспективність, походження даних з одного центру та виявлення вірусів за допомогою різних тест-систем.

Distinguishing COVID-19 From Flu in Kids Remains Challenging – Medscape – Sep 08, 2020

Вакцинація від грипу є критичною під час пандемії, зазначає CDC

Центри з контролю та профілактики захворювань (The Centers for Disease Control and Prevention, CDC) наголошують, що всі особи старші 6 міс, які не мають протипоказань, повинні отримати щеплення від грипу в сезоні 2020–2021 рр., і це особливо важливо саме під час пандемії COVID-19. Це допоможе знизити рівень госпіталізації та навантаження на ВПІТ і тим самим зменшити тягар на систему охорони здоров'я.

Наразі доступна обмежена інформація щодо вакцинації від грипу та COVID-19. Лікарі можуть відкласти вакцинацію від грипу пацієнтам з підозрою або лабораторно підтвердженою COVID-19, однак вони мають нагадати їм повернутися задля щеплення після одужання.

Якщо кількість вакцин обмежена, необхідно надати пріоритет особам з наступних груп ризику:

- немовлята та маленькі діти віком від 6 до 59 міс;
- дорослі віком ≥ 50 років;
- хворі на хронічні захворювання легенів (у тому числі астму) та серцево-судинні захворювання (крім ізольованої гіпертензії), ниркові, печінкові, неврологічні, гематологічні або метаболічні порушення (у тому числі цукровий діабет);
- імуноскомпрометовані пацієнти з будь-якої причини, у тому числі пацієнти, які страждають на імунodefіцит внаслідок прийому ліків або ВІЛ-інфекції;
- вагітні жінки або ті, що планують вагітність під час сезону грипу;
- діти та підлітки віком від 6 міс до 18 років, які отримують препарати, що містять аспірин або саліцилати, і тому мають ризик розвитку синдрому Рейє, пов'язаного з грипом;
- особи, які проживають у будинках престарілих і закладах тривалого догляду;
- особи з ожирінням (для дорослих $IMT \geq 40$);
- особи, які контактують з людьми з груп ризику, наприклад, медичний персонал і люди, що доглядають за дітьми < 5 років.

Influenza Vaccination Critical During Pandemic, CDC Says – Medscape – Aug 21, 2020

Підготувала **Тетяна Потехіна**

II Міжнародний конгрес PRIME Pediatrics. Вакцинація

4–6 вересня 2020 р. в онлайн-форматі відбулась одна з найгучніших подій української педіатрії – II Міжнародний конгрес PRIME Pediatrics. Особливу зацікавленість викликала секція «Вакцинація: виклики, що потребують відповідей», в рамках якої виступило декілька іноземних спікерів, що є провідними світовими експертами в темах своїх доповідей.



Рон Даган

З першою доповіддю «**Вибір пневмококової кон'югованої вакцини – два актуальні питання**», присвяченою вибору пневмококової вакцини та її впливу на гострий середній отит (ГСО), виступив **Рон Даган**, професор педіатрії та інфекційних хвороб Університету Бен-Гуріона, м. Беер-Шева, Ізраїль.

ПРИМ. РЕД.

Про вакцинацію від пневмококової інфекції в нашій країні почали активно говорити з початком пандемії COVID-19, тому що ці два захворювання мають спільні групи ризику та створюють навантаження на одні й ті самі відділення, медиків та апаратуру. Тому влітку цього року Міністерство охорони здоров'я України прийняло рішення з 2022 р. запровадити до Національного календаря профілактичних щеплень вакцину від пневмококової інфекції як обов'язкову. Проте наразі кількість вакцинованих від цієї інфекції надзвичайно мала: за даними Центру громадського здоров'я, станом на 1 травня 2020 р. в Україні від пневмококової інфекції вакцинувалися 1135 людей, ревакцинувалося – 552 особи.

Streptococcus pneumoniae, або пневмокок, є нормальною частиною нашого мікробіому, але за певних обставин може пенетрувати в тканини і спричиняти запалення слизових оболонок (ГСО, синусит, кон'юнктивіт і пневмонію), інвазивні пневмококові захворювання (ІПЗ; сепсис, менінгіт, бактеріємічну пневмонію) та заражати інших. Також пневмокок може набути антибіотикорезистентності внаслідок прийому протимікробних препаратів. Пневмококова вакцина здатна завадити розвитку всіх цих небажаних явищ.

Перша пневмококова кон'югована вакцина – ПКВ7 – була ліцензована рівно 20 років тому та містила 7 серотипів. Сучасні пневмококові вакцини – ПКВ10 і ПКВ13 – мають вже 10 і 13 серотипів відповідно (**табл. 1**). Саме з них ми маємо обирати.

В лютому 2019 р. був опублікований позиційний лист Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), в якому порівнювали застосування ПКВ10 і ПКВ13 у немовлят і дітей віком до 5 років. Але цей документ має певні обмеження, через те що не були враховані на той час ще не опубліковані дані щодо колективного імунітету та рівнів захворюваності в країнах, що ввели обов'язкову вакцинацію від пневмокока. Отже, базуючись на даних, наявних на 2017–2019 рр., ВООЗ зробила наступні висновки:

- як ПКВ10, так ПКВ13 виявляють значний вплив на пневмонію, інвазивні пневмококові захворювання та назофарингеальне носійство;
- існують обмежені дані щодо різниці впливу цих двох вакцин на загальний тягар стрептококової патології;
- ПКВ13 може мати переваги у випадку, коли переважають захворювання, спричинені серотипами 19А або 9С (останній серотип не включений в жодну пневмококову вакцину);
- рішення з вибору вакцини має прийматись, спираючись на особливості поставки вакцини, її ціну, переважання серотипів у країні чи регіонах та патерни антибіотикорезистентності.

Таблиця 1. Вміст серотипів *S. pneumoniae* в пневмококових кон'югованих вакцинах

Вакцина	Серотипи пневмокока
ПКВ7	4, 6В, 9В, 14, 18С, 19F, 23F
ПКВ10	1, 4, 5, 6В, 7F, 9В, 14, 18С, 19F, 23F
ПКВ13	1, 4, 5, 6В, 7F, 9В, 14, 18С, 19F, 23F, 3, 6А, 19А

Важливим моментом у передачі пневмокока в популяції є його назофарингеальне носійство немовлятами та маленькими дітьми. Тому застосування вакцини в дітей віком до 5, а краще – до 2 років дасть змогу зменшити загальний тягар пневмококової інфекції на популяцію – це забезпечить непрямий захист, або колективний імунітет.

Найчастішим проявом пневмококової інфекції є ГСО, далі йде пневмонія і найменше випадків припадає на ІПЗ: сепсис, менінгіт, бактеріємічну пневмонію. Від усіх цих захворювань пневмококова вакцина надає два види захисту:

- **прямий**, коли в щепленій дитині виробляються антитіла проти введених серотипів, які захищають її від розвитку спричинених ними захворювань;
- **непрямий**, що відбувається за рахунок зменшення пневмококового носійства в дітей, що стримує поширення інфекції та захищає невакцинованих осіб.

У нещодавньому великому дослідженні вивчали імунологічну відповідь на кожен серотип через місяць після щеплення. Низький титр антитіл був пов'язаний з високою імовірністю назофарингеального носійства відповідного серотипу. ПКВ10, на відміну від ПКВ13, не забезпечує прямого захисту від серотипів 6А і 19А, а лише надає певний перехресний імунітет завдяки наявності серотипів 6В і 19F. Тому ПКВ13 краще захищає від носійства серотипів 6А і 19А. Це підтверджують дані подвійних сліпих рандомізованих досліджень, де порівнювали назофарингеальне носійство серотипу 19А у немовлят, щеплених ПКВ7 і ПКВ13 (Ізраїль) та ПКВ7 і ПКВ10 (Нідерланди). В першому випадку рівень носійства був удвічі меншим у дітей, що отримали ПКВ13, ніж у щеплених ПКВ7. Суттєвої різниці між ПКВ7 і ПКВ10 знайдено не було. Отже, ПКВ10 так само, як і ПКВ7, майже не впливає на носійство серотипів 19А у дітей і не зупиняє його поширення в популяції.

Цікаві дані були отримані в Кенії після порівняння рівня носійства різних серотипів пневмокока до та після запровадження вакцинації ПКВ10. Носійство серотипів, які містила вакцина, очікувано знизилось, проте виявилось, що ця вакцина в разі збільшила рівень 19А-носійства. Схожі результати отримали в Бразилії та Новій Зеландії, що також використовували ПКВ10. Ізраїльське проспективне дослідження виявило зниження на 86% носійства серотипів ПКВ13, у тому числі і 19А, у дітей після запровадження цієї вакцини.

Захворюваність на пневмококовий ГСО може навіть збільшитись після введення ПКВ10-вакцинації. Про це свідчать дані словацького дослідження 2008–2017 рр., яке виявило, що ця вакцина призвела до зростання випадків ГСО за рахунок тих серотипів, від яких вона не захищала, в тому числі 19А. Таку саму картину спостерігали в Ефіопії (Negash et al., 2019), де запро-

вадження вакцинації ПКВ10 призвело до селекції 19А-серотипу, який став провідною причиною ГСО з розривом барабанної перетинки.

Після запровадження ПКВ10-вакцинації в Чілі та Фінляндії також виявили збільшення кількості випадків усіх патологій, спричинених серотипом 19А, як у дітей віком до 5 років, так і старших дітей та дорослих. Зростання захворюваності на 19А-пневмококові інфекції серед невакцинованого населення можна пояснити збільшенням його назофарингеального носійства серед дітей, що отримали щеплення ПКВ10.

Поява ПКВ10 у приватних медичних установах Тайваня в 2009 р. призвела до суттєвого збільшення ІПЗ за рахунок, знову ж таки, значного поширення 19А-серотипу. З 2011 р., коли на ринку з'явилась ПКВ13, рівень як ІПЗ загалом, так і спричинених саме серотипом 19А став поступово знижуватись і майже зник після запровадження національної програми вакцинації ПКВ13.

Ще одним показовим прикладом є випадок Бельгії, яка в 2007 р. розпочала національну програму вакцинації ПКВ7, що тільки збільшило кількість випадків ІПЗ. В 2011 р. через це перейшли на ПКВ13, що дало змогу значно знизити захворюваність на ІПЗ, значною мірою саме завдяки зменшенню поширення серотипу 19А. Але згодом рішення запровадити вакцинацію ПКВ10 знову призвело до росту захворюваності на ІПЗ. Головною причиною цих коливань став саме серотип 19А. Тому зараз Бельгія знову повернулася до вакцинації ПКВ13.

Отже, перевагу треба надавати саме ПКВ13, яка захищає від назофарингеального носійства та хвороб, спричинених пневмококом серотипу 19А.

Тоді як ПКВ10 не лише не створює прямого захисту й колективного імунітету від цього серотипу, а й призводить до його поширення в популяції, що може навіть призвести до зростання кількості випадків пневмококової інфекції. Тобто ПКВ10 не лише не вирішує проблему з серотипом 19А, а створює її.

Другою підтемою доповіді є вплив пневмококової вакцини на ГСО – найчастіший прояв пневмококової інфекції. Це захворювання є головною причиною призначень антибіотиків у педіатрії та, відповідно, може робити вагомий внесок у розвиток антибіотикорезистентності.

В етіології ГСО на пневмокок припадає третина випадків: 20% – ПКВ7-серотипи, 10% – інші серотипи. Тому за розрахунками ефективності запровадження ПКВ7 зможе зменшити загальну захворюваність на ГСО лише на 10%. Однак ранні ГСО, для яких характерні рецидиви та негативні наслідки, зазвичай спричиняються саме пневмококами, і саме тими серотипами, що містяться в вакцинах. Згодом можливе приєднання іншої патогенної флори, утворення біоплівки і хронізація отиту.

Тому вакцинація від пневмокока за рахунок непрямого захисту (зменшення носійства пневмокока в популяції) запобігає як первинному ураженню середнього вуха, так і розвитку хронічного середнього отиту.

Так, ізраїльське дослідження впливу послідовного запровадження ПКВ7 → ПКВ13 на поширеність середнього отиту в дітей віком до 2 років виявило зменшення кількості випадків пневмококового середнього отиту на 88%, отиту, спричиненого *Haemophilus influenzae*, – на 80% і культурально-негативного отиту – на 61%. У США вакцинація від пневмокока знизила загальну захворюваність на ГСО лише на 8%, але кількість хронічних випадків знизилась на 24%.

Отже, на підставі вищенаведених досліджень можна зробити наступні висновки:

- ПКВ10 і ПКВ13 значно зменшують захворюваність на пневмококові захворювання;
- ПКВ13 є найефективнішою пневмококовою вакциною з наразі зареєстрованих;
- застосування ПКВ10 може призвести до збільшення поширення серотипу 19А;
- ПКВ захищають від середнього отиту як прямим шляхом, так і завдяки зменшенню носійства серотипів, які містяться в вакцині, в популяції;
- ПКВ впливають не лише на ГСО, а й на його можливі наслідки.

Окрім зниження поширеності пневмококового отиту ПКВ13 також впливала на частоту отитів іншої етіології, насамперед спричинених гемофільною паличкою. Це можна пояснити запобіганням первинного ГСО і його наслідкам.



Сусанна Еспозіто

Наступний доповідач, **Сусанна Еспозіто**, професор педіатрії в Дитячій клініці при Пармському університеті, Італія, присвятила дві свої доповіді питанням безпеки вакцин. Перша з них **«Алюміній у вакцинах: чи створює це проблему безпеки?»** розкривала сучасний погляд на профіль безпеки цього ад'юванту.

Алюміній – це природний метал, що становить 8% земної кори. Він широко використовується в багатьох сферах людської діяльності, у тому числі для приготування їжі та виробництва лікарських засобів. Алюміній міститься в повітрі внаслідок промислових викидів і кислотної преципітації.

Головним джерелом алюмінію для немовлят і маленьких дітей є їжа та вакцини. Концентрація алюмінію в організмі людини зростає під впливом навколишнього середовища, тому вона значно більша в дорослих, ніж у дітей. У крові доношеного новонародженого алюміній міститься в концентрації $0,19 \pm 0,11$ мкмоль/л; за приблизними розрахунками це 400 мкг у всьому тілі.

У структурі джерел надходження алюмінію в наш організм перше та головне місце посідає саме їжа.

Так, середньостатистичний дорослий американець з продуктами харчування щодня з'їдає 7–9 мг алюмінію. Немовлята також починають отримувати його з їжею з самого народження: в жіночому молоці алюміній міститься в концентрації 5–380 мкг/л (в середньому 40 мкг/л), в адаптованих молочних сумішах – 225 мкг/л, соєвих сумішах – 460–930 мкг/л. Цей елемент у невеликій кількості надходить в наш організм під час дихання. В повітрі міститься зовсім незначна концентрація алюмінію ($0,005$ – $0,18$ мкг/м³), але в промислових районах вона може досягати $0,4$ – 8 мкг/м³.

У здорової людини лише 0,3% перорально спожитого алюмінію всмоктується в кишківнику в кров, де 95% зв'язується з трансферином та альбуміном, а далі ефективно виводиться нирками з організму. Якщо ж надходження алюмінію перевищує видільну здатність організму, він починає відкладатись в кістках, головному мозку, печінці, серці, селезінці та м'язах.

Токсичні рівні алюмінію починаються з досить високих значень: 0,1 г/кг – для фториду алюмінію, 1–4 г/кг – для хлориду алюмінію та 6 г/кг – для сульфату алюмінію. Концентрації ж, що містяться в їжі, повітрі чи вакцинах, значно нижчі. Наслідками токсичного впливу алюмінію є дерматит, телеангіектазії та гранульоми при контакті зі шкірою; остеомалія; закрепи; ушкодження печінки; у пацієнтів з нирковою недостатністю: «діалізна» енцефалопатія, мікроцитарна анемія та ниркова остеодистрофія; гіпертрофія серця; фіброз легень, бронхіальна астма, хронічна інтерстиціальна пневмонія тощо. Специфічним наслідком тривалого вдихання пилу алюмінію є алюмінієвий пневмокніоз, або алюміноз, що проявляється респіраторним дистрес-синдромом і фіброзом легень.

У людей з хворобою Альцгеймера також виявили підвищення концентрації алюмінію в головному мозку, хоча досі не зрозуміло, чи є він етіологічним чинником. Ще один патологічний стан, який пов'язують з алюмінієвою токсичністю, – це розлади аутистичного спектра (РАС). У дослідженні Tomljenovic та Shaw було виявлено, що збільшення впливу алюмінію суттєво корелює зі збільшенням поширеності РАС в популяції в США та деяких західних країнах. Проте з даних екологічних досліджень не можна робити медичні висновки про причинно-наслідкові зв'язки. В нещодавньому дослідженні, що оцінювало концентрацію алюмінію в крові та волоссі, історію вакцинації та ранній розвиток дитини, не змогли знайти зв'язок між рівнем алюмінію в крові та різними аспектами розвитку немовлят.

Механізми алюмінієвої нейротоксичності реалізуються завдяки мімікрії під дефіцит кортикальної холінергічної нейропередачі, характерний для хвороби Альцгеймера, та через

залізоіндукований оксидативний стрес, що порушує базові внутрішньоклітинні процеси. Враховуючи існування алюмінієвої нейротоксичності, виникає питання доцільності та безпечності його використання в вакцинах.

Впродовж останнього століття для підвищення імуногенності вакцин використовували різні сполуки алюмінію.

Солі алюмінію здатні безпосередньо стимулювати імунну систему за рахунок активації антиген-презентувальних клітин, системи комплементу та індукції секреції хемокінів.

Тому в комбінації з антигеном у вакцині ці речовини допомагали виробляти специфічні антитіла довше та в більшій кількості. Це особливо важливо для дітей першого року життя через слабкість їх імунної відповіді.

Зараз алюміній входить до складу вакцин від правця, гепатитів А та В, папіломавірусу людини, *H. influenzae* типу b, *S. pneumoniae* та *Neisseria meningitidis*, де його роль полягає в індукуванні відповіді Т-хелперів 2-го типу. Доза алюмінію варіює в різних вакцинах та є найвищою в комбінованих препаратах. Верхньою встановленою межею є 850–1250 мкг на одне введення.

Загальна кількість отриманого з вакцинами алюмінію впродовж першого року життя, за розрахунками FDA, не перевищує 4225 мкг, що значно нижче токсичного порогу.

Якщо зв'язок алюмінію в вакцинах та РАС і хворобою Альцгеймера спростували, існує певний зв'язок з розвитком аутоімунного/запального синдрому, спричиненого ад'ювантами (autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants, ASIA). Великими діагностичними критеріями ASIA є наявність зовнішнього стимулу (вакцина, ад'ювант, силікон), типові прояви (міалгія, міозит, м'язева слабкість; артралгії/артрити, загальна втомлюваність, порушення сну, неврологічні розлади, пов'язані з демієлінізацією, втрата пам'яті, когнітивні порушення, лихоманка, сухість у ротовій порожнині) та покращення після припинення впливу зовнішнього чинника. Малими критеріями є наявність аутоантитіл та асоціація зі специфічним гаплотипом головного комплексу гістосумісності тощо. Для встановлення діагнозу ASIA необхідна наявність 2 великих або 1 великого і 2 малих критеріїв (Esposito et al. Immunol Res, 2014).

Проте, попри наявність повідомлень про випадки асоціації аутоімунних захворювань з певними вакцинами, немає жодного популяційного дослідження, яке б підтвердило взаємозв'язок між вакцинацією та розвитком аутоімунної патології. Тому тут мова йде про непрямий зв'язок.

Макрофагальний міофасцит (macrophagic myofasciitis, MMF) – ураження м'язів у місці ін'єкції, при якому на біопсії знаходять інфільтрацію макрофагами, що містять алюміній. Локальне ураження м'язів у половині випадків поєднується з синдромом хронічної втоми. В розвитку цього стану, ймовірно, головну роль відіграє генетика – існує притаманний для MMF гаплотип головного комплексу гістосумісності (HLA-DRB1*01). Також MMF пов'язаний з вищою активністю моноцитарного хемоатрактанту MCP-1/CCL2. Цей хемокін відіграє ключову роль у міграції та інфільтрації моноцитів і макрофагів і може тим самим впливати на розподіл алюмінію в організмі. Збільшена концентрація MCP-1/CCL2 спостерігалась у сироватці пацієнтів з MMF. Рівень MCP-1/CCL2 коливається в залежності від віку, генетичних і зовнішніх факторів, тому видається правдоподібним, що гідроксид алюмінію в вакцинах може спричинювати MMF у схильних осіб, а вищезгадані хемокіни відіграють важливу роль у його патогенезі.

Великі популяційні дослідження не знаходять жодних доказів серйозних чи тривалих побічних ефектів, спричинених солями алюмінію (наприклад, дослідження вакцини від папіломавірусу людини, АКДП).

Отже, можна зробити наступні висновки:

- немає жодних популяційних досліджень про зв'язок між алюмінієм у вакцинах і розвитком нейротоксичності;
- хвороба Альцгеймера, РАС та аутоімунні захворювання не асоційовані з вакцинами, що містять алюміній;
- може існувати певний взаємозв'язок між алюмінієм і MMF і синдромом хронічної втоми, особливо в людей з певним генотипом, хоча для остаточного заключення наразі недостатньо даних;
- немає причин виключити алюміній зі складу вакцин через страх його нейротоксичного впливу.

Вакцини – це найкращий захист від інфекційних хвороб, який ми на сьогодні маємо, а алюміній як ад'ювант допомагає виробити більш виражену імунну відповідь.



Ір'я Давідкін

Корисним досвідом щодо національної програми з вакцинації КПК у Фінляндії в своїй доповіді «*Impact of MMR vaccinations – the Finnish experience*» поділилась Ір'я Давідкін, д-р мед. наук, професор, член Регіональної комісії ВООЗ з верифікації та елімінації кору та краснухи в Європейському регіоні.

Населення Фінляндії становить 5,5 млн, з них 50 тис. – діти. Вакцинація відбувається в клініках здорової дитини та пізніше – в школах. Усі програми з імунізації є добро-

вільними та безкоштовними. До Національної програми імунізації (НПІ) входить щеплення від 13 захворювань (табл. 2).

Перед включенням нової вакцини до НПІ Фінляндії вона має пройти перевірку на відповідність таким чотирьом критеріям:

- тягар захворювання та потенціал вакцини щодо його зменшення;
- безпека вакцини для індивіда;
- відсутність небажаних ефектів на популяційному рівні;
- співвідношення ціни та ефективності з точки зору суспільства.

Вірус кору був виділений у 1950-х роках, вакцину розробляли в 50–60-х, а широкого поширення вона набула в 70-ті. В 1974 р. вона була додана в програму вакцинації ВООЗ. Для припинення ендемічної циркуляції вірусу кору необхідно досягти охоплення вакцинацією >95%. Для епідемічного паротиту, вакцинація від якого розпочалась в 60-ті, показник охоплення має становити близько 90%, для краснухи (масштабна вакцинація стартувала в 70-х) – 80%.

У Фінляндії в 1975 р. почали використовувати монокомпонентну вакцину від кору в дітей віком 1 рік. В цьому ж році запровадили щеплення від краснухи для 11–13-річних дівчаток та серонегативних матерів. Вакцинація від епідемічного паротиту розпочалась в 1960 р. з солдат фінської армії. Трикомпонентна вакцина від кору, паротиту і краснухи (КПК) з'явилась в 1970 р. Першою її ввели в свій календар щеплень США в 1972 р., а в більшості європейських країн вакцинація КПК почалась у 1980-ті.

У Фінляндії КПК була введена до НПІ в 1982 р. Першу дозу вводили в 14–18 міс, з 2011 р. – в 12–18 міс, другу дозу – в 6 років. У 1983–1985 рр. також проводили додаткову «зачисну» програму з вакцинації для дітей 1,5–6 років. Також в 1986–2000 рр. додатково щеплювали особливі соціальні групи, наприклад, студентів-медиків і військових. Перші 20 років використовували вакцину MMR11®, з 2002 р. – Priorix® та M–M–RVAXPRO®.

ПРИМ. РЕД.

Приклад Фінляндії щодо імунопрофілактики кору дуже показовий для України. У 1982 р. захворюваність на кір, епідемічний паротит та краснуху в цій країні становила 105, 43 та 64 на 100 тис. населення відповідно, але зменшилась до 0,1 на 100 тис. за всіма КПК-захворюваннями у 1995 р. (I. Davidkin, M. Kontio, M. Paunio, 2010), відтоді реєструють лише поодинокі випадки. Цього вдалось досягнути завдяки високому (96%) охопленню вакцинацією КПК. Для нас такий показник щеплення є ціллю, до якої необхідно йти. Нагадаємо, що саме низький рівень охоплення вакцинацією КПК, особливо в західному регіоні, призвів до спалаху кору 2017–2019 рр., коли захворіло понад 115 тис. людей, 41 з яких померли. Якщо ситуація не зміниться й надалі, експерти Інституту моделювання захворювань прогнозують ще один суттєвий спалах кору в Україні в 2023–2024 рр.

Ціллю програми з вакцинації КПК було елімінувати ці інфекції. Для оцінки цієї програми проводилась низка досліджень щодо безпечності вакцин, їх реактогенності, індукованої імунної відповіді (когортні дослідження), захворюваності на кір, епідемічний паротит та краснуху та епідеміології захворювань, пов'язаних з вакцинацією КПК.

Дослідження щодо безпечності та реактогенності вакцини КПК проводили від самого початку її запровадження в НПІ. В 1986 р. було опубліковане подвійне сліпе дослідження, що підтвердило безпечність вакцини КПК; наступні спостереження теж не виявили віддалених побічних реакцій.

Дослідження захворюваності на кір, епідемічний паротит і краснуху показали, що після запровадження щеплення КПК випадки стали рідкісними і діагноз на підставі лише клінічної картини – ненадійним. Так, лише 5% клінічних підозр були підтверджені лабораторно. Іншими етіологічними чинниками коро- або краснухоподібних захворювань можуть бути парво-, ентеро-, аденовіруси і вірус герпесу людини 6-го типу. Клінічна картина, подібна до епідемічного паротиту, може спостерігатись при інфекції, спричиненій вірусом Епштейна–Барр, адено- та ентеровірусами. Тому був зроблений висновок, що при значному охо-

Таблиця 2. Національна програма імунізації дітей у Фінляндії

Захворювання	Вік	Включення до НПІ	Рівень охоплення вакцинацією
Ротавірусний гастроентерит	2 міс, 3 міс, 5 міс	2009	93%
Пневмококова інфекція	3 міс, 5 міс, 12 міс	2010	96%
Дифтерія, правець, кашлюк, поліомієліт та інфекція <i>H. influenzae</i> типу b	3 міс, 5 міс, 12 міс		95%
Кір, епідемічний паротит, краснуха	12–18 міс, 6 років	1982	96%
Грип	6 міс – 6 років	1980	43% (0–3 роки)
Вітряна віспа	18 міс – 11 років	2017	80%
Дифтерія, правець, кашлюк і поліомієліт	4 роки		96%
Кір, епідемічний паротит, краснуха та вітряна віспа	6 років	2018	немає даних
ВПЛ	10–12 років	2013	70% (дівчатка)
Дифтерія, правець, кашлюк (бустер)	14–15 років		немає даних

пленні населення щепленнями КПК випадки, що клінічно нагадують ці три захворювання, мають бути підтверджені лабораторно. Тому у Фінляндії з 1987 р. реєструють лише лабораторно підтверджені повідомлення про випадки кору, епідемічного паротиту та краснухи.

З уведенням вакцини КПК в 1982 р. захворюваність на ці інфекції значно знизилась. Останній спалах був у кінці 1989 р. – на початку 1990 р. З середини 90-х років у Фінляндії досягнули елімінації кору, паротиту та краснухи. В 2011 і 2018 р. спостерігали незначне збільшення кількості хворих на кір (27 і 15 випадків відповідно), але подібне тоді спостерігалось по всій Європі. Останній випадок краснухи був зареєстрований в 2015 р.

Когортне дослідження імунної відповіді на вакцинацію, що тривало 30 років, показало 100% серопозитивність щодо краснухи, коливання в межах 100–85% з тенденцією до зниження у випадку кору та відносно стабільний рівень серопозитивності приблизно на рівні 80% для епідемічного паротиту. Рівні ж антитіл значно зменшились через 30 років.

Отже, після 30 років існування програми з вакцинації КПК у Фінляндії можна зробити наступні висновки:

- кір: випадки трапляються і в вакцинованих; через 30 років >10% вакцинованих стають серонегативними;
- епідемічний паротит: при спалахах захворювали навіть вакциновані; до 20% стають серонегативними через 30 років.
- краснуха: вакцина дає дуже гарний захист; через 30 років 100% вакцинованих залишились серопозитивними.

Тож, зважаючи на те, що випадки кору і, особливо, епідемічного паротиту трапляються навіть у тих, хто отримав дві дози вакцини КПК, постали питання, чи дають лише дві дози позитивний захист за відсутності природних бустерів і чи треба вводити третю дозу вже в дорослому віці?

Щоб відповісти на них, у 2008 р. було проведено невелике дослідження, в якому третю дозу КПК вводили 88 вже двічі вакцинованим студентам. Це дало змогу суттєво підвищити рівні антитіл – на 30% для кору, на 104% для епідемічного паротиту та на 47% для краснухи через 1 рік після 3-ї дози. Відсоток серопозитивних осіб також збільшився для кору і епідемічного паротиту та становив 99% і 95% відповідно. Для краснухи як до, так і після 3-ї дози була 100% серопозитивність. Через 2 роки спостерігали зниження рівнів антитіл (до 10%), але вони все ще були суттєво вищими, ніж перед 3-ю дозою.

Отже, щодо вакцинації КПК у Фінляндії можна зробити наступні висновки:

- вакцини КПК, що використовувались, були ефективними та безпечними;
- високе охоплення вакцинацією (96%) забезпечило хороший колективний імунітет;

- через 15 років після початку вакцинації було еліміновано КПК-захворювання;
- елімінація цих хвороб і когортні дослідження рівня антитіл і серопозитивності свідчать, що антитіла після вакцинації створюють тривалий захист;
- тим не менш, рівень антитіл і відсоток серопозитивних осіб знижується з часом, тому третя доза вакцини КПК може надати додатковий захист у дорослому віці, особливо у випадку з епідемічним паротитом;
- елімінація, якої вдалось досягнути у Фінляндії, може зазнати поразки через завезення цих інфекцій з інших країн;
- необхідно підтримувати високий відсоток охоплення вакцинацією КПК та проводити дослідження титрів антитіл.



Федір Лапій

за вакцинацію») та **Віри Сем'янчук** (канд. мед. наук, доцент кафедри дитячих хвороб ПО Івано-Франківського Національного медичного університету, лікар-педіатр, дитячий алерголог та імунолог) «**Гарячі питання вакцинації**», присвячену проблемам та спірним питанням імунопрофілактики, які найчастіше турбують педіатрів.

- **До якого віку проводиться вакцинація БЦЖ?**

Раніше стверджувалось, що імунна відповідь на вакцину БЦЖ у дітей старших 1 року слабка і щеплення в цьому віці неефективне. Але згідно з новими рекомендаціями ВООЗ, усі невакциновані, які перебувають в регіонах з високою захворюваністю на туберкульоз (ТБ), незалежно від віку мають отримати це щеплення після проведення туберкулінової проби або діаскін-тесту. Україна як раз належить до такої зони (в Україні у 2019 р. кількість уперше зареєстрованих захворювань на ТБ, у тому числі з його рецидивами, становила 25237, або 60,1 на 100 тис. населення. – Прим. ред.). Бажано робити щеплення БЦЖ якомога раніше після народження.

І наостанок наводимо надзвичайно корисну для лікарів-практиків спільну доповідь модератора секції «Вакцинація» **Федора Лапія** (канд. мед. наук, доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО ім. П.Л. Шупика та голова правління ГО «Батьки



Віра Сем'янчук

• **Як проводити щеплення БЦЖ дитині старше 2 міс?**

Дітям до 2 міс вакцинацію БЦЖ проводять без проведення проби Манту, дітям старше 2 міс щеплення роблять лише після отримання негативного результату туберкулінової проби. У випадку інфікування *Mycobacterium tuberculosis* вакцинація вже неефективна.

• **Які реальні підстави для відтермінування чи відмови від вакцинації?**

У новому Наказі МОЗ України № 2070 від 11.10.2019 «Про внесення змін до Календаря профілактичних щеплень в Україні та Переліку медичних протипоказань до проведення профілактичних щеплень» зазначені лише 4 абсолютні протипоказання до введення вакцини:

- ♦ гостре захворювання з підвищенням температури тіла ≥ 38 °С;
- ♦ наявність в анамнезі анафілактичної реакції на попередню дозу вакцини (протипоказання лише до введення цієї самої вакцини);
- ♦ вагітність – протипоказання до введення живих вакцин;
- ♦ тяжка імуносупресія/імунодефіцит – протипоказання до введення живих вакцин.

ВООЗ також відносить до абсолютних протипоказань до щеплення від кашлюка наявність в анамнезі гострої енцефалопатії, що розвинулась уродовж 7 днів після щеплення вакциною з кашлюковим компонентом, якщо не було виявлено іншої причини енцефалопатії.

Гостра хвороба з легким перебігом як без, так і з підвищенням температури тіла до 38,0 °С не впливає на формування імунної відповіді. Такі стани не є протипоказанням до проведення як планової, так і екстреної вакцинації. Особи з гострими захворюваннями з лихоманкою вище 38,0 °С можуть бути вакциновані, щойно одужають і не матимуть ознак гострої хвороби. ВООЗ навіть радить щеплювати дітей з лихоманкою до 38,5 °С.

Винятком є реконвалесценти кору та вітряної віспи. У цих випадках потрібно відкласти щеплення живими вакцинами на 4 тиж від початку захворювання, що пов'язано з тимчасовим зниженням клітинно-опосередкованого імунітету.

• **Як щеплювати дітей з метаболічними захворюваннями?**

Вакцинацію проводять за віком відповідно до Календаря щеплень, якщо іншого не зазначено в протипоказаннях, визначених інструкцією до вакцини. Так, діти з глутаровою ацидуриєю I типу не мають отримувати щеплення оральною полівакциною (ОПВ), тому що це створює ризик розвитку енцефалопатії. Вірогідно, що розвиток енцефалопатії, пов'язаної з ОПВ, є дебютом прихованої глутарової ацидурії I типу. Живі вакцини проти грипу та інші живі вакцини протипоказані особам з порушеннями обміну речовин, що пов'язані зі значним дефіцитом, наприклад, непереносимість лізину або дефіцит біотинідази.

Необхідно оцінити потребу в додаткових щепленнях, не передбачених за віком у Календарі щеплень (наприклад, від вітряної віспи, пневмококової інфекції та грипу). Дітям з порушенням обміну амінокислот необхідно відстежувати рівні їх метаболітів у крові та відтермінувати, якщо рівень підвищений. Ці діти часто мають температурну реакцію після введення вакцини, але зазвичай вона добре переноситься.

Детально з цією темою можна ознайомитись у статті «Immunizations for Patients With Metabolic Disorders», опублікованій у Pediatrics – офіційному журналі Американської академії педіатрії (The American Academy of Pediatrics, AAP).

Це не стосується хвороб ендокринної системи. Навпаки, діти з цукровим діабетом належать до групи ризику, імунопрофілактика інфекційних захворювань для них є дуже важливою.

• **Які рекомендації з вакцинації після хіміотерапії?**

Пацієнтів, щеплених упродовж 14 днів до або під час проведення хіміотерапії, слід вважати неімунізованими та повторити вакцинацію через 3 міс після закінчення терапії. Пацієнти з лімфомою, лейкемією та іншими злоякісними новоутвореннями в стадії ремісії, що відновили свою імунокомпетентність і закінчили останній курс хіміотерапії більше ніж 3 міс тому, можуть отримувати живі вакцини.

Інактивовані та живі вакцини не можна вводити принаймні 6 міс після терапії анти-В-клітинними антитілами.

• **Які рекомендації з вакцинації після трансплантації кісткового мозку (ТКМ)?**

Після алогенної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин (ТСГК) більшість попередньо вакцинованих реципієнтів через декілька років ставали серонегативними до кору, епідемічного паротиту, краснухи, поліомієліту й правця. Тому необхідна повторна вакцинація після оцінки імунної відповіді.

Рекомендації CDC з вакцинації після ТКМ

Живі вакцини: вакцини проти вітряної віспи та КПК можна вводити через 24 міс після ТКМ, якщо в пацієнта не виникло захворювання «трансплантат проти хазяїна» та він є імунокомпетентним. БЦЖ, жива атенуїрована вакцина проти грипу, вакцини від черевного тифу та ротавірусу не рекомендовані після ТКМ.

Інактивовані вакцини: більшість слід вводити через 6 міс після ТКМ. Інактивовану вакцину від грипу можна вводити навіть через 4 міс після ТКМ і далі щороку.

Рекомендації щодо вакцинації пацієнтів після ало/ауто-ТСГК представлені в пункті 5 Наказу МОЗ України № 551 від 11.08.2014, але їх планують оновити найближчим часом.

• **За ким закріплене останнє слово про безпеку вакцинації для пацієнта?**

Протипоказання до вакцинації встановлює лікар, який вирішує питання про її проведення (сімейний лікар, педіатр) відповідно до рекомендацій, викладених у Наказі МОЗ № 2070 від 11.10.2019. За потреби для отримання додаткової інформації щодо верифікації діагнозу, перебігу захворювання, необхідності додаткових обстежень лікар скеровує пацієнта до профільного спеціаліста, за висновком якого остаточно приймає рішення про проведення вакцинації.

• **Чим обумовлене обмеження за віком уведення вакцин з Ніб-компонентом?**

H. influenzae типу b (Ніб-інфекція), так само як пневмокок і менінгокок, має полісахаридну капсулу, що ускладнює адекватну імунну відповідь у дітей віком до 2 років. Вакцинація дітей старше 5 років неактуальна, тому що в цьому віці більшість вже стикалась з цією інфекцією.

• **Чому вакцинація від гепатиту В показана лише дітям до 12 років, а не до 18?**

CDC рекомендує проводити імунопрофілактику від гепатиту В усім дітям від 0 до 18 років. Цю рекомендацію також підтримує ААР і ААФР (American Academy of Family Physicians – Американська академія сімейних лікарів). ВООЗ також не обмежує вакцинацію від гепатиту В 12-річним віком. У вітчизняних наказах це вікове обмеження, скоріш за все, пов'язане з невірною інтерпретацією попередніх настанов.

Вірус гепатиту В є надзвичайно стійким у навколишньому середовищі, тому існує високий ризик інфікування під час багатьох медичних, стоматологічних і косметичних маніпуляцій.

• **Чи можна вакцинувати КПК пацієнтів з алергією на яєчний білок?**

Низка публікацій з Австралії, США та Британії наголошує на тому, що вакцинація КПК безпечна для дітей з алергією на яєчний білок. Згідно з Наказом МОЗ № 2070, вводити вакцину КПК цим дітям треба звичайним способом без застосування спеціальних запобіжних заходів.

• **Чи взаємозамінні Пріорикс і М-М-РВАКСПРО?**

Позиція ВООЗ полягає в тому, що всі наявні живі атенуовані вакцини безпечні, ефективні, забезпечують тривалий захист і можуть взаємозамінюватись у програмах імунізації. Не існує жодних рекомендацій використовувати для ревакцинації ту саму вакцину КПК, тому діти можуть отримати дві дози вакцини різних виробників.

• **Чи є відмінності в ефективності М-М-РВАКСПРО та Пріорикс?**

Klein et al. провели пряме порівняння цих двох вакцин КПК за участю 5 003 дітей віком 12–15 міс. Було доведено, що обидва препарати мають еквівалентні показники імуногенності. Такі самі дані були отримані в дослідженнях з ревакцинації КПК у віці 4–6 років, а також дорослих і дітей старших 7 років. Профіль безпеки також був порівняним.

• **Чи можна вводити вакцину КПК дітям до 1 року і чи сформується імунна відповідь?**

Під час останнього спалаху кору в Україні Національна технічна група з питань імунопрофілактики дозволила робити щеплення КПК дітям з 6 міс, якщо вони мали контакт з хворим на кір. Але це вважалось 0-ю дозою, і ці діти потребували вакцинації КПК в 12 міс і 6 років, тому що серед вакцинованих до 1 року з часом виявляли великий відсоток серонегативних.

• **Чи зберігається імуногенність КПК в довгострокових дослідженнях?**

У дослідженні Davidkin et al. виявили, що через 20 років після вакцинації КПК 95%, 74% і 100% осіб залишались серопозитивними щодо кору, епідемічного паротиту та краснухи відповідно. В Україні населення має мати напружений імунітет до кору через його часті спалахи та високу ймовірність контакту зі збудником.

• **Чи впливає спосіб введення вакцини КПК на імунну відповідь?**

Згідно з дослідженнями, імуногенність і реактогенність М-М-РВАКСПРО у разі підшкірного введення не відрізнялись від таких у разі внутрішньом'язевого введення.

• **Чи можна вакцинувати безсимптомну дитину з COVID-19?**

Ні. CDC рекомендує відкласти вакцинацію всіх осіб з SARS-Cov-2-інфекцією незалежно від симптомів, поки вони не відповідатимуть критеріям припинення ізоляції. Хоча легка хвороба не є протипоказанням до вакцинації, останню треба відкласти через ризик інфікування медичного персоналу й інших відвідувачів медичного закладу.

При цьому CDC наголошує на необхідності продовження рутинної вакцинації під час пандемії COVID-19. Наразі, за інформацією ВООЗ, в усьому світі спостерігають зменшення охоплення населення профілактичними щепленнями, що створює загрозу епідемії вакцинокерованих інфекцій.

Підготувала Тетяна Потехіна

Місце антибіотикотерапії в лікуванні респіраторних інфекцій у дітей: коли призначити та як обрати

Разом з настанням осені традиційно починається сезон гострих респіраторних захворювань (ГРЗ). Цьому сприяє як похолодання, так і повернення дітей в школи і садочки. Але цей осінньо-зимовий період обіцяє бути особливим через пандемію COVID-19, кількість нових випадків якого постійно зростає і в серпні перевищила 2 тис. випадків за добу. Тому поява респіраторних симптомів і лихоманки одразу викликає підозру на коронавірусну інфекцію.

Проте діти менш схильні до розвитку цього захворювання. Так, у США діти становлять 22% від загальної кількості населення країни, але на них припадає лише 7,3% випадків COVID-19 [1, 2]. У порівнянні з дорослими клінічні прояви SARS-Cov-2-інфекції в педіатричній популяції теж зазвичай менш виражені [3], через це вони значно рідше потребують госпіталізації [4, 5]. Тому лікування «класичних» ГРЗ залишається для педіатрів актуальним питанням і в цьому осінньо-зимовому сезоні.

Показання до антибіотикотерапії в дітей з ГРЗ

Для вибору вдалої тактики лікування захворювання необхідно розуміти його етіологію. У випадку з ГРЗ збудником у більшості випадків є віруси: риновіруси, віруси парагрипу людини, респіраторно-синцитіальний вірус, аденовіруси та ін. Отже призначення антибіотиків буде не лише не виправданим, а й шкідливим з огляду на можливі побічні ефекти та стрімкі темпи розвитку антибіотикорезистентності. За даними CDC (Centers for Disease Control and Prevention – Центри з контролю та профілактики захворювань), тільки в США щороку реє-

струють 2,8 млн випадків інфекції, резистентної до антибіотиків, і 35 тис. спричинених нею летальних випадків [6].

Більше половини амбулаторних призначень антибіотиків виявляються невідповідними або недоцільними, і більшість з них – саме при ГРЗ [7]. Так, 4 з 10 призначень антибіотиків при респіраторних інфекціях припадає на діагнози, які цього не потребують, а саме: фарингіт нестрептококової етіології, лабораторно підтверджені випадки грипу, гострий неускладнений бронхіт без ознак пневмонії та звичайна застуда [8].

То коли ж треба призначати антибіотик у дітей з ГРЗ? Для цього існують чіткі показання:

- гострий риносинусит з ознаками бактеріальної інфекції;
- гострий середній отит;
- фарингіт, спричинений β -гемолітичним стрептококом групи А;
- епіглотит;
- затяжний бактеріальний бронхіт [9, 10, 25].

Гострий риносинусит

У лютому 2020 р. Європейське ринологічне товариство опублікувало оновлені рекомендації з лікування гострого і хронічного риносинуситу та назальних поліпів (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal polyps – EPOS 2020) [11]. Відповідно до останніх уявлень про спільну анатомію слизової оболонки носа та навколососових пазух, EPOS 2020 радить використовувати діагноз «гострий риносинусит» (ГРС) і не розглядати риніт і синусит окремо. А втім, у лікарів первинної ланки риніт традиційно асоціюється з вірусним ГРЗ, схильним до самообмеження, тоді як синусит – з бактеріальною інфекцією, що потребує призначення антибіотиків.

Насправді етіологія ГРС у переважній більшості випадків саме вірусна. Гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС) – нечасте ускладнення гострої респіраторної вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів. Головною причиною приєднання бактеріальної інфекції є ушкодження слизової оболонки носа та порушення мукоциліарного кліренсу. Найчастішими збудниками ГБРС є *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis* [12].

До типових симптомів та ознак ГРС належать: закладеність носа, виділення з порожнини носа, біль і тиск у ділянці обличчя, зниження чи втрата нюху. Галітоз (неприємний запах з рота), стомлюваність, головний біль, зниження апетиту та більшість результатів фізикального обстеження неспецифічні для бактеріальної або вірусної етіології. Гнійні виділення з носа самі по собі також не є ознакою ГБРС і прямим показанням до призначення антибіотиків. У дітей бактеріальну причину можна запідозрити за наявності одного з наступних критеріїв (CDC):

- постійні симптоми без поліпшення: виділення з носа або денний кашель >10 днів;
- погіршення стану: підвищення або повторне підвищення температури, повернення денного кашлю або виділень з носа після початкового поліпшення симптомів інфекції верхніх дихальних шляхів;
- важкі симптоми: лихоманка ≥ 39 °С, гнійні виділення з носа принаймні 3 дні поспіль [13, 14].

Згідно з EPOS 2020, для встановлення діагнозу ГБРС необхідна наявність щонайменше 3 з 5 симптомів:

- безбарвні виділення;
- сильний місцевий біль;
- лихоманка;
- підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), рівня С-реактивного білка (СРБ);
- двофазність захворювання.

Візуалізаційні методи обстеження (комп'ютерна томографія, рентгенографія чи ультразвукове дослідження навколоносових пазух) більше не рекомендовані в рутинному веденні неускладнених випадків, а рівень рідини в пазухах не є золотим стандартом для виявлення пацієнтів, що потребують антибіотикотерапії [11]. Ці обстеження варто призначати лише у випадку появи ускладнень: періорбітального набряку чи гіперемії, екзофтальму, двоїння в очах, офтальмоплегії, зниження гостроти зору, вираженого одно- чи двобічного головного болю, набряку м'яких тканин обличчя, менінгеальних ознак, неврологічної симптоматики, втрати свідомості. Ці випадки потребують невідкладної госпіталізації [15].

Отже, показанням для призначення антибіотика у випадку риносинуситу є ГБРС з тяжким перебігом або погіршенням симптомів. Рекомендовані короткі курси антибіотикотера-

пії (5 днів), які не менш ефективні, ніж 10-денний прийом [16].

Гострий середній отит

Гострий середній отит (ГСО) – найчастіша причина призначення антибіотиків у педіатрії. Основними збудниками є *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* та *Streptococcus pyogenes* [17]. Остаточний діагноз встановлюють на підставі:

- помірного/сильного випинання барабанної перетинки або нової появи отореї, що не обумовлена зовнішнім отитом, або
- легкого випинання барабанної перетинки ТА нещодавнього (<48 год) початку оталгії (для дітей, що не говорять, – тримання за вухо, смикання, розтирання вуха) або інтенсивної еритеми барабанної перетинки.

ГСО не слід діагностувати в дітей, в яких немає секрету в середньому вусі (на основі пневматичної отоскопії та/або тимпанометрії).

Після встановлення діагнозу ГСО Американська академія педіатрії пропонує два варіанти терапевтичної тактики:

- **початкова антибіотикотерапія** – лікування ГСО антибіотиками, які призначають одразу після встановлення діагнозу і які слід вжити якнайшвидше;
- **початкове спостереження** – ведення ГСО, яке обмежується симптоматичним лікуванням. У разі такого підходу антибіотикотерапію розпочинають лише, якщо стан дитини погіршується у будь-який момент лікування або не поліпшується впродовж 48–72 год після встановлення діагнозу.

Останній підхід можна обрати спільно з батьками в легких випадках без отореї з односторонніми симптомами в дітей віком 6–23 міс або односторонніми та двобічними симптомами в дітей старших 2 років. За наявності отореї, тяжких симптомів (ознаки токсичного шоку, персистентна оталгія понад 48 год) або коли є сумніви в тому, що дитина зможе повторно відвідати лікаря, необхідно одразу призначати антибіотик [18].

Фарингіт, спричинений β -гемолітичним стрептококом групи А

Приблизно 70% відсотків дітей, хворих на фарингіт, мають вірусну інфекцію. У разі бактеріального фарингіту провідним збудником є β -гемолітичний стрептокок групи А або *S. pyogenes*. Показано, що відповідне лікування антибіотиками в цих випадках зменшує ризик гострої ревматичної лихоманки, полегшує симптоми та знижує контагіозність [9].

Стрептококовий фарингіт – це в першу чергу хвороба дітей віком 5–15 років і рідко зустрічається в дітей <3 років.

Американська академія сімейних лікарів рекомендує використовувати модифіковану шкалу

Centor, яка базується на віці та наявності або відсутності лихоманки, еритеми або ексудату на мигдаликах, лімфаденопатії переднього шийного трикутника та кашлю (див. **таблицю**) [19].

У пацієнтів з оцінкою 1 або менше додаткові діагностичні дослідження та лікування не показані, оскільки ймовірність стрептококової інфекції низька. Однак у пацієнтів з оцінкою 1 слід враховувати й інші фактори, наприклад, контакт з людиною, в якій підтверджено стрептококову інфекцію; у цьому випадку слід провести швидке тестування на виявлення антигену.

У пацієнтів з оцінкою 2 або 3 також необхідно провести тестування на швидке виявлення стрептококового антигену. Якщо результати тестів позитивні, показано лікування антибіотиками. Пацієнтам з оцінкою 4 або 5 антибіотикотерапія рекомендована без тестування.

Проте варто пам'ятати, що імовірність виділення β -гемолітичного стрептококу групи А навіть за максимальної кількості балів за шкалою МакАйзека (модифікована шкала Centor) становить лише 51–53%, а оцінка 0 балів не виключає ризику стрептококової інфекції та має інтерпретацію 1–2,5% [20]. За результатами Кокранівського огляду, швидкий тест на стрептокок групи А також має в середньому лише 86% чутливість і 95% специфічність, тому зі 100 дітей зі стрептококовим фарингітом 14 залишаться недіагностованими та не отримають відповідного лікування [21]. Тому дітям віком від 3 до 14 років, які мають найбільший ризик інфекції *S. pyogenes*, з негативним результатом швидкого тесту Американська спілка інфекційних хвороб рекомендує проводити підтвердження за допомогою культурального дослідження [22].

Рекомендований курс лікування у випадку фарингіту, спричиненого β -гемолітичним стрептококом групи А, становить 10 днів для пероральних β -лактамів.

Епіглотит

Епіглотит – це бактеріальне запалення надгортанника та прилеглих структур, яке може швидко прогресувати та призводити до порушення прохідності дихальних шляхів і потенційно –

Таблиця. Модифікована шкала Centor для фарингіту й тонзиліту [19]

Клінічні знахідки	Бали
Відсутність кашлю	1
Вік	
3–14 років	1
15–45 років	0
>45 років	-1
Лімфаденопатія переднього шийного трикутника	1
Лихоманка >38 °C	1
Еритема мигдаликів або ексудат на них	1

до смерті. Захворюваність на епіглотит у дітей зменшилась із застосуванням у ранньому віці кон'югованих вакцин від *H. influenzae* типу b (Hib).

Бронхіт і бронхіоліт

Головним етіологічним чинником гострого бронхіту є віруси – респіраторно-синцитіальний, віруси грипу та парагрипу 3-го типу, вірус Коксаки, екховіруси, риновіруси, цитомегаловіруси та аденовіруси спричиняють 90% бронхітів. Лише 7–8% бронхітів зумовлені бактеріями (гемофільна паличка, пневмокок, стафілокок, грамнегативні бактерії) та 1–2% – внутрішньоклітинними збудниками (мікоплазма, *Bordetella pertussis*).

Бронхіоліт має вірусну етіологію в 95–97%. Провідна роль належить респіраторно-синцитіальному вірусу, що спричиняє 60–85% випадків (Rolston S.L., 2014). І ще 3% бронхіолітів зумовлені внутрішньоклітинними збудниками – мікоплазмами та хламідіями.

З 2016 р. в окрему нозологію було виділено затяжний бактеріальний бронхіт (ЗББ), який характеризується щоденним вологим кашлем тривалістю >4 тиж і незначною гарячкою чи її відсутністю. Діагноз встановлюють за відсутності інших причин хронічного кашлю (муковіцидоз, бронхоектатична хвороба, імунодефіцитні стани, нейром'язові захворювання, хронічна аспірація вмісту шлунка/гастроєзофагальний рефлюкс, бронхомаляція). Причиною ЗББ є хронічна нейтрофільна запальна відповідь (Craven V., Everard M.L., 2013), а найтиповішими етіологічними чинниками – *H. influenzae*, *S. pneumoniae* та *M. catarrhalis*.

Основними ланками патогенезу ЗББ є утворення в дихальних шляхах біоплівки, порушення мукоциліарного кліренсу, дефекти системного імунного захисту, аномалії дихальних шляхів (Marchant J.M. et al., 2018). Саме при ЗББ показані антимікробні препарати, тоді як гострий бронхіт і бронхіоліт зазвичай мають вірусну етіологію і не потребують такої терапії [24].

Визначившись з показаннями до антибіотикотерапії в дітей з ГРЗ, перейдемо до другого питання: **який саме препарат обрати?**

Вибір антибіотика відбувається переважно емпірично та залежить передусім від збудників, що характерні в цій популяції при певних нозологіях, а також їх чутливості до антимікробних агентів. Необхідно пам'ятати про серйозну загрозу, з якою доводиться все частіше стикатись не лише в наукових виданнях, а й у реальній клінічній практиці, – антибіотикорезистентність.

2017 р. став новою точкою відліку ери антибіотикорезистентності, оскільки від бактеріальної інфекції, стійкої до всіх призначуваних антибіотиків, померла перша людина. У 70-річної жінки, в якій після перелому шийки стегна розвинувся

сепсис, виділена *Klebsiella pneumoniae* виявилася стійкою до 26 антибіотиків, у тому числі до препарату останнього резерву – колістину.

Провідна причина формування полірезистентних штамів – необґрунтоване й неконтрольоване застосування антибіотиків, зокрема в тваринництві. Бактерії розвитком резистентності випереджають створення нових протимікробних препаратів, пік якого припав на 50–60-ті роки ХХ ст. У наш час темпи винайдення інноваційних молекул дещо знизились. І навіть після появи нових класів антибіотиків має пройти багато років спостережень і рандомізованих клінічних досліджень, перш ніж ці препарати увійдуть у рутинну педіатричну практику.

Розвиток антибіотикорезистентності – не єдина проблема протимікробної терапії. Прийом антибіотиків може призвести до негативних наслідків для здоров'я, зокрема ураження печінки та кишківника. Проспективне дослідження, в якому взяли участь 899 хворих, показало, що антибіотики впевнено посідають перше місце серед причин медикаментозного ураження печінки. Препаратом-«лідером» виявився амоксицилін/клавуланат.

Слід завжди пам'ятати, що антибіотики не чинять жодного сприятливого ефекту за відсутності бактеріального збудника: не знижують температуру тіла; не забезпечують знеболювальний ефект; не замінюють санітарно-епідеміологічних заходів та адекватної хірургічної техніки (наприклад, обробки ран і лакун мигдаликів); не мають антивірусного та протигрибкового ефектів; не можуть використовуватися на вимогу пацієнтів, їхніх родичів, інших лікарів і адміністрації медичного закладу.

Отже, головними моментами, якими необхідно керуватись під час вибору антибіотика, є:

- типові для цієї патології збудники та їх чутливість;
- тривалість лікування;
- профіль безпеки;
- зручність лікарської форми препарату в педіатричній практиці.

Цефалоспорины в лікуванні ГРЗ

Як вже зазначалось, етіологія більшості захворювань дихальних шляхів у дітей є передбачуваною, тому емпірично призначають антибіотики, до яких чутливі *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *M. catarrhalis*.

Згідно з рекомендаціями Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy (2018), призначаючи стартову емпіричну терапію, слід зважати на регіональний рівень вакцинації проти пневмокока та його стійкість до пеніциліну. Під час лікування пневмонії в регіонах з високим рівнем вакцинації чи низьким рівнем резистентності слід віддавати перевагу ампіциліну, а в регіонах з низьким рівнем вакцинації чи високим рівнем резистентності – цефалоспорином.

З 2022 р. в Україні планують внести пневмокову кон'юговану вакцину до Національного календаря профілактичних щеплень як обов'язкову. Проте наразі рівень вакцинації від цієї інфекції в нашій країні є надзвичайно низьким, і мова йде скоріше про спорадичні випадки. Так, за даними Центру громадського здоров'я, станом на 1 травня 2020 р. в Україні від пневмокової інфекції вакцинувалися лише 1135 людей, ревакцинувалося – 552 особи.

Однією з найбільш вивчених і широко застосовуваних груп антибіотиків є β-лактами препарати (пеніциліни, інгібіторозахищені пеніциліни, цефалоспорины, інгібіторозахищені цефалоспорины, карбапенеми та монобактами). Провідний механізм формування антибіотикорезистентності до цих засобів – синтез β-лактамаз, які вже в 2005 р. зробили лікування пеніциліном неефективним у половині випадків. Нині існує кілька видів β-лактамаз, і лише деяким з них може протидіяти клавуланова кислота.

Через поширеність стійких до пеніцилінів і макролідів штамів бактерій, а також їх високу β-лактамазну активність лікарі часто обирають для лікування ГРЗ у дітей саме цефалоспорины.

Лікарська форма також значно впливає на комплаєнс – чи правильно пацієнт і його батьки дотримуватимуться призначення і чи буде пройдено повний курс лікування. Перерваний прийом антибіотиків загрожує зниженням ефективності терапії та селекції резистентних штамів.

Амбулаторним пацієнтам доцільно призначати саме пероральні препарати. Так, хворі на позагоспітальну пневмонію I та II клінічних груп, що не потребують госпіталізації, повинні приймати антибіотики перорально.

Пероральна антибактеріальна терапія в дітей має низку переваг, серед яких:

- можливість лікуватись вдома;
- зменшення ризику післяін'єкційних ускладнень (абсцесів, флегітів, катетер-асоційованих інфекцій);
- психологічний комфорт дитини;
- зменшення ризику нозокоміальних інфекцій;
- зниження затрат (менша вартість пероральних антибіотиків і відмова від додаткових витрат на введення антибіотика в парентеральній формі).

Цефіксим – пероральний цефалоспорин III покоління, перевагами якого є висока терапевтична ефективність і безпека, можливість застосування як у стаціонарі, так і амбулаторно, бактерицидна дія. Цефіксим інгібує синтез компонентів клітинних мембран – пептидогліканів – під час розмноження бактерій.

Його модифікована хімічна структура забезпечує покращені фармакокінетичні та мікробіологічні характеристики, підвищену стійкість до β-лактамаз і соляної кислоти шлунка, меншу кількість побічних ефектів і більшу тривалість

перебування в тканинах. Це забезпечує зручну кратність прийому – лише 1 раз на добу.

Здатність цефіксиму накопичуватись у тканинах і рідинах верхніх і нижніх дихальних шляхів обґрунтовує доцільність його застосування при відповідних інфекціях. У дослідженні Р. Minchev (2007) лікування Сорцефом отримували 832 дитини з бактеріальною пневмонією. У ході терапії було відзначено високу клінічну ефективність (92%), хороший комплаєнс і низьку частоту побічних ефектів.

У німецькому дослідженні ефективності та безпечності цефіксиму при респіраторних інфекціях взяли участь 9 568 дорослих та дітей [25]. Найчастішою причиною призначення антибіотика був ГСО (48%). У разі середньої тривалості терапії 6 днів повне одужання або поліпшення спостерігали в 98,7% дорослих пацієнтів та 98,0% дітей. У більшості пацієнтів симптоми швидко покращувались. Небажані явища мали місце лише в 1,12% у дорослих пацієнтів та 1,92% – у дітей.

Сорцеф – цефіксим виробництва компанії «Алкалоїд Скоп'є», Македонія – має зручну в педіатричній практиці форму випуску: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг для дітей старше 12 років, і гранули для пероральної суспензії по 100 мг/5 мл, які зручно застосовувати в дітей віком від 6 міс. Наявність флаконів по 60 мл і 100 мл дає змогу обирати більш економічний варіант у залежності від тривалості курсу та маси тіла дитини.

Отже, у випадках, коли ГРЗ потребують антибіотикотерапії, Сорцеф є оптимальним лікарським засобом для стартової терапії завдяки високій ефективності щодо *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *M. catarrhalis* і низькій частоті побічних ефектів у дитячій популяції. Важливою перевагою Сорцефу є пероральне застосування та зручна педіатрична форма.

Список літератури

1. U.S. Census Bureau. <https://www.census.gov/quickfacts/fact/table/US/AGE295219#AGE295219external icon>
2. CDC. Demographic Trends of COVID-19. <https://www.cdc.gov/covid-data-tracker/index.html#demographics>. Data retrieved July 27, 2020.
3. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J March* 18, 2020.

4. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 – COVID-NET, 14 States, March 1-July 25, 2020. *MMWR*.
5. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children – United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. ePub: 6 April 2020.
6. <https://www.cdc.gov/drugresistance/index.html>
7. Marselle Bredemeyer, Practice Guidelines. ACP/CDC Provide Guidelines on the Use of Antibiotics for Acute Respiratory Tract Infection. *Am Fam Physician*. 2016 Dec 15;94(12):1016.
8. Havers FP, Hicks LA, Chung JR, et al. Outpatient Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Infections During Influenza Seasons. *JAMA Netw Open*. 2018;1(2):e180243. doi:10.1001/jamanetworkopen. 2018.0243
9. Roger Zoorob, Mohamad A. Sidani, Richard D. Fremont, et al. *Am Fam Physician*. 2012 Nov 1;86(9):817–822.
10. <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/for-hcp/outpatient-hcp/pediatric-treatment-rec.html>
11. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*.2020;58(29):1–464.
12. Philip G, Hustad C, Noonan G, et al. Reports of suicidality in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol*.2009;124:691–6.e6.
13. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 yearsExternal. *Pediatrics*. 2013;132(1): e262–80.
14. Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adultsExternal. *Clin Infect Dis*. 2012;54(8): e72–e112.
15. Гострий риносинусит. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Дитячий лікар. 2018. № 3–4 (60–61). С. 52–66.
16. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Matthaiou DK. Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(2):161–171.
17. Юрочко Ф.Б., Копанська Д.Б. Гострий середній отит у дітей віком до 2 років: найскладніший – у найменших. *Дитячий лікар*. 2019. № 2(65). С. 25–30.
18. Гострий середній отит: діагностика і лікування. Рекомендації Американської академії педіатрів (2013). *Дитячий лікар*. 2015. № 7(44). С. 74–90.
19. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ*. 1998;158(1):75–83.
20. Pelucchi C, et al. ESCMID Guideline for the Management of Acute Sore Throat. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012. V. 18, № 1. P. 1–28.
21. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Systematic Review – Diagnostic Version* published: 04 July 2016.
22. Shulman ST, et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2012. V. 55, № 10. P. e86–e102.
23. <https://sorcef.rx.ua/zastosuvannya-tsefiksimu-ta-antybiotyoterapiya/>
24. Hausen T, Weidlich G, Schmitt J. Safety and efficacy of cefixime in treatment of respiratory tract infections in Germany. *Infection*. 1995;23:S65–S69.

Підготувала **Тетяна Потехіна**





просто
1 раз на добу
дозування

СОРЦЕФ®

400 мг таблетки

100 мг/5мл гранули для приготування суспензії

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Діюча речовина: цефіксим;

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Гранули для приготування суспензії

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

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

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

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

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

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Алкалоїд АД-Скоп'є.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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



Гострий риносинусит у дітей, EPOS-2020: що нового?

У лютому 2020 р. Європейське ринологічне товариство (European Rhinologic Society) опублікувало оновлені рекомендації з лікування гострого і хронічного риносинуситу, а також назальних поліпів (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal polyps – EPOS-2020) у хворих різних категорій: діти, дорослі, пацієнти із супутніми захворюваннями. Ці рекомендації є оновленням аналогічного позиційного документу, опублікованого у 2012 р.

Риносинусит є поширеним захворюванням у більшості країн світу, що обумовлює значний суспільний тягар, спричинений споживанням медичних послуг і зниженням продуктивності праці. Річна поширеність гострого риносинуситу (ГРС) становить 6–15%. ГРС, як правило, є наслідком вірусного нежитю і зазвичай самообмежується, проте були описані серйозні ускладнення, що призводили до ситуацій, що загрожували життю, і навіть до смерті. ГРС є однією з найпоширеніших причин призначення антибіотиків; правильне його лікування є вкрай актуальним з огляду на глобальну кризу внаслідок стійкості до антибіотиків.

Клінічне визначення риносинуситу

В EPOS-2020 дані чіткі визначення риносинуситу та діагностичні критерії гострого та хронічного риносинуситів (ГРС і ХРС відповідно).

Клінічне визначення риносинуситу в дітей

Риносинусит у дітей визначають на підставі таких ознак:

- запалення носа і приносних пазух, що характеризується ≥ 2 симптомами, одним з яких є утруднення носового дихання/закладеність носа або виділення з носа (назовні, в носоглотку);
- \pm біль/тиск у ділянці обличчя;
- \pm кашель, а також
- ендоскопічні ознаки: поліпи носа та/або слизово-гнійні виділення переважно з середнього носового ходу і/або набряк/набухання слизової оболонки переважно в середньому носовому ході і/або
- КТ-ознаки: зміни слизової оболонки остіомеатального комплексу та/або приносних пазух.

ГРС у дітей

ГРС у дітей визначається як раптова поява ≥ 2 симптомів:

- закладеність носа/утруднене носове дихання;
- або безбарвні/світлі виділення з носа;
- або кашель (у денний або нічний час).

Симптоми зберігаються <12 тиж.

Можуть спостерігатися безсимптомні проміжки, якщо захворювання має рецидивний характер. Діагноз підтверджують під час збору анамнезу або телефонного опитування (батьків). Під час опитування необхідно задати питання про наявність симптомів алергії (таких як чхання, водянисті виділення з носа, свербіж і сльозотеча).

В EPOS-2012 було запропоновано поділяти ГРС на вірусний ГРС (застуду), поствірусний ГРС і гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС).

Застуду визначають як ГРС, що триває <10 днів (рис. 1). Якщо симптоми наростають після 5-го дня хвороби або зберігаються довше ніж 10 днів, але менше ніж 12 тиж, тоді EPOS класифікує це як поствірусний ГРС.

ГБРС – це рідкісне захворювання з частотою виникнення 0,5–2% від вірусного ГРС (застуди) і, ймовірно, є ускладненням (пост)вірусного ГРС внаслідок приєднання патогенної бактеріальної мікрофлори (рис. 2). EPOS рекомендує діагностувати ГБРС за наявності 3 з 5 наступних ознак:

- безбарвні виділення з носа;
- виражений місцевий біль;
- лихоманка $> 38^\circ\text{C}$;
- підвищення СРБ/ШОЕ;

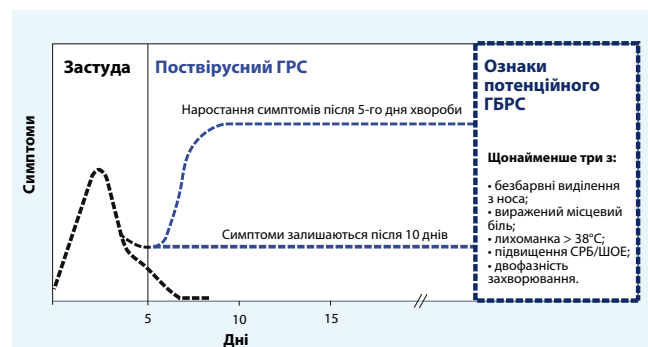


Рис. 1. Визначення ГРС

*СРБ – С-реактивний білок, ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів



Рис. 2. Захворюваність на різні форми ГРС: застуда, поствірусний риносинусит та ГБРС. Антибіотики показані лише невеликій частині пацієнтів з ГБРС

• двофазність захворювання.

Але навіть у разі відповідності цим критеріям і наявності рентгенологічних ознак лише в 53% пацієнтів культурально підтверджують наявність патогенних бактерій. Тому цілком очевидно, що у випадку ГБРС часто спостерігається гіпердіагностика з супутнім надмірним використанням як методів обстеження, так і антибіотиків, причому до 60% курс антибіотиків призначають у 1-й день появи симптомів. Більше того, раннє призначення антибіотиків незначно впливає або не впливає взагалі на розвиток ускладнень ГРС.

Рецидивний ГРС (РГРС) визначається в разі виникнення ≥ 4 епізодів на рік з безсимптомними проміжками [40–43]. Кожен епізод має відповідати критеріям поствірусного (або бактеріального) ГРС. Керівна група EPOS-2020 рекомендує підтвердити діагноз принаймні одного випадку поствірусного ГРС за допомогою ендоскопії та/або КТ-сканування, перш ніж розглядати діагноз РГРС.

Фактори, що асоціюються з ГРС

Серед факторів навколишнього середовища, що можуть сприяти застуді, загальновідомим є холодна погода. Так, більшість ГРС виникають у перший квартал року. Також до розвитку захворювання може призводити підвищена вологість у приміщенні, де мешкає дитина.

До захворювань і станів, що збільшують ризик появи ГРС, відносять одонтогенну інфекцію, алергічний риніт, первинну війкову дискінезію, пасивне та активне тютюнопаління та тривожний розлад/депресію.

Нещодавній ретроспективний аналіз, проведений у Фінляндії, свідчить про те, що близько 15% ГРС можуть мати одонтогенний характер. Одонтогенна інфекція може бути причиною розвитку гострого максиллярного синуситу. Також необхідно скеровувати дитину до стоматолога за наявності РГРС.

Декілька досліджень довели, що в родинях, в яких є один або більше курців, діти частіше хворіють на гострі респіраторні захворювання, в тому числі ГРС.

Патогенез ГРС

ГРС можна розділити на вірусний ГРС (застуда), поствірусний ГРС і ГБРС. Останньому часто передує вірусний ГРС, або застуда [91]. Окрім штаму та вірулентності вірусів на тяжкість і патогенез ГРС впливають фактори з боку хазяїна: вік, стан імунного захисту, попередні інфекції чи імунізації, попереднє запалення слизової оболонки, спричинене впливом алергенів, патогенів або інших факторів навколишнього середовища, а також анатомічна деформація носа та пазух.

З часу EPOS-2012 все більше експериментальних даних підтверджують той факт, що назальний епітелій є основними вхідними воротами для респіраторних вірусів, а також активним компонентом первинної відповіді організму хазяїна на вірусну інфекцію. Каскад запалення, ініційований епітеліальними клітинами носа, призводить до клітинної інфільтрації з наступним пошкодженням тканин, набряком, гіперемією, виходом рідини з судин, утворенням слизу та обструкцією пазухи, що в кінцевому підсумку призводить до ГРС.

ГБРС

ГБРС є рідкісним ускладненням вірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів, які можуть спричинювати пошкодження слизової оболонки та приєднання бактеріальної суперінфекції. Пошкодження війок або порушення мукоциліарної функції внаслідок вірусної інфекції, ймовірно, є основною причиною бактеріальної суперінфекції або вторинної інфекції. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis* – найпоширеніші збудники ГБРС.

Діагностика ГРС

ГРС є поширеним станом, схильним до самообмеження. Зазвичай пацієнти лікуються самостійно за допомогою безрецептурних засобів. Більшість хворих, які все-таки звертаються по медичну допомогу, консультуються з лікарем первинної ланки. Незважаючи на зусилля, що докладаються для ознайомлення лікарів загальної практики з концепцією риносинуситу та діагностичними критеріями ГРС, сімейні лікарі продовжують використовувати діагноз «синусит» як діагностичний ярлик, який передбачає гострий бактеріальний, а не запальний, стан і потребує призначення антибіотиків. Окрім нерозуміння власне запальної природи ГРС до надмірного використання антибіотиків призводить занепокоєння з приводу можливих септичних ускладнень.

Втім, дані обсерваційних досліджень свідчать, що ці ускладнення є рідкісними і зазвичай виникають на початку захворювання з розвитком тяжких симптомів, а лікування ГРС антибіотиками на етапі первинної ланки не запобігає розвитку ускладнень.

ГРС діагностують на підставі типової клінічної картини – гострий початок типових симптомів: закладеність носа, безбарвні/світлі виділення з носа та кашель. Додаткові методи обстеження мають використовуватись лише в пацієнтів з атипичним перебігом або ускладненнями.

Запідозрити ГБРС можна за наявності 3 з наступних ознак: безбарвні виділення з носа, виражений місцевий біль, лихоманка > 38 °С, підвищення СРБ/ШОЕ та двофазність захворювання. Біль в обличчі під час нахилання голови вперед, особливо однобічний, і зубний біль у верхній щелепі є ймовірними ознаками максиллярного синуситу.

Гнійні виділення з носа не є ознакою ГБРС та показанням до антибіотикотерапії. Рівень рідини в навколососових пазухах на КТ або за даними ультразвукового дослідження також більше не вважають «золотим стандартом» діагностики ГБРС.

Загрозливі ознаки ускладнень ГБРС

Септичні ускладнення ГБРС являють собою потенційні невідкладні стани та потребують швидкого розпізнавання й екстреного спрямування до вторинної ланки медичної допомоги. До них відносять:

- періорбітальний набряк/еритему;
- зміщення очного яблука;
- двоїння в очах;
- офтальмоплегію;
- зниження гостроти зору;
- сильний односторонній або двосторонній фронтальний головний біль;
- фронтальний набряк;
- ознаки менінгіту;
- неврологічні ознаки;
- порушення свідомості.

Ці ускладнення виникають рідко, зазвичай на початку захворювання, і на їх появу ніяк не впливає попереднє призначення або непризначення антибіотиків.

Діагностика ГРС в умовах відділення інтенсивної терапії

Пацієнти, що перебувають у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ), мають низку факторів ризику розвитку ГРС, таких як: назогастральний зонд, механічна вентиляція легень і тривале знаходження в позі лежачи на спині; та гірший прогноз. У цих хворих частіше розвивається множинне ураження синусів і сепсис. Тому в цьому випадку необхідна агресивніша діагностична тактика: КТ для підтвердження діагнозу та пункція пазух з наступним культуральним дослідженням.

Диференційна діагностика ГРС

Симптоми ГРС є неспецифічними та можуть співпадати з іншими захворюваннями, від яких їх потрібно диференціювати.

Алергічний риніт

Алергічний риніт (АР) – це поширене захворювання, на яке страждає 10–20% населення. АР є найпоширенішою формою неінфекційного риніту і виникає через IgE-опосередковану імунну відповідь на алерген. Через те що носова порожнина та приносні пазухи мають спільну слизову оболонку, при АР може розвиватись риносинусит, який, однак, не існує без риніту. До симптомів АР відносять ринорею (не гнійну), закладеність носа, свербіж носа та чхання, що зникають самі по собі або після лікування.

Сезонний АР може виникати раптово після впливу алергену, наприклад, пилку. Гострий початок і подібність симптомів потребують диференційної діагностики з ГРС, що базується на наявності алергії або atopії в анамнезі та впливу аероалергену, до якого пацієнт сенсibilізований. Очні симптоми (сльозотеча, свербіж очей) не характерні для ГРС, а слизово-гнійні виділення з носа, біль і закладеність носа без інших симптомів не притаманні АР. У сумнівних випадках необхідно провести шкірний прик-тест і визначити специфічні IgE в крові.

Захворювання зубів і ротової порожнини

Захворювання зубів і ротової порожнини можуть проявлятися болем у обличчі з лихоманкою чи без неї. Відсутність таких характерних для ГРС симптомів, як ринорея, закладеність носа або втрата нюху, робить цей діагноз малоімовірним. Хоча одонтогенна інфекція може бути причиною розвитку ГРС.

Більш рідкісними станами є больові синдроми обличчя, васкуліти, гострий інвазивний грибковий риносинусит і підтікання спинномозкової рідини.

Лікування

Для EPOS-2020 був проведений систематичний огляд з оцінки лікування кожного виду ГРС (вірусний, поствірусний або ГБРС) окремо.

Грунтуючись на систематичному огляді, пропонується новий інтегрований підхід до надання медичної допомоги при ГРС (рис. 3). На рисунку підкреслюється, що лікування багатьох пацієнтів з ГРС має бути симптоматичним, якщо необхідно, в поєднанні з місцевими глюкокортикостероїдами (ГКС).

Місце антибіотиків у терапії ГРС дуже обмежене, їх слід призначати лише в разі тяжкого перебігу захворювання за наявності таких симптомів і ознак, як висока температура, двофазність захворювання, сильний біль і підвищена ШОЕ. Ускладнення ГБРС рідкісні, але можуть бути серйозними. У низці досліджень було показано, що рутинне призначення антибіотиків не сприяє їх запобіганню.

Лікування вірусного ГРС, або застуди

Антибіотики

В 11 рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД; n = 1047) не виявили зменшення трива-

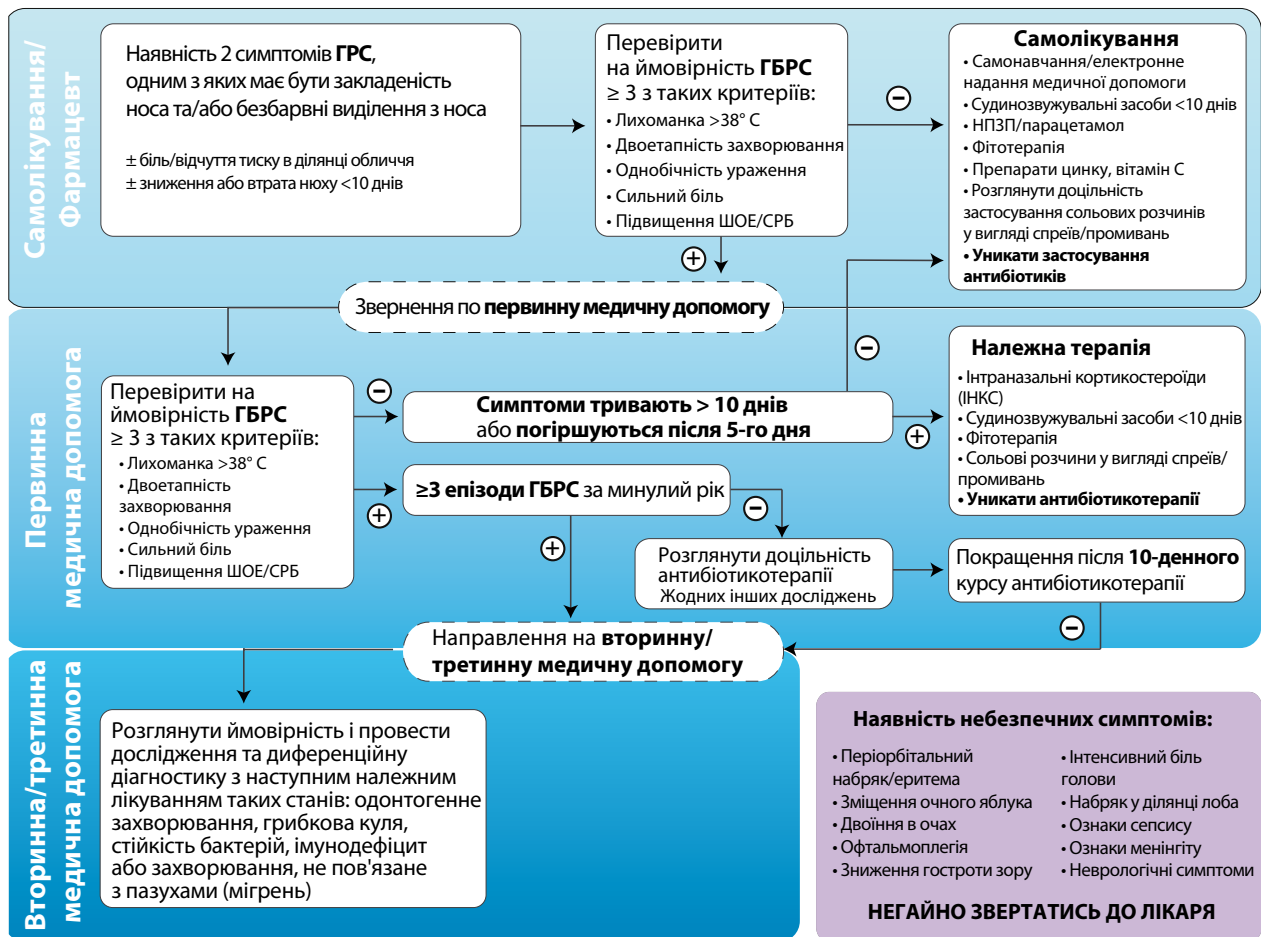


Рис. 3. Інтегрований підхід до лікування ГРС

лості захворювання або вираженості його проявів після прийому антибіотиків при застуді. Жодного ефекту від них не було і в пацієнтів з гнійними виділеннями з носа, тоді як кількість значних несприятливих наслідків була значно вищою при прийомі антибіотиків.

Назальні ГКС

У Кокранівському огляді 2013 р. зроблено висновок, що наявні дані не підтримують призначення назальних ГКС для симптоматичного покращення при застуді.

Антигістамінні засоби

Існує лише 2 дослідження застосування антигістамінних засобів при застуді в дітей, і їх результати суперечливі.

Деконгестанти

У 2016 р. був опублікований Кокранівський огляд ефективності та коротко- і довгострокової безпечності місцевих і пероральних деконгестантів у дорослих і дітей. Відчуття значного зменшення закладеності носа та полегшення носового дихання спостерігали впродовж 3 год після застосування останньої дози препарату, що значно перевищувало групу контролю. Метааналіз також не виявив статистичної різниці між побічними ефектами в групі деконгестантів і плацебо. Отже, деконгестанти є ефективними та безпечними щодо полегшення закладеності носа в осіб із застудою.

Парацетамол і НПЗП

Парацетамол може полегшувати назальну обструкцію та ринорею, але, схоже, не покращує деякі інші симптоми застуди (у тому числі біль у горлі, нездужання, чхання та кашель). НПЗП полегшують дискомфорт або біль, спричинені застудою.

Пробіотики

Є деякі докази низької та дуже низької якості, що пробіотики краще, ніж плацебо, зменшували середню тривалість епізоду ГРВІ, потребу в використанні антибіотиків і пропуски в школі через застуду.

Харчові добавки

Оскільки в дослідженнях добавок спостерігається стійкий вплив вітаміну С на тривалість і тяжкість проявів застуди, а сам він є доступним і безпечним, то можна радити пацієнтам, хворим на застуду, індивідуально перевіряти, чи мають вони позитивний ефект від прийому вітаміну С. Те саме справедливе і для цинку, який приймають у вигляді пастилок ацетату цинку або глюконату цинку, що значно зменшує тривалість звичайної застуди. При використанні цинкових пастилок ймовірна користь має перевищити побічні ефекти, такі як поганий смак та нудота.

Сольові розчини

Одне масштабне дослідження, проведене з дітьми з застудою, показало значне знижен-

ня носової секреції та полегшення носового дихання (↓обструкції) у групі, де застосовували сольовий розчин. У цій групі також значно менше використовували деконгестанти. Незначний дискомфорт у носі та/або подразнення були єдиними побічними ефектами, про які повідомила меншість учасників. Автори дійшли висновку, що зрошення носа сольовим розчином, можливо, має переваги в полегшенні симптомів застуди, на відміну від пари/підігрітого зволоженого повітря, які ніяк не впливають на перебіг застуди.

Фітотерапія

Препарати на основі ехінацеї не надають переваг у лікуванні застуди, хоча деякі продукти ехінацеї можуть мати незначну користь. Однак деякі рослинні препарати, такі як Синупрет, цинеол (евкаліптол) і екстракт *Andrographis paniculata*, здається, виявляють значний вплив на симптоми застуди.

Синупрет – це екстракт п'яти лікарських трав (корінь генціани, квіти первоцвіту, трава щавлю, квіти бузини та трава вербени), що продемонстрували протимікробну та противірусну активність.

В дослідженні сиропу Синупрет у дітей із застудою він показав свою перевагу щодо зменшення ринореї, лицьового та головного болю на 5–8-й день у порівнянні з групою плацебо.

Профілактика застуди

Низка систематичних оглядів виявила, що пробіотики та помірні фізичні вправи можуть допомогти запобігти розвитку застуди. Натомість, харчові добавки з вітаміном С не мають жодного впливу на вірогідність захворюти на ГРВІ.

Ключові положення

- ГРС є захворюванням переважно вірусної етіології, схильним до самообмеження.
- ГРС у дітей діагностують на підставі типової клінічної картини – гострий початок типових симптомів: закладеність носа, безбарвні/світлі виділення з носа та кашель, що зберігаються <12 тиж.
- ГРС поділяють на вірусний ГРС (застуду), поствірусний ГРС і ГБРС. Застуду визначають як ГРС, що триває <10 днів. Якщо спостерігається наростання симптомів після 5-го дня хвороби або вони зберігаються довше 10 діб, але менше ніж 12 тиж, тоді EPOS класифікує це як поствірусний ГРС.
- Ознаками ГБРС є (щонайменше 3 з 5) безбарвні виділення з носа, виражений місцевий біль, лихоманка > 38 °С, підвищення СРБ/ШОЕ та двофазність захворювання. Ускладнення ГБРС рідкісні, але можуть бути серйозними. У низці досліджень було показано, що рутинне призначення антибіотиків при ГРС не сприяє їх запобіганню.
- Лікування застуди є симптоматичним, а препаратами з доведеною ефективністю та задовільним профілем безпеки в дітей є деконгестанти, парацетамол і НПЗП, сольові розчини та фітотерапія (Синупрет, евкаліптол та екстракт *Andrographis paniculata*). Також певний позитивний ефект на перебіг вірусного ГРС можуть мати вітамін С, цинк і пробіотики.
- Пробиотики та помірні фізичні навантаження можуть рекомендуватись як профілактика застуди. Натомість, харчові добавки з вітаміном С ніяк не впливають на вірогідність захворюти на ГРВІ.

Підготувала **Тетяна Потехіна**

Глобальний консенсус щодо профілактики та ведення пацієнтів з аліментарним рахітом: основні положення

Головним джерелом вітаміну D для більшості людей будь-якого віку є синтез його в шкірі під впливом сонячних променів, а саме ультрафіолетового спектру. Але постійне перебування в приміщенні унеможливує цей шлях надходження його в організм. Діти грудного віку особливо вразливі до гіповітамінозу кальциферолу. Окрім розвитку аліментарного рахіту з порушенням формування та росту кісток дефіцит вітаміну D також суттєво впливає на імунітет та перебіг респіраторних інфекцій.

Вітамін D здатний пригнічувати легеневі запальні реакції, одночасно посилюючи вроджені захисні механізми проти респіраторних патогенів. Імуномодуюча здатність вітаміну D полягає в безпосередньому інгібуванні експресії прозапальних медіаторів (IL-1 α , IL-1 β , фактор некрозу пухлин- α), регуляції субпопуляцій T-лімфоцитів та стимулюванні синтезу Th-1-цитокінів (D.A. Hughes, R. Norton, *Clinical and Experimental Immunology*, 2009).

Тому цілком логічно, що дефіцит вітаміну D пов'язаний зі схильністю дітей до респіраторних вірусних інфекцій. В дослідженні Najada A.S. та співавт. (2004) виявили, що діти з аліментарним рахітом частіше госпіталізуються через респіраторні захворювання та довше перебувають в стаціонарі. Нещодавно проведене в США велике популяційне дослідження населення також показало, що статус вітаміну D має зворотній зв'язок з нещодавніми випадками інфекції верхніх дихальних шляхів, і асоціація може бути ще сильнішою у тих, хто має супутні респіраторні захворювання, такі як астма (Ginde A.A. et al., *Arch Intern Med*, 2009). Це все ще раз підкреслює посилення актуальності боротьби з гіповітамінозом вітаміну D у дітей в умовах пандемії COVID-19.

Дефіцит вітаміну D і кальцію, що є актуальною проблемою в усьому світі, спричинює аліментарний рахіт і остеомаліцію, що виявляє суттєвий вплив на здоров'я, ріст і розвиток немовлят, дітей і підлітків. Наслідки можуть залишитись і в дорослому віці або навіть бути летальними. **Мета** цього консенсусного документа, що спирається на доказові дані, – надати медичним працівникам рекомендації щодо профілактики, діагностики та лікування аліментарного рахіту та створити організаційні механізми для глобального подолання цієї проблеми.

Результати. Проведено системний огляд сучасних даних літератури з аналізом визначення, діагностики, лікування та профілактики аліментарного рахіту в дітей. У роботі наведено сучасний погляд на визначення аліментарного рахіту, його

діагностичні критерії, терапевтичне ведення рахіту і остеомаліції. Подано сучасний перелік факторів ризику, особливо у матерів і немовлят, висвітлено рекомендації щодо профілактики захворювання, у тому числі нутриціологічні заходи в аспекті рекомендацій для закладів системи охорони здоров'я. Описані лікарські форми вітаміну D з аналізом їх переваг і недоліків.

Висновки. Рахіт, остеомаліція, дефіцит вітаміну D і кальцію є невирішеними медичними проблемами для немовлят, дітей і підлітків. Реалізація заходів, що базуються на принципах доказової медицини, із запобігання дефіциту вітаміну D і лікування аліментарного рахіту залишаються відкритими питаннями у педіатричній практиці в усьому світі.

Ключові слова: аліментарний рахіт, вітамін D, діагностика, профілактика, лікування.

Ключові положення

Ранжування доказів:

Сила рекомендацій: 1 – сильна рекомендація; 2 – слабка рекомендація.

Якість доказів: ⊕⊕⊕ – висока; ⊕⊕⊖ – середня; ⊕⊖⊖ – низька.

Розділ 1. Визначення аліментарного рахіту та взаємозв'язок між умістом вітаміну D і надходженням кальцію

1.1. Визначення та діагностика аліментарного рахіту

- Аліментарний рахіт – розлад, що полягає в порушенні диференціації хондроцитів і мінералізації хрящової пластинки росту (епіфізарна пластинка) та дефектній остеоїдній мінералізації, що спричинено дефіцитом вітаміну D і/або низьким рівнем споживання кальцію в дітей (1 ⊕⊕⊕).

Діагноз рахіту встановлюють на підставі анамнезу, фізикального обстеження та біохімічного аналізу та підтверджують рентгенографічно (табл. 1) (1 ⊕⊕⊕).

1.2. D-вітамінний статус

Експертна група рекомендує класифікувати статус вітаміну D за рівнем 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові (1 ⊕⊕⊕).

Рівень 25(OH)D:

- достатній: > 50 нмоль/л;

- недостатній: 30–50 нмоль/л;

- дефіцит: < 30 нмоль/л.

1.3. Токсичність вітаміну D

- Токсичність визначають як гіперкальціємію та рівень 25(OH)D у сироватці крові > 250 нмоль/л з гіперкальциурією та пригніченням секреції паратиреоїдного гормону (ПТГ) (1 ⊕⊕⊕).

1.4. Споживання кальцію з їжею для запобігання рахіту

- Для немовлят віком 0–6 і 6–12 міс адекватне споживання кальцію становить відповідно 200 і 260 мг/добу (1 ⊕⊕⊕).
- Для дітей старше 12 міс експертна група рекомендує таку класифікацію споживання кальцію:
 - ♦ достатній: > 500 мг/добу;
 - ♦ недостатній: 300–500 мг/добу;
 - ♦ дефіцит: < 300 мг/добу.

1.5. Дефіцит вітаміну D і переломи кісток

- Діти з рентгенологічно підтвердженим рахітом мають підвищений ризик переломів кісток (рис. 1, 2) (1 ⊕⊕⊖).
- Діти з дефіцитом вітаміну D без рентгенологічних ознак рахіту не мають підвищеного ризику переломів (1 ⊕⊕⊖).

Таблиця 1. Клінічні ознаки рахіту

Кісткові ознаки
<ul style="list-style-type: none"> Епіфізарна припухлість, особливо помітна на зап'ястках і щиколотках. Затримка закриття переднього тім'ячка (зазвичай закривається до 2 років). Затримка прорізування зубів (відсутні різці до 10 міс, моляри – до 18 міс). Деформація ніг (genu varum, genu valgum). Рахітичні чотки (розширені кістково-хрящові з'єднання на ребрах). Краніотабес (розм'якшення кісток черепа, зазвичай виявляють під час пальпації черепних швів у перші 3 міс). Повільний лінійний ріст. Біль у кістках, неспокій і дратівливість.
Рентгенографічні ознаки
<ul style="list-style-type: none"> Зміни трабекулярної структури метафізів. Розширення ростової пластини. Остеопенія. Деформації таза, в тому числі звуження вихідного отвору малого таза (для дівчат це загроза утруднених пологів і смерті). Рентгенологічна картина деформації кісток відповідно до зовнішніх вад. Переломи кісток після незначних травм.
Некісткові ознаки
<ul style="list-style-type: none"> Гіпокальціємічні судоми та тетанія. Гіпокальціємічна дилатаційна кардіоміопатія (серцева недостатність, аритмія, зупинка серця). Затримка розвитку. Затримка грубого моторного розвитку зі слабкістю м'язів. Підвищений внутрішньочерепний тиск.



Рис. 1. Рентгенологічні ознаки рахітичної деформації верхніх кінцівок: гіперплазія кісткової тканини в ділянках епіфізів трубчастих кісток у вигляді рахітичних «брашлетів»



Рис. 2. Деформація кісток нижніх кінцівок при AP: а) genu varum, б) genu valgum

від народження до 12 міс незалежно від способу вигодовування (1 ⊕⊕⊕).

- Потребу в вітаміні D для дітей старше 12 міс і дорослих, яка становить принаймні 600 МО/добу (15 мкг), має забезпечувати дієта і/або харчові добавки (рекомендація Інституту медицини (Institute of Medicine, IOM) (1 ⊕⊕⊕).

2.2. Цільова група для призначення вітаміну D

- У здорових дітей не рекомендовано проводити рутинний скринінг сироваткового рівня 25(OH)D, і, отже, немає конкретного порогового рівня 25(OH)D для додаткового прийому вітаміну D (1 ⊕⊕⊕).

2.3. Кандидати для превентивного призначення вітаміну D після 12-місячного віку

За відсутності збагаченої вітаміном D їжі добавки, що містять кальциферол, слід давати:

- дітям з анамнезом симптоматичного дефіциту вітаміну D, які потребують лікування (1 ⊕⊕⊕);
- дітям і дорослим з високим ризиком дефіциту вітаміну D через фактори або умови, що зменшують синтез або споживання вітаміну D (табл. 2) (1 ⊕⊕⊕);
- вагітним жінкам (див. розділ 3.1).

2.4. Дози вітаміну D і кальцію для лікування рахіту

- Мінімальна рекомендована доза вітаміну D становить 2 000 МО/добу (50 мкг) упродовж щонайменше 3 міс (1 ⊕⊕⊕) (табл. 3).
- Кальцій по 500 мг на добу з їжею та/або дієтичними добавками разом з вітаміном D незалежно від віку та маси тіла (1 ⊕⊕⊕).

2.5. Спосіб уведення 25(OH)D і тривалість терапії

- Рекомендовано пероральне застосування, яке відновлює рівень 25(OH)D швидше, ніж внутрішньом'язове введення (1 ⊕⊕⊕).
- Для щоденного лікування холекальциферол (вітамін D3) і ергокальциферол (вітамін D2) однаково ефективні (1 ⊕⊕⊕).
- Якщо призначають одноразово велику дозу, D3 має перевагу перед D2 через довший період напіввиведення (1 ⊕⊕⊕).
- Щоденна терапія низькими дозами вітаміну D рекомендована як терапія першої лінії. Але в деяких випадках (наприклад, брак комплаєнсу) можна розглянути доцільність введення дози 150 000–300 000 МО одноразово чи за декілька днів («stoss therapy»).
- Лікування вітаміном D рекомендується проводити не менше ніж 12 тиж. Деякі діти можуть потребувати більшої тривалості лікування (1 ⊕⊕⊕).

Розділ 3. Профілактика рахіту/остеомалаяції: виявлення чинників ризику

3.1. Зв'язок між рахітом і харчовими звичками матері та споживанням нею поживних речовин

- Дефіциту вітаміну D у матері слід уникаати за рахунок споживання кальциферолу

на рівні 600 МО/добу жінками дітородного віку (1 ⊕⊕⊕).

- Вагітним жінкам слід отримувати 600 МО/добу вітаміну D, переважно у вигляді комбінованого препарату, що містить інші рекомендовані

Таблиця 2. Фактори ризику рахіту і остеомалаяції та шляхи їх профілактики

Фактори з боку матері:	Фактори з боку дитини:
<p>Дефіцит вітаміну D:</p> <ul style="list-style-type: none"> • висока пігментація шкіри; • відсутність відкритих ділянок шкіри; • високі широти в зимово-весняний період; • інші причини, що перешкоджають впливу УФ-В-променів (переважно знаходження в приміщенні, забруднення повітря, хмарна погода); • дієта з низьким умістом вітаміну D. <p>Дієта з низьким умістом кальцію</p> <ul style="list-style-type: none"> • Бідність, недоїдання, дотримання спеціальних дієт 	<p>Неонатальний дефіцит вітаміну D, вторинний до дефіциту вітаміну D у матері:</p> <ul style="list-style-type: none"> • недостатнє споживання харчових добавок з вітаміном D; • продовження грудного вигодовування без введення необхідного прикорму з 6 міс; • висока пігментація шкіри; • високі широти в зимово-весняний період; • інші причини, що перешкоджають впливу УФ-В-променів (переважно знаходження в приміщенні, забруднення повітря, хмарна погода); • дієта з низьким умістом вітаміну D. <p>Дієта з низьким умістом кальцію</p> <ul style="list-style-type: none"> • Бідність, недоїдання, дотримання спеціальних дієт
<p>Шляхи профілактики:</p> <ul style="list-style-type: none"> • прийом сонячних ванн (кількість УФ-В-променів у сонячному світлі залежить від широти і пори року); • харчові добавки з вітаміном D; • зміни в звичному харчуванні; • достатнє споживання кальцію. 	

Таблиця 3. Дози вітаміну D для лікування рахіту

Вік	Добова доза на 90 днів* (тривала щоденна терапія низькими дозами), МО	Короткотривала терапія високими дозами, МО	Підтримувальна доза, МО
<3 міс	2 000	-	400
3–12 міс	2 000	50 000	400
>12 міс – 12 років	3 000–6 000	150 000	600
>12 років	6 000	300 000	600

*Повторна оцінка відповіді на лікування через 3 міс, оскільки може знадобитися продовження лікування. Забезпечити щоденне споживання кальцію на рівні не менше 500 мг. Для переведення МО в мкг розділіть на 40.

мікроелементи, зокрема такі як залізо і фолієва кислота (2 ⊕⊕○).

3.2. Зв'язок між рахітом і прикормом, харчовими добавками та вживанням поживних речовин

- Крім прийому вітаміну D у дозі 400 МО/добу необхідно не пізніше 26-го тижня вводити прикорм продуктами з високим вмістом кальцію (1 ⊕⊕⊕).
- У дитячому та підлітковому віці необхідно споживати кальцію не менше ніж 500 мг/добу (1 ⊕⊕⊕).

3.3. Зв'язок між рахітом і впливом сонячного світла

- Оскільки УФ-В-промені стимулюють епідермальний синтез превітаміну D₃, обмеження перебування на сонці підвищує ризик дефіциту вітаміну D і рахіту (1 ⊕⊕⊕).
- Фактори навколишнього середовища, такі як широта, пора року, час доби, хмарна погода та забруднення повітря, впливають на дозу доступного УФ-В-опромінення, тоді як особисті фактори, такі як тривалість перебування на свіжому повітрі, пігментація шкіри, площа відкритих ділянок шкіри, вік і генетичні особливості, впливають на реакцію на вплив УФ-В і синтез 25(OH)D (2 ⊕⊕○).
- Немає безпечного порогу УФ-В, достатнього для синтезу вітаміну D, при якому б не збільшувався популяційний ризик розвитку раку шкіри (2 ⊕⊕○).

Розділ 4. Профілактика остеомалаяції та вродженого рахіту під час вагітності та лактації

4.1. Зв'язок між прийомом вітаміну D під час вагітності та ростом немовлят і кістковою масою

- Вагітні жінки мають щоденно додатково отримувати 600 МО вітаміну D. Це важливо для забезпечення достатнього рівня 25(OH)D, особливо жінкам з групи ризику, що запобігає підвищенню рівня лужної фосфатази в пуповинній крові, збільшенню тім'ячка, гіпокальціємії новонароджених і вродженого рахіту, а також поліпшує формування зубної емалі (2 ⊕⊕○).
- Мало доказів того, що прийом під час вагітності добавок з вітаміном D покращує антропометричні показники новонароджених (2 ⊕○○), і немає доказів того, що добавки з вмістом вітаміну D покращують коротко- чи довгостроковий ріст або нарощування кісткової маси (2 ⊕⊕○).

4.2. Вплив прийому під час вагітності харчових добавок з кальцієм на кісткову масу дітей

- Вагітні жінки не потребують збільшення добової норми кальцію (1 ⊕⊕⊕).

4.3. Вплив прийому під час вагітності або лактації харчових добавок з кальцієм або

вітаміном D на концентрації вітаміну D і кальцію в грудному молоці

- Жінки, які годують груддю, повинні приймати вітамін D відповідно до дієтичних рекомендацій (600 МО/добу) для задоволення власних потреб, але не потреб дитини (1 ⊕⊕⊕).
- Жінки, які годують груддю, не повинні приймати велику кількість вітаміну D з метою задоволення потреб дитини (2 ⊕⊕○).
- Вагітним і жінкам, що годують, слід дотримуватися рекомендованого споживання кальцію. Кількість споживання кальцію під час вагітності чи лактації не пов'язана з концентрацією кальцію в грудному молоці (1 ⊕⊕⊕).

4.4. Причини вродженого рахіту та його профілактика

- Профілактикою вродженого рахіту є прийом жінкою 600 МО/добу вітаміну D, достатнє надходження кальцію з їжею та лікування супутніх станів, що спричиняють гіпокальціємію чи дефіцит кальциферолу (2 ⊕○○).

Розділ 5. Оцінка поширеності рахіту і стратегії системи охорони здоров'я для подолання цієї проблеми

5.1. Оцінка поширеності рахіту

- Поширеність рахіту слід визначати на основі звітів про виявлені випадки (1 ⊕⊕⊕).
- Скринінг на рахіт має базуватись на клінічних ознаках (див. **табл. 1**) з наступним рентгенографічним підтвердженням у випадку підозри (1 ⊕⊕⊕).
- Скринінг населення на рахіт за допомогою визначення сироваткового рівня 25(OH)D, лужної фосфатази або рентгенографії не рекомендований (1 ⊕⊕⊕).

5.2. Стратегії системи охорони здоров'я для профілактики рахіту

- Рекомендувати додатковий прийом вітаміну D усім немовлятам від народження до 12-місячного віку незалежно від способу вигодовування. Після 12-місячного віку харчові добавки з вітаміном D слід рекомендувати групам ризику та вагітним жінкам. Вітамін D слід вносити до програм первинної медико-санітарної допомоги дітям разом з іншими необхідними мікроелементами та імунізацією (1 ⊕⊕⊕) та до програм з ведення вагітності разом з іншими рекомендованими мікроелементами (2 ⊕⊕○).
- Визнати рахіт, остеомалаяцію, дефіцит вітаміну D та кальцію глобальними проблемами громадського здоров'я, яким можна запобігти (1 ⊕⊕⊕).
- Запровадити програми профілактики рахіту в регіонах з високою поширеністю дефіциту вітаміну D та обмеженим прийомом вітаміну D і/або кальцію, а також у немовлят і дітей з груп ризику розвитку рахіту (1 ⊕⊕⊕).
- Контролювати прийом рекомендованих доз вітаміну D і кальцію та вести спостереження за дітьми з рахітом (1 ⊕⊕⊕).

- Збагачувати основні продукти харчування вітаміном D і кальцієм. Це може запобігти рахіту й покращити статус вітаміну D у немовлят, дітей і підлітків, якщо вони вживають відповідні продукти харчування та забезпечується достатній рівень збагачення. Це підтримується відповідним законодавством і має належним чином контролюватись. Необхідно сприяти споживанню дітьми природних джерел кальцію з їжею (1 ⊕⊕⊕).
- Поширювати інформацію про наслідки дефіциту вітаміну D для здоров'я населення як клінічну та суспільну проблему охорони здоров'я (1 ⊕⊕⊕).

5.3. Економічна вартість/переваги профілактичних програм

- Співвідношення ціни та ефективності програм з впровадження харчових добавок і збагачення їжі потребує додаткових досліджень (1 ⊕⊕○).

Рахіт, який є наслідком дефіциту вітаміну D і/або дефіциту кальцію в раціоні, залишається важливою глобальною проблемою у сфері охорони здоров'я, незважаючи на наявність харчових добавок і численні опубліковані рекомендації з його профілактики. Це викликає занепокоєння, оскільки рахіт може чинити значний вплив на здоров'я немовлят, дітей і підлітків і мати наслідки, які зберігаються в дорослому віці. Захворюваність на рахіт і смертність від нього можуть суттєво впливати на суспільство та витрати системи охорони здоров'я.

Прояви рахіту та остеомалачії такі:

- гіпокальціємічні судоми і тетанічні спазми;
- небезпечна для життя гіпокальціємічна кардіоміопатія;
- біль у кістках і м'язова слабкість;
- деформації кінцівок і таза;

- уповільнення росту;
- затримка розвитку;
- дефекти зубів.

Найбільшою загрозою рахіту є смерть від серцевої недостатності, обумовленої гіпокальціємічною кардіоміопатією, навіть у розвинених країнах. Крім того, звуження отворів малого таза у жінок після перенесеного у дитячому віці рахіту може призвести до утруднених пологів і смерті матері та плода.

Незважаючи на приділення уваги впливу D-вітамінного статусу на здоров'я та хвороби, по всьому світу не вдається запровадити рекомендації для системи охорони здоров'я та усунути найтяжчий прояв дефіциту вітаміну D і кальцію у найвразливішій групі населення – рахіт і остеомалачію в дітей.

Отже, мета цієї консенсусної постанови – надати чіткі рекомендації клініцистам щодо розпізнавання, груп ризику та лікування рахіту і остеомалачії, а також надати лікарям-практикам і керівникам структур охорони здоров'я можливість запровадити відповідні клінічні та громадські заходи в галузі охорони здоров'я для усунення цієї глобальної проблеми.

Реферативний огляд
«Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets»
J Clin Endocrinol Metab. 2016
підготувала **Тетяна Потехіна**.

Друкується в скороченому обсязі.
Повну версію дивіться на сайті:
www.academic.oup.com/jcem

Гіпертермії у дітей



Ю.В. Марушко



Г.Г. Шеф

Ю.В. Марушко, д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри,

Г.Г. Шеф, канд. мед. наук, доцент

Кафедра педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця

З моменту народження в дитини процеси теплопродукції виражені достатньо добре. У механізмах теплопродукції в новонароджених дітей значну роль відіграє процес нескоротливого термогенезу, коли для утворення тепла використовується специфічна бура жирова клітковина, яка в своєму складі, на відміну від білої, містить значну кількість мітохондрій, цитохрому, коензимів. Під дією холодового фактора в бурій жировій клітковині стимулюється окиснення жирних кислот з виділенням тепла. Однак запаси теплоутворювальної жирової тканини швидко зменшуються вже в період новонародженості.

Інший механізм теплопродукції – скоротливий термогенез, коли підвищуються активність і тону м'язів, особливо в разі дії холодового подразника. Цей механізм також функціонує з моменту народження дитини, але його роль надзвичайно зростає в період зменшення кількості бурої жирової клітковини. Процес утворення тепла відбувається за активної участі гормонів щитоподібної та надниркових залоз.

Механізми тепловіддачі в дитячому віці формуються поступово. У новонароджених пасивна тепловіддача відносно вища, ніж у старших дітей і дорослих, що зумовлено більшою площею поверхні на кілограм маси тіла. Активна тепловіддача відстає від теплопродукції і фактично її розвиток завершується в 7–8-річному віці, дещо раніше формується судинна тепловіддача і відстає тепловіддача за допомогою потовиділення.

Процес тепловіддачі визначається змінами тону судин шкіри та слизових оболонок, частотою дихальних рухів і серцевих скорочень, інтенсивністю потовиділення. У регуляції судинного тону основну роль відіграють симпатичні та парасимпатичні відділи нервової системи, на процес випаровування певною мірою впливають гормони щитоподібної залози.

Процеси теплопродукції та тепловіддачі регулюються через головний центр терморегуляції, розміщений у гіпоталамусі. До його структури відносять:

- термочутливу ділянку (так званий термостат), яка містить нейрони, здатні отримувати інформацію з периферичних терморецепторів шкіри та з крові через медіатори (серотонін, адреналін);
- термоустановчу точку, що містить нейрони, здатні до інтеграції інформації «термостату» і наступної дії на центри теплопродукції та тепловіддачі через медіатор ацетилхолін;
- центри теплопродукції (нейрони задніх ядер гіпоталамуса) і тепловіддачі (нейрони передніх ядер гіпоталамуса).

Механізм терморегуляції в здорової дитини базується на тому, що інформація про стан температури через центральні та периферичні терморецептори надходить у центр терморегуляції («термостат»), трансформується в термоустановчій точці в необхідні відповідні зміни через центри теплопродукції та тепловіддачі. У разі підвищення температури зменшується теплопродукція і відповідно збільшується тепловіддача, в разі зниження температури збільшується теплопродукція і зменшується тепловіддача.

Завдяки цим принципам зворотного зв'язку у фізіологічних умовах підтримується постійна нормальна температура тіла.

Зрілість усієї системи терморегуляції визначається стабільністю ректальної температури за температури повітря 20–22 °С, різницею між аксиллярною і ректальною температурою, розвитком гарячки під час інфекційних захворювань.

Доношені новонароджені здатні підтримувати постійну температуру тіла, але діапазон зовнішніх температур навколишнього середовища, який вони можуть витримувати, значно менший, ніж у інших вікових груп. Новонароджені діти легко перегріваються або переохолоджуються за відповідної агресивної зовнішньої температури середовища. Особливо виражена незрілість системи терморегуляції в недоношених новонароджених, оскільки при зниженій теплопродукції за рахунок бурої жирової клітковини (у недоношених менше 1% маси тіла при 8% у доношених дітей) у них підвищена тепловіддача внаслідок більшої площі поверхні тіла, що припадає на одиницю маси тіла.

У новонароджених дітей знижена чутливість центру терморегуляції до лейкоцитарного пірогену, і тому вони не можуть перебудувати температурний гомеостаз за типом гарячки, а також у разі інфекції підвищення температури тіла пов'язане переважно зі стимуляцією обміну й температурна реакція може бути короткочасною, нетиповою. Тільки після 1,5–2 років встановлюються постійні циркадні ритми температури (коливання температури тіла впродовж доби).

Температура тіла в дітей раннього віку може бути надзвичайно лабільною під дією таких чинників, як психічне чи емоційне збудження, фізичне навантаження, сон, характер одягу. Лабільність температури часто спостерігається в дітей і в період статевого дозрівання, коли можливими є вплив вегетативних дисфункцій і притаманні цьому віку гормональні зсуви.

Нормальна температура тіла, виміряна в пахвовій ямці, – 36–37 °С (36,6±0,4 °С). Розмах коливань температури впродовж доби в перші дні життя становить до 0,3 °С, у 2–3 міс – до 0,6 °С, у 3–5 років – до 0,8–1 °С з мінімальними величинами в 3–6 год і максимальними – в 17–19 год. Коливання температури відтворює стан фізичної та психоемоційної активності здорових дітей. Ректальна температура на 0,6–1,0 °С, оральна і тимпанічна (в зовнішньому слуховому ході) – на 0,3–0,6 °С вищі, ніж аксиллярна температура.

Температура тіла, виміряна в пахвовій ямці, менше 36 °С трактується як субнормальна (гіпотермія), а більше 37 °С – підвищена (гіпертермія, гарячка). У разі ректального вимірювання температури гарячка діагностується при показнику 38 °С і більше.

Основні причини гіпертермій у дітей:

Інфекційні (віруси, бактерії, мікоплазми, хламідії, рикетсії, патогенні гриби, найпростіші, вакцини).

Неінфекційні гарячки:

- перегрівання, зневоднення організму;

- прорізування зубів;
- патологія ЦНС (крововиливи, травми, пухлини, набряк мозку, спадкові хвороби);
- ендокринопатії (гіпертиреоз, феохромоцитома);
- психогенні чинники (неврози, психічні розлади, емоційне напруження);
- тяжкі алергійні реакції, метаболічні розлади, дифузні захворювання сполучної тканини;
- посттрансфузійні стани, використання міорелаксантів у дітей з генетичною схильністю до гіпертермії, при застосуванні деяких лікарських засобів (кофеїну, ефедрину, гіперосмолярних розчинів тощо);
- резорбційні чинники (забій, стискання, опік, некроз, гемоліз);
- рефлекторні чинники (больовий синдром при сечокам'яній, жовчнокам'яній хворобах);
- пухлинні процеси (лімфогранулематоз, неходжкінські лімфоми), гранульомні захворювання (саркоїдоз);
- спадкові фактори (сімейна середземноморська гарячка).

Під дією інфекційних або неінфекційних пірогенів через фагоцитарну систему стимулюються синтез і секреція прозапальних біологічно активних речовин, зокрема інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), який впливає на нейрони центру терморегуляції. Це призводить до активації циклооксигенази. Збільшується синтез простагландину E_2 , підвищується рівень цАМФ, зв'язується кальцій у цитоплазмі та надходить натрій у нейрони термоустановчої точки. Підвищується чутливість до холодних і зменшується – до теплових імпульсів, тобто відбувається перебудова центру терморегуляції на інший, вищий рівень, на якому підвищується теплопродукція і зменшується тепловіддача, що реалізується як прояв гіпертермії.

Підвищення температури тіла має здебільшого захисний характер для хворого. Відомо, що в разі гіпертермії багато мікроорганізмів (пневмококи, менінгококи, спірохети, віруси) знижують темпи розвитку та розмноження. Стимулюється імунна система – зростає продукція інтерферону і цитокінів, синтезу антитіл і підвищується фагоцитарна активність лейкоцитів. Активуються метаболічні процеси, зростає дезінтоксикаційна функція печінки, секреція глюкокортикоїдів та адренкортикотропного гормону (АКТГ).

Водночас відома й ушкоджувальна дія гарячки, особливо в разі гіперпірексії, блідої гарячки, в дітей з обтяженим преморбідним тлом. У цих випадках підвищення температури тіла може призводити до значного погіршення перебігу захворювання, значних метаболічних зрушень з розвитком гіпоксії, гіперкапнії, метаболічного ацидозу, прогресування дихальної та серцевої недостатності, порушення функції печінки, нирок, нервової системи. Гіпертермічний стан може призводити до смерті дитини внаслідок енергетичного виснаження, дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, набряку головного мозку.

Діагностичні критерії

За ступенем підвищення розрізняють температуру тіла:

- субфебрильну (37,1–38 °С);
- помірно фебрильну (38,1–39 °С);
- високо фебрильну (39,1–41 °С);
- гіперпіретичну (більше 41 °С).

За типом температурної кривої виділяють температуру:

- постійну (*febris continua*), коли добові коливання температури не перевищують 1 °С (характерна для червеного тифу);
- послаблявальну (*febris remittens*) – добові коливання температури понад 1 °С (вірусні та бактеріальні інфекції);
- інтермітуючу (*febris intermittens*) – короточасні періоди підвищення температури тіла впродовж доби змінюються періодами нормальної чи зниженої температури (гнійно-септичні захворювання, ревматизм, туберкульоз);
- атипичну або неправильну (*febris atypica, febris irregularis*) – коливання високої чи помірно високої температури не має ніяких закономірностей (будь-які інфекції);
- гектичну (*febris hectica*) – добові коливання температури перевищують 2–3 °С (сепсис);
- поворотну (*febris recurrens*) – періоди високої температури (2–7 днів) чергуються з періодами нормальної температури (малярія, поворотний тиф, дифузні хвороби сполучної тканини).

За тривалістю періоду підвищення температури тіла гарячка може бути:

- ефемерною (від кількох годин до декількох діб);
- гострою (тривалістю до 15 діб);
- підгострою (тривалістю до 45 діб);
- хронічною (більше ніж 45 діб).

Виділяють такі **стадії розвитку гарячки**:

- підвищення температури, коли теплопродукція переважає над тепловіддачею;
- розпалу, стояння температури (теплопродукція приблизно відповідає тепловіддачі, але вже на новому, вищому рівні терморегуляції);
- зниження температури тіла (тепловіддача переважає над теплопродукцією) відбувається кризо-

во (різко впродовж кількох годин або хвилин) чи літично (поступово тривалістю до кількох діб).

Найчастіше підвищення температури тіла зумовлене вірусними або бактеріальними інфекціями. На частку вірусних інфекцій припадає до 95% випадків підвищення температури тіла, однак цей факт не слід сприймати як заспокійливий, оскільки в інших випадках гарячка є симптомом загрозливих бактеріальних інфекцій (менінгококової, стрептококової, гемофільної, пневмококової тощо), що можуть стрімко розвиватись, призводячи до тяжких ускладнень і навіть фатальних наслідків. Гарячка може виникати як прояв будь-якого імунного процесу, що супроводжується продукцією прозапальних цитокінів, насамперед ІЛ-1, який обумовлює зміну термоустановчої точки терморегуляції у преоптичній ділянці гіпоталамуса й, відповідно, збільшення теплопродукції та зменшення тепловіддачі.

Дуже важливо підкреслити, що значне підвищення температури тіла ні в якому разі не можна пов'язувати із прорізуванням зубів. Цей процес є цілком фізіологічним і не супроводжується гарячкою. Отже, в разі підвищення температури тіла на тлі прорізування зубів необхідно з'ясувати справжню причину гарячки, якою найчастіше виявляється те чи інше інфекційне захворювання.

Бактеріальна гарячка часто супроводжується значною інтоксикацією, швидким підвищенням температури тіла, маренням, відсутністю значного ефекту від застосування центральних антипіретиків. Гарячка при вірусних інфекціях у дітей частіше не характеризується значними проявами інтоксикації, загальний стан дитини залишається задовільним, антипіретики дуже ефективні.

За **клінічним перебігом** доцільно виділяти два варіанти гарячки: рожеву (червону) і біду (**табл. 1**).

При **рожевій гарячці** загальний стан дитини, незважаючи на підвищення температури тіла іноді до високих цифр, порушується незначною мірою, шкіра гіперемійована, гаряча на дотик, волога, кінцівки теплі, збільшення частоти пульсу та дихання відповідає рівню підвищення температури тіла:

Таблиця 1. Диференційна діагностика гарячок

Симптоми	Рожева гарячка	Біда гарячка
Загальний стан	Середнього ступеня чи тяжкий, спричинений основним захворюванням	Дуже тяжкий, виражена інтоксикація
Скарги	Відчуття жару	Відчуття холоду, озноб
Підвищення температури	Поступове	Стрімке
Слизові оболонки	Рожеві	Бліді, ціанотичні
Шкірні покриви	Рожеві, теплі	Бліді, ціанотичні, холодні
Нігтьові ложа	Рожеві	Синюшні
Свідомість	Збережена, рідко порушена	Оглушення, сопор, судомна готовність, судоми
Пульс	Прискорений, напружений	Виражена тахікардія, пульс ниткоподібний
Артеріальний тиск	У межах норми	Зниження до шоківих показників
Дихання	Прискорене	Поверхнєве, часто форсоване

на кожний градус частота дихальних рухів збільшується на 4 за 1 хв і серцевих скорочень – на 8–10 за 1 хв (у маленьких дітей – на 5 за 1 хв).

При **блідій гарячці** за наявності периферичного спазму шкіра бліда, мармурова, акроціанотична, суха, позитивний симптом білої плями, кінцівки холодні, надмірна тахікардія, задишка, часто систолічний артеріальний тиск підвищується на початку, а далі знижується до шоківих показників, збільшується різниця між аксиллярною і ректальною температурою більше ніж на 1 °С, озноб, порушується загальний стан дитини – пригнічення, млявість, сонливість чи можливе збудження, галюцинації, фебрильні судоми.

Бліда гарячка спостерігається при тяжких бактеріальних процесах, тому потребує пильної уваги з боку лікарів. Рожева – менш загрозливий стан, але її наявність не виключає бактеріальну природу захворювання.

Під **гіпертермічним синдромом** розуміють зміну температурного гомеостазу, зумовлену неконтрольованим підвищенням теплопродукції або зменшенням тепловіддачі чи розладами гіпоталамічної терморегуляції. Лікарі-практики під гіпертермічним синдромом розуміють підвищення температури тіла понад 38,5–39 °С. Така температурна реакція вважається патологічною і потребує корекції. Однак патофізіологи на відміну від клініцистів під гіпертермічним синдромом розуміють підвищення температури тіла внаслідок перегрівання, і це, мабуть, більш виправданий підхід. До цієї думки схиляються більшість відомих та авторитетних фахівців, про що свідчить відсутність терміну «гіпертермічний синдром» (у розумінні високої температури тіла понад 39 °С) у найвідоміших англійських і російськомовних виданнях з інтенсивної терапії в дітей.

Метаболічна гіпертермія відзначається повільним підвищенням температури тіла. Унаслідок периферичного вазоспазму спостерігають сухість

шкіри та слизових оболонок, зниження потовиділення. При цьому типі гіпертермії введення антипіретичних засобів неефективне.

Центральна гіпертермія є наслідком ураження центру терморегуляції і характеризується повільним розвитком, порушенням сну, головним болем, розладами свідомості. Частіше вона спостерігається на тлі тяжких органічних уражень ЦНС у ділянці гіпоталамуса або в разі його стискання іншим патологічним процесом у мозку.

Посттрансфузійна гіпертермія як реакція на гемотрансфузію може супроводжуватись ціанозом, ознобом, м'язовою слабкістю, шумом у вухах, головним і м'язовим болем.

Транзиторна гіпертермія. У частини новонароджених (0,3–0,5%) на 3–5-ту добу життя за оптимальних умов догляду може підвищуватись температура тіла до 38–39 °С, що пояснюється бактеріальним заселенням кишок і зневодненням організму. Транзиторній гіпертермії сприяє перегрівання. У таких випадках дитина неспокійна, багато п'є, втрачає масу тіла, відзначається сухість шкіри та слизових оболонок.

У дітей віком до 2 років з гарячкою для оцінювання стану організму використовують шкалу спостереження Йеля (Yale Observation Scale), розроблену в США (табл. 2). За нею оцінюють шість симптомів, які дають змогу об'єктивно охарактеризувати стан дитини та діагностувати захворювання, що становлять небезпеку для життя дитини, і відповідно до отриманих балів вибудувати тактику амбулаторного або стаціонарного лікування дитини.

Догляд і невідкладна допомога дітям з гіпертермією

Температурна крива об'єктивно відтворює перебіг основного захворювання, допомагає визначити тяжкість стану хворого та ефективність лікування.

Вимірюють температуру тіла в дітей найчастіше за допомогою ртутних термометрів у пахвовій ямці,

Таблиця 2. Шкала спостереження Йеля, 1982

Симптоми	Норма (1 бал)	Помірний розлад (3 бали)	Значний розлад (5 балів)
Характер плачу	Гучний або відсутній	Схлипування або хникання	Стогін, пронизливий тривалий крик, що не змінюється при намаганні заспокоїти дитину
Реакція на присутність батьків	Плач нетривалий або відсутній, дитина виглядає задоволеною	Плач припиняється і знову розпочинається	Тривалий плач, незважаючи на спробу заспокоїти дитину
Поведінка	Не спить; якщо спить, то швидко прокидається	Швидко заплющує очі, якщо не спить, або прокидається після тривалої стимуляції	Важко розбудити; розлади сну
Колір шкіри	Рожевий	Бліді кінцівки або акроціаноз	Блідий, ціанотичний, плямистий або попелястий
Стан гідратації	Шкіра та слизові оболонки вологі	Шкіра та слизові оболонки вологі, але слизова оболонка рота суха	Шкіра суха та в'яла, слизові оболонки сухі, очі запалі
Спілкування	Посмішка або реакція настороження	Посмішка, що швидко зникає, або реакція настороження	Посмішка відсутня, байдужість, млявість, відсутність зворотної реакції на навколишнє середовище

Примітка: при загальній сумі балів менше 11 ризик загрозливого захворювання становить менше 3%, від 11 до 15 – 26% і понад 15 – 92%.

пахвинній складці або в прямій кишці. За допомогою спеціальних термодатчиків можливе вимірювання оральної, тимпанічної температури.

Перед реєстрацією шкірної температури шкіру в ділянках вимірювання (пахвовій і пахвинній) необхідно протерти рушником. Термометр перед використанням протерти спиртом, струсити до опущення ртутного стовпчика нижче 35 °С. У місці реєстрації температури термометр утримують притискуванням зігнутої руки чи зігнутої ноги дитини. Перед вимірюванням ректальної температури бажано зробити очисну клізму, покласти дитину на бік і ввести змащений вазеліном ртутний кінець термометра у відхідник, сидниці обережно стиснути і в такому положенні утримувати дитину весь період реєстрації температури. Тривалість вимірювання температури в паховій і пахвинній ділянках – до 10 хв, ректально – 5 хв.

Після вимірювання температури термометр слід промити теплою водою, витерти насухо, продезінфікувати спиртовим розчином. Зберігати термометри в недоступному для дітей місці. Температуру тіла вимірюють зазвичай двічі на день: зранку натще о 7–8-й годині і ввечері перед останнім споживанням їжі о 17–18-й годині. За необхідності температуру реєструють кожні 2–3 год або частіше.

Невідкладна допомога при рожевій гіпертермії

Дитину розкрити, забезпечити доступ свіжого повітря. Дати достатню кількість рідини, поїти теплим чаєм, мінеральною водою, морсами, відварами малини, шипшини тощо. Об'єми рідини визначають за фізіологічною потребою дитини, а також тим, що на кожний градус підвищення температури тіла додається рідина в кількості 10 мл/кг. Необхідно забезпечити пацієнта достатньою кількістю рідини в залежності від стану – ентеральним методом або парентерально.

Фізичні методи охолодження:

- обдування вентилятором;
- обтирання тіла водою температури 24–28 °С;
- охолодження голови, холод на ділянку проекції магістральних судин (шийних та пахвинних) і печінки;
- значно рідше використовують клізми з прохолодною водою (18–20 °С), промивання шлунка ізотонічним розчином натрію хлориду (18–20 °С), охолоджувальні ванни з температурою води, що на 1 °С менша, ніж температура тіла дитини, і наступним охолодженням води до 37 °С.

Антипіретичні препарати показані за:

- а) температури тіла в паховій ямці вище 38,5–39 °С;
- б) температури тіла понад 38 °С у дітей з групи ризику розвитку патологічного варіанту гарячки:
- вік дитини менше 2 міс (гірше переносять гіпертермію);
- фебрильні судоми в анамнезі або вказівка на те, що дитина погано переносить температуру (надмірна збудливість або пригнічення);
- спадкова схильність до гіперпірексії, епілепсії, судом іншого походження;
- перинатальна патологія ЦНС (енцефалопатії, вади

розвитку мозку, гіпертензійний і гідроцефальний синдроми, наслідки ураження мозку внутрішньо-утробними інфекціями);

- вади серця, особливо в стадії декомпенсації;
- спадкові аномалії обміну речовин (галактоземія, фенілкетонурія, глікогенози та ін.);
- тяжкі захворювання (сепсис, шок, менінгіт, менінгоенцефаліт тощо).

На сучасному етапі тільки ібупрофен та парацетамол повністю відповідають критеріям високої ефективності і безпеки та рекомендуються Всесвітньою організацією охорони здоров'я та національними програмами для широкого застосування в педіатричній практиці.

Найчастіше у дітей використовують:

- ібупрофен усередину в разовій дозі 5–10 мг/кг (дітям віком від 6 міс життя та з масою тіла більше 7 кг);
- парацетамол у разовій дозі 10–15 мг/кг усередину чи ректально 15–20 мг/кг; інфулган – внутрішньовенно по 15 мг/кг парацетамолу на введення з тривалістю інфузії 15 хв.

Серед жарознижувальних препаратів привертає увагу Гофен 200 – це чистий рідкий ібупрофен у м'яких желатинових капсулах, що забезпечує початок дії вже через 10–15 хв після прийому. За рахунок того, що в Гофені 200 ібупрофен знаходиться в розчиненому вигляді, він всмоктується в кров швидше, ніж з таблетки. Після прийому препарату за рахунок швидкого всмоктування створюється вища пікова концентрація в крові. У складі Гофену 200 немає барвників, що важливо для максимальної безпеки застосування. Призначається дітям вагою понад 20 кг.

Що стосується метамізолу натрію, то сьогодні застосування анальгіну необхідно обмежити лише випадками значної гіпертермії та резистентності до інших антипіретиків і по можливості відмовитись від його використання в педіатрії.

Невідкладна допомога при блідій гіпертермії

Жарознижувальні засоби призначають за температури тіла вище 38 °С, а в дітей з групи ризику – вище 37,5 °С. Одночасно із жарознижувальними можливе призначення судинорозширювальних лікарських засобів (дротаверину, папаверину) і рідше – нейролептиків за умови стабільності артеріального тиску. В інтенсивній терапії найчастіше використовують дипразин 0,25 мг/кг внутрішньом'язево або внутрішньовенно в поєднанні з дроперидолом 0,05–0,25 мг/кг внутрішньом'язево або внутрішньовенно.

Профілактичне застосування антипіретичних препаратів недоцільне.

Хворих з проявами гіперпірексії або блідої гарячки, які погано або взагалі не реагують на адекватну жарознижувальну терапію, потрібно госпіталізувати.

У статті використані фрагменти з навчального посібника «Невідкладні стани в педіатричній практиці». К., ВСВ «Медицина», 2020. 440 с.

Мастер-класс: желтуха и кетонемия/ кетонурия в практике педиатра

13 мая 2020 г. состоялась «Онлайн-школа практического мастерства врача: проблемные вопросы детской гастроэнтерологии, нефрологии и вакцинации. Неотложные состояния в педиатрии». Мы публикуем обзоры двух мастер-классов, в которых рассмотрены частые патологические состояния детского возраста: желтуха и кетонемия. Главный акцент сделан на дифференциальной диагностике, а для закрепления навыков представлены клинические задачи.

Желтухи – достаточно частое явление в детском возрасте, и знание этого вопроса поможет педиатрам назначить правильные дополнительные обследования и приблизит к адекватному лечению. **Мастер-класс «Желтухи у детей: что должен знать врач первого контакта?»** провела **Наталья Васильевна Алексеенко, канд. мед. наук, доцент кафедры детских и подростковых болезней Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика.**

Желтуха (лат. *icterus*) – состояние, которое характеризуется желтушным окрашиванием кожи и слизистых оболочек и визуально определяется при концентрации билирубина в крови ≥ 86 мкмоль/л. Разделяют истинную и ложную желтуху. Ложная желтуха (псевдожелтуха, каротиновая желтуха) – желтушное окрашивание кожи (но не слизистых оболочек) вследствие накопления в ней каротинов из-за длительного употребления в пищу большого количества моркови, тыквы, апельсинов, свеклы, а также приема акрихина и пикриновой кислоты. Истинная желтуха – симптомокомплекс, характеризующийся желтушным окрашиванием кожи и слизистых оболочек, обусловленный накоплением в тканях и крови билирубина (гипербилирубинемией).

Нормальной концентрацией билирубина считается ≤ 20 мкмоль/л. В крови циркулирует два вида билирубина: 20% приходится на прямой (связанный, конъюгированный) – водорастворимый; 80% – на непрямой (свободный, неконъюгированный) – жирорастворимый, способный проникать сквозь клеточные мембраны и обладающий цитотоксическим свойством; связывается с сывороточным альбумином, оставаясь во внутрисосудистом пространстве. При существенном повышении концентрации

неконъюгированный билирубин проникает через гематоэнцефалический барьер, вызывая тяжелое осложнение – **ядерную желтуху**, или билирубиновую энцефалопатию. Пороговая концентрация для в остальном здоровых доношенных детей составляет 340 мкмоль/л, а для недоношенных, для которых характерна гипоальбуминемия, порог существенно ниже – от 170 мкмоль/л.

Обмен билирубина начинается с образования свободного билирубина в ретикуло-эндотелиальной системе (устаревшее название системы мононуклеарных фагоцитов. – Прим. ред.) в результате метаболизма гема после распада гемоглобина. Дальше непрямой билирубин диффундирует в кровь, где связывается с альбумином и образует билирубин-альбуминовый комплекс, в таком виде он попадает в печень, где снова распадается и в свободном виде проникает в гепатоциты.

Там происходит конъюгация под воздействием фермента глюкуронилтрансферазы: молекула глюкуроновой кислоты соединяется с молекулой прямого билирубина с образованием билирубинмоноглюкуронида, который под действием цитохрома P450 превращается в билирубиндиглюкуронид, или связанный билирубин. С током желчи он попадает в кишечник, где через уробилиноген и стеркобилиноген преобразуется в стеркобилин и выводится с калом. Часть уробилиногена попадает в кровь и выводится почками в виде уробилина, а часть прямого билирубина под действием β -глюкуронидазы превращается обратно в непрямой билирубин.

В зависимости от этапа нарушения вышеописанного процесса выделяют надпеченочную, печеночную и подпеченочную желтуху (**табл. 1**). Печеночные желтухи в свою очередь делятся на конъюгационные и паренхиматозные.

Таблиця 1. Классификация и патогенез желтух

Тип желтухи	Ведущий механизм	Нозологические формы, синдромы
Надпеченочная	Избыточное образование билирубина: • внесосудистый гемолиз • внутрисосудистый гемолиз	Кровоизлияния
		Гемолитическая болезнь новорожденных, полицитемия, наследственные эритроцитарные мембранопатии, энзимопатии, гемоглобинопатии
Печеночная (конъюгационная/паренхиматозная)	Нарушение захвата билирубина гепатоцитами	Синдром Жильбера–Мейленграхта, гепатиты
	Нарушение конъюгации билирубина вследствие дефицита глюкуронилтрансферазы	Транзиторная желтуха новорожденных, симптоматическая желтуха при энзимопатиях, синдром Криглера–Найяра I и II типа, вирусные и токсические гепатиты
	Нарушение экскреции билирубина гепатоцитами (внутрипеченочный холестаза)	Вирусные, токсические и септические гепатиты, цирроз, жировая дистрофия печени, галактоземия, фруктоземия, болезнь Ниманна–Пика, семейный внутрипеченочный холестаза, синдром Дабина–Джонсона, синдром Ротора
Подпеченочная (обтурационная, механическая)	Нарушение билиарной проходимости	Атрезия желчевыводящих протоков, холедохолитиаз, опухоли, гельминтозы, кисты, дивертикулы желчного пузыря

При дифференциальной диагностике желтух необходимо опираться на анамнез (течение беременности и родов, семейный анамнез, динамика развития желтухи); данные осмотра (особенности головы, кожи, глаз, размер печени и селезенки, окраска мочи и кала); результаты лабораторных методов исследования (общий анализ крови с морфологией эритроцитов, биохимический анализ крови с печеночными пробами), ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП) и другие инструментальные методы.

Когда установлена истинная желтуха (окрашена как кожа, так и слизистые оболочки), следующим шагом дифференциальной диагностики является определение преобладающей фракции билирубина.

Гипербилирубинемия за счет непрямой фракции возникает из-за его повышенного образования либо нарушения конъюгации, за счет прямой – из-за нарушения экскреции билирубина из гепатоцита или нарушения оттока желчи (холестаза). Клинико-лабораторные критерии желтух представлены в **таблице 2**.

К клиническим особенностям **надпеченочной желтухи** относят раннее начало (иногда антенатально), бурную динамику, высокую интенсивность, лимонно-желтый оттенок, нормальный цвет мочи и фекалий, гепатоспленомегалию. Лабораторно выявляется преобладание непрямого билирубина, нарастающая анемия, ретикулоцитоз, а иногда и эритробластоз, нарушение морфологии и осмотической резистент-

Таблиця 2. Диагностические критерии желтух у детей

Признак	Надпеченочная	Печеночная конъюгационная	Печеночная паренхиматозная	Подпеченочная
Оттенок кожи	Лимонно-желтый	Оранжевый	Шафрановый, серо-желтый	Оливковый, зелено-желтый
Кожный зуд	–	–	Умеренный, у части пациентов	Выраженный
Размер печени	↑↑	N	↑	N/↑
Биохимические показатели крови:				
билирубин	↑ непрямой	↑ непрямой	↑ прямой	↑ прямой
АлТ, АсТ	N	N	↑↑	N/↑
холестерин	N	N	↓	↑
ЩФ, ГГТ	N	N	N	↑↑
Моча				
цвет	N	N/бесцветный	темный	темный
уробилин	N	N/–	↑	–
билирубин	–	–	+	+
Кал				
стеркобилин	+	+/↓	↓	–

Примечания: N – норма; + – присутствует; – – отсутствует; ↑ – повышен; ↑↑ – существенно повышен; ↓ – понижен.

ности эритроцитов. В этой ситуации необходима консультация гематолога.

Печеночная конъюгационная желтуха клинически характеризуется ранним началом (первые дни жизни), высокой интенсивностью, возможно быстрое нарастание, оранжевый оттенок, моча и фекалии нормального цвета; лабораторно выявляется гипербилирубинемия за счет непрямой фракции.

При **печеночной паренхиматозной желтухе** наблюдается более позднее начало, умеренная интенсивность желтушности серо-желтого или шафранового оттенка, умеренная гепатомегалия, моча темного цвета, светлые фекалии. Лабораторно определяется лейкоцитоз или лейкопения; билирубин в моче, повышенный или нормальный уровень уробилина в моче; сниженный уровень стеркобилина в кале.

В биохимическом анализе крови: прямая гипербилирубинемия, синдром цитолиза (повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и холестерина), синдром мезенхимального воспаления (позитивная тимоловая проба, повышение уровня гаммаглобулинов), синдром нарушения белково-синтетической функции печени (снижение уровня общего белка крови, альбумина, фибриногена А, протромбинового индекса) и синдром холестаза (повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)).

С помощью инструментальных методов (УЗД ОБП, МРТ ОБП, гепатобилиарная сцинтиграфия) выявляют нарушение и неоднородность структуры печени. Также, в зависимости от подозреваемой патологии, возможно назначение биопсии печени либо генетических исследований. Консультативную помощь педиатру при печеночных паренхиматозных желтухах оказывают инфекционист и гастроэнтеролог-гепатолог.

Подпеченочная желтуха характеризуется более поздним началом (2–3 нед), умеренной интенсивностью, постепенным нарастанием, оливковым или зелено-желтым оттенком, моча – темного цвета, обесцвеченный стул. Возможны признаки портальной гипертензии: расширение вен передней брюшной стенки, зуд, ксантомы, геморрагические проявления. В биохимическом анализе крови определяют прямую гипербилирубинемия и синдром холестаза. В моче: билирубинурия, отсутствие уробилина; в кале – отсутствие стеркобилина. На УЗИ ОБП выявляют патологию желчного пузыря или желчных протоков. Как дополнительные визуализационные методы исследования используют МРТ и гепатобилиарную сцинтиграфию. При подпеченочной желтухе для определения дальнейшей тактики требуется консультация хирурга.

Для закрепления алгоритма дифференциальной диагностики желтух и определения уровня поражения рассмотрим два клинических случая.

Клинический случай № 1

Мальчик М., 4 мес (рис. 1). Родители обратились с жалобами на желтушность кожи и слизистых оболочек. При объективном исследовании кожа лимон-



Рис. 1. Мальчик М., 4 мес

но-желтая, слизистые – субиктеричные, влажные, чистые. Аускультативно над легкими пуэрильное дыхание, перкуторно – ясный легочный звук; сердечные тоны ясные, ритмичные. Живот мягкий, печень и селезенка выступают из-под реберной дуги на 3 и 1,5 см соответственно. Моча желтая, кал желтый, 2–3 раза в сутки. При проведении **транскutánной билирубинометрии** – уровень билирубина 250 мкмоль/л.

При сборе анамнеза установлено: родился от II беременности, II родов (физиологические, в срок), масса тела при рождении – 3200 г, рост – 51 см, оценка по шкале Апгар – 8–9 баллов. Находится на грудном вскармливании. Желтушность появилась на 5-й день жизни и удерживалась все 4 мес, хотя и с разной интенсивностью. Семейный анамнез отягощен: дедушка по линии отца – иранец, на протяжении всей жизни периодически отмечал желтушность кожи, боли в костях.

Получены следующие результаты лабораторных исследований.

Общий анализ крови (ОАК): гемоглобин – 100 г/л, эритроциты – $3,1 \cdot 10^{12}$ /л, ретикулоциты – 48%, анизоцитоз, пойкилоцитоз, микросфероцитоз; лейкоциты – $9,4 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 51%, лимфоциты – 41%, моноциты – 6%, эозинофилы – 1%; тромбоциты – $337 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 3 мм. Выявлена анемия с ретикулоцитозом, нарушением морфологии эритроцитов.

Общий анализ мочи: цвет – светло-желтый, удельный вес – 1004, белок и глюкоза отсутствуют, лейкоциты – 4–6 в п/з, уробилин выявлен, билирубин отсутствует.

Биохимический анализ крови: общий белок – 70 г/л, общий билирубин – 280 мкмоль/л, непрямой билирубин – 263 мкмоль/л, АСТ – 25,43 Ед/л, АЛТ – 9,43 Ед/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 780 Ед/л (норма – 100–340 Ед/л, один из маркеров гемолиза).

На УЗИ ОБП селезенка и печень увеличены, структура однородная, сосудистый рисунок сохранен, желчный пузырь – без особенностей.

В данном случае на основании анамнеза (желтуха не нарастала в динамике), осмотра (лимонно-желтый оттенок желтухи, гепатоспленомегалия, нормальный цвет мочи и стула), лабораторных исследований

(анемия с анизоцитозом, пойкилоцитозом, микрофероцитозом и ретикулоцитозом; нормальный уровень трансаминаз, повышенный уровень ЛДГ) и УЗИ ОБП (гепатоспленомегалия без нарушения структуры) можно установить **гемолитическую желтуху**, а нозологический диагноз – **наследственная эритроцитарная мембранопатия**.

В связи с этим была назначена консультация гематолога с определением осмотической резистентности эритроцитов, которая оказалась снижена на 27%. Заключительный диагноз: «**Анемия Минковского–Шоффара**», которая относится к группе наследственных эритроцитарных мембранопатий.

Клинический случай № 2

Девочка М., 23 дня, желтушные кожа и слизистые оболочки (рис. 2). Из анамнеза известно, что беременность I, роды I, физиологические, срочные. Родилась без признаков асфиксии, масса тела при рождении – 3400 г, рост – 51 см. Ранний неонатальный период прошел без особенностей, на 4-е сутки была выписана из роддома в удовлетворительном состоянии. Находится на грудном вскармливании. Желтушность появилась на 5-е сутки и с тех пор постоянно нарастала. Наблюдалась динамика и в оттенке желтухи: из изначально желтой стала зеленоватой. Фекалии становились светлее, а моча темнела.

При объективном исследовании: кожа и слизистые оболочки желто-зеленого цвета, легкие и сердце – без особенностей; печень на 2,5 см выступает из-под реберной дуги, селезенка не пальпируется, стул обесцвечен, моча темного цвета.

Лабораторные исследования: ОАК: гемоглобин – 164 г/л, эритроциты – $5,2 \cdot 10^{12}$ /л; лейкоциты – $8,4 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 52%, лимфоциты – 40%, моноциты – 5%, эозинофилы – 2%; тромбоциты – $334 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 5 мм.

Биохимический анализ крови: общий билирубин – 185,3 мкмоль/л, непрямой билирубин – 98,6 мкмоль/л, прямой билирубин – 86,7 мкмоль/л, АсТ – 30 Ед/л, АлТ – 26 Ед/л, ЩФ – 16 Ед/л (норма – 2–5 Ед/л), ГГТ – 148 Ед/л (норма – 10–66 Ед/л), тимоловая проба – 4 Ед, общий белок – 66,8 г/л.

При проведении визуализационных методов исследования на **УЗИ ОБП** печень увеличена преимущественно за счет левой доли, край печени закруглен, структура неоднородная, уплотненная, желчный



Рис. 2. Девочка М., 23 дня

пузырь определяется в виде тяжа, общий желчный проток не выявляется; на **гепатобилиарной сцинтиграфии** – признаки атрезии желчных протоков.

У данного ребенка признаки **подпеченочной желтухи**, а нозологически – **атрезии желчевыводящих путей**.

Таким образом, врач, зная простые критерии различных типов желтух, не ошибется в их определении, назначит соответствующие дополнительные методы обследования и, если необходимо, лечение.

Следующий мастер-класс – «Кетонурия у детей: что должен знать врач первого контакта?» – провела детский гастроэнтеролог, канд. мед. наук Татьяна Николаевна Гнатенко.

Ацетон-, или кетонурический, синдром – распространенная патология детского возраста, которая может быть как проявлением тяжелой соматической патологии, так и осложнением течения функциональных, соматических, метаболических или инфекционных заболеваний. Иногда это состояние может требовать стационарного лечения для проведения интенсивной терапии и иметь рецидивирующее течение.

Говоря о нозологии, кетонурия может встречаться при целом ряде синдромов: ацетонемический синдром, ацетонемическая рвота, недиабетический кетоацидоз, абдоминальная эпилепсия, синдром циклической ацетонемической рвоты, синдром циклической рвоты и ряд других. Поэтому для предварительного диагноза корректнее всего использовать:

- R10–R19. Симптомы и признаки, относящиеся к системе пищеварения и брюшной полости: R11 – тошнота и рвота, в том числе R11.0 – рвота, и R11.15 – синдром циклической рвоты, не связанной с мигренью.
- E15–E16. Другие нарушения регуляции глюкозы и внутренней секреции поджелудочной железы: Гипогликемия неуточненная (в том числе и кетотическая гипогликемия) – в случаях, когда лабораторно подтверждена гипогликемия.
- R80–R82. Отклонения от нормы, выявленные при исследовании мочи, при отсутствии диагноза: R82.4 – Ацетонурия (кетонурия) – в случаях, когда симптомы отсутствуют.

Диагноз «Нервно-артритический диатез» уже устарел и не должен использоваться, потому что конституционные особенности, которые еще не являются патологией, не требуют лечения сами по себе. Дети с рецидивирующими недиабетическими кетонемиями могут иметь ряд конституционных особенностей, к которым относятся:

- повышенная возбудимость и быстрое истощение нервной системы, высокая тревожность;
- энзимдефицитные состояния, которые характеризуются недостаточностью ферментов печени (глюкозо-6-фосфатазы, гипоксантингуанинфосфорибозилпирофосфатсинтетазы, алкогольдегидрогеназы), сниженной активностью системы цитохромов P450 и низкой ацетилирующей способностью ацетил-Ко-А;

- нарушение эндокринной регуляции;
- нарушение механизмов реутилизации молочной и мочевой кислоты, склонность к гиперурикемии и салурии;
- лабильность жирового и углеводного обмена;
- высокий интеллектуальный потенциал;
- возможно формирование акцентуаций личности;
- риск формирования алкогольной зависимости;
- риск формирования метаболических патологий.

Кетонурический синдром – совокупность симптомов, которые обусловлены повышением содержания в сыворотке крови/моче кетоновых тел (ацетона, ацетоуксусной и β-оксимасляной кислоты) – продуктов неполного окисления или распада жирных кислот и/или кетогенных аминокислот. Триггером развития кетогенеза является абсолютный или относительный дефицит углеводов и/или повышение уровня кетогенных аминокислот и жирных кислот при обеспечении энергетических потребностей организма.

В норме уровень кетоновых тел в крови очень низкий, а в моче их не должно быть совсем. Когда же концентрация кетоновых тел превышает метаболические возможности печени, развивается кетонемия и кетонурия с метаболическим ацидозом, вазоконстрикцией, гиповолемией, гипокапнией и гипогликемией.

Кетонемический синдром не является отдельным заболеванием. Он может быть как идиопатическим, так и вторичного генеза на фоне другой патологии. **Идиопатический ацетонурический синдром** выявляют у 4–6% детей в возрасте 1–13 лет. Причем за последние 10 лет его частота возросла в 5 раз. Дети в этом возрасте более склонны к кетонуриям из-за меньших запасов гликогена в печени, более высокого уровня метаболизма и менее интенсивной утилизации кетоновых тел.

Кетоацидоз вторичного генеза возникает при декомпенсации сахарного диабета (СД), гликогенозах, органических аминокислотуриях, инфекционном токсикозе, черепно-мозговых травмах или опухолях головного мозга, болезни Иценко–Кушинга, гемолитической анемии и других патологиях.

Клиническими признаками кетонурии являются:

- гиподинамия, выраженная слабость, сонливость;
- рвота, чаще многократная, стойкая тошнота, отсутствие аппетита;
- запах ацетона изо рта (запах «прелых яблок»);
- абдоминальный болевой синдром спастического характера, запор;
- возможны гемодинамические нарушения (снижение артериального давления, ослабление сердечных тонов, тахикардия);
- в тяжелых случаях возможно развитие кетоацидотической комы.

К основным лабораторным исследованиям относятся:

- экспресс-тест на кетоновые тела в моче;
- общий анализ крови с лейкоцитарной формулой;
- общий анализ мочи с определением кетоновых тел;
- определение глюкозы крови.

Этих четырех анализов должно хватить для дифференциальной диагностики причины кетонурии: возникла ли она вследствие нарушения углеводного обмена, инфекции или это функциональное нарушение. К дополнительным методам обследования относят биохимический анализ крови (общий белок, альбумины, глобулины, общий билирубин и его фракции, мочевины, мочевая кислота, АлТ, АсТ, ЩФ, ГГТ, кетоновые тела), копрограмму и другие необходимые для дифференциальной диагностики методы.

Необходимо помнить, что экспресс-тест на кетоновые тела в моче имеет ряд ограничений. Он является непрямым методом определения кетонемии, определяет только уровень ацетоацетата, и срок годности тест-полосок после открытия упаковки у разных производителей составляет от 1 до 6 мес. На последнее необходимо обращать внимание родителей детей с рецидивирующими кетонуриями.

Дифференциальную диагностику идиопатического ацетонемического синдрома проводят с:

- острыми кишечными инфекциями, острой интоксикацией;
- острой хирургической патологией (аппендицит, панкреатит, холецистит);
- заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ; язвенная болезнь желудка, воспалительные заболевания кишечника);
- аномалиями ЖКТ (мальротация, болезнь Гиршпрунга);
- болезнями почек (нефролитиаз, гидронефроз, инфекции);
- эндокринологическими патологиями (СД, гиперинсулинизм, тиреотоксикоз, недостаточность надпочечников);
- неврологическими расстройствами (опухоль, эпилепсия, мигрень);
- заболеваниями обмена веществ (острая интермиттирующая порфирия, органическая аминокислотурия, митохондриальные болезни);
- психическими расстройствами (синдром Мюнхгаузена, депрессия, булимия);
- другими (синдром циклической рвоты, побочное действие лекарств, у девочек-подростков стоит исключить ранний токсикоз беременных).

В первую очередь надо иметь настороженность по поводу манифестации СД I типа. У 70% детей СД I типа выявляют уже на этапе кетоацидоза, требующего интенсивной терапии. Поэтому, если симптомы кетонурии возникли у ребенка впервые, необходимо обратить внимание на классические симптомы СД: полидипсию, полиурию и полифагию. Для этого надо обязательно спросить у родителей, наблюдались ли у ребенка за последние 1–2 нед (период манифестации СД I типа):

- выраженная постоянная жажда, встает ли он пить ночью;
- повышенный аппетит;
- похудение;
- мочеиспускание чаще, чем обычно.

Если на все или на часть этих вопросов получен положительный ответ, необходимо срочное дообследование.

Дифференциальная диагностика рецидивирующих кетонемий проводится с митохондриальными болезнями, метаболическими заболеваниями и синдромом циклической рвоты (СЦР).

Дифференциальную диагностику рецидивирующих кетонемий необходимо проводить с митохондриальными болезнями. Особенно внимательно рассмотреть возможность этой врожденной патологии стоит у детей с задержкой психомоторного развития, расстройством аутистического спектра и миопатией неясного генеза. У этих детей распространенность митохондриальных болезней 15/100 при распространенности в общей популяции 1/8000.

К характерным клиническим проявлениям митохондриальных болезней относят:

- миопатический синдром (мышечная слабость, гипотония, миалгия);
- поражение ЦНС/ПНС (нейросенсорная глухота, атрофия зрительного нерва, птоз, нарушение психомоторного развития, судороги, атаксия, аутизм);
- поражение печени (прогрессирующая гепатомегалия, фиброз);
- эндокринные нарушения (задержка роста, гипогликемия).

Помочь заподозрить метаболические заболевания у детей с рецидивирующими кетонемиями могут следующие признаки (Гречанина О.Я., 2008):

- метаболические заболевания в семейном анамнезе;
- появление симптомов при изменениях в питании;
- сильное пристрастие или отвращение к определенным продуктам питания;
- задержка физического и/или умственного развития;
- судороги;
- необычный запах тела или выдыхаемого воздуха, необычный запах или цвет мочи;
- микро- или макроцефалия, нарушение мышечного тонуса;
- органомегалия;
- грубые черты лица, толстая кожа, ограниченность движений в суставах;
- икота, рвота;
- тяжелые погрелости;
- внезапные метаболические кризы.

Поставить заключительный диагноз таким детям в Украине могут в Центре метаболических заболеваний («ОХМАТДЕТ», г. Киев) и в Харьковском специализированном медико-генетическом центре.

Также кетоацидозом может сопровождаться СЦР. Согласно Римским критериям IV, СЦР – это

стереотипные, повторяющиеся эпизоды рвоты, которые длятся от нескольких часов до нескольких дней с бессимптомными интервалами от нескольких недель до нескольких месяцев и могут возникать как спорадически, так и через регулярные промежутки времени. Клиника всегда однотипна, в одно и то же время суток, с типичной аурой или всегда без нее. При СЦР часто возникает кетоацидоз, но он всегда вторичен и развивается из-за того, что ребенок длительное время не может есть.

Для постановки диагноза СЦР необходимо наличие всех 4 критериев:

- ≥ 2 эпизодов интенсивной постоянной тошноты и пароксизмов рвоты продолжительностью от нескольких часов до дней на протяжении 6 мес;
- эпизоды стереотипны у каждого пациента;
- эпизоды разделяют недели/месяцы с возвращением к исходному состоянию здоровья между приступами;
- симптомы нельзя отнести к другим заболеваниям после соответствующего обследования (диагноз исключения).

Для медикаментозного лечения СЦР, в случае, когда он существенно влияет на качество жизни ребенка, применяют ципрогептадин (дети < 5 лет) и amitriptilin (дети > 5 лет), а для профилактики эпизодов – пропранолол. Также прибегают к альтернативным методам: акупунктуре и когнитивной поведенческой терапии, которая помогает контролировать симптомы. В лечении острого эпизода важна и адекватная регидратация.

Лечение недиабетической кетонемии/кетонурии включает три составляющих:

- диета с легкоусвояемой углеводной пищей, например, BRAT (bananas, rice, applesauce, toast – бананы, рис, яблочное пюре и тосты из белого хлеба);
- регидратация (пероральная, а при необходимости – инфузионная);
- медикаментозная терапия в зависимости от клиники:
 - ◆ противорвотные препараты;
 - ◆ энтеросорбенты;
 - ◆ актопротекторы.

У детей при неукротимой рвоте для налаживания пероральной регидратации предпочтение отдается ондансетрону в дозе 0,1 мг/кг, но не больше 4 мг (в 1 мл – 2 мг). Применение метоклопрамида чревато экстрапирамидными нарушениями.

Регидратационная терапия

Отпаивать ребенка необходимо небольшими дозами (10–15 мл) с небольшими интервалами в 10–15 мин. При легком обезвоживании приблизительный объем для пероральной регидратации (мл) в первые 4 ч рассчитывается по формуле: масса тела (кг) • 40. Суточный объем (мл) ≈

100–130 мл • масса тела (кг). 50%–70% от этого объема должны составлять растворы пероральных регидратационных солей (ПРС), которые желательно чередовать с негазированной минеральной щелочной водой, холодным чаем с лимоном и компотом из сухофруктов.

При средней степени обезвоживания объем для пероральной регидратации (мл) в первые 4 ч рассчитывается по формуле: масса тела (кг) • 75, а суточный объем (мл) ≈ 150–200 мл • масса тела (кг), при необходимости – комбинировать пероральную регидратацию с инфузионной. При тяжелом течении ацетонемического синдрома тактика ведения как при СЦР с инфузионной терапией в условиях стационара.

После улучшения состояния, что обычно происходит на 3–5-й день, рекомендуется расширить диету, придерживаясь принципа гипокетогенности с учетом типа кристаллурии (табл. 3). Из рациона исключают кетогенные продукты: мясные, костные, рыбные бульоны, мясо молодых животных и птицы, субпродукты, модифицированные продукты (сублимированные и трансгенные). Индивидуальная гипокетогенная коррекция обязательна у детей с солевыми нарушениями (кристаллуриями). Интенсивный водный режим продолжается до стойкого исчезновения кетонурии.

Детей с часто рецидивирующими кетоацидозами (> 2–3 раз в год) необходимо направлять для дополнительного обследования к гастроэнтерологу, эндокринологу, невропатологу, нефрологу и генетику.

Для закрепления диагностических навыков рассмотрим следующие клинические случаи.

Клинический случай № 1

Девочка, 4 года, болеет третьи сутки. **Анамнез болезни:** болезнь началась остро со слабости, сухости во рту, повышения температуры тела до 37,1 °С. Мама самостоятельно определила уровень кетонов в моче с помощью тест-полоски – «++++». После этого проводилась регидратационная терапия

раствором аргинина-бетаина, регидроном. Девочка пила очень много, но состояние ухудшалось: стала вялой, сонной, жаловалась на боль в животе, кетонурия сохранялась на уровне «++++». Последнюю неделю девочка жаловалась на зуд кожи, пила намного больше обычного и даже вставала ночью, чтобы попить. При объективном исследовании катаральных явлений не выявлено, дефекация без особенностей.

В этом случае полиурия и полидипсия при ухудшении состояния, несмотря на адекватную регидратацию, говорят о манифестации СД I типа.

Клинический случай № 2

Девочка, 3 года, болеет первый день. **Из анамнеза:** накануне вечером долго гуляла во дворе, много двигалась, вернулась домой поздно и, не ужиная, легла спать. Наутро появились жалобы на тошноту, рвота, слабость. С помощью экспресс-теста выявлена кетонурия на уровне «++++». Около полугода назад у ребенка была кетонурия на фоне ротавирусной инфекции. Мама дала ребенку сладкий чай, состояние улучшилось.

При объективном осмотре: температура тела – 36,9 °С, состояние ближе к удовлетворительному, катаральных проявлений не выявлено, испражнения без особенностей.

В этом клиническом случае наиболее вероятно идиопатическая кетотическая гипогликемия, возникшая из-за истощения запасов гликогена в печени на фоне повышенной физической активности и пропуска приема пищи.

Клинический случай № 3

Мальчик, 4 года, болеет 3-й день. Заболел остро с трехкратной рвотой, болью в животе утром натощак и повышением температуры тела до 38,5 °С. В тот же день был осмотрен педиатром, поставившим диагноз «Острый гастрит» и назначившим лечение: сорбенты, диета. На 2-е сутки боль в животе сохранялась, рвоты уже не было, однократно – неоформленный стул, отсутствие аппе-

Таблица 3. Гипокетогенная диета в зависимости от типа кристаллурии

Тип	Разрешено	Ограничено	Запрещено
Оксалурия	Брюссельская, цветная и белокачанная капуста, огурцы, горох, картофель, абрикосы, бананы, бахчевые, груши, тыква, все виды круп, белый хлеб, растительное масло	Морковь, зеленая фасоль, лук, помидоры, цикорий, крепкий чай, говядина, куриное мясо, заливные блюда, печень, треска, смородина, редис	Шоколад, свекла, сельдерей, шпинат, щавель, ревень, петрушка, бульоны
Уратурия	Брюссельская, цветная и белокачанная капуста, картофель, крупы (гречневая, овсяная, пшено, рис), фрукты, курага, чернослив, морская капуста, пшеничные отруби, пшеничный и ржаной хлеб из муки грубого помола, сливочное и растительное масло, в первой половине дня: нежирное отварное мясо и рыба 3 раза в нед, молочные продукты	Горох, бобы, мясо птицы	Крепкий чай, какао, кофе, шоколад, сардины, печень, чечевица, свинина, субпродукты, жирное или молодое мясо, мясные и рыбные бульоны
Фосфатурия	Рис, манная крупа, макароны, мука высшего и первого сорта, капуста, морковь, огурцы, свекла, помидоры, абрикосы, груши, сливы, арбуз, клубника, вишни, сливочное и растительное масло	Говядина, свинина, ливерная колбаса, яйца, кукурузная крупа, мука второго сорта, молоко, сметана	Сыр, творог, говяжья печень, мясо курицы, рыба, икра, фасоль, горох, шоколад, овсяная и перловая крупа, пшено

тата, поэтому практически ничего не ел. Был сделан общий анализ крови (незначительный лимфоцитоз) и общий анализ мочи (без изменений), осмотрен хирургом (хирургическая патология исключена). На 3-и сутки опять появилась многократная рвота, слабость и вялость, температура тела – 37,8 °С.

В данном случае острая кишечная инфекция на третий день осложнилась кетонемией на фоне интоксикации и двухдневного голодания.

Клинический случай № 4

Мальчик, 2 года. Родители обратились к педиатру с жалобами на регулярные (почти каждый месяц на протяжении года) эпизоды вялости, снижения аппетита, иногда – рвоты, неприятного запаха изо рта. В моче неоднократно определялись кетоновые тела на уровне «+» – «++».

На УЗИ ОБП: умеренная гепатомегалия с реактивными изменениями в печени. Ребенок наблюдается у невролога по поводу задержки психомоторного развития и судорожного синдрома, который не отвечал на противоэпилептическую

терапию. Месяц назад возникло резкое ухудшение состояния на фоне приема антибиотиков по поводу инфекции мочевыводящих путей: появилась сильная вялость, многократная рвота, требовавшая инфузионной регидратации, вдвое повышался уровень АЛТ, АСТ.

Учитывая цикличность течения заболевания, поражение ЦНС и печени (гепатомегалия, повышение уровня трансаминаз), ребенку показана консультация детского врача-генетика.

Таким образом, причиной кетонемии/кетонурии у детей могут являться разные заболевания и состояния, что требует дифференциального подхода на этапе постановки диагноза и лечения. Купирование криза основывается на адекватной регидратации, устранении глюкозодефицитного состояния и патогенетически обусловленных препаратов. При этом крайне важно избегать полипрагмазии, особенно назначения препаратов, которые метаболизируются в печени.

Подготовила Татьяна Потехина

Загальна методика клінічного обстеження здорових і хворих дітей різного віку



Ю.В. Марушко



Т.В. Марушко

Ю.В. Марушко¹, д-р мед. наук, професор, **Т.В. Гищак**¹, д-р мед. наук, професор, **С.А. Пісоцька**², канд. мед. наук, доцент, **Т.В. Марушко**³, д-р мед. наук, професор

¹ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ,

² ПВНЗ «Київський медичний університет»,

³ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

В цьому році виходить друком 5-те видання навчального посібника «Клінічне обстеження та семіотика уражень органів і систем у дітей». З цього приводу ми починаємо серію публікацій його окремих глав. Посібник призначений для самостійної роботи слухачів циклів підвищення кваліфікації, студентів та інтернів клінічного обстеження дітей і засвоєння окремих медичних маніпуляцій. В посібнику наводиться методика обстеження і основні симптоми ураження різних органів та систем, вікові особливості становлення окремих функцій дитячого організму.

Для встановлення діагнозу захворювання, оцінювання психічного та фізичного розвитку дитини застосовують клінічні й параклінічні (лабораторні, рентгенологічні, інструментальні, ультразвукові й інші) методи обстеження. Клінічні методи поділяють на суб'єктивні і об'єктивні.

До суб'єктивних належать: скарги хворого чи його батьків із приводу стану дитини, анамнез відповідного захворювання (*anamnesis morbi*) та анамнез життя дитини (*anamnesis vitae*). Об'єктивними методами клінічного обстеження є огляд дитини, пальпація, перкусія й аускультация.

Особливість методики клінічного обстеження дитини полягає в тому, що дитина раннього віку, по-перше, не скаже, що в неї болить; по-друге,

потрібно, щоби вона дозволила себе оглянути. Тому перед обстеженням потрібно налагодити контакт із дитиною, аби вона не злякалася. Діти інтуїтивно краще, ніж дорослі, відчують нещире, недобррозичливе ставлення до себе, тому довіряють і дозволяють себе оглянути не всім, особливо це стосується маленьких і хворих дітей.

Опитування

Лікар-педіатр або сімейний лікар повинен бути ввічливим, обличчя лікаря має бути усміхненим, руки – чисті, теплі. Опитування слід проводити спокійно, не квапитися, чемно спрямовувати розповідь дитини чи батьків у належному напрямку. Іноді обстеження супроводжується елементами гри. Приміщення, де обсте-

жується дитина, повинно бути теплим, добре освітленим.

Спочатку знайомляться з дитиною. Цікавляться ім'ям та прізвиськом дитини, віком, адресою, де навчається або виховується дитина. Так збираються паспортні дані.

Наступне ретельне опитування хворого чи його батьків має важливе значення для розпізнавання характеру захворювання. Вважається, що ретельне опитування – вже половина діагнозу.

Скарги хворого

Аналізуючи скарги ми отримуємо відомості про ті чи ті відчуття і переживання, тобто ознайомлюємося з суб'єктивними ознаками хвороби.

Анамнез

Анамнез – це сукупність даних про теперішню хворобу (*anamnesis morbi*) і життя дитини (*anamnesis vitae*). Що менший вік дитини, то ретельніше, з усіма деталями, збирається анамнез життя.

Анамнез хвороби

Під час збору анамнезу хвороби лікар повинен від хворої дитини або її батьків отримати таку інформацію: як і коли розпочалося захворювання; яким був перебіг захворювання до моменту обстеження; як дитину лікували (ліки, їх дози, тривалість лікування, отриманий ефект); як дитина почуває себе на момент обстеження.

Анамнез життя

Акушерський анамнез складається з наступних питань:

- від якої за рахунком вагітності та пологів народилася дитина;
- перебіг вагітності (токсикоз вагітності, хвороби матері) і пологів (пологова травма, асфіксія тощо);
- народилася дитина в означений термін чи достроково, з якою масою, довжиною тіла;
- оцінка за шкалою Апгар при народженні дитини.

На першому році життя важливе значення має інформація стосовно режиму годування, тривалості природного вигодовування, термінів введення продуктів і страв прикорму. Під час опитування потрібно з'ясувати темпи збільшення масо-ростових показників і основні ознаки психомоторного розвитку (коли дитина розпочала тримати голівку, впізнавати матір, повертатися на бік, на живіт, сидіти, стояти, ходити, говорити певні слова тощо).

Висвітлюється питання перенесених захворювань (як часто хворіє дитина на респіраторні захворювання, чи були травми, операції, чи є хронічні захворювання, чи перебуває дитина на диспансерному обліку).

Алергологічний анамнез складається з виявлення у дитини та її родичів алергічних проявів: коли і на що (харчова, медикаментозна алергія); частота й час виникнення; результати лікування.

Під час збирання **епідеміологічного анамнезу** з'ясовують наявність контакту дитини з інфекційними хворими за останні три тижні. Окремо необхідно спитати, чи не було порушень випорожнень у дитини і членів сім'ї за цей час.

Також від батьків отримують інформацію про проведені дитині профілактичні щеплення, їх перенесення, результати останньої реакції Манту (при відхиленні від норми з'ясовують динаміку реакції Манту протягом декількох років).

Спадковий і сімейний анамнез з'ясовують для виявлення патології у батьків і найближчих родичів. З'ясовують вік батьків, їхню професію, кількість дітей у сім'ї, стан здоров'я батьків і родичів. Потрібно спитати, чи нема у сім'ї хворих на туберкульоз, спадкові й інші захворювання. Цей анамнез відіграє важливу роль у визначенні необхідності у медико-генетичному консультуванні для профілактики спадкових хвороб.

Соціальний анамнез висвітлює соціально-економічні і житлові умови сім'ї.

Наприкінці збирання анамнезу життя у лікаря формується враження про преморбідний фон – стан здоров'я і умови життя дитини до теперішнього захворювання. На преморбідний фон впливають: багатоплідна вагітність, недоношеність дитини, пологова травма, токсикоз у матері під час вагітності, резус- або АВ0-конфлікти, вроджені вади, часті захворювання дитини, штучне вигодовування, незадовільні матеріально-побутові умови тощо.

Об'єктивне дослідження

Огляд

Об'єктивне дослідження розпочинається із загального огляду дитини. Після цього, відповідно, проводиться огляд щодо певних органів і систем дитини.

Діти перших 4–5 міс загалом байдуже ставляться до чужих осіб, більш лякливі діти з другого півріччя. Якщо дитина спить, перший загальний огляд потрібно провести не порушуючи її сну. Коли ж дитина не спить під час огляду, необхідно непомітно придивлятися до дитини. Це робиться під час збирання анамнестичних даних. Ніколи не потрібно відразу ж роздягати дитину без попереднього загального огляду.

Під час загального огляду оцінюють **положення тіла дитини** (активне, вимушене чи пасивне). Активним положення є тоді, коли дитина самостійно сідає, рухається, повертається на бік, встає. Вимушене – хворий приймає певну позу для полегшення власного стану (положення може бути напівсидяче, сидяче, дитина може лежати на хворому боці та ін.). Пасивне – хворий нерухомий, не в змозі самостійно змінити позу (параліч, тяжкі травми, непритомність).

У перші 3–4 міс життя через фізіологічну гіпертонію м'язів дитина лежить у ліжку із зігнутими руками й ніжками, з другого півріччя – обирає вільну позу.

Стан свідомості

Завжди необхідно звертати увагу на вираз обличчя й очей обстежуваної дитини. Здорова дитина раннього віку зазвичай перебуває в доброму гуморі, жваво цікавиться навколишнім середовищем. Хвора дитина може бути у свідомості або в стані непритомності. Виокремлюють ясну свідомість, сплутану, у вигляді ступору, сопору. За втрати свідомості настає кома.

За плутої свідомості (обнубіляція) дитина на запитання відповідає із запізненням, повільно, але розумно.

У стані ступору (сомноленція, сонливість) хвора дитина перебуває ніби в оціпенінні, із якого її можна вивести на нетривалий час тормошінням, гучним окликом, водночас вона відповідає на запитання несвідомо.

При сопорі хворий у напівсні, не реагує на зовнішнє середовище, на запитання не відповідає, але рефлекси збережені.

Кома – повне пригнічення функцій центральної нервової системи, втрата свідомості, рефлекси і чутливість утрачені.

Порушення свідомості може бути нетривалим або тривалим. Нетривале порушення свідомості пов'язане з тимчасовим розладом мозкового кровообігу, запамороченням тощо. Тривале порушення свідомості є наслідком значного ушкодження центральної нервової системи (наприклад, крововилив у мозок, тяжка інтоксикація).

Загальний стан дитини

Слід зауважити, що хорошим загальний стан може бути лише у здорових дітей. У хворих розрізняють: задовільний, середньої тяжкості, тяжкий, надзвичайно тяжкий стани.

Під час огляду можна помітити, чи є вроджені або набуті дефекти, такі як косоокість, параліч лицьового нерва, опущення (птоз) верхньої повіки, ністагм.

В'ялий, ніби втомлений вираз обличчя, утруднене носове дихання, напіввідкритий рот характерні для аденоїдного обличчя у дітей з постійними

запаленнями носогорла, з аденоїдними розростаннями.

За лихоманки у дитини очі блищать, дитина збуджена, щоки червоні. При зневодненні, а малі діти легко зневоднюються, очі западають, ніс загострюється, губи сухі, западає велике тім'ячко.

Порушення реакції зіниць на світло буває у разі коми, при тяжкому неврологічному захворюванні. Знижений тонус очних яблук – при гіперглікемічній комі. Жовте забарвлення склер – при ураженні печінки.

При деяких захворюваннях у дитини можуть спостерігатися судоми (клонічні, тонічні, тоніко-клонічні). Загальні тоніко-клонічні судоми, які виникають без лихоманки і з втратою свідомості, найчастіше спостерігають при захворюванні на епілепсію. Для таких судом характерним є піна біля рота, прикушування язика, мимовільне сечовипускання і дефекація. У маленьких дітей можуть бути фебрильні судоми та судоми при спазмофільї. Судоми, які розпочинаються з однієї групи м'язів і поступово набувають загального характеру, бувають при вогнищевих органічних ушкодженнях головного мозку (пухлина, кіста). Менінгіт, енцефаліт, менінгоенцефаліт також супроводжуються судомами.

Ціаноз рук, наявність симптому «барабаних паличок» (потовщень нігтьових фаланг пальців рук) засвідчують про застійні явища в малому колі кровообігу. Видима пульсація шийних судин властива недостатності аортальних клапанів.

Оцінюють колір шкіри, наявність висипу, крововиливів на шкірі, розподіл підшкірно-жирового шару, поставу дитини, чи є задишка, деформація грудної клітки, хребта, кінцівок тощо.

Детальніше огляд одночасно з іншими компонентами клінічного об'єктивного дослідження (пальпацією, перкусією й аускультацією) проводиться при дослідженні певних органів і систем.

Продовження – у наступному номері

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК



Шановні читачі! Оформити передплату на наше видання ви можете у будь-якому відділенні зв'язку за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я України. Медицина».

Передплатний індекс – 37812

Журнал видається 4 рази на рік + збірник клінічних рекомендацій

Вартість річної передплати – 380 грн.

На півріччя – 190 грн.

Реквізити:

ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія.

Інфектологія.», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123

ЄДРПОУ 38391854. П/р UA 463510050000026003636466100

в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005.

Відділ передплати:

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123

тел./факс: (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com

Діагностика

Доказова медицина

лікування та профілактика
захворювань у дітей
і підлітків

Рекомендації

Огляди

Коментарі фахівців

Зарубіжний досвід

Увага! При оформленні передплати через редакцію обов'язково надішліть копію квитанції і зазначте адресу, на яку ви бажаєте отримувати журнал.

ДИТЯЧИЙ Лікар

видання для лікаря-практика

ШАНОВНІ ЧИТАЧІ!

Вартість річної передплати на 2021 р.

380,00 грн.

ДЛЯ РЕДАКЦІЙНОЇ ПЕРЕДПЛАТИ ВИДАННЯ НЕОБХІДНО:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати вибране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- надіслати адресу доставки **зручним для вас способом:**
 - ✓ тел./факс відділу передплати: +380(44) 364-40-28;
 - ✓ поштою: Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123
 - ✓ електронною поштою: podpiska@health-ua.com.

Увага! Передплата дійсна лише після того, як до редакції надійде копія оплаченої квитанції.



ПОВІДОМЛЕННЯ

Отримувач платежу: **ТОВ «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»**

Код ЄДРПОУ **38391854** П/р **UA 463510050000026003636466100**

Банк отримувача: ПАТ «УкрСиббанк»

МФО: 351005

Платник: _____ П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на журнал «Дитячий лікар» (передплатний індекс – 37812)	12 місяців (2021 р.)	380,00

Касир

Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20___ р.

КВИТАНЦЯ

Отримувач платежу: **ТОВ «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»**

Код ЄДРПОУ **38391854** П/р **UA 463510050000026003636466100**

Банк отримувача: ПАТ «УкрСиббанк»

МФО: 351005

Платник: _____ П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на журнал «Дитячий лікар» (передплатний індекс – 37812)	12 місяців (2021 р.)	380,00

Касир

Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20___ р.