

**СКЛАДНИЙ ПАЦІЄНТ В ПЕДІАТРІЇ.
КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ**

Навчальний посібник

За редакцією Г. С. Сенаторової

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет

СКЛАДНИЙ ПАЦІЄНТ В ПЕДІАТРІЇ.
КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Навчальний посібник

За редакцією Г. С. Сенаторової

Харків
ХНМУ
2024

Авторський колектив

Бекетова Г.В., Волосовець О.П., Охотнікова О.М., Вакуленко Л.І., Волосовець А.О., Крючко Т.О., Макеєва Н.І., Фролова Т.В., Похилько В.І., Цвіренко С.М., Кривоустов С.П., Волосовець Т.М., Дорошенко О.М., Кузьменко А.Я., Прохорова М.П., Годованець Ю.Д., Ошлянська О.А., Шарікадзе О.В., Сенаторова Г.С., Ріга О.О., Бабінцева А.Г., Кіхтенко О.В., Солдатова О.В., Горячева І.П., Різник А.В., Кривоустова М.В., Логінова І.О., Шевцова Т.І., Черній О.Ф., Ткаченко Ю.С., Юнакова Н.М., Каруліна Ю.В., Баликіна Н.В., Крамарева О.Г., Яцульчак А.М., Несіна І.М., Дзюба О.Л., Іорданова С.В., Купкіна А.В., Ластівка І.В., Анцупова В.В., Ярова К.К., Макаренко Р.І., Фуртас О.М., Мозирська О.В., Слюсар Н.А., Іванова Т.П., Усова О.І., Ткачова Т.М., Кваченюк О.Г., Грищенко О.М., Арцимович А.Г., Яковлева Н.Ю., Дуда Л.В., Мараб'ян Р.В., Дрокіна В.М., Коновалова Н.М., Омельченко О.В., Орлова Н.В., Тесленко Т.О., Муратов Г.Р., Пушкар О.М., Долгарева С.Б., Башкірова Н.В., Стрелкова М.І., Чатикян К.Е., Сенаторова А.В., Аленіна І.С., Власенко О.В., Стенкова Н.Ф., Берус А.В., Хапченкова Д.С., Хоменко В.Є., Смець О.В., Чернявська Ю.І.,

Рецензенти

Аряєв М.Л. – чл.-кор. НАМН України, д-р мед. наук, проф. (Одеський національний медичний університет).

Богмат Л.Ф. – д-р мед. наук, проф. (ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків» НАМН України).

С 43 Складний пацієнт в педіатрії. Клінічні спостереження : навч. посіб. / за ред. Г.С. Сенаторової. Харків : ХНМУ, 2024. 268 с.

ISBN 978-966-2094-57-2

У навчальному посібнику висвітлено: сучасні уявлення про етіологію та патогенез окремих нозологічних форм, діагностику та підходи до лікування дітей з кардіологічною, ендокринологічною, гастроентерологічною, гематологічною, пульмонологічною та імунологічною патологією на сучасному етапі. Особливу увагу приділено проведенню диференційної діагностики складних клінічних випадків, підходам до призначення як медикаментозних засобів, так і немедикаментозного лікування. Висвітлені питання динамічного спостереження, реабілітації, вакцинації та фізичної активності педіатричних пацієнтів.

Навчальний посібник призначений для здобувачів 2-го рівня вищої освіти, 5-го та 6-го курсів вищих медичних закладів освіти, лікарів-інтернів, педіатрів, лікарів загальної практики – сімейної медицини.

УДК 616-053.2-052-036(075.8)

© Харківський національний медичний університет, 2024

ISBN 978-966-2094-57-2

© Авторський колектив, 2024

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА (<i>Волосовець О.П.</i>)	5
ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ	7
Розділ 1. СКЛАДНИЙ ПАЦІЄНТ У ПРАКТИЦІ ДИТЯЧОГО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГА	11
1.1. Клінічний випадок пізньої діагностики целиакиї у підлітка (<i>Бекетова Г.В., Солдатова О.В., Горячева І.П.</i>)	11
1.2. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба в педіатрії (<i>Каруліна Ю.В., Баликіна Н.В.</i>)	23
1.3. Клінічний випадок хвороби Крона (<i>Крючко Т.О., Несіна І.М.</i>)	29
1.4. Проблеми диференційної діагностики целиакиї та непереносимості глютену у дітей (<i>Сенаторова Г.С., Омельченко О.В., Тесленко Т.О., Муратов Г.Р., Орлова Н.В., Чатикян К.Е.</i>)	41
Розділ 2. СКЛАДНИЙ ПАЦІЄНТ У ПРАКТИЦІ ДИТЯЧОГО ПУЛЬМОНОЛОГА, АЛЕРГОЛОГА, ІМУНОЛОГА	50
2.1. Визначення причинно-значущого алергену для персоналізованої терапії дитини з бронхіальною астмою (<i>Волосовець О.П., Кривоустов С.П., Кривоустова М.В.</i>)	50
2.2. Клінічний випадок розвитку кандидозного стоматиту у дитини на тлі ВІЛ-інфекції (<i>Волосовець Т.М., Дорошенко О.М., Юнакова Н.М.</i>)	55
2.3. Персоналізована терапія бронхіальної астми для дитини з надлишковою масою тіла (<i>Купкіна А.В., Прохорова М.П., Волосовець О.П., Кривоустов С.П.</i>)	59
2.4. Віддалені наслідки перенесеного у дитинстві токсичного епідермального некролізу (синдрому Лайслла) (<i>Охотнікова О.М., Ткачова Т.М., Шарікадзе О.В., Ошлянська О.А., Усова О.І., Яковлева Н.Ю., Дуда Л.В.</i>)	65
2.5. Перебіг дефіциту альфа-1-антитрипсину у дітей (клінічні випадки) (<i>Стрелкова М.І., Сенаторова Г.С., Пушкар О.М., Башкірова Н.В., Долгарева С.Б.</i>)	80
2.6. Атипова пневмонія в педіатрії (<i>Хоменко В.Є., Волосовець О.П., Ємець О.В.</i>)	89
2.7. Випадок альтернативного лікування atopічного дерматиту (<i>Мозирська О.В., Слюсар Н.А.</i>)	97
2.8. Клінічний випадок нейробластоми у дитини грудного віку (<i>Фролова Т.В., Стенкова Н.Ф., Берус А.В.</i>)	101
Розділ 3. СКЛАДНИЙ ПАЦІЄНТ У ПРАКТИЦІ ДИТЯЧОГО КАРДІОЛОГА І РЕВМАТОЛОГА	105
3.1. Особливості сучасного перебігу гранулематозу з поліангіітом (гранулематозу Вегенера) у дітей на прикладі клінічного випадку у пацієнта підліткового віку (<i>Охотнікова О.М., Ткачова Т.М., Ошлянська О.А., Шарікадзе О.В., Усова О.І., Іванова Т.П., Арцимович А.Г., Грищенко О.М., Яковлева Н.Ю., Дуда Л.В.</i>)	105

3.2.	Коморбідність ювенільного ідіопатичного артриту і васкуліту (клініка, особливості лікування) (Кузьменко А.Я., Дзюба О.Л., Йорданова С.В.)	125
3.3.	Клінічне спостереження осифікуючого міозиту у дитини чотириох років (Сенаторова Г.С., Фролова Т.В., Сенаторова А.В., Кіхтенко О.В.)	129
3.4.	Клінічне спостереження вродженого міокардиту (Сенаторова Г.С., Аленіна І.С., Власенко О.В.)	135
3.5.	Синдром Маршала, або РФАРА-синдром (Халченкова Д.С.)	147
3.6.	Синдром Денді-Вокера (Халченкова Д.С.)	151
Розділ 4. СКЛАДНИЙ ПАЦІЄНТ У ПРАКТИЦІ НЕОНАТОЛОГА		154
4.1.	Недосконалий остеогенез III типу (Ластівка І.В., Бабінцева А.Г., Годованець Ю.Д., Анцупова В.В.)	154
4.2.	Центральний гіповентильційний синдром – «синдром прокляття Ундіни» (Крамарева О.Г., Яцульчак А.М., Волосовець А.О.)	162
Розділ 5. СКЛАДНИЙ ПАЦІЄНТ В ПРАКТИЦІ ДИТЯЧОГО ГЕМАТОЛОГА		172
5.1.	Випадок гемолітичної анемії Мінковського–Шоффара (Вакулєнко Л.І., Різник А.В.)	172
5.2.	Рідкісний випадок гематоми у дитини при народженні як ранній прояв гемофілії (Волосовець О.П., Логінова І.О., Шевцова Т.І., Черній О.Ф., Ткаченко Ю.С.)	188
5.3.	Геморагічний васкуліт (Ig A-васкуліт) у дитини з тяжким ураженням шлунково-кишкового тракту (Охотнікова О.М., Іванова Т.П., Ошлянська О.А., Усова О.І., Ткачова Т.М., Кваченюк О.Г., Грищенко О.М.)	196
Розділ 6. СКЛАДНИЙ ПАЦІЄНТ У ПРАКТИЦІ ДИТЯЧОГО НЕФРОЛОГА		208
6.1.	Клінічний випадок імунокісткової дисплазії Шимке з нефротичним синдромом, резистентним до стероїдів (Макєєва Н.І., Ярова К.К., Макаренко Р.І., Фуртас О.М.)	208
Розділ 7. СКЛАДНИЙ ПАЦІЄНТ В ПРАКТИЦІ ДИТЯЧОГО ЕНДОКРИНОЛОГА		223
7.1.	Клінічний випадок хронічної первинної надниркової недостатності (хвороби Аддісона) у дитини (Черняєвська Ю.І., Похилько В.І., Цвіренко С.М.)	223
Розділ 8. СКЛАДНИЙ ПАЦІЄНТ У ПАЛІАТИВНІЙ МЕДИЦИНІ		234
8.1.	Клінічне спостереження за дитиною з тяжким паралітичним синдромом, когнітивною недостатністю та застосуванням мультимодальної аналгезії (Ріга О.О., Мараб'ян Р.В., Дрокіна В.М., Коновалова Н.М., Орлова Н.В.)	234
ДОДАТОК 1. Тестові завдання для самоконтролю		244
ДОДАТОК 2. Відповіді до тестових завдань		262
АВТОРСЬКИЙ КОЛЕКТИВ		263

Моїм колегам, лікарям-педіатрам,
професорам України присвячується ...

Ганна Сенаторова

ПЕРЕДМОВА



Шановні Колеги! У вас в руках третій том системного навчального видання «Складний пацієнт в педіатрії», що синтезує в собі гармонію клінічного мислення кращих педіатричних шкіл країни та засад доказової медицини. У ньому представлені складні клінічні випадки у дітей, що потребують високого рівня мистецтва і діагностики від дитячого лікаря на базі сучасних знань і умінь. Кожен випадок коментується авторами, виходячи з певних літературних джерел та протоколів лікування.

Це видання буде корисним і молодим лікарям-початківцям і досвідченим професіоналам, оскільки воно знаходиться в одному з найважливіших трендів сучасної педіатрії: «Хворий – Джерело знань – Хворий». Саме на множині патологічних станів, що бачив і лікував лікар, базується його клінічне мислення та інтуїція. Саме на таких принципах будувала харківську педіатричну школу видатна українська вчена-педіатр, заслужений діяч науки і техніки України, професорка Приходько В.С. (1926–2012), учениця і послідовник якої – відома дитячий лікар, професорка Сенаторова Г.С. Вона підготувала цей посібник, залучаючи у професійне життя дитячих лікарів, впроваджуючи пріоритет постійної практичної підготовки та самоудосконалення.

Безумовно, триваюча війна та пандемія COVID-19 негативно вплинули на якість підготовки та підвищення кваліфікації дитячих і сімейних лікарів. Зазначені чинники також негативно вплинули і на стан здоров'я дитячого населення країни, що призвело до змін у перебігу відомих захворювань та поширення у дітей таких важких патологічних станів, як, наприклад, пневмонії на тлі коронавірусної інфекції, посттравматичний стресовий розлад, постковідні розлади тощо.

В Україні спостерігається прогресивне зменшення народжуваності та загальної чисельності дитячої популяції, що обумовлено війною, біженством та еміграцією значної кількості дітей та жінок. На жаль, зменшується також і кількість дитячих та сімейних лікарів, що збільшує навантаження та вимоги до лікарів, які продовжують надавати медичну допомогу дітям в Україні. Якість підготовки дитячого лікаря, сучасність

його знань на пряму впливають на якість надання медичної допомоги дітям. Все зазначене вимагає особливої уваги до практичної підготовки майбутніх лікарів та лікарів-інтернів, чому буде сприяти це багатопланове видання.

Важливо, що навчальний посібник відповідає сучасним робочим програмам викладання педіатричних дисциплін у закладах вищої медичної освіти на додипломному та післядипломному етапах. Представлені у ньому матеріали базуються на сучасних даних щодо етіології, патогенезу, діагностики, клінічного перебігу, новітніх протоколів лікування хвороб дитячого віку.

Таким чином, даний практичний посібник, безумовно, є на часі і буде дуже корисним для широкого лікарського загалу, суб'єктів навчання і викладачів педіатричних кафедр у оволодінні секретами мистецтва лікування дітей.

Віце-президент Асоціації педіатрів України,
завідувач кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, заслужений діяч науки і техніки України, член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, професор

Олександр Волосовець

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АД	– Атопічний дерматит
АЗЗ	– Аутозапальні захворювання
АКТГ	– Адренокортикотропний гормон
АЛТ (АлАТ)	– Аланінамінотрансфераза
АЛТП	– Антилейкотриєновий препарат
АПТЧ	– Активований протромбіновий час
АПФ	– Ангіотензин-перетворюючий фермент
АСІТ	– Алергоспецифічна імунотерапія
АСЛ О	– Антистрептолізин О
АСТ (АсАТ)	– Аспаратамінотрансфераза
АТ	– Артеріальний тиск
А-ТПО	– Антитіла до тиреопероксидази
АЧТЧ	– Активований частковий тромбoplastиновий час
БА	– Бронхіальна астма
БОС	– Бронхообструктивний синдром
ВАІТН	– Відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених
ВВТК	– Верхній відділ травного каналу
ВДШ	– Верхні дихальні шляхи
ВЕБ	– Вірус Ебштейна–Барр
ВІЛ	– Вірус імунодефіциту людини
ВПО	– Внутрішньо переміщена особа
ВЧК	– Внутрішньочеревний крововилив
ГБМ	– Гломерулярна базальна мембрана
ГВ	– Гранулематоз Вегенера
ГГТП	– Гамма-глутамілтранспептидаза
ГЕРХ	– Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба
ГКС	– Глюкокортикостероїди
ГРВІ	– Гостра респіраторна вірусна інфекція
ГРЗ	– Гостре респіраторне захворювання
Г6 ФГВ	– Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа
ДН	– Дихальна недостатність
ДПК	– Дванадцятипала кишка
ЕГДС	– Езофагогастроуденоскопія
ЕЕГ	– Електроенцефалографія
ЕКГ	– Електрокардіографія
ЗАК	– Загальний аналіз крові
ЗАС	– Загальний аналіз сечі
ЗВУР	– Синдром затримки внутрішньоутробного розвитку
ЗЗК	– Запальне захворювання кишечника

ІГА	– Індекс гістологічної активності
ІГКС	– Інгаляційні глюкокортикостероїди
ІМТ	– Індекс маси тіла
КЛС	– Кисотно-лужний стан
КП	– Кольоровий показник
КРГ	– Кортикотропін-релізінг гормон
КТ	– Комп'ютерна томограма
ЛПВЩ	– Ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	– Ліпопротеїди низької щільності
МАУ	– Мікроальбумінурія
МРТ	– Магнітно-резонансна томографія
МРХПГ	– Магнітно-резонансна томографія – холангіопанкреатографія
НМТ	– Надлишкова маса тіла
НО	– Недосконалий остеогенез
НПВ	– Нижня порожниста вена
НСГ	– Нейросонографія
НС	– Нефротичний синдром
НСС	– Нижній стравохідний сфінктер
ОАС	– Обструктивне апное уві сні
ОГ	– Окружність голови
ОГК	– Органи грудної клітки
ОЖ	– Ожиріння
ОФВ	– Об'єм форсованого видиху
ОЧП	– Органи черевної порожнини
ПЛР	– Полімеразна ланцюгова реакція
ПМК	– Пропалп мітрального клапана
ПТІ	– Протромбінів індекс
ПТСР	– Психологічна травма з соматичними розладами
ПТЧ	– Протромбіновий час
ПФ	– Порушення функції
РБТЛ	– Реакція баластної трансформації лімфоцитів
РНК	– Рибонуклеїнова кислота
РФ	– Ревматоїдний фактор
РФМК	– Розчинні фібрин-мономерні комплекси
СЗП	– Свіжозаморожена плазма
СО	– Слизова оболонка
СПК	– Синдром подразненого кишечника
СРБ	– С-реактивний білок
СРНС	– Стероїдрезистентний нефротичний синдром
ССФ	– Спадковий сфероцитоз
СТГ	– Соматотропний гормон

ТБД	– Трахеобронхіальне дерево
ТТГ	– Тиреотропний гормон
ТЧ	– Тромбіновий час
Т4	– Тироксин загальний
УДФГТ	– Уридиндинофосфат-глюкоронілтрансфераза
УЗД	– Ультразвукове дослідження
УО	– Ударний об'єм
ФВ	– Фракція викиду
ФЕГДС	– Фіброезофагогастродуоденоскопія
ФЖЄЛ	– Функціональна життєва ємкість легень
ФЗД	– Функція зовнішнього дихання
ФК	– Фекальний кальпротейн
ХК	– Хвороба Крона
ХНН	– Хронічна ниркова недостатність
ЦІК	– Циркуючі імунні комплекси
ЦНС	– Центральна нервова система
ЧД	– Частота дихання
ЧСС	– Частота серцевих скорочень
ШВЛ	– Штучна вентиляція легень
ШКК	– Шлунково-кишкова кровотеча
ШКТ	– Шлунково-кишковий тракт
ШКФ	– Швидкість клубочкової фільтрації
ШОЕ	– Швидкість осідання еритроцитів
ЮІА	– Ювенільний ідіоматичний артрит
ЯМРТ	– Ядерно-магнітно-резонансна томографія
17 ОПГ	– 17 оксипрогестерон
ANA	– Антинуклеарні антитіла
Anti PR3	– Антитіла до протеїнази 3
ACT	– Astma Control Test
C-ANCA	– Антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла
CCNS	– Синдром вродженої центральної гіповентиляції
CHS	– Центральний гіповентиляційний синдром
CSS	– Поліангіт Чарджа–Стросса
ECCO	– Crohn`s and colitis organization (спілка хвороби Крона та колітів)
EMA-тест	– Тест зв'язування з еозин-5'-малеїмідом
EScCD	– Європейське товариство щодо вивчення целиакії
ESPGHAN	– European Society for Pediatric Gastroenterology (Європейське товариство дитячої гастроентерології, гематології та нутриціології)
FAST	– Focused Assessment Sonography Trauma (Протокол, розроблений з метою оцінки наявності гемаперикарда та гемаперитонеума)

FeNO	– Фракція оксиду азоту в повітрі, що видихається
GINA	– Global Initiative for Asthma (Глобальна ініціатива боротьби з астмою)
GH	– Гормон росту
Ig-A EMA	– Рівень Ig A ендоміозина
IGF-1	– Інсулінподібний фактор росту 1
MCHC	– Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті
MCV	– Середній об'єм еритроцитів
MHC	– Середній вміст гемоглобіну в еритроциті
MPA	– Мікроскопічний поліангіт
MPO	– Мієлопероксидаза
NORD	– Національна організація респіраторних захворювань
NPARMs	– Неполіаланінові повторні мутації
NREM	– Non rapid eye movement (повільний сон)
nIPPV	– Nasal intermittent positive pressure ventilation (неінвазивна вентиляція з позитивним тиском)
nCPAP	– Nasal continues positive airway pressure (назальний постійний позитивний тиск в дихальних шляхах)
P-ANCA	– Перинуклеарні антинейтрофільні антитіла
PARM	– Повторні мутації поліаланіну
PCDAI	– Pediatrics Crohn's disease activity index (Педіатричний індекс активності хвороби Крона)
PEAPA	– Periodic febrile aphthous stomatitis pharyngitis cervical adenitis (періодична лихоманка, афтозний стоматит, фарингіт, шийний лімфаденіт)
PET CO2	– Парціальний тиск вуглекислого газу в кінці видиху
RHOX 2B	– Ген парного гомеобоксу 2B
PR 3	– Протеїназа 3
PTC CO2	– Позитивний температурний коефіцієнт вуглекислого газу
pCO2	– Парціальний тиск вуглекислого газу
pH	– Водневий показник
pO2	– Парціальний тиск кисню
RDW	– Показник розподілу еритроцитів за об'ємом
RONHAD	– Синдром вегетативної дизрегуляції
SCORAD	– SCORing for Atopic Dermatitis (Шкала для оцінки атопічного дерматиту)
SIOD	– Імунокісткова дисплазія Шімке (Schimke immuno-osseous dysplasia)
TG	– Тканинна трансглютаміназа
TNF-α	– Фактор некрозу пухлини альфа
Vd	– Об'єм лівого шлуночка в діастолу
Vc	– Об'єм лівого шлуночка в систолу
%ΔS	– Ступінь скорочення передньозаднього розміру лівого шлуночка в систолу

Розділ 1. СКЛАДНИЙ ПАЦІЄНТ У ПРАКТИЦІ ДИТЯЧОГО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГА

1.1. Клінічний випадок пізньої діагностики целиакії у підлітка

Дівчина О. (16 років) звернулася до сімейного лікаря з такими скаргами:

- абдомінальний біль після їжі, який дещо зменшується після дефекації;
- здуття живота;
- слабкість, запаморочення, зниження маси тіла;
- випорожнення 4–5 разів на добу, переважно після їжі (рідкі або кашкоподібні світло-коричневого кольору з домішками слизу).

З анамнезу хвороби відомо таке:

- скарги з'явилися протягом останнього року, які дівчина пов'язує з психоемоційним навантаженням та вживанням так званої «тяжкої» їжі;
- за рік спостерігалось 4 епізоди з діареєю без гіпертермії та блювання;
- за рік втратила 6 кг маси тіла;
- останній епізод діареї та абдомінального болю (праве підребер'я, мезогастрій) тривав 2 тиж;
- лікування отримувала симптоматичне – ентеросорбенти, пробіотики, протидіарейні та ферментні препарати.

Об'єктивні дані: зріст дівчини – 163 см, маса – 43 кг (ІМТ 16,2). Загальний стан задовільний, однак емоційно пацієнтка нестабільна, має перепади настрою. Шкіра бліда, висипань немає. Слизові оболонки ротової порожнини та задньої стінки глотки блідо-рожеві; язик з жовтуватим нашаруванням та незначними відбитками зубів. Зуби сановані. Над легеньми – ясний перкуторний тон, дихання везикулярне, 20 за 1 хв. Межі серця відповідно віку, тони гучні, ЧСС 90 за 1 хв, систолічний шум на верхівці та в точці Боткіна. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, помірно здутий, незначна болючість при пальпації товстого кишечника. Печінка та селезінка не збільшені. Помірна болючість в точці Кера. Симптом Пастернацького негативний. Випорожнення 4–5 разів на добу, рідкі. Сечовипускання не утруднене.

Анамнез життя: народилась від 1-ї вагітності, що протікала з анемією I ступеня, 1-их фізіологічних пологів на 38-му тижні гестації. Маса тіла при народженні – 3 000 кг, довжина тіла – 50 см. На 1-му році життя психофізичний розвиток відповідав віку. На грудному вигодовуванні до 1,5 міс, переведена на штучне вигодовування кисломолочними сумішами. Хворіла на ГРВІ (до 4 разів на рік), перенесла гострий бронхіт, гострі кишкові інфекції (5 разів ротавірусна інфекція), лямбліоз (3 рази), аскаридоз (2 рази), ПМК I ступеня без регургітації. До 5 років життя страждала на харчову алергію на білок коров'ячого молока, яйця і цитрусові. Щеплення відповідно до Національного календаря щеплень згідно з віком. Алергічна спадковість не обтяжена.

Обстеження:

- загальний аналіз крові: гемоглобін – 69 г/л, мікроцитоз, анізоцитоз еритроцитів, гіпохромія, нейтрофіли (32,5 %), моноцити (16,2 %), лімфоцити (48,2 %), ретикулоцити (12 %);
- біохімічне дослідження крові – залізо (1,5 ммоль/л), феритин (2,5 нг/мл), загальний білірубін (26,9 мкмоль/л), АЛТ – 143 Од/л, АСТ – 96 Од/л;
- копрограма: значна кількість нейтрального жиру і йододілічних бактерій;
- УЗД черевної порожнини: збільшений у розмірах жовчний міхур з великодисперсним вмістом, інші органи без патології.

Попередній діагноз: залізодефіцитна анемія середнього ступеня важкості, функціональний біліарний розлад сфінктера Одді, біліарний сладж.

Рекомендовано дообстеження для виключення наступних захворювань:

- гепатит (вірусний, токсичний, криптогенний);
- гельмінтоз (аскаридоз, токсокароз);
- паразитоз (лямбліоз, амебиаз, криптоспоридіоз);
- запальне захворювання кишечника (ЗЗК);
- виразкова хвороба шлунка/дванадцятипалої кишки (ДПК);
- синдром подразненого кишечника (СПК);
- харчова алергія або гіперчутливість до білків молока, яєць, сої, злаків.

При обстеженні на вірусні гепатити А (HAV), В (HBV), С (HCV), цитомегаловірусну та Епштейна–Барр – вірусну та хелікобактерну інфекцію отримані негативні результати.

Наступним діагностичним кроком було обстеження хворої для виключення СПК та ЗЗК.

Оскільки СПК є функціональним гастроінтестинальним розладом, згідно з Римськими критеріями IV (2016) для його діагностики у пацієнта повинні бути присутні наступні критерії: періодичний абдомінальний біль із частотою ≥ 1 епізодів на тиждень за останні 3 міс, що асоціюється з ≥ 2 критеріями:

- 1) зв'язок із актом дефекації;
- 2) зв'язок із зміною частоти випорожнень;
- 3) зв'язок із зміною форми (зовнішнього вигляду) випорожнень.

Крім того, важливим моментом у діагностиці СПК є також виключення так званих клінічних «симптомів тривоги», до яких належать:

- сімейний анамнез щодо ЗЗК;
- постійний больовий абдомінальний синдром;
- гемоколіт;
- хронічна діарея (більше 3 разів на день більше 2 тиж), нічна діарея;
- лихоманка невідомого генезу;
- втрата маси;
- артрит;
- постійне блювання;

- параректальний біль (тріщини, нориці);
- дисфагія, одиофагія;
- гепато- та/або спленомегалія.

Наявність у пацієнтки «симптомів тривоги», а саме постійного більового абдомінального синдрому, хронічної діареї, втрата маси виключає СПК і є підставою для подальшого діагностичного пошуку.

Для виключення ЗЗК як скринінг були призначені неінвазивні біо-маркери запалення – фекальний кальпротектин (ФК) та дослідження калу на приховану кров (наявність в калі гемоглобіну і трансферину), які мають високу діагностичну та прогностичну значимість. Кальпротектин, який виділяється у великій кількості з калом при пошкодженні слизової оболонки (СО) кишечника, є маркером активності лейкоцитів і запалення в травному тракті. Підвищений рівень кальпротектину є показанням до колоноскопії та біопсії.

Дослідження калу на приховану кров (наявність гемоглобіну і трансферину) є неінвазивним маркером шлунково-кишкової кровотечі. Наявність гемоглобіну в калі є специфічним маркером кровотечі з нижніх відділів травного тракту, оскільки гемоглобін є нестабільною сполукою, що перетворюється при проходженні по кишечнику. Трансферин – більш стабільна сполука та використовується як маркер кровотечі як з верхніх, так і з нижніх відділів травного тракту. Позитивний результат дослідження на вміст гемоглобіну та трансферину у калі свідчить про наявність кровотечі з верхніх та нижніх відділів травного тракту і значну імовірність кровотечі саме з нижніх його відділів. При негативному результаті на наявність гемоглобіну та позитивному на наявність трансферину діагностується кровотеча з верхніх відділів травного тракту, при позитивному результаті тесту на гемоглобін та негативному на трансфери – кровотеча з нижніх відділів травного тракту. Відсутність гемоглобіну та трансферину у калі означає, що кровотеча відсутня. Всі вказані вище результати досліджень калу у пацієнтки були негативними.

Дослідження калу

Назва дослідження	Результат	Одиниці виміру	Референтні значення
Прихована кров у калі (гемоглобін та трансферин)			
– гемоглобін	негативний		негативний
– трансферин	негативний		негативний
Виявлення <i>Helicobacter pylori</i> методом ПЛР (якісне значення)	не виявлено		не виявлено
Кальпротектин фекальний	< 19,5	Мгк/г	< 50

Враховуючи отримані результати досліджень, для проведення диференційної діагностики з виразковою хворобою шлунка/ДПК, атрофічним та еозинофілічним гастритом, целіакією, хворобою Крона, раком шлунка, дівчині було запропоновано проведення фіброезофагогастро-дуоденоскопії з біопсією, однак пацієнтка відмовилась.

У подальшому здійснено дослідження калу на яйця гельмінтів і серологічні дослідження на аскаридоз, токсокароз, трихоцефальоз та отримані негативні результати, а за показниками загальних антитіл (IgG + IgM + IgA) до *Giardia lamblia* та антиген лямблій у калі – отриманий позитивний результат.

Клінічний діагноз: залізодефіцитна анемія середнього ступеня важкості, лямбліоз, функціональний біліарний розлад сфінктера Одді, біліарний сладж, криптогенний гепатит.

Призначено наступне лікування:

- альбендазол 400 мг 1 раз на добу – 5 днів;
- гептрал, урсодезоксихолева кислота;
- лактофільтрум;
- ентерол-250 по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 14 днів;
- креон-10000 по 1 капсулі 3 рази на добу протягом 30 днів;
- мальтофер (Fe III) 100 мг 3 рази на добу – 1 міс, потім Сорбіфер дурулес (Fe II) – 320 мг 2 рази на добу протягом 5 міс;
- фолева кислота (5 мг 3 рази на добу – 1 міс;
- вітаміни B1, B6, B12 у вікових дозах – 1 міс.

Після 2 міс лікування показник гемоглобіну у дівчини підвищився до 78 г/л, дещо зменшився рівень трансаміназ (АЛТ – 57 Од/л, АСТ – 48 Од/л), але рівні заліза, феритину, насичення трансферину залізом залишилися низькими.

Дослідження венозної крові

Назва дослідження	Результат	Одиниці виміру	Референтні значення
Залізов'язувальна здатність сироватки	75,2	мкмоль/л	45,5–81,9
Феритин	2,6	Нг/мл	10–291
Залізо	1,7	Кмоль/л	9–30,4
Трансфери	3,3	г/л	2,15–3,6
Насичення трансферину залізом	2,0	%	20–55

Через 6 міс лікування у пацієнтки: загальний стан задовільний, скарги на періодичне здуття живота, кал оформлений, регулярний, маса збільшилась на 1,5 кг, покращився стан волосся та нігтів. Однак, враховуючи незначну динаміку рівня гемоглобіну, незважаючи на тривале лікування препаратами заліза, було призначено обстеження для виключення глютензалежних захворювань: імуноглобулінів А та G до тканинної трансглютамінази (TG) та імуноглобуліну G до гліадину. Отримані негативні результати щодо імуноглобуліну G до TG та імуноглобуліну G до гліадину та позитивний показник імуноглобуліну А до TG – більше 8 г/л (при референтному значенні до 1 г/л).

Проте лікар не призначив наступний крок скринінгового обстеження на целиакію, і дівчина продовжувала вживати в їжу харчові продукти з глютенем!

Протягом року дівчина періодично отримувала курси препаратів 2-валентного заліза, і рівень гемоглобіну наблизився до референтних значень (116 г/л), АЛТ, АСТ стали у межах норми, але залишались низькими рівні феритину (3,44 нг/мл) та заліза (2,87 мкмоль/л). Це спонукало лікаря продовжити діагностичний пошук для адекватного лікування залізодефіцитного стану. Повторно пацієнтка обстежена на харчову алергію (гіперчутливість) до білків коров'ячого молока і злаків. Отримані дані специфічних Ig E до коров'ячого молока і пшениці – негативні. Призначені подальші дослідження для виключення целиакії.

Дослідження на харчову алергію

Назва дослідження	Результат	Одиниці виміру	Референтні значення	Коментарі
Вміст сироваткового імуноглобуліну А	7,4	г/л	0,7–4	
Антитіла до ендомезію Ig А – напівкількісний	1:160	титр		< 1:10 негативний > 1:10 позитивний
Специфічні Ig E, молоко коров'яче (f2)	< 0,1; 0 клас	кУЛ	< 0,1	
Специфічні Ig E, пшениця (f4)	< 0,1; 0 клас	кУЛ	< 0,1	

Із урахуванням високих рівнів Ig А до тканинної трансглютамінази (> 128 г/л, що у 20 разів вище норми), Ig А до ендомезію – 160 г/л (у 16 разів вище норми), загального Ig А – 7,4 г/л (у 2 рази вище норми) у пацієнтки був встановлений діагноз целиакії згідно з критеріями Європейського товариства з вивчення целиакії (EscCD, 2019) [1] та Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології і нутриціології (ESPGHAN, 2020) [2] і була призначена пожиттєва безглютенова дієта як єдиний патогенетично обґрунтований метод терапії.

Літературна довідка

Целиакія – генетично детерміноване аутоімунне захворювання з переважним ураженням тонкого кишечника, пов'язане з вживанням глютену.

Глютен (клейковина) – група білків (проламіни і глютеніни), що входять до складу зернових злаків (пшениця, жито, ячмінь, овес) та споріднених видів пшениці (полба, хорасан, еммер, ейнкорн, тритикале, спельта).

У хворих на целиакію патогенетичну роль відіграють нерозщеплені фрагменти α -гліадину, які проникають у слизову оболонку (СО) кишечника як трансмембранно, так і парамембранно за наявності слабких міжклітинних контактів та активації зонуліну, який є рецепторним протеїном кишечника, що також сприяє зниженню щільності міжклітинних контактів [3].

Стимульований вродженим імунітетом апоптоз ентероцитів призводить до вивільнення ферменту тканинної TG, фізіологічна роль якого полягає у створенні перехресного зв'язку між молекулами глютаміну одного протеїну і лізину іншого білка, що обумовлює міцність сполучної тканини [4].

Найбільший вміст TG є у сполучній тканині м'язів (ендомізії) та внутрішніх органів (ретикуліні). На сьогодні виділяють 6 ізоформ TG, які мають різну локалізацію (травний тракт, шкіра, нервова система, паренхіматозні органи). У шлунку та кишечнику активною є ізоформа TG-2, у шкірі

експресується TG-3, у нервовій тканині – TG-6. У хворих на целиацію спостерігається посилена експресія TG в усіх шарах СО кишечника [5].

α -Гліадин на 60 % містить амінокислоту глутамін, тому на нього діє TG, що призводить до створення неоепітопів, які містять негативно заряджений глутамін, обумовлюючи міцний зв'язок між антигенними комплексами головного комплексу гістосумісності (HLA-DQ2 і DQ8) та Т-лімфоцитами.

Глютенспецифічні CD4 Т-клітини стимулюють синтез В-клітинами антитіл до глютену, TG-2, а також ендомізію СО тонкого кишечника.

Антитіла до TG-2 відіграють певну роль в патогенезі кишкових та позакишкових проявів целиації, оскільки TG-2 бере участь у диференціюванні епітеліальних клітин завдяки активації трансформуючого фактора росту β . Інактивація TG-2 антитілами призводить до зменшення диференціювання ентероцитів, збільшення проникності кишечника й активації моноцитів при зв'язуванні їх з Toll-подібними рецепторами-4 [6].

Крім того, Т-лімфоцити (CD4 клітини) продукують прозапальні цитокіни (IFN γ , TNF α і β , IL10, IL1 β , TGF β), що руйнують епітеліальні клітини СО кишечника, збільшуючи його проникність. Це дозволяє імунним комплексам TG-2 та Ig A проти TG-2 проходити у системний кровотік і бути виявленими за допомогою серологічних досліджень. При цьому імунні комплекси виявляються не тільки в СО тонкого кишечника, але і в багатьох органах та тканинах (шкіра, печінка, головний мозок, нерви, лімфатичні вузли, нирки), що і обумовлює різноманітність клінічних проявів целиації.

Оскільки дебют целиації може реалізуватися у будь-якому віці як під час введення глютену в їжу, так і в будь-який час після тривалого його вживання і проявлятися лише кількома симптомами, то як тригер захворювання розглядається вплив низки факторів довкілля: склад мікробіоти кишечника і фактори, що на нього впливають, гестаційний вік при народженні дитини, тип вигодовування, кишкові інфекції, прийом антибіотиків [7].

Одним з можливих механізмів розвитку целиації у генетично схильних людей розглядається «молекулярна мімікрія» між білками вірусів, бактерій чи кандид та гліадином. Найбільш вивченим є білок ротавірусу (VP-7). Антитіла до нього викликають каскад імунологічних реакцій, подібний до тих, що стимулюються гліадином. Крім того, ротавірусний ентерит призводить до підвищення проникності кишечника завдяки зменшенню щільності між клітинами його СО, що полегшує проникнення в них гліадину [8].

Розглядається також роль *Candida albicans*, що є домінуючим видом грибів у мікробіомі кишечника хворих на целиацію, у стимулюванні синтезу імуноглобулінів А до TG, оскільки, можливо, вони містять пептидні послідовності, які є подібними до гліадину [9].

Отже, запальний процес у С0 тонкого кишечника, стимульований вживанням в їжу глютену у генетично схильних людей, призводить до атрофії ворсинок, які покривають внутрішню поверхню тонкої кишки. Оскільки епітелій ворсинок (глікокалікс та мембрана ентероцитів) С0 тонкого кишечника забезпечує пристінкове травлення, синтез ентеральних гормонів (секретин, холецистокінін, мотилін) та всмоктування продуктів гідролізу білків, жирів, вуглеводів, а також заліза, міді, магнію, цинку, кальцію, вітаміну В12 та фолієвої кислоти, то атрофія ворсинок призводить до значного зменшення всмоктувальної поверхні С0, ферментної недостатності, дефіциту мікро- та макронутрієнтів, тобто є причиною формування синдрому мальабсорбції.

Причини залізодефіцитної анемії у хворих на целиакію:

- мальабсорбція заліза внаслідок атрофії ворсинок тонкого кишечника та імунного запального процесу у його слизовій оболонці;
- наявність супутніх захворювань кишечника (ЗЗК, лямбліоз, крипто-споридіоз, ротавірусна інфекція);
- приховані крововтрати з боку травного тракту (кишкові паразитози та хеликобактеріоз, медикаментозна ентеропатія, неоплазія кишечника);
- підвищена потреба у залізі (підлітковий вік, вагітність, спортивні навантаження);
- неадекватна дієта з низьким вмістом заліза (безглютенова дієта не забезпечує достатньою кількістю заліза, оскільки не містить продукти, багаті залізом на основі пшениці).

Анемія при целиакії також може бути пов'язана з дефіцитом фолієвої кислоти та вітаміну В12 [10]. У цьому випадку анемія є макроцитарною, або нормоцитарною, якщо є супутній дефіцит заліза. Крім того, можливий розвиток анемії як хронічного захворювання при целиакії з характерним високим рівнем феритину та гепсидину у сироватці крові [11].

Діагностика целиакії

Згідно із сучасними гайдлайнами Європейського товариства з вивчення целиакії (EScCD) [1] та Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології (ESPGHAN) [2] показаннями до обстеження на целиакію є наявність наступних гастроінтестинальних, екстраінтестинальних симптомів та специфічних станів, асоційованих з целиакією.

Гастроінтестинальні симптоми:

- хронічна або періодична діарея;
- хронічний закреп;
- хронічні болі в животі;
- метеоризм;
- періодична нудота;
- періодичне блювання.

Екстраінтестинальні симптоми:

- втрата маси (або недостатній приріст маси у дітей);
- затримка зросту (або низький зріст);
- затримка статевого дозрівання;
- аменорея;
- дратівливість, хронічна втома;
- нейропатія;
- артрит (або артралгія);
- хронічна залізодефіцитна анемія;
- зниження мінералізації кісток (остеопенія/остеопороз), повторні переломи;
- рецидивуючий афтозний стоматит;
- герпетиформний дерматит;
- дефекти зубної емалі;
- аномальні біохімічні показники (збільшення рівня АЛТ, АСТ).

Специфічні стани:

- родичі першого ступеня родинності, які хворі на целиакію;
- аутоімунні стани (цукровий діабет 1-го типу, аутоімунний тиреоїдит, аутоімунне захворювання печінки);
- синдром Дауна, синдром Тернера, синдром Вільямса;
- селективний дефіцит Ig A.

Скринінг на целиакію

Першим кроком скринінгу на целиакію при наявності факторів ризику є визначення імуноглобулінів А до тканинної трансглютамінази (TGA Ig A) та загального імуноглобуліну Ig A.



Рис. 1.1.1. Скринінг на целиакію. КРОК 1

При позитивному результаті TGA Ig A дитину необхідно направити до дитячого гастроентеролога для подальшого обстеження.

При негативному результаті TGA Ig A, нормальному референтному значенні рівня загального Ig A та відсутності ризику хибнонегативного результату серологічних тестів, целиакію виключено!

Хибнонегативний результат на наявність TGA Ig A (титр вище референтного значення не більше, ніж у 2 рази) можливий при проведенні обстеження на тлі чи після призначення безглютенової дієти, при прийомі імуносупресивних препаратів або при наявності позакишкових уражень, які часто супроводжуються негативними серологічними тестами (наприклад, герпетичний дерматит).

Наступним кроком діагностики є призначення додаткового обстеження залежно від рівня TGA Ig A. Якщо він перевищує референтні значення більше, ніж у 10 разів, необхідно визначити рівень Ig A до ендомізію (EMA Ig A). При позитивному значенні EMA Ig A діагноз целиакії встановлено та не потребує проведення біопсії тонкого кишечника. При негативному значенні EMA Ig A для виключення целиакії необхідно призначити біопсію СО тонкої кишки. При підвищенні рівня TGA Ig A менше, ніж у 10 разів, також необхідна біопсія кишечника для встановлення або виключення целиакії. У разі зниженого рівня загального Ig A (селективний дефіцит Ig A) необхідно проводити обстеження рівня Ig G до TGA, EMA та дезамінованого гліадину (DGP). У разі позитивного результату треба підтвердження біопсією.

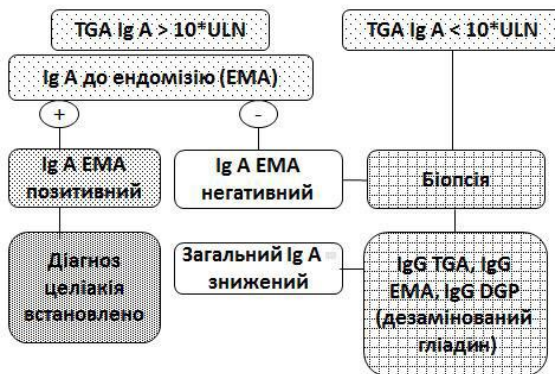


Рис. 1.1.2. Скринінг на целиакію. КРОК 2

Ендоскопічні зміни тонкого кишечника не є достатньо специфічними для целиакії та можуть маскуватися іншими кишковими захворюваннями, що супроводжуються атрофією його слизової оболонки.

Гістологічні зміни при целиакії також не є на 100 % патогномонічними, хоча і мають низку характерних ознак, тому лише поєднання позитивних серологічних тестів зі змінами ворсинок тонкого кишечника, які виникають при вживанні в їжу глютену, є «золотим» стандартом діагностики целиакії.

Необхідно брати 4–6 біопсійних зразків з цибулини та низхідного відділу ДПК, оскільки для целиакії характерним є ураження проксимальних відділів тонкого кишечника, яке може бути фрагментарним.

Для оцінки ураження ворсинок тонкого кишечника при глютензалежних ентеропатіях нині використовується модифікована класифікація Марша (рис. 1.1.3) [12]:

- 0 стадія – преінфільтративна СО (у 30 % пацієнтів з герпетиформним дерматитом або з глютенною атаксією);
- 1-а стадія – збільшена кількість інтраепітеліальних лімфоцитів більше 25 на 100 ентероцитів з нормальним співвідношенням крипти/ворсинки;
- 2-а стадія – гіперплазія крипт без зниження висоти ворсинок та збільшена кількість інтраепітеліальних лімфоцитів;
- 3-я стадія – відсутність ворсинок (найбільш класичний прояв целиакії).

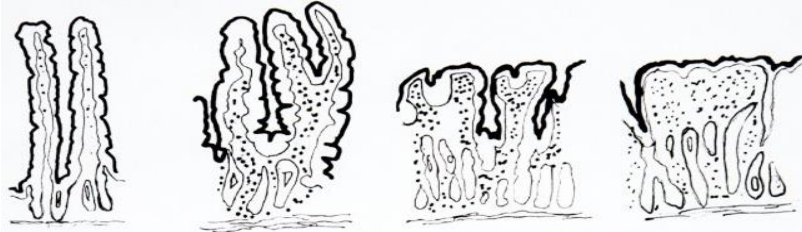


Рис. 1.1.3. Схематичне зображення гістологічних змін слизової оболонки тонкого кишечника на різних стадіях целиакії згідно з класифікацією Marsh

Проте причинами атрофії ворсинок та/або підвищення інтраепітеліальної інфільтрації можуть також бути такі захворювання, як харчова алергія (у тому числі алергія на білок коров'ячого молока), паразитози (лямбліоз, криптоспоридіоз), тропічна спру, постентеритний синдром, імунодефіцитні стани, системні захворювання (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз), ЗЗК, синдром надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці, ВЛІ-інфекція, хвороба «трансплантант проти господаря», хронічна ішемія тонкого кишечника, хронічний гастродуоденіт, асоційований з *Helicobacter pylori*, прийом лікарських засобів (нестероїдні протизапальні препарати, інгібітори протонної помпи), СПК, гіперчутливість до глютену без целиакії [1], тому можна додатково використати генетичний скринінг.

При генетичному обстеженні наявність HLA-DQ2/DQ8 та HLA-DQ2.2 пов'язана з невеликим ризиком (35–40 %) розвитку целиакії, а виявлення HLA-DQ2.5 свідчить про дуже високий ризик розвитку захворювання.

Згідно з рекомендаціями Європейської спілки з вивчення целиакії EEScD (2019) слід використовувати наступне [1]:

- тестування HLA-DQ2/DQ8 не повинно використовуватись рутинно при первинній діагностиці целиакії;
- тестування HLA-DQ2/DQ8 необхідно проводити для виключення целиакії в окремих клінічних випадках:
 - гістологічне дослідження Marsh 1–2 у серонегативних пацієнтів;
 - у пацієнтів, яким призначена безглютенова дієта без серологічного скринінгу на целиакію;

- у випадках, коли результати специфічних серологічних тестів позитивні, а гістологічні ознаки целиакії відсутні;

- для обстеження братів та сестер з метою виявлення ризику розвитку целиакії та необхідності подальшого серологічного обстеження та спостереження.

У наведеному клінічному кейсі генетичне обстеження виявило у пацієнтки позитивні результати саме HLA-DQ2.2 та HLA-DQ2.5 генів, а рівень TGA Ig A знизився до референтних значень через рік використання безглютенової дієти, що є показником дотримання пацієнткою рекомендацій лікаря щодо правил застосування безглютенової дієти. Рівень заліза, феритину, вітаміну B12, фолієвої кислоти, еритроцитів, гемоглобіну, концентрація та вміст гемоглобіну в еритроцитах також були в межах вікової норми. Скарги, які турбували дівчину при первинному зверненні і до призначення безглютенової дієти, також були відсутні.

У наведеному вище клінічному випадку лікар неправильно оцінив стан пацієнтки і не визначив, на фоні якого захворювання сформувався залізодефіцитний стан та анемія, яку не вдалось усунути загальноприйнятими методами лікування. Окрім того, лікар при проведенні дообстеження хворої не звернув належної уваги на підвищений рівень імуноглобуліну А до TG – більше 8 г/л (при референтному значенні до 1 г/л) та не продовжив діагностичний пошук щодо целиакії. Це призвело до пізньої діагностики целиакії, необґрунтованого призначення цілої низки медикаментозних засобів (протидіарейні, гепатопротекторні препарати, ентеросорбенти, пробіотики) та значного порушення якості стану пацієнтки.

Таким чином, діагностика целиакії є доволі складною і потребує від лікаря глибоких знань і розуміння патогенетичної суті патологічного процесу. Тому дуже важливим при підозрі на глютензалежні захворювання (целиакію, непереносимість глютену без целиакії, алергію на пептиди пшениці) у першу чергу виключити целиакію (провести покроковий серологічний скринінг) та алергію на пшеницю (наявність Ig E до пептидів пшениці). Непереносимість глютену без целиакії у дітей на сьогодні є діагнозом виключення. І тільки після цих кроків призначити безглютенову дієту! Крім того, важливим є перед серологічним скринінгом на целиакію вживання пацієнтом глютену не менше, ніж 6 тиж для уникнення хибно-негативних результатів!

Основними лікарськими помилками при діагностиці целиакії є наступне:

- серологічне обстеження після початку безглютенової дієти;
- визначення тільки Ig G/A до гліадину;
- відсутність урахування наявності імунодефіцитних станів (рівень Ig A);
- застосування генетичної діагностики для підтвердження діагнозу без серологічної діагностики;

- використання біопсії CO тонкого кишечника без серологічної діагностики.

Лірепарыя

1. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(5):583–613. DOI: 10.1177/2050640619844125
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70:141–156.
3. Schumann M, Siegmund B, Schulzke JD, Fromm M. Celiac Disease: Role of the Epithelial Barrier. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;3:150–162. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.12.006
4. Bayardo M, Punzi F, Bondar C, Chopita N, Chirido F. Transglutaminase 2 expression is enhanced synergistically by interferon-gamma and tumour necrosis factor-alpha in human small intestine. *Clin Exp Immunol.* 2012;168:95–104. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04545.x
5. Eckert RL, Kaartinen MT, Nurminskaya M, Belkin AM, Colak G, Johnson GV, et al. Transglutaminase regulation of cell function. *Physiol Rev.* 2014;94:383–417. DOI: 10.1152/physrev.00019.2013
6. Vujasinovic M, Tepes B, Volfand J, Rudolf S. Exocrine pancreatic insufficiency, MRI of the pancreas and serum nutritional markers in patients with coeliac disease. *Postgrad Med J.* 2015;91(1079):497–500. DOI: 10.1136/postgradmedj-2015-133262.
7. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473:174–80. DOI: 10.1038/nature09944
8. Silvester JA, Leffler DA. Is Autoimmunity Infectious? The Effect of Gastrointestinal Viral Infections and Vaccination on Risk of Celiac Disease Autoimmunity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 May;15(5):703-705. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.12.014. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28017844.
9. De Re V, Magris R, Cannizzaro R. New Insights into the Pathogenesis of Celiac Disease. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:137. Published 2017 Aug 31. DOI: 10.3389/fmed.2017.00137
10. Volta U, De Giorgio R, Granito A, Stanghellini V, Barbara G, Avoni P, Liguori R, Petrolini N, Fiorini E, Montagna P, et al. Anti-ganglioside antibodies in coeliac disease with neurological disorders. *Dig. Liver. Dis.* 2006. DOI: 10.1016/j.dld.2005.11.013.
11. Balaban DV, Popp A, Ionita Radu F, Jinga M. Hematologic Manifestations in Celiac Disease-A Practical Review. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(7):373. Published 2019 Jul 15. DOI: 10.3390/medicina55070373
12. Marsh MN, Johnson M, Rostami K. Mucosal histopathology in celiac disease: a rebuttal of Oberhuber’s sub-division of Marsh III. *Gastroenterol Hepatol from bed to bench.* 2015;8(2):99–109.

1.2. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба в педіатрії

Дівчина 14-річного віку звернулася на консультацію до дитячого гастроентеролога із скаргами на періодичний абдомінальний біль зранку до прийому їжі та через 15–20 хв після нього, нудоту, печію, відрижку, зниження апетиту, загальну слабкість, порушення сну та емоційну лабільність. Біль у животі помірної інтенсивності, ниючого характеру з локалізацією в надчеревній ділянці та посередині живота, періодично супроводжується нудотою. Інколи буває печія після їжі. Апетит знижений. Дівчина швидко втомлюється при звичному навантаженні, має порушення сну. З анамнезу відомо, що зазначені прояви спостерігається близько 1 року.

Дівчина протягом 1 року разом з батьками знаходилася в Бельгії як ВПО, де виникли скарги. Появу скарг батьки пов'язують зі зміною звичного раціону харчування. У Бельгії звернулись до сімейного лікаря, який діагностував функціональну диспепсію та призначив дротаверин в таблетках, який зі слів батьків не допомагав. Скарги у динаміці посилювались та батьки знов разом з дівчиною звернулись до сімейного лікаря, який призначив гіосцин бутилбромід, але знову без ефекту. Скарги на біль у животі, печію та нудоту посилювались в динаміці. Після повернення в Україну пацієнтка разом з батьками звернулася до дитячого лікаря.

Анамнез життя: дитина від I вагітності без ускладнень, I пологів на 7-му місяці вагітності, народилася передчасно з масою тіла 2 000 г. З народження перебувала на штучному вигодовуванні. Прикорм був введений у віці 4 міс. У грудному віці досить часто спостерігалися зригування, кишкові кольки турбували до 6 міс. Профілактичні щеплення за віком. Перенесені захворювання: кір, вітряна віспа, ГРІ, сальмонельоз у віці 2 років. Травм та операцій не було. Харчової та медикаментозної алергії немає. Батько дитини страждає на GERX, асоційовану з Н. рулогі, у матері – жовчнокам'яна хвороба.

Об'єктивне обстеження: ЧСС – 75 за 1 хв, ЧД – 20 за 1 хв, АТ – 130/80 мм рт. ст. Шкіра бліда, висипу немає. Слизові оболонки рожевого кольору. Язик обкладений білим нальотом біля кореня. Зуби без патологічних змін. Живіт не збільшений в розмірах, рівномірно бере участь в акті дихання. Пупок втягнутий. Видимої перистальтики кишечника не спостерігається. Вени передньої стінки живота не розширені.

При поверхневій пальпації живіт м'який, болісний в надчеревній ділянці. Глибока пальпація: сигмоподібна кишка пальпується в лівій клубовій ділянці у вигляді циліндричного тяжа діаметром 2 см, безболісна, рухома, еластичної консистенції, гладка, не бурчить. Сліпа кишка пальпується в правій клубовій ділянці у вигляді еластичного тяжа діаметром 2 см, безболісна, гладенька, рухома, не бурчить. Висхідна і низхідна ободові кишки пальпуються в правому та лівому бокових відділах відповідно, по зовнішніх краях прямих м'язів живота; пальпується

у вигляді циліндра діаметром 2 см, рухома, не бурчить, безболісна. Поперечно-ободова кишка розміщена на 2 см нижче великої кривизни шлунка у вигляді тяжа діаметром 3 см, безболісна, рухома, не бурчить. Печінка не пальпується. Симптоми Кера, Лепіне, Ортнера, Мерфі, Мюссі негативні. Симптом Менделя позитивний. Селезінка, підшлункова залоза і мезентеріальні лімфатичні вузли не пальпуються.

Враховуючи скарги, дані анамнезу та об'єктивного обстеження було запропоновано наступний алгоритм діагностики: загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічне дослідження крові, УЗД ОЧП, копрологічне дослідження, езофагогастродуоденоскопія, аналіз калу на приховану кров та фекальний антиген *H. pylori*.

Результати досліджень

Результати загального аналізу крові та сечі, біохімічне дослідження крові, копрологічне дослідження – без патологічних змін.

УЗД органів черевної порожнини: жовчний міхур збільшений в розмірах (розміри жовчного міхура 87,7/20,2 мм), грушоподібної форми, стінки не потовщені, нормальної ехогенності, контур рівний, межі чіткі, в порожнині анехогенний вміст, конкрементів та додаткових включень не визначено. Оцінка результатів дослідження: ознаки збільшення жовчного міхура (рис. 1.2.1).

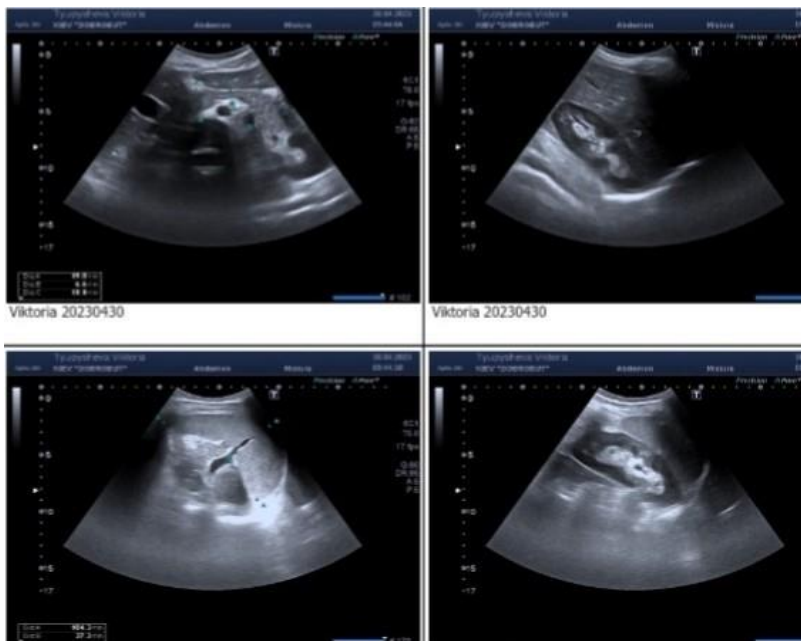


Рис. 1.2.1. УЗД органів черевної порожнини дівчини 14 років

Езофагогастроуденоскопія: стравохід.

Просвіт стравоходу вільно прохідний, округлої форми. Його стінки нормальні, перистальтика нормальна; складки нормальні. Слизова оболонка стравоходу гіперемована в його дистальному відділі. Наявна 1 ерозія слизової завдовжки до 5 мм, яка не виходить за межі гребеня складки. Верхня межа зони ураження – 36 см від різців. Z-лінія знаходиться на відстані 36 см від різців, має зигзагоподібну форму, виражена чітко. Вершини шлункових складок на 37 см. Стравохідний отвір діафрагми на 38 см. Палісадні судини не візуалізуються. Відстань між Z-лінією та стравохідним отвором – 2,0 см.

Хіатус – смикається нещільно.

Шлунок. Просвіт шлунка звичайної форми. Складки слизової звичайних розмірів, еластичні, відповідають відділам шлунка. У просвіті шлунка – прозора секреторна рідина у помірній кількості, слина у помірній кількості, жовч у незначній кількості, розведена, оливкового відтінку. Перистальтика шлунка активна. Слизова оболонка на фоні гіперемії в антральному відділі (ближче до пілоричного каналу) спостерігаються ерозії овальної форми 0,3–0,4 см. При огляді в інверсії: кардіальна складка розташована впритул до ендоскопа. Стан кардіальної складки – 1-й ступінь.

Дванадцятипала кишка. Звичайної форми, добре інсуфлюється повітрям, прохідна для ендоскопа. В цибуліні – слизова звичайного забарвлення, еластична, гладка, блискуча. У постбульбарних відділах – без патології.

Висновок. Ерозивний рефлюкс-езофагіт, ст. А (Лос-Анджелеська класифікація). Ерозивна гастропатія.

За результатами дослідження калу на приховану кров та фекальний антиген Н. рулогі патологічних змін не визначено.

Враховуючи скарги, дані анамнезу, об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження був встановлений клінічний діагноз: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба. Ерозивний рефлюкс-езофагіт, ст. А. Ерозивний гастрит, не асоційований з Н. рулогі, стадія загострення. Функціональний розлад жовчного міхура.

Були дані наступні рекомендації: змінити спосіб життя, а саме: сон з підвищеним головним кінцем ліжка, уникати здавлювання живота та фізичного навантаження на передню черевну стінку, не лягати після їжі. Крім того, було рекомендовано проведення психотерапевтичного лікування.

Харчування часто і дрібно невеликими порціями та останній прийом їжі за 3 год до сну. Виключити з раціону харчування кислі та гострі страви та продукти харчування, які впливають на тонус стравохідного сфінктера (томати, кава, шоколад та ін.).

Медикаментозне лікування: домперидон гідрохлорид по 1 табл. (10 мг) 3 рази на день за 15 хв до їжі + омепразол по 1 табл. (20 мг) вранці за 40 хв до їжі + альгінова кислота по 10 мл суспензії 3 рази на день після

їжі 30 днів. Через 30 днів: урсодезоксихолева кислота по 1 табл. (500 мг) на ніч одноразово – 30 днів.

Після курсу лікування стан дівчини нормалізувався, скарги поступово зникли. Дівчина дотримувалася рекомендацій, комплаєнс лікування можна було визначити як відмінний.

Цей клінічний випадок показує складність діагностики органічної патології верхнього відділу травного каналу у дітей. Найчастіше це пов'язано з тим, що, по-перше, лікарі обізнані в тому, що у дітей з боку органів травлення значно переважає функціональна патологія, а по-друге, батьки досить часто відмовляються від проведення ендоскопічного обстеження навіть тоді, коли є всі показання для цієї діагностики.

Обговорення. Літературна довідка

Як відомо, органічна патологія верхнього відділу травного каналу залишається серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я. У дітей України 0–17 років включно спостерігається збільшення на 13,6 % показника поширеності хвороб органів травлення [1, 3], причому найвищі показники характерні саме для дітей шкільного віку [2, 15].

У дитячому віці порушення моторно-евакуаторної функції спостерігаються у 30 % хворих з ураженням гастродуоденальної системи, а летальність унаслідок ускладнень гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби становить 5 % [7, 16].

Близько 60 % випадків порушення моторики травного каналу діагностують із запізненням, а вони часто є комбінованими, що обтяжує перебіг хронічних гастродуоденальних захворювань в дитячому віці [15].

У виникненні порушень моторно-евакуаторної функції ВВТК (особливо в дитячому віці) значну роль відіграють порушення координаційної функції відділів центральної нервової системи внаслідок впливу на дитячий організм стресових факторів, психічних та фізичних перевантажень, недотримання режиму навчання і відпочинку. Не менш важливе значення в розвитку цих порушень мають аліментарні фактори, такі як низька якість харчування, недотримання режиму споживання їжі, вживання алкоголю в шкільному віці, паління та інші несприятливі фактори [8, 10].

Фактори розвитку патологічного GERX у дітей різноманітні. Основними з них є закидання хлорводневої кислоти, пепсину і жовчних кислот із шлунка до стравоходу, спричинене зниженням моторної активності стравоходу і тонусу нижнього стравохідного сфінктера (НСС) [4, 5].

Ослаблення антирефлюксного механізму НСС може бути первинним або вторинним. Вторинна слабкість НСС найчастіше виникає на тлі запалення або інших органічних змін нижче розташованих відділів травного каналу [9].

Унаслідок порушення проходження хімусу через цибулину ДПК в шлунку накопичується кислий вміст, виникає GERX і розвивається езофагіт [11, 14].

Зниження тонусу НСС може виникати в разі застосування різних лікарських препаратів (антихолінергічні засоби, адреноблокатори, теофілін, блокатори кальцієвих каналів, опіати), куріння, вживання алкоголю та деяких харчових продуктів (шоколад, кава, жири та спеції) [11, 13].

Одним з факторів виникнення порушень моторно-евакуаторної функції та виникнення запальних змін слизової оболонки верхнього відділу травного каналу є розлади нейрогуморальної регуляції моторики ШКТ внаслідок впливу психогенного фактора. У дітей, які мають під час війни ПТСР, саме цей фактор є основним у виникненні патології органів травлення.

Варто зазначити, що за Римськими критеріями IV до класифікації доданий новий офіційний діагноз для хворих з порушеннями цереброваскулярної взаємодії – «рефлюксна гіперчутливість», або «гіперчутливий рефлюкс» [12].

Враховуючи зазначені фактори виникнення та особливості перебігу ГЕРХ у дітей, в комплексному лікуванні органічної патології верхнього відділу травного каналу є необхідність не тільки у модифікації способу життя та медикаментозному лікуванні, а й в проведенні психотерапевтичної корекції.

Висновки

Даний клінічний випадок демонструє, що при наявності таких скарг (абдомінальний біль, печія, нудота, загальна слабкість), даних анамнезу (тривалість скарг та відсутність ефекту від прийому спазмолітичних препаратів), результатів об'єктивного обстеження (біль при пальпації в надчеревній ділянці, позитивний симптом Менделя), є підставою для призначення дитині більш ретельного обстеження (ЕФГДС, обстеження на Н. pylori). Результат проведеного обстеження дозволяє лікарю поставити вірний діагноз та призначити ефективне лікування, що в даному клінічному випадку було проведено на фоні заходів з модифікації способу життя. Такий комплексний підхід до корекції цієї патології дитячого віку призвів до досягнення ремісії захворювання та покращання якості життя дитини.

Література

1. Волосовець ОП, Крючко ТО, Марушко ЮВ, Шадрин ОГ, Волосовець ТП, Починок ТВ, Чуриліна АВ. Патоморфоз хвороб органів травлення алергічного та неалергічного генезу у дітей України в динаміці 25-річного спостереження. Світ медицини та біології. 2022;3(81):40–45. DOI: 10.26724/2079-8334-2022-3-81-40-45.

2. Боброва ВІ, Воробієнко ЮІ, Кошова АО. Морфо-функціональні особливості хронічної гастродуоденальної патології у дітей, які палять. Междунар. журн. педіатрії, акушерства и гинекол. 2013;4(2):34–38.

3. Мельник ДВ. Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки у дітей шкільного віку (огляд літератури). Сімейна медицина. 2018;3(77):125–129.

4. Несіна ІМ. Оцінка якості життя дітей з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. *Здоров'є ребенка*. 2017;(12):580–584.
5. Степанов ЮМ, Скирда ІЮ, Петішко ОП. Хвороби органів травлення – актуальна проблема клінічної медицини. *Гастроентерологія*. 2019;53(1):1–6. DOI: 10.22141/2308-097.53.1.2019.163450.
6. Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення : Наказ № 59 від 29.01.2013. Міністерство охорони здоров'я України: офіційний веб-сайт.
7. Шадрин ОГ. Сучасні підходи до лікування та діагностики гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей. *Здоров'я України*. 2016;3(41):26–27.
8. Bortoli ND, Ottonello A, Zerbib F. Between GERD and NERD: the relevance of weakly acidic reflux. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016;(1380):218–229.
9. Chiu J. Correlation Between Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire and Erosive Esophagitis in School-aged Children Receiving Endoscopy. *Pediatrics & Neonatology*. 2014; (55):439–443.
10. de Bortoli N. Overlap of GERD and gastrointestinal functional disorders *Minerva Gastroentrol. Dietol*. 2017;(63):205–220.
11. Graziani MG. Prevalence of endoscopic esophagitis in pediatric gastroesophageal reflux disease and relative indication. *Digestive and Liver Disease*. 2014; 46 (3):86.
12. Koppen IJ, Nurko S, Saps M. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2017;11 (3):193–201.
13. Okimoto E, Ishimura N, Morito Y. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in children, adults, and elderly in the same community. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2015;(30):1140–1146.
14. Reust CE. Recurrent abdominal pain in children. *Am. Fam. Physician*. 2018;97 (12):785–793.
15. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutri. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018;(66):516–554.
16. Singendonk M, Tabbers M, Benninga M, Langendam M. Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease: Systematic Review on Prognosis and Prognostic Factors. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2018;(66):239–243.

1.3. Клінічний випадок хвороби Крона

Хлопчик Є. (16 років) звернувся до лікаря гастроентеролога дитячого зі скаргами на:

- абдомінальний біль, який не залежить від прийому їжі;
- «нічні» болі в животі;
- розріджені випорожнення до 4–5 разів на добу;
- здуття живота;
- зниження апетиту;
- загальну слабкість;
- зниження маси тіла.

З анамнезу хвороби відомо, що хворіє близько 7 років, коли з'явилися скарги на розріджені випорожнення зі слизом, різко знижений апетит, затримку фізичного розвитку, зниження гемоглобіну в клінічних аналізах крові. Обстежувався та лікувався за місцем проживання. За останній рік втратив 4 кг маси тіла. Хлопчику був встановлений діагноз: залізодефіцитна анемія; синдром подразненого кишечника. Лікування отримував симптоматичне – препарати заліза, ентеросорбенти, пробіотики та ферментні препарати.

Об'єктивні дані: зріст хлопчика – 161 см, маса – 43 кг (ІМТ 16,6). Загальний стан хлопчика середнього ступеня тяжкості внаслідок астеничного синдрому. Статура астенична, зниженого харчування. Хлопчик спокійний, контактний, відповідає на всі питання лікаря. Шкіра бліда, висипань немає. Слизові оболонки ротової порожнини та задньої стінки глотки блідо-рожеві; корінь язика обкладений білуватим нальотом з незначними відбитками зубів. Зуби сановані. Над легеньми ясний перкуторний тон, дихання везикулярне, 19 за 1 хв. Межі серця відповідно віку, тони гучні, ЧСС – 94 за 1 хв, систолічний шум на верхівці та в точці Боткіна. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, помірно здутий, болючий у всіх відділах, з максимумом в епігастрії, пілородуоденальній зоні, проекції жовчного міхура, в правій здухвинній ділянці, сліпа кишка при глибокій пальпації щільна, відмічається помірна болючість. Печінка та селезінка виступають на 2 см з-під краю реберних дуг. Симптом Пастернацького негативний. Випорожнення до 5 разів на добу, неоформлені. Сечовипускання не утруднене.

Анамнез життя: хлопчик народився від I вагітності, I фізіологічних пологів на 39-му тижні гестації. Маса тіла при народженні – 3 550 кг, довжина тіла – 51 см. На грудному вигодовуванні до 8 міс. На 1-му році життя психофізичний розвиток відповідав віку. З дошкільного віку відзначає відставання в масо-ростових показниках.

Алергічний анамнез: харчова алергія на цитрусові (шкірні висипання). Спадковий анамнез: спадковість обтяжена по жіночій лінії – хронічний гастрит у мами, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки у бабусі.

З 2016 р. спостерігається у гематолога з діагнозом «залізодефіцитна анемія». У 2018 р. обстежений з приводу затримки фізичного розвитку, і був підтверджений діагноз соматотропної недостатності, після чого призначені препарати соматотропіну.

Періодично хворіє на ГРВІ (до 2–3 разів на рік). Щеплення відповідно до Національного календаря щеплень згідно з віком.

Обстежений:

- загальний аналіз крові: гемоглобін – 62 г/л, анізоцитоз еритроцитів, гіпохромія, лейкоцити $12,6 \times 10^9$ /л, тромбоцити 676×10^9 /л, нейтрофіли паличкоядерні (23 %), нейтрофіли сегментоядерні (32 %), еозинофіли (6 %), моноцити (12 %), лімфоцити (31 %), ретикулоцити (21 %); ШОЕ – 26 мм/год;

- біохімічне дослідження крові: залізо – 3,46 ммоль/л, феритин – 11,3 мкг/л, загальний білірубін – 5,8 мкмоль/л, АЛТ – 10 Од/л, АСТ – 12 Од/л, альфа-амілаза – 106 Од/л, холестерин – 3,0 мкмоль/л, альбумін – 35,8 г/л.

- ревмопроби – АСЛ О < 200 МОд/мл, СРБ > 6 мг/л, РФ < 12 МОд/мл;
- діастаза сечі – 756 Од/л;
- коагулограма – фібрин плазми 4,66 г/л;
- копрограма: лейкоцити – 20–30 в препараті, еритроцити – 1–3 в препараті;

- кал на приховану кров: реакція слабо позитивна;

- фекальний кальпротектин – 850 мкг/г.

На підставі скарг хворого, тривалого анамнезу захворювання, даних об'єктивного статусу (слабкість, втрата маси тіла, відставання у фізичному розвитку), змін в результатах додаткових досліджень (зниження гемоглобіну, ретикулоцитозу, лейкоцитозу з нейтрофільним зсувом, тромбоцитозу, гіпоальбумінемії, зниження заліза і феритину, підвищення С-реактивного білка, незначне підвищення альфа-амілази), а також змін в копрограмі, які підтверджують колітичний синдром та позитивні проби на приховану кров та різко підвищений рівень фекального кальпротектину) встановлено попередній діагноз: хронічний неспецифічний невиразковий коліт, середньотяжкий, період загострення. Залізодефіцитна анемія тяжкого ступеня на тлі основного захворювання.

Призначено наступне лікування:

- асакол – 2,8 г на добу (65 мг/кг) – 3 тиж;
- мальтофер (Fe III) – 1 табл. на добу – 3 тиж;
- креон 10000 – 1 кап. 3 рази на добу (під час їжі) – 3 тиж;
- фолієва кислота 5 мг 3 рази на добу – 1 міс.

Одним із найбільш значущих неінвазивних маркерів кишкового запалення є фекальний кальпротектин, визначення якого входить до обов'язкового переліку обстежень пацієнтів із захворюваннями кишечника згідно з рекомендаціями експертів ESPGAN [1]. Підвищення рівня фекального кальпротектину > 50 мкг/г випорожнень у дітей старше 4 років є індикатором для проведення діагностичного ендоскопічного дослід-

ження. На сучасному етапі саме визначення рівня фекального кальпротектину залишається одним із вагомих показників проведення диференційної діагностики між функціональною та органічною патологією кишечника. Визначення фекального кальпротектину має позитивну прогностичну цінність у 85–90 % при диференціюванні запальних захворювань кишечника від синдрому подразненого кишечника [2, 12].

Вказані вище зміни потребують дообстеження для встановлення клінічного діагнозу:

- Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: збільшені розміри печінки і селезінки. Реактивні зміни печінки і селезінки.
- Езофагогастродуоденоскопія: поверхневий рефлюкс-гастрит, дуоденогастральний рефлюкс. Интрагастральна рН-метрія – 2,2–2,3 Од.
- Дихальний уреазний тест – негативний.
- Ректороманоскопія: катаральний проктосигмоїдит.

Диференційний діагноз запальних захворювань кишечника є доволі складним, оскільки проводиться практично з усіма хворобами травної системи. Наявність симптомів тривоги (хронічна діарея, нічний абдомінальний біль, втрата маси, гепатоспленомегалія) повністю виключають функціональний розлад травного тракту, а саме: синдром подразненого кишечника. Зауважимо, що у пацієнта при УЗД органів черевної порожнини діагностовано гепатоспленомегалію, тому ми призначили обстеження на маркери вірусних гепатитів В і С і, отримавши негативний результат, виключили інфікування вірусами гепатитів.

Хронічна діарея у хлопчика потребує виключення інвазії *Clostridium difficile*, бактеріальних інфекцій (іерсиніоз), паразитарних інфекцій (*Amoeba spp*), вірусних інфекцій (цитомегаловірус та Епштейна–Барр) та гельмінтозів. У подальшому здійснено дослідження калу на яйця гельмінтів і серологічні дослідження на аскаридоз, токсокароз, трихоцефалоз та отримані негативні результати, а за показниками загальних антитіл (Ig G + Ig M + Ig A) до *Giardia lamblia* та антиген лямблій у калі – також отриманий негативний результат. Трикратне бактеріологічне дослідження калу на патогенну кишкову групу – негативне. Наступним кроком ми виключили у пацієнта запальний процес у підшлунковій залозі (відсутність стеатореї 1-го або 2-го типу, відсутність змін при ультразвуковому дослідженні), а незначне підвищення альфа-амілази крові скоріш за все свідчить про функціональний панкреатичний розлад сфінктера Одді.

Стандартний діагностичний підхід при підозрі на запальні захворювання кишечника включає проведення ректороманоскопії, при якій було встановлено катаральне запалення слизової оболонки сигмоподібної і прямої кишки. У сукупності з відсутністю у пацієнта клінічних симптомів (ректальної кровотечі, кривавої діареї, імперативних позивів до дефекації) це дозволило на даному етапі виключити у пацієнта виразковий коліт.

Наразі не існує «золотого стандарту» для постановки діагнозу «виразковий коліт» чи «хвороба Крона». Для верифікації хронічних запальних захворювань кишечника рекомендовано проведення ендоскопічного і гістологічного досліджень, від яких батьки і хлопчик відмовились.

Пацієнту був встановлений клінічний діагноз: Хронічний неспецифічний невиразковий коліт, середньотяжкий, період загострення. Залізодефіцитна анемія тяжкого ступеня хронічного захворювання. Хронічний гастрит зі збереженою кислотоутворюючою функцією, період загострення. Функціональний панкреатичний розлад сфінктера Одді.

Не можна виключити хронічні запальні захворювання кишечника, а саме – хворобу Крона.

Згідно з рекомендаціями European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) та уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги препаратом першої лінії є месалазин (5-аміносаліцилова кислота – 5-АСК), який залежно від нозології призначають для забезпечення довготривалої ремісії.

Хлопчику при виписці була рекомендована через 3 тиж госпіталізація з метою корекції лікування і дообстеження (колоноскопія).

Після 3 тиж лікування у хлопчика відмічена прибавка маси тіла на 4 кг, показник гемоглобіну піднявся до 86 г/л, дещо знизився рівень тромбоцитів (446×10^9 /л), нормалізувались запальні зміни в клінічному аналізі крові, копрограмі та рівень С-реактивного білка, але показники заліза, феритину залишились низькими. Для оцінки успіху терапії при захворюваннях кишечника ми оцінювали кількісний показник фекального кальпротектину, який знизився до 100,3 мкг/г, що може свідчити на користь ендоскопічної ремісії захворювання.

Наступним кроком діагностичного пошуку стало проведення колоноскопії для виключення або підтвердження діагнозу хвороби Крона. Диференційна діагностика виразкового коліту та хвороби Крона проводилися комплексно з урахуванням клінічних, лабораторних, ендоскопічних та морфологічних даних.

Колоноскопія (з відеофіксацією): апарат введений до позначки 160 см, до купола сліпої кишки; також оглянуто 5 см клубової кишки. На всьому протязі товстої кишки, а також в ділянці баугінієвої заслінки – поверхневі, поодинокі полігональні виразки, деякі неправильної форми, з краю виразок взята біопсія на предмет хвороби Крона. Судинний малюнок збережений. Гаустри відповідають відділам кишки. Висновок: хвороба Крона (рис. 1.3.1–1.3.3).

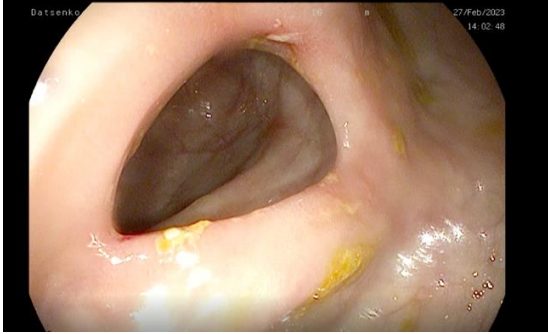


Рис. 1.3.1. Клубова кишка: слизова оболонка з ознаками запалення, набряку. Візуалізуються хронічні виразки у вигляді тріщини, покриті фібрином

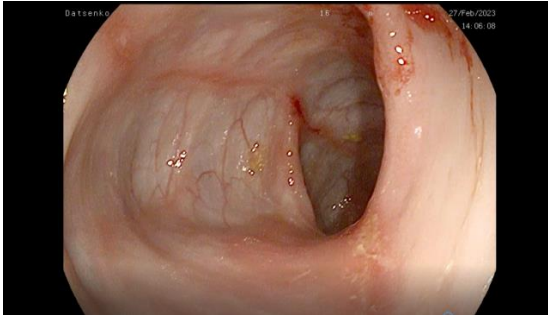


Рис. 1.3.2. Відділ товстої кишки з виразковим дефектом

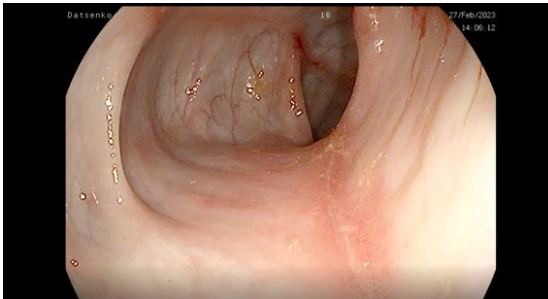


Рис. 1.3.3. Лінійні виразки на фоні ділянок незмінної слизової оболонки

Біопсія дозволяє встановити діагноз та диференціювати різні види запальних захворювань кишечника. Вона є одним з найбільш достовірних методів підтвердження патології товстої та тонкої кишки. Навіть тоді, коли діагноз запальних захворювань кишечника поставлений з високою ймовірністю, подальший диференційний діагноз між виразковим колітом та хворобою Крона залишається досить складним.

Результати патогістологічного дослідження

При гістологічному дослідженні біоптатів зі змінених ділянок кишечника у пацієнта було виявлено, що гістоархітектоніка збережена. На окремих ділянках відзначались ерозивні й виразкові дефекти різного розміру та розповсюдженості. Спостерігалась виражена змішаноклітинна запальна інфільтрація стромы, що поширювалась на всю товщу слизової оболонки та складалась з лімфоцитів, гістіоцитів, нейтрофілів, плазмодитів та великої кількості еозинофілів (*рис. 1.3.4*).

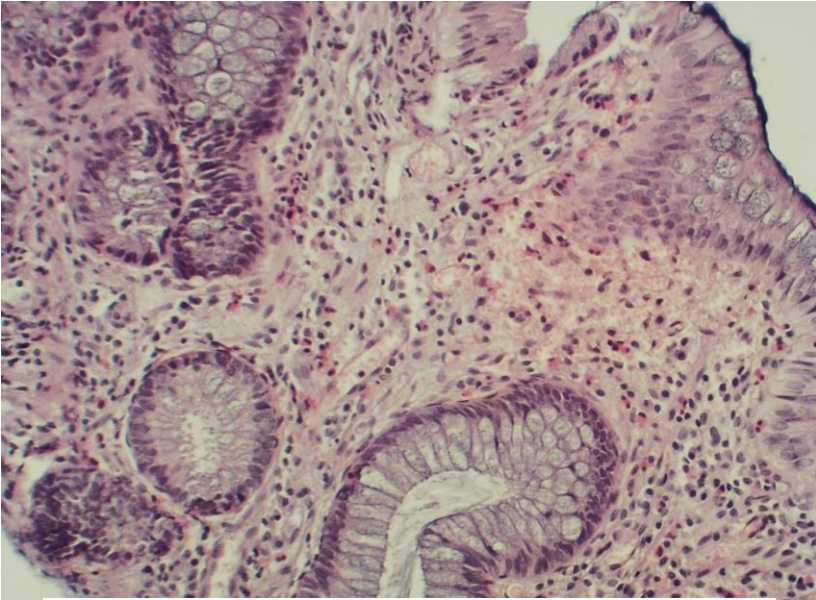


Рис. 1.3.4. Запальна інфільтрація стромы слизової оболонки кишечника у пацієнта Є. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення $\times 100$

Функціональна активність залоз збережена, що мікроскопічно було представлено сталою кількістю келихоподібних клітин та збереженою секрецією слизу, який виявляється у просвіті залоз та на поверхні слизової оболонки у вигляді тонкого шару базофільної речовини (*рис. 1.3.5*).

Морфологічна картина відповідає хронічному запальному процесу, при цьому не можна виключити імуніалергічний генез запалення. Згідно з положеннями European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) фокальне хронічне (наявність лімфоцитів та плазматичних клітин) запалення та вогнищеве хронічне запалення, фокальна нерегулярність крипт та гранульоми (не пов'язані з ураженням крипт) становлять загальноприйняті мікроскопічні характеристики, що дозволяють поставити діагноз хвороби Крона. За останні десятиліття визначені умови, що мають вплив

на точність гістологічного діагнозу хвороби Крона, серед них найбільш значимі це дослідження множинних біопсій з різних ділянок кишечника і вплив лікування на регенеративні процеси. Згідно з рекомендаціями ЕССО зразки біопсій мають супроводжуватись клінічною інформацією, включаючи вік пацієнта, тривалість захворювання, тривалість та тип лікування.

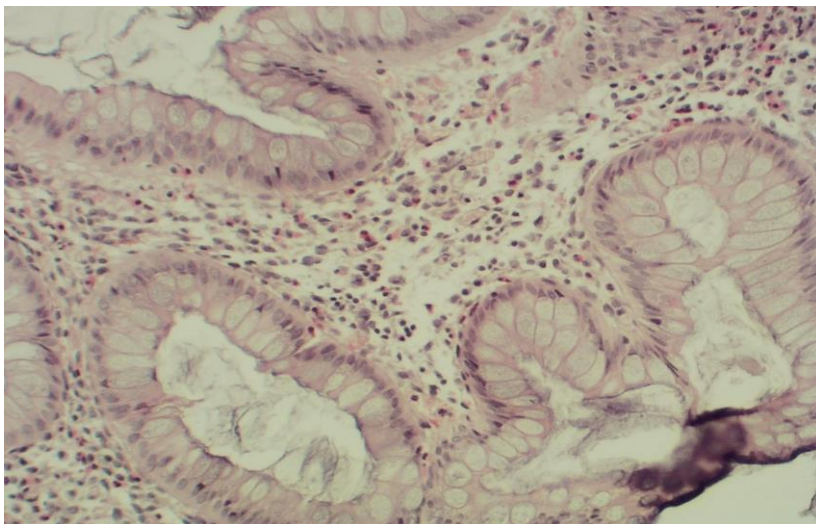


Рис. 1.3.5. Гістологічне дослідження біоптату слизової оболонки кишечника

Варто зазначити, що дані проведених клінічних досліджень показали, що ураження епітелію в асоціації з нейтрофілами є маркером активності захворювання [3, 13]. На думку деяких авторів, виявлення епітеліоїдних гранульом повністю підтверджує діагноз хвороби Крона, але в біоптатах їх виявляють лише у 10 % хворих. Інші дослідники відзначають, що гранульоми виявляються лише у 40 % випадків у глибоких відділах стінки резектованої кишки, тому за наявності чи відсутності гранульом не можна робити висновок про активність чи діагноз хвороби Крона [4].

Враховуючи скарги пацієнта, анамнез захворювання, дані клінічного обстеження, результатів лабораторних, ендоскопічних та патоморфологічних досліджень встановлено *клінічний діагноз*: хвороба Крона (ілеоколіт), середньо-тяжка форма, помірна активність (індекс PCDAI \geq 30), рецидивуючий перебіг, період нестійкої ремісії; Залізodefіцитна анемія, середнього ступеню тяжкості за рахунок основного захворювання; Хронічний гастрит зі збереженою кислотоутворюючою функцією шлунка, період нестійкої ремісії, дуоденогастральний рефлюкс; Функціональний панкреатичний розлад сфінктера Одді.

Призначили лікування:

- салаза (месалазин) 2,5 г на добу;
- урсосан 250 мг 2 рази на добу (після їжі) – 1 міс;
- мальтофер (Fe III) 1 табл. на добу – 2 міс;
- креон 10 000 1 кап. 3 рази на добу (під час їжі) – 3 тиж;
- фолієва кислота 5 мг 3 рази на добу – 1 міс;
- олідетрим 1000 Од на добу – 2 міс;
- мультівітамол 5 мл 2 рази на добу – 1 міс.

Головною метою лікування є досягнення ремісії, яка передбачає наступні складові: ендоскопічну, клінічну, а також нормалізацію біомаркерів запалення (С-реактивний білок, фекальний кальпротектин); варіабельно – гістологічну ремісію (особливо при ХК).

Через 6 міс лікування у пацієнта: загальний стан задовільний, скарги при огляді на незначні періодичні болі в животі, які зменшились в динаміці лікування, незначне здуття живота, кал оформлений, регулярний, маса збільшилась на 7 кг. Показник гемоглобіну піднявся до 97 г/л, тромбоцити залишились на рівні (468×10^9 /л), запальні зміни в клінічному аналізі крові та копрограмі відсутні, нормалізувався рівень С-реактивного білка та фекального кальпротектину (58 мкг/г). Показники заліза та феритину дещо зросли, але залишилися нижчими нормативних показників. Збереження позитивної реакції калу на приховану кров може опосередковано свідчити про порушення цілісності слизової оболонки кишечника, що сприяє незначній хронічній крововтраті, яка підтверджується гематологічними показниками. Дослідження калу на приховану кров є чутливим методом дослідження, потребує спеціальної підготовки пацієнта та не призначається за наявності крові в калі візуально. Залізодефіцитна анемія є найбільш поширеною позакишковою маніфестацією запальних захворювань кишечника, у тому числі і хвороби Крона.

Літературна довідка

Серед патогенетичних факторів, які лежать в основі розвитку анемії при хронічних запальних захворюваннях кишечника, можна виділити наступні: порушення всмоктування та/або використання заліза, фолатів та вітаміну В12 у тонкій кишці, втрата заліза з кров'ю з дефектів слизової оболонки, дієтичні обмеження та аутоімунний гемолиз [5]. Найчастіше анемія у цих хворих обумовлена мальабсорбцією нутрієнтів у поєднанні з їх недостатнім надходженням та хронічною кишковою кровотечею, ступінь якої може бути дуже значним, особливо при виразковому коліті. Це призводить до абсолютного дефіциту заліза, який розвивається внаслідок суттєвого зниження запасів заліза у депо (аж до повної його відсутності), клінічним проявом якого є залізодефіцитна анемія [6].

Досить дискутабельними у даного пацієнта є питання, пов'язані з діагнозом «нанізм, недостатність соматотропного гормону». Що є первинним: маніфестація хвороби Крона на тлі генетично детерміно-

ваного захворювання з імунopatологічним механізмом розвитку чи порушення секреції гормону росту у пацієнта з хворобою Крона? Результати наукових досліджень підтверджують, що ріст дитини відбувається через активацію осі інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1) та гормону росту (GH) завдяки адекватному надходженню поживних речовин. Гормон росту, що виділяється гіпофізом, стимулює вивільнення IGF-1, який стимулює проліферацію та гіпертрофію хондроцитів в епіфізарній пластинці, що призводить до росту довгих кісток [7, 8].

Оцінка росту і маси тіла настільки важлива при запальних захворюваннях кишечника, що була включена до числа ключових пунктів у Паризькій класифікації хвороби Крона у дітей і показників педіатричного індексу активності хвороби Крона (PCDAI). Затримка фізичного розвитку у дітей при цій патології обумовлена наступними факторами: недостатністю калорій (знижене харчування), порушенням всмоктування білка, синдромами мальабсорбції та мальнутриції, анорексією, що корелює з патологічною картиною (фактор некрозу пухлини- α (TNF- α) також має прямий вплив на рівні гіпоталамуса). Медіатори запалення викликають підвищення основного обміну, що сприяє подальшому погіршенню харчового статусу. Результати наукових досліджень показали, що інсуліноподібний фактор росту (IGF)-1 виробляється в печінці і є головним медіатором дії гормону росту (GH). У пацієнтів з хворобою Крона значно знижені рівні IGF-1 у крові і негативно впливають на показники GH. Медіатори запалення (TNF- α та інтерлейкін (IL)-6) мають пряму інгібуючу дію на GH, а це в свою чергу впливає на ендокринні медіатори зросту, що проявляється затримкою статевого дозрівання і призводить до дефіциту статевих гормонів, які також впливають на показники росту [8, 9].

Аналіз літературних даних показав, що застосування у дітей з хворобою Крона соматотропного гормону на тлі базисної терапії месалазином у більшості випадків сприяє індукції ремісії із нормалізацією росту. Проте самі науковці вважають, що необхідне більш масштабне рандомізоване дослідження, потенційно з монотерапією гормоном росту, щоб визначити його здатність сприяти ендоскопічній ремісії, зменшенню активності захворювання та позитивно впливати на кінцевий зріст [10].

Сучасні наукові дані, засновані на наведеній вище літературі, вказують на те, що на рівень гормону росту у дітей із запальними захворюваннями кишечника впливають наступні фактори: насамперед тяжкість захворювання, активність запалення, нутритивний статус, локалізація ураження та генотип. Оскільки порушення росту в основному є вторинними відносно активності запальних захворювань кишечника, то усі доступні фармакологічні кроки для індукції ремісії у конкретного пацієнта (залежно від фенотипу його захворювання) повинні мати позитивний вплив на ріст, але у зв'язку з неоднозначністю трактування результатів стимуляційних проб при вродженому гіпопітуїтаризмі у дітей необхідний

пошук молекулярно-генетичних маркерів захворювання для визначення конкретних показань для застосування гормону росту. Істотним недоліком більшості досліджень є те, що оцінювався короткостроковий вплив терапії на зростання, проте ріст – це постійний процес. Таким чином, короткострокові втручання, які сприяють росту, можуть бути не такими ефективними з часом, якщо не впливати на запалення при захворюваннях кишечника [11].

У наведеному вище клінічному випадку ми наглядно продемонстрували труднощі об'єктивної оцінки гастроінтестинальних симптомів лікарем первинної ланки, недооцінку ефективності терапії лікарем-гематологом, які тривало лікували хворого і не брали до уваги хронічну діарею, на фоні якої сформувався залізодефіцитний стан та анемія, що була рефрактерною до протокольних методів лікування. Окрім того, при проведенні дообстеження хворого не було приділено належної уваги підвищеному рівню тромбоцитів, запальним змінам у клінічному аналізі крові, і пацієнт не був своєчасно направлений до лікаря-гастроентеролога з приводу абдомінально-больового синдрому та діареї. Це призвело до пізньої діагностики хвороби Крона зі значним порушенням якості життя пацієнта, необґрунтованим призначенням цілої низки медикаментозних засобів з протоколів нозологій, які були проявами недіагностованого тяжкого захворювання.

Отже, діагностичний пошук при хворобі Крона у дітей є тривалим, дорогавартісним і потребує потужної сучасної матеріально-технічної бази та глибокої фундаментальної фахової орієнтації лікаря. Хвороба Крона сьогодні являє діагноз-виключення, водночас у педіатрів і лікарів-гастроентерологів відсутня настороженість відносно даної патології при первинному зверненні пацієнта. При наявності скарг абдомінально-больового синдрому лікарі часто обмежуються призначеннями ультразвукового дослідження органів черевної порожнини та езофагогастродуоденоскопії. Більш інвазивні методи дослідження, як правило, застосовуються досить запізно після тривалого лікування пацієнтів. На сьогодні в науковій літературі представлені численні варіанти клінічного перебігу хвороби Крона, що обумовлено різною локалізацією (довжиною ураження, сегментарним поширенням запального процесу, трансмуральним характером ураження кишкової стінки, позакишковими проявами), що нерідко визначають особливості клінічної картини хвороби, які залежать від віку пацієнта.

Основні лікарські помилки при діагностиці хвороби Крона:

- недооцінка важкості змін загального стану пацієнта, а саме: втрата маси, відсутність апетиту; наявність недиференційованого абдомінального болю; відставання у фізичному розвитку;
- тривале застосування неефективної феротерапії без встановлення причин виникнення хвороби;
- проблеми диференційно-діагностичного пошуку при рецидивуючому перебігу хронічної діареї у поєднанні з абдомінальним болем та «симптомами тривоги»;

- при проведенні диференційної діагностики функціональних і органічних захворювань кишечника не враховано один з ключових критеріїв – кількісне визначення фекального кальпротектину, який має високу чутливість і специфічність для запальних захворювань кишечника;

- відсутність наступності в спостереженні пацієнта спеціалістами і педіатром значно ускладнило оцінку кореляції окремих симптомів, що призвело до пізньої діагностики захворювання і прогресування кишкового запалення, яке у свою чергу поглибило дефіцит нутритивного статусу.

Даний клінічний випадок демонструє актуальність проблеми пізньої верифікації хвороби Крона у педіатричних пацієнтів, незважаючи на широкі сучасні можливості лабораторно-інструментальної діагностики. «Клінічні маски» хвороби Крона сприяють гіпердіагностиці і нераціональному обстеженню пацієнтів, що значно ускладнює своєчасність надання протокольної терапії і попередження інвалідизації. Лікар повинен пам'ятати, що поширеність хвороби Крона серед дитячого населення значно більша, ніж представлено сьогодні в статистичних звітах. Отже велику роль при постановці діагнозу відіграє клінічний досвід й індивідуальний підхід до пацієнта.

Література

1. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas López VM, Paerregaard A, Russell RK, Serban DE, Shaoul R, Van Rheeën P, Veereman G, Weiss B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D; European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014 Oct;8(10):1179–207. DOI: 10.1016/j.crohns.2014.04.005. Epub 2014 Jun 6. PMID: 24909831.

2. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014 May;109(5):637–45. DOI: 10.1038/ajg.2013.131. Epub 2013 May 14. PMID: 23670113.

3. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide as maintenance treatment for Crohn's disease: a placebo-controlled, dose-ranging study. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Gastroenterology* 1996;110:45–51.

4. Kanneganti M, Dehghani B, Steinberg J, Cerda S, Rybin D, Weinberg J, Farraye FA. Significance of granulomatous inflammation found on endoscopic biopsies or surgical resections on the severity of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Nov-Dec;47(10):894. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829007d4. PMID: 23632360.

5. Kaitha S, Bashir M, Ali T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015 Aug 15;6(3):62-72. doi: 10.4291/wjgp.v6.i3.62. PMID: 26301120; PMCID: PMC4540708.
6. Goyal A, Zheng Y, Albenberg LG, Stoner NL, Hart L, Alkhouri R, Hampson K, Ali S, Cho-Dorado M, Goyal RK, Grossman A. Anemia in Children With Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper by the IBD Committee of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Oct;71(4):563–582. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002885. PMID: 32947565.
7. Duricova D, Fumery M, Annese V, Lakatos PL, Peyrin-Biroulet L, Gower-Rousseau C. The natural history of Crohn’s disease in children: a review of population-based studies. *Eur J Gastroenterol .* Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Jun;58(6):795-806. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000239.
8. Gasparetto M, Guariso G. Crohn’s disease and growth deficiency in children and adolescents. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 7;20(37):13219–33. DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13219. PMID: 25309059; PMCID: PMC4188880
9. Naramore SK, Bennett WE Jr, Jiang G, et al. Serologic, but Not Genetic, Markers Are Associated With Impaired Anthropometrics at Diagnosis of Pediatric Crohn’s Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019 Nov;69(5):e129–e134. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002462.
10. Denson LA, Kim MO, Bezold R, Carey R, Osuntokun B, Nylund C, Willson T, Bonkowski E, Li D, Ballard E, Collins M, Moyer MS, Klein DJ. A randomized controlled trial of growth hormone in active pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Aug;51(2):130–9. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181c992d6. PMID: 20453679; PMCID: PMC2910806. <https://orcid.org/0000-0003-1514-2434>
11. Shamir R, Phillip M, Levine A. Growth retardation in pediatric Crohn’s disease: pathogenesis and interventions. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 May;13(5):620–8. DOI: 10.1002/ibd.20115. PMID: 17262806
12. Skrypnyk IM. Inflammatory bowel disease: 14th Congress of the European Organization for the Study of Crohn’s Disease and Colitis (ECCO). *Modern Gastroenterology.* 2019;(107):107–108. DOI: 10.30978/MG-2019-3-(in Ukrainian).
13. Bubyr LM, Kryuchko TO, Nesina IM, Filenko BM, Pedchenko TO. Endoscopic and morphological characteristics of the upper gastrointestinal tract in children with food hypersensitivity. *Child’s Health.* 2021;16(2):85–91.

1.4. Проблеми диференційної діагностики целиакії та непереносимості глютену у дітей

Клінічний випадок 1

Дівчинка (9 міс) надійшла до відділення дитячої гастроентерології зі скаргами матері на відсутність збільшення маси протягом 2 міс, рідкі випорожнення до 5–6 разів на добу, 1–2 рази на тиждень блювання після прийому їжі, плаксивість, порушення сну.

Анамнез захворювання. Випорожнення рідкі, рясні до 5–6 разів на добу спостерігаються з 6-го місяця життя після введення прикорму. Скарги на періодичне блювання, відмову від їжі, здуття живота з 7 міс. Аналіз калу на кишкову групу – багаторазово негативний.

Анамнез життя. Народилась від 3-ї вагітності, що протікала без ускладнень, третіх пологів шляхом кесарева розтину з масою тіла 4 000 г, зростом 55 см, з оцінкою за шкалою Апгар 8–9 балів. На грудному вигодовуванні перебувала до 1 міс, потім переведена на штучне вигодовування адаптованою сумішшю. У зв'язку з низьким рівнем доходу родини дитина також годувалася манною та вівсяною кашами. Періодично мама пропонувала дитині хліб і печиво. Відстає у психомоторному розвитку: самостійно не сидить, на ніжках не стоїть. Гуління та лепет – вчасно.

Алергоанамнез дитини: пелюшковий дерматит у віці 3 міс.

Спадковість: матір дитини скаржиться на періодично виникаючий біль у животі, нестійкі випорожнення. Не обстежена.

Об'єктивні дані. Загальний стан дитини середньої тяжкості. Затримка фізичного розвитку. Маса дитини при надходженні до лікарні – 6 600 г, зріст – 72 м. Дефіцит маси тіла – 25,5 %. Гіпотонія м'язів кінцівок і передньої черевної стінки, голова із вираженими лобовими та тім'яними горбами. Шкіра бліда, чиста, суха. Стоншення підшкірно-жирового шару на животі, тулубі, кінцівках. Живіт м'який, помірно здутий, безболісний, печінка пальпується на 2,5 см нижче краю реберної дуги. Кал типу 7 за Брістольською шкалою.

Проводився диференційний діагноз з:

- целиакією;
- непереносимістю глютену без целиакії;
- алергією на пшеницю.

Результати клініко-лабораторних обстежень:

- у клінічному аналізі крові: залізодефіцитна анемія;
- загальний аналіз сечі, копрограма, аналіз сечі на амілазу – всі показники без особливостей;
- 25(OH)D – 15 нг/мл (референтне значення – 30–70 нг/мл);
- Ig A в сироватці крові – 0,4 г/л (референтне значення – 0,02–0,83 г/л);
- аутоантитіла Ig G до гліадину – 35,2 МО/мл (референтне значення до 1 року – до 3 МО/мл);

- аутоантитіла Ig A до тканинної трансглютамінази – менше 1 МО/мл (референтне значення – менше 20 МО/мл);
- аутоантитіла Ig G до тканинної трансглютамінази – 14,5 МО/мл (референтне значення – менше 20 МО/мл);
- антитіла до ендомізію Ig A – титр 1:5 (референтне значення – менше 1:10 – негативний);
- УЗД органів черевної порожнини: збільшення лінійних розмірів печінки до +1 см;
- ФГДС: еритематозна дуоденопатія з елементами лімфофолікулярної гіперплазії слизової оболонки дванадцятипалої кишки (ДПК).

Патоморфологічний висновок: нормальна гістоструктура слизової оболонки антрального відділу шлунка, ДПК і позацибулінного відділу ДПК.

Встановлено діагноз: Непереносимість глютену без целиакії. Вітамін D-дефіцитний рахіт. Білково-енергетична недостатність середнього ступеня тяжкості.

Дитині призначено агліадинову дієту, проведено корекцію нутритивного статусу (у тому числі призначено вітамін D). Протягом 6 міс отримано позитивну динаміку кишкових симптомів, маси тіла та психомоторного розвитку.

Клінічний випадок 2

Дівчинка П. (1 рік 4 міс) надійшла зі скаргами батьків на млявість, занепокоєння, здуття живота, втрату маси тіла, порушення характеру випорожнень (чергування мізерної кількості калових мас із періодично водянистим випорожненням, до 5–6 разів на добу).

З анамнезу відомо: дитина від першої вагітності, що протікала на тлі анемії легкого ступеня гестозу; пологи – у строк; оцінка за шкалою Апгар – 7–8 балів; маса тіла при народженні – 3 000 г, довжина тіла – 50 см.

На природному вигодовуванні до 3 міс, а потім у зв'язку з гіпогалактиєю у матері була переведена на штучне вигодовування адаптованими сумішами, на тлі чого у дитини з'явилися гіперемія, сухість шкіри. З 6 міс введені каші (у тому числі вівсяна). Випорожнення було кашкоподібне, 1–2 рази на день.

До 1 року дівчинка росла та розвивалася за віком.

У віці 1 року 2 міс з'явилося блювання до трьох разів на добу, рідкі випорожнення – до трьох разів на добу, лихоманки не було. Була оглянута педіатром, встановлено попередній діагноз: прорізування зубів. Через 5 днів знизилася рухова активність, з'явилося здуття живота, випорожнення почастишали до 5–6 разів на день, рідкі. Незважаючи на хороший апетит, дитина почала втрачати у масі та була госпіталізована до дитячої інфекційної лікарні з діагнозом «гострий ентероколіт». На тлі проведеного лікування – без позитивної динаміки, у зв'язку з чим дівчинку було переведено до гастроентерологічного відділення багато-профільного стаціонару з підозрою на глютену ентеропатію.

Об'єктивно. При надходженні стан тяжкий. Тяжкість стану зумовлена астеничним, диспептичним синдромом, дефіцитом маси тіла близько 12 % (маса – 9 640 г, належна маса – 11 000 г). Шкіра бліда, із сіруватим відтінком, суха. Підшкірно-жировий шар трохи стоншений. М'язовий тонус дифузно знижений. У легенях при аускультатії визначається пуерильне дихання, хрипів немає. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт збільшений у розмірах, здутий. Бурчання за ходом товстої кишки. Симптоми подразнення очеревини негативні. Печінка виступає з-під краю реберної дуги на 3 см. Випорожнення – однократно, мізерна кількість калових мас. Сеча прозора, світла.

Під час обстеження:

- У клінічному аналізі крові: гіпохромна анемія I ступеня (гемоглобін – 90 г/л, мікроцитоз, анізоцитоз, кольоровий показник – 0,78).

- У біохімічному аналізі крові: зниження загального білка, гіпоальбумінемія, залізо – 6,2 нмоль/л (референтне значення – 8,8–27 нмоль/л), ферити – 4,6 нг/мл (референтне значення – 7–140 нг/мл).

- Загальний аналіз сечі – без особливостей.

- Копрограма: стеаторея, амілорея, слиз у помірній кількості.

- Бактеріологічне дослідження калу: помірний ріст *E. coli*.

- Сироватковий Ig A – 0,83 г/л (референтне значення – 0,2–1 г/л).

- Імуноглобулін Ig A до тканинної трансглютамінази – 220 МО/мл (референтне значення – менше 20 МО/мл).

- УЗД органів черевної порожнини: дифузні зміни паренхіми печінки. У шлунку велика кількість вмісту, петлі кишечника розширені, у нижніх відділах кишечника підвищена перистальтика, рідинний вміст.

- Рентгенологічне дослідження товстої кишки: форма товстої кишки змінена – визначаються додаткові вигини поперечно-ободової, сигмоподібної кишки. Гаустрація рівномірна. Контури кишки рівні, стінки еластичні. Звуження просвіту та дефекти наповнення кишки не виявлено. Після випорожнення просвіт кишки скоротився.

- ФГДС: слизова оболонка стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки звичайного забарвлення. Кардія зімкнута. Взято біопсію.

- Проведено гістологічне дослідження слизової оболонки дванадцятипалої кишки: визначається сплющення ворсин, набряк та помірна лімфо-плазмоцитарна інфільтрація у стромі.

- Ректосигмоїдоскопія: катаральний проктосигмоїдит.

На підставі клінічних, лабораторно-інструментальних досліджень було *встановлено діагноз*: Целіакія, типова форма. Мегаколон. Залізодефіцитна анемія легкого ступеня. Білково-енергетична недостатність легкого ступеня.

Отримувала *лікування*: лікувальна полімерна живильна суміш, через 5 днів введено кашу (гречану, кукурудзяну) на воді. Інфузійна терапія глюкозо-сольовими розчинами, антибіотики, вітаміни, ферменти, пробіотики.

За час перебування у відділенні купіровано симптоми інтоксикації, нормалізувався апетит, випорожнення стали регулярними, перевареними; дівчинка почала додавати у масі, вставати, ходити вздовж опори.

Дитина виписана додому з рекомендаціями: суворе дотримання без-глютенної дієти, прийом вітамінів В1, В6, D.

Літературна довідка

Виділяють три патологічні стани, які включають у групу глютен-залежних захворювань:

- Целіакія (глютенова ентеропатія, нетропічний спру, хвороба Гі–Гертера–Гейбнера та ін.) – генетично детерміноване аутоімунне захворювання з переважним ураженням тонкого кишечника, яке пов'язане із вживанням в їжу глютену. Целіакія характеризується оборотною атрофічною ентеропатією та розвитком низки так званих глютензалежних клінічних симптомів.

- Непереносимість глютену без целіакії є діагнозом виключення у пацієнтів із негативною реакцією організму на вживання глютенівмісних продуктів за відсутності патологічних ознак, характерних для целіакії. Симптоми зникають після припинення споживання глютенівмісних страв та знову з'являються під час повторних проб.

- Алергія на пшеницю – захворювання розвивається за типом IgE-опосередкованої алергічної реакції у відповідь на вживання глютенівмісних продуктів.

Целіакія трапляється у 0,5–1 % населення більшості країн [1]. За даними ВГО «Українська спілка целіакії», кількість хворих на целіакію в Україні складає приблизно 2 000 осіб і з кожним роком збільшується.

Ризик розвитку целіакії значно збільшується у родичів першого та другого ступеня споріднення хворих на целіакію, цукровому діабеті 1-го типу, селективному дефіциті Ig A, аутоімунному тиреоїдиті, синдромах Тернера, Вільямса.

Целіакія часто залишається недіагностованою через клінічний поліморфізм і неспецифічність симптомів. У дітей симптоми виникають у віці від 6 до 24 міс після введення глютену в раціон. Між прийомом глютену та появою симптомів може бути латентний період.

Основними шлунково-кишкові проявами целіакії є наступне:

- хронічна діарея;
- хронічний закреп;
- анорексія;
- здуття живота та біль;
- втрата маси;
- періодична нудота;
- періодичне блювання.

Зазвичай симптоми у немовлят відрізняються від таких у дітей старшого віку. Усі шлунково-кишкові симптоми поширені у дітей віком до трьох років, тоді як біль у животі є провідним у дітей старшого віку.

Целиакія може супроводжуватися діареєю (випорожнення часто об'ємні, з неприємним запахом) або закрепом.

Поширеними позакишковими проявами є такі:

- затримка лінійного росту та статевого дозрівання;
- хронічна анемія;
- остеопенія, остеопороз;
- дефект зубної емалі;
- дратівливість, хронічна втома;
- нейропатія;
- артрит, артралгія;
- аменорея;
- підвищення рівня печінкових ферментів.

Клінічні фенотипи целиакії:

- типова;
- атипова;
- субклінічна;
- симптоматична;
- безсимптомна.

Різні форми маніфестації та клінічний поліморфізм ускладнюють диференційний діагноз глютензалежних захворювань, тому діагноз целиакії встановлюють на підставі комплексу клінічних, серологічних і гістологічних даних.

Перший етап – визначення рівня загального імуноглобуліну Ig A та Ig A до тканинної трансглутамінази (tTG-Ig A) під час дієти, що містить глютен.

Дітям із наявністю tTG-Ig A, але з титром, що перевищує верхню межу норми менше, ніж у 10 разів, слід проводити біопсію для підтвердження діагнозу. Якщо титр tTG-Ig A перевищує референтні значення більше, ніж у 10 разів, діагноз целиакії може бути встановлений і без проведення біопсії за наявності ендомізіальних антитіл (EMA-IgA) в іншому зразку сироватки крові. У дітей із низьким рівнем загального Ig A (менше 0,2 г/л для дітей старше 3 років) необхідно визначити Ig G до дезамінованого гладинового пептиду (DGP), EMA або tTG) [2]. У дітей з низьким загальним Ig A тест tTG-Ig A недійсний. У даному випадку слід визначити антитіла Ig G до tTG (tTG-Ig G) та DGP-Ig G. Якщо один або обидва з цих тестів на основі Ig G підвищені, пацієнта слід додатково обстежити за допомогою кишкової біопсії.

Генетичне тестування на людський лейкоцитарний антиген (HLA) не є обов'язковим для серологічно підтвердженого діагнозу [2–5].

Тестування HLA-DQ2/DQ8 необхідно проводити для виключення целиакії в окремих клінічних випадках:

- гістологічне дослідження Marsh 1–2 у серонегативних пацієнтів;

- у пацієнтів, яким призначена безглютенова дієта без серологічного скринінгу на целиацію;
- у випадках, коли результати специфічних серологічних тестів позитивні, а гістологічні ознаки целиації відсутні;
- для обстеження братів та сестер з метою виявлення ризику розвитку целиації та необхідності подальшого серологічного обстеження та спостереження.

Ендоскопія з біопсією слизової оболонки тонкої кишки є окремим діагностичним етапом. Проводять забір не менше 4 біопатів із дистальної частини дванадцятипалої кишки та не менше 1 – з цибулини.

Для оцінки ураження ворсинок тонкого кишечника при глютензалежних використовується модифікована класифікація Марша [6]:

0 стадія – преінфільтративна СО (у 30 % пацієнтів з герпетиформним дерматитом або з глютенною атаксією);

- 1-а стадія – збільшена кількість інтраепітеліальних лімфоцитів більше 25 на 100 ентероцитів з нормальним співвідношенням крипти/ворсинки;
- 2-а стадія – гіперплазія крипт без зниження висоти ворсинок та збільшена кількість інтраепітеліальних лімфоцитів;
- 3-я стадія – відсутність ворсинок (найбільш класичний прояв целиації).

Дітям із дуже високим рівнем tTG-IgA, позитивними антиендомізіальними антитілами і типовими симптомами проводити біопсію не обов'язково. Біопсія кишечника інформативна для диференційної діагностики інших захворювань шлунково-кишкового тракту [7, 8].

Мета терапії при целиації – відновлення функцій кишечника, нормалізація маси тіла та корекція дефіциту необхідних речовин.

Патогенетичне лікування полягає у дотриманні безглютенової дієти (БГД), тобто безпосереднє уникнення дії фактора, що ушкоджує. Дотримуватись БГД необхідно протягом усього життя [6, 9]. Найчастіше цей захід призводить до стихання симптомів і відновлення нормальної діяльності кишечника.

Глютен міститься в наступних продуктах: хліб і будь-які вироби з пшеничного, вівсяного, ячмінного та житнього борошна, макаронні вироби, манна крупа. У невеликих концентраціях глютен може виявлятися в ковбасах і сосисках, м'ясних і рибних консервах, шоколаді, морозиві, майонезі та кетчупі, різних соусах, розчинній каві та порошку какао, продуктах із сої, супах швидкого приготування, бульйонних кубиках та ін. Пацієнтів з уперше діагностованою целиацією необхідно обстежити на залізодефіцитну анемію та дефіцит вітаміну D. Оскільки БГД пов'язана з дефіцитом вітамінів і мікроелементів, рекомендовано прийом полівітамінів.

При дотриманні БГД специфічне серологічне дослідження (tTG-Ig A) слід повторювати приблизно кожні шість місяців, а потім (після нормалізації) щорічно. Зниження титру антитіл свідчить про дотримання дієти та підтверджує діагноз целиації [7].

Не слід розпочинати БГД до серологічного тестування на целиацію, оскільки ці тести можуть бути хибнонегативними. Повторне введення глютену призначають дітям, у яких діагноз залишається неоднозначним після спроби БГД. У пацієнтів із тривалими симптоми, стійкими гістологічними аномаліями або підвищеними титрами антитіл у сироватці на тлі БГД необхідно виключити вторинну непереносимість лактози, синдром подразненого кишечника, надмірний ріст бактерій у тонкій кишці, захворювання, пов'язані з атрофією ворсинок тонкої кишки. Рефрактерна целиація у дітей трапляється дуже рідко.

Непереносимість глютену без целиакії (НГБЦ) є найпоширенішим синдромом розладів, пов'язаних із глютенем, із показниками поширеності від 0,5 до 13 % у загальній популяції [10, 11].

Діагноз ставиться шляхом виключення інших захворювань, пов'язаних із глютенем, таких як целиація та алергія на пшеницю у дітей із персистою кишковою/позакишковою симптоматикою, що виникає та пов'язана зі споживанням глютену. НГБЦ не супроводжується аутоімунними ураженнями тонкого кишечника, щитовидної, підшлункової залоз, печінки тощо.

Для підтвердження діагнозу дитину переводять на пробну БГД щонайменше 4 тиж, а потім знову вводять глютен. Швидке зникнення симптомів на БГД, а потім їх швидка поява підтверджує НГБЦ.

НГБЦ діагностують після:

- виключення в родинному анамнезі аутоімунної нозології;
- відсутності аутоантитіл до тканинної трансглутамінази, ендомізіальних аутоантитіл і дезамінованим пептидам гліадину, які визначаються на тлі глютенвмісної дієти;
- відсутності специфічних Ig E до пшениці без дефіциту загального Ig A.

Важливим кроком діагностики є морфологічний аналіз біоптатів слизової оболонки тонкого кишечника. Для целиакії характерними є різні ступені атрофії слизової оболонки за класифікацією Marsh-Oberhuber, тоді як для НГБЦ атрофія слизової оболонки не характерна, а можуть бути виявлені початкові зміни – пошкодження слизової оболонки тонкої кишки у вигляді незначного збільшення кількості інтраепітеліальних лімфоцитів.

Алергія на пшеницю – це алергічна реакція на продукти, що містять пшеницю, і може включати такі реакції, як астма, висип і навіть анафілаксія. Алергію на пшеницю іноді плутають з целиацією, але ці стани розрізняються. Алергія на пшеницю пов'язана з виробленням антитіл до білків пшениці. При целиакії певний білок пшениці «глютен» викликає патологічну реакцію імунної системи.

Пшениця відноситься до найчастіших харчових алергенів. Симптоми алергії на пшеницю відмічають 0,2–3,6 % європейської популяції, але частота виникнення алергії, підтвердженої при харчовій провокаційній пробі, складає 0,1–0,4 %. Близько 10 % харчових анафілактичних реакцій викликані пшеницею [12].

Симптоми залежать від шляху потрапляння алергену. Після споживання пшениці можуть виникнути симптоми з боку травної системи (біль у животі, нудота, блювання), кропив'янка/ангіоневротичний набряк, алергічний риніт, симптоми астми, анафілаксія без зв'язку з фізичним навантаженням, анафілаксія на пшеницю, індукована фізичним навантаженням, еозинофільний езофагіт або гастрит, ентеропатія, індукована харчовими білками.

Потрапляння алергенів інгаляційним шляхом може викликати астму пекарів та алергічний риніт у пекарів, а трансдермальним – контактний дерматит та контактну кропив'янку.

Ig E-залежні реакції проявляються одразу, зазвичай від декількох хвилин до двох годин після вживання пшениці. Виникають частіше у дітей, ніж у дорослих. Більшість хворих алергізована також на інші продукти (білки коров'ячого молока та куриних яєць), а 75–85 % пацієнтів хворіє також на легкий чи середньої тяжкості atopічний дерматит [13].

При Ig E-залежній алергії на пшеницю корисним може бути визначення специфічних Ig E (sIg E) та проведення шкірних прик-тестів. Проте слід пам'ятати, що наявність sIg E не завжди пов'язана з наявністю клінічних симптомів, а також не дозволяє передбачити характер або важкість реакції. Низька прогностична цінність наявності sIg E для пшениці обумовлена головним чином перехресними реакціями з пилками трав та неповною репрезентацією білків пшениці в доступних діагностичних тестах (не охоплюють всіх алергенів, які походять з фракцій із різною розчинністю) [12].

Лікувальне харчування полягає у виключенні з дієти пшениці та продуктів, що її містять.

Дітям із незрозумілою хронічною діареєю, відставанням у фізичному розвитку, затримкою статевого дозрівання, нудотою, блюванням, болями у животі, метеоризмом, хронічними запорами, залізодефіцитною анемією, підвищенням ферментів печінки необхідно виключати глютеніндуковані захворювання.

Представлені нами випадки демонструють суттєве поліпшення стану дітей на тлі безглютенової дієти, незважаючи на затримку фізичного розвитку та наявності порушень білково-енергетичного обміну, засвоєння вітамінів і мінералів.

Література

1. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, Lebwohl B. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2023 Jan 1;118(1):59–76. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002075.
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020.

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;70(1):141–56.
DOI: 10.1097/MPG.0000000000002497

3. Malik Z. Celiac Disease (Gluten Enteropathy). MSD Manual for the Professional, 2021. Available from: <https://www.msmanuals.com/uk/professional/gastrointestinal-disorders/malabsorption-syndromes/celiac-disease>

4. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), 2020. New Guidelines for the Diagnosis of Paediatric Coeliac Disease. Available from: <https://www.espghan.org/knowledge-center/publications/Clinical-Advice-Guides/2020-New-Guidelines-for-the-Diagnosis-of-Paediatric-Coeliac-Disease>

5. Auricchio R, Mandile R, Del Vecchio MR, Scapaticci S, Galatola M, Maglio M, et al. Progression of Celiac Disease in Children With Antibodies Against Tissue Transglutaminase and Normal Duodenal Architecture. *Gastroenterology* [Internet]. 2019[cited 2023 May 28];157(2):413–20.e3. Available from: <https://www.gastrojournal.org/action/showPdf?ii=S0016-5085-2819-2935671-9> DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.004

6. Hill ID, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg E, Levy J, Reilly N, et al. NASPGHAN Clinical Report on the Diagnosis and Treatment of Gluten-related Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(1):156–65. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001216

7. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2023;118(1):59–76. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002075

8. Wessels M, Dolinsek J, Castillejo G, Donat E, Riznik P, Roca M, et al. Follow-up practices for children and adolescents with celiac disease: results of an international survey. *Eur J Pediatr.* 2022;181(3):1213–20. DOI: 10.1007/s00431-021-04318-2

9. Valitutti F, Trovato CM, Montuori M, Cucchiara S. Pediatric Celiac Disease: Follow-Up in the Spotlight. *Adv Nutr.* 2017;8(2):356–61. DOI: 10.3945/an.116.013292

10. Francavilla R, Cristofori F, Verzillo L, Gentile A, Castellaneta S, Polloni C, et al. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Trial for the Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Children. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(3):421–30. DOI: 10.1038/ajg.2017.483

11. Khan A, Suarez MG, Murray JA. Nonceliac Gluten and Wheat Sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020[cited 2023 May 28];18(9):1913–22.e1. Available from: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(19\)30367-2/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(19)30367-2/fulltext) DOI: 10.1016/j.cgh.2019.04.009

12. The American College of Allergy, Asthma & Immunology. Gluten “Allergy” from: <https://acaai.org/allergies/allergic-conditions/food/wheat-gluten/>

13. Beyond Celiac “The Truth about Gluten Allergy” from: <https://www.beyondceliac.org/celiac-disease/non-celiac-gluten-sensitivity/gluten-allergy-truth/>.

Розділ 2. СКЛАДНИЦЬ ПАЦІЄНТ В ПРАКТИЦІ ДИТЯЧОГО ПУЛЬМОНОЛОГА, АЛЕРГОЛОГА, ІМУНОЛОГА

2.1. Визначення причинно-значущого алергену для персоналізованої терапії дитини з бронхіальною астмою

Дівчинка М. 12-річного віку звернулася за консультацією до дитячого алерголога з приводу епізодів свистячого дихання. З анамнезу відомо, що має встановлений діагноз середньоважкої бронхіальної астми з 5-річного віку, отримує базисну терапію у вигляді комбінованого препарату будесоніду та формотеролу. Сімейний анамнез з atopії не обтяжений. Харчової алергії, явищ atopічного дерматиту у дитини не було. Дівчинка отримує протягом 1,5 років алергенспецифічну імунотерапію у вигляді підшкірних ін'єкцій з екстрактом кліщів домашнього пилу, котра була запропонована лікарем на підставі даних анамнезу та шкірного прик-тестування з екстрактами алергенів. Комплаєнс лікування можна визначити як задовільний, однак перебіг астми є частково контрольованим. Серед питань, що ставлять батьки: «Чи потрібні додаткові дослідження та корекція лікування?»

Був запропонований наступний алгоритм дій. По-перше, перевірили правильність техніки інгаляційної терапії, що проводилася. Порушень з боку цього не було виявлено. По-друге, розглянули дозу лікарських засобів, що входили до базисного лікування, визначили «крок» лікування. Встановили, чи потрібний перехід на «сходинку вгору», якщо доза будесоніду та формотеролу розцінена як адекватна для базисного лікування. По-третє, оцінили вплив можливих провокаційних чинників та супутньої патології. Зазначено, що дитина часто відвідує бабусю, в якій дома мешкають коти, причому при контакті з котами у дитини спостерігається чхання, свербіж в носі та прозорі назальні виділення.

У подальшому дитина консультована дитячим оториноларингологом і діагноз алергічного риніту був підтверджений. План дообстеження включав оцінку функції зовнішнього дихання, а саме: спірометрію за загально-прийнятною методикою, включаючи тест на зворотність обструкції дихальних шляхів із сальбутамолом; оцінку фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається; шкірне тестування з екстрактами алергенів; чіпову багатокомпонентну молекулярну алергодіагностику – тест ALEX².

Дослідження функції зовнішнього дихання не виявило вентиляційних порушень за обструктивним типом, за даними спірометрії ОФВ₁ – 89 %.

Рівень оксиду азоту в повітрі, що видихається (FeNO) – 31 ppb (при нормі у дітей до 20 ppb).

Результати шкірних прик-тестів з побутовими алергенами: екстракт собаки – позитивний, папула – 3 × 3 мм; екстракт kota – позитивний, папула – 7 × 7 мм; екстракт кліща домашнього пилу *Dermatophagoides pteronyssinus* – позитивний, папула – 5 × 5 мм; екстракт кліща домашнього

пилу *Dermatophagoides farina* – позитивний, папула – 6 × 6 мм, екстракт плісняви *Alternaria alternata* – негативний, екстракт плісняви *Aspergillus fumigatus* – негативний, екстракт плісняви *Cladosporium herbarum* – негативний.

Дані багатокомпонентної молекулярної алергодіагностики ALEX²: Der p 1 – 7,28 kUA/L; Der p 2 – 6,35 kUA/L; Der f 1 – 7,03 kUA/L; Der f 2 – 5,97 kUA/L; Fel d 1 – 23,55 kUA/L; Fel d 4 – 9,29 kUA/L; Fel d 7 – 12,67 kUA/L; Can f 1 – 5,73 kUA/L.

Загальний рівень імуноглобуліну Е становив 256 kU/L.

За результатами обстеження зроблений висновок про відсутність вентиляційної дихальної недостатності, наявність підвищення фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається, як відзеркалення еозинофільного запалення в дихальних шляхах. За даними багатокомпонентної молекулярної алергодіагностики – сенсибілізація до алергенів kota Fel d 1, Fel d 4 та Fel d 7, собаки Can f 1, кліщів домашнього пилу Der p 1, Der p 2, Der f 1, Der f 2.

Клінічний діагноз: Алергічна бронхіальна астма, середньоважкий персистуючий перебіг, частково контрольована. Алергічний риніт інтермітуючий цілорічний.

Зважаючи на дані анамнезу, клінічні прояви при контакті з котами, відсутність даних анамнезу щодо клінічної значущості алергенів кліщів домашнього пилу (немає назальних проявів обструкції та/або виділень вдома, очікуваного ефекту від алергенспецифічної імунотерапії з екстрактом кліщів домашнього пилу), було прийнято клінічне рішення переглянути варіант алергенспецифічної імунотерапії як хворобомодифікуючого методу, який впливає саме на причину та перебіг захворювання.

Були розроблені наступні рекомендації: продовжити базисну терапію у вигляді комбінованого препарату будесоніду та формотеролу. Використання при контакті з котом та симптомах алергічного риніту антигістамінного препарату (левоцетиризину). Елімінаційні заходи, уникнення контактів з котами. Алергенспецифічна імунотерапія у вигляді підшкірних ін'єкцій з використанням полімеризованого екстракту алергену, який містить екстракт алергенів шерсті kota. При цьому алергенспецифічну імунотерапію з екстрактом кліщів домашнього пилу було відмінено.

При спостереженні дитини через 12 міс її стан значно покращився – епізоди свистячого дихання не спостерігалися. Дівчинка дотримувалася рекомендацій, комплаєнс лікування можна було визначити як відмінний. Зазначена терапія була продовжена і далі під контролем дитячого алерголога.

Цей клінічний випадок демонструє складність визначення причинозначущого алергену як провідного тригера atopічного захворювання. Дані анамнезу, ex juvantibus, залучення молекулярної алергодіагностики дозволили зробити корекцію у проведенні алергенспецифічної імуно-

терапії, що на тлі використання базисного лікування і призвело до досягнення контролю астми та покращання якості життя дитини.

Літературна довідка

Як відомо, бронхіальна астма залишається серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я (GINA-2022, Марушко Ю.В., співавт., 2022). У нашій країні за останні 25 років суттєво зросла її поширеність (Волосовець О.П., співавт., 2020), причому найвищі показники характерні саме для дітей шкільного віку (Антипкін Ю.Г., співавт., 2016).

Переважаюча більшість хворих має алергічну астму із сенсibilізацією до інгаляційних алергенів, еозинофільним запаленням та бронхіальною гіперреактивністю (Caffarelli C. et al., 2020; Волосовець О.П., співавт., 2021). При цьому виявлення причинно-значущих алергенів, тригерів астми вкрай важливо для ведення цих пацієнтів, їх терапії.

Так, після алергенів кліщів домашнього пилу домінують алергени котів. У цілому ж поширеність сенсibilізації до алергенів котів досягає 10–30 %, а у осіб з atopією – 20–40 % (Bonnet V., et al., 2018). Близько 30 % хворих на алергічну астму мають алергію на котів (Yang W.H., et al., 2022).

У близько половини сімей у розвинених країнах мешкають домашні улюбленці, причому котів стільки ж, скільки собак (Pyhonen K., et al., 2015). Більш того, саме алергени котів є всюдисущими, вони присутні у школах, громадському транспорті та домогосподарствах, котрі не є власниками домашніх тварин (Zahradnik E., Raulf M., 2017).

У діагностиці алергії на котів на сьогодні широко використовують компонентну молекулярну діагностику із визначенням специфічного імунoglobуліну Ig E. У номенклатурі алергенів зареєстровано 8 алергенів котів від Fel d 1 до Fel d 8, добре відома їх основна характеристика (Davila I., et al., 2018), вивчена структура цієї сенсibilізації при бронхіальній астмі у дітей шкільного віку (Кривопустова М.В., 2022).

В діагностиці алергії на котів у клінічній практиці використовують шкірний прик-тест та Ig E-тестування, причому загальний Ig E не має додаткової цінності (Hoffmann K., et al., 2022). Актуальним є перехресна реактивність, і особливо важливо правильно визначити первинний алерген, якщо передбачається специфічна імунотерапія. І саме ретельно зібраний анамнез та сучасна молекулярна алергологія мають бути у фокусі особливої уваги клініциста, що було показано на прикладі клінічного випадку, котрий обговорюється.

Звичайно, лікування бронхіальної астми в педіатрії зараз ґрунтується на доказах. Так, стратегія Глобальної ініціативи з астми GINA 2022 року підкреслює, що у підлітків низькі дози інгаляційного глюкокортикостероїда та формотеролу за потреби є найкращим варіантом як для полегшення симптомів, так і для забезпечення базисної терапії. При астмі у дітей, чугливих до домашніх тварин, є обмежені докази клінічної користі стратегії уникнення. Саме алергенспецифічна імунотерапія є

єдиним методом лікування, котрий модифікує природний перебіг алергічного процесу. Відомо, що використання методів сучасної молекулярної алергодіагностики дозволяє відкоригувати алергенспецифічну імунотерапію, підбрану лише за результатами шкірних прик-тестів більше ніж у 50 % випадків (Недельська С.М., співавт., 2017).

Без сумніву, терапія алергічної астми у дітей із сенсibilізацією до алергенів котів потребує мультимодального підходу із залученням на тлі базисної терапії алергенспецифічної імунотерапії як метода, що впливає на саму причину захворювання, що і було проілюстровано у зазначеному клінічному випадку.

Література

1. Антипкін ЮГ, Чумаченко НГ, Уманец ТР, Лапшин ВФ. Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України. Перинатология и педиатрия. 2016;(1):95–9. DOI: 10.15574/PP.2016.65.95.

2. Волосовець ОП, Больбот ЮК, Бекетова ГВ, Березенко ВС, Уманец ТР, Речкіна ОО, та ін. Алергічний марш у дітей України. Мед. перспективи. 2021;26(4):181–8. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.4.248227>.

3. Волосовець ОП, Больбот ЮК, Кривопустов СП, Мозирська ОВ, Кривопустова МВ, Прохорова МП, та ін. Бронхіальна астма в дітей України: медико-екологічні паралелі захворюваності та поширеності. Мед. перспективи. 2020;25(3):184–91. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214861>.

4. Кривопустова МВ. Структура сенсibilізації та клінічний перебіг бронхіальної астми в дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів. Здоров'я дитини. 2022;17(1):7–10. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.1.2022.1485>.

5. Марушко ЮВ, Абатуров ОЄ, Бекетова ГВ, Березенко ВС, Починок ТВ, Чуриліна АВ. Нові погляди на діагностику та лікування бронхіальної астми у дітей. Здоров'я дитини. 2022;17(2):107–13. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.2.2022.1503>.

6. Недельська СМ, Кузнецова ОД. Ефективність алергенспецифічної імунотерапії пилковими алергенами в дітей із позиції молекулярної алергології. Здоров'я ребенка. 2017;12(2):142–7. DOI: 10.22141/2224-0551.12.2.2017.99770.

7. Bonnet B, Messaoudi K, Jacomet F, Michaud E, Fauquert JL, Caillaud D, et al. An update on molecular cat allergens: Fel d 1 and what else? Chapter 1: Fel d 1, the major cat allergen. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018 Apr 10;14:14. DOI: 10.1186/s13223-018-0239-8.

8. Caffarelli C, Mastroilli C, Procaccianti M, Santoro A. Use of sublingual immunotherapy for aeroallergens in children with asthma. *J Clin Med*. 2020 Oct 21;9(10):3381. DOI: 10.3390/jcm9103381.
9. Davila I, Dominguez-Ortega J, Navarro-Pulido A, Alonso A, Antolin-Amerigo D, Gonzalez-Mancebo E, et al. Consensus document on dog and cat allergy. *Allergy*. 2018 Jun;73(6):1206–22. DOI: 10.1111/all.13391.
10. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 20]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>
11. Hoffmann K, Hilger C, Santos A, de las Vecillas L, Dramburg S, editors. Molecular allergology user's guide 2.0 [Internet]. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2022 [cited 2022 Aug 20]. 573 p. Available from: https://eaaci-cdn-vod02-prod.azureedge.net/KnowledgeHub/education/books/MAUG_2.pdf
12. Pyrhonen K, Nayha S, Laara E. Dog and cat exposure and respective pet allergy in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 May;26(3):247–55. DOI: 10.1111/pai.12369.
13. Yang WH, Kelly S, Haya L, Mehri R, Ramesh D, DeVeaux M, et al. Cat allergen exposure in a naturalistic exposure chamber: A prospective observational study in cat-allergic subjects. *Clin Exp Allergy*. 2022 Feb;52(2):265–75. DOI: 10.1111/cea.14087.
14. Zahradnik E, Raulf M. Respiratory allergens from furred mammals: environmental and occupational exposure. *Vet Sci*. 2017 Aug 4;4(3):38. DOI: 10.3390/vetsci4030038.

2.2. Клінічний випадок розвитку кандидозного стоматиту у дитини на тлі ВІЛ-інфекції

Батьки Євгена С. (4 роки) звернулися до лікаря-стоматолога зі скаргами на відмову дитини від їжі у зв'язку з печінням у роті. Дитина стала дратівливою, примхливою, має підвищену температуру тіла (до 37,6 °С), поганий сон та апетит, часто просить пити через сухість у роті.

З анамнезу відомо, що хлопчик народився ВІЛ-інфікованим та отримує базисну терапію щодо основного захворювання. Часто хворіє на гострі вірусні інфекції. Відстає у фізичному розвитку.

Під час клінічного огляду дитина в'яла, примхлива. Шкірні покриви бліді. В порожнині рота дитини виявлено ділянки рихлого білуватого нальоту, що легко знімається стоматологічним інструментом на слабо гіперемованій слизовій оболонці язика та твердого піднебіння. Спостерігається посилене слиновиділення. Регіонарні лімфовузли збільшені.

Загальний аналіз крові та сечі – без особливостей.

Попередньо дитині були проведені дослідження показників клітинного та гуморального імунітету (табл. 2.2.1).

Таблиця 2.2.1

Результати дослідження імунітету

Показник	Результат	Абс. 10 ⁹ /л.
CD 3 (%)	44,38 ± 1,13	1,17 ± 0,11
CD 4 (%)	30,43 ± 0,74	0,74 ± 0,18
CD 8 (%)	40,12 ± 1,23	1,09 ± 0,14
CD 4/ CD8	0,76 ± 0,6	
CD 16 (%)	8,62 ± 1,13	0,22 ± 0,03
Ig A мг/л	1,27 ± 0,24	
Ig G г/л	13,28 ± 1,12	
Ig M мг/л	1,19 ± 0,35	

Для верифікації діагнозу батькам було запропоновано бактеріологічне дослідження на наявність *Candida albicans* з визначенням активності росту міцелію та антимікограмою.

Після верифікації діагнозу «кандидозний стоматит» за допомогою мікологічного дослідження дитина отримала амбулаторне лікування: обробка слизової оболонки порожнини рота теплим 1 % розчином натрію хлориду та натрію гідрокарбонату. Обробка слизової оболонки язика та твердого піднебіння розчином клотримазолу 1 % 3–4 рази на день (після прийому їжі та попереднього полоскання порожнини рота).

До запропонованої терапії включали додатково флуконазол (сироп) із розрахунку 6 мг/кг маси тіла у перший день внутрішньо, потім – 3 мг/кг флуконазолу раз на день внутрішньо. Тривалість лікування флуконазолом становила три тижні. Додатково обробляли слизову оболонку порожнини рота та язика розчином флуконазолу для інфузій (2 мг на 1 мл).



Рис. 2.2.2. Кандидозний стоматит у дитини чотирьох років

Крім того, для уникнення дисбіозу порожнини рота були рекомендовані пробіотики.

Батькам також були дані рекомендації звернутися до педіатра для корекції терапії основної хвороби з урахуванням призначення зазначених вище препаратів.

Через 7 днів у батьків дитини скарг на самопочуття дитини не було. Дитина стала більш спокійною, нормалізувалися температура, сон та апетит. Після вторинного огляду було виявлене значне покращання клінічної картини у вигляді зникнення нальотів та ділянок гіперемії на слизовій оболонці язика. На слизовій оболонці твердого піднебіння деінде залишилися невеликі ділянки гіперемії. Регіонарні лімфовузли не пропальповувались і були безболісні.

Після консультації з педіатром були надані рекомендації щодо корекції дієти дитини із включенням продуктів, багатих на клітковину, кисло-молочних продуктів і виключенням цитрусових, гострих страв, спецій та кислих овочів. Додатково були призначені вітаміни групи В.

Обговорення. Літературна довідка

Як відомо, захворювання порожнини рота досі є одним із найчастіших проявів у ВІЛ-позитивних дітей і часто є першою формою, у якій проявляється прогресуюча імуносупресія. Аналіз літератури показує, що кандидоз є найчастішим ураженням ротової порожнини, що виявляється у ВІЛ-позитивних дітей. Крім того, спостерігається значна частота

виявлення у таких хворих гінгівіту та запальних захворювань ясен, хоч їх виявлення і не так щільно корелюють з ВІЛ-інфекцією. Однак завдяки впровадженню нових антиретровірусних препаратів частота уражень ротової порожнини, пов'язаних з ВІЛ, знижується. Програма догляду за ВІЛ-позитивними дітьми повинна також включати стоматологічні протоколи, оскільки захворювання ротової порожнини негативно впливають на якість життя: як на функціональні, так і соціальні аспекти [1].

Водночас Агаїґо JF (2018) та співавт. вважають, що найбільш частими ураженнями слизової оболонки порожнини рота при ВІЛ-інфекції були кандидоз порожнини рота, гінгівіт, збільшення привушної залози та лінійна еритема ясен. Було доведено, що використання високоактивної антиретровірусної терапії знижує поширеність оральних проявів у дітей із ВІЛ та є більш ефективним, ніж власне антиретровірусна терапія [2, 3].

Оральний кандидоз, як і раніше, найбільш часто трапляється у ВІЛ-позитивних дітей в епоху високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) незалежно від географічного положення, раси та використання цієї терапії: 9 % у американських ВІЛ-позитивних дітей, які проходять високоактивну антиретровірусну терапію, до 88 % у чилійських ВІЛ-позитивних дітей, які не отримують даної терапії. Що стосується географічного положення та антиретровірусного лікування, то більш висока поширеність кандидозу ротової порожнини серед ВІЛ-позитивних дітей, які отримують комбіновану антиретровірусну терапію, була зареєстрована у африканських дітей (79,1 %), за якими йдуть діти з Індії 45,9 % [4].

Частота і тяжкість захворювань ротової порожнини, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією, нині значно знизилася, хоча використання ВААРТ може бути пов'язане з частішим появою уражень порожнини рота, пов'язаних з вірусом папіломи людини, що потенційно збільшило ризик розвитку плоскоклітинної карциноми порожнини рота надалі.

Максименко А. (2021) вважає, що «раптовий» розвиток кандидозу в дітей, які раніше не одержували антибіотики або кортикостероїди, є підозрою на наявність ВІЛ-інфекції й вимагає лабораторного обстеження на ВІЛ-інфекцію. Бактеріальні інфекції у ВІЛ-інфікованих дітей найчастіше викликають асоціації різних збудників (фузоспірохети, стрепто- і стафілококи). Проявом цих інфекцій можуть бути гінгівіт, ВІЛ-некротичні ураження ясен або слизової оболонки щік, піднебіння, ВІЛ-хронічний пародонтит. Серед вірусних інфекцій у клінічній симптоматиці ВІЛ-інфікованих відзначають ураження слизової оболонки порожнини рота, викликані вірусом простого герпесу. «Волосиста» лейкоплакія трапляється в 98 % хворих на ВІЛ-інфекцію та є маркером захворювання. Походження «волосистої» лейкоплакії пов'язане з високим рівнем реплікації вірусу Епштейна–Барр у клітинах епітелію язика.

Ураження слинних залоз у дітей при ВІЛ-інфекції зустрічається значно частіше, ніж у дорослих. При цьому вони збільшуються і набухають, відбуваються гіперпластичні зміни [5].

Ураження слизової оболонки порожнини рота продовжують достатньо часто траплятися у ВІЛ-позитивних дітей. Тому необхідно докласти значних зусиль для підготовки дитячих стоматологів та педіатрів, які спостерігають таких дітей задля своєчасної діагностики та лікування цієї інфекції [6].

Таким чином, особливості перебігу кандидозного стоматиту у дітей з ВІЛ-інфекцією потребують комплексної діагностики та пацієнт-орієнтованої лікувальної стратегії, що поєднує місцеве лікування ураження слизової оболонки порожнини рота з системною антиретровірусною терапією та наступним моніторингом стану дитини.

Література

1. Lauritano D, Moreo G, Oberti L, Lucchese A, Di Stasio D, Conese M, Carinci F. Oral Manifestations in HIV-Positive Children: A Systematic Review. *Pathogens*. 2020 Jan 31;9(2):88. DOI: 10.3390/pathogens9020088. PMID: 32023908; PMCID: PMC7168689.
2. Araújo JF, Oliveira AEF, Carvalho HLCC, Roma FRVO, Lopes FF. Most common oral manifestations in pediatric patients HIV positive and the effect of highly active antiretroviral therapy. *Cien Saude Colet*. 2018 Jan;23(1):115–122. Portuguese, English. DOI: 10.1590/1413-81232018231.19072015. PMID: 29267817.
3. Ramos-Gomez F. Dental considerations for the paediatric AIDS/HIV patient. *Oral Dis*. 2002;8 Suppl 2:49–54. DOI: 10.1034/j.1601-0825.2002.00012.x. PMID: 12164660.
4. dos Santos Pinheiro R, França TT, Ribeiro CM, Leão JC, de Souza IP, Castro GF. Oral manifestations in human immunodeficiency virus infected children in highly active antiretroviral therapy era. *J Oral Pathol Med*. 2009 Sep;38(8):613–22. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2009.00789.x. Epub 2009 Jul 15. PMID: 19614862.
5. Максименко А. Клінічні прояви ВІЛ-інфекції в порожнині рота в дітей. *Вісник стоматології*. 2021;115(2):69–73. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2021-40-2.13>
6. Rafat Z, Sasani E, Salimi Y, Hajimohammadi S, Shenagari M, Roostaei D. The Prevalence, Etiological Agents, Clinical Features, Treatment, and Diagnosis of HIV-Associated Oral Candidiasis in Pediatrics Across the World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2021 Dec 24;9:805527. DOI: 10.3389/fped.2021.805527. PMID: 35004551; PMCID: PMC8740125.

2.3. Персоналізована терапія бронхіальної астми для дитини з надлишковою масою тіла

Софія С. 12-річного віку звернулася на планову госпіталізацію у стаціонар за направленням дитячого алерголога поліклініки зі скаргами на кашель та свистяче дихання, задишку при фізичному навантаженні. З анамнезу відомо, що дівчинка має встановлений діагноз бронхіальної астми (БА) з 6-річного віку. Супутнє захворювання – хронічний алергічний риніт, контрольований. Сімейний анамнез з atopії не обтяжений. Отримує базисну терапію БА низькими дозами інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) та β_2 -агоністами короткої дії (за потреби). Комплаєнс лікування можна визначити як задовільний, однак перебіг БА є лише частково контрольованим. У поточному році вже було одне загострення. Протягом останнього місяця їй доводилось використовувати сальбутамол для купірування симптомів БА щодня в денний час та по 2–3 рази за ніч.

Проведене *клінічне обстеження* встановило: загальний стан дитини середньої тяжкості, період загострення. Тяжкість стану обумовлена бронхообструктивним синдромом.

На спірограмі – вентиляційна недостатність змішаного типу. Проба з β_2 -агоністами позитивна. ОФВ1 – 62,21 % та ФЖЄЛ – 64,83 %.

Результати лабораторного обстеження. За даними аналізу крові: нейтрофілів – 63,4 % (паличкоядерних 5 %), еозинофілів – 3 %. У мазках із носа еозинофіли не визначені. Аналіз сироваткового лептину – 24,5 нг/мл. Глюкоза крові – 4,9 ммоль/л.

Результати антропометричного обстеження. Маса тіла – 70 кг; зріст – 158 см. Індекс маси тіла (ІМТ) – 28,04, що свідчить про надлишкову масу тіла (НМТ) для дівчинки 12 років.

Результати анкетування. За опитувальником Asthma Control Test (ACT) – 11 балів, що свідчить про поганий контроль БА. За спеціальним опитувальником якості життя RAQLQ найнижчі показники були за шкалами «Активність» і «Симптоми».

Після того, як загострення у стаціонарі було знято, при виписці очевидно була необхідність корекції попередньо призначеної базисної терапії. Про це свідчили дві за рік госпіталізації із загостренням та недостатній контроль захворювання. І тут постала дилема: або підвищити дозу ІГКС до середньої (флютиказону пропіонат 300 мкг/доб), або залишити її такою ж, як раніше, низькою (флютиказону пропіонат у дозі 125 мкг 2 рази на добу), але додати монтелукаст натрію 5 мг перорально 1 раз на добу. Обидві схеми відповідали 3-му кроку терапії за рекомендаціями Наукової групи міжнародних експертів «Глобальна ініціатива боротьби з астмою» (Global Strategy for Asthma Management and Prevention – GINA, 2022).

Враховуючи результати попередніх досліджень перебігу бронхіальної астми у дітей з НМТ (Купкіна А., 2020), нами було обрано другий варіант базисної терапії, а саме: запропоновано використання комбінації низьких доз ІГКС з антилейкотрієновим препаратом (АЛТП) монтелукастом з наступним контролем стану пацієнтки у стаціонарі через 3 міс. Як симптоматичний засіб швидкої дії призначено β_2 -агоніст короткої дії (сальбутамол в дозі 100 мкг інгаляційно – 3–4 рази на добу з інтервалом не менше 3 год) в режимі «за потреби» (у разі появи симптомів). Була також призначена гіпоалергенна дієта та рекомендовано уникнення причинно-значимих алергенів. Крім того, рекомендована модифікація способу життя зі зниженням калорійності харчування та використанням дозованих фізичних навантажень.

Контрольне обстеження дівчинки було проведене через 3 міс від початку призначення базисної терапії за новою схемою. Клінічну ефективність терапії оцінювали за такими критеріями: контроль клінічних симптомів БА, рівень лептину сироватки крові, рівень контролю за перебігом БА за АСТ, антропометричні показники, показники якості життя.

Контроль клінічних симптомів БА засвідчив зменшення кількості денних симптомів БА та потреби у β_2 -агоністах короткої дії до рівня не частіше двох разів на тиждень, нічних пробуджень через БА та будь-яких обмежень активності через БА практично до нульового рівня (в середньому за тиждень), що свідчить про досягнення повного контролю над захворюванням. Протягом останнього місяця епізоди свистячого дихання не спостерігалися.

Результат АСТ-тесту – 19 балів, що свідчить про контрольованість БА.

За даними спірометрії покращилось значення ОФВ1 – 90,68 % та ФЖЄЛ – 90,29 %.

Щодо показників загального аналізу крові у динаміці до та після 3-місячної терапії, ми отримали позитивні зміни у зниженні частки сегментоядерних нейтрофілів (з 58 до 46 %), паличкоядерних нейтрофілів з 5 до 2 %. Рівень гемоглобіну підвищився з 125 до 131 г/л. Окрім цього, за даними біохімічного аналізу крові відмічалось зменшення рівня глюкози з 4,9 до 4,2 ммоль/л та зменшення рівня серомукоїдів з 0,4 до 0,25 Од опт. щільн., що свідчить про додатковий ефект проти-запальної терапії. Рівень сироваткового лептину зменшився відносно попереднього значення з 24,5 до 16 нг/мл, хоч і перевищує показник для дітей з нормальною масою тіла. Для порівняння, за даними європейського дослідження, що включало обстеження 983 здорових дітей з нормальною масою тіла віком 6–18 років, референтні значення рівня сироваткового лептину для віку 11,9 [9,5; 14,6] (Ме [Q1; Q3]) складають 6,6 [3,2; 12,5] нг/мл (Lausten-Thomsen U. et al., 2019).

Дівчинка дотримувалася рекомендацій призначеної дієти та фізичних вправ, компласнє лікування можна було визначити як відмінний. Контроль антропометричних показників показав зменшення маси тіла на 2 кг, хоча таке зменшення і не перевищувало 5 % маси тіла, визначених у рекомендаціях GINA як порогове значення покращання стану у хворих на БА, поєднану з ожирінням (ОЖ) (GINA, 2022).

Показники якості життя за опитувальником RAQLQ підвищились за шкалами «Активність», «Симптоми», «Емоції», що вплинуло на збільшення і загального показника якості життя.

Можна зробити висновок, що стан дитини через 3 міс базисної терапії за новообраною схемою суттєво покращився. Зазначена терапія і надалі була продовжена під контролем дитячого алерголога.

Цей клінічний випадок демонструє правильність і ефективність обраної персоналізованої схеми терапії для даного клінічного випадку БА, поєднаної з НМТ, що призвело до досягнення контролю астми та покращання якості життя дитини.

Обговорення. Літературна довідка

Як відомо, БА залишається серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я (GINA, 2022). В Україні за останні 25 років суттєво зросла її поширеність [1].

Науковою групою міжнародних експертів GINA на підставі останніх публікацій та результатів досліджень в переліку п'яти основних фенотипів БА виокремлено БА, що поєднується з ОЖ, в особливий фенотип, що потребує подальшого вивчення щодо механізмів взаємовпливу та підходів до терапії [9].

Коморбідний перебіг БА з НМТ та ОЖ статистично значимо знижує якість життя дітей з БА, що підтверджують і наші попередні дослідження (Kurkina A.V. et al., 2020) [7]. Цей фенотип потребує розробки особливих схем лікування, і ефективність застосування їх має оцінюватись з урахуванням якості життя дітей.

Щодо ведення хворих на БА з НМТ та ОЖ у матеріалах GINA-2022 зазначено, що ІГКС залишаються основними терапевтичними препаратами (рівень доказовості В), хоча відповідь на лікування у таких пацієнтів ослаблена. Доведене науковими дослідженнями зменшення ефективності базисної протиастматичної терапії при БА з ОЖ ІГКС [5] пов'язують з наявністю додаткового неатопічного системного запалення, підтримуваного активними речовинами, які виробляє жирова тканина [4, 12].

При ОЖ гіпертрофовані адипоцити синтезують і виділяють прозапальні цитокіни, серед яких лептин, який відіграє суттєву роль в проліферації і диференціації макрофагів, подальшій секреції прозапальних цитокінів. У хворих на БА у поєднанні з НМТ та ОЖ лептин проковує активний синтез потужних бронхоконструкторів – цистеїнових лейко-

трієнів. Рядом досліджень продемонстровано, що реактивність дихальних шляхів суттєво пов'язана з експресією лептину у вісцеральному жирі, і лептин може бути важливим медіатором захворювання дихальних шляхів при ОЖ не тільки через підсилення запалення дихальних шляхів, але й через прямий вплив на дихальні шляхи [14]. Виявлено наявність негативного кореляційного зв'язку середньої сили показників рівня сироваткового лептину та рівня контрольованості БА за балами АСТ, коефіцієнт рангової кореляції Спірмена – 0,642, $p < 0,05$ [2]. Отже, із зростанням рівня лептину сироватки крові рівень контролю за балами АСТ може погіршуватись. Тому слід при оцінці ефективності терапії БА у осіб з ОЖ враховувати рівень сироваткового лептину, який може бути потенційним предиктором контролю БА у дітей [11].

Оскільки запальний процес дихальних шляхів у осіб з ОЖ частково опосередкований лейкоцитами, це може пояснити хорошу відповідь на терапію АЛТП при НМТ та ОЖ [10]. У дослідженні Longo C. et al. (2019) був виявлений зв'язок між масою тіла та відповіддю на лікування БА у дітей, які отримували монотерапію БА в об'ємі кроку 2, тоді як у дітей з ІМТ ≤ 80 -го перцентилю, монотерапія ІГКС виявилася більш ефективною, ніж АЛТП, у дітей з ІМТ > 80 -го перцентилю застосування АЛТП мало кращий ефект. Відповідь на терапію ІГКС зменшується зі збільшенням ІМТ, в той же час на ефективність лікування АЛТП збільшення ІМТ не впливає. Ці дані вказують на доцільність використання АЛТП як альтернативної монотерапії легкого перебігу астми (терапія кроку 2) у дітей з НМТ, що мають погану відповідь на терапію низькими дозами ІГКС [10].

Згідно з останніми переглядами міжнародних рекомендацій GINA, АЛТП розглядають як другу лінію терапії, як альтернативу ІГКС при лікуванні легкої персистуючої астми і як компонент базисної протизапальної терапії (для доповнення до ІГКС) персистуючої середньотяжкої астми.

Проте слід відзначити, що жодних фармакологічних методів лікування БА, пов'язаної з ОЖ, як визначеного рекомендаціями GINA окремого фенотипу захворювання, на сьогодні ще не було затверджено [13].

Таким чином, особливості перебігу БА у дітей з НМТ та ОЖ потребують розробки нових терапевтичних фенотип-орієнтованих стратегій, що мають поєднувати раціональний вибір базисної терапії та відповідну дієтотерапію з комплексом фізичних навантажень. Вибір варіанта базисної терапії має бути обґрунтованим лікарем, забезпечуючи прагматичний безпекоорієнтований підхід до діагностики та ведення досліджуваної категорії пацієнтів та зважаючи на оцінку ефективності лікування та можливих ризиків.

Висновок

Як показало наше дослідження [3] і підтверджено у описаному клінічному випадку, використання комбінації низьких доз ІГКС з АЛТП монтелукастом як схеми контролюючої терапії БА на сходинці 3 протягом 3 міс у дітей з НМТ та ОЖ призводить до покращання контрольованості БА завдяки зменшенню кількості денних нападів, нічних симптомів, зменшенню використання β 2-агоністів короткої дії за потреби для зняття симптомів, зменшенню прозапального адипокіну лептину в сироватці крові, покращанню показників функції зовнішнього дихання та покращення показників якості життя дітей. Це дозволяє рекомендувати запропоновану схему контролюючої терапії БА у дітей, що потребують базисної терапії астми в об'ємі сходинки 3 та мають супутні НМТ та ОЖ. Індивідуальне дієтичне втручання та зменшення маси тіла у дітей з БА та НМТ може покращити терапевтичну відповідь.

Література

1. Волосовець ОП, Больбот ЮК, Кривопустов СП, Мозирська ОВ, Кривопустова МВ, Прохорова МП, Купкіна АВ. Бронхіальна астма в дітей України: медико-екологічні паралелі захворюваності та поширеності. Мед. перспективи. 2020;25(3):184–91. DOI: 10.26641/2307-0404.2020.3.214861
2. Купкіна АВ. Вплив надлишкової маси тіла та ожиріння на клінічний перебіг бронхіальної астми у дітей. Здоров'я дитини. 2020;15(5): 309–15. DOI: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211440
3. Купкіна АВ. Ефективність застосування антилейкотрієнових препаратів для лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням. Здоров'я дитини. 2020;15(6):434–43. DOI: 10.22141/2224-0551.15.6.2020.215529
4. Di Cicco M, Ghezzi M, Kantar A, Song W-J, Bush A, Peroni D, D'Auria E. Pediatric obesity and severe asthma: Targeting pathways driving inflammation. Pharmacological Research. 2023 Feb;188:106658. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106658
5. Forno E., Celedón JC. The effect of obesity, weight gain, and weight loss on asthma inception and control. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017;17(2).123–130. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000339.
6. Global Initiative for Asthma (GINA). Pocket guide for asthma management and prevention (for adults and children older than 5 years). Updated 2022. [Internet]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-2022-Pocket-Guide-WMS.pdf>
7. Kupkina AV, Volosovets OP, Kryvopustov SP, Prokhorova MP, Mozyska OV. The impact of overweight and obesity on the quality of life in children with bronchial asthma. Wiad Lek. 2020;73(6):1140–1144. PMID:32723941

8. Lausten-Thomsen U, Lund MAV, Frithioff-Bøjsøe C, et al. Reference values for leptin/adiponectin ratio in healthy children and adolescents. *Clin Chim Acta*. 2019;493:123–128. DOI: 0.1016/j.cca.2019.03.004
9. Levy ML, Bacharier LB, Bateman E et al. Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update. *npj Primary Care Respiratory Medicin*. 2023 Feb 8;33(1):7. Article 7. DOI: 10.1038/s41533-023-00330-1
10. Longo C, Bartlett G, Schuster T, Ducharme FM, MacGibbon B, Barnett TA. Influence of weight status in the response to Step-2 maintenance therapies in children with asthma. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6(1): e000401. Published 2019 Apr 11. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000401
11. Machado ME, Porto LC, Alves Galvão MG, Sant’Anna CC, Lapa E Silva JR. SNPs, adipokynes and adiposity in children with asthma. *The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2023;60(3):446–57. DOI: 10.1080/02770903.2022.2077218
12. Rastogi, D. Pediatric obesity-related asthma: A prototype of pediatric severe non-T2 asthma. *Pediatric pulmonology*. 2020; 55(3), 809–17. DOI: 10.1002/ppul.24600
13. Reyes-Angel J, Kaviany P, Rastogi D, Forno E. Obesity-related asthma in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(10):713–724. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00185-7
14. Sánchez-Ortega H, Jiménez-Cortegana C, Novalbos-Ruiz JP, Gómez-Bastero A, Soto-Campos JG, Sánchez-Margalet V. Role of Leptin as a Link between Asthma and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(1):546. DOI: 10.3390/ijms24010546.

2.4. Віддалені наслідки перенесеного у дитинстві токсичного епідермального некролізу (синдрому Лайєлла)

Відомо, що у пацієнтів з токсичним епідермальним некролізом (ТЕН, синдром Лайєлла) розвиваються різні ускладнення, які у більшості випадків спостерігаються у період одужання. Проте і віддалений термін цієї тяжкої патології у цих хворих протікає достатньо складно, але, на жаль, мало що відомо про її подальші наслідки.

З метою наочної демонстрації увазі читачів пропонується як приклад клінічний випадок з власної практики: опис історії хвороби дитини, яка за даними анамнезу у віці 8 років перехворіла на синдром Лайєлла (етіологія точно не була встановлена), і під наше спостереження потрапила через 3 роки після виписки зі стаціонару, після чого вже більше ніж 3 роки триває її реабілітація.

В анамнезі хвороби: 10.03.15 у дівчинки відзначено високу температуру тіла, з приводу чого отримала парацетамол одноразово (раніше отримувала), після чого температура знизилася. 15.03.15 дитина поскаржилася на свербіж очей та слизової оболонки піхви, а ввечері з'явився генералізований плямистий висип з повторним підйомом температури тіла. У дільничного лікаря виникла підозра на вітряну віспу, з приводу чого дівчинка отримувала парацетамол та імунофлазид. Наступного дня дитина госпіталізована в районну лікарню, де вже проводилася інфузійна терапія, але стан хворої погіршився внаслідок наростання інтоксикаційного і шкірного синдрому. 18.03.2015 була переведена до обласної дитячої клінічної лікарні м. Одеси в дуже тяжкому стані із значною інтоксикацією, зі шкірним синдромом (тяжкий макуло-везикулярний висип зі свербіжем), ураженням слизових оболонок очей, вагіни, ротової порожнини, носа і полілімфаденопатією. Через 1 міс відшарувалися нігтьові пластинки, почалося випадіння волосся.

Дані параклінічного обстеження:

1. Загальний аналіз сечі – без патологічних змін.
2. Біохімічний аналіз крові: рівень печінкових і ниркових проб – без патології, рівень С-реактивного білка – у межах референтних значень.
3. Загальний аналіз крові: збільшення ШОЕ на тлі помірного зсуву ліворуч лейкоцитарної формули та еозинофілії (табл. 2.4.1).

Таблиця 2.4.1

Гемограма дівчинки у динаміці

Дата	Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	Гемоглобін, г/л	Лейкоцити, $\times 10^9/л$	П, %	С, %	Л, %	М, %	Е, %	ШОЕ, мм/год	Тромбоцити, $\times 10^9/л$
18.03.2015	3,2	115	7,8	10	30	46	6	8	4	231
30.04.2015	3,5	116	10						23	341

4. Імунологічне дослідження: на тлі нормальних рівнів імуноглобулінів відмічалася збільшення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) (табл. 2.4.2).

Таблиця 2.4.2

Результати імунологічного дослідження

Дата	Ig G (7,6–15,5), г/л	Ig E (0–90), МО/мл	Ig M (0,4–2,4), г/л	ЦІК, опт. Од.
22.04.2015	9,26	10	1,35	85

5. За даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, рентгенографії органів грудної клітки та електро- та ехокардіографії визначалися незначні порушення з боку жовчного міхура, легеневого малюнка та помірні дифузні зміни міокарда (табл. 2.4.3).

Таблиця 2.4.3

Результати інструментального дослідження

Дата	УЗД органів черевної порожнини	Рентгенографія органів грудної клітки	ЕКГ/ЕХО-КГ
18.03-30.04.2015	Печінка, селезінка, нирки – без патології, жовчний міхур – перегин в нижній третині, стінки його ущільнені	Посилення легеневого малюнка в медіальних відділах: корені легень мало структуровані	Помірні дифузні зміни міокарда

Оглянута лікарями-спеціалістами:

1. ЛОР-спеціаліст (18.03.2018) – стоматит.
2. Окуліст (24.03.2018) – десквамативний дерматит повік, ерозія роговок.
3. Дерматолог (18.03–30.03.2018) – синдром Лайєлла.

Дівчинка отримувала лікування: інфузійну терапію, глюкокортикостероїди (ГКС: дексаметазон, преднізолон), антибактеріальну терапію (амікацин, коломіцин, цефепім, атоксил, фуцис), місцеву терапію (зілол, судокрем, аквалан L, ванночки з меладексом).

Рекомендації при виписці: кетотифен – 3 міс, фуцис 100 мг – 30 днів, деакурал – 1 таблетка 1 раз на день протягом 1 міс, ванночки з меладексом – 5 днів, потім обробка шкіри пантенолом.

Діагноз при виписці: токсико-епідермальний некроліз (синдром Лайєлла) у формі ураження шкіри, слизових оболонок (стоматит), очей (десквамативний дерматит повік, ерозія роговок), помірні дихальні розлади.

Спостереження дівчинки в педіатричному відділенні Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит».

Госпіталізована уперше 02.07.2018 у плановому порядку.

Анамнез життя: дівчинка народилася доношеною. Добре розвивалася протягом перших трьох років життя. Дитячий садок відвідувала з трьох років. В дошкільному і шкільному віці зрідка хворіла на ГРВІ. Щеплена

за календарем вакцинацій – без ускладнень. В березні 2015 р. перенесла синдром Лайєлла нез'ясованої етіології.

Скарги дівчинки при першій госпіталізації: часті обструктивні бронхіти, гайморити, кон'юнктивіти з явищами непрохідності слизно-носових каналів протягом останніх 3 років. Неодноразово лікувалася в пульмонологічному відділенні з діагнозом «бронхіальна астма»; отримувала курси інгаляційних ГКС, відхаркувальних засобів, антибіотиків, але без значного клінічного ефекту.

Об'єктивний стан хворої при надходженні відносно задовільний. Активна, кашель більше вологий, нечастий, переважно після стимуляції. Шкірні покриви рожеві, чисті, за винятком келоїдних рубців на грудній клітці, що зберігаються на бувших місцях уражень при синдромі Лайєлла. Слизові оболонки: порожнина рота – рожевого кольору, чиста; носові ходи – помірно гіперемовані, набряклі з наявним слизуватогнійним секретом в невеликій кількості. Лімфатичні вузли не збільшені, безболісні. Дихання спокійне, задишка відсутня. Аускультативно над легеньми жорстке дихання більше у верхніх відділах; у нижніх – ослаблене, вислуховуються розсіяні вологі хрипи з обох боків. Серцеві тони гучні, чисті, ритм правильний. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, печінка – біля краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Фізіологічні випорожнення щоденно, без патологічних домішок.

Протягом перебування в стаціонарі при перших двох госпіталізаціях було проведено обстеження з метою уточнення діагнозу (літо–осінь 2018 р.):

1. На підставі відсутності еозинофілів у мокротинні, носових виділеннях, крові, наявності низького рівня Ig E (17,6 МО/мл – віковий норматив) та даних FeNO (7 ppb при нормі менше 20 у дітей) у видихуваному повітрі; відсутності значущого рівня відновлення прохідності дихальних шляхів після інгаляції сальбутамолу (+6 % ОФВ1 – об'єму форсованого видиху за першу секунду), низького терапевтичного ефекту від лікування інгаляційними ГКС діагноз бронхіальної астми скасовано.

2. Визначено сироватковий рівень альфа1-антитрипсину (1,44 г/л – нормальне значення).

3. Спірометричне дослідження: зафіксована вентиляційна недостатність 2-го ступеня за змішаним типом з переважанням бронхообструкції; бронходилатаційний тест із сальбутамолом – 6 %.

4. Проведено комп'ютерну томографію органів грудної клітки: аномалій розвитку та бронхоектазії не виявлено.

5. Під час бронхоскопії зафіксовано слизуато-катаральний ендобронхіт.

6. Цитологічне дослідження рідини бронхоальвеолярного лаважу виявило переважання нейтрофілів за відсутності еозинофілії. Бактеріоскопія КУБ не зафіксувала, туберкульоз легень виключено, що підтверджено також і сумнівним результатом реакції Манту 2 ТО (гіперемія – 5 мм).

7. Бактеріологічний аналіз бронхіального вмісту: *S. aureus* – $1,2 \times 10^5$, *Str. viridans* – $1,1 \times 10^2$, непатогенна *Neisseria* – $2,1 \times 10^6$.

8. За даними біопсії слизової оболонки бронхів відзначено атрофію слизової оболонки бронхів.

9. Імунологічне дослідження сироватки крові виявило дисбаланс у клітинній ланці імунітету.

10. Виключено бронхолегеневий аспергільоз на підставі низького рівня Ig E, відсутності проксимальних бронхоектазів і грибів у мокротинні та бронхіальному вмісті.

11. З метою виключення аутоімунних станів проведений ANA-скринінг (Anti-ENA ProfilPlus 2 Ig G: рибосомальний P-протеїн, nRNP/Sm, Sm, SS-A, SS-B, Scl-70, Jo-1, цитромери) та визначення антитіл до пероксидази щитоподібної залози. Антитіл не виявлено.

Встановлено діагноз:

Основний: Вторинний хронічний бронхіт, рецидивний перебіг (стан після перенесеного епізоду синдрому Лайєлла).

Ускладнення: вторинна мукоциліарна недостатність, вторинні порушення прохідності слізно-носових каналів, хронічний синусит, келоїдні рубці шкіри тулуба.

Супутній: дифузний зоб I ступеня, деформація жовчного міхура.

Протягом трьох років спостереження проведено дослідження, які визначили:

1. У гемограмі рівень еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів (лейкоцитарна формула зберігала переважання нейтрофілів) залишався стабільно нормальним з коливанням ШОЕ в межах 3–16 мм/год.

2. Рівень параметрів загального аналізу сечі завжди був в межах вікових нормативів.

3. У біохімічному аналізі крові: рівні печінкових і ниркових проб, С-реактивного білка – патологічних змін не спостерігалось.

4. Дані імунологічного дослідження: патологічних змін з боку гуморальної ланки імунітету не було, навіть рівень секреторного Ig A – 320 мк/мл – був досить високим. Однак у клітинній ланці імунітету відзначено диспропорційні зміни, які поступово покращувалися (*табл. 2.4.4*).

Дівчинка консультована доцентом кафедри дитячих інфекцій і дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика Лапідем Ф.І. Чітких форм імунодефіциту не виявлено. Рекомендації:

1. Додаткова вакцинація проти пневмококової інфекції – «Превенар».

2. Щорічна вакцинація проти грипу.

3. Обстеження щодо ВІЛ.

4. Обстеження на вірусні гепатити: анти-НВс_{ог}, анти-НВ_с, анти-НСV.

Таблиця 2.4.4

**Результати імунологічного дослідження субпопуляцій лімфоцитів
периферійної крові**

Дата	Значення	В-лімфоцити (CD19+/CD20+)	Т-лімфоцити (CD3+)	Т-хелпери (CD3+/CD4+)	Т-супресори/ цитотоксичні (CD3+/CD8+)	CD3+/4-/8-	CD3+/4+/8+	Т-NK- (CD16/56+/3+)	Натур. кілери (CD16/56+/3-)	Співвідношення CD4/CD8	
30.04. 2015	Лейкоцити – $5,2 \times 10^9/\text{л}$. Лімфоцити – $2,1 \times 10^9/\text{л}$ (40 %)										
	% від лімфоцитів	14	72	38	29	8,3	4,0	0,8↓	7,1		
	абс. знач. $\times 10^9/\text{л}$	0,3	1,5	0,80	0,61	–	–	0,02↓	0,15↓	1,3	
Висновок	Суттєво знижені Т-NK. Абс. кількість натуральних кілерів дещо знижена. Значно підвищений вміст дубль-позитивних Т-лімфоцитів										
15.04. 2019	Лейкоцити – $7,4 \times 10^9/\text{л}$. Лімфоцити – $1,41 \times 10^9/\text{л}$ (19 %)										
	% від лімфоцитів	14	72	45 ↑	27	25	0,5	1,5↓	5,94		
	абс. знач. $\times 10^9/\text{л}$	0,19	1,02	0,63	0,38	–	–	0,02↓	0,08↓↓	1,66	
Висновок	Загальний вміст лімфоцитів і абс. кількість В-лімфоцитів знижені. Відносно підвищено число Т-хелперів. Вміст Т-NK та абс. кількість натур. кілерів значно знижені. Збільшений вміст дубль-негативних Т-лімфоцитів										
27.06. 2019	Лейкоцити – $5,45 \times 10^9/\text{л}$. Лімфоцити – $1,9 \times 10^9/\text{л}$ (35 %)										
	% від лімфоцитів	15	80	44↑	32	7,9	1,6	3,3	7,4		
	абс. знач. $\times 10^9/\text{л}$	0,28	1,5	0,8	0,6			0,05	0,14↓	1,4	
Висновок	Абс. кількість лімфоцитів на нижній межі норми. Дещо знижений вміст В-лімфоцитів. Підвищений вміст натуральних кілерів										
10.07. 2020	Лейкоцити – $5,1 \times 10^9/\text{л}$. Лімфоцити – $1,6 \times 10^9/\text{л}$ (31 %)										
	% від лімфоцитів	14	74	44↑	30	5,7	0	2,1	2,9		
	абс. знач. $\times 10^9/\text{л}$	0,2	1,2	0,7	0,5			0,03↓	0,05↓↓	1,5	
Висновок	Абс. вміст Т-NK та абс. кількість натуральних кілерів значно знижені. Відносно збільшена кількість Т-хелперів										

У процесі дообстеження ВІЛ-інфекція та гепатити В і С були виключені. На підставі моніторингу результатів бактеріологічних досліджень (табл. 2.4.5) констатовано, що протягом двох років зберігається контамінація слизових оболонок *S. aureus*, *Str. Viridans*, непатогенною *Neisseria* зі звуженням спектру чутливості до антибіотиків, що стало показанням до обмеження антибіотикотерапії.

Таблиця 2.4.5

Динаміка бактеріологічних досліджень дівчинки

Дата	Секрет слизової оболонки носа	Мазок зі слизової оболонки зів'я	Мокротиння	Чутливість мікроба
02.07.2018	<i>S. epidermidis</i> – II ст. росту	<i>S. aureus</i> – $1,4 \times 10^3$	БАЛ: <i>Str. viridans</i> – $2,3 \times 10^6$, <i>S. aureus</i> – 8×10^4 Мокротиння методом кашльових поштовхів – <i>Str. viridans</i> – $1,8 \times 10^5$, <i>S. aureus</i> – $1,4 \times 10^3$	До <i>S. aureus</i> – цефокситин, гентаміцин, амікацин, ванкоміцин, ципрофлоксацинбісептол
10.09.2018			<i>S. aureus</i> – $1,2 \times 10^5$, <i>Str. viridans</i> – $1,1 \times 10^2$, непатогенна <i>Neisseria</i> – $2,1 \times 10^6$. Цитологія: лейкоцити (нейтрофіли – 90 %, лімфоцити – 10 %)	До <i>S. aureus</i> – норфлораксацин, цефотаксим, котримоксазол, гентаміцин, амікацин, ванкоміцин
10.04.2019	<i>S. aureus</i> – I ст. <i>S. epidermidis</i> – II ст.	Непатогенна <i>Neisseria</i> , <i>Str. viridans</i>	<i>S. aureus</i> – 3×10^5 , <i>Str. viridans</i> – 10^7 , непатогенна <i>Neisseria</i> – $1,5 \times 10^6$	До <i>S. aureus</i> – норфлораксацин, цефотаксим, котримоксазол, гентаміцин, амікацин, ванкоміцин
24.06.2019	Цитологія: нейтрофіли – 99 %, еозинофіли – 1 % <i>S. aureus</i> – в IV ст. Кон'юнктива: <i>S. epidermidis</i> – I ст		<i>S. aureus</i> – 5×10^3 , <i>Str. viridans</i> – 10^7 , Непатогенна <i>Neisseria</i> – 7×10^6	До <i>S. aureus</i> – норфлораксацин, цефотаксим, котримоксазол, гентаміцин, амікацин, ванкоміцин
10.07.2020			<i>S. aureus</i> – 3×10^6 , <i>Str. viridans</i> – 2×10^7 , Непатогенна <i>Neisseria</i> – 2×10^6	До <i>S. aureus</i> – норфлораксацин, цефотаксим, рифампіцин, ванкоміцин

Крім того, 11.07.18 проведена біопсія слизової оболонки бронхів: у біоптаті дрібні фрагменти слизової оболонки бронхів з явищами вогнищевої пласко-клітинної метаплазії миготливого епітелію, у власній пластинці розсіяна інфільтрація клітинами лімфоїдного ряду. Морфологічна картина може відповідати хронічному запальному процесу.

Моніторинг інструментального обстеження дівчинки засвідчив, що тривале протизапальне лікування мало позитивну динаміку рівня показників функції зовнішнього дихання та даних комп'ютерної томографії (табл. 2.4.6).

Дівчинка впродовж усього періоду перебування у стаціонарі спостерігалася вузькими спеціалістами: ЛОР, ендокринологом, офтальмологом, за показаннями – дитячим гінекологом (дані огляду та обстеження наведено у табл. 2.4.7).

Таблиця 2.4.6

**Результати інструментального дослідження у дівчинки
в динаміці спостереження**

Дата	УЗД ОЧП	УЗД щит. залози	ЕКГ/ЕХО-КГ	Бронхоскопія	ФЗД	Рентгенографія (Rö) ОГК/КТ ОГК/КТ ППН
02.07.2018	Печінка, селезінка, нирки – норма, жовч. міхур – перегин шийки, анехог. вміст	Анехогенне включення 3,5×2 мм, в перешийку	–	Диф. слизувато-катар. ендобронхіт. Біопсія слизової оболонки*. Цитограма – знач. кількість нейтрофілів	ВН 2-го ст. за зміш. типом з перевагою бронхообструкції. Проба із сальбутамолом – 6 %, FV – 82 %, FEV1 – 68 %, FEF25-72 – 41 %	Rö-ОГК – легеневий малюнок посилений
10.09.2018	–	–	ЕХО-КГ пролапс МК, ФВ 65 %	–	ВН 1-го ст. за обструк. типом (FV – 92 %, FEV1 – 73 %, FEF 25-75 – 63 %)	КТ – бронхітчні зміни у базальних відділах обох легень, ознаки дистальної бронхообструкції. КТ ППН – ознаки пансинуситу
28.01.2019	–	–	–	–	Варіант норми (FV – 98 %, FEV1 – 93 %, FEF25-75 – 87 %)	Легеневий малюнок дифузно посилений. Вогнищевих тіней не виявлено
09.04.2019	Реактивні зміни структури підшлункової залози та печінки – помірні. Деформація жовч. міхура	Щит. залоза збільшена – I ст.	Ритм синусовий, тахіаритмія. Синдром ранньої реполяризації шлуночків	–	ВН-0, незначне зниження швидкостей по всьому ТБД, в динаміці з незначним погіршенням від останнього дослідження	КТ-ОГК та носових пазух: в базальних S9, S10 правої та S10 лівої легені ділянки перибронхіального ущільнення паренхіми, стінки сегментарних бронхів потовщені; ексудативний сфеноїдит, проста кіста верхньощелепної пазухи
24.06.2019	Деформація жовч. міхура. Реактивні зміни підшлун. залози	Щит. зал. збільшена – I ст. Не можна виключити хронічний тиреоїдит	Без пат. змін. ФВ 71 %	–	ВН-0, незначне зниження швидкостей по всьому ТБД	–
10.07.2020	Без патології	Без патології	Без патол. змін.	–	ВН-0, незначне зниження швидкостей по всьому ТБД. В динаміці за рік помірне погіршення (FV – 104 %, FEV1 – 95 %, FEF25-75 – 57 %)	КТ: ознаки циліндричних бронхоектазів та запальних змін дрібних бронхів в S9 правої легені. В динаміці краще. Помірна гіперплазія слизової основної та правої верхньощелепної пазухи. Кіста цієї ж пазухи

Примітка.* 24.06.2019, 10.07.2020 проведено ФЕГДС – норма.

Таблиця 2.4.7

**Зведені дані спостереження вузькими спеціалістами
та обстеження дівчинки**

Дата	ЛОР	Ендокринолог	Офтальмолог
02.07. 2018	Лівобічний гайморит. Назоцитограма: 100 % нейтрофіли	Дифузний зоб І ст., еутиреоз. ТТГ – 0,918 мЕД/л, Т ₄ – 1,22 ng/gl, АТПО – 10,42 – норма	Атрезія слізних каналів обох очей. Симблефарон лівої повіки. Помутніння рогівки обох очей. Visus OD та OS = 1. Оперативне втручання*
10.09. 2018	Хронічний синусит. Проста кіста верхньощелепної пазухи	–	Порушення прохідності слізно-носових каналів. Оперативне втручання на лівому оці**
09.04. 2019	Хронічний синусит, період загострення. Проста кіста верхньощелепної пазухи	Дифузний зоб І ст. Гігантизм сімейно-конституційного типу. ТТГ, Т ₄ – норма. АТПО – норма	Дренажі стоять нормально, функціонують
24.06. 2019	Хронічний синусит, період ремісії. Проста кіста верхньощелепної пазухи	Дифузний зоб І ст., еутиреоз. ТТГ, Т ₄ – норма АТПО – норма	Стентування слізно-носового каналу зліва
20.09. 2019	Хронічний синусит, період ремісії. Хронічний синусит, період ремісії. Проста кіста верхньощелепної пазухи	Гінеколог – гострий неспецифічний вагініт	Видалення стентів зі слізно-носового каналу
07.07. 2020	Хронічний синусит, період ремісії. Проста кіста верхньощелепної пазухи	Без патології	Відсутність прохідності слізно-носових каналів. Запропоноване наступне оперативне втручання

Примітки:

*23.07.18 – формування слізних точок, слізних каналів, промивання та зондування їх. Дренування з тимчасовою ендоскопічною інтубацією носослізних шляхів силіконовою системою Риклінга на правому оці.

**17.09.18 – формування слізних точок, слізних каналців, промивання та зондування їх. Дренування з тимчасовою ендоскопічною інтубацією носослізних шляхів силіконовою системою Риклінга на лівому оці.

На підставі даних анамнезу, скарг, попереднього спостереження дитини під час епізоду синдрому Лайєлла та динамічного спостереження і всебічного обстеження дівчинки у НДСЛ «Охматдит» 20.09.2019 встановлено остаточний **діагноз**:

Основний: вторинний хронічний бронхіт (ВНО, ДНО), рецидивний перебіг (стан після синдрому Лайєлла).

Ускладнення: циліндричні бронхоектази S9 правої легені, порушення прохідності слізно-носових каналів, хронічний синусит, період ремісії, проста кіста верхньощелепної пазухи, келоїдні рубці шкіри тулуба.

Супутній: деформація жовчного міхура, вторинна імунна недостатність, залізодефіцитна анемія.

Тактика лікування була спрямована на покращання очисної функції бронхів:

1. Зменшення бактеріального навантаження:

- початкове лікування – курс внутрішньовенного ванкоміцину – 2 тиж, потім – бісептол 480 мг – 1 табл. 2 рази на день впродовж 3 тиж, бісептол 480 мг – 1 табл. 2 рази на тиждень – 2 міс (2018 р.);

- інгаляції Лорде-гіаль (або 3 % натрію хлориду) – 1–2 рази на день тривало щодня.

2. Покращання реологічного стану мокротиння: внутрішньовенний лазолван (в стаціонарі) та всередину або інгаляційно курсами (або інгаміст) по 2 тиж при погіршенні відкашлювання.

3. Зменшення бронхоспазму: беродуал інгаляційно за потреби.

4. Покращання відкашлювання: дихальна гімнастика щодня, масаж грудної клітки – курсами по 8–10 днів, 3 рази на рік.

5. Посилення репаративних можливостей слизової оболонки бронхів і пазух носа:

- смарт омега, Асвіт – 1 міс курсами по 2–3 рази на рік;

- респібронт (бронхомунал) навесні та восени за схемою по 2 міс;

- солкосерил 2 мг внутрішньом'язово – 10 днів (в стаціонарі у 2018 і 2019 рр.);

- санаторно-курортне лікування на чорноморському узбережжі.

6. Відновлення прохідності слізно-носових каналів:

- тобрекс – по 2 тиж;

- стентування лівого, а потім правого слізно-носового каналів (з малим клінічним ефектом).

7. Зменшення запалення у носових ходах: інтраназальні ГКС (флікс, назонекс – 1–2-місячними курсами) при порушенні прохідності носа.

За період 3-річного спостереження відзначено покращання стану дівчини:

- загострень бронхіту, які потребували госпіталізації, не було; відзначалось поступове покращання значень показників функції зовнішнього дихання до норми (FVC – 104 %, FEV1 – 95 %) та параметрів КТ-сканування легень;

- покращилась якість життя: дівчинка регулярно відвідує школу, заняття фізичної культури, самостійно додатково робить ранкову пробіжку, відновилися соціальні зв'язки;

- зменшилась кількість мокротиння при відкашлюванні.

Однак, незважаючи на постійну реабілітаційну терапію, дотепер не вдалося повністю відновити транспортну функцію мукоциліарного кліренсу: щоранку у дитини виникає потреба відкашлятися, поступово погіршується вентиляція дрібних бронхів нижніх сегментів легень, відзначається формування бронхоектазів у базальних сегментах правої легені, поширюється мікробна полірезистентність штаму *S. aureus*, який

постійно висівається з мокротиння дитини. Навесні 2020 р. відбулося загострення гаймориту і бронхіту: збільшилася кількість мокротиння, що примушувало двічі на день проводити інгаляційну терапію, дихальну гімнастику і відкашлюватися, змінився характер мокротиння зі слизуватого на слизувато-гнійний, у нижніх відділах легень з'явилися вологі хрипи. Ці явища призвели до необхідності призначити курс антибактеріальної терапії за чутливістю флори мокротиння (азитроміцин 500 мг 1 раз на день – 10 днів і ще 3 тиж 2 рази на тиждень).

З метою ідентифікації причини розвитку даного випадку захворювання та класифікації його як небажаних віддалених наслідків синдрому Лайєлла був проведений огляд джерел літератури щодо цього питання.

Літературна довідка

У 2016 р. корейські вчені у своїй статті [1] виклали спостереження щодо віддалених довготривалих наслідків синдрому Стівенса–Джонсона (ССД) з або без синдрому Лайєлла за період 1998–2012 рр. Серед усіх 102 обстежених пацієнтів найбільш поширеними ускладненнями (44 % хворих) були такі, що пов'язані зі шкірними та очними проблемами. Вісцеральні органи залучалися у патологічний процес тільки у двох пацієнтів у вигляді хронічної хвороби нирок і в одного хворого відзначено інтерстиціальне захворювання легень. Аутоімунні хвороби спостерігалися у шести пацієнтів: синдром Шегрена – у п'яти хворих і тиреоїдит Хашимото – в одного пацієнта.

Серед шкірних проблем домінувала хронічна екзема, яка супроводжувалася ксерозом і свербінням різного ступеня тяжкості. Зміни нігтів і постзапальна депігментація були довготривалими та зберігалися роками (з частотою від 36–46 % і від 69–100 % відповідно).

Патологією очей мали 20–77 % пацієнтів. У цьому дослідженні синдром «сухого ока» і хронічний кон'юнктивіт діагностовано у 32,4 і 21,6 % хворих відповідно. Три пацієнти з цієї когорти не мали залучення очей під час гострої стадії хвороби, але вони з'явилися у подальшому. В одного з них був хронічний кон'юнктивіт, що ускладнився обструкцією слізної протоки.

Респіраторні ускладнення мали пацієнти з ранніми легневими проявами. Найчастіше діагностували хронічний бронхіт/бронхіоліт з обструктивним синдромом [5]. В одному випадку спостерігалось інтерстиціальне захворювання легень з високим титром антинуклеарних антитіл (АНА) у період одужання.

N. Kamada, K. Kinoshita et al. [2] повідомили про випадок хронічного легеневого ускладнення після одужання від ГЕН у 33-річного чоловіка. На початку ГЕН у нього спостерігалася тяжка дихальна недостатність, у зв'язку з чим проводилася штучна вентиляція легень (ШВЛ). Незважаючи на успішну екстубацію, дихальна недостатність знову з'явилася через 1 міс, що стало приводом для встановлення діагнозу хронічного

бронхіту з формуванням тяжкої обструктивної вентиляційної недостатності (ВН) та бронхоектазів. Паралельно вже після одужання у цього хворого з'явилися симптоми хвороби Шегрена (Sjögren). Пацієнт отримував курс лікування глюкокортикостероїдами (ГКС), бронходилататорами та антибіотиками, проте він помер через 1,5 року після появи ТЕН. Автори статті посилаються на огляд, в якому було зареєстровано 13 випадків хронічних легеневих ускладнень після перенесеного ТЕН або синдрому Стівенса–Джонсона. Такі випадки були класифіковані як хронічний бронхіт/бронхіоліт зі стійкими обструктивними явищами (у тому числі облітеруючий бронхіоліт та облітеруючий бронхіоліт з організуючою пневмонією) і бронхоектазія.

Таблиця 4.2.8

Огляд джерел, в яких був опис віддалених наслідків перенесеного у дитячому віці синдрому Лайєлла

Рік публікації	Автори	Роки спостереження (кількість пацієнтів)	Клінічні форми віддалених наслідків
2016	Che-Wen YANG, Yung-Tsu CHO, Kai-Lung CHEN, Yi-Chun CHEN, Hsiang-Lin SONG, Chia-Yu CHU, Korea	1998–2012 (102)	Хронічна екзема з ксерозом, свербіж, депігментація шкіри (69–100 %), зміна нігтів, синдром «сухого ока» (32,4 %) і хронічний кон'юнктивіт (21,6 %). Хвороби нирок (2%), легень (1 %), синдром Шегрена (5 %), тиреоїдит Хашимото (1 %)
2006	Kamada N., Kinoshita K.	– (1)	Тяжкий обструктивний бронхіт, хвороба Шегрена
2013	Sun Hye Hwang, Dong Hyun Kim	– (1)	Облітеруючий бронхіоліт, бронхоектазії
2002	Ryan C., Schulz J. et al.	1991–2000 (11)	Ураження очей (27 %), нігтів (36 %), депігментація шкіри (100 %), облітерація вагінального каналу (10 %)
2011	Межирова Н.М., Бевз С.І.	– (10)	Гіпертрофічні і келоїдні рубці на шкірі, гіпертрофія нігтів, облітерація слізно-носового каналу
	Fakoya J., Omenyi P., Anthony P. et al.	– (–)	Шкірна гіпо- і гіперпігментація (62,5 %), дистрофія нігтів (37,5 %), у всіх – ускладнення очей: сухість очей (46 % випадків), трихіаз (16 %), симблефарон (14 %), дистихіаз (14 %), втрата зору (5 %), ентропійон (5 %), анкілоблефарон (2 %), лагофтальм (2 %), виразки рогівки (2 %)
2019	Bayaki Saka, Abba Séfako Akakpo, Julienne Noude Teclessou, Garba Mahamadou, Abas Mouhari-Toure, Kossi Dzidzinyo, et al.	1997–2017 (177)	Дихромні макули, періартрит (20%), гіпертрофічні рубці (2,8 %), дистрофія нігтів (1,4 %) і випадіння волосся (1,4 %), очні проблеми (36,6 %): зниження гостроти зору (14,1 % хворих) з подальшим розвитком симблефарону (12,7%), світлобоязнь (12,7 %) і сухість очей (9,9 %). Сліпота – 2,8 %
2020	S. Ingen, Housz-Oro, Alves, A. Colin, R. Quedraogo,	2010–2017 (57)	Ураження шкіри у 77 % випадків, очей – 70 %, ротової порожнини – 49 %, генітального тракту – 30 % та респіраторної системи – 18 %.

Sun Hye Hwang, Dong Hyun Kim et al. [3] у статті «Chronic pulmonary complications due to toxic epidermal necrolysis» (2013) наводять випадок проблем у 16-річного хлопця, який переніс ТЕН у віці 8 років. Однак після одужання йому знову була потрібна ШВЛ через тяжкі хронічні легеневі ускладнення у формі підгострого облітеруючого бронхіоліту з формуванням бронхоектазів. Згодом у хворого розвинулася вторинна мукоциліарна дисфункція, і мали місце кілька епізодів спонтанного пневмотораксу.

C. Ryan, J. Schulz et al. [4] провели дослідження, метою якого було визначення частоти та варіанту віддалених наслідків ТЕН за період 1991–2000 рр. Було проаналізовано наслідки 11 випадків ТЕН у дітей, серед яких двоє хлопчиків і 9 дівчат із середнім віком $7,2 \pm 1,8$ років (у діапазоні: 6 міс – 15 років) з пошкодженням шкіри до 76 ± 6 % поверхні тіла (діапазон: 50–95 %). Автори вважали, що причиною захворювання був прийом медикаментів, а саме: антибіотиків (3 дитини), протисудомних засобів (4 дитини), нестероїдних протизапальних препаратів (2 дитини) та вірусний синдром або невідомі агенти (2 дитини). Шість (55 %) дітей потребували інтубації із середньою тривалістю ШВЛ $9,7 \pm 1,8$ днів (діапазон: 2–14 днів). Ураження слизових оболонок спостерігалось у 10 (91%), а очей – у 10 (91%). Середня тривалість перебування в стаціонарі становила 19 ± 3 днів (діапазон: 6–40 днів). Період спостереження в середньому склав 23 ± 13 міс. Троє дітей не мали очевидних довготривалих наслідків хвороби. Проте найчастіше страждали очі (3 дитини – 27 %), нігті (4 дитини – 36 %). В усіх дітей мала місце строката депігментація шкіри. В однієї дівчинки сформувався вагінальний стеноз через запалення слизової оболонки.

Н. М. Межировою і співавторами [5] проаналізовано 10 випадків синдрому Лайєлла у дітей віком старше 5 років, у яких відзначено ускладнення після 3 тиж періоду одужання, а саме: мікотичне ураження порожнини рота (у трьох хворих), ураження шкіри у вигляді гіпертрофічних і келоїдних рубців, дистрофії нігтів, слизових оболонок з утворенням синехій в усіх пацієнтів. У однієї дитини розвинулося зрощення слізно-носових проток, що вимагало оперативної корекції, формування стійких пігментних плям, які зберігалися понад року після перенесеного епізоду синдрому Лайєлла.

У статті «Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis; Extensive Review of Reports of Drug-Induced Etiologies, and Possible Therapeutic Modalities» [6] також повідомлялося про віддалені наслідки хвороби у пізній фазі ТЕН, а саме: шкірна гіпо- і гіперпігментація (62,5 %), дистрофія нігтів (37,5 %), у всіх – ускладнення з боку очей. В статті наводяться дані іншого дослідження, в якому описуються пізні

очні ускладнення приблизно у 50 % хворих з перенесеним ТЕН: виражена сухість очей (46 % випадків), трихіаз (анатомічно патологічний напрям росту вій (в бік очного яблука) без формування ентропіону (16 %), симблефарон (зрощення кон'юнктиви повіки з кон'юнктивою очного яблука, яке буває у двох формах: задній – зрощення в ділянці склепіння кон'юнктиви і передній – розташування утворених перемичок або тяжів поза склепінь кон'юнктиви (14 %), дистихіаз (наявність другого ряду вій у заднього ребра краю повіки, вкрай зрідка трапляється розташування вій у 3 ряди (трихіаз) або навіть у 4 ряди (тетрастихіаз) (14 %), втрата зору (5 %), ентропіон (край повіки і вій повернуті до очного яблука (5 %), анкілоблефарон (часткове або повне зрощення країв верхньої і нижньої повік, частіше у зовнішньому куті очної щілини, що призводить до її горизонтального вкорочення (2 %), лагофтальм (неможливість повністю зімкнути повіки (2 %) і виразки рогівки (2 %). Аналіз даних випадків показав, що у 73 % хворих з ураженням слизових оболонок у гострій фазі хвороби згодом відбулася еволюція їх у хронічні процеси, зокрема виразки рота, стравоходу, слизових оболонок статевих органів і бронхів (рідше).

В іншому дослідженні [7] були опрацьовані дані про хворих на синдром Стівенса–Джонсона/ТЕН з 1997 по 2017 р. Серед 177 хворих 38 % випадків склали такі віддалені наслідки, як дифузні дихромні макули, періартрит (20 %), гіпертрофічні рубці (2,8 %), дистрофія нігтів (1,4 %) і випадіння волосся (1,4 %). Також було встановлено, що 36,6 % тих пацієнтів, хто вижив після синдрому Стівенса–Джонсона/ТЕН, мали очні проблеми, серед яких переважали: зниження гостроти зору (14,1 % хворих) з подальшим формуванням симблефарону (12,7 %), світлобоязні (12,7 %) і сухості очей (9,9 %). Сліпота спостерігалася у 2,8 % пацієнтів.

Ще одна група лікарів опублікувала результати власного дослідження [8], до якого були залучені 57 хворих, які перенесли ТЕН в період 2010–2017 рр. Частка пацієнтів, які мали скарги на тривогу та депресію, становила 54 і 21 % відповідно. Повідомлялося, що специфічні для ТЕН наслідки спостерігалися з боку шкіри у 77 % випадків, очей – 70 %, ротової порожнини – 49 %, генітального тракту – 30 % та респіраторної системи – 18 %.

На підставі викладених вище результатів проведеного аналізу джерел літератури з цієї проблеми найістотнішими можливими віддаленими наслідками та ускладненнями перенесеного синдрому Лайєлла є наступне:

1. Найбільш частими віддаленими наслідками є зміни з боку шкіри у вигляді гіпертрофічних рубців, гіпер- і гіпопигментації, дистрофії нігтів, випадіння волосся та хронічної екземи.

2. Другою за частотою групою ускладнень стали порушення з боку органу зору: сухість очей, трихіаз, симблефарон, дистихіаз, сліпота, ентропіон, анкілоблефарон, лагофталм та виразки рогівки.

3. Частота уражень слизових оболонок посідає третє місце: кон'юнктивіт, стоматит, облітерація слізно-носового каналу, зрідка облітерація вагіни.

4. Хронічний обструктивний бронхіт, облітеруючий бронхіт, бронхоектазія та інтерстиціальна пневмонія частіше відзначаються у випадках уражень органів дихання саме в гострому періоді синдрому Лайєлла.

5. Аутоімунна патологія також має місце.

З урахуванням викладеного вище та у наведеному вище власному клінічному випадку також відзначалися типові прояви серйозних патологічних станів, що збігається з даними літератури.

Отже, на підставі висвітленої вище інформації можна зробити узагальнені висновки:

1. Синдром Лайєлла, який є гострим патологічним станом з боку шкіри та слизових оболонок і який натеper досить успішно лікується, залишає довготривалі наслідки, особливо з боку слизових оболонок та (менше) шкіри.

2. Серед віддалених ускладнень найчастіше спостерігаються: хронічний синусит, хронічний чи облітеруючий бронхіт, порушення прохідності слізно-носових каналів, різноманітних патологічних станів з боку очей (сухість ока, трихіаз, дистихіаз, симблефарон, ентропіон, анкілоблефарон, виразки рогівки), запалення слизової оболонки вагінального тракту.

3. Діти, які перенесли синдром Лайєлла, потребують тривалого спостереження і реабілітації фахівцями різного профілю: алергологами, пульмонологами, отоларингологами, окулістами, ендокринологами.

4. На сьогодні не відпрацьовані єдині стратегії ведення хворих з віддаленими наслідками синдрому Лайєлла, що з плином часу призводить до їхньої інвалідизації і, як наслідок, до погіршення якості життя таких пацієнтів.

Поширення інформації щодо дітей з даною складною хронічною патологією сприятиме покращанню їх ведення та лікування, а тому поліпшенню якості їхнього життя.

Література

1. Che-Wen Yang, Yung-Tsu Cho, Kai-Lung Chen, Yi-Chun Chen, Hsiang-Lin Song, Chia-Yu Chu, Korea. Long-term Sequelae of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *Acta Derm Venereol.* 2016; 96: 525–529.
2. Kamada N, Kinoshita K, Togawa Y, Kobayashi T, Matsubara H, Kohno M, Igari H, Kuriyama T, Nakamura M, Hirasawa H, Shinkai H. Chronic pulmonary complications associated with toxic epidermal necrolysis: report of a severe case with anti-Ro/SS-A and a review of the published work. *J Dermatol.* 2006 Sep;33(9):616–22.
3. Sun Hye Hwang, Dong Hyun Kim, Jeong Hee Kim, Byong Kwan Son and Dae Hyun Lim Chronic pulmonary complications due to toxic epidermal necrolysis. *Illegry Asthma Respir Dis.* 2013 Dec;1(4):391-394. Korean.
4. Sheridan R, Schulz J, Ryan C, et al. Long-Term Consequences of Toxic Epidermal Necrolysis in Children. *Pediatrics.* 2002;109(1):74–8.
5. Межирова НМ, Бевз СИ, Адарюкова ЛМ, Главатских ДМ, Данилова ВВ, Крицына ТН. Особенности течения и лечения синдрома Лайелла. *Медицина неотложных состояний.* 2011;5(36).
6. Fakoya J, Omenyi P, Anthony P, et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis; Extensive Review of Reports of Drug-Induced Etiologies, and Possible Therapeutic Modalities. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018 Mar 28;6(4):730–738.
7. Bayaki Saka, Aba Séfako Akakpo, Julienne Noude Teclessou, Garba Mahamadou, Abas Mouhari-Toure, et al. Ocular and Mucocutaneous Sequelae among Survivors of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Togo. *Dermatology Research and Practice.* 2019 Jan;2019(2):1–6.
8. Ingen Housz Oro S, Alves A, Colin A, Ouedraogo R, Layese R, Canoui Poitrine F, Chosidow O. Health related quality of life and long term sequelae in survivors of epidermal necrolysis: an observational study of 57 patients. *BJD,* 2020Apr;182(4):916–926.

2.5. Перебіг дефіциту альфа-1-антитрипсину у дітей (клінічні випадки)

Клінічне спостереження 1

Дівчинці А. (6 років) встановлено діагноз: дефіцит альфа-1-анти-трипсину; циліндричні бронхоектази, переважно в язикових сегментах зліва, у середній частці справа та нижніх частках з обох боків.

З анамнезу життя та хвороби відомо, що дитина від четвертої нормальної вагітності. Маса тіла дитини при народженні – 3 100 г. Закричала відразу. До грудей прикладена відразу. Виписана додому на 5-у добу в задовільному стані. Росла і розвивалась відповідно до віку. Дідусь з боку батька помер від респіраторного захворювання, батько та брат дівчинки часто хворіли на бронхіти.

Дитина з 3 років часто хворіла на обструктивні бронхіти, стан нормалізувався на фоні антибактеріальної терапії, але з'явився обструктивний синдром – задишка, сухий кашель. В обласній дитячій клінічній лікарні (ОДКЛ) діагностовано бронхіальну астму. Через тиждень після виписування з'явилась задишка. Госпіталізована у пульмонологічне відділення ОДКЛ.

При надходженні в пульмонологічний центр ОДКЛ стан дівчинки важкий внаслідок бронхообструктивного синдрому (БОС), турбує сухий нав'язливий кашель, експіраторна задишка за участю допоміжної мускулатури. Частота дихальних рухів – 28 за 1 хв, частота серцевих скорочень – 60 за 1 хв. Артеріальний тиск (АТ) – 90/60 мм рт. ст. Маса тіла – 15 кг. Зріст – 117 см. Шкірні покриви бліді, вільні від висипу, періорбітальні тіні. Підшкірно-жировий шар розвинений недостатньо, розподілений рівномірно. Звертають увагу ознаки хронічної гіпоксії: пальці у вигляді «барабанних паличок», нігті – «годинникових скелець». Слизова зіва рожева. Носове дихання вільне. Грудна клітка емфізематозно роздута, перкуторно – легеневий звук з коробочним відтінком. Аускультативно – ослаблене дихання, видих подовжено, хрипи – сухі, свистячі. Межі відносної серцевої тупості в межах вікової норми. Тони серця ритмічні, приглушені. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Живіт м'який, доступний пальпації, безболісний. Печінка +2,0 см нижче краю реберної дуги, край еластичний, безболісний. Селезінка – біля краю реберної дуги. Випорожнення оформлено. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Сечовипускання вільне, безболісне. Діурез достатній.

Дані додаткових досліджень в *табл. 2.5.1.*

Клінічний аналіз сечі – без особливостей.

Копрограма – у межах норми, нейтральний жир не знайдено.

Клінічний аналіз мокротиння: колір – сірий; лейкоцити – 35–40 у полі зору; мікобактерії туберкульозу – не знайдено.

Таблиця 2.5.1

Дані клінічного аналізу крові

Дата	Еритроц., 10 ¹² /л	Гемоглобін, г/л	Лейкоцити, 10 ⁹ /л	Еозинофіли, %	П/я, %	С/я, %	Лімфоцити, %	Моноцити, %	ШОЕ, мм/год
14.09.19	4,21	134	12,1	Од в п/з	1	61	29	9	8
28.09.19	4,35	141	8,4	Од в п/з	1	84	13	2	13
03.10.19	4,3	129	9,6	1	3	85	9	2	8
15.10.19	4,2	126	7,9	2	2	47	44	4	4

Бактеріологічний аналіз мокротиння: виділені *Staphylococcus pneumoniae* (поодинокі колонії), *Staphylococcus haemolyticus* (значний ріст), гриби роду *Candida* (104/мл).

Результати пілокарпінової проби: 10.10.19 – 12,0 ммоль/л, 16.10.19 – 20,5 ммоль/л.

У дитини виявлено дефіцит альфа-1-антитрипсину: 10.10.2019 – 0,38 г/л (норма – 0,9–2,0 г/л)

Біохімічне дослідження крові: активність аланінамінотрансферази (АлАТ) – 15,5 Од/л (норма: М – до 40 Од/л; Ж – до 32 Од/л); активність аспаргатамінотрансферази (АсАТ) – 14,8 Од/л (норма: М – до 38 Од/л, Ж – до 31 Од/л), показник вмісту β-ліпопротеїдів – 71 Од оптичної щільності (норма – 35–55 Од); вміст холестерину – 5,64 ммоль/л (норма – 3,15–5,17 ммоль/л); активність лужної фосфатази – 2 500 нмоль/с×л (норма – 1 200–6 300 нмоль/с×л); білірубін загальний – 12,7 мкмоль/л (норма 5–21 мкмоль/л), прямий – 2,5 мкмоль/л (норма 2,2–5,13 мкмоль/л), непрямий – 10,2 мкмоль/л (норма 6,3–15,4 мкмоль/л).

Амілаза крові – 3,5 Од/л; амілаза сечі – 13,3 Од/л.

Вміст глюкози крові – 5,1 ммоль/л.

Імунологічне дослідження: лейкоцити – 9,0; лімфоцити – 17 % ($1,53 \times 10^9$ /л); CD3 – 69 % ($1,06 \times 10^9$ /л); CD22 – 24 % ($0,37 \times 10^9$ /л); CD4 – 39 %; CD8 – 31 %; CD4/CD8 – 1,26; CD16 – 12 %; Ig A – 1,36 г/л; Ig M – 0,68 г/л; Ig G – 7,9 г/л; Ig E – 360 МО/м (норма – до 52).

Дослідження на маркери до алергенів: АТ Ig E до *Aspergillus*, до домашнього пилу, пера подушки, шерсті кішки, амброзії – не виявлено.

Дослідження на маркери паразитарних інфекцій: АТ лямблій, токсокари, аскариди – негативно.

Ультразвукове дослідження черевної порожнини: печінка збільшена на 2,0 см нижче краю реберної дуги, край гострий, структура однорідна, ехогенність не змінена, воротна вена – 6 мм, печінкові вени – 7 мм, не дилатовані; підшлункова залоза голівка – 13 мм, тіло – 12 мм, хвіст – 13 мм, контури чіткі, ехогенність не змінена; селезінка – біля краю реберної дуги, абсолютні розміри: $71 \times 56 \times 34$ мм, не збільшені, однорідна, селезінкова вена не дилатована до 7 мм.

Зсувна фіброеластографія печінки – фіброзу немає.

Електрокардіограма – синусова виражена брадикардія.

Комп'ютерна томографія органів грудної порожнини: ознаки бронхоектатичної хвороби, циліндричні бронхоектази, переважно в язикових сегментах зліва, в середній долі справа та в нижніх відділах з обох боків. Об'ємних і інфільтративних змін в легенях і середостінні не виявлено.

Функція зовнішнього дихання: ЖЄЛ – 1,46 л; ОФВ1 – 1,25 л, ОФВ1/ФЖЄЛ – 87 %.

09.10.19 – дистальна обструкція I ступеня; 16.10.19 – у межах норми.

ПФ 60–150.

Консультація невролога: синдром вегетативної дисфункції, астенічний синдром.

В стаціонарі дитині проведено лікування: в/в – флоксіум, ванкомицин, флуконазол, дексаметазон, еуфілін; інгаляції – беродуал, беклазон; рег ос – мілукант, дезлоратодин; масаж, дихальна гімнастика. Дівчинка виписана з відділення з поліпшенням.

Клінічне спостереження 2

Хлопчик Р. 12 років перебував під наглядом в пульмонологічному відділенні багатопрофільного стаціонару з діагнозом «дефіцит альфа-1-антитрипсина з переважним ураженням респіраторного тракту».

Супутній діагноз: Недиференційована системна дисплазія сполучної тканини. Лямбліоз. Хронічний гастродуоденіт, період ремісії.

З анамнезу життя і захворювання відомо, що дитина від першої вагітності на фоні загрози переривання в I триместрі, дифузного зобу I ст, ВСД. Пологи перші в терміні гестації 35–36 тиж. Маса тіла дитини при народженні – 2 600 г.

Хлопчик хворіє з періоду новонародженості: внутрішньоутробна цитомегаловірусна інфекція – внутрішньоутробна пневмонія. Перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, тяжкий ступінь, набряк головного мозку. ВЧК II ст. – субепідермальний крововилив ліворуч, синдром синусних порушень. Синдром ЗВУР, симетричний варіант.

Дитина кожен рік хворіла на пневмонію, часті бронхіти з візінгом; стан нормалізувався на фоні антибактеріальної терапії. Неодноразово обстежений на пілокарпінову пробу. Госпіталізований повторно у пульмонологічне відділення ОДКЛ через тиждень після початку загострення, з'явився кашель, задишка.

При надходженні в пульмонологічний центр ОДКЛ стан хлопчика середньої тяжкості внаслідок БОС, турбує малопродуктивний сухий кашель. Частота дихальних рухів – 20 за 1 хв, частота серцевих скорочень – 52 за 1 хв. Артеріальний тиск (АТ) – 110/70 мм рт. ст. Хлопець зниженого харчування (ІМТ 15). Мають місце ознаки хронічної інтоксикації: блідість шкірних покривів, періорбітальні тінні. Звертають увагу ознаки хронічної гіпоксії: пальці у вигляді «барабанних паличок», нігті – «годинникових скелець», деформація грудної клітки. Слизова зівя рожева. Носове дихання вільне. Грудна клітка емфізематозно роздута, перку-

торно – легеневий звук з коробочним відтінком. Аускультативно – ослаблене, видих подовжено, хрипи – сухі, свистячі. Тони серця ритмічні, приглушені. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Живіт м'який, доступний пальпації, безболісний. Печінка +1,5 см нижче краю реберної дуги, край еластичний, безболісний. Селезінка біля краю реберної дуги. Випорожнення оформлене, без патологічних домішок. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Сечовипускання вільне, безболісне. Діурез достатній. Дані додаткових досліджень в табл. 2.5.2.

Таблиця 2.5.2

Результати клінічного аналізу крові

Дата	Еритроц., 10 ¹² /л	Гемоглобін, г/л	Лейкоцити, 10 ⁹ /л	Еозинофіли, %	П/я, %	С/я, %	Лімфоцити, %	Моноцити, %	ШОЕ, мм/год
11.09.2019	4,24	134	10,0	Од в п/з	1	91	6	2	14
22.10.2019	5,14	150	5,8	Од в п/з	1	82	12,2	5,6	7

Клінічний аналіз сечі: без особливостей.

Копрограма: у межах норми, нейтральний жир не знайдено.

Мазок із зіву на м/ф. 11.09.19: *Staphylococcus haemolyticus* – значний ріст; гриби роду *Candida* – поодинокі колонії; *Pseudomonas aeruginosa* (мукоїдна форма). 22.10.2019: *Staphylococcus pneumoniae* – суцільний ріст, *Staphylococcus haemolyticus* – значний ріст.

Результати пілокарпінової проби: 2008 р. – 38,0 ммоль/л, 2010 р. – 84,3 ммоль/л, 24,1 ммоль/л, 23,3 ммоль/л; 2019 р. – 10,3 ммоль/л. Не є носієм гена *delf508*.

У дитини виявлено дефіцит альфа-1-антитрипсину: 23.10.2019 – 0,83 г/л (норма – 0,9–2,0 г/л).

Біохімічне дослідження крові: активність аланінамінотрансферази (АлАТ) – 16,2 Од/л (норма: М – до 40 Од/л; Ж – до 32 Од/л), активність аспаргатамінотрансферази (АсАТ) – 18,5 Од/л (норма: М – до 38 Од/л, Ж – до 31 Од/л), показник вмісту β-ліпопротеїдів – 30 Од оптичної щільності (норма – 35–55 Од); вміст холестерину – 5,03 ммоль/л (норма – 3,15–5,17 ммоль/л); активність лужної фосфатази – 2 800 нмоль/с×л (норма – 1 200–6 300 нмоль/с×л); білірубін загальний – 13,2 мкмоль/л (норма 5–21 мкмоль/л), прямий – 2,4 мкмоль/л (норма 2,2–5,13 мкмоль/л), непрямий – 10,8 мкмоль/л (норма 6,3–15,4 мкмоль/л).

Імунологічне дослідження: лейкоцити – 6,2; лімфоцити – 21 % – $1,3 \times 10^9$ /л, CD3 – 68 % ($0,88 \times 10^9$ /л); CD22 – 23 % ($0,30 \times 10^9$ /л); CD4 – 56 %; CD8 – 12 %; CD4/CD8 – 4,66; CD16 – 44 %; Ig A – 2,07 г/л; Ig M – 0,73 г/л; Ig G – 10,8 г/л; Ig E (11.09.19) – 625 МО/м (норма – до 87).

Дослідження на маркери бактеріальної інфекції: АТ Ig M (11.09.19) *Chlamydia pneumoniae* – 0,25 негативно; АТ Ig M *Mycoplasma pneumoniae* – 0,16 негативно. Дослідження на маркери вірусної інфекції методом імуноферментного аналізу: АТ Ig M *Cytomegalovirus* – 0,19 негативно;

AT Ig G ВЕБ – 1,93 позитивний (норма – менше 0,28 опт. Од); AT Ig G вірус простого герпесу 6 тип 0,94 позитивний (норма – менше 0,36).

Дослідження на маркери паразитарних інфекцій: AT Ig A, M, G лямблії (11.09.19) – 3,78 позитивний (норма до 0,9); AT Ig G токсокари, аскариди – негативні.

Ехоскопія органів черевної порожнини – збільшення лінійних розмірів печінки.

Зсувна фіброеластографія печінки – фіброзу немає.

Допплероехокардіографія: розміри камер та судин – в межах норми, коса аномальна хорда – в апікальній третій лівого шлуночка. Кровотік в черевній артерії пульсуючий.

Електрокардіограма: синусова брадикардія, феномен ПВЖ, гіпоксичні достатньо виражені порушення реполяризації на тлі брадикардії та хронічного бронхіту.

Комп'ютерна томографія органів грудної порожнини: мають місце ознаки вогнищового фіброзу лівої легені.

Функція зовнішнього дихання: ЖЄЛ – 2,65 л, ОФВ1 – 2,34 л, ОФВ1/ФЖЄЛ – 86,1 %.

Консультація гастроентеролога: хронічний гастродуоденіт, період ремісії.

Консультація кардіолога: недиференційована системна дисплазія сполучної тканини.

У стаціонарі проведено лікування: в/в – мепенам, преднізолон, еуфілін, дифлюзол; інгаляції – беродуал; per os – дезлоратадин; масаж, дихальна гімнастика. Хлопчик виписаний з покращанням. Рекомендовано: дообстеження в метаболічному центрі ОХМАДИТ м. Києва, дообстеження на поліморфізм гена SERPINA.

Висновок

Недостатність альфа-1-антитрипсину проявляється клінічно вже в перші 4 міс життя. Вона характеризується гепато- і спленомегалією, жовтяницею.

У дітей респіраторні симптоми можуть бути нечіткими і тривалий час розцінюватися як прояви інших захворювань. У клінічній картині захворювання визначальна роль належить дихальній недостатності (ДН). Задишка – головний симптом при дефіциті А1АТ.

Ціаноз – менш постійна і більш пізня ознака хвороби, виникає або посилюється при фізичному навантаженні, у маленьких дітей при годуванні. Частою і прогностично несприятливою ознакою є потовщення кінцевих фаланг пальців за типом «барабаних паличок», нігтів у формі «годинних скелець» («пальці Гіппократа»), що спостерігалось в обох клінічних випадках.

У дітей більш старшого віку спостерігаються різні деформації грудної клітки. У пізні стадії захворювання, як правило, відзначається прогресування задишки, формування легенево-серцевої недостатності внаслідок гемодинамічних порушень у малому колі кровообігу.

Прогноз несприятливий, всі профілактичні заходи повинні бути спрямовані для попередження розвитку вірусно-бактеріальних інфекцій та їх ускладнень.

В роботі наведено 2 клінічних спостереження дітей з «важким» та «середньої важкості» перебігами дефіциту А1АТ (випадок дефіциту А1АТ з циліндричними бронхоектазами, переважно в язикових сегментах зліва, у середній частці справа та нижніх частках з обох боків) та випадок з переважним ураженням респіраторного тракту.

Слід зазначити, що особливу увагу при виявленні дефіциту А1АТ слід приділяти дітям з рекурентною бронхолегеневою патологією (повторні та рецидивні пневмонії; бронхіальна астма, рефрактерна до традиційної терапії; рецидивні бронхіти та бронхіоліти).

У рішенні проблеми дефіциту А1АТ визначальними моментами є рання діагностика захворювання, адекватне лікування та реабілітація, що забезпечує більш високий терапевтичний ефект, покращує якість життя та збільшує його тривалість.

Літературна довідка

ВООЗ визначає дефіцит альфа-1-антитрипсину (А1АТ) як генетично детерміноване захворювання, викликане недостатністю цього білка. Дефіцит А1АТ недостатньо діагностується і потенційно є фатальним спадковим захворюванням [1, 2]. У міжнародній класифікації хвороб Х перегляду дефіцит А1АТ віднесений до рубрики Е88 «Інші порушення обміну речовин».

Епідеміологія. До дефіциту А1АТ схильні жителі країн Північної Європи, Піренейського півострова і Саудівської Аравії. Поширеність в Європі варіює в межах від 1 на 1:800 до 1 на 2:500 новонароджених.

Патогенез. Вперше дефіцит А1АТ описаний в 1963 р. С.В. Laurell і S. Eriksson. У ході проведення свого дослідження у 5 пацієнтів було виявлено зниження А1АТ. У трьох з п'яти пацієнтів відзначали розвиток емфіземи в молодому віці. Ураження печінки при дефіциті А1АТ було встановлено в 1969 р. Sharp, який описав розвиток циротичних змін в печінці у шести дітей з групи із десяти дітей з дефіцитом А1АТ. Наявність змін всередині гепатоцитів, характерних для формування полімерів патологічного білка, було описано їм в 1971 р. [3].

Дефіцит альфа-1-антитрипсину (А1АТ) – причина орфанного захворювання, що протікає з ураженням печінки, емфіземою легень, залученням у патологічний процес інших органів. А1АТ являє собою низькомолекулярний глікопротеїд масою 52–61 кДа [4], який становить 80–90 % фракції 1-глобулінів [5]. А1АТ відноситься до білків гострої фази запалення

і належить до сімейства серпінів (англ. Serpin protease inhibitors), представниками якого є антитромбін, інгібітор С, інгібітори плазміногену. З їх участю підтримується рівновага в системі «протеоліз-антипротеоліз» [5], зокрема А1АТ пригнічує еластазу і захищає таким чином тканини від протеолітичної дії зазначеного ферменту [5]. Важливо відзначити, що А1АТ в 10 разів інтенсивніше пригнічує еластазу, ніж інші серпіни [5].

Синтез А1АТ здійснюється переважно в гепатоцитах, в меншій кількості він виробляється макрофагами, мононуклеарними фагоцитами, нейтрофілами, бронхіальним епітелієм, альвеолоцитами, клітинами кишкового епітелію і паренхіми нирок. У печінці відбувається вироблення неактивного попередника А1АТ, який складається з 418 амінокислотних залишків.

Ген, який відповідає за структуру А1АТ, розташований на 14 хромосомі (14q32.1) і носить назву SERPINA1 (serpin peptidase inhibitor, clade A) або PI (proteinase inhibitor) [7] і має кодуючі екзони – 2, 3, 4, 5 і некодуючі – 1a, 1b, 1c. Експресію гена в стабільному стані регулюють промотори; при запаленні значна роль відводиться енхансерам [7]. Ген має високий поліморфізм: наразі відомо більше 500 алельних варіантів, клінічне значення з яких має близько 30. Успадкування здійснюється за законом Менделя аутосомно-рецесивно або кодомінантно. Залежно від вироблюваного білка А1АТ алелі гена, що кодується, поділяються на чотири функціональні класи: нормальні – I, дефіцитні – II, нульові – III, з порушенням функції – IV [9].

Клінічна картина.

Недостатність альфа-1-антитрипсину проявляється клінічно вже в перші 4 міс життя. Вона характеризується гепато- і спленомагалією, жовтяницею. Тяжкість перебігу гепатиту різна. В одних випадках спостерігають тільки збільшення печінки і жовтяницю, при інших – блювання, геморагічний діатез, мозкові симптоми. Ураження печінки проявляються гіпербілірубінемією, підвищенням рівня трансаміназ крові, лужної фосфатази. Результат неонатального холестазу варіативний. В більшості випадків він вирішується до 3–4-го місяця життя, в деяких випадках захворювання прогресує з розвитком печінкової недостатності до 6–8-го місяця життя дитини.

У дітей респіраторні симптоми можуть бути нечіткими і тривалий час розцінюватися як прояви інших захворювань. У клінічній картині захворювання визначальна роль належить дихальній недостатності (ДН). Задишка – головний симптом при дефіциті А1АТ: ДН спочатку виникає або посилюється при фізичному навантаженні, має неухильно прогресуючий характер. У деяких хворих задишка супроводжується свистячим диханням. Ці прояви захворювання помилково можуть бути прийняті за бронхіальну астму. У хворих з дефіцитом А1АТ може відзначатися непродуктивний кашель або з мізерним слизовим мокротинням. Ціаноз менш постійна і більш пізня ознака хвороби, виникає або посилюється

при фізичному навантаженні, а також у маленьких дітей при годуванні. Частою і прогностично несприятливою ознакою є потовщення кінцевих фаланг пальців за типом «барабаних паличок», нігтів у формі «годинних скелець» («пальці Гіппократа»). У дітей більш старшого віку спостерігаються різні деформації грудної клітки. У пізні стадії захворювання, як правило, відзначаються прогресування задишки, формування легенево-серцевої недостатності внаслідок гемодинамічних порушень у малому колі кровообігу [10].

Для виявлення груп ризику серед пацієнтів з первинною емфіземою легень вважається доцільним проведення скринінгу на дефіцит А1АТ з подальшим його генотипуванням (табл. 2.5.3).

Таблиця 2.5.3

Експресія фенотипу при дефіциті А1АТ

Фенотип	Концентрація А1АТ в сироватці, мкмоль/л	Ризик розвитку емфіземи
P*MM	20–48	Норма
P*MZ	17–33	Збільшений мінімально
P*SS	15–33	Збільшений мінімально
P*SZ	8–16	Небагато збільшений
P*ZZ	2,5–7	Високий
P*Z-нуль	0–5	Високий
P*нуль-нуль	0	Високий

Прогноз несприятливий, всі профілактичні заходи повинні бути спрямовані для попередження розвитку вірусно-бактеріальних інфекцій та їх ускладнень.

Профілактичні заходи:

- обмеження контактів з хворими і вірусоносіями, особливо в сезони підвищення респіраторної захворюваності;

- носіння масок і миття рук членів сім'ї з захворюванням на ГРВІ;
- підтримання оптимального повітряного режиму в приміщенні.

Вакцинація за календарем і за епідеміологічними показниками.

Література

1. Vidal R, et al. Diagnostico y tratamiento del deficit de alfa-1antitripsina Guidelines for the Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Arch. Bronconeumol. 2006 Dec;42(12):645–659.

2. α 1-Antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. WHO Bulletin OMS. 1997;75(5):397–415.

3. Колесникова ЕВ. Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность: Современный взгляд на проблему. Сучасна гастроентерологія. 2008;2(40):93–98.

4. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ. 1997;75(5):397–415.

5. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы : учеб. пособие для системы последиplomного образования врачей / под ред. В.Г. Радченко, А.В. Шаброва, Е.Н. Зиновьева. Санкт-Петербург : Диалект; Мосува : БИНОМ; 2005. 862 с. [Osnovy klinicheskoi gepatologii. Zabolevaniya pecheni i biliarnoi sistemy. Uchebnoe posobie dlya sistemy poslediplomnogo obrazovaniya vrachei. Ed by Radchenko V.G., Shabrov A.V., Zinov'ev E.N. St. Petersburg: Dialekt; Moscow : BINOM; 2005. 862 p. (In Russ).]

6. Churg A, Wang X, Wang RD, et al. 1-Antitrypsin suppresses TNF- and MMP-12 production by cigarette smoke-stimulated macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007;37(2):144–151. DOI: 10.1165/rcmb.2006-0345OC.

7. Дидковский НА, Жарова МА. Значение наследственных факторов в развитии эмфиземы легких. *Тер. архив.* 2006;78(3):70–73.

8. Бродская ОН. Наследственная недостаточность α 1-антитрипсина. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2008;4:58–59.

9. Шапошникова НА, Шулятьев ИС, Варванина ГТ, Дроздов ВН. Клиническое значение наследственного и приобретенного дефицита альфа-1-антитрипсина у больных циррозом печени и болезнью Вильсона-Коновалова. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010;10:12–16.

10. American Thoracic/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care med.* 2003;168:818–900.

2.6. Атипова пневмонія в педіатрії

До стаціонару звернулась дівчинка 14 років зі скаргами на нападоподібний непродуктивний кашель, нежить без значної ринореї, підвищення температури тіла до 39–40 °С, слабкість, головний біль та біль у м'язах.

Вважає себе хворою протягом 2 тиж, коли з'явилось першіння в горлі, нежить, нечастий кашель, періодичний головний біль. Лікувалась симптоматичними засобами: парацетамол при головному болю, деконгестанти при назальній обструкції та льодяники з бензидаміну гідрохлоридом. Кашель посилювався, з'явилась слабкість, лихоманка та порушення сну. Звернулась до сімейного лікаря, був проведений швидкий тест на антигени грипу та коронавірусної інфекції (результати негативні), діагностована позалікарняна правостороння пневмонія, ДН0-1, призначений цефіксим 400 мг 1 раз на добу, антипіретики та мукосекретолітики. Протягом 3 діб стан дитини був без позитивної динаміки (зберігалась лихоманка до 40°, нападоподібний кашель, слабкість, порушення сну). На 4-у добу дівчинка була направлена до стаціонару.

З анамнезу відомо, що дитина росла та розвивалася за віком, хворіла на ГРВІ, вітряну віспу в 5 років; щеплена за національним календарем, алергологічний анамнез не обтяжений травм та оперативних втручань не було.

При об'єктивному обстеженні: стан дитини середньої тяжкості на підставі ознак дихальної недостатності та лихоманки. Температура тіла – 38,9°, ЧД – 24/хв, ЧСС – 102/хв, сатурація кисню – 93–94 %, АТ – 115/65 мм рт. ст. Задишка змішаного характеру при фізичному навантаженні. Шкірні покриви звичайного кольору, без висипу. Сухість слизових оболонок. Катаральні явища не виражені. Лімфатичні вузли – без особливостей. Перкуторний тон вкорочений над правою легенею, нижче кута лопатки. В легенях – бронховезикулярне дихання та розсіяні сухі хрипи, дрібнопухирцеві – праворуч, в місці вкорочення перкуторного тону. Тони серця ритмічні, задовільної звучності. Живіт м'який, безболісний. Печінка та селезінка не виступають з-під краю реберної дуги. Сечовипускань не було протягом 5 год. Випорожнення – без особливостей.

Призначені: аналіз крові клінічний (*табл. 2.6.1*), С-реактивний білок (СРБ) (*табл. 2.6.2*), полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) носоглоткового слизу на атипову флору (*табл. 2.6.3*), рентгенографія органів грудної порожнини (ОГП) в прямій проекції (*рис. 2.6.1*).

Результати досліджень.

В загальному аналізі крові збільшена швидкість осідання еритроцитів; лейкоцитарна формула та інші показники відповідають нормі. СРБ значно підвищений.

Тестування носоглоткового слизу на атипову флору виявило *Mycoplasma pneumoniae*.

Таблиця 2.6.1

Аналіз крові клінічний

Показник	Результати	Одиниці	Референтні значення
Лейкоцити	11,04	г/л ($\times 10^9/\text{л}$)	4,0–10,0
Гемоглобін	133	г/л	120–160
Еритроцити	4,67	г/л ($\times 10^{12}/\text{л}$)	3,8–5,2
Гематокрит	40,0	%	35–47
Середній розмір еритроцитів	85,7	фл	82–98
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті	28,5	пг	28–34
Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті	333	г/л	320–360
Коефіцієнт варіації розподілу еритроцитів	12,9	%	10,0–15,0
Стандартне відхилення ширини розподілу еритроцитів	40,9	фл	37,0–54,0
Тромбоцити	437	г/л ($\times 10^9/\text{л}$)	150–400
Середній об'єм тромбоцита	9,7	фл	7,0–11,0
Ширина розподілу тромбоцитів	10,7	фл	11,0–15,0
Тромбокрит	0,43	%	0,170–0,350
Коефіцієнт великих тромбоцитів	22,6	%	13,0–43,0
ШОЕ мікрофотометричним методом	36	мм/год	2–20
Лейкоцитарна формула. Автоматичний підрахунок			
Незрілі нейтрофіли	0,1	%	< 1
Незрілі нейтрофіли (абсолютна кількість)	0,01	г/л ($\times 10^9/\text{л}$)	< 0,06
Нейтрофіли сегментоядерні	72,3	%	45,0–70,0
Нейтрофіли (абс. кількість)	7,98	г/л ($\times 10^9/\text{л}$)	2,0–7,0
Моноцити	5,9	%	2–12
Моноцити (абс. кількість)	0,65	г/л ($\times 10^9/\text{л}$)	0,08–1,20
Лімфоцити	20,3	%	20,0–45,0
Лімфоцити (абс. кількість)	2,24	г/л ($\times 10^9/\text{л}$)	0,8–4,0
Еозинофіли	0,8	%	0,0–5,0
Еозинофіли (абс. кількість)	0,09	г/л ($\times 10^9/\text{л}$)	0,0–0,5
Базофіли	0,7	%	0,0–2,0
Базофіли (абс. кількість)	0,08	г/л ($\times 10^9/\text{л}$)	0,0–1,0
Індекс реактивності нейтрофілів	42,5		39,8–51,0
Індекс гранулярності нейтрофілів	143,1		142,8–159,3
Аналітична система Sysmex XN-L			

Таблиця 2.6.2

СРБ, кількісний

Назва дослідження	Результат	Одиниці вимірювання	Референтні значення
С-реактивний білок, кількісний	86	мг/л	< 10

Таблиця 2.6.3

ПЛР носоглоткового слизу на *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydia pneumoniae*

Назва дослідження	Результат	Референтні значення
Мікоплазмоз, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , ДНК методом REAL TIME, ПЛР-якісн.	виявлено	не виявлено

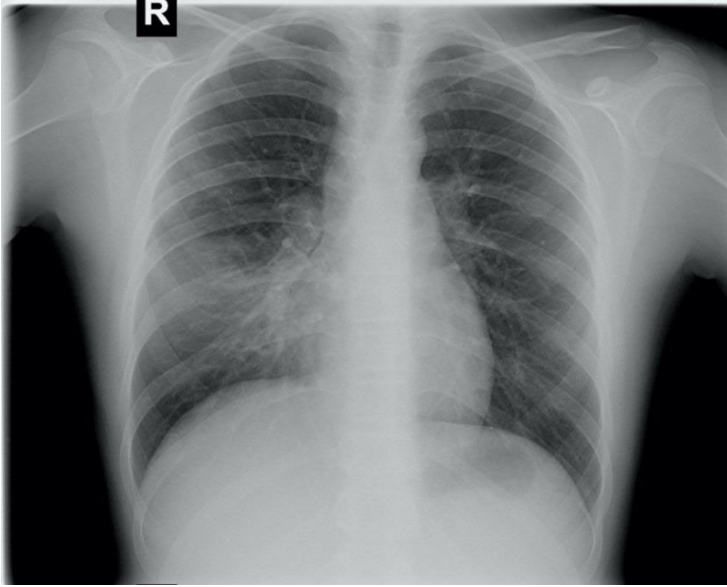


Рис. 2.6.1. Рентгенографія в прямій проекції

На рентгенограмі органів грудної порожнини – ділянка підвищеної щільності з нечіткими контурами, без втрати об'єму, в середньому легеневому полі правої легені. Це неоднорідне зниження прозорості легеневої тканини відповідає пневмонічній інфільтрації.

На підставі клінічних симптомів (лихоманка, кашель, тахіпное, фізикальні зміни в правій легені), анамнезу (поступовий початок, біль в м'язах, слабкість та головний біль, неефективність лікування цефалоспоринами), лабораторно-інструментальних даних (інфільтративні зміни на рентгенограмі, зниження сатурації кисню, позитивний результат ПЛР-тестування носоглоткового слизу на *Mycoplasma pneumoniae*) була діагностована позалікарняна пневмонія, спричинена *Mycoplasma pneumoniae* (J15.7).

У зв'язку з неефективністю емпіричної антибактеріальної терапії протягом 3 діб (цефіксим 400 мг 1 раз на добу) та визначенням етіологічного збудника пневмонії у лікуванні змінена етіотропна терапія: дівчинці призначений кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу перорально. Дитина отримувала регідратаційну терапію (першу добу – внутрішньовенно), антипіретики, мукосекретолітики.

Через 2 доби стан дитини значно покращився: зник м'язовий та головний біль, дівчина стала активною, зменшився кашель, сатурація підвищилась до 95–96 %, змінились фізикальні дані з боку бронхолегеневої системи (ясний легеневий тон над усією поверхнею легень, при

аускультатії – бронховезикулярне дихання, розсіяні сухі та середньо-пухирцеві хрипи в невеликій кількості – праворуч, нижче кута лопатки), субфебрильна температура тіла. Протягом наступних днів температура тіла мала тенденцію до збільшення (до 38,5–39 °С) при відсутності негативних змін з боку респіраторної системи, і на 5-у добу стаціонарного лікування у дівчинки спостерігався короткотривалий (8 год) еритематозний висип на тулубі, який трактували як вірусну екзантему. Ця симптоматика вимагала подальшого діагностичного пошуку.

Був проведений рентген-контроль (рис. 2.6.2) та аналіз крові клінічний (табл. 2.6.4).

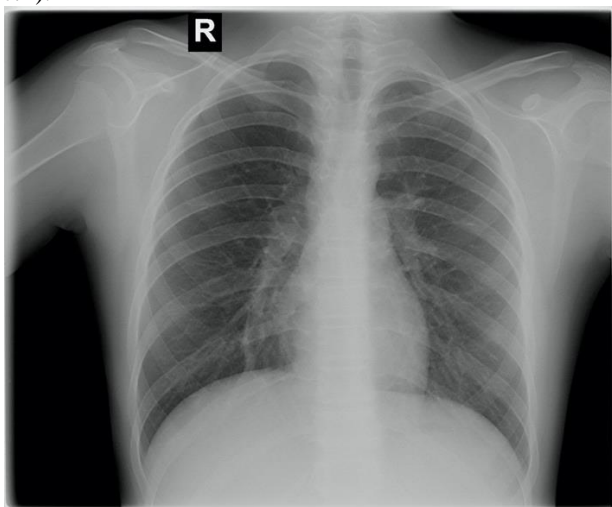


Рис. 2.6.2. Рентгенографія у прямій проекції

На контрольній рентгенограмі відмічалась позитивна динаміка: відновлення прозорості легеневої тканини в правій легені завдяки зменшенню інфільтративних змін в середньому легеневому полі.

Таблиця 2.6.4

Аналіз крові клінічний

Показник	Результати	Одиниці	Референтні значення
Лейкоцити	3,94	г/л ($\times 10^9/\text{л}$)	4,0–10,0
Гемоглобін	135	г/л	120–160
Еритроцити	5,3	Т/л ($\times 10^{12}/\text{л}$)	3,8–5,2
Гематокрит	45,6	%	35–47
Середній розмір еритроцитів	86,0	фл	82–98
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті	29,2	пг	28–34
Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті	340	г/л	320–360
Коефіцієнт варіації розподілу еритроцитів	12,7	%	10,0–15,0

Показник	Результати	Одиниці	Референтні значення
Стандартне відхилення ширини розподілу еритроцитів	40,6	фл	37,0–54,0
Тромбоцити	188	г/л ($\times 10^9/\text{л}$)	150–400
Середній об'єм тромбоцита	10,6	фл	7,0–11,0
Ширина розподілу тромбоцитів	12,0	фл	11,0–15,0
Тромбокрит	0,20	%	0,170–0,350
Коефіцієнт великих тромбоцитів	29,6	%	13,0–43,0
ШОЕ мікрофотометричним методом	32	мм/год	2–20
Лейкоцитарна формула (автоматичний підрахунок)			
Незрілі нейтрофіли	0,3	%	< 1
Незрілі нейтрофіли (абсолютна кількість)	0,01	г/л ($\times 10^9/\text{л}$)	< 0,06
Нейтрофіли сегментоядерні	41,6	%	45,0–70,0
Нейтрофіли (абс. кількість)	1,64	г/л ($\times 10^9/\text{л}$)	2,0–7,0
Моноцити	17,8	%	2–12
Моноцити (абс. кількість)	0,70	г/л ($\times 10^9/\text{л}$)	0,08–1,20
Лімфоцити	36,3	%	20,0–45,0
Лімфоцити (абс. кількість)	1,43	г/л ($\times 10^9/\text{л}$)	0,8–4,0
Еозинофіли	3,0	%	0,0–5,0
Еозинофіли (абс. кількість)	0,12	г/л ($\times 10^9/\text{л}$)	0,0–0,5
Базофіли	1,3	%	0,0–2,0
Базофіли (абс. кількість)	0,05	г/л ($\times 10^9/\text{л}$)	0,0–1,0
Індекс реактивності нейтрофілів	39,9		39,8–51,0
Індекс гранулярності нейтрофілів	144,2		142,8–159,3
Аналітична система Sysmex XN-L			

В контрольному аналізі крові незначно знизилась швидкість осідання еритроцитів, але відмічалось зниження кількості лейкоцитів.

Клінічна картина (фебрильна лихоманка з короткотривалою вірусною енантемою, за відсутності нових катаральних симптомів, при позитивній динаміці з боку респіраторної системи), зміни в аналізі крові, притаманні герпетичній інфекції (лейкопенія), спонукали провести ПЛР-діагностику герпесвірусної інфекції 6-го типу (табл. 2.6.5).

Таблиця 2.6.5

ПЛР-діагностика герпесу 6-го типу

Назва дослідження	Результат	Одиниці вимірювання	Референтні значення	Коментарі
Герпес, Human herpесvirus, 6-й тип, ДНК-методом REAL TIME, ПЛР-кільк.	$1,6 \times 10^4$	копій/мл	Не виявлено	Аналітична чутливість тест-системи становить 500 копій/мл. Можливе виявлення збудника у нижчій кількості, але без обрахування

Діагностована герпесвірусна інфекція 6-го типу (фаза реплікації) у нашої пацієнтки не потребувала призначення специфічної терапії та з'ясування стадії процесу (первинна інфекція чи реактивація).

Таким чином, дівчинка мала клінічний діагноз: Правостороння позалікарняна мікоплазменна пневмонія, ДН0-1 (пневмонія, спричинена

Mycoplasma pneumoniae J15 за МКБ-10). Герпесвірусна інфекція 6-го типу, фаза реплікації (B33 за МКБ-10).

На шосту добу був завершений курс антибактеріальної терапії кларитроміцином. У відносно задовільному стані (поодинокий продуктивний кашель, збережений сон та апетит, сатурація кисню – 97–98 %, непостійні сухі хрипи на тлі бронховезикулярного дихання при аускультатії легень), з субфебрильною лихоманкою дівчинка була переведена на амбулаторний етап, де протягом п'яти днів отримувала мукосекретолітики. За тиждень стан дитини нормалізувався.

Враховуючи задовільний стан дівчинки, зважаючи на можливість безсимптомного носійства *Mycoplasma pneumoniae* після антибіотикотерапії (до 4 міс), а також на відсутність необхідності з'ясувати активність герпесу 6-го типу лабораторно (визначається за клінічними проявами), контрольні аналізи дитині не проводились.

Обговорення. Літературна довідка

Позалікарняна пневмонія залишається актуальною проблемою в педіатрії [1–3]. Серед бактеріальних збудників пневмоній у дітей після 5–6 років переважає *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydia pneumoniae*. В етіології мають значення також *Streptococcus pyogenes* (стрептокок групи А) та *S. aureus*, який часто ускладнює грипозну інфекцію [4, 7, 8]. Серед 7 видів *Mycoplasma*, виділених із дихальних шляхів людини, *Mycoplasma pneumoniae* залишається найпоширенішим видом, що викликає респіраторні інфекції у дітей шкільного віку та молоді [4]. Цей збудник є причиною пневмонії у 8 % дітей з позалікарняними пневмоніями та у 37,8 % випадків бактеріальних ПП [5, 6].

Рентгенологічні дані варіабельні та неспецифічні, що не дозволяє визначити етіологію пневмонії [4]. Однак за відсутності позитивної динаміки протягом 48–72 год лікування, показана рентгенографія ОГП у прямій проекції. Консолідацію легеневої тканини та плевральний випіт можна діагностувати за допомогою сонографії [1, 4, 9].

При МП кількість лейкоцитів і формула зазвичай нормальні, тоді як ШОЕ та СРБ часто підвищені [1, 4].

Метод ПЛР є пріоритетним для своєчасної ідентифікації *Mycoplasma pneumoniae* та призначення адекватного лікування. Він має чутливість і специфічність від 80 до >97 %. Крім того, результат цього обстеження може бути позитивним у безсимптомних суб'єктів. Сероконверсія антитіл до збудників – несвоєчасний діагностичний метод і має обмежене клінічне значення [1, 4, 10, 11].

Мікоплазма чутлива до макролідів (еритроміцину, кларитроміцину, азитроміцину), тетрациклінів і хінолонів *in vitro*. Лікування мікоплазми не гарантує ерадикації, але помітно скорочує перебіг захворювання. Лікування може бути більш ефективним, якщо його розпочати протягом 3–4 днів від початку захворювання. Для пацієнтів із тяжкими інфекціями,

які не реагують на макролідну терапію протягом перших 48 год лікування, слід враховувати можливість макролідрезистентності мікоплазми, і рекомендувати доксицилін (2–4 мг/кг в один або два прийоми протягом 10 днів; максимум 200 або 100 мг кожні 12 год) для дітей старше 8 років або левофлоксацин (10 мг/кг на дозу кожні 12 год у дітей менше 5 років або один раз на день у дітей старшого віку) після оцінки ризику та користі від застосування хінолонів [12]. Додамо, що в Україні хіноліни не рекомендуються до застосування у педіатрії через низку побічних дій.

Вірус герпесу людини 6 (HHV-6) – один з 9 відомих герпесвірусів людини. Більшість людей переносить інфекцію в дитинстві у вигляді дитячої розеоли і має пожиттєвий імунітет. HHV-6 існує в справжньому латентному стані вірусу в моноцитах і макрофагах. Крім того, було описано виявлення реплікації HHV-6 у культурах первинних гемопоетичних стовбурових клітин CD34+, що свідчить про те, що клітинна диференціація є тригером реактивації вірусу. Реактивація інфекції може бути пов'язана з травмами, фізичним або емоційним стресом і гормональним дисбалансом. Основний метод діагностики – кількісне визначення вірусної ДНК у крові, інших рідинах організму та органах за допомогою ПЛР у реальному часі. Інфекція HHV-6 часто супроводжується високою температурою (до 40°), але може бути безсимптомною чи проявлятися нездужанням, дратівливістю та запаленням барабанної перетинки. Немає схвалених фармацевтичних препаратів, для лікування інфекції HHV-6. Валганцикловір, ганцикловір, цидофовір і фоскарнет використовують лише у імуноскомпromентованих пацієнтів [1].

Висновки

Цей клінічний випадок позалікарняної пневмонії, викликаной атипичним збудником, демонструє складність діагностики на первинній ланці, роль клінічної інтуїції і параклінічних методів (ПЛР-діагностика) при визначенні причинного патогену, що призвів до розвитку та прогресії запального процесу у легенях, значення етіологічного діагнозу для виключення неадекватної антибактеріальної терапії та необхідність диференціальної діагностики лихоманки в педіатрії.

Література

1. Стандарти медичної допомоги «Позалікарняні пневмонії у дітей» : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02 серпня 2022 р. № 1380.
2. Pneumonia in children. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>. Accessed: November 11, 2022.
3. Волосовець ОП, Ботьот ЮК, Абатуров ОС, Кривопустов СП, Беш ЛВ, Стоєва ТВ, Хоменко ВС, Ковальчук ОЛ. Динаміка зміни показника захворюваності на пневмонію дітей України за останні 20 років. Медичні перспективи. 2020;XXV(4):174–181. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.4.221680>

4. Nelson Textbook of Pediatrics. / Robert M. Kliegman, Bonita F. Stanton, Joseph W. StGeme III, Nina F. Schor ; Editor Emeritus Richard E. Behrman, John F. Kennedy. 20th ed. Philadelphia : Elsevier, 2015. Ch. 250. P. 1609–1611.
5. Kumar S. Mycoplasma pneumoniae: A significant but underrated pathogen in paediatric community-acquired lower respiratory tract infections. *Indian J Med Res.* 2018 Jan;147(1):23–31. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1582_16. PMID: 29749357; PMCID: PMC5967212.
6. Shim JY. Current perspectives on atypical pneumonia in children. *Clin Exp Pediatr.* 2020 Dec;63(12):469–476. DOI: 10.3345/cep.2019.00360. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32517424; PMCID: PMC7738772.
7. Joseph A Lewnard, Katia J Bruxvoort, Heidi Fischer, Vennis X Hong, Lindsay R Grant, Luis Jódar, Bradford D Gessner, Sara Y Tartof. Prevention of Coronavirus Disease 2019 Among Older Adults Receiving Pneumococcal Conjugate Vaccine Suggests Interactions Between Streptococcus pneumoniae and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in the Respiratory Tract. *The Journal of Infectious Diseases.* 2022 May 16;225(10):1710–1720. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab1287>.
8. Huang C. Pediatric Non-COVID-19 Community-Acquired Pneumonia in COVID-19 Pandemic. *Int J GenMed.* 2021 Oct 27;14:7165–7171. DOI: 10.2147/IJGM.S333751. PMID: 34737611; PMCID: PMC8558504.
10. Buonsenso D, De Rose C. Implementation of lung ultrasound in low- to middle-income countries: a new challenge global health? *Eur J Pediatr.* 2022 Jan;181(1):1–8. DOI: 10.1007/s00431-021-04179-9. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34216270; PMCID: PMC8254441.
11. Mardian Y, MenurNaysilla A, Lokida D, Farida H, Aman AT, Karyana M, Lukman N, Kosasih H, Kline A, Lau CY. Approach to Identifying Causative Pathogens of Community-Acquired Pneumonia in Children Using Culture, Molecular, and Serology Tests. *Front Pediatr.* 2021 May 28;9:629318. DOI: 10.3389/fped.2021.629318. PMID: 34123961; PMCID: PMC8193353.
12. Tang M, Wang D, Tong X, Wu Y, Zhang J, Zhang L, Yin Y, Cao Q. Comparison of different detection methods for Mycoplasma pneumoniae infection in children with community-acquired pneumonia. *BMC Pediatr.* 2021 Feb 19;21(1):90. DOI: 10.1186/s12887-021-02523-4. PMID: 33607971; PMCID: PMC7893926
13. Agut Henri, Bonnafous Pascale, Gautheret-Dejean Agnès (2015). "Laboratory and Clinical Aspects of Human Herpesvirus 6 Infections". *Clinical Microbiology Reviews.* 28 (2): 313–335. DOI: 10.1128/CMR.00122-14. PMC: 4402955. PMID: 25762531.

2.7. Випадок альтернативного лікування atopічного дерматиту

Хвора Є. (11 років) страждає на atopічний дерматит (АД) з 12 міс. На момент огляду тяжкість за шкалою SCORAD (SCORing for Atopic Dermatitis) – 39 балів (рис. 2.7.1, 2.7.2), показник якості життя CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) – 18 балів (значний вплив хвороби на якість життя). Уражені ділянки шкіри мають екзематозно-сквамозний висип, лущення, ліхенізацію (рис. 2.7.1, 2.7.2). З боку батьків обтяжений анамнез: мати має АД.



Рис. 2.7.1. Уражені ділянки шкіри нижніх кінцівок мають екзематозно-сквамозний висип, лущення, ліхенізацію



Рис. 2.7.2. Уражені ділянки шкіри верхніх кінцівок мають екзематозно-сквамозний висип

З анамнезу. Хвора поступила в стаціонар із загостренням АД в лютому 2022 р. Отримувала системні глюкокортикостероїди (дексаметазон 4 мг 2 рази на день – 5 днів), емолієнтну терапію та антигістамінний препарат цетиризин 10 мг. Протягом 7 днів стан хворої покращився, і вона була виписана зі стаціонару з легким ступенем тяжкості АД. Вдома вже через 3 дні з'явилась еритема, свербіж. Протягом тижня стан погіршувався, порушився сон через нічний свербіж.

З анамнезу відомо, що дитина росла та розвивалась за віком; щеплена за національним календарем, травм та оперативних втручань не було. Інших проявів алергічних захворювань (бронхіальної астми, алергічного риніту) немає. Зв'язок проявів АД з прийомом їжі або ліків заперечує.

Три роки тому були проведені шкірні тести, та хворій рекомендовано проведення алергенспецифічної терапії (АСІТ) екстрактом кліщів домашнього пилу. Рекомендовану АСИТ-терапію хвора не проходила. За даними молекулярної діагностики у 2023 р. було виявлено, що сенсibiliзації до мажорних алергенів немає (Der p 1 та Der p 2), а виявлені сенсibiliзації до алергену аргінін кінрази Der p 20 можуть бути результатом перехресної реактивності (зокрема, наприклад, з аргінін кіназою таргана Bla g 9). Отже, ми не можемо рекомендувати проходження АСИТ в даному випадку.

Крім того, при вивченні профілю сенсibiliзації заданими ALEX2 у хворої було виявлено: рівень загального Ig E становив 948 kU/L, сенсibiliзація до пилку злаків, дерев, до домашніх тварин (Ig E до Fel d1 – 12,1 kU/L), а також харчових алергенів (риба). Виявлена сенсibiliзація до горіхів та фруктів є результатом перехресної реакції. За даними ALEX2 встановлена сенсibiliзація до кліщів домашнього пилу, алергену аргінін кінрази Der p 20 та Der p 7.

Хворій було проведено лікування – вологе обгортання з використанням бетаметазону валерат (1,22 мг на 1 г маси): 3 дні – перший день на амбулаторному прийомі під спеціальний бавовняний рукав та плівку та 4 дні вдома на ніч під бавовняний рукав та бинт (рис. 2.7.5). Додатково було призначено емолієнтну терапію, режим купання із засобом для atopічної шкіри не більше 10 хв з негайним нанесенням емолієнту після ванни. Застосоване лікування вже протягом п'яти днів зменшило прояви запалення, свербіж, сухість. Показник SCORAD через тиждень від початку лікування склав 29 балів (середній ступінь тяжкості). Δ SCORAD склала 10 балів. Показник якості життя CDLQI через тиждень лікування склав 11 балів – Δ склала 7 балів, що являє собою значне покращання якості життя дитини.



Рис. 2.7.3. Проведення вологого обгортання

Надалі було рекомендовано застосовувати топічний ГКС до двох тижнів на уражені ділянки з переходом на підтримуючу (2 послідовні дні на тиждень) та емолієнтну терапію. Протягом місяця стан дитини покращувався. І хоча хворою відмічалась відсутність такого стрімкого покращання, як при застосуванні системних ГКС, дане лікування дозволило утримувати більш стабільний результат без ефекту відміни.

Обговорення. Літературна довідка

Атопічний дерматит (АД), найбільш поширене захворювання шкіри серед дітей, є складним захворюванням з багатофакторною етіологією, що включає порушення регуляції імунної системи та дисфункцію епідермального бар'єра, на які впливають як генетичні фактори, так і фактори зовнішнього середовища [1–3].

Поширеність і захворюваність на АД зросли протягом останніх кількох десятиліть. Дослідження глобального тягаря захворювань показало поширеність від 15 до 20 % серед дітей і до 10 % серед дорослих [4].

Клінічні характеристики АД відрізняються залежно від віку, стадії захворювання, расової чи етнічної групи та географічного розташування. Ураження характеризуються папулами, папуловезикулами, набряком, утворенням кірок і лущенням, з гіперпігментацією або гіпопігментацією уражень після загоєння. При тяжкому АД ділянки екземи зливаються у більші ділянки генералізованого почервоніння шкіри (еритродермія) [5], як у даному клінічному випадку.

Клінічний діагноз АД ґрунтується на морфологічних особливостях і розподілі уражень шкіри, наявності супутніх клінічних ознак і характерній історії хвороби. Список із 23 клінічних ознак і симптомів атопічного дерматиту був опублікований Hanifin і Rajka у 1980 р. і досі використовується як еталон у клінічних дослідженнях. Американська академія дерматології встановила основні ознаки, які використовуються для діагностики захворювання [6]. Тяжкість атопічного дерматиту можна кількісно оцінити за допомогою інструментів оцінки за багатьма пунктами, таких як Шкала атопічного дерматиту (SCORAD) [7]. Лікування АД полягає у правильному догляді за шкірою, навіть в період повної ремісії, застосуванні емолієнтної терапії, місцевих протизапальних засобів (топічних ГКС та інгібіторів кальциневрину) та протисвербіжної терапії (антигістаміні препарати) [8, 9]. На сьогоднішній день у практиці застосовуються системні ГКС у важких випадках. Проте їх тривале застосування пов'язане з важкими побічними ефектами, а короткотривале – з тимчасовим ефектом та значним погіршенням стану після припинення терапії, тобто гірше вихідного рівня [10].

Висновок

Ефект побічних дій ГКС продемонстрував і даний клінічний випадок. Ми рекомендуємо використання вологих обгортань з топічним ГКС

у випадку важкого АД як альтернативу системним ГКС з поступовим переходом на режим без обгортання і далі на підтримуючий режим (два послідовні дні на тиждень). У випадку важкого АД користь може принести визначення алергенів та вторинного інфікування з подальшою корекцією терапії, АСІТ-терапія, фототерапія, імунотерапія та імуносупресивні препарати.

Література

1. Волосовець, О.П., Кривопустов, С.П., Мозирська, О.В. (2021). Роль мікробіому шкіри в розвитку atopічного дерматиту у дітей. *Здоров'я дитини*, 16(3), 251–256. DOI: org/10.22141/2224-0551.16.3.2021.233911
2. Волосовець, О.П., Кривопустов, С.П., Мозирська, О.В. (2021). Atopічний дерматит у дітей: клінічні фенотипи, персистенція й коморбідність. *Здоров'я дитини*, 16(4), 265–269. DOI: 10.22141/2224-0551.16.4.2021.236903
3. Волосовець, О.П., Кривопустов, С.П., Мозирська, О.В., Слюсар, Н.А. (2021). Значення харчової алергії при atopічному дерматиті у дітей. *Здоров'я дитини*, 16(7), 455–460. DOI: 10.22141/2224-0551.16.7.2021.
4. Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021 Mar 25;384(12):1136–1143. DOI: 10.1056/NEJMra2023911. PMID: 33761208.
5. Ramírez-Marín HA, Silverberg JI. Differences between pediatric and adult atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2022 May;39(3):345–353. DOI: 10.1111/pde.14971. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35297082.
6. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:338–351.
7. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017;177:1316–1321.
8. Salvati L, Cosmi L, Annunziato F. From Emollients to Biologicals: Targeting Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 26;22(19):10381. DOI: 10.3390/ijms221910381. PMID: 34638722; PMCID: PMC8508966.
9. Sidbury R, Kodama S. Atopic dermatitis guidelines: Diagnosis, systemic therapy, and adjunctive care. *Clin Dermatol*. 2018 Sep-Oct;36(5):648–652. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2018.05.008. Epub 2018 Jun 1. PMID: 30217277.
10. Abeck F, Booken N, Schneider S. Unsachgemäße Systemtherapie bei schwerer atopischer Dermatitis – fatale Langzeitschäden [Inappropriate systemic therapy in severe atopic dermatitis-severe long-term damage]. *Dermatologie (Heidelb)*. 2022 Aug;73(8):638–640. German. DOI: 10.1007/s00105-021-04922-1. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34905073; PMCID: PMC9358965.

2.8. Клінічний випадок нейробластоми у дитини грудного віку

Хлопчик (8 міс) надійшов до стаціонару за направленням дільничного лікаря зі скаргами на підвищення температури до 39,4–40 °С протягом 2 тиж. Температура мала постійний характер, відзначався тимчасовий ефект від жарознижувальних препаратів – до 4 год. Протягом хвороби дитина перебувала під наглядом дільничного лікаря-педіатра з діагнозом «гостра вірусна інфекція». Проведені лабораторні дослідження: клінічний аналіз крові і сечі – патологічних змін не виявлено. Рентгенологічне дослідження не проводилося за відсутності показань. Дитина отримувала протівірусні препарати (інтерферон), антибіотики – сумамед, оспамокс per os у вікових дозах. При зниженні температури дитина почувала себе добре, була активною, апетит дещо знижений, сон – не порушений. Втрати маси тіла не спостерігалось.

З анамнезу хвороби відомо, що за 10 днів до підвищення температури дитина перестала ставати на ніжки, у зв'язку з чим була консультована невропатологом, інфекціоністом, обстежена на наявність вірусної інфекції методом полімеразної ланцюгової реакції: вірус герпесу I, VI типу, цитомегаловірус, вірус Епштейна–Барр – результат негативний. Подальше спостереження у невропатолога проведено не було у зв'язку з підвищенням температури та надходженням дитини до стаціонару.

Дитина від першої вагітності, що протікала без патологічних відхилень, пологи у терміні 39 тиж без ускладнень. Маса при народженні – 3 400 г, довжина – 53 см. У період новонародженості відмічалася кон'югаційна жовтяниця. Вакцинована згідно з календарем щеплень. Хлопчик знаходився на грудному вигодовування до 3 міс, потім переведений на змішане вигодовування, яке отримував до 4 міс. Зі слів матері, це було пов'язане з нестачею у неї грудного молока. На момент обстеження – штучне вигодовування адаптованою сумішшю; прикорм отримув з шести місяців.

При надходженні до стаціонару: температура тіла 38,0 °С (після прийому жарознижувальних препаратів). Загальний стан дитини середньої тяжкості, що зумовлено лихоманкою. Фізичний розвиток нормальний. Нервово-психічний розвиток відповідає віку. Дитина сидить, грає іграшками, реагує на спілкування з матір'ю. Шкіра чиста, рожева, помірної вологості, підшкірний жировий шар задовільно розвинутий. Видимі слизові оболонки не гіперемовані, нальоти відсутні. Периферичні лімфовузли не збільшені, рухливі. М'язової асиметрії візуально не визначається, тонус верхніх кінцівок збережений, обсяг активних рухів рук повний, сухожильні рефлекси живі, D=S. Відмічається симетрична гіпотонія нижніх кінцівок, значне зниження обсягу активних рухів, пасивні рухи не обмежені, опори на ноги немає, колінний та підшовний рефлекси знижені. Менінгеальних симптомів не виявлено.

Кісткова система – патології не виявлено. Велике тім'ячко – 1,0×1,0 см, на рівні кісток черепа, краї щільні. Грудна клітка конусоподібної форми, обидві її половини симетрично беруть участь в акті дихання, частота дихання – 45 за хвилину, участі допоміжних м'язів немає. При перкусії легень ззаду праворуч на рівні 6-го сегмента паравертебрально визначається притуплення легеневого звуку; аускультативно – послаблення дихання на рівні притуплення. Хрипи не вислуховуються. Межі серця не зміщені, тони гучні, ясні, частота серцевих скорочень – 110 ударів за хвилину. При пальпації живіт м'який, дитина спокійна. Печінка на 2 см нижче краю реберної дуги. Селезінка не пальпується, випорожнення – 2 доби тому, оформлене, без домішок. Сечовипускання вільне. Статеві органи за чоловічою статтю, яєчка у калитці.

При проведенні рентгенографії органів грудної клітки у прямій проекції на рівні від 3 до 5 ребра праворуч відзначається неправильної форми інтенсивне затемнення, що прилягає до середостіння, з чіткими зовнішніми контурами. Висновок лікаря-рентгенолога: Осумкований плеврит? Не виключена наявність пухлиноподібного утворення. Рентгенографія органів грудної клітки у боковій проекції: пухлина середостіння. Нейробластома?

Дитина направлена до хірургічного відділення обласної клінічної дитячої лікарні м. Харкова, де було підтверджено діагноз: вроджена пухлина середостіння – нейробластома. Дитина прооперована. Катамнестичні дані протягом 1-го року – результат оперативного втручання позитивний: дитина росте і розвивається відповідно віку, неврологічні симптоми поступово зникли, функція кінцівок поступово відновлюється; дитина знаходиться під спостереженням дитячих хірургів-онкологів.

Літературна довідка

Нейробластома (МКХ-10 – С. 49) є однією з найбільш частих солідних злоякісних пухлин, що трапляються у дитячому віці, частота яких становить 0,85–1,1 на 100 тис. дітей віком до 15 років і близько 8 % всіх онкологічних захворювань дитячого віку.

Більшість захворювань припадає на період раннього віку; іноді пухлина виявляється при народженні. Значна кількість нейробластом виникає спонтанно, але вважається, що від 1 до 2 % є спадковими [3]. Нейробластома розвивається з ембріональних нейробластів і може виникати в будь-якій анатомічній ділянці, де розташовується симпатична нервова система: надниркові залози, шийний, грудний та черевний симпатичний відділи, параганглії. У 72 % випадків (25 % дітей до 1-го року та 45 % дітей старшого віку) пухлина локалізується в заочеревинному просторі, а саме у мозковому шарі надниркових залоз та симпатичних гангліях. У 14–28 % хворих дітей первинна пухлина розташована у задньому середостінні, у 11 % – в ділянці шиї, у 2,5–3 % – в ділянці малого тазу. В 1 % хворих первинну локалізацію встановити не вдається [1].

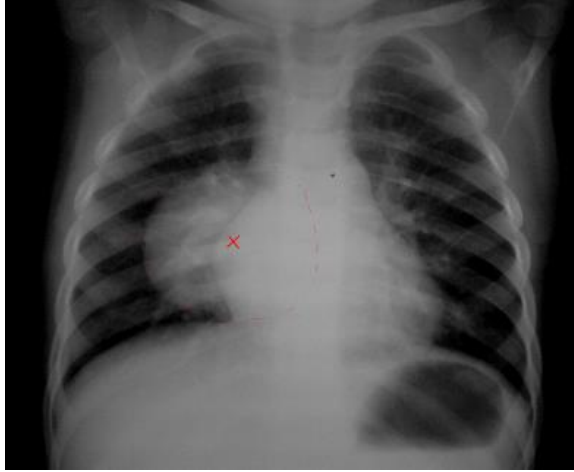


Рис. 2.8.1. Нейробластома середостіння [6]

Нейробластома має високу схильність до генералізації. Метастазування відбувається переважно гематогенним шляхом. Первинно-метастатична форма трапляється у 25 % дітей у віці до 1-го року та у 68 % – старших за 1 рік. Найбільш характерним є метастазування в кістковий мозок (73 %), кістки (68 %), печінку (24 %), лімфатичні вузли (44 %), ЦНС (9 %), шкіру (1 %) [1].

Клінічна картина захворювання досить різноманітна і залежить від локалізації первинної пухлини, ступеня її проникнення у прилеглі органи та тканини, а також за наявності метастазування – від локалізації метастазів. Іноді нейробластома має безсимптомний перебіг і виявляється випадково під час проведення тих чи інших обстежень.

Незалежно від розташування нейробластоми найбільш частими симптомами є зниження маси тіла, слабкість, підвищення температури, підвищена пітливість, поява набряків, тобто початкові симптоми хвороби є неспецифічними і зазвичай не викликають підозри на онкологічне захворювання, що, у свою чергу, призводить до пізньої діагностики і негативно впливає на результати лікування та прогноз.

Симптоми нейробластоми значною мірою залежать від її локалізації. Так, при нейробластомі черевної порожнини і заочеревинного простору найбільш поширеними симптомами є збільшення розмірів живота, пальпація пухлини в черевній порожнині, біль у животі; при локалізації пухлини в середостінні спостерігаються кашель та задишка. Якщо пухлина проникає до спинномозкового каналу і відбувається стиснення периферичних нервових стовбурів, виникають неврологічні порушення: парези, паралічі, набряк кінцівок тощо [2].

При метастатичних формах нейробластоми симптоми залежить від локалізації метастазів і у цьому випадку можуть реєструватися:

- розвиток анемічного синдрому (при ураженні кісткового мозку);
- больовий синдром (при ураженні кісток);
- порушення зору до повної сліпоти (за наявності метастазів в орбіті очей).

Нейробластома може супроводжуватися розвитком паранеопластичних синдромів: секреторної діареї або закріпів, артеріальної гіпертензії, синдрому опсоклонус-міоклонус (синдром «танцюючих очей»); можуть спостерігатися когнітивні розлади, порушення сну, агресивна поведінка, автоагресія.

Тактика лікування нейробластоми залежить від прогностичних факторів, визначених на підставі міжнародної класифікації із врахування індивідуальних генетичних характеристик пухлини за групами ризику (International Neuroblastoma Risk Group Staging System), яка запропонована у 2005 році і передбачає чотири групи ризику нейробластоми: дуже низького, низького, проміжного ступеня і високого [4]. У дітей групи низького ризику проводиться хірургічне лікування з подальшим ретельним спостереженням. Хворим групи стандартного ризику після біопсії або оперативного втручання проводиться поліхіміотерапія [5].

Для закріплення досягнутого ефекту у пацієнтів групи високого ризику застосовується мегадозова хіміотерапія з підтримкою стовбуровими гемопоетичними клітинами. Після закінчення основного лікування використовують підтримуючу терапію (хіміотерапія, біотерапія, імунотерапія) [1, 2].

Прогноз захворювання залежить від віку дитини, поширеності процесу, генетичних маркерів, морфологічних ознак пухлини, наявності метастазів. Таким чином, чим раніше буде діагностовано нейробластома, тим ефективніше буде результат лікування і тим краще прогноз для життя і здоров'я дитини. Слід також зауважити, що ця пухлина є одним з небагатьох утворень, що може спонтанно регресувати.

Література

1. Клінічний протокол лікування нейробластоми у дітей. Додаток до наказу МОЗ № 649 від 28-08-2009

2. Климнок ГІ, Іжовський ОЙ, Павлик СВ, та ін. Результати хірургічного лікування дітей з нейробластомаю (досвід відділення). Дитяча онкологія. 2015;1(17):32–34.

3. Похилько ВІ, Щербань ОА, Крикотенко ЛВ, Степченко ЮЛ, Фесенко МС. Випадок нейробластоми у новонародженої дитини. Вісник проблем біології і медицини. 2017;1:211–214.

4. Park JR, Hogarty MD, Bagatell R, et al. Neuroblastoma: Epidemiology. In Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology, 8th ed., edited by SM Blaney, LJ Helman, PC Adamson. Philadelphia, Wolters Kluwer, 2021. 647 p.

5. <https://health-ua.com/article/6609-suchasn-pdhodi-do-lkuvannya-nejroblastomi-u-dtej>

6. <https://ukroj.com/index.php/journal>.

Розділ 3. СКЛАДНИЙ ПАЦІЄНТ У ПРАКТИЦІ ДИТЯЧОГО КАРДІОЛОГА І РЕВМАТОЛОГА

3.1. Особливості сучасного перебігу гранулематозу з поліангіїтом (гранулематозу Вегенера) у дітей на прикладі клінічного випадку у пацієнта підліткового віку

Гранулематоз Вегенера (ГВ), який у 2012 р. [1] перейменований в гранулематоз з поліангіїтом, є рідкісною системною хворобою з часто несприятливим прогнозом, особливістю якого є патологія ЛОР-органів на початку запального процесу [15].

Клінічна картина захворювання була вперше описана в 1897 р. англійським оториноларингологом Мак Брайдом як смертельна гранульома носа. Інформацію про наступні випадки хвороби з гістологічними ознаками гранулематозного васкуліту верхніх дихальних шляхів зі швидким летальним кінцем було опубліковано в 30-ті роки ХХ ст. лікарями Klinger, Rössle, Friedrich Wegener з Берлінського інституту патології. У 1954 р. Fahey, Churg, і Godman надали досконалого клінічного і гістологічного опису хвороби разом з новою назвою – гранулематоз Вегенера. Діагностичні критерії даного васкуліту запропоновано спочатку Американським коледжем ревматології в 1990 р., а потім II Міжнародним консенсусом в Chapel-Hill у 1994 р. було підтверджено сутність хвороби як некротичного системного васкуліту дрібних судин.

Гранулематоз з поліангіїтом у дітей – це тяжка хвороба з поступовою прогресією, в основі якої лежать некротичний гранулематозний васкуліт верхніх або нижніх відділів дихального тракту та системний васкуліт дрібних артерій і вен в поєднанні з гломерулонефритом [12]. Дана патологія на перших етапах свого розвитку може нагадувати симптоматику уражень органів дихання, що «маскує» його під клінічний перебіг звичайних респіраторних інфекцій та їх ускладнень, що дає підставу для наведення даного клінічного випадку гранулематозу з поліангіїтом у підлітка з власної практики.

Анамнез життя: підліток, хлопець (14 років) народився від першої вагітності після екстракорпорального запліднення, патологічних пологів шляхом кесаревого розтину; маса тіла при народженні – 3 600 г, довжина – 54 см, оцінкою за шкалою Апгар – 7/7 балів. Знаходився на змішаному вигодовуванні. Зростав і розвивався згідно з віком, у 6 років перехворів на вітряну віспу. Частих ГРВІ не відзначалося. Операцій і травм не було. Алергічний анамнез та спадковість не обтяжені. Батьки відносно здорові. Реакція Манту 2 ТО у 2008, 2009 і 2018 рр. – результати негативні. Вчасно згідно з графіком вакцинований проти кашлюка, дифтерії, правця, гепатиту В, поліомієліту, кору, епідемічного паротиту, червінки і гемофільної палички типу В без розвитку небажаних подій.

Анамнез хвороби: 18 лютого 2020 р. через 2 тиж після серйозної травми в ділянці обличчя на занятті в секції бойових єдиноборств з'явилися кровотеча з носа та його закладення без виділень, невдовзі лихоманка. У подальшому приєдналися явища лівобічного отиту. Стан був розцінений як гостра респіраторна вірусна інфекція (ГРВІ), яка ускладнена гнійним запаленням травмованих ЛОР-органів. На початку хвороби за місцем мешкання отримав 2 курси антибактеріальної терапії без позитивного ефекту (зберігалась лихоманка (38–39,5 °С), слабкість, головні болі).

10 травня 2020 р. хлопець госпіталізований до ЛОР-відділення Національної дитячої лікарні (НДСЛ) «Охматдит», де на підставі результатів клініко-інструментального обстеження (комп'ютерної томографії приносних пазух носа) (рис. 3.1.1) виявлено полісинусит, лівобічний отит і мастоїдит, що поєднувалося з лихоманкою (38,5 °С), наявністю симптомів інтоксикації (слабкість, блідість, втрата апетиту тощо). Оглянутий педіатром, який відзначив ознаки вираженого інтоксикаційного синдрому, анемії та порушення носового дихання, а з боку інших систем – відсутність патологічних проявів на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини і швидкого зросту за останній рік (+15 см). Рекомендовано виключити септичні та імунодефіцитні стани (посів крові, виділень з носа, рани); провести ревізію порожнин носа із забором матеріалу для гістологічного дослідження та консультацію гематолога та онколога; підсилити антибактеріальну терапію введенням імуноглобуліну людського в курсовій дозі 0,4 г/кг/доб).



Рис. 3.1.1. Комп'ютерна томографія приносних пазух носа (пояснення у тексті)

Хлопець отримував початкову антибактеріальну терапію (ампіцилін) – без ефекту, тому 15.05.20 виконано антростаїдектомію з видаленням некротичних мас і слизу. Запідозрений сепсис, змінено антибактеріальну терапію, проте результат бактеріологічного дослідження крові (посіву крові на флору), що взятий на піку лихоманки, був негативний, і позитивного ефекту від призначення нових антибактеріальних препаратів не було. Через 2 дні з'явилися інтенсивні міалгії, артралгії, відновилася лихоманка (38,5–39,1 °С). Враховуючи негативну клінічну динаміку і погіршення рівня гематологічних показників (підвищення ШОЕ до 61 мм/год, лейкоцитоз до 32×10^9 /л з нейтрофільним зсувом) на тлі масивної антибактеріальної терапії був запідозрений системний васкуліт. З 25.05.20 по 27.05.20 підлітку проведено пробну внутрішньовенну пульс-терапію Метипредом (30 мг/кг), яка мала нестійкий позитивний ефект, оскільки через тиждень знову відбулося погіршення стану: відновилася лихоманка, слабкість, запаморочення, головний біль. Зберігалися і високі рівні показників активності запального процесу (ШОЕ – 58 мм/год, фібриноген – 5,7 г/л, феритин – 407 мкмоль/л, С-реактивного білка (СРБ) – 49 мг/л при нормальних рівнях гемоглобіну, еритроцитів і лейкоцитів, фібриноген – 5,7 г/л, феритин – 407 мкмоль/л). Це підтвердило необхідність тривалого протизапального лікування глюкокортикостероїдами (ГКС) за протоколом. через тиждень знову відбулося погіршення стану: відновилася лихоманка, слабкість, запаморочення, головний біль.

Результати контрольної КТ приносних пазух (01.06.20) виявили ознаки полісинуситу із субтотальним заповненням вмістом обох верхньощелепних пазух, одиничних комірків решітчастої кістки, лівої лобної пазухи та лівобічного мастоїдиту (комірки лівого соскоподібного відростку тотально заповнені вмістом, деструкція стінок комірок), лівобічного отиту. Стан після оперативного втручання (лівобічна мастоїдотомія).

За рекомендацією педіатра та гематолога та у зв'язку з клінічно негативною динамікою 09.06.2020 проведено ревізію мастоїдальної порожнини, ендоскопічну лівобічну фронтотомію, двобічну гайморотомію з подальшою систематичною асептичною обробкою рани та порожнини носа і під щоденним оглядом завідувача ЛОР-відділення.

Після оперативного втручання, заміни антибіотики та курсового введення імуноглобуліну стан дитини дещо покращився: знизилась температура до субфебрильних цифр, поліпшився апетит, однак зберігалася м'язова слабкість та осалгії. При риноскопії – слизова оболонка інфільтрована, гіперемована, зони некрозу, в носовій порожнині велика кількість кров'яних кірок. Отоскопія і фарингоскопія без особливостей. Проводилося місцеве промивання слизових оболонок та видалення кірок, хірургічна обробка ран.

З метою виключення септичного процесу проведено:

1. Бактеріологічне дослідження секрету слизових оболонок і крові:
 - із слизової оболонки носа виявлено *Pseudomonas aeruginosa* – незначний ріст, чутлива до антибіотиків Колістину, Піперациліну, Піперациліну-Тазобактаму;
 - з мастоїдальної порожнини та лівого слухового проходу – росту мікрофлори в анаеробних та аеробних умовах не виявлено;
 - гною з рани – росту мікрофлори не виявлено;
 - аналіз крові на стерильність двічі – кров стерильна.
2. Прокальцитонін – 0,03 нг/мл.
3. Коагулограма – відзначалося збільшення фібриногену як прозапального маркера, інші показники без патології.

Висновок: даних на користь ознак сепсису не виявлено.

З метою виключення септичного ендокардиту проведено Ехо-КГ – порожнини, стінки, клапани не змінені, патологічних токів немає, фракція викиду добра.

Задля виключення гострих гематологічних станів проведено:

1. Стернальну пункцію. Міелограма: гранулоцитарний паросток збережений, без порушення дозрівання. Еритроїдний паросток збережений, нормобластного типу. Мегакаріоцитарний паросток збережений, представлений клітинами всіх ступенів зрілості з активною функцією тромбоцитоутворення з ознаками дизмегакаріоцитопоезу.
2. Неодноразово оглянутий гематологом: даних на користь гематологічних захворювань не виявлено.

З метою виключення імунодефіциту було проведено:

1. Протеїнограма: відзначалося збільшення рівня гамма-глобулінів – 21,2 %.
2. Імунологічне дослідження: на тлі помірної лімфопенії знижені рівні всіх основних над субпопуляцією лімфоцитів. Субпопуляція Т-хелперів суттєво переважає над субпопуляцією Т-супресорів/цитотоксичних клітин, внаслідок чого співвідношення CD4/CD8 підвищене до 1,5. Абсолютна кількість натуральних кілерів помірно знижена. Функціональна активність імунних клітин та циркулюючих імунних комплексів (ЦК) в межах норми.
3. Інші імунологічні дослідження:
 - рівень імуноглобулінів – 17,99 при нормі до 15,5 г/л;
 - фагоцитарна активність нейтрофілів: НСТ-тест, проліферативна активність лімфоцитів (ЗБТЛ) з мітогеном Кон.А – в межах норми;
 - антитіла до ВІЛ ½ та антиген р24 ВІЛ1 не виявлені.
4. Висновок дитячого імунолога: переконливих даних на користь імунодефіциту немає.

У зв'язку з підозрою на системний васкуліт хлопця переведений до педіатричного відділення НДСЛ «Охматдит» з діагнозом: гострий гнійний

риносинусит, гострий лівобічний гнійний середній отит, гострий лівобічний мастоїдит; системний васкуліт?

На момент надходження в педіатричне відділення стан дитини оцінений як середньотяжкий внаслідок інтоксикаційного та астеноневротичного синдрому, ознак ураження ЛОР-органів (порушене носове дихання, знижений слух). Однак в динаміці спостереження та обстеження швидко приєдналися ознаки ураження нирок у вигляді протеїнурії, еритроцитурії, підвищився артеріальний тиск (АТ) та з'явилася тахікардія. Ураження легень за даними рентгенографії, визначення функції зовнішнього дихання (ФЗД) та комп'ютерної томографії (КТ) органів грудної клітки та суглобів не було виявлено. Вираженої лімфоаденопатії як клінічно, так й інструментально (УЗД, КТ) не виявлено.

У гемограмі (29.06) спостерігалися нормальні рівні еритроцитів ($4,53 \times 10^{12}/\text{л}$) і лейкоцитозу ($7,4 \times 10^9/\text{л}$) нейтрофільного характеру (паличкоядерних клітин – 2 %, сегментоядерних – 70 %), лімфоцитів було 18 %, моноцитів – 10 %, базофілів та еозинофілів – 0 %, підвищення рівня ШОЕ (35 мм/год).

В аналізі сечі (29.06) виявлено значну лейкоцитурію, еритроцитурію (25–35 в полі зору), незначну протеїнурію (0,099 г/л), наявність помірної кількості солей – оксалатів, велику кількість слизу при достатній питомій вазі (1022) і кислій реакції сечі (рН – 5,0).

Біохімічний аналіз крові: рівні параметрів печінкових проб, електролітів, сироваткового заліза, загального білка – нормальних величин, креатинін – 57 мкмоль/л, сечовина – 9,3 ммоль/л, СРБ – 59,4 мг/л.

УЗД органів черевної порожнини: патологічних змін не виявлено.

ЕКГ: ритм синусовий, помірна брадіаритмія; вісь серця не відхилена; дисметаболічні зміни міокарда; гіпоксія верхівки серця.

З метою виключення неопластичних процесів проведено МРТ з контрастуванням: виявлено хронічний риносинусит, лівобічний середній отит, мастоїдит (стан після оперативного втручання); звуження просвіту лівого сигмоподібного венозного синусу на рівні запальних змін соскоподібного відростка до 3,5 мм, що можна розцінити як явища пристінкового тромбозу; грижа Шморля краніальної замикальної пластинки хребця L4. Достовірних ознак неопластичних процесів в порожнині черепа, грудній та черевній порожнинах, органах тазу і кістках не виявлено.

З метою діагностики системних захворювань сполучної тканини проведено:

1. ANA (антинуклеарні антитіла) Screen за Ig G – 0.47 Ratio (референтні значення $\geq 1,0$ позитивний, $< 1,0$ негативний).

2. Anti-dsDNA-NcX IgG – 10,36 МОд/мл (> 100 позитивний, < 100 негативний).

3. HLA-B27-антиген – не виявлений.

4. РФ – «+» (позитивний).

5. АСЛ О (антистрептолізин О) – 326 Од (*підвищений*, норматив – до 250 Од), в динаміці – в межах нормативних значень.

6. УЗД суглобів – підвищення ехогенності синовіальних оболонки променевоzap'ястковий суглобів.

7. Ехо-КГ – без патологічних змін.

З метою діагностики системних васкулітів було проведено:

1. Визначення антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл: С-ANCA – 1:100 (норматив: 1:< 10), Р-ANCA – 1:< 10 (норматив 1< 10).

2. Комплемент С3 – 1,8 г/л (норматив – 0,9–1,8 г/л).

3. Комплемент С4 – 0,29 г/л (норматив – 0,1–0,4 г/л).

4. Інтерлейкін-6 – 93,49 (норматив – до 7,0).

З урахуванням наявності підвищеного рівня С-ANCA проведено диференційну діагностику між захворюваннями з цієї групи васкулітів.

Проти еозинофільного гранулематозу з поліангітом (Чарджа-Стросса) свідчило:

- відсутність в клінічній картині передуючих ознак алергічного ураження ЛОР-органів (алергічного риносинуситу) або бронхіальної астми;
- відсутність еозинофілії в гемограмі;
- нормальний рівень Ig E – 54 МО.

Проти мікроскопічного поліангіту, для якого теж характерне ураження нирок (90 %), шкіри (70 % з виразково-геморагічним висипанням), органа зору (30 % у формі склериту та епісклериту), периферичної нервової системи (30 % у вигляді асиметричних сенсорно-моторних множинних мононевритів), шлунково-кишкового тракту (10 % спостерігаються болі в животі, діарея, іноді кровотечі внаслідок розвитку ішемічних виразок шлунка і кишечника) свідчила наявність гранулематозного запалення у ЛОР-органах (підкладковий ларингіт, сидлоподібна деформація носа, періорбітальні гранульози).

По закінченні обстеження проведений консилиум фахівців різних спеціальностей, який на підставі проведеного диференційного пошуку встановив діагноз: гранулематоз з поліангітом, гострий перебіг, генералізована форма, активність II ступеня (на підставі наявності 3 із 6 ознак):

- ураження ЛОР-органів (полісинусит, лівобічний отит і мастоїдит, перфорація носової перегородки);
- ураження нирок (гломерулонефрит);
- наявність високого рівня антитіл до протеїнази-3.

Консилиумом рекомендовано:

1. Пульс-терапія метилпреднізолоном (Солумедрол 250 мг внутрішньовенно краплинно 1 раз на місяць) і Циклофосфамідом (Ендоксан 200 мг внутрішньовенно краплинно 1 раз на 2 тиж з поступовим збільшенням дози до 400 мг на введення щомісячно, а далі – 800 мг щомісячно).

2. Метипред per os: 16 мг – у 7.00, 16 мг – у 12.00, 8 мг – у 16.00 (тобто 40 мг на добу, стартова терапія – 0,9 мг/кг на добу).

3. Супровідна терапія:

- бісопролол – 2,5 мг вранці;
- омез – 20 мг 2 рази на день;
- кальцемін – 1 табл. 2 рази на день;
- панангін – 1 табл. 2 рази на день;
- декрестол – 2 000 МО на день;
- урсофальк – 500 мг на ніч;
- еналаприл – 10 мг 2 рази на день.

Протягом 1 міс стан хлопця поступово покращився: нормалізувалася температура, зросла активність пацієнта, покращився апетит, зникли болі в кістках, знизилася гематологічна активність.

Підліток щомісяця госпіталізувався з метою контролю за станом здоров'я і перебігу хвороби (чи досягнута ремісія), корекції лікування та проведення пульс-терапії Солумедролом та Ендоксаном.

Через 6 тиж розпочали знижувати оральні дози ГКС-терапії з кроком 2 мг кожні 5 днів до 20 мг на день.

Однак стан хлопця залишався ближче до середньотяжкого варіанту перебігу хвороби внаслідок явищ помірного інтоксикаційного синдрому (в'ялість, кволість, головний біль, м'язова слабкість), до того ж приєдналися побічні прояви терапії ГКС (гіперкортицизм – гіпертрихоз, вугрові висипання, ожиріння I ступеня (набрав 11 кг за 4 міс). Носове дихання залишалося ще довго порушеним внаслідок сухих кірочок і незначних виділень з носа.

При спробі підвищити дозу Ендоксану до 800 мг на одне введення у хлопця виникли явища геморагічного циститу, що змусило продовжити введення його в низьких дозах (по 400 мг на місяць). Це мало своїм наслідком тривале (через 4–6 міс після старту даної терапії) збереження помірної еритроцитурії та неповної лабораторної ремісії.

При четвертій госпіталізації на тлі клініко-лабораторної ремісії з боку основного захворювання (загальний аналіз крові та сечі, мікроальбумінурії (МАУ) – в межах вікової норми, ШКФ – 112 мл/хв, СРБ – норма) стан хлопця погіршився внаслідок приєднання симптомів остеопорозу поперекового відділу хребта, що привело до зменшення рухливості через біль у спині, м'язову слабкість.

Однак ознаки гіперкортицизму, гіпертрихозу, збільшення маси тіла (+ 11 кг) і вираженого остеопорозу з радікулярним синдромом поперекового відділу хребта змусили продовжити зменшення доз ГКС до 12 мг/доб з кроком 2 мг на тиждень і вдруге спробувати підвищити дозу циклофосфаміду до 800 мг. Проте поява токсичних ознак з боку ШКТ (підвищилися трансамінази, з'явилася нудота, блювання) знову примусила зберегти середні дози цитостатику.

Пацієнт був оглянутий вузькими спеціалістами:

Ортопед: показана МРТ хребта.

ЛОР-спеціаліст: хронічний некротичний риніт; перфорація носової перегородки.

Невролог: радикулярний синдром поперекового відділу хребта.

Окуліст: міопія обох очей слабкого ступеня.

Дерматолог: стероїдне акне.

Супровідна терапія включала:

- У зв'язку з болями у спині – вольтарен-пластир на хребет + олфен у формі ректальних свічок 50 мг двічі на день, габапентин – 300 мг двічі на день, корсет на грудинно-поперековий відділ хребта.

- Подальший прийом еналаприлу – 5 мг двічі на день, бісопрололу – 2,5 мг вранці, кальциміну – 1 табл. двічі на день, панангіну – 2 табл. на добу, декристулу – 2 000 МО на добу, урсофальку – 500 мг на добу, квамателу – 20 мг на ніч.

- Лорект – по 2 краплі 4–6 разів на день в носові ходи тривало (містить омега-3, омега-6, омега-9-ненасичені жирні кислоти, а також вітаміни D3, А, Е та карбонільні сполуки, має антимікробні властивості щодо гнійної мікрофлори).

- На шкіру обличчя – дуак-гель 1 раз на день – 10 днів, акне-стоп на ніч – 2 міс.

У зв'язку з болями в спині проведено:

- магнітно-резонансну томографію (МРТ) хребта (виявлено переломи тіл грудних хребців Th2, Th7, Th10, Th11);

- обстеження у фахівців Київського центру остеопорозу з метою з'ясування причин і тяжкості захворювання:

- рівень вітаміну D – 106 нмоль/л – віковий норматив;

- В-СТх – 1,49 нг/мл – вище вікової норми;

- остеокальцин – менше 2,0 нг/мг – низький рівень внаслідок прийому ГКС;

- P1NP – 40,85 нг/мл – різко знижений вміст;

- загальний кальцій – 2,41 ммоль/л – віковий норматив;

- креатинін та рівень клубочкової фільтрації – нормальні рівні.

Висновок фахівців Центру: системний глюкокортикостероїд-індукований остеопороз, ускладнений компресійними переломами тіл Th2, Th7, Th10, Th11.

Рекомендації спеціалістів Київського центру остеопорозу:

- золендроновна кислота – 0,025 мг/кг 1 раз на місяць, зранку – 3 міс, далі через 3 міс – 0,025 мг/кг 1 раз на місяць – 3 міс, далі – 0,05 мг/кг 1 раз на місяць – 6 міс;

- продовжити прийом вітаміну D3 – 4 000 МО на добу;

- препарати кальцію – 1000 мг на добу;

- фіксація хребта корсетом;

- поступова відмова від габапентину;
- денситометрія в динаміці;
- продовжити зменшення дози метипреду до 8 мг на добу.

При черговій госпіталізації (через 8 міс) на тлі базисної терапії (метипред – 8 мг на добу per os + 600 мг на місяць внутрішньовенно, циклофосамід – 400 мг на місяць) відзначалося загострення гранулематозу з поліангіїтом у вигляді періодичного субфебрилітету, помірної гематурії, протеїнурії, позитивної проби Грегерсена в калі, збереження явищ радикального поперекового синдрому (хлопеч не ходив, не сидів, скаржився на болі в поперековій ділянці спини), незважаючи на застосування корсету. З'явилися нові скарги на нудоту і головні болі, підвищення артеріального тиску (АТ) до 140/90 мм рт. ст. Скарг і патологічних ознак з боку серця не було: частота серцевих скорочень дорівнювала 60–84/хв, частота дихань – 18/хв.

Рівні лабораторних показників:

- гемограма: ШОЕ – 23 мм/год, СРБ – 32 мг/л;
- біохімічне дослідження крові: сечовина – 522 мкмоль/л, АЛТ – 107–180 U/l; АСТ – 45 U/l; холестерин – 6,4 мкмоль/л;
- урограма: білок – до 0,1 г/л, лейкоцити – 15–20 в полі зору, еритроцити – 10–40 в полі зору, оксалати – помірно;
- аналіз сечі за Зимницьким: денний діурез – 1 230 мл, нічний – 700 мл (добовий – 1 930 мл), питома вага – 1 003–1 009 (гіпостенурія);
- добова протеїнурія: 0,036 г/л + мікроальбумінурія – 7,4 мг/л – нормальні рівні.

Проведено також контроль стану кісток голови та приносових пазух (МРТ з контрастуванням):

- Стан скроневих кісток після операції (лівобічної мастоїдотомії) – на тлі післяопераційних змін ділянок деструкції стінок комірок лівого соскоподібного відростку зберігається дифузне порушення пневматизації їх з наявністю рідинного вмісту. В динаміці спостереження відзначено прогресування хронічного ураження на рівні верхівки піраміди лівої скроневої кістки з поширенням процесу за ходом евстахієвої труби до фарингеального отвору із залученням структур крилоподібної ямки (у тому числі глоткового заглиблення, глоткового мигдалика, слизової оболонки носа і ротоглотки), ретрофарингеального та перивертебрального просторів, а також до яремного отвору цієї ж сторони з ураженням кісткових структур петроклівальної ділянки (тобто структурні зміни кісткових структур основи черепа ліворуч). Витончення кісток лівої орбіти (деструкція?).
- У приносових пазухах зберігається циркуляторне потовщення слизової оболонки (до 4–6 мм) верхньощелепної, решітчастої, клиноподібної і лобної пазух з наповненням окремих комірок останньої слизово-рідинним вмістом (тобто прояви хронічного риносинуситу); дефект носової перегородки.

Одночасно проведений рентгенконтроль стану судинних структур шії: рентгенкартина без динаміки: знижена диференціація стінок внутрішньої яремної вени, яремної цибулини. На тлі цього візуалізуються тромботичні нашарування в лівому сигмоподібному синусі та лівій внутрішній яремній вені (завтовшки до 4,5 мм та протяжністю до 2 см).

За час стаціонарного лікування у зв'язку зі скаргами на нудоту і з метою виключення можливого агресивного впливу пероральних ГКС-препаратів на слизову оболонку шлунка та інших токсичних ефектів базисної терапії хлопцю проведено комплексне клініко-лабораторне (біохімія крові) та інструментальне дослідження:

- УЗД органів черевної порожнини: печінка, жовчний міхур, підшлункова залоза, селезінка: паренхіма однорідна, без ехоструктурних змін. Нирки: RD/RS = 93×38 мм, центральний комплекс підвищеної ехогенності.

- Фіброезофагогастродуоденографія: без патології.

- Ілеоколоноскопія: пряма, сигмоподібна, низхідна, попереково-ободова, висхідна, сліпа, клубова кишки – без патологічних змін.

- Біохімічний аналіз крові: АЛТ – 57 МО/Л.

- Причини нудоти з боку ШКТ оцінили як помірний токсичний вплив терапії.

- Враховуючи скарги на головні болі, було проведено:

- Дуплексне сканування судин голови і шії: виявлені пристінкові тромботичні утворення, які звужують просвіт на рівні середньої третини (до 2,5 мм) і вище біфуркації сонної артерії (до 1,8 мм) в лівій яремній вені. Екстракраніальні сонні артерії не змінені з обох боків.

- МРТ головного мозку: без патологічних утворень, шлуночкова система не розширена.

На підставі клініко-інструментального обстеження ефективність лікування підлітка оцінена як відсутність ремісії (прогресування хронічного ураження на рівні верхівки піраміди лівої скроневої кістки з поширенням процесу за ходом євстахієвої труби до фарингеального отвору із залученням структур крилоподібної ямки, зберігання явищ хронічного синуситу, тромботичних нашарувань в лівому сигмоподібному синусі, лівій внутрішній яремній вені та лівій сонній артерії) з проявами побічних ефектів базисної терапії (системний остеопороз з ознаками перелому хребців поперекового відділу хребта, гіперкортицизм, токсичний гепатит, геморагічний цистит).

Проведено корекцію терапії:

- антигіпертензивний препарат Еналаприл, який застосовували більше з метою покращання циркуляції в нирках і профілактики гематурії та протеїнурії, замінили на Ірбітан;

- підвищено дозу Циклофосфану до 800 мг/міс під прикриттям гепатопротектора (гептрал);

- підвищено підтримувальну дозу Медролу до 12 мг/доб;
- збережено об'єм і склад супутньої терапії остеопорозу;
- збережено заходи щодо профілактики геморагічного циститу та гастриту.

На такій комплексній терапії вдалося досягти контролю над перебігом хвороби. Через 1 міс лікування нормалізувалася температура, знизилися рівні гематологічних показників активності процесу. Ще через 2 міс почали знижувати дози ГКС до 8 мг/кг на добу протягом 3 міс. Через півроку від збільшення дози Циклофосфаміду до 800 мг на місяць на тлі стабілізації загального стану і рівнів гематологічних параметрів знову поступово зменшили дозу даного цитостатика до 400 мг/міс, і через 9 міс лікування перевели пацієнта на селсепт в дозі 2 г на добу при збереженні добової пероральної дози метипреду 4 мг.

На тлі зменшення агресивності терапії поступово зникли і ускладнення лікування – прояви токсичного гепатиту, геморагічного циститу, дуже поволі зменшувалися симптоми остеопорозу.

Літературна довідка

Отже, гранулематоз з поліангіітом належить до групи системних васкулітів (*табл. 3.1*), при яких ішемія і некроз тканин виникають внаслідок запалення судин. Клінічні прояви васкулітів залежать від типу, розміру і локалізації уражених судин, а також активності системного запалення.

Таблиця 3.1

Класифікація системних васкулітів (рекомендації 2-го Міжнародного консенсусу, Чапел-Хілл, 2012) [4]

Групи/васкуліти	Нозологічна форма
1. Васкуліти великих судин	• Артеріїт Такаюсу • Гігантоклітинний артеріїт
2. Васкуліти середніх судин	• Вузликівий поліартеріїт • Хвороба Кавасаки
3. Васкуліти дрібних судин: васкуліти, асоційовані з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (ANCA (АНЦА))	• Мікроскопічний поліангіїт • Гранулематоз з поліангіітом (хвороба Вегенера) • Еозинофільний гранулематоз з поліангіітом (Чарджа–Стросса)
Імунокомплексні васкуліти дрібних судин: захворювання, асоційовані з антитілами до базальної мембрани клубочків (анти-БМК)	• Кріоглобулінемічний васкуліт • ІgА-васкуліт (Шенляйна–Геноха) • Гіпокомплементаемічної уртикарний васкуліт (анти-C1q-асоційований васкуліт)
4. Варіабельні васкуліти: васкуліти без переважного типу судинного залучення.	• Хвороба Бехчета • Синдром Когана
5. Васкуліти єдиного органа	• Шкірний лейкоцитокластинний ангіїт • Шкірний аортоартеріїт • Первинний васкуліт центральної нервової системи • Ізольований аортит • Інші захворювання

Групи/васкуліти	Нозологічна форма
6. Васкуліти, асоційовані із системними захворюваннями	<ul style="list-style-type: none"> • Вовчаковий васкуліт • Васкуліт при саркоїдозі • Ревматоїдний васкуліт
7. Васкуліти, асоційовані з певною етіологією	<ul style="list-style-type: none"> • Кріоглобулінемічний васкуліт, асоційований з вірусом гепатиту С • Вузликаний поліартеріїт, асоційований з вірусом гепатиту В • Аортит, асоційований з сифілісом • Медикаментозний імунокомплексний васкуліт • Медикаментозний ANCA (АНЦА)-асоційований васкуліт

Згідно з сучасною точкою зору гранулематоз з поліангітом є гігантоклітинним гранулематозно-некротизуючим васкулітом судин дрібного калібру, який асоційований з продукцією аутоантитіл до цитоплазми нейтрофілів зі специфічністю до мієлопероксидази (МПО) або протеїнази-3 (PR-3) з характерним ураженням декількох органів (найчастіше – верхніх дихальних шляхів, органів зору і слуху, легень і нирок) [9].

Епідеміологія гранулематозу з поліангітом [2]. Хвороба вважається рідкісною, поширеність якої в США складає 25–60, а захворюваність – 3–12 випадків на 1 млн населення. Однак за останні 30 років відзначено підвищення рівня захворюваності в 4 рази [2]. Відносно нещодавно проведено епідеміологічні дослідження, які засвідчили залежність поширеності хвороби від географічної широти. Так, на півдні Європи (в Іспанії) було реєстровано 4,9 випадків на 1 млн населення на рік, тоді як у північних країнах (Великобританії, Норвегії) – 10,5 випадків на 1 млн населення на рік. Дебют даної хвороби можливий в будь-якому віці, але частіше у 40–65 років; вкрай рідко вона трапляється в дитячому віці. Серед європейської популяції гранулематоз з поліангітом трапляється в 1,5 рази частіше серед чоловіків [3].

Патогенез гранулематозу з поліангітом [5]. Незважаючи на багаторічне вивчення цієї хвороби, її етіологія й патогенез досі залишаються нез'ясованими. Передбачають вірогідну мультифакторну природу хвороби: можливий вплив антигенів одного або кількох мікроорганізмів, імуногенних хімічних речовин [9], неантигенних факторів довкілля (ультрафіолетове опромінення), психоемоційного напруження [8]. Зокрема, деякі вчені відзначають зв'язок між цим дебютом хвороби з передуючою гнійною інфекцією або туберкульозом органів дихання. Показаний більш тяжкий перебіг гранулематозу з поліангітом у хворих з носійством *Staphylococcus aureus* в порожнині носа.

Гістологічна характеристика гранулематозу з поліангітом [11] пов'язана з формуванням некротичного васкуліту артерій дрібного калібру з утворенням рихло сформованих гранульом як у стінці судини, так і в навколишніх тканинах, та, як правило, з появою продуктивного флебіту. Вони мають неправильну форму, містять нейтрофіли, лімфоцити, плазматичні клітини, макрофаги, еозинофіли та гігантські багатоядерні клітини.

Ураження судин носить системний характер, виникають множинні артеріїти, панфлебіти, тромбофлебіти. При їх інфікуванні розвиваються септичні флебіти з гнійним розплавленням стінок та кровотечею. Поряд з гранульомами утворюються і дифузні тканинні інфільтрати. Гістіоцити навколо вогнищ некрозу формують характерні «палісадні» структури.

При гістологічному дослідженні легень виявляють характерну триаду ознак: поліморфно-клітинні гранульоми, васкуліт (уражаються частіше судини бронхіального кола у вигляді мукоїдної дезорганізації сполучної тканини, фібриноїдного некрозу стінок з наступним склерозом і стенозуванням), вогнища некрозу у середині гранульом, які нагадують «мікроабсцеси».

У нирках гранульоми виникають зрідка. У травному тракті та дихальних шляхах вони некротизуються, а в печінці і нирках – рубцюються.

Отже, до розвитку клінічних проявів гранулематозу з поліангіїтом призводять два процеси:

1) руйнування стінки судини з її розривом і крововиливом в навколишні тканини;

2) пошкодження ендотелію з утворенням тромбів з подальшим ішемічним ураженням навколишніх тканин [10].

Серологічними маркерами хвороби є антитіла до цитоплазми нейтрофілів (ANCA), які зв'язуються з антигенами протеїназою-3 (PR3), мієлопероксидазою (MPO) і викликають дегрануляцію цих клітин з вивільненням протеолітичних ферментів. ANCA високочутливі і специфічні для гранулематозу з поліангіїтом, але також можуть виявлятися при мікроскопічному поліангіїті (MPA) і еозинофільному гранулематозі з поліангіїтом Чарджа-Строса (CSS). Методом імунофлюоресцентної мікроскопії ANCA визначаються переважно в цитоплазмі (с-ANCA) і перинуклеарно (р-ANCA). Антигеном-мішенню для рANCA є мієлопероксидаза. Р-ANCA асоціюються з MPA і CSS, але можуть визначатися і у 10 % хворих на цю хворобу. Anti-PR3 (антитіла до протеїназ-3, с-ANCA) є позитивними у 86 % пацієнтів з гранулематозом з поліангіїтом, тоді як anti-MPO (антитіла до мієлопероксидази, р-ANCA) – тільки у 14 % пацієнтів. У 10 % хворих з гістологічно доведеною даною патологією (переважно при локальному варіанті хвороби) ANCA не визначаються (табл. 3.1.2).

Таблиця 3.1.2

**Частота виявлення ANCA-антитіл
при різних формах васкулітів дрібних судин**

Захворювання	Частота виявлення, %	
	Цитоплазматичні АНЦА (с-ANCA)	Перинуклеарні АНЦА (р-ANCA)
Гранулематоз Вегенера	85	10
Синдром Чарджа-Стросса	10	60
Мікроскопічний поліангіїт	15–45	45–80
Ідіопатичний гломеруло-нефрит з «півмісяцями»	25	65

Однак ANCA не можуть слугувати маркером моніторингу перебігу хвороби. Навіть у період клініко-лабораторної ремісії вони можуть бути присутніми в крові у досить високому рівні, що свідчить про субклінічний перебіг тонких аутоімунних процесів, на який існуючі протизапальні і цитостатичні ліки не мають впливу.

Діагноз гранулематозу з поліангітом виставляється на підставі критеріїв Європейської антиревматичної ліги (EULAR), Міжнародної педіатричної ревматологічної організації за даними клінічних досліджень (PRINTO) і Європейського товариства дитячих ревматологів (PreS) 2008 р. (табл. 3.1.3).

Таблиця 3.1.3

Діагностичні критерії гранулематозу з поліангітом у дітей (Анкара, 2008)

Критерії	Визначення
Патоморфологія	Гранулематозне запалення в стінці артерії периваскулярної або екстраваскулярної зони
Ураження верхніх дихальних шляхів	Хронічне гнійне або геморагічне запалення порожнини носа, носові кровотечі, кірки, гранульоми, перфорація носової ретинки, сідлоподібна деформація носа, хронічний або рецидивний синусит
Ураження гортані, трахеї і бронхів	Заглотковий, трахеальний або бронхіальний стеноз
Ураження легень	Вузли, порожнини або фіксовані інфільтрати за даними рентгенологічного або КТ-обстеження
ANCA	Наявність ANCA за даними імунофлюоресцентного дослідження або ІФА
Ураження нирок	Протеїнурія > 0,3 г/доб або альбумін/креатинін > 30 ммоль/мл в ранковій порції сечі. Гематурія або кількість еритроцитів > 5 клітин в полі зору. Зниження клубочкової фільтрації за Шварцем < 50 % від норми. Некротизуючий Раусі-імуний/ ANCA-асоційований гломерулонефрит

Клінічний діагноз базується на підставі клініко-морфологічної характеристики, перебігу хвороби та ступеня активності запального процесу (табл. 3.1.4) [9, 11, 12] і вважається доведеним за наявності 3 і більше ознак з 6 критеріїв. Код за МКХ-10 – М31.3.

Перебіг гранулематозу з поліангітом [9] буває різним: від повільного і легкопрогресуючого (часто без участі нирок) до швидкопрогресуючого із життєво загрозливими змінами в багатьох органах. Виділяють 3 періоди:

1-й – початкові прояви з локальними змінами у верхніх дихальних шляхах, середньому вусі або очах;

2-й – генералізація з ураженням внутрішніх органів (в першу чергу легень і нирок);

3-й (термінальний) – розвиток ниркової або серцево-легеневої недостатності.

Умовно виділяють наступні клінічні варіанти перебігу захворювання [9]:

- локальний: уражаються верхні дихальні шляхи, орган зору, шкіра, м'язи і суглоби;

- обмежений: поєднання клінічних проявів локального варіанту з високою температурою і ураженням легень без залучення в патологічний процес нирок;

- генералізований: ураження верхніх дихальних шляхів, легень і нирок, травного каналу, серцево-судинної системи, центральної і периферичної нервової системи.

Таблиця 3.1.4

Клінічна класифікація гранулематозу Вегенера (APU, 2004)

Особливості перебігу	Гострий, підгострий, хронічний	
Ступінь активності	0 (відсутній), I (мінімальний), II (помірний), III (високий)	
Клініко-морфологічна характеристика уражень	Суглоби	Артрита, артралгії
	Шкіра і м'язи	Поліморфний висип, бульозні, геморагічні та папулезні висипи, виразково-некротичні зміни, некротичні вузлики, міопатія з розвитком атрофії
	Верхні дихальні шляхи	Риніти, синусити (гнійно-геморагічні), виразково-некротичні ураження слизової оболонки глотки, гортані, трахеї, виразковий стоматит, глосит, хейліт, некротичне ураження мигдаликів
	Орган слуху	Середній облітеруючий отит, осифікуючий лабіринтит
	Орган зору	Одно- або двобічний екзофтальм з некрозом, склерит, кон'юнктивіт, кератит
	Легені	Інфільтративне ураження легень з розвитком дихальної недостатності, інфаркти легень, плеврити, абсцеси, емпієма плеври, легеневі кровотечі, бронхообструктивний синдром
	Нирки	Нефропатія з прогресуючою нирковою недостатністю, геморагічний цистит
	Серце	Коронарит з розвитком інфаркту міокарда, порушеннями ритму і провідності; міокардит, перикардит, ендокардит з формуванням вади мітрального/трикуспідального клапанів
Шлунково-кишковий тракт	Гострий або хронічний панкреатит, інфаркти печінки і селезінки, виразково-некротичні зміни, кровотечі, гранульома шлунка	
	Нервова система	Периферична: Полінейропатія із залученням черепно-мозкових нервів Центральна: Інфаркти мозку, геморагічний інсульт, психози

Лабораторно-інструментальна діагностика гранулематозу з поліангіітом [7, 9, 12].

Лабораторні дослідження:

- Клінічний аналіз крові: нейтрофільний лейкоцитоз, нормохромна анемія, тромбоцитоз, прискорення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ).

- Біохімічні та імунологічні дослідження крові: підвищення концентрації креатиніну, сечовини при ураженні нирок.

- Підвищення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і ревматоїдного фактора в окремих хворих.

- Диспротеїнемія зі збільшенням рівня гамма-глобулінів.

- Аутоантитіла: ANCA, anti-PR3 (антитіла до протеїназ-3, c-ANCA) та anti-MPO ANCA (антитіла до мієлопероксидази, p-ANCA).

Інструментальні дослідження:

- КТ легень: візуалізуються поодинокі або множинні симетричні округлі інфільтрати переважно в середніх і нижніх легеневиx полях. Характерний швидкий розпад інфільтратів з утворенням тонкостінних порожнин. Можлива поява рідини в плевральній порожнині. В будь-який термін від дебюту хвороби може виникнути гострий інфільтративний інтерстиціальний пневмоніт з відповідною рентгенологічною картиною. Ознакою капіляриту є симптоми дифузної кровотечі. Часто спостерігається збільшення лімфатичних вузлів середостіння.

- КТ кісток лицьового скелета: деструктивні зміни носової перегородки, гратчастої кістки, верхньощелепної пазухи та орбіти, сидлоподібна деформація носа.

- Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку: порушення мозкового кровообігу, геморагічні та ішемічні інсульти мозку.

- Функція зовнішнього дихання: порушення легеневої вентиляції за рестриктивним типом або/та обструктивним типом при фіброзі і рубцюванні трахеї та великих бронхів.

- Ехокардіографія (Ехо-КГ): ультразвукові ознаки міокардиту, перикардиту, коронариту.

- Ультразвукове дослідження (УЗД) нирок: УЗ-ознаки нефриту, порушень ниркового кровотоку зі збідненням його по периферії, порушень диференціювання ниркових шарів.

- Бронхоскопія: дифузний ерозивний бронхіт зі звуженням і рубцевою деформацією бронхів.

- Езофагогастродуоденоскопія (ЕГДС): ерозивні і виразкові ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, кровотечі.

- Колоноскопія: ерозивні і виразкові ураження нижніх відділів шлунково-кишкового тракту, кровотечі.

Диференційну діагностику гранулематозу з поліангіітом проводять з хворобами, при яких спостерігається легенево-нирковий синдром. До таких станів належать еозинофільний гранулематоз з поліангіітом (синдром Чарджа–Стросса), синдром Гудпасчера, ІgА-васкуліт (геморагічний васкуліт), системний червоний вовчак, туберкульоз, саркоїдоз. Слід виключити також пухлини, ВІЛ-інфекцію в стадії СНІДу, імунодефіцити, ангіоцентричні імунопроліферативні захворювання.

Лікування гранулематозу з поліангіітом [7, 9]. Для індукції ремісії (3–6 міс) застосовують преднізолон (рівень доказовості 1А, рівень рекомендації А) per os в дозі 1–2 мг на добу протягом 4 тиж з подальшим зниженням дози до 0,3–0,5 мг/кг протягом 6–8 тиж. Пероральному прийому преднізолону може передувати пульс-терапія метилпреднізолоном (рівень доказовості 3А, рівень рекомендації С) в дозі 20–30 мг/кг на одне внутрішньовенне введення протягом 3 послідовних днів в монотерапії або в поєднанні з пульс-терапією циклофосфамідом (рівень доказовості 1А, рівень

рекомендації А) в дозі 0,5–0,75 мг/м² 1 раз на 2 тиж або 500–1000 мг/доб, чергуючи з пульс-терапією метилпреднізолоном, 1 раз на місяць. Після досягнення клінічного ефекту препарат застосовують внутрішньовенно у підтримувальній половинній дозі 1 раз на місяць тривалий час (до 1 року і більше). Для профілактики пневмоцистної пневмонії можна застосовувати ко-тримаксозол перорально в дозі 5 мг/кг на добу.

При рефрактерному перебігу хвороби і для індукції періоду ремісії при ураженні легень (геморагічний альвеоліт) і швидко прогресуючому ураженні нирок застосовують щоденний 2-об'ємний плазмообмін впродовж 5 або 10 днів, внутрішньовенний імуноглобулін людини нормальний, що містить Ig G, (рівень доказовості 3А, рівень рекомендації С) в дозі 2 г/кг на курс, а також препарати генноінженерної біологічної терапії: ритуксимаб (рівень доказовості 3А, рівень рекомендації С) в дозі 375 мг/м² на введення протягом 4 послідовних тижнів або інфліксимаб (рівень доказовості 3, рівень рекомендації С) в дозі 5 мг/кг на внутрішньовенне введення двічі в місяць. Переважно застосовують ритуксимаб; інгібітори фактора некрозу пухлин- α (ТНФ- α) менш ефективні.

При ранньому локалізованому варіанті хвороби без ураження нирок призначають метотрексат (рівень доказовості 2В, рівень рекомендації В) для підшкірного введення в дозі 15 мг/м² (0,5–1 мг/кг) щотижня.

Слід відзначити побічні ефекти від терапії, що проводиться, при застосуванні:

- циклофосфаміду – геморагічний цистит (43 % випадків), рак сечової міхура (5 % випадків), мієлодиспластичний синдром (2 % випадків);
- метилпреднізолону – системний остеопороз, недостатність кори наднирників, ожиріння, фолікулярний кератоз, стероїдний діабет, виразки шлунка);
- для обох зазначених вище препаратів – вторинні інфекції.

Прогноз гранулематозу з поліангіїтом є вкрай несприятливим. Раннє виявлення хвороби (до розвитку ураження нирок) і призначення циклофосфаміду дають змогу певний час контролювати патологічний процес. У разі пізньої діагностики та навіть адекватної терапії спостерігаються часті рецидиви хвороби, що призводить до поступового розвитку хронічної ниркової і легеневої недостатності, формування псевдопухлини орбіти, підскладкової гранульоми гортані. За відсутності зазначеної вище терапії хворі помирають від ниркової або легенево-серцевої недостатності впродовж першого року від дебюту хвороби. При лікуванні циклофосфамідом і ГКС-препаратами 5-річне виживання становить 75 % [3].

Обговорення наведеного клінічного випадку

Даний випадок гранулематозу з поліангіїтом мав свої певні особливості, зокрема:

1. Відсутність хронічних запальних захворювань ЛОР-органів в анамнезі. Разом з тим тригером дебюту клінічної симптоматики стала серйозна

травма носа. Спортивні заняття і різні травмування, включаючи і травми обличчя, серед підлітків трапляється досить часто, і далеко не всі закінчуються хворобою. Можливо, швидкі темпи зростання за останній рік (+ 15 см) та наявність фонові недиференційованої дисплазії сполучної тканини були тим підґрунтям, яке сприяло розвитку даного травмогенного варіанта васкуліту.

2. Відсутність ураження легень як за клінічними, так і інструментальними даними (визначення рівня показників ФЗД, рентгенографії та КТ грудної клітки), що б засвідчило ураження і нижніх дихальних шляхів і сприяло б розумінню хвороби як системного захворювання.

3. Виражені болі у кістках та м'язова слабкість за відсутності явного ураження опорно-рухового апарату (артриту), які разом із системним остеопорозом призвели до тривалої втрати рухливості пацієнта і свідчили про побічні явища призначеної патогенетичної терапії.

4. Відсутність ознак вираженої анемії (лише 1-го ступеня і лише у дебюті хвороби), хоча гранулематоз з поліангіїтом є некротизуючим васкулітом і часто поєднується з формуванням тяжкої анемії. Можливо, це пояснюється відсутністю залучення до патологічного процесу легень з їх рясним кровонаповненням.

Т.В. Бекетова у своїй статті [14], яка містить аналіз 70 випадків даної хвороби у дорослих хворих, вказує на наявність обтяженого анамнезу з боку ЛОР-органів у багатьох (62 %) пацієнтів, серед яких хронічні форми спостерігалися у половини хворих (56 %). У 75,7 % пацієнтів відзначалися ураження легень; у 65,7 % – патологія нирок; у 12,9 % – ураження серця, серед яких тільки в 1 % випадків спостерігалася артеріальна гіпертензія (АГ), а у 35,7 % хворих страждала нервова система і лише у 5,7 % виявлено ураження ШКТ.

Разом з тим дебют хвороби у даного підлітка був досить типовим для гранулематозу з поліангіїтом: це і симптоми ураження ЛОР-органів (80–98,6 %), значний інтоксикаційний синдром зі слабкістю, зниженням активності (90–93 %), виражені арталгії та міалгії (41,5 %) і доволі швидке (вже протягом першого року хвороби) приєднання ознак ураження нирок (гематурія, ізостенурія, помірна протеїнурія) у 43 % хворих (а в 65,7–70 % з них на піку хвороби), які спостерігаються у більшості хворих за даними різних авторів [9, 11, 12]. У той же час ураження нижніх дихальних шляхів та легеневої паренхіми на початку хвороби спостерігалися лише у 27 % пацієнтів, та й ця частка хворих з розвитком даної патології та запізненням її лікування досягає 75,7 %, серед яких лише у половини пацієнтів спостерігалася кровохаркання.

Адекватне лікування хворого в даному випадку почав отримувати через 6 міс після початку хвороби, що співпадає з літературними даними (середній термін складає – 6,8 міс [12]), проходячи всі етапи надання медичної допомоги: від первинної ланки до спеціалізованої допомоги

4-го рівня. Це свідчить про низький рівень знань та настороженості щодо стійких до лікування уражень ЛОР-органів з боку лікарів педіатричних спеціальностей.

На цьому клінічному випадку простежуються і типові ускладнення, які виникають під час комплексного лікування дітей. Це і токсичні ураження від патогенетичної цитостатичної терапії (геморагічний цистит), ендокринні порушення на тлі ГКС-терапії (гіперкортицизм, ожиріння, стероїдне акне, системний остеопороз). Ці медикаментозні побічні ефекти не дозволили досягти достатніх терапевтичних доз базисної терапії, що й призвело до затягування настання періоду індукції ремісії захворювання.

Згідно з протоколом [9] стартова базисна терапія (ГКС та циклофосфамід у формі пульс-терапії), яка була проведена даному хворому, була виправдана, однак, враховуючи розвиток побічних ефектів від цитостатичної і ГКС-протизапальної терапії, досягнення індукції ремісії хвороби вдалося лише через 10 міс від початку патогенетичного лікування. Щодо препаратів групи генноінженерної біологічної терапії (ритуксимабу – матери – або інфліксимабу – ремікейду, хуміри), то їх висока вартість, відсутність державної програми забезпечення цими препаратами хворих на гранулематоз з поліангіїтом і складності в постачанні даних ліків в Україну в ті роки не дозволили застосувати їх у даного пацієнта.

Висновки.

1. Гранулематоз з поліангіїтом є рідкісним захворюванням в дитячому віці, яке найчастіше виникає у підлітковому віці.

2. У дітей дана хвороба має тяжкий генералізований перебіг і маніфестує ураженням ЛОР-органів (отитом, синуситом, евстахеїтом, мастоїдитом) та гломерулонефритом.

3. Відсутність ефекту від антибіотикотерапії при лікуванні ЛОР-патології повинна налаштовувати думку лікарів в плані можливого дебюту гранулематозу з поліангіїтом і включити дану патологію в коло хвороб, які підлягають диференційній діагностиці.

4. Патогенетичне лікування гранулематозу з поліангіїтом у дітей потребує раннього призначення агресивної терапії із залученням ГКС та ефективних цитостатиків (циклофосфаміду), а у разі її недостатності або неефективності вчасного підключення до комплексного лікування і до препаратів генноінженерної біологічної терапії для якомога ранньої індукції ремісії хвороби.

5. Базисна терапія у дітей часто супроводжується важкими побічними небажаними ефектами (остеопорозом, токсичним гепатитом, геморагічним циститом, ендокринними порушеннями), які унеможливають швидке досягнення достатніх терапевтичних доз препаратів, що сприяє затягуванню настання індукції ремісії цієї тяжкої недуги.

Література

1. Бородин ОО, Новиков ПИ, Семенкова ЕН. Гранулематоз Вегенера с поражением среднего уха и легких, расцененный как туберкулез. 2011 (<http://www.vasculitis.ru/index.php?type=special&p=articles&id=36>)
2. Lane SE. Epidemiology of systemic vasculitis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2005;(7):270–275.
3. Watts RA, et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann. Rheum. Dis.* 2001;60(12):1156–1157.
4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1–11.
5. Дужий ІД, Бизов ВВ. Труднощі діагностики й ускладнення при гранулематозі Вегенера. *Лік. справа.* 2003;7:94–97.
6. Клименко СВ, Кривошеев ОГ. Гранулематоз Вегенера на современном этапе: варианты течения, прогноз. *Врач.* 2005;12:39–41.
7. Марков ГИ. Диагностика и лечение гранулематоза Вегенера. *Вестник оториноларингологии*, 2010;1:19–20.
8. Зербино ДД, Чопяк ВВ. Классификации васкулитов и критическая оценка проблемы. *Серце і судини.* 2009;4 (28):93–100.
9. Стерлинг Дж. Вест. Секреты ревматологии: пер. с англ. Москва : БИНОМ, Санкт-Петербург : Невский Диалект; 2001. 750 с.
10. Морозюк ОМ, Швець ЛП, Сук ТІ. Клінічний випадок пізньої прижиттєвої діагностики хвороби Вегенера. *Медицина транспорту України.* 2008;1:88–92.
11. Cottin V, Cordier J-F, Richeldi L. Orphan lung diseases : the clinical guide to rare lung disease. 2015. 611 p.
12. Баранов АА. Легочные васкулиты // Респираторная медицина. Руководство. В 2 т. / под ред. А.Г. Чучалина. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2007. Т. 2. С. 108–132.
13. Коваленко ВМ, Шуба НМ, редактори. Національний підручник з ревматології. Київ; 2013. С. 320–328.
14. Бекетова ТВ. Гранулематоз з поліангіітом, патогенетично пов'язаний з АНЦА: особливості клінічних проявів. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(6):19–28.
15. Зербино ДД, Земба ОО. Гранулематоз Вегенера: ускладнення та причини смерті. *Український медичний часопис.* 2013;5(97):IX/X.

3.2. Коморбідність ювенільного ідіопатичного артриту і васкуліту (клініка, особливості лікування)

До клініки доставлений хлопець 17 років зі скаргами на біль у животі, запаморочення, біль у правому гомілковостопному та лівому колінному суглобах, збільшення суглобів в об'ємі, наявність дрібного та рясного висипу на тулубі, шиї, верхніх та нижніх кінцівках.

З анамнезу хворого стало відомо: висип на шкірі спостерігається упродовж 8 міс. Обстежувався на різноманітні інфекції і лікувався дерматовенерологом. Терапія була неефективною. Після захворювання на ГРВІ з лихоманкою через декілька днів з'явився біль у шиї, в ліктьових суглобах, що надалі ускладнилось болем та набряком лівого колінного та правого гомілковостопного суглобів. Перебував на стаціонарному лікуванні в соматичному відділенні дитячої лікарні. Діагноз: гострий фарингит; носій стрептококової інфекції; системне захворювання сполучної тканини; системний васкуліт, олігоартрит. Отримував дексаметазон в/в 10 днів, реосорбілакт в/в, азитроміцин, дипіридабол, омепразол, ривероксабан. Із позитивною динамікою виписаний на амбулаторне лікування під спостереження сімейного лікаря, ревматолога і дерматолога.

Через 2 доби стан дитини погіршився, що стало причиною надходження до клініки у стані середньої тяжкості внаслідок суглобового і абдомінального синдромів. Звертали на себе увагу численний дрібнопапульозний висип на тулубі, шиї, верхніх та нижніх кінцівках, а також в'язість, тахікардія.

Враховуючі дані анамнезу та попереднього лікування, на даному етапі стало необхідним виключити ускладнення захворювання, уточнити діагноз і розробити патогенетичне лікування.

Для виключення ускладнень оглянутий хірургом – гострої хірургічної патології не виявлено.

Проведено низку необхідних лабораторних та інструментальних обстежень.

Загальний аналіз крові: гемоглобін – 137 г/л, еритроцити – 4,40 Т/л, тромбоцити – 251 г/л, лейкоцити – 9,4 г/л, п – 2 %, с – 84 %, л – 11 %, м – 3 %, ШОЕ – 42 мм/год.

Загальний аналіз сечі: кількість – 60,0, питома вага – 1010, білок – 0,033 мг/дл, лейкоцити – 10–15 скупченнями до 30, еритроцити – 1–4 у полі зору, рН – 6,5;

Аналіз сечі за Нечипоренком: лейкоцити – 600 в 1 мл, еритроцити – 1 300 в 1 мл. Циліндри не виявлені, бактерії в незначній кількості.

Випорознення на приховану кров – негативне.

Коагулограма: ПТІ – 98 %, ПТЧ – 14,1 (норма 8–15), АЧТЧ – 25,2 (норма – 24–39). Фібриноген – 3,15 г/л, D-Dimer – 669 ng (N – < 500). Вовчаковий антикоагулянт – 1,22 (N – 0,8–1,2).

Біохімічні дослідження: АЛТ – 33 U/L, АСТ – 17,7 U/L, білірубін загальний – 10,13 mmol/L, білірубін прямий – 3,11 mmol/L, білірубін непрямий – 7,02 mmol/L, креатинін – 68 mmol/L, сечовина крові – 6,58 mmol/L, глюкоза крові – 5,77 mmol/L, серомукоїди – 4,2 Od, С-реактивний білок – < 6 mg/L, АСЛО – 200 IU/mL, ревматоїдний фактор – 12 IU/mL.

Імунологічні дослідження: с-ANCA, р-ANCA – негативні.

Генетичні дослідження: виявлений антиген HLA – В-27.

ЕКГ: ритм синусовий, регулярний, тахікардія. Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса. Рентгенографія ОГК – патології не виявлено.

Езофагогастродуоденоскопія: рефлюкс езофагіт, еритематозна гастропатія.

УЗД лівого колінного суглоба: верхній заворот помірно розширений до 5 мм, містить неоднорідну за структурою вільну рідину (з гіперехогенними включеннями неправильної форми).

ЕхоКГ: пролапс передньої стулки МК до 4 мм з мінімальною регургітацією. Додаткова хорда в порожнині ЛШ гемодинамічно незначна.

УЗД ОЧП – печінка збільшена до 124 мм, неоднорідна, підсилений судинний малюнок. Жовчний міхур, підшлункова залоза, селезінка, нирки і сечовий міхур без патологічних змін.

У консультації хворої дитини взяли участь дитячий невролог, дитячий гастроентеролог, дитячий гематолог та лікар зі спеціальності «Дитячі інфекційні хвороби».

Комплексне клінічне дослідження дозволило уточнити діагноз: системне захворювання сполучної тканини; ЮІА; олігоартрит, артрит правого гомілковостопного суглоба, лівого колінного суглоба, активність 2-го ст., РФ (-), HLA-B 27 (+), НФ 1-го ст.; васкуліт; пролапс МК з мінімальною регургітацією; рефлюкс езофагіт; еритематозна гастропатія.

На основі приведеного вище комплексу загальноклінічних і параклінічних методів дослідження була розроблена патогенетична терапія: солу-медрол 500 мг/день в/в – 3 дні, з переходом на медрол – 1 мг/кг/добу (32 мг 8.00 + 32 мг 11.00). Ривероксабан – 2,5 мг 2 рази на добу, омепразол 20 мг 2 рази на добу, альмагель 15 мл 3 рази на день через 1 год після їжи. На 4-й день від початку лікування – диклофенак 25 мг 3 рази на день.

На фоні лікування загальний стан дитини покращився, значно зменшились висип і суглобовий симптом, практично нормалізувались гострофазові параклінічні показники. У подальшому дитина продовжувала лікуватись амбулаторно під нашим спостереженням.

Даний клінічний випадок заслуговує на увагу через рідкісну форму коморбідності – ЮІА і васкуліту. За допомогою імунологічних і генетичних досліджень було виключено шкірно-суглобову форму геморагічного васкуліту.

У лікуванні був використаний метод пульс-терапії солу-медролом у зв'язку з поєднанням ЮІА і васкуліту. У той же час, зважаючи на середній ступінь активності ЮІА, пульс-терапія проводилась нестандартним методом (15–20 мг/кг), а у двічі меншою дозою (міді-пульс-терапія), що дозволило швидше зменшити дозу глюкокортикоїдів перорально до підтримуючої і запобігти розвитку ускладнень.

Літературна довідка

Ревматичні хвороби є другими за частотою аутоімунними захворюваннями у дитячому віці після цукрового діабету. Найбільш поширеним є ЮІА, який клінічно, як правило, не проявляється шкірними симптомами на відміну від пурпури Шенлейна–Геноха, системного червоного вовчка і синдрому Кавасакі (Tenbrook K., 2014) [8]. Васкуліт при захворюваннях сполучної тканини відмічають у 10 % хворих; системний червоний вовчак показує найвищий рівень асоціації [3, 4].

Згідно з переглянутого Міжнародною конференцією консенсусу в Чапел-Хілл 2012 р., васкуліти вторинні щодо системних захворювань сполучної тканини і класифікуються в категорії «васкуліт, пов'язаний із системним захворюванням». Проте перераховані тільки вовчаковий і ревматоїдний васкуліти [2, 7]. Як вказує Sharma A. et al. (2016): «Ці вторинні васкуліти можуть уражати будь-яку з дрібних, середніх або великих судин і зазвичай передбачають несприятливий прогноз у хворого. Будь-яка система органів може бути залучена у патологічний процес, і ступінь її ураження варіюватиметься залежно від цього залучення» [7].

Саме тому, як і в нашому випадку, звертає на себе увагу коморбідність. За даними Богмат Л.Ф. і співавт. (2023), зменшення віку дебюту ревматичних захворювань у дітей, збільшення тривалості хвороби, розвиток стійких функціональних та органічних порушень органів та систем визначають вивчення коморбідних станів [1]. Загальнобіологічною платформою для розвитку коморбідного стану у нашого хворого стало системне аутоімунне запалення через включення в дію основних механізмів та відомих медіаторів запалення [5], що можуть також бути використаними і як діагностичні критерії.

На думку Weiss P.F. (2012), лікування коморбідних станів, які мають мультисистемний характер, часто потребує комплексного підходу декількох спеціалістів [9]. При поєднанні васкуліту з іншим системним захворюванням, за даними Sinha A. et al. (2008), на початку терапії є ефективними внутрішньовенні введення великих доз глюкокортикоїдів, ніж довготривале лікування більш низькими дозами [6]. Це було підтверджено і нами при лікуванні нашого хворого.

Таким чином, наш досвід діагностики і лікування даного складного клінічного випадку стане прикладною практичною допомогою у роботі сімейного лікаря, кардіоревматолога, дерматолога.

Література

1. Богмат ЛФ, Шевченко НС, Головка ТО, Ніконова ВВ, Бессонова ІМ, Ахназарянц ЕЛ, Фадєєва АО. Коморбідність у дітей із ревматичними захворюваннями: огляд літератури та 10-річний досвід власних досліджень. *Здоров'я дитини*. 2023;18(4):297-304. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.4.2023.1603>.
2. Марушко ТВ, Корнева ВВ, Кульчицька СБ. Геморагічний васкуліт у дітей: особливості діагностики та лікування на сучасному етапі. *Дитячий лікар*. 2019;1(64):16–22. eISSN 2525–4123.
3. Bircher AJ, Pelloni L, Terrani I, Spoerl D, Beltraminelli H. Kutane Vaskulitiden [Cutaneous Vasculitides – Clinical Manifestations, Diagnosis, and Aetiology]. *Ther Umsch*. 2022 Jun; 79(5):238–246. German. DOI: 10.1024/0040-5930/a001356. PMID: 35583020.
4. Cozzani E, Gasparini G, Papini M, Burlando M, Drago F, Parodi A. Vasculitis associated with connective tissue diseases. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015 Apr;150(2):221–32. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25732106.
5. Yokota S, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Sato T, Yamazaki K, Sakurai N, Hara R, Mori M. Pathogenesis of systemic inflammatory diseases in childhood: "Lessons from clinical trials of anti-cytokine monoclonal antibodies for Kawasaki disease, systemic onset juvenile idiopathic arthritis, and cryopyrin-associated periodic fever syndrome". *Mod Rheumatol*. 2015 Jan;25(1):1–10. DOI:10.3109/14397595.2014.902747. Epub 2014 May 20. PMID: 24842480.
6. Sinha A, Bagga A. Pulse steroid therapy. *Indian J Pediatr*. 2008 Oct;75(10):1057–66. DOI: 10.1007/s12098-008-0210-7. Epub 2008 Nov 21. PMID: 19023530.
7. Sharma A, Dhooria A, Aggarwal A, Rathi M, Chandran V. Connective Tissue Disorder-Associated Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2016 Jun;18(6):31. DOI:10.1007/s11926-016-0584-x. PMID: 27097818.
8. Tenbrock K. Klinik und Therapie rheumatischer Erkrankungen und Vaskulitiden im Kindesalter [Clinical features and therapy of rheumatic diseases and vasculitides in childhood]. *Hautarzt*. 2014 Sep;65(9):802–9. German. DOI: 10.1007/s00105-014-2847-7. PMID: 25234629.
9. Weiss PF. Pediatric vasculitis. *Pediatr Clin North Am*. 2012 Apr;59(2):407–23. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.03.013. Epub 2012 Apr 6. PMID: 22560577; PMCID: PMC3348547.

3.3. Клінічне спостереження осифікуючого міозиту у дитини чотирьох років

Дівчинка Е. (4 роки) госпіталізована зі скаргами на наявність утворень у ділянці шиї, плечового пояса, спини, обмеження рухів при підйомі рук вгору.

З анамнезу життя відомо, що батьки та двоє інших дітей у цій родині здорові. Дитина від 12-ї вагітності, 3-х пологів у терміні 38 тиж. Дитина народилася з масою 3 680 г, довжиною 53 см з вродженим укороченням першого пальця плеснової кістки, згинально-ротаторною контрактурою обох стоп. У віці 1 міс дівчинці було проведено операцію з приводу пілоростенозу. Протягом життя хворіла на ГРЗ і вітряну віспу. З грудного віку батьки звертали увагу на гіперергічну реакцію у місцях укусу комарів (тривала, стійка інфільтрація та гіперемія ділянок шкіри). У віці трьох років після падіння на спину батьки помітили щільне утворення в ділянці лівої лопатки. Рентгенологічне дослідження та консультація ортопеда патології не виявили. Через півроку після падіння батьки відзначили набряклість та болочність у крижово-куприковому відділі хребта. За результатами електроміографії даних ураження структур плечового нервового сплетіння, периферичних нервів верхніх кінцівок немає, денервація м'язів відсутня. Висновок лікаря-онколога і дерматолога: агресивний дисмодний фіброматоз. Рекомендовано прийом томоксифену. Призначене лікування батьки не виконували. Було проведено місцеве лікування утворення гідрокортизоновою маззю, що не мало позитивного ефекту.

Під час огляду в стаціонарі загальний стан дівчинки середньої тяжкості через ураження кістково-м'язової системи: обмеження рухів всіх відділів хребта, гіпертонус м'язів шиї і зниження м'язового тонуусу обох кінцівок і тулуба. Фізичний і психічний розвиток дитини відповідає віку.

Звертає на себе увагу скутість ходи, голова дещо нахилена вперед, деформація і фіксоване положення грудної клітки, м'язи шиї натягнуті, різке обмеження рухів у всіх відділах хребта, обмеження згинання в лівому ліктьовому суглобі, клінодактилія, вальгусна деформація великих пальців ніг (*рис. 3.3.1*), зліва біцепс щільний на дотик. У ділянці шиї, голови, підлопаткових ділянках пальпуються щільні, безболісні, нерухомі утворення, що на 1,0–1,5 см підіймаються над поверхнею шкіри (*рис. 3.3.2*). Лімфовузли не пальпуються. Порушень з боку внутрішніх органів не виявлено.

Було проведено комплексне обстеження:

- Загальний аналіз крові: еритроцити – $4,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобін – 104 г/л, лейкоцити – $6,2 \times 10^9/л$, тромбоцити – $310 \times 10^9/л$, еозинофіли – 5 %, лімфоцити – 48 %, паличкоядерні нейтрофіли – 2 %, сегментоядерні нейтрофіли – 40 %, моноцити – 5 %, ШОЕ – 12 мм/год.

Висновок: анемія легкого ступеня.

- Біохімічне дослідження крові: загальний білірубін – 7,8 мкмоль/л, тимолова проба – 2,0 Од, АлАТ – 17 Од/л, АсАТ – 19 Од/л, загальний білок – 72,1 г/л, сечовина – 4,05 мкмоль/л, креатинін – 42 мкмоль/л, глюкоза – 3,7 мкмоль/л, СРБ – негативний, КФК – 177,0 Од/л, кальцій – 2,2 ммоль/л, фосфор – 1,56 ммоль/л, лужна фосфатаза загальна – 1623 Од/л.



Рис.3.3.1. Прогресуюча осифікуюча фібродисплазія. Укорочення та вальгусна деформація перших пальців стоп



Рис. 3.3.2. Прогресуюча осифікуюча фібродисплазія. Пухлиноподібні утворення у підлопаткових ділянках

- Імунологічне дослідження: Ig G – 8,2 г/л, Ig A – 0,77 г/л, Ig M – 0,7 г/л, антитіла до посмугованих м'язів не виявлені. ЦіК – 0,023 г/л (н), АНА – негативні.

- Загальний аналіз сечі, копрологічне дослідження – без особливостей.
- ЕКГ: зниження вольтажу.
- ЕхоКГ – мінімальна регургітація на мітральному клапані, ліво-правий шунт у центральній частині міжпередсердної перегородки 3 мм.
- УЗД органів черевної порожнини: паренхіматозна кіста лівої нирки розміром 0,8×0,8 см.

- За даними ультразвукового обстеження визначено набряк м'язової тканини в ділянці шії, підлопатковій ділянці ліворуч і крижово-куприковому зчленуванні. У м'яких тканинах верхніх, нижніх кінцівок і по задній поверхні спини візуалізуються множинні гіпоехогенні утворення неправильної форми, неоднорідної ехоструктури з гіперехогенними включеннями з акустичною тінню. Дані утворення візуалізуються переважно у м'язовій тканині з поширенням на підшкірно-жирову клітковину. Візуалізується осередкова зміна м'язової структури у вигляді втрати характерної перистої структури перимізія, дифузне зниження ехогенності, множинна внутрішньо-м'язова осифікація.

- Гістологічне дослідження. Результати біопсії інфільтрату у лівій підлопатковій ділянці наведені на *рис. 3.3.3–3.3.6.*

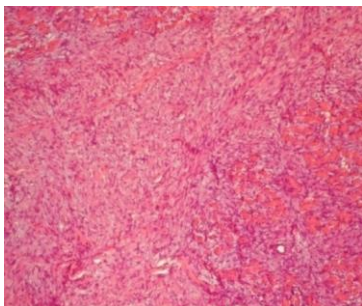


Рис. 3.3.3. М'язовий пучок оточений потужним прошарком сполучної тканини. Новоутворення сполучної тканини між окремими м'язовими волокнами. У самих м'язових волокнах – ознаки нерівномірної атрофії без ознак некробіозу, некрозу та подальшої петрифікації. Забарвлення гематоксиліном із еозином. Збільшення у 200 разів

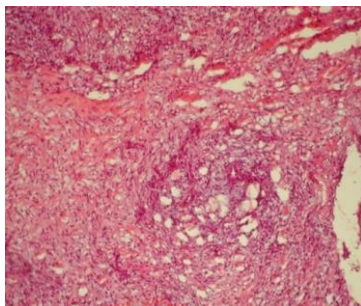


Рис. 3.3.4. Фокус ангіоматозу, оточений сполучною тканиною різного ступеня зрілості, вогнищева помірна лімфоцитарна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном із еозином. Збільшення у 200 разів

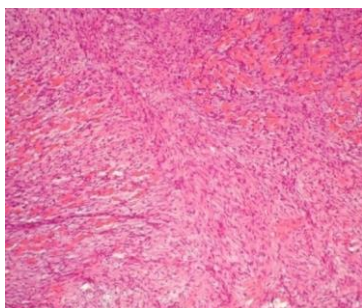


Рис. 3.3.5. М'язові пучки та окремі м'язові волокна оточені сполучною тканиною різного ступеня зрілості. Помітні ознаки підвищення морфо-функціональної активності та проліферації клітин фібробластичного ряду (зліва вгорі). Нерівномірна атрофія м'язових волокон. Забарвлення гематоксиліном із еозином. Збільшення у 200 разів

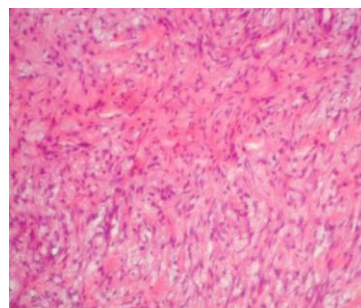


Рис. 3.3.6. Сполучна тканина частково зріла з грубими, хаотично розташованими пучками колагенових волокон та ознаками проліферації фібробластів. Забарвлення гематоксиліном із еозином. Збільшення у 400 разів

Ураховуючи результати отриманих обстежень, а саме клінічних (деформація і фіксоване положення грудної клітки, натягнуті м'язи шії, різке обмеження рухів у всіх відділах хребта, обмеження згинання в лівому ліктьовому суглобі, клінодактилія, вальгусна деформація великих пальців ніг) і гістологічних (ознаки атрофії м'язових волокон з появою прошарків сполучної тканини, які оточують м'язові волокна; фокус ангіоматозу, помірна лімфоцитарна інфільтрація) даних встановлено діагноз: Прогресуюча осифікуюча фібродисплазія (ПОФ) (M61.1). Кіста лівої нирки, функціонує овальне вікно.

Надані рекомендації:

1. Спостереження педіатра та ортопеда у динаміці.
2. Лікувально-охоронний режим (уникати потенційно травматичних ігор).
3. У разі травми м'яких тканин або після перенесеної інфекції: преднізолон – 2 мг/кг/доб – 4 дні, ібупрофен у віковому дозуванні.
4. Медичний відвід від вакцинації (окрім екстрених показань).

Протягом останніх чотирьох років стан дитини не погіршився, дитина знаходиться під наглядом лікарів.

Літературна довідка

Осифікуючий міозит (ОМ) – це патологічний процес у м'язах, що характеризується рентгенологічними і гістологічними ознаками формування кісткової тканини (остеоіндукція) у м'яких тканинах.

Причиною ОМ може бути травма [1, 2] (посттравматичний осифікуючий міозит – М61.0), кальцифікація та осифікація м'язів після опіків (М61.3), паралітична кальцифікація та осифікація м'язів (М61.2), хвороба Munchmeier або прогресуюча осифікуюча фібродисплазія (М61.1) [3]. Провідними патофізіологічними ланками є гіпоксія м'язів, запалення та генетична схильність [4–6]. Прогресуюча осифікуюча фібродисплазія (ПОФ) – це рідкісний генетичний стан, що призводить до інвалідності, характеризується вродженими вадами розвитку великих пальців стоп та прогресуючою гетеротопічною осифікацією (ГО). ПОФ – це метапластичний процес, при якому відбувається звапніння м'язової тканини з наступним скостенінням м'язів. В основі захворювання лежить генетична мутація гена рецептора активіну 1-го типу (ACVR1), гена BMP1, який кодує синтез морфогенного білка кістки. Мутація може бути спорадичною чи мати сімейний характер [7–9]. У другому випадку захворювання має аутосомно-домінантний тип успадкування з варіабельною експресією генів та повною пенетрантністю. Популяційна частота складає 1:2000000. Дебют захворювання відбувається в ранньому віці [10, 11]. Уперше хвороба описана німецьким лікарем E. Munchmeier у 1869 р. У 1988 р. було створено Міжнародну організацію хворих на фібродисплазію (www.ifopa.org).

Розрізняють три стадії розвитку ПОФ [1]:

I стадія (інфільтрації) – розростання молодої дегенеративної тканини і вторинні дегенеративні зміни у м'язах. Гістологічно виявляються запальні зміни у міжм'язовій сполучній тканині з її набряком.

II стадія – фіброзна індурація сполучної тканини, її рубцювання з вторинною атрофією м'язової тканини.

III стадія (скостеніння) – утворення кісткової тканини у місцях ураження м'яких тканин.

Перші клінічні ознаки з'являються з народження у вигляді укорочення першого пальця стопи. Захворювання починається з появи припухлостей найчастіше у ділянці плечового пояса. Щільність вогнища збільшується, твердіє, процес захоплює весь опорно-руховий апарат,

формується другий скелет. Зовнішній вигляд хворого порівнюють з "олов'яним солдатиком". Дані щодо ураження внутрішніх органів практично відсутні. Загострення захворювання часто пов'язані з травматизацією, у тому числі й з проведенням біопсії. Лабораторні маркери захворювання невідомі. Принципи терапії не розроблені.

Дане захворювання має несприятливий перебіг щодо одужання. Одним із тяжких ускладнень ПОФ у дітей є осифікація м'язів (кальциноз). Слід зазначити, що у кожної другої дитини дошкільного віку з ПОФ трапляється кальциноз. У дітей більш старшого віку – у 44–37,4 %, а у дорослих – у 7,9–17 % випадків [12]. Генез кальцинозу при ПОФ повністю не з'ясований. Вважається, що він відповідає ступеню активності та поширеності запального некротичного процесу з наступним склерозом і кальцинозом [13]. Локалізуються кальцинати у товщі уражених м'язів у вигляді окремих вогнищ, що зливаються, або пластин. Виникнення кальцинатів супроводжується лихоманкою, печінням, болем, появою пружних, балотуючих чи щільних утворень [10]. Прогноз захворювання несприятливий. Летальність найчастіше пов'язана із гіповентиляцією легень внаслідок ураження міжреберних м'язів та розвитком пневмонії [14, 15].

Ефективне лікування на теперішній час відсутнє. В більшості випадків клінічні симптоми зникають самостійно. В основі допомоги дітям лежить охоронний режим, виключення внутрішньом'язових ін'єкцій, вакцинації, яка може проводитись тільки за життєвими показниками. Під час загострень не можна робити щеплення та їх слід уникати протягом 6–8 тиж після зникнення симптомів загострення. Медикаментозне лікування при загостренні включає нестероїдні протизапальні засоби перорально у вікових дозах, преднізолон у дозі 2 мг/кг/доб (до 100 мг на добу), інгібітори ЦОГ-2, міорелаксанти, місцеве призначення протизапальних засобів [7].

Література

1. Gugala Z, Olmsted-Davis EA, Xiong Y, Davis EL, Davis AR. Trauma-Induced Heterotopic Ossification Regulates the Blood-Nerve Barrier. *Front Neurol.* 2018 Jun 5;9:408. DOI: 10.3389/fneur.2018.00408 PMID: 29922221; PMCID: PMC5996108.
2. Davis EL, Davis AR, Gugala Z, Olmsted-Davis EA. Is heterotopic ossification getting nervous?: The role of the peripheral nervous system in heterotopic ossification. *Bone.* 2018 Apr;109:22–27. DOI: 10.1016/j.bone.2017.07.016. Epub 2017 Jul 15. PMID: 28716552; PMCID: PMC5768468.
3. Akesson LS, Savarirayan R. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. 2020 Jun 11 [updated 2023 May 11]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 32525643.

4. Ошлянська О.А. Арцимович А.Г. Самоненко Н.В. Рідкісні хвороби: два випадки прогресуючої осифікуючої фібродисплазії у практиці дитячого ревматолога. Український ревматологічний журнал. 2019;78(4):53–60. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.78.13031
5. De Brasi D, Orlando F, Gaeta V, De Liso M, Acquaviva F, Martemucci L, Mastrominico A, Di Rocco M. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: A Challenging Diagnosis. *Genes (Basel)*. 2021 Jul 30;12(8):1187. DOI: 10.3390/genes12081187. PMID: 34440363; PMCID: PMC8391109.
6. Shah ZA, Rausch S, Arif U, El Yafawi B. Fibrodysplasia ossificans progressiva (stone man syndrome): a case report. *J Med Case Rep*. 2019 Dec 1;13(1):364. DOI: 10.1186/s13256-019-2297-z PMID: 31785620; PMCID: PMC6885308.
7. <https://www.ifopa.org/>
8. Sun D, Liu P, Wang Z, Mu J, Cao J. Fibrodysplasia ossificans progressiva: A rare disease with spinal deformity and severe hip dysfunction. *Front Pediatr*. 2022 Sep 15;10:981372. DOI: 10.3389/fped.2022.981372. PMID: 36186647; PMCID: PMC9520337.
9. Haga N, Nakashima Y, Kitoh H, Kamizono J, Katagiri T, Saijo H, Tsukamoto S, Shinoda Y, Sawada R, Nakahara Y. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Review and research activities in Japan. *Pediatr Int*. 2020 Jan;62(1):3–13. DOI: 10.1111/ped.14065. PMID: 31774601.
10. Mishra D, Dhooria A. A Rare Grotesque Skeletal Deformity: Munchmeyer's Disease. *Mediterr J Rheumatol*. 2021 Mar 31;32(1):91. DOI: 10.31138/mjr.32.1.91. PMID: 34386708; PMCID: PMC8314880.
11. Bhansali SP, Tiwari AD, Mittal S, Pareek S, Nasir I. Fibrodysplasia ossificans progressiva or Munchmeyer's disease: A rare case report. *Natl J Maxillofac Surg*. 2021 Jan- Apr;12(1):120–123. DOI: 10.4103/njms.NJMS_52_19. Epub 2021 Mar 16. PMID: 34188414; PMCID: PMC8191566.
12. Wang A, Morgan GA, Paller AS, Pachman LM. Skin disease is more recalcitrant than muscle disease: A long-term prospective study of 184 children with juvenile dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jun;84(6):1610–1618. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.12.032. Epub 2020 Dec 25. PMID: 33359787.
13. Li D, Tansley SL. Juvenile Dermatomyositis-Clinical Phenotypes. *Curr Rheumatol Rep*. 2019 Dec 11;21(12):74. DOI: 10.1007/s11926-019-0871-4. PMID: 31828535; PMCID: PMC6906215.
14. Lin H, Shi F, Gao J, Hua P. The role of Activin A in fibrodysplasia ossificans progressiva: a prominent mediator. *Biosci Rep*. 2019 Aug 2;39(8):BSR20190377. DOI: 10.1042/BSR20190377. PMID: 31341010; PMCID: PMC6680371.
15. Sferopoulos NK, Kotakidou R, Petropoulos AS. Myositis ossificans in children: a review. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2017 May;27(4):491–502. DOI: 10.1007/s00590-017-1932-x. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28275867.

3.4. Клінічне спостереження вродженого міокардиту

Хворий В. (2 міс, хлопчик) надійшов до КНП ХОР Обласна дитяча клінічна лікарня у відділення реанімації зі скаргами на відмову від їжі, сонливість, задишку, блідість шкірних покривів.

З анамнезу хвороби відомо, що мати вважає дитину хворою з 1 місяця і двох тижнів, коли вперше з'явилися скарги на відмову від їжі на тлі повного благополуччя, сонливість, задишку, блідість шкірних покривів. Дитину було госпіталізовано для уточнення діагнозу та лікування.

Об'єктивні дані. Пригнічення ЦНС. Спонтанна моторика пригнічена, тонус м'язів та рефлекси значно знижені, очі відкриває, зіниці S=D, плаваючий погляд, девіація нагору, фотореакції знижені. Менінгеальні знаки негативні. Шкірні покриви блідо-сірі, вологі, еластичність та тургор тканин достатні, язик вологий. Межі серця перкуторно розширені праворуч від l. medioclavicularis, ліворуч від l. axillaris anterior. Тони серця глухі, тахікардія, шуми не вислуховуються. Носове дихання вільне. Допоміжні м'язи в акті дихання не беруть участь. Експерсія грудної клітки в повному обсязі. При порівняльній перкусії ясний однаковий легеневий звук з обох сторін. ЧД – 55. АТ – 60/40 мм рт. ст. ЧСС – 105. Пульсова хвиля на периферичних артеріях знижених якостей, артеріальний тиск підвищується на тлі інфузії добутаміну 5 мкг/кг/хв. Живіт м'який, симетричний, помірно здутий. Печінка збільшена до пупкової лінії, селезінка не пальпується, перестальтика збережена.

Анамнез життя: дитина від 2-ї вагітності, пологи 2-ї, народилася на 40-му тижні гестації в результаті кесаревого розтину, маса тіла – 3 150. Оцінка за шкалою Апгар – 6 балів. Вагітність протікала на тлі дифузного зобу, гестаційної артеріальної гіпертензії, маловоддя, в останньому триместрі мати перенесла ГРВІ.

Попередній діагноз: Дилатаційна кардіоміопатія. Функціонує овальне вікно. Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, синдром пригнічення

Обстежений: у клінічному аналізі крові лейкоцитоз, прискорений ШОЕ. Креатинфосфокіназа загальна – 1882,7 Од (норма 33–41 Од), тропонін I – 0,84 нг/мл (норма до 0,5 нг/мл), СРП підвищено в три рази від норми, NT-Pro BNP в два рази, на рентгенографії ОГК – кардіомегалія, КТІ – 0,72 (рис. 3.4.1), ЕхоКГ – дилатація лівого та правого шлуночка, фракція викиду 38 % (рис. 3.4.2), ЕКГ – гіпертрофія та систолічне навантаження лівого шлуночка, порушення процесу реполяризації, проведено катетерезацію серця – вроджені вади серця виключені.

Клінічний діагноз: Дилатаційна (запальна) кардіоміопатія. Недостатність МК – III ст. Відкрите овальне вікно. ПК – 2Б ст.

Призначено наступне лікування: преднізолон – 1 мг/кг, цефотаксим, мепенам, ванкоміцин, герпесвір, фуросемід, каптоприл, верошпірон, добутамін, гепарин, тіотріазолін.

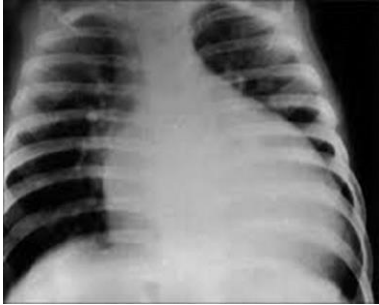


Рис. 3.4.1. Рентгенографії ОГК

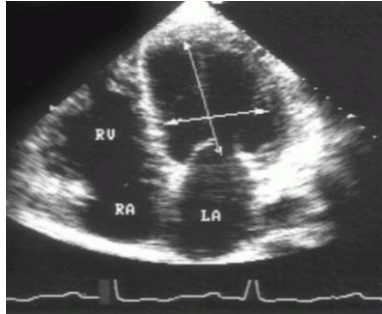


Рис. 3.4.2. ЕхоКГ

Після 10 днів лікування стан пацієнта був стабілізований. У динаміці спостереження покращилася скорочувальна здатність міокарда, фракція викиду підвищилася до 50 %.

Рекомендації при виписці: продовжити лікування: преднізолон 7.00 – 3 мг + 10.00 – 2 мг, дигоксин по 15 мкг 2 рази на добу, фуросемід по 3 мг 2 рази на добу, верошпірон по 6,25 мг 3 рази на добу, каптоприл по 6,25 мг 1 раз на добу, фромілід по 25 мг 2 рази на добу – 10 днів. Контроль в ОДКЛ через 1 міс.

Катамнез через 1 міс – нормалізація клінічних, біохімічних, інструментальних показників. Одування, терапія відмінена.

Враховуючи, отримані результати особливостю даного спостереження є те, що ДКМП в даному випадку є результатом внутрішньоутробного інфікування, міокардиту: мати перенесла ГРВІ, вагітність протікала на тлі дифузного зоба, гестаційної артеріальної гіпертензії, маловоддя. У хворого спостерігались: кардіомегалія, зниження звучності тонів серця, підвищення показників тропоніну I, СРП підвищено в три рази від норми, NT-Pro BNP в два рази, зміна у неврологічному статусі, відтворення позитивної динаміки у ході терапії.

Літературна довідка

Міокардит – це запальне ураження міокарда інфекційної, токсичної, алергічної, аутоімунної або невідомої етіології з широким спектром клінічних проявів від безсимптомного перебігу до явищ серцевої недостатності, життєзагрозливих порушень серцевого ритму та провідності, катіогенного шоку та раптової серцевої смерті, що діагностується за сукупністю гістологічних, імунологічних та імуногістохімічних критеріїв.

Точні дані про поширеність міокардитів відсутні, що зумовлено латентним (безсимптомним) у ряді випадків перебігом захворювання. Міокардит був діагнований за даними аутопсії у 2–42 % новонароджених [1, 2]. За інформацією Американського центру спостереження та попередження смертності дітей (National Center for the Review and

Prevention of Child Deaths, NCRPCD), серед померлих поза стаціонару дітей міокардит при аутопсії був підтверджений в 11,8 % випадків [3].

- Міокардит – основна причина набутієї серцевої недостатності, кардіоміопатії та трансплантації серця у педіатрії.

- Два піки захворюваності: 24 % – до 2 років, 46 % – від 13 до 18 років.

- Встановити частоту міокардиту в загальній популяції складно, що пов'язано з різноманітністю клінічної симптоматики, рідкісним використанням ендокрадіальної біопсії, часто латентним перебігом гострого міокардиту.

- За результатами аутопсії ознаки міокардиту виявляють у 4–9 % дітей та у 12–14 % при раптовій смерті в молодому віці.

- Смертність може досягати 20–30 %, а у новонароджених – 75 %.

- Міокардит є причиною раптової смерті приблизно у 2 % немовлят, у 5 % дітей, от 5 до 20 % у спортсменів (B.J. Maron et al., J. Am. Coll Cardiol, 2015). У 2–5 % всіх госпіталізованих з тяжким перебігом ГРВІ та грипу, ентеровірусною В19 інфекцією (Mason J.W., 2007, Daniel Owens, 2020).

- У осіб, які померли у віці молодше 35 років з невстановленою причиною смерті, міокардит при розтині виявляється у 42 % випадків. Частота міокардиту при діагностованій ДКМП у дорослих 9–16 %, у дітей 46 %!

- Частота міокардитів збільшується до 20 % на тлі вірусних епідемій.

- Можливий безсимптомний перебіг.

- Частота міокардитів становить від 20 до 30 % усіх некоронарогенних захворювань серця (Canter C. Circulation, 2014;129:115–128 Maron B.J. Circulation, 2009;119:1085–1092).

- Загальна смертність у гострому періоді протягом міокардиту досягає 7–17 % при фульмінантному перебігу 30 % (Lee E.P. et al, 2020)

- У 7 % осіб, які померли від COVID-19 (у 68 померлих із 150 хворих) причиною смерті був міокардит (Ruan Q. et al, 2020).

У дитячому віці неревматичні кардити трапляються досить часто. Однак дані про їх поширеність не дуже точні у зв'язки зі труднощами діагностики через різноманітність клінічних проявів та відсутність чітких діагностичних критеріїв. Вважають, що пацієнти з неревматичним кардитом становлять близько 0,5 % усіх госпіталізованих дітей. При аутопсії померлих дітей частота кардитів становить 2,3–8 % випадків. Серед осіб, які захворіли на вірусну інфекцію, частота кардитів може зростати до 10–15 % [4, 5].

Для позначення запального ураження міокарда, зумовленого в тому числі внутрішньоутробним проникненням інфекційних агентів, раніше використовували термін «міокардит». Однак, згідно з даними численних досліджень, у дітей з вірусними та бактеріальними міокардитами в патологічний процес практично завжди залучаються одночасно ендокард та перикард, тому використання терміна «міокардит» не повністю відображає

сутність патологічного процесу. Виходячи з цього було запропоновано використовувати у дітей термін «кардит». Ним позначають одночасне запальне ураження оболонки серця – міокарда, ендокарда та перикарда. У педіатричній практиці одночасне ураження всіх трьох оболонки серця обґрунтовано спільністю функцій, кровопостачання, імунопатологічних реакцій.

Термін «кардит» (запальна КМП), ймовірно, цілком виправданий для позначення запального процесу в серці при внутрішньоутробному інфікуванні плода, коли уражаються 2 або 3 оболонки, а при набутому процесі необхідно користуватися терміном «міокардит», тим більше що в сучасних умовах УЗД серця дає можливість чітко встановити локалізацію запального процесу.

Для позначення кардиту, що має нестрептококову етіологію, раніше вживали термін «інфекційно-алергічний кардит». Однак з точки зору сучасного уявлення про патогенез кардиту даний термін не можна вважати правильним, тому що це поліетіологічне захворювання. Нині кардит нестрептокової етіології у дітей позначають поняттям «неревматичний кардит».

Причиною міокардиту можуть бути різні інфекційні агенти вірусної, бактеріальної, грибкової, рикетсіозної, паразитарної, змішаної природи, а також імуноопосередковані реакції та токсичні впливи, включаючи лікарські (антрациклінові антибіотики, наркотичні препарати), хімічне (солі важких металів), гормональне (катехоламіни, глюкокортикостероїди та естрогени) пошкодження, у тому числі вплив іонізуючого випромінювання. Однак більш ніж у половині випадків збудниками міокардитів є кардіотропні віруси.

Причиною вроджених міокардитів є наслідки насамперед вірусної інфекції, перенесеної матір'ю під час вагітності (Коксаки А та В, ЕСНО, грип, краснуха, вітряна віспа, герпес). У походження неревматичних кардитів певне значення також мають такі фактори:

- бактеріальний (дифтерія, черевний тиф, стрептокок, мотлохія, мікоплазми та ін.);
- паразитарний (токсоплазмоз, гістоплазмоз, шистосомоз);
- грибковий (кокцидіомікоз, аспергільоз, кандидоз, гістоплазмоз);
- алергічний (ліки, сироватка, вакцина);
- зовнішньосередовищний (дія токсичних факторів, фізичних агентів, радіації).

Зараження зазвичай походить від матері при зниженні плацентарного бар'єру. У частини пацієнтів (до 10 %) встановити причину, що викликала кардит, не вдається. Неревматичні кардити можуть розвинути внаслідок безпосередньої кардіотоксичної дії збудника та формування запальних та деструктивних змін в оболонках серця (переважно міокарда). Важливу роль відводять імунним порушенням, нерідко генетично детермінованим.

Впровадження інфекційного агента призводить до утворення цитотоксичних Т-лімфоцитів, циркулюючих імунних комплексів, антитіл до кардіоміоцитів, що викликають розвиток алергічних реакцій негайного і уповільненого типів. В результаті ушкоджуються різні структури серця (кардіоміоцити, сполучна тканина, стінки судин), розвиваються метаболічні зрушення, активуються лізосомальні ферменти та інші медіатори, що призводить до деструкції міофібрил, порушення судинної проникності, мікроциркуляції, виникнення тканинної гіпоксії та тромбоемболії. Спільна дія інфекційного агента та імунopatологічних процесів, як правило, призводить до розвитку гострого кардиту. У виникненні хронічного процесу визначальну роль відводять аутоімунних реакцій [6].

Епідеміологія міокардитів значно варіює залежно від віку, географічного регіону, популяції та має тенденцію змінюватися з плином часу. Загалом на сьогодні відзначається збільшення частоти парвовірусних (PVC19), герпесвірусних (HHV6) та міокардитів змішаної етіології, викликаних поєднанням кількох етіологічних факторів. Серед новонароджених та дітей раннього віку найбільш поширеною причиною інфекційних міокардитів, як і раніше, є ентеровіруси (Коксакі, ECHO), а також кардіотропні віруси поліомієліту, аденовіруси, віруси простого герпесу I та II типів, деякі типи вірусу грипу [4, 5, 7].

Класифікація. Загальноприйнятої класифікації міокардитів не існує. У робочій класифікації, запропонованій в клінічних рекомендаціях Американської асоціації серця (American Heart Association, 2006), знайшли своє відображення період виникнення (вроджений та набутий), етіологія (вірусний, бактеріальний, грибовий, спірохетозний, рикетсіозний, алергічний, токсичний, аутоімунний, ідіопатичний та ін.), форма (вогнищевий та дифузний), тяжкість (легкий, середньотяжкий та тяжкий) міокардиту, а також тяжкість серцевої недостатності та результати захворювання.

Клініцисти також широко використовують клініко-морфологічний підхід до класифікації міокардитів, в якому розрізняють фульмінантний (до 7–14 днів), гострий (до 6–12 тиж від початку захворювання), підгострий (від 6 тиж до 6 міс), хронічний активний і персистуючий (понад 6 міс від початку захворювання) міокардити [8]. Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 11-го перегляду, рубрика «міокардити» передбачає лише гострий перебіг захворювання, тоді як хронічні міокардити можуть бути класифіковані в інших рубриках: наприклад, I41.0 Міокардити при бактеріальних хворобах, I41.2 Міокардити при інфекційних та паразитарних інфекціях, I41.8 Міокардити при інших хворобах, класифіковані в інших рубриках.

З патогенетичної точки зору розрізняють три варіанти міокардиту: вірусний – гістологічно доведений з позитивним результатом вірусного геному за даними полімеразної ланцюгової реакції; аутоімунний – гістологічно доведений без вірусного геному за даними полімеразної

ланцюгової реакції, за наявності або без сироваткових кардіальних аутоантитіл; змішаний – при поєднанні імунного запалення та персистенції вірусного геному у кардіоміоцитах.

Патогенез міокардитів можна розглянути на прикладі запалення вірусної етіології, де він представлений у вигляді трьох послідовних фаз. Перша фаза – пряме вірусопосередковане ушкодження міокарда внаслідок реплікації вірусу в кардіоміоцитах через взаємодію з ендотеліальними рецепторами (аденовірусними рецепторами Коксакі, Coxsackievirus і adenovirus receptor, CAR). Ця фаза може завершитися повною елімінацією збудника з клінічним одужанням протягом 2–4 тиж (що спостерігається у 35–50 % випадків) або розвитком гострої серцевої недостатності (кардіогенного шоку), фатальних аритмій з можливістю летального кінця. Оскільки експресія рецепторів CAR максимально виражена в перинатальному періоді, частіше розвиток та тяжкий перебіг захворювання відзначається у дітей раннього віку. В окремих пацієнтів вірусний геном не залишає клітини, підтримуючи імунне запалення. Клінічно у такому випадку має місце підгострий/хронічний міокардит, який потім може трансформуватися у дилатаційну кардіоміопатію. Друга фаза являє собою формування гострої або персистуючої міокардіальної дисфункції внаслідок вторинного вірусопосередкованого аутоімунного пошкодження міокарда перехресно-реагуючими антитілами. Підсумком міокардіального ремоделювання стає розвиток 3-ї фази – стійкої міокардіальної дисфункції, що веде до формування дилатаційної кардіоміопатії.

Особливості ушкодження міокарда при коронавірусної інфекції SARS-COVID-2 представлена на *рис. 3.4.3.*

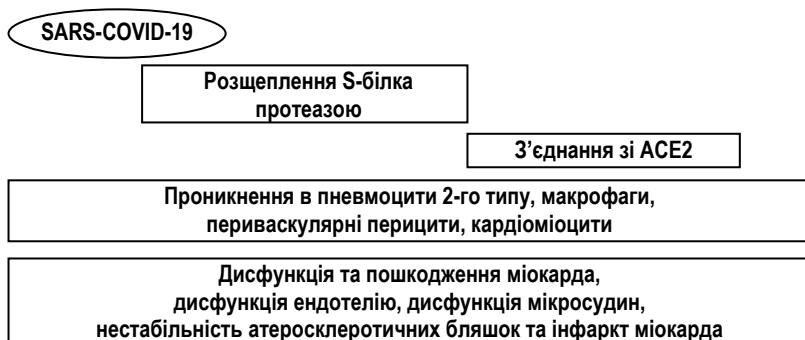


Рис. 3.4.3. Патогенез COVID-19

Клінічна картина міокардиту вкрай варіабельна – від асимптомного перебігу до розвитку кардіогенного шоку і раптової серцевої смерті – і багато в чому визначається етіологією процесу та віком дитини [9]. Однак навіть при високому рівні розвитку медицини початковий діагноз

пацієнтам з міокардитом у 83 % випадків ставиться неправильно [10]. У новонароджених і немовлят гострий міокардит може проявлятися неспецифічними симптомами (у вигляді лихоманки, млявості, зниження апетиту, труднощів при годівлі) та типовими ознаками серцевої недостатності (у вигляді тахікардії, задишки, ціанозу), які з'являються після перенесеної інфекції [7, 11, 12].

У невеликої частки пацієнтів (частіше за новонароджених) має місце фульмінантний міокардит із найгострішим початком, розвитком рефрактерної лівошлуночкової серцевої недостатності (що вимагає інотропної та механічної підтримки) протягом 1–2 днів, респіраторного дистрес-синдрому, фатальних аритмій і смерті пацієнта протягом декількох днів від появи симптомів. При цьому поряд з ознаками серцевої недостатності у дитини визначаються симптоми інфекційного захворювання: лихоманка з ураженням печінки, головного мозку та інших внутрішніх органів, висип та лімфаденопатія [13].

У дітей перших років життя міокардит також може виявлятися неспецифічними ознаками та скаргами на біль у животі, блювання, слабкість, швидку стомлюваність. Для підлітків більш типовий безсимптомний міокардит, першими ознаками якого можуть стати задишка при навантаженні, зниження апетиту, стомлюваність, можливі болі в серці та перебої, а також серцебиття. Об'єктивно при гострому запальному ушкодженні міокарда визначаються розширення меж серця, глухість серцевих тонів, шум відносної мітральної недостатності, тахікардія або брадикардія, ритм галопу, аритмії.

Структурувати клінічну картину міокардиту можна за допомогою чотирьох діагностично значущих синдромів:

1) коронароподібний синдром – гострий інфарктоподібний біль у грудях з ознаками ішемії за даними електрокардіографії (ЕКГ) та біохімічних тестів;

2) гостра серцева недостатність з типовою клінічною картиною, систолічною дисфункцією міокарда шлуночків та порушеннями ритму;

3) хронічна серцева недостатність із систолічною та діастолічною дисфункцією міокарда лівого шлуночка, неспецифічними ЕКГ-змінками, порушеннями ритму та провідності;

4) життєзагрозливі стани без інших причин (життєзагрозливі аритмії або раптова серцева смерть, кардіогенний шок, набряк легень).

Діагностика

При коронавірусній інфекції клінічна картина ураження серця наведена на *рис. 3.4.4.*

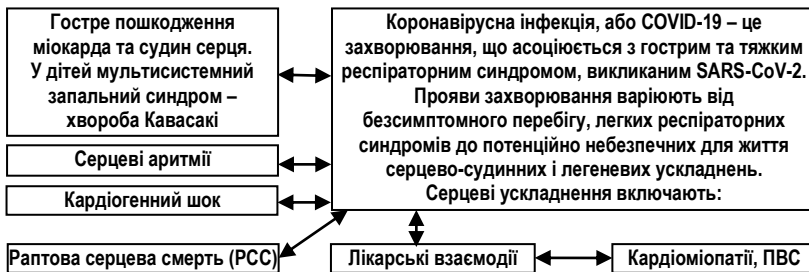


Рис. 3.4.4. SARS-CoV-2 інфекція та ураження серця та судин

Використовуються діагностичні тести першого рівня, які, згідно з рекомендаціями ESC, при підозрі на міокардит повинні бути виконані всім хворим.

- Стандартна ЕКГ (рис. 3.4.5). Зміни мають неспецифічний характер: зниження вольтажу QRS в стандартних відведеннях, ST-T-зміни, порушення ритму та провідності (AB-блокади високих ступенів, шлуночкові тахіаритмії). Прогностично несприятливими є ознаки ушкодження (некрозу) кардіоміоцитів (глибокий зубець Q, блоку і лівої ніжки пучка Гіса, розширення комплексу QRS > 120 мс), які є незалежними предикторами раптової серцевої смерті та трансплантації серця [14].

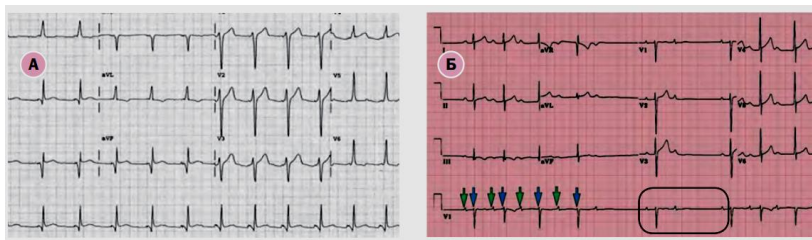


Рис. 3.4.5. Стандартна ЕКГ:

А. Глибокий зубець Q у II, III стандартних відведеннях, AVF. Порушення процесів реполяризації у відведеннях V5, V6. Ознаки гіпертрофії та перевантаження міокарда лівого шлуночка.

Б. АВ-блокада II ступеня. Зеленими стрілками показаний зубець P, синіми – комплекс QRS. Видно прогресуюче подовження інтервалу PQ та випадання комплексу QRS (періодика Самойлова-Венкебаха). Овалом відзначений епізод АВ-блокади II ступеня типу Мобіц II.

- Ехокардіографія, у тому числі повторна, при погіршенні параметрів гемодинаміки. Виявляють збільшення розмірів порожнини серця, товщини стінок; зниження глобальної та регіональної скоротливості шлуночків, особливо лівого шлуночка з порушенням його діастолічної функції; наявність рідини в порожнині перикарда та внутрішньосерцевих тромбах [15] (рис. 3.4.6).

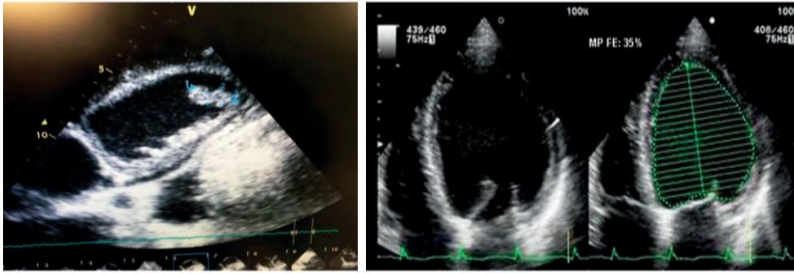


Рис. 3.4.6. Ехокардіографія в діагностиці міокардиту

- Лабораторні тести, які включають визначення рівня тропонінів Т і І (і їх співвідношення), концентрації С-реактивного білка та швидкості осідання еритроцитів, динаміка NT-proBNP. При підозрі на аутоімунну природу міокардиту показано визначення антитіл до структур міокарда та провідні системи серця. Не рекомендовано рутинне визначення вірусного геному або антитіл до кардіотропного вірусу в сироватці крові.

- Рентгенографія органів грудної клітки, яка виявляє збільшення розмірів та зміну конфігурації серця зі згладженістю контурів та розвитком сферичності, ознаками венозного застою у легенях [16].

- Магнітно-резонансна томографія з метою виявлення елементів запалення. Для верифікації діагнозу необхідна наявність 2 із 3 критеріїв: 1) глобальне або регіональне посилення інтенсивності сигналу в T2-зважених зображеннях (що характеризує набряк); 2) підвищення глобального посилення та співвідношення інтенсивності сигналу від міокарда і скелетних м'язів на T1-зважених з бродіння (характеризує гіперемію); 3) наявність фокусу пізнього контрастного посилення (пізнього накопичення гадолінію) у T1-зважених зображеннях (характеризує фіброз).

До діагностичних тестів 2-го рівня належать ангіографія (показана для виключення аномалій коронарного кровотоку) та ендоміокардіальна біопсія («золотий стандарт» діагностики міокардиту), проведення якої, проте, не підтримується рутинною клінічною практикою (рекомендації ESC).

Враховуючи можливість розвитку ускладнень (перфорація серця, фатальні порушення ритму та провідності, тромбоемболії), проведення ендоміокардіальної біопсії рекомендовано для верифікації міокардиту (ідентифікації запальних клітинних інфільтратів або пошкодження кардіоміоцитів відповідно до Далаських критеріїв) та підтвердження/виключення вірусної природи захворювання за допомогою полімерізаційної ланцюгової реакції за такими показаннями:

- диференційний діагноз із найчастішими формами дилатаційної кардіоміопатії (ішемічної, антрациклінової, пов'язаної з хворобами накопичення та мітохондріальними дефектами);

- встановлення діагнозу у пацієнтів із вперше виниклої незрозумілої гострої (< 2 тиж) або підгострої (від 2 тиж до 3 міс) серцевої недостатності, рефрактерної до стандартної терапії протягом 1–2 тиж;
- встановлення діагнозу при розвитку гемодинамічної важливої аритмії (особливо шлуночкової тахікардії, що прогресує атріовентрикулярною блокадою 2–3-го ступеня);
- виключення некротизуючого еозинофільного (супутній висип, лихоманка, тромбоемболічні ускладнення та еозинофілія) та гігантоклітинного (рефрактерна серцева недостатність у поєднанні зі злоякісними порушеннями ритму у підлітків) міокардиту [17, 18].

Диференційний діагноз міокардиту необхідно проводити з такими патологіями:

- дилатаційна кардіоміопатія: вирішальне значення мають поступовий розвиток симптомів застійної серцевої недостатності, відсутність або мінімальні лабораторні ознаки запалення, відсутність ефекту від проти-запальної терапії;

- ревматичний міокардит: диференційна діагностика заснована на виключенні гострої ревматичної лихоманки, для якої типові зв'язок з перенесеною стрептококовою інфекцією, екстракардіальні прояви (анулярний висип, артрит/артралгії, мала хорея, ревматичні вузлики): для ревматичного міокардиту не характерні кардіомегалія та виражена серцева недостатність; типово залучення в процес ендокарда мітрального та аортального клапанів (з подальшим формуванням вад) і навіть перикарда; виявляються лабораторні маркери перенесеної стрептококової інфекції;

- неінфекційні кардіопатії новонароджених – велика гетерогенна група захворювань, яка представлена транзиторною ішемією міокарда новонароджених (постгіпоксичним синдромом дезадаптації серцево-судинної системи, асоційованим з неврологічними ознаками перенесеної перинатальної гіпоксії), гострим кардіопульмональним синдромом (гостре легеневе серце при респіраторному дистрес-синдромі), вродженими вадами серця з кардіомегалією, але без вираженої аускультативної симптоматики (аномальне відходження лівої коронарної артерії від легеневої артерії або синдром Бланда-Уайта-Гарланд, ізольована коарктація аорти, повна форма загального відкритого АВ-каналу, дефект між передсердною перегородкою, тотальний або частковий аномальний дренаж легеневих вен), а також генетичними та вродженими захворюваннями (хвороба Помпе, мітохондріальна патологія, уроджені міопатії та прогресуючі м'язові дистрофії; основним у діагностиці вродженої вади серця є електро- та ехокардіографічні дослідження, а також пульсоксиметрія на верхніх та нижніх кінцівках для виключення коарктації аорти);

- аритмогенна дисфункція міокарда з ознаками застійної серцевої недостатності та дилатації камер серця внаслідок хронічних тахіаритмій; відсутність явного зв'язку з перенесеною інфекцією, нормальні або

помірно підвищені рівні біохімічних маркерів пошкодження міокарда, поступова нормалізація фракції викиду та розмірів порожнин серця після відновлення синусового ритму свідчать на користь аритмогенного генезу кардіопатії;

- кардіоміопатія (міокардіодистрофія) вторинного генезу на тлі вегетативної, гормональної дисфункції, стресорного та фізичного перенапруження; головними відмінностями є відсутність кардіомегалії та серцевої недостатності, нормальні рівні біохімічних маркерів ушкодження міокарда та наявність відповідних порушень з боку інших органів та систем.

Лікування згідно з протоколом. Враховуються: етіологія, ступінь серцевої недостатності, наявність аритмій, розвиток аутоімунних процесів.

Рекомендації ведення пацієнтів. Протягом 3 років з моменту встановлення діагнозу або виписки зі стаціонару мають контролюватись самопочуття, загальний стан хворого, симптоми серцевої недостатності, ознаки ремоделювання міокарда, показники систолічної та діастолічної функції за даними ехокардіографії, порушення ритму та провідності за даними ЕКГ та холтерівського моніторування, кардіоспецифічні ферменти. Вакцинація обмежується протягом року після перенесеного гострого міокардиту, надалі проводиться вакцинація вбитими вакцинами відповідно до національного календаря, живими – за рішенням імунологічної комісії.

Література

1. Canter CE, Simpson KE. Diagnosis and treatment of myocarditis in children in the current era. *Circulation*. 2014;129(1):115–128. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001372.

2. Gore I, Saphir O. Myocarditis: a classification of 1402 cases. *Am Heart J*. 1947;34:827–830.

3. Vetter VL, Covington TM, Dugan NP, et al. Cardiovascular deaths in children: general overview from the National Center for the Review and Prevention of Child Deaths. *Am Heart J*. 2015;169(3):426–437. e23. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.11.014.

4. Li L, Zhang Y, Burke A, et al. Demographic, clinical and pathological features of sudden deaths due to myocarditis: results from a state-wide population-based autopsy study. *Forensic Sci Int*. 2017;272:81–86. DOI: 10.1016/j.forsciint.2016.

5. Masarone D, Valente F, Rubino M, et al. Pediatric heart failure: a practical guide to diagnosis and management. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(4):303–312. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.01.001.

6. Simpson K, Storch GA, Lee CK, Cunningham M, et al. Blood viral PCR frequently identifies cardiotropic viruses in pediatric patients with clinical myocarditis or recent onset dilated cardiomyopathy at time of presentation [abstract]. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 61: A312.

7. Терещенко СН. Диагностика и лечение миокардитов. Клинические рекомендации. Москва; 2019. 47 с. [Tereschenko SN. Diagnostika i lechenie miokarditov. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow; 2019. 47 p. (In Russ).]
8. Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, et al. Clinicopathologic description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(7):1617–1626
9. Vashist S, Singh GK. Acute myocarditis in children: current concepts and management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2009;11(5):383–391.
10. Durani Y, Egan M, Baffa J, et al. Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. *Am J Emerg Med.* 2009;27(8):942–947. DOI: 10.1016/j.ajem.2008.07.032.
11. Hasegawa-Tamba S, Sugi K, Gatate Y, et al. Successful bridgeto-recovery treat-ment in a young patient with fulminant eosinophilic myocarditis: roles of a percutaneous ventricular assist device and endomyocardial biopsy. *Case Rep Emerg Med.* 2019;2019:8236735. DOI: 10.1155/2019/8236735.
12. Chang YJ, Hsiao HJ, Hsia SH, et al. Analysis of clinical parameters and echocardiography as predictors of fatal pediatric myocarditis. *PLoS One.* 2019;14(3):e0214087. DOI: 10.1371/journal.pone.0214087.
13. Садькова ДИ. Принципы медикаментозной терапии миокардитов у детей. Вестник современной клинической медицины. 2013;6(3):54–60. [Sadykova DI. Principles of medical therapy of myocarditis in children. *Bulletin of contemporary clinical medicine.* 2013;6(3):54–60. (In Russ).]
14. Nakashima H, Katayama T, Ishizaki M, et al. Q wave and non-Q wave myocarditis with special reference to clinical significance. *Jpn Heart J.* 1998;39(6):763–774.
15. Dasgupta S, Iannucci G, Mao C et al. Myocarditis in the pediatric population: a review. *Congenit Heart Dis.* 2019;14(5):868–877. DOI: 10.1111/chd.12835.
16. Rodriguez-Gonzalez M, Sanchez-Codez MI, Lubian-Gutierrez M, Castellano-Martinez A. Clinical presentation and early predictors for poor outcomes in pediatric myocarditis: a retrospective study. *World J Clin Cases.* 2019;7(5):548–561. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i5.548.
17. Dasgupta S, Iannucci G, Mao C et al. Myocarditis in the pediatric population: a review. *Congenit Heart Dis.* 2019;14(5):868–877. DOI: 10.1111/chd.12835.
18. Cornicelli MD, Rigsby CK, Rychlik K, et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance native T1 and T2 mapping in pediatric patients with acute myocarditis. *J Cardiovasc Magnetic Res.* 2019;21(1):40. DOI: 10.1186/s12968-019-0550-7.

3.5. Синдром Маршала, або PFAPA-синдром

Батьки хлопчика (4 роки 2 міс) звернулися до педіатра зі скаргами на періодичні різкі підйоми температури, афтозний стоматит та збільшення шийних лімфатичних вузлів. Контакт із інфекційними хворими виключають. Із анамнезу життя відомо, що дитина народилася від першої вагітності, від перших нормальних пологів з масою тіла 3 100,0 г, довжиною при народженні 50 см, із оцінкою за шкалою Апгар 8–9 балів. Знаходився на грудному вигодовуванні до одного року. Догодовування було введено вчасно. Щеплення проведені вчасно відповідно до календаря профілактичних щеплень в Україні. Захворювання на першому році життя: ринофарингіт у 8 міс. Після 1 року у дитини діагностовано анемію середнього ступеня, отримував препарати заліза у краплях. Алергологічний та спадковий анамнез не обтяжливий.

Під час детального опитування батьки зазначали з 1 року і 7 міс періодичні (приблизно один раз на 30 днів) підйоми температури у дитини до 39 °С на тлі гарного самопочуття напередодні, збільшення лімфатичних вузлів шийної групи, білі плівки у роті (аналіз мазку на ВЛ – негативний, посів вмісту плівок – зросту не дав). Лікарі розцінювали симптоми у дитини як прояви вірусної інфекції, інколи з бактеріальними ускладненнями, однак призначене комплексне медикаментозне лікування було неефективним (противірусні препарати, антипіретики, антибіотики різних груп (пеніцилінового ряду, бета-лактамі препарати III покоління, макроліди). Стан нормалізувався самостійно на 5-й день. У період між атаками стан дитини був задовільний, скарг і порушень самопочуття батьки не відмічали.

З двох років дитина взята на облік щодо наявності рекурентних захворювань, обстежена ЛОР-лікарем, ревматологом. У висівах з піднебінних мигдаликів – *Staphylococcus aureus* (7×10^5), обстеження щодо наявності внутрішньоклітинної інфекції, гострофазові показники – отримані негативні результати. Регулярно проводилася санація піднебінних мигдаликів антисептичними розчинами, призначалися топічні фітопастилки, однак лікувальні заходи не впливали на частоту виникнення епізодів лихоманки, афтозного стоматиту та шийного лімфаденіту. За допомогою додаткових лабораторних та інструментальних методів обстеження системна патологія сполучної тканини та ревматичні захворювання були виключені.

Під час об'єктивного обстеження стан дитини середнього ступеня тяжкості. Дитина правильної статури, фізичний розвиток відповідав віковим показникам. Ознак гострого вірусного захворювання на момент огляду немає. При пальпації виявлено збільшення передніх та задніх груп лімфатичних вузлів, щільноеластичної консистенції, рухливі, трохи болючі при пальпації, за розмірами 1–3 см. Шкіра чиста, звичайного кольору, гаряча на дотик, температура тіла в пахвовій ямці 38,7 °С. На слизовій оболонці ротової порожнини білі афти, зернистість та почер-

воніння задньої стінки глотки, гіпертрофія піднебінних мигдаликів II ступеня. Носове дихання утруднене через набряк слизової оболонки. У легенях везикулярне дихання. Межі серця у вікових діапазонах. Тони серця гучні, прискорені, частота серцевих скорочень 110 за хвилину, систолічний шум на верхівці та V точці. Серцева діяльність ритмічна. Живіт м'який при пальпації, безболісний, печінка та селезінка не збільшені. В аналізі крові: нейтрофільний лейкоцитоз $15 \times 10^3/\text{л}$ з паличкоядерним зсувом (сегментоядерні нейтрофіли – 65 %, паличкоядерні – 10 %), ШОЕ – 20 мм/год); РФ, антистрептолізин-О, С-реактивний протеїн – негативні.

На основі вивчених скарг та анамнезу пацієнта був виставлений попередній діагноз – синдром Маршалла та прийняте рішення для внутрішньом'язової ін'єкції преднізолону в дозі 1,5 мг/кг маси тіла, що невдовзі (приблизно через 1 год) привело до зниження температури тіла та покращання самопочуття пацієнта. Рекомендована також обробка афт у ротовій порожнині 3 % розчином перекису водню, преднізолон per os протягом 3 днів. Під час огляду через 6 днів стан пацієнта був задовільний, без усіляких клінічних проявів, дитина активна. Було рекомендовано продовження прийому преднізолону в таблетках для зниження рецидивів захворювання. Дитина з батьками змінили місце проживання, але в телефонному режимі через 12 міс зазначили зменшення атак до 3 разів за останній рік.

Літературна довідка

Дані літератури та наведений клінічний випадок вказують на складність діагностики синдрому Маршалла, довготривале нераціональне медикаментозне лікування без клінічного ефекту. Тому лікарям багатьох спеціальностей потрібно пам'ятати про необхідність докладного опитування пацієнтів та батьків, приділяти увагу часу і періодичності виникнення описаних вище симптомів та їх комбінації, при підозрі на синдром Маршалла не боятися призначати з лікувальною та профілактичною метою глюкокортикостероїди (ГКС). Практичну та наукову зацікавленість в останні часи викликають аутозапальні захворювання або синдроми (АЗС). Цю групу патологій об'єднує схожа клінічна симптоматика у вигляді періодичної лихоманки, системного запалення та ряду інших клінічних синдромів. Одним із найпоширенішим представником цієї групи захворювань є PFAPA-синдром, або синдром Маршалла. PFAPA-синдром вважають АЗС із невідомою етіологією та не до кінця вивченим патогенезом [1].

Назва синдрому є абревіатурою його основних клінічних симптомів: periodic fever (періодична лихоманка), aphtous stomatitis (афтозний стоматит), pharyngitis (фарингіт) і cervical adenitis (шийний лімфаденіт) [2, 3].

Як причину розвитку розглядають генні мутації, сімейну спадковість, модифікуючу роль персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій. У патогенезі синдрому Маршалла відіграють роль генетично детерміновані реакції імунітету та нейтрофільного запалення, наявність імунної дисрегуляції [4].

На відміну від аутоімунних захворювань в запуску АЗС відіграють роль, головним чином, генетично детерміновані реакції імунітету та нейтрофільного запалення, а не механізми, пов'язані з антиген-індукованим синтезом антитіл або активацією Т-лімфоцитів [5, 6].

Частота захворюваності та поширеність даного стану в дитячій популяції невідомі. Патологія характерна для раннього дитячого віку. Проявляється вона періодичним виникненням атак лихоманки, афтозним стоматитом, фарингітом або тонзилітом та шийним лімфаденітом. Хворі не мають порушень самопочуття між епізодами, патогномонічних лабораторних змін, мають нормальні показники зросту та розвитку. Патологія виникає у дітей до 5 років, зникає у підлітковому віці, вважається доброякісною хворобою, лікувальними заходами при якій є введення глюкокортикоїдів. Патологія не має специфічних біологічних маркерів, тому діагноз встановлюється на підставі клінічних проявів, ретельного аналізу анамнезу та виключення інших можливих причин рецидиву лихоманки. Вважають, що PFAPA-синдром трапляється частіше, ніж діагностується, тому що незнання його клінічних ознак виключає своєчасну діагностику. У реальній практиці такі діти можуть багато років спостерігатися в групі з рекурентними захворюваннями та необґрунтовано отримувати масивну медикаментозну терапію.

Діагноз PFAPA-синдрому побудовано на клінічних критеріях, сформульованих Маршаллом [2]: періодичні епізоди лихоманки, що дебютують у віці до 5 років і повторюються з регулярними інтервалами від 26 до 30 днів; загальні симптоми порушення стану за відсутності ознак ГРВІ в поєднанні з одним із зазначених нижче симптомів: афтозний стоматит, шийний лімфаденіт, тонзиліт (фарингіт); позитивні лабораторні маркери гострого запалення (лейкоцитоз; збільшена швидкість осідання еритроцитів, високий рівень С-реактивного протеїну); швидка відповідь на кортикостероїдну терапію; повна відсутність симптомів захворювання між лихоманками; нормальні фізичний і нервово-психічний розвиток дитини; одужання до підліткового віку. Атаки лихоманки виникають раптово, майже завжди їх супроводжують прояви стоматиту, шийного лімфаденіту та тонзиліту. Можуть мати місце такі супутні симптоми, як біль у животі та суглобах, висип, головний біль, діарея [1, 3, 6].

Згодом були виділені ще дві особливості, необхідні для встановлення діагнозу синдрому Маршалла. Перша – це періодичність епізодів лихоманки з інтервалом менше 4 тиж та раптовим початком і швидким підвищенням температури до високих цифр ($> 39^{\circ}\text{C}$), яка зберігається понад 3–6 днів і не супроводжується респіраторними симптомами. Примітним є те, що навіть при температурі 40°C діти активні. Друга особливість – це відновлення нормального самопочуття, вікових фізичних показників дитини між епізодами [7].

На сучасному етапі специфічних діагностичних тестів для синдрому Маршалла немає, діагноз встановлюється на підставі скарг, клінічних проявів синдрому [5].

Найефективнішим способом лікування вважається застосування ГКС у момент атаки в дозі 1–2 мг/кг (за преднізолоном). Кортикостероїди не тільки переривають епізод ПФАРА-синдрому з високою ефективністю та інколи можуть скорочувати інтервали між приступами [8]. Синдром Маршалла вважають таким, що проходить без лікування. Спонтанне одужання настає до підліткового віку. Зростання та розвиток дітей – нормальні, без ускладнень та наслідків [3, 6, 9, 10].

Література

1. Marques DP, Rocha S, Manso M, Domingos R. (2019). Periodic Fever with Pharyngitis, Aphthous Stomatitis and Cervical Adenitis Syndrome: A rare cause of fever in adults. *Eur J Case Rep Intern Med.* 6:001041.

2. Batu ED. (2019). Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. *Rheumatol Int. Jun.* 39(6): 957–970. DOI: 10.1007/s00296-019-04257-0

3. Кузнецова СА, Зрячкин НИ, Царева ЮА, Елизарова ТВ, Захарова ГР. (2018). ПФАРА-синдром: современная парадигма и описание клинического случая. *Альманах клинической медицины.* 46(2):184–193. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-2-184-193>

4. Perko D, Debeljak M, Toplak N et al. (2015). Clinical features and genetic background periodic fever syndrome of the aphthous stomatitis with, pharyngitis, and adenitis: a single center longitudinal study of 81 patients. *Mediators Inflamm.* 293417.

5. GattornояМ, Hofer M, Federici S et al. (2019). Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 78: 1025–1032.

6. Майданник ВГ. (2013). Современные аспекты синдрома периодической лихорадки с афтозным стоматитом, фарингитом и шейным лимфаденитом (Синдром Маршалла) у детей. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. Россия.* 3(3): 63–74.

7. Kastner DL, Aksentjevich I, Goldbach-Mansky R. (2010). Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell.* 140(6): 784–790. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.002

8. Long SS. (1999). Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) – What it isn't. What is it? *J Pediatr.* 135: 98–101.

9. Alam F, Hammoudeh M. (2018). An underlooked cause of periodic fever (PFAPA) in an adult patient with no response to tonsillectomy. *Case Rep Rheumatol.* 6580835.

10. Batu ED, Batu HB. (2019). Recurrence of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome after tonsillectomy: case-based review. *Rheumatol Int. Jun.* 39(6): 1099–1105. DOI: 10.1007/s00296-019-04310-y

3.6. Синдром Денді-Вокера

Хлопчик А. (11 міс) потрапив до кардіохірургічного стаціонару зі скаргами батьків на задишку в стані спокою, тривале занепокоєння після годування, постійно холодні нижні кінцівки, збільшення голови в об'ємі. З анамнезу життя відомо, що дитина від першої вагітності, що протікала на тлі внутрішньоклітинної герпетичної інфекції, загрози переривання у 6–7 тиж, від перших пологів у строк 39 тиж. Маса при народженні – 3 100,0 г, довжина тіла – 50 см, оцінка за шкалою Апгар – 7–8 балів. На грудному вигодовуванні дитина перебувала до 4 міс. З анамнезу захворювання відомо, що порушення стану здоров'я мати дитини відмічає з 6 міс. Незважаючи на свій вік, дитина самостійно не сиділа, не намагалася вставати на ноги, зуби прорізувалися із запізненням. При об'єктивному огляді: правильної статури, шкірні покриви та слизові чисті, бліді, зубів – 3, нижні кінцівки холодні на дотик. Самостійно не сидить, голова збільшена у розмірі, виражена підшкірна венозна сітка, горизонтальний ністагм. Частота дихальних рухів у спокої – 36 за хвилину. Серцеві тони ритмічні, систолічний шум над усією ділянкою серця з проведенням на спину та між лопаток, частота серцевих скорочень – 110 за хвилину. Артеріальний тиск на руках – 120/80 мм рт. ст., на ногах – не визначається. Дитині проведено ультразвукове дослідження серця (доплер-ЕхоКГ), головного мозку (УЗД), органів черевної порожнини. УЗД головного мозку – ехогенність тканин головного мозку не змінена, мозочок гіпоплазований, задня черепна ямка виконана, рельєф борозн звичайний, судинна пульсація задовільна; доплер-ЕхоКГ – різка коарктація аорти в типовому місці з градієнтом на низхідній аорті 90 мм рт. ст., гіпертрофія лівого шлуночка. Скоротлива здатність лівого шлуночка знижена (ФВ 55 %).

Дитині виставлено діагноз: Вроджена вада серця – коарктація аорти. Вроджена вада центральної нервової системи: синдром Денді-Вокера: зовнішньо-внутрішня гідроцефалія, гіпоплазія мозочка, нижній спастичний тетрапарез, затримка психомоторного розвитку. Пацієнту виконана рентгенендоваскулярна дилатація коарктації, післяопераційний градієнт на низхідній аорті 38 мм рт. ст., результат визнаний задовільним. Дитина постійно знаходилася під наглядом кардіолога, невролога, регулярно проводився ультразвуковий контроль. У віці 9 років під час проведення чергового доплер-ЕхоКГ-обстеження констатована рекоарктація з градієнтом тиску на низхідній аорті 73 мм рт. ст., кінкінг дуги аорти, парашутоподібний мітральний клапан з мінімальною мітральною недостатністю. При цьому при пальпації пульсу на стегнових артеріях – різке його ослаблення. Дитині виконане хірургічне втручання у вигляді накладання анастомозу «кінець у кінець». Післяопераційний період

протікав із судомним синдромом. Виписаний у задовільному стані під спостереження кардіолога, невролога, педіатра.

Літературна довідка

Синдром Денді-Вокера – аномалія розвитку мозочка та оточуючих його лікворних просторів [1, 2]. Це генетично обумовлений синдром з частотою 1:30 000 новонароджених, переважно зустрічається у жінок. Є різновидом синдрому Арнольда-Кіарі [3].

Синдром Денді-Вокера проявляється розширенням четвертого шлуночка з формуванням лікворної кісти задньої черепної ямки, недорозвиненням або відсутністю черв'яка мозочка в поєднанні з гіпертензійною гідроцефалією різного ступеня тяжкості [4].

Клінічні прояви синдрому Денді-Вокера можуть бути як поступовими, так і мати швидкий розвиток. У постнатальному періоді спостерігають затримку моторного розвитку дитини та прогресуюче розширення черепа, в більш старшому віці захворювання проявляється симптомами внутрішньочерепної гіпертензії (дратівливість, нудота, судомний синдром, порушення зору тощо), а також мозочковою симптоматикою (статична атаксія, порушення координації рухів, ністагм) [3, 5].

Крім цього, відзначають симптоми ураження черепних нервів, витончення і виступання кісток задньої черепної ямки [4].

Синдром Денді-Вокера часто поєднується з недорозвиненням мозолистого тіла, вродженими вадами серця, лицьової частини черепа, пальців [1, 3, 5].

Коарктація аорти – вроджене звуження аорти біля її перешийка. Найчастіше коарктація виступає в поєднанні з аномаліями інших органів та систем, що ускладнює перебіг захворювання та впливає на вибір методу хірургічного лікування. Клінічними симптомами коарктації аорти є артеріальна гіпертензія, послаблення або відсутність пульсації на стегнових артеріях, гіпертрофія лівого шлуночка.

Коарктація аорти в більшості випадків поєднується з вадами розвитку не тільки серцево-судинної, але й інших систем. Комбінація декількох аномалій може ускладнювати перебіг захворювання, впливати на вибір методу хірургічної корекції, сприяти розвитку післяопераційних ускладнень тощо. Пацієнти з коарктацією аорти повинні проходити ретельне передопераційне обстеження та мати постійне кваліфіковане медичне спостереження у післяопераційному періоді.

Література

1. Бочков НП. Наследственные болезни (национальное руководство). Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 128–145
2. Klein O, Pierre-Kahn A, Boddaert N, et al. Dandy-Walker malformation prenatal diagnosis and prognosis. *Child. Neur. Syst.* 2003;19:484–489.
3. McClelland S3, Ukwuoma OI, Lunos S, Okuyemi KS. The natural his-tory of Dandy-Walker syndrome in the United States: A population-based analysis. *J Neurosci Rural Pract.* 2015;6(1):23–6. DOI: 10.4103/0976-3147.143185. [PubMed: 25552847]
4. Akiyama S, Madan N, Graham G, Samura O, Kitano R, Yun HJ, Craig A, Nakamura T, Hozawa A, Grant E, Im K, Tarui T. Regional brain development in fetuses with Dandy-Walker malformation: A volumetric fetal brain magnetic resonance imaging study. *PLoS One.* 2022 Feb 24;17(2):e0263535. DOI: 10.1371/journal.pone.0263535. PMID: 35202430; PMCID: PMC8870580.
5. Santoro M, Coi A, Barisic I, Garne E, Addor MC, Bergman JEH, et al. Epidemiology of Dandy-Walker Malformation in Europe: A EUROCAT Population-Based Registry Study. *Neuroepidemiology.* 2019;53(3–4):169–79. Epub 2019/07/16. DOI: 10.1159/000501238

Розділ 4 СКЛАДНИЙ ПАЦІЄНТ В ПРАКТИЦІ НЕОНАТОЛОГА

4.1. Недосконалий остеогенез III типу

Дитина народилася від третьої бажаної вагітності, яка протікала на тлі загрози переривання вагітності у терміні гестації 8 та 14 тиж, дифузного нетоксичного зобу IA ступеня, простого плоского таза, маловоддя; третіх пологів природним шляхом у 38 тиж гестації. Відмічено вилиття невеликої кількості навколоплідних вод; безводний проміжок склав 15 год.

Перша та друга вагітності завершилася народженням здорових дітей у фізіологічному терміні гестації. Спадковий анамнез по лінії матері та батька обтяжений онкопатологією.

Результати скринінгового антенатального УЗ-обстеження плода у терміні гестації 33–34 тиж показали, що за довжиною кінцівок плід відповідає 25 тиж; інших відхилень в обстеженні плода не встановлено. Також діагностовано маловоддя та обвиття пуповиною. Запідозрено вроджену ваду розвитку опорно-рухового апарату плода: ателостеогенез, який необхідно диференціювати з кампомелічною дисплазією.

Маса тіла дитини при народженні склала 2 300 г, довжина тіла – 43 см, обвід голови – 31 см, обвід грудної клітини – 29 см. Оцінка за шкалою Апгар наприкінці першої хвилини життя – 6 балів, п'ятої хвилини – 7 балів. При народженні та впродовж раннього неонатального періоду стан дитини розцінений як середньої тяжкості внаслідок дихальних розладів помірного ступеня, неврологічної симптоматики у вигляді синдрому пригнічення та вегетовісцеральних розладів на тлі малого розміру до терміну гестації та вродженої патології опорно-рухової системи.

Фенотипово виявлено вроджену карликовість з короткими кінцівками, малі розміри хрящового черепа, гіпертелоризм, втиснуте перенісся, мікрогнатію та запідозрено кампомелічну дисплазію.

Після народження проведено рентгенологічне обстеження, яке допомогло встановити переломи плечових кісток.

Під час перебування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених акушерського стаціонару дитина виходжувалася в умовах відкритої реанімаційної системи з дотриманням правил охоронного режиму, отримувала вентиляційну підтримку у режимі nPPV/nCPAP з корекцією параметрів, часткове парентеральне харчування, зондове ентеральне харчування, антибіотикотерапію та фармакологічне/нефармакологічне знеболення. Консультована лікарем-генетиком, неврологом, ортопедом.

На основі даних генетичного, клінічного та інструментального обстеження дитини було встановлено попередній клінічний діагноз: остеогенез недосконалий, а батькам запропоновано молекулярно-генетичне дослідження. Результати останнього виявили мутацію c.2533G > A (p.Gly845Arg) гена COL1A1.

Молекулярно-генетичне дослідження членів родини (мати, батько та дві доньки) не виявило патологічного алеля, діагностованого у пробанда, тобто народження дитини зі спадковою патологією опорно-рухового апарату сталося в результаті нової мутації. Після всебічного обстеження дівчинці було встановлено діагноз: незавершений остеогенез, тип III.

Родині надані рекомендації щодо допологової діагностики захворювання у разі настання наступної вагітності.

Обговорення. Недосконалий остеогенез (НО) – захворювання, яке характеризується спадковою дисплазією сполучної тканини та клінічно проявляється у вигляді надмірної ламкості кісток та деформації кінцівок. Загальна частота НО становить 1:10 000–20 000 живонароджених, частота I типу – 1:30 000, частота II типу – 1:60 000, сумарна частота трьох вроджених форм (II, III, IV типи) – 1:20 000. Однак при легкому перебігу хвороба часто залишається не діагностованою в силу слабкої вираженості клінічних проявів. Вік маніфестації залежить від ступеня тяжкості перебігу, у тяжких випадках – маніфестує внутрішньоутробно [1, 2, 7, 8, 9, 12].

За даними літератури, синтез та дозрівання колагену починається в ядрі клітини та завершується в міжклітинному матриксі. Колаген I типу – гетеротример, який складається з двох pro- $\alpha 1(I)$ - та одного pro- $\alpha 2(I)$ -поліпептидних ланцюгів. Після трансляції pro- $\alpha 1$ - та pro- $\alpha 2$ -ланцюги переносяться в ендоплазматичний ретикулум, де ініціюється процес утворення потрійної спіралі проколагену I типу. В процесі спіралізації необхідна присутність післятрансляційних білків (CRTAP, СuPB, P3H1). Наявність мутації в генах CRTAP, LEPRE1, PPIB, які кодують дані білки, призводить до розвитку захворювання. Після транспорту проколагену I типу в комплекс Гольджі та наступного екзоцитозу в екстрацелюлярний матрикс, відщеплення C- та N-пропептидів утворюється колаген I типу. Наявність ковалентних зв'язків між колагенами I типу сприяє утворенню множинних колагенових фібрил, які формують колагенові фібри – найбільш важливий протеїн органічної частини кісткової тканини [4, 7].

На даний момент встановлено основний аутосомно-домінантний шлях успадкування, аутосомно-рецесивні та X-зчеплені форми, а також описані спорадичні випадки хвороби, мутації de novo та сімейний мозаїцизм. У 85 % випадків мутації виникають в генах COL1A1 та COL1A2, що призводить до кількісних та якісних змін синтезу колагену I типу. Кількісні дефекти обумовлені формуванням нульового алеля, при якому структура колагену не змінюється, а його кількість знижується вдвічі, перебіг захворювання в цьому випадку легкий. З якісних дефектів найбільш поширений тип мутації пов'язаний із заміною гліцину на амінокислоту більшого розміру в одному з α -ланцюгів, які входять до складу потрійної спіралі колагену, що призводить до порушення процесу формування потрійного ланцюга та структурних змін молекули проколагену I типу [1, 2, 7, 9].

В інших випадках захворювання розвивається в результаті мутації в генах білків, які приймають участь в посттрансляційній модифікації, приєднанні шаперону, фолдингу та зшиванні колагену. У хворих на НО також виявлені зміни в процесі формування кісткової тканини, які пов'язані не з колагеном, а з порушенням мінералізації кістки, диференціювання та функціонування остеобластів. Це покращило розуміння клітинного та біологічного патогенезу розвитку НО [7].

В результаті біосинтезу дефектного колагену у пацієнтів з НО формування кісткового матриксу порушується. При цьому змінюється баланс між резорбцією та формуванням кістки в бік переважання резорбції. У дитини з НО, яка росте, тонка кістка з порушеною трабекулярною структурою, тонким кірковим шаром та високим рівнем ремоделювання, що зумовлює надзвичайно високий ризик переломів. В результаті мутацій змінений α -ланцюг повільніше проходить процес фолдингу, у зв'язку із чим ферменти, які здійснюють післятрансляційну модифікацію, триваліше взаємодіють з α -ланцюгом та порушують його структуру. Ці зміни ведуть до порушення екзоцитозу та зшивання молекул колагену у фібрили, що може призводити до включення механізму апоптозу. В результаті цих змін порушується архітектоніка кісткової тканини. Найбільш легкі та поширені форми НО обумовлені передчасною зупинкою кодонів або дефектом, який виникає при сплайсингу РНК, що призводить до порушення остеобластами біосинтезу I типу колагену. У пацієнтів з важкими формами пришвидшуються процеси ремоделювання кістки [4, 7].

На сьогодні відомо 20 генів, мутації в яких призводять до НО. Порушення післятрансляційної модифікації колагену, дефект гідроксилування викликають гени CRAPT, LEPRE1, PPIB; порушення формування кісткової тканини та мінералізації – IFITM5, SERPINF1; дефект відщеплення термінального пропептиду – BMP1; порушення взаємодії з шаперонами та зшивання колагену – SERPINH1, FKBP10, PLOD2, порушення диференціювання та функціонування остеобластів – SP7, TMEM38B, WNT1, CREB3L1, SPARC, MBNPS2 [1, 4, 9].

Перша класифікація була запропонована D.O. Sillence (1978), доповнена M. Ramachandran та базується на даних клінічного та рентгенологічного обстеження пацієнта і виокремлює 4 основних типи захворювання з переважно АД-типом успадкування. На даний момент класифікація D.O. Sillence частіше використовується в клінічній практиці. У 2009 р. оригінальна класифікація була доповнена F.H. Glorieux ще чотирма типами НО (V – з АД-типом та VI, VII, VIII – з АР-типом успадкування, які не пов'язані з патологією колагену типу I). Однак застосування цієї класифікації в рутинній клінічній практиці утруднене через відсутність яскравих відмінностей нових типів від класичних чотирьох типів [1, 7, 11].

У 2009 р. на засіданні Міжнародного комітету номенклатури конституційних порушень скелету (INCDS) запропоновано розподілити типи НО на 5 груп: 1. Порушення синтезу та структури колагену. 2. Порушення мінералізації кістки. 3. Порушення післятрансляційної модифікації колагену. 4. Порушення дозрівання колагену та приєднання шаперону. 5. Порушення диференціації та дозрівання остеобластів.

Усі мутації, які в майбутньому збільшать генетичну гетерогенність захворювання, будуть розподілені як підтипи фенотипових груп. На довершення до даної класифікації була приєднана велика група синдромів, які також супроводжуються зниженою мінеральною щільністю кісток та мають перехресну клінічну картину з НО. Характеристика фенотипів у відповідності з новою класифікацією описана в публікації F.S. Van Dijk та D.O. Sillence. Повна версія класифікації опублікована в *Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders* у 2015 р. [5]. Значний генетичний та фенотиповий поліморфізм НО, відсутність генотипово-фенотипової кореляції, подібність клінічних проявів, складність діагностики вказують на необхідність застосування технологій секвенування нового покоління.

НО I типу є найлегшою та найпоширенішою формою захворювання. У пацієнтів виробляється колаген нормальної якості, але у невеликих кількостях. Переломи виникають постнатально, частота переломів знижується або навіть припиняється після періоду статевого дозрівання. Ризик переломів при НО I типу зростає після настання менопаузи в жінок та після 60-річного віку в чоловіків. Пацієнти з I типом НО мають голубі склери, підвищену схильність до крововиливів, може реєструватися зниження слуху або гіпермобільний синдром, спостерігається незначна затримка росту та легкі деформації довгих трубчастих кісток. На підставі наявності або відсутності недосконалого дентиногенезу виділяють НО підтипів А і В [1].

НО II типу – найбільш важка форма захворювання, яка супроводжується високою частотою перинатальної смертності. У більшості випадків діти помирають впродовж 1-го року життя з причини дихальної недостатності або внутрішньоочерепного крововиливу. Такі діти часто народжуються із затримкою внутрішньоутробного розвитку та раніше фізіологічного терміну гестації. З часом формуються тяжкі деформації кінцівок, на рентгенограмах довгі трубчасті кістки мають виражений остеопороз, ознаки внутрішньоутробно перенесених переломів та аномального моделювання. Ріст дітей із НО II типу невисокий. Череп із вираженою сповільненою мінералізацією та широкими тім'ячками. Склери сіро-голубі. Кістки складаються в основному з кісткової тканини без гаверсових каналів або з безладним розташуванням пластинок. Колаген недостатньої кількості або якості [1, 10].

НО III типу відомий як прогресуючий деформуєчий варіант. Дентиногенез недосконалий. Можливі проблеми з диханням. Рання втрата

волосся. Більшість хворих із III типом НО в дитинстві мають тяжку форму дисплазії кісток. Вони мають надзвичайно крихкі кістки, у них реєструють до сотні переломів впродовж усього життя. Довгі трубчасті кістки легко деформуються від нормального напруження м'язів та внаслідок перенесених переломів, мають виражену затримку росту, майже в усіх пацієнтів розвивається сколіоз. Рентгенологічно – широкі метафізи, нашарування за типом «попкорну» в зонах росту на додаток до остеопорозу. Колаген недостатньої якості [1].

НО IV типу є дуже тяжкою формою. Діагноз можна встановити при народженні або у шкільному віці. Колір склер може бути різним. Рання втрата волосся. Недосконалий дентиногенез. Ці діти часто мають декілька переломів на рік та викривлення довгих трубчастих кісток. Частота переломів може зменшуватися або їх може навіть не бути після пубертатного періоду. Загалом усі пацієнти із IV типом НО мають низький остаточний зріст. Багато хто з цих пацієнтів реагує на терапію гормоном росту та може значно підрости. При рентгенографії кісток реєструється остеопороз та легкі порушення моделювання. Багато пацієнтів мають вертебральні компресійні переломи та сколіоз. Завдяки постійній реабілітації та ортопедичній корекції ці хворі можуть пересуватися без сторонньої допомоги. Колаген невисокої якості [1].

НО II та III типів може бути діагностований пренатально за допомогою УЗ-дослідження, оскільки плоди з даною патологією зазвичай мають внутрішньоутробні переломи. Захворювання підтверджується антенатальними лабораторними дослідженнями шляхом біопсії ворсин хоріону з культивуванням клітин, які демонструють наявність продукції аномального колагену I типу у вигляді посттрансляційної супермодифікації проколагену на електрофорезі, або ворсин хоріону/амніоцентезу з метою отримання фетальної ДНК для молекулярного аналізу генів, що беруть участь в розвитку НО. Пренатальна або доімплантаційна генетична діагностика з можливістю переривання вагітності або виключення імплантації ембріона, який несе патогенну мутацію, можлива у випадку виявлення вже відомих патологічних варіантів мутацій генів [1].

Постнатальна діагностика НО ґрунтується на даних, отриманих при зборі анамнестичних повідомлень, клінічних проявах та результатах оглядової рентгенографії (остеопенія, остеопороз, переломи, деформації довгих трубчастих кісток, додаткові кістки черепа), остеоденситометрії (оцінка мінеральної щільності кісткової тканини), результатах дослідження слуху та зубів, даних лабораторної діагностики (визначення сироваткової концентрації вітаміну D, кальцію, фосфору, паратгормону та лужної фосфатази) та специфічних біохімічних показників обміну кісткової тканини. При первинному діагностичному пошуку важливо виключити метаболічні причини остеопорозу та переломів [3, 7, 11].

Для полегшення діагностики виведені найбільш характерні особливості НО: спадковий анамнез або рецидивуючі переломи; ідіопатичні переломи та/або кісткові мозолі; невисокий зріст; голубі склери; недосконалий дентиногенез; прогресуюча втрата слуху; слабкість зв'язок; «риб'ячі» хребці, як наслідок компресійних переломів хребта (переважно у пацієнтів дорослого віку); вормієві (додаткові) кістки в ділянці швів черепа (до 4–6 мм) в діаметрі; ацетабулярні протрузії; низька щільність кісткової тканини (рентгенологічно, денситометрія). Ключовим діагностичним моментом НО є узагальнення характеру дефектів сполучної тканини, що можуть бути в різноманітних комбінаціях, зокрема, вади обличчя (трикутна або сплюснена форма черепа, голубі склери, опаловий колір зубів), макроцефалія, деформація грудної клітки (бочкоподібна або воронкоподібна), гіпермобільність суглобів, морфологічні зміни хребців, затримка росту [1, 8, 11].

Міжнародним фондом остеопорозу рекомендовано використання еталонних маркерів кісткового обміну у всіх клінічних дослідженнях, а саме маркерів резорбції кісткової тканини (С-термінальний телопептид колагену І типу, СРТ) та кісткоутворення (N-пропептид проколагену І типу, РІNP).

Генетичне дослідження застосовують для діагностики легких форм НО та при відсутності характерних фенотипових ознак. Визначення типу НО важливе для оцінки важкості перебігу захворювання, прогнозування ускладнень хірургічного лікування та вибору найбільш ефективного медикаментозного лікування. Аналіз геному осіб, що страждають на НО, або їх родичів дозволяє визначити можливість виникнення НО у їх дитини. За допомогою next generation sequencing (NGS) можна проаналізувати цілий екзом, використовуючи панелі з відомими генами, що відповідають за НО [1, 7, 12].

Диференційна діагностика спадкових захворювань сполучної тканини утруднена у зв'язку з вираженим клінічним поліморфізмом та подібністю клінічних проявів при різних хворобах даної групи. Точний діагноз може бути встановлений на підставі молекулярно-генетичного дослідження, що в свою чергу дозволить своєчасно здійснити вибір тактики ведення пацієнта. Диференційну діагностику проводять з іншими дисплазіями сполучної тканини (синдром Брука, синдром Карпентера, гіпофосфатазією, синдромом Елерса-Данлоса, синдромом остеопорозу – псевдоглоїми, ідіопатичним ювенільним остеопорозом тощо) [11].

Лікування пацієнтів з НО є симптоматичним і залежить від ступеня тяжкості перебігу. Мета лікування – зниження частоти переломів, підвищення мобільності та самостійності, зменшення больового синдрому, своєчасне виявлення та контроль позаскелетних проявів та профілактики побічних ефектів медикаментозної терапії. Пацієнти з НО потребують командного мультидисциплінарного підходу із залученням лікаря-педіатра,

ендокринолога, реабілітолога, травматолога-ортопеда, генетика, стоматолога, сурдолога, психолога та соціального працівника тощо [1, 7, 9, 12].

Впродовж багатьох років (з 1987 р.) основним методом терапії є застосування біфосфонатів, оцінку динаміки лікування якими проводять виходячи з клінічних та анамнестичних даних, результатів рентгенденситометрії [6]. На даний момент проходять клінічні випробування інгібітори RANKL, остеонаболічні препарати, у тому числі аналоги людського паратиреоїдного гормону, інгібітори склеростину, інгібітори TGF та ін. Основною ідеєю замісної клітинної терапії є трансплантація кісткового мозку або мезенхімальних стовбурових клітин з метою отримання пулу клітин, які здатні продукувати колаген. Завданням хірургічного лікування є своєчасний та ефективний остеосинтез переломів, корекція деформацій довгих кісток та сколіозів. Спостереження за перебігом хвороби проводиться за допомогою радіологічних методів. Реабілітаційна терапія полягає у відновленні рухової активності пацієнтів після переломів та операцій, що є основою для максимальної фізичної активності хворих із НО. Фізіотерапія повинна починатися в ранньому дитинстві та включати аеробні заняття, вправи, що сприяють зміцненню м'язів, протектори при пересуванні. Вправи для збільшення м'язової сили (ізотонічні та антигравітаційні, аеробні заняття) виконують між ортопедичними втручаннями. Також слід заохочувати пацієнтів плавати в басейні. Діти та їх батьки потребують психологічної підтримки для соціальної адаптації, а також при навчанні ходити після корекції та остеосинтезу переломів. Корекцію вторинних захворювань при НО, зокрема втрати слуху, базиллярної інвагінації, проводять у спеціалізованих закладах згідно з розробленими спеціалізованими координованими програмами [1, 7, 9].

Висновки. 1. Значний генетичний та фенотиповий поліморфізм НО, відсутність генотипово-фенотипової кореляції, подібність клінічних проявів, складність діагностики вказують на необхідність застосування технологій секвенування нового покоління. 2. На даний момент не існує стандартів надання допомоги хворим з НО, а кожен пацієнт потребує індивідуального підходу при виборі медикаментозної терапії та плануванні хірургічного лікування. 3. Необхідні подальші дослідження, які повинні зосередитися на ефективності тривалого лікування та його впливу на ризик переломів у великих когортах пацієнтів із різним типом НО.

Клінічний випадок опубліковано: Lastivka IV, Antsupova VV, Babintseva AG, et al. A clinical case of osteogenesis imperfect type III, determined by *COL1A1* (p.Gly845Arg) gene mutation in a newborn girl. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2022;1(43):67-71. Doi: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.12

Література

1. Бурцев МЕ, Фролов АВ, Логвинов АН, Ильин ДО, Королев АВ. Современный подход к диагностике и лечению детей с несовершенным остеогенезом. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2019;7(2):87–102.
2. Яхьева ГТ, Намазова-Баранова ЛС, Маргиева ТВ, Журкова НВ. Молекулярно-генетические основы наследственных заболеваний соединительной ткани, сопровождающиеся частыми переломами. Вопросы современной педиатрии. 2016;15(2):175–178.
3. Bayram S, Mert L, Anarat FB, Chodza M, Ergin ÖN. A newborn with multiple fractures in osteogenesis imperfecta: a case report. Journal of Orthopaedic Case Reports. 2018;8(3):71–3. DOI: 10.13107/jocr.2250-0685.1116
4. Bini L, Schwartz D, Carnemolla C, Besio R, Garibaldi N, Sanchez J.-C, Forlino A, Bianchi L. Intracellular and Extracellular Markers of Lethality in Osteogenesis Imperfecta: A Quantitative Proteomic Approach. Int. J. Mol. Sci. 2021;22:429. <https://doi.org/10.3390/ijms22010429>
5. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. Am J Med Genet A. 2015;167A(12):2869–2892. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37365>
6. Bregou B, Aubry-Rozier B, Bonafé L, Laurent-Applegate L, Pioletti D, Zambelli P. Osteogenesis imperfecta: From diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives. Swiss Med Wkly. 2016;146:w14322. DOI: 10.4414/smw.2016.14322.
7. Deguchi M, Tsuji S, Katsura D, Kasahara K, Kimura F, Murakami T. Current Overview of Osteogenesis Imperfecta. Medicina (Kaunas). 2021;57(5):464. DOI: 10.3390/medicina57050464.
8. Folkestad L. Mortality and morbidity in patients with osteogenesis imperfecta in Denmark. Dan Med J. 2018;65(4):B5454.
9. Harrington J, Sochett E, Howard A. Update on the evaluation and treatment of osteogenesis imperfecta. Pediatr Clin North Am. 2014;61(6):1243–57. DOI: 10.1016/j.pcl.2014.08.010
10. Osteogenesis imperfecta, Type II; O12. Available from <https://omim.org/entry/166210>
11. Sam JE, Dharmalingam M. Osteogenesis Imperfecta. Indian J Endocrinol Metab. 2017;21(6):903–908. DOI:10.4103/ijem.IJEM_220_17.
12. Zhytnik L, Simm K, Salumets A, Peters M, Märtson A, Maasalu K. Reproductive options for families at risk of Osteogenesis Imperfecta: a review. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):128. DOI: 10.1186/s13023-020-01404-w.

4.2. Центральний гіповентиляційний синдром – «синдром прокляття Ундіні»

Дитина народилась від перших пологів, першої вагітності, термін пологів – 40 тиж. Перебіг вагітності: анемія. Сечосольовий діатез. Багатоводдя у 32 тиж вагітності. Загроза переривання вагітності в 10, 12, 15 тиж. Безсимптомна бактеріурія. Перебіг пологів: в потиличному передлежанні. Затяжний 2-й період пологів, слабкість потужного періоду. Родопідсилення окситоцином. Дистрес плода у 2 періоді пологів. Епізіотомія, епізіорафія. Маса тіла при народженні – 3 500 г. Зріст – 53 см. Окружність голови – 35 см. Окружність грудної клітки – 34 см. Апгар – 6/7 балів. Стан дитини після народження: середнього ступеня важкості внаслідок дихальної недостатності (ДН) II ст. Реанімаційні заходи в пологовій залі: тактильна стимуляція, санація верхніх дихальних шляхів (ВДШ), штучна вентиляція легень (ШВЛ) мішком Амбу – 2 хв з FiO2 21 %. З пологової зали дитина переведена до відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВАІТН) пологового будинку, через 1 год розпочато респіраторну підтримку в режимі nCPAP. Протягом наступних 10 год стан дитини стабільний. Через 10 год стан дитини з негативною динамікою внаслідок ДН I–III ст., крововтрати (шлунково-кишкова кровотеча – ШКК). Виконана інтубація трахеї, розпочато ШВЛ. Дитина переведена до ВАІТН дитячої лікарні. Стан дитини при госпіталізації тяжкий, обумовлений ДН, перебігом інфекційного процесу, геморагічним синдромом (ШКК); з ТБД санується незначна кількість «старої крові».

Нижче наведена динаміка загальних аналізів крові, сечі, біохімічних, бактеріологічних досліджень за час перебування дитини у ВАІТН дитячої лікарні.

Таблиця 4.2.1

ЗАК в динаміці

Дата	Hb	Ht	Er	Tr	Leu	Міелоцити	Мета-міелоцити	П/я	С/я	Еоз.	Баз.	Лімф.	Моноцит.
16.11	175	0,53	5,31	427	27,0			2	74	0	0	11	13
02.12	132	0,39	4,02	435	18,3			1	61	6	0	25	7
12.12	98	0,28	3,32	457	9,3			1	32	8	0	51	8
16.12	162	0,41	5,07	465	11,7			2	45	2	1	43	7
22.12	147	0,38	5,0	394	9,5	1	1	1	30	5	0	53	9
29.12	138	0,39	4,43	452	11,2			1	32	7	0	50	10
13.01	111	0,3	3,42	421	12,9			2	42	7	0	46	3
16.01	113	0,33	3,76	525	12,4			3	46	10	1	35	5
20.01	102	0,31	3,53	691	15,4			9	45	5	0	38	3
25.01	81	0,23	2,78	641	12,1			5	47	2	0	40	6
27.01	132	0,41	4,57	498	10,9			1	55	6	0	31	7

Таблиця 4.2.2

Біохімічний аналіз крові в динаміці

Дата	Глюкоза	Na+	K+	Ca ⁺	Cl-	Білірубін мкмоль/л		АлТ МО/л	АсТ МО/л	Заг. білок	Сечовина	Креатинін	Лактат	СРБ
						Заг.	Прям.							
16.11		140	4,9	1,3		20	3			43				
30.11	3,9	136	4,2	1,23	102								1,3	-
06.12	2,5	137	4,4	1,29		12		22	19	49	4,4	43		
04.01	7,3		4,0	1,41		12	1	129	77	54,7	2,0	35	1,6	
09.01	3,0	135	3,4	1,12	99								1,6	
12.01								56	49					
14.01	4,4	138	4,0	1,22	107								0,9	
24.01	6,4	137	4,2	1,33				108	98	53	1,8	24		

Таблиця 4.2.3

Бактеріологічні дослідження в динаміці

Мікробіологія	Дата	Середовище	Культура
	10.11	Пуп	St. Epidermidis
	10.11	Кров	St. Epidermidis
	18.11	Мокротиння	Ps. Aeruginosa рясно
	22.11	Ліквор	Ріст мікрофлори відсутній
	26.11	Мокротиння	Ps. Aeruginosa рясно
	03.12	Мокротиння	Ps. Aeruginosa, Candida albicans
	04.12	Кров	Ріст мікрофлори відсутній
	12.12	Мокротиння	Ps. Aeruginosa рясно 8*104
	15.12	Мокротиння	Ps. Aeruginosa рясно 5*101
	16.12	Мокротиння	Ps. Aeruginosa рясно 5*101
	24.12	ЦВК (підключичний)	Ріст мікрофлори відсутній
	09.01	Мокротиння	Ps. Aeruginosa рясно
	14.01	Мокротиння	Ps. Aeruginosa рясно 2*106

Дані НСГ:

17.11.2022. Відповідає віковій нормі.

02.01.2022. Міжпівкульна щілина розширена – 3,1 мм; САП D = 2,4 мм, S = 3,7 мм.

Дані УЗД ОЧП:

19.11.2022. Жовчний міхур з невеликою кількістю ехогенного вмісту.

Інші органи без ознак патології.

02.01.2023. Сечовий міхур містить дрібнодисперсну завись. Інші органи без ознак патології.

Дані ЕхоКГ:

14.11.2022. ВОВ. ГЛА новонароджених.

Дані Ro ОГК та ОЧП:

19.11.2022. Вогнищево-інфільтративних змін не виявлено. Легеневий малюнок посилений, змінений.

26.11.2022. Вогнищево-інфільтративних змін не виявлено. Легеневий малюнок посилений у прикорневих відділах.

07.12.2022. Вогнищево-інфільтративних змін не виявлено. Легеневий малюнок посилений у прикореневих відділах справа, лівий корінь перекритий тінню середостіння.

08.01.2023. Вогнищево-інфільтративних змін не виявлено. Легеневий малюнок посилений у прикореневих відділах більше справа. Правий корінь не структурний, лівий корінь перекритий тінню середостіння.

12.01.2023. Вогнищево-інфільтративних змін не виявлено. Легеневий малюнок посилений у прикореневих відділах справа. Правий корінь не структурний, лівий корінь перекритий тінню середостіння.

13.01.2023. Вогнищево-інфільтративних змін не виявлено. Легеневий малюнок помірно посилений. Корені перекриті тінню середостіння, яке розширене на рівні судинного пучка, переважно за рахунок правої частки загрудинної залози.

Дані ЕЕГ:

21.11.2022. Виражена дезорганізація коркових ритмів. Не виключені зміни в правій лобній ділянці. Генералізованої епілептиформної активності не виявлено.

25.11.2022. Дезорганізація коркових ритмів. Дифузне зниження напруги. Чітких ознак фокальних змін в корі, генералізованої епілептиформної активності не виявлено.

09.01.2023. Помірні дифузні зміни фонові вікової ЕЕГ активності сну. Гострохвильова поліфазна активність на тлі локального сповільнення в лівій скроневій ділянці умовно-епілептиформного характеру без повної міжпівкульної асиметрії.

Дані МРТ головного мозку:

15.12.2022. Достовірних МР даних про аномалії розвитку, об'ємні та вогнищеві процеси головного мозку не отримано.

Дані трахеоскопії:

22.12.2022. Ларингомалія, стеноз S8 обох легень – грануляційною тканиною (?). Локальний виражений ендобронхіт у S8 зліва.

Дані ЕГДС: 22.12.2022. Дуоденогстральний рефлюкс.

09.12.2022. Взятий аналіз на хворобу Помпе – показники в межах норми.

Тандемна МАС-спектрометрія амінокислот та ацилкарнітинів:

26.12.2022. Порушень не виявлено.

06.01.2023. Дослідження вмісту олігосахаридів методом тонкошарової хроматографії (сеча) – в межах норми.

06.01.2023. Метаболічний скринінг сечі – проби Фелінга, Бенедикта на гіпераміноацідурію з динітрофенілгідразином – негативні.

06.01.2023. Дослідження загальної кількості та фракцій глікозаміногліканів (ДМБ-тест) – в межах норми.

Таблиця 4.2.4

Лікування в умовах ВАІН

Лікування	Препарат, терапія	з	по	Тривалість, діб
Антибіотик	Ампіцилін	09.11.22.	14.11.22.	6
	Гентаміцин	09.11.22.	13.11.22.	5
	Цефосульбін	14.11.22.	16.11.22.	3
	Амікацин	14.11.22.	15.11.22.	2
	Меропенем	16.11.22.	06.12.22.	21
	Ванкоміцин	18.11.22.	27.11.22.	10
	Флуконазол проф. доза (2 р/тиж)	22.11.22.	08.12.22.	14
	Флуконазол проф. доза (2 р/тиж)	30.12.22.	24.01.23.	21
	Флуконазол лік. доза	09.12.22.	26.12.22.	18
	Ципрофлоксацин	23.11.22.	06.12.22.	14
	Піперацилін/тазобактам	06.12.22.	26.12.22.	21
	Амікацин	07.12.22.	12.12.22.	6
	Цефуроксим	25.01.23.	27.01.23.	3
	Цефподоксім	03.01.23.	09.01.23.	7
Протисудомні	Фенобарбітал	08.01.23.	27.01.23.	
Інфузійна терапія	Згідно потреб та втрат			
Парентеральне харчування	Згідно потреб		14.11.22.	
Ентеральне харчування	Інвазивна ШВЛ	Майже постійно		
Респіраторна підтримка	Неінвазивна ШВЛ, nCPAP, киснева терапія	Кілька невдалих спроб		
Симптоматична терапія				
Трансфузії:	Еритроцити	2 рази (25.01.23/12.12.22)		
Операції:	Трахеостомія	25.01.23		

У дитини наявні ознаки персистоючої ДН (не пов'язаної з інфекційним процесом або аномаліями розвитку). Отримані дані всебічного обстеження, включаючи повний скринінг на метаболічні розлади, не дозволяють встановити заключний діагноз.

За час перебування у стаціонарі стан хворого залишається важким, стабільним, без динаміки. Важкість обумовлена: дихальними розладами (пов'язаними з центральним гіповентиляційним синдромом? – синдромом «Ундіни»?). Проведені кілька разів, різної тривалості спроби екстубації дитини та переведення на самостійне дихання – безуспішні. Самостійне дихання в режимах неінвазивної або допоміжної респіраторної підтримки поверхшневе; відмічались епізоди брадипное та апное, які супроводжувались гіперкапнією, що призводили до реінтубації.

Маса тіла – 5 450 г, зріст – 61 см, окружність голови – 38,5 см.

Дитина виписана до дому під нагляд служби паліативної допомоги дітям.

При огляді вдома: дитина розвивається згідно з віком, взаємодіє з навколишнім середовищем, судом не фіксується, вигодовування грудним молоком та сумішами через назогастральний зонд та перорально.

У період неспання дихання дитини самостійне, ефективне через трахеостомічну трубку (ТСТ), в період сну незалежно від часу доби у дитини виникає стійке апное, що потребує респіраторної терапії в примусовому режимі вентиляції (ШВЛ в режимі PCV, з параметрами згідно з віковими та антропометричними даними, $FiO_2 - 21\%$).

Обговорення. Літературна довідка

Гіповентиляція (вентиляційна недостатність) може бути результатом розладів головного, спинного мозку, нервів, м'язів, серця, легенів або дихальних шляхів. Гіповентиляція уві сні – це клінічна картина, при якій вентиляційна недостатність виникає переважно під час сну. Через гіповентиляцію постраждали особи піддаються ризику гіпоксемії та брадикардії, і їм потрібен постійний моніторинг під час сну, щоб контролювати ці проблеми.

Існує шість підтипів розладів гіповентиляції, визнаних Міжнародною класифікацією розладів сну: синдром гіповентиляції при ожирінні (OHS), синдром вродженої центральної альвеолярної гіповентиляції (CSHS), центральна гіповентиляція з пізнім початком з гіпоталамічної дисфункцією, ідіопатична центральна альвеолярна гіповентиляція, гіповентиляція, пов'язана зі сном, через ліки або речовину [1].

У дітей найпоширенішою причиною гіповентиляції під час сну є обструктивне апное сну (ОАС).

Необструктивна гіповентиляція, що пов'язана зі сном, трапляється набагато рідше і зазвичай є наслідком одного з кількох рідкісних генетичних або неврологічних розладів вентиляційного контролю, особливо CSHS, синдрому центральної гіповентиляції з пізнім початком (LO-CHS) або швидкого початку ожиріння з дисфункцією гіпоталамуса, гіповентиляцією та синдромом вегетативної дисрегуляції (RONHAD).

Гіповентиляція означає невідповідність між видаленням вуглекислого газу (CO_2) апаратом вентиляції та метаболічним виробленням CO_2 . Традиційно гіповентиляція визначається як парціальний тиск газів артеріальної крові CO_2 (pCO_2) вище нормального рівня 35–45 мм рт. ст. у неспаного пацієнта. Гіповентиляція часто, але не завжди, супроводжується гіпоксемією. Клініцисти можуть запідозрити гіповентиляцію на основі аналізу газів капілярної або венозної крові з незрозумілим підвищенням CO_2 (> 50 мм рт. ст.) і бікарбонату (> 25 мекв/л) або пульсоксиметрії з початковим рівнем насичення киснем $< 96\%$ у спокої.

Гіповентиляція, що пов'язана зі сном, означає гіповентиляцію, яка посилюється або виникає виключно під час сну. Оскільки гіповентиляція, як правило, виникає під час як денного, так і нічного сну, термін «гіповентиляція, пов'язана зі сном» є кращим, ніж «нічна гіповентиляція». Під час сну припинення спонукання до дихання у стані неспання сприяє підвищенню pCO_2 в артеріальній крові ($PaCO_2$) до 50 мм рт. ст. у здорових людей.

Синдром вродженої центральної гіповентиляції (CCHS) – це рідкісне генетичне захворювання, що характеризується гіповентиляцією, пов'язаною зі сном, дисфункцією вегетативної нервової системи та підвищеним ризиком розвитку хвороби Гіршпрунга та пухлин нервового гребня (нейробластома, гангліоневрома або гангліонейробластома). Зазвичай він проявляється в період новонародженості, але іноді з'являється у людей старшого віку.

Вперше CCHS у новонароджених було описано в 1970 р. [3]. Оцінка не показала ознак серцевого, легеневого чи неврологічного захворювання, хоча в анамнезі було багатководдя. На той час було зареєстровано близько 20 випадків ідіопатичного центрального гіповентиляційного синдрому (CHS) у дорослих. Відтоді, за даними Національної організації рідкісних захворювань (NORD), у всьому світі було зареєстровано понад 1 000–1 200 випадків CCHS [4, 5].

Генотипи – CCHS найчастіше спричинений генетичним дефектом PHOX2B (ген парного гомеобоксу 2B), розташованого на хромосомі 4p12 [6]. Приблизно 90 % зареєстрованих випадків викликані гетерозиготним розширенням від 5 до 13 амінокислот поліаланінового тракту з 20 в третьому екзоні. Ці мутації відомі як повторні мутації поліаланіну (PARM). Розлад можна класифікувати за генотипом:

- PARMs – принаймні у 80 % випадків розширення включають від 25 до 27 повторів аланіну; ці генотипи позначаються скорочено 20/25, 20/26 або 20/27. Додаткові 5 % випадків – це довші PARM від 28 до 33 повторів [7]. Коротші PARM (наприклад, 20/24 і 20/25) вважаються недодіагнованими, оскільки клінічні відхилення, як правило, незначні або різко виражені.

- NPARMs – приблизно 10 % випадків викликані неполіаланіновими повторними мутаціями (NPARM), мутаціями PHOX2B; зазвичай це мутації зсуву кадрів в екзоні 3.

Вентиляційний дефект є важчим у пацієнтів із більш тривалими PARM та NPARM. Пацієнти з NPARM, як правило, мають важку вентиляційну недостатність, що потребує штучної вентиляційної підтримки під час як неспання, так і сну. Пацієнти з NPARM також частіше мають пухлини нервового гребня та хворобу Гіршпрунга.

Усі відомі генні мутації мають аутосомно-домінантний тип успадкування. Понад 90 % мутацій PHOX2B є мутаціями *de novo* [4].

Важливо, що скринінг безсимптомних родичів першого ступеня, включаючи батьків, братів і сестер, слід проводити в усіх випадках CCHS [8]. Постраждалим сім'ям слід запропонувати пренатальне тестування та генетичне консультування для наступних вагітностей.

PHOX2B розташований на 4p12. Вважається, що мутації PHOX2B PARM зазвичай виникають через нерівний обмін сестринських хроматид під час батьківського сперматогенезу [9]. Було задокументовано декілька випадків передачі від матері до дитини. Сімейні випадки в основному походять від двох інших механізмів. Батьківський соматичний мозаїцизм для мутації PHOX2B пояснює випадки, коли безсимптомний батько має невелику кількість клітин, що експресують мутантний алель, але дитина страждає. Аутосомно-домінантне успадкування зі зниженою пенетрантністю пояснює випадки, коли один із батьків є безсимптомним або з помірно симптоматикою ураженим, а дитина – з вираженою клінічною картиною. Останні випадки зазвичай є результатом 20/24 або 20/25 PARMs і можуть проявлятися як CCHS або пізній початок CHS (LO-CHS) [10].

Більшість пацієнтів із CCHS народжуються доношеними, без відхилень під час вагітності або пологів. Уражені немовлята, як правило, перебувають у неонатальному періоді з ціанозом, який виникає переважно під час сну, що вказує на гіповентиляцію та гіпоксемію, що може бути підтверджено вимірюванням парціального тиску вуглекислого газу в крові ($p\text{CO}_2$) та пульсоксиметрією відповідно. Дихання під час сну поверхневе, на рівні або нижче анатомічного мертвого простору (приблизно $2 \text{ см}^3/\text{кг}$).

Незважаючи на гіпоксемію та гіперкапнію, немовля не відчуває ніяких розладів і, схоже, не намагається компенсувати серйозні відхилення в крові. На момент звернення може бути або не бути пов'язана хвороба Гіршпрунга, неврологічні відхилення або дисфункція інших органів. У деяких пацієнтів порушення буде розпізнано в пологовому залі або в дитячій кімнаті для новонароджених, але в інших діагностика запізнюється.

Більшість новонароджених з CCHS потребують інтубації та ШВЛ. Оскільки у них немає внутрішніх аномалій легенів, грудної стінки чи дихальних шляхів, вони потребують мінімальної швидкості та тиску штучної вентиляції легенів і невеликої кількості або повної відсутності додаткового кисню. Якщо дитина не перебуває на штучній вентиляції легенів, гази крові демонструють респіраторний ацидоз, який часто компенсується метаболічним алкалозом, тобто підвищенням PCO_2 і бікарбонату. Постійний моніторинг за допомогою кінцевого дихання (PETCO_2) або черезшкірного CO_2 (PTCCO_2) демонструє помітне поглиблення гіповентиляції під час сну.

Деякі особи з CCHS виявляються після періоду новонародженості з епізодами ціанозу, незрозумілих судом або незвичайного ступеня пригнічення дихання після анестезії або у відповідь на седативні або протисудомні препарати.

Аномальна вентиляційна реакція та реакція збудження – ознака CCHS. Зазвичай це спостерігається під час неспання, але погіршується під час сну, особливо під час сну без швидких рухів очей (NREM, також відомий як стадія N або спокійний), коли дихання перебуває під хімічним, а не поведінковим контролем. І вентиляційна реакція, і реакція збудження на CO_2 і кисень є ненормальними у дітей із CCHS. Здорова дитина без CCHS підтримуватиме нормальний рівень pCO_2 під час переходу дитини від неспання до сну NREM. У дитини з CCHS полісомнограма демонструє зменшення глибини дихання, зниження частоти дихання або обидва під час сну (особливо NREM-сон) без реакції збудження, що призводить до різкого збільшення PCO_2 та тяжкої гіпоксемії. Під час неспання дитина з CCHS має відсутню або ослаблену реакцію на гіпоксію та гіперкапнію та не має суб'єктивних відчуттів задишки чи дискомфорту [11, 12].

Діапазон нейрокогнітивних функцій у хворих на CCHS досить широкий. Діти з CCHS зазвичай можуть брати участь у заняттях відповідно до віку, але часто потребують спеціальних освітніх послуг.

Немовлята з CCHS потребують ретельного моніторингу під час неспання та сну, включаючи заходи контролю оксигенації (пульсоксиметрія) та вентиляції (наприклад, PETCO_2). Більшість потребують ендотрахеальної інтубації та механічної вентиляції під час початкового діагностичного процесу. Введення додаткового кисню без ШВЛ недостатньо; хоча ця стратегія покращує оксигенацію та полегшує ціаноз, вона не зменшує гіперкарбію та пов'язані з нею ризики легеневої гіпертензії.

У більшості випадків трахеостомія з вентиляцією з позитивним тиском вважається найбезпечнішим способом ведення немовлят у лікарні та вдома. Необхідно контролювати вентиляцію та оксигенацію та забезпечити адекватність під час неспання та сну. У пізньому та ранньому дитинстві вентиляція часто стає дещо стабільнішою, і стають можливими інші варіанти підтримки протягом усього життя. Пацієнтам із більш серйозною вентиляційною недостатністю (зазвичай у пацієнтів із довгими мутаціями PARM та більшістю NPARM) необхідна допоміжна вентиляція під час як неспання, так і сну. У таких пацієнтів вентиляція з трахеостомією під час сну та стимуляція діафрагми під час неспання може покращити якість життя та рухливість [13, 14]. У більш легких випадках газообмін під час неспання може бути достатнім, тому вентиляція з підтримкою позитивного тиску потрібна лише під час сну. Якщо вентиляція необхідна лише під час сну, неінвазивна вентиляція легенів із позитивним тиском за допомогою маски є варіантом, якому віддають перевагу.

Моніторинг і домашній догляд. Безперервну пульсоксиметрію слід використовувати для моніторингу в лікарні та вдома пацієнтів CCHS. На випадок тривоги в будь-який час повинен бути негайно доступний доглядач, здатний оцінити та відреагувати на такі загрозові для життя події, як відключення вентилятора, деканюляція трахеостомії або бло-

кування дихальних шляхів. Адекватність вентиляції слід періодично оцінювати за допомогою монітора PETCO_2 , особливо якщо використовується додатковий кисень; додатковий кисень може приховати клінічно значущу гіповентиляцію. Завантаження даних з оксиметра може забезпечити належну вентиляційну підтримку протягом тривалого часу.

Особи з ССНС мають ризик епізодів гіпоксемії, які можуть бути небезпечними для життя [4, 15]. Тригери включають:

- Приступи затримки дихання – вони, як правило, виникають у маленьких дітей, викликані страхом або гнівом, і іноді потребують реанімації з боку вихователів.

- Плавання – слід уникати плавання або здійснювати його лише під ретельним наглядом. Особливо небезпечно підводне плавання. Затримка дихання може призвести до утоплення, оскільки порушується здатність відчувати асфіксію.

- Алкоголь і наркотики. Препарати, що пригнічують ЦНС, включаючи алкоголь, рекреаційні наркотики та седативні засоби, що прописуються чи не прописуються, можуть спричинити пригнічення дихання, тому їх слід уникати. Загальну анестезію слід проводити з обережністю, оскільки в осіб з ССНС може сповільнитися відновлення адекватної спонтанної вентиляції легень і збільшитися ризик респіраторної інфекції після анестезії.

Смертність у звіті Французького реєстру ССНС за 2005 р. становила 38 % через різні причини, включно з етичними рішеннями не повністю підтримувати важко уражених немовлят. А втім, за умови відповідної вентиляційної підтримки, ретельного спостереження та мультидисциплінарного догляду більшість немовлят виживатимуть [4].

Висновки. Представлений клінічний випадок показує важливість ретельної диференційної діагностики синдрому гіповентиляції у дітей і підіймає важливе питання щодо розробки нових терапевтичних підходів із залученням мультидисциплінарних аспектів медичної допомоги для покращання прогнозу у пацієнтів з подібними рідкісними захворюваннями.

Література

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed, American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Berry RB, Quan SF, Abreu AR, et al for the American Academy of Sleep Medicine. The AAS M Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.6, www.aasmnet.org, American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL 2020.
3. Mellins RB, Balfour HH Jr, Turino GM, Winters RW. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). Report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1970; 49:487.

4. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, et al. An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:626.
5. Rare disease database. National Organization for Rare Disorders (NORD). Available at: <https://rarediseases.org/rare-diseases/congenital-central-hypoventilation-syndrome/> (Accessed on October 13, 2020).
6. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, et al. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in PHOX2b. *Am J Med Genet A* 2003; 123A:267.
7. Weese-Mayer DE, Rand CM, Berry-Kravis EM, et al. Congenital central hypoventilation syndrome from past to future: model for translational and transitional autonomic medicine. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44:521.
8. Emanuel H, Rennie K, Macdonald K, et al. Screening Children with a Family History of Central Congenital Hypoventilation Syndrome. *Case Rep Pediatr* 2020; 2020:2713606.
9. Arai H, Otagiri T, Sasaki A, et al. Polyalanine expansion of PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome: rs17884724:A>C is associated with 7-alanine expansion. *J Hum Genet* 2010; 55:4.
10. Rand CM, Yu M, Jennings LJ, et al. Germline mosaicism of PHOX2B mutation accounts for familial recurrence of congenital central hypoventilation syndrome (CCHS). *Am J Med Genet A* 2012; 158A:2297.
11. Kumar NN, Velic A, Soliz J, et al. PHYSIOLOGY. Regulation of breathing by CO₂ requires the proton-activated receptor GPR4 in retrotrapezoid nucleus neurons. *Science* 2015; 348:1255.
12. Lake JJ, Heuckeroth RO. Enteric nervous system development: migration, differentiation, and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305:G1.
13. Ghosh RN, Guglani L, Westbrook AL, et al. Impaired ventilation during 6-min walk test in congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2022; 57:1660.
14. Vu EL, Dunne EC, Bradley A, et al. Cerebral Autoregulation during Orthostatic Challenge in Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205:340.
15. Laifman E, Keens TG, Bar-Cohen Y, Perez IA. Life-threatening cardiac arrhythmias in congenital central hypoventilation syndrome. *Eur J Pediatr* 2020; 179:821.
16. Patwari PP, Stewart TM, Rand CM, et al. Pupillometry in congenital central hypoventilation syndrome (CCHS): quantitative evidence of autonomic nervous system dysregulation. *Pediatr Res* 2012; 71:280.

Розділ 5

СКЛАДНИЙ ПАЦІЄНТ В ПРАКТИЦІ ДИТЯЧОГО ГЕМАТОЛОГА

5.1. Випадок гемолітичної анемії Мінковського–Шоффара

Батьки хлопчика Я. (3 роки) звернулися до сімейного лікаря зі скаргами на наявність у дитини:

- періодичних болів у животі;
- пожовтіння склер;
- слабкості, запаморочення;
- головокружіння.

З анамнезу відомо:

- скарги з'явилися з раннього віку;
- спадковий анамнез обтяжений – батько хлопчика з дитинства хворіє

на анемію.

Об'єктивні дані: зріст хлопчика – 102 см, маса – 17 кг (ІМТ – 16,3). Загальний стан відносно задовільний. Шкіра бліда, чиста. Слизові оболонки ротової порожнини та задньої стінки глотки блідо-рожеві. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Над легеньми перкуторний звук легеневий, дихання везикулярне, 22 за 1 хв. Межі серця відповідно віку, тони гучні, ЧСС – 78 за 1 хв. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, болісний у правому підребер'ї. Печінка на 1 см виступає з-під краю реберної дуги по середній ключичній лінії, селезінка не збільшена. Симптом Пастернацького негативний. Випорожнення – 1 раз на добу, кал оформлений. Сечовипускання не порушене.

Анамнез життя: народився від першої вагітності, яка протікала на тлі анемії I ступеня, перших фізіологічних пологів на 39-му тижні гестації. Маса тіла при народженні – 3 100 кг, довжина тіла – 51 см. На 1-му році життя психофізичний розвиток відповідав віку. Знаходився на грудному вигодовуванні до 1 року, прикорм введено в 6 міс. Хворів на ГРВІ (до 4 разів на рік). Вакцинований відповідно до Національного календаря щеплень згідно з віком. Алергічний анамнез не обтяжений.

Обстежений:

- загальний аналіз крові: гемоглобін – 92 г/л, еритроцити – 3,1 Т/л; кольоровий показник – 0,89, MCV – 90 fl (N 78–98 fl), MCH – 30 pg (N 28–32 pg), MCHC – 32,9 g/dl (N 32–36 g/dl), RDW – 13,9 % (N 12–15 %), лейкоцити – 6,7 г/л, нейтрофіли – 50 %, моноцити – 10 %, лімфоцити – 37 %, еозинофіли – 3 %, тромбоцити – 254 Г/л; анемія легкого ступеня, нормохромна;

- загальний аналіз сечі – в межах норми;
- біохімічне дослідження крові – збільшення панкреатичної альфа-амілази (118 Од/л) (N < 120 Од/л);
- огляд хірурга – виключена гостра хірургічна патологія.

Встановлений діагноз: функціональне захворювання шлунково-кишкового тракту.

Лікування: призначений спазмолітик.

Хоча лабораторно у дитини реєструвалась нормохромна анемія легкого ступеня, лікар діагноз не встановив, лікування не призначив.

Після лікування стан дитини покращився – болі в животі пройшли, але з'явилися скарги на нежить, підвищення температури тіла, кашель, у зв'язку з чим хлопчик був госпіталізований до лікарні за місцем проживання.

Обстежений: у загальному аналізі крові – анемія легкого ступеня, нормохромна: гемоглобін – 10^9 г/л, еритроцити – 3,4 Т/л; кольоровий показник – 0,9, лейкоцити – 5,8 г/л, нейтрофіли паличкоядерні – 1 %, сегментоядерні – 41 %, моноцити – 7 %, лімфоцити – 50 %, еозинофіли – 1 %, ШОЕ – 22 мм/год.

Встановлено клінічний діагноз: гостре респіраторне захворювання: гострий трахеобронхіт, аденоїдит. Супутній діагноз: залізодефіцитна анемія легкого ступеня тяжкості.

Призначено симптоматичне лікування гострого респіраторного захворювання та актиферин сироп по 5 мл (35 мг) 2 р/доб на 14 дб.

Після проведення лікування стан хлопчика покращився, катаральні явища регресували, був виписаний додому під амбулаторне спостереження з рекомендаціями продовжити лікування анемії. Через два тижні при контрольному дослідженні загального аналізу крові показник гемоглобіну нормалізувався (122 г/л).

Далі протягом півтора року дитині періодично проводився контроль рівня гемоглобіну, показники якого коливались від 100 до 120 г/л. Зі слів матері, дитину періодично турбували болі в животі, а при оглядах лікар звертав увагу на помірну гепатоспленомегалію та іктеричність склер, але додаткових обстежень не проводив.

У п'ятирічному віці хлопчик захворів на позагоспітальну правобічну вогнищеву пневмонію та знову був госпіталізований до стаціонару. У загальному аналізі крові спостерігалась тяжка анемія (гемоглобін – 65 г/л), у зв'язку з чим був призначений Феррум Лек сироп по 50 мг/доб, який дитина продовжувала отримувати після виписки впродовж 14 дб.

У віці від 5 до 12 років стан хлопчика був переважно задовільним, скарг не було. Періодично амбулаторно здавав загальні аналізи крові. У восьмирічному віці в загальному аналізі крові виявлялась нормохромна анемія легкого ступеня: гемоглобін – 92 г/л, еритроцити – 3,1 Т/л, КП – 0,98, MCV – 90,0 fl (N 78–98), MCH – 30,0 pg (N 28–32), MCHC – 32,9 g/dl (N 32–36), RDW 13,9 %, лейкоцити 6,7 г/л, нейтрофіли паличкоядерні – 6 %, сегментоядерні – 47 %, еозинофіли – 3 %, моноцити – 10 %, лімфоцити – 37 %, тромбоцити – 350 г/л.

Після призначеного лікарем двотижневого курсу Мальтоферу рівень гемоглобіну нормалізувався.

У 12 років з'явилися скарги на гіркий присмак у роті, періодичний біль у животі, що виникав натще та зменшувався після прийому їжі, метеоризм, розрідження випорожнень, свербіж шкіри. Гастроентерологом за місцем проживання для подальшого обстеження був скерований до Інституту гастроентерології НАМН України (м. Дніпро).

Обстежений:

- загальний аналіз крові: гемоглобін – 129 г/л, еритроцити – 4,1 Т/л, лейкоцити – 6,8 г/л, нейтрофіли – 68 %, моноцити – 3 %, лімфоцити – 28 %, еозинофіли – 1 %, ретикулоцити – 1,5 %.

- загальний аналіз сечі – сеча цегляного кольору, каламутна, протеїнурія – 0,05 г/л, значна кількість уратів, оксалатів, фосфатів;

- амілаза в сечі – 567 Од/л (N 42,0–321,0 Од/л);

- проба Кумбса пряма – аутоімунні антитіла не виявлені, проба Кумбса непряма – імунні неповні антитіла А – 1:8; антитіла В – 1:4;

- осмотична стійкість еритроцитів: min 0,46 % (N 0,45–0,52 %), max 0,38 (0,28–0,32 %);

- біохімічне дослідження крові: загальний білок – 70 г/л, залізо – 17,2 ммоль/л, білірубін загальний – 55,7 мкмоль/л, білірубін прямий – 19,5 мкмоль/л, АЛТ – 147 Од/л (N < 39 Од/л), АСТ – 58,1 Од/л (N < 47 Од/л); гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП) – 176,7 Од/л (N 9–18 Од/л), альфа-амілаза – 38 Од/л (N < 120 Од/л);

- ферити – 199,1 нг/мл (N 10–150 нг/мл);

- добова протеїнурія – 0,08 г/доб (референтні значення < 0,08 г/доб);

- копрограма – в межах норми;

- фекальний кальпротектин – 14,59 мкг/г (референтні значення – 25,0–35,0 мкг/г);

- УЗД черевної порожнини: помірна гепатоспленомегалія (печінка – права частка – 118 мм, ліва – 59 мм; селезінка – 132 × 60 мм); жовчний міхур – 90 × 35 мм, перегин в тілі та шийці, стінки ущільнені до 2 мм, пристінкові утворення максимально до 10 мм, негомогенна, густа жовч, гіперехогенні включення від 2 до 6 мм, які зміщуються; селезінкова вена розширена – 9 мм;

- УЗД нирок – в межах норми;

- еластографія печінки: жорсткість паренхіми печінки – 6,44 кПа, КР – 0,41 кПа, що відповідає стадії F0–F1 за шкалою Metavir, що свідчить про мінімальну гістологічну активність фіброзу печінки;

- магнітно-резонансна томографія – холангіопанкреатографія (МРХПГ): біліарної гіпертензії не виявлено, ознаки поліпа задньої стінки жовчного міхура, гепатоспленомегалія;

- ФЕГДС: функціональна недостатність кардії, гастроєзофагальний рефлюкс, катаральна гастропатія, рН 2,09;

- сигмоскопія: катаральний проктосигмоїдит, внутрішній гемороїд;

Діагностичний пошук продовжувався. Проведено дообстеження для виключення наступних захворювань:

- гепатит (вірусний, аутоімунний);
- целиакія;
- гемолітична анемія;
- хвороба Вільсона.

Результати подальшого обстеження:

- на вірусні гепатити В (HBV), С (HCV) отримані негативні результати;
- маркери аутоімунного гепатиту ASMA < 1:100; AMA < 1:100; ANA 1:1000;

- тканинна трансглютаміназа – негативний результат;
- показники обміну міді не порушені; добова екскреція міді із сечею не порушена.

Було виявлено, що батько дитини хворіє на гемолітичну анемію. Хлопчик консультований дитячим гематологом, який на момент огляду виключив у дитини гемолітичну анемію.

На підставі стійкого підвищення трансаміназ, високого титру ANA, було встановлено клінічний діагноз: аутоімунний гепатит без позапечінокових проявів 1-го типу з помірною активністю запалення. Катаральний проктосигмоїдит, внутрішній геморой. Супутні: поєднана кристалурія (уратна, оксалатна, фосфатна); хронічний калькульозний холецистит, поліпи жовчного міхура.

Призначено лікування:

- Метилпреднізолон – 32 мг/доб 1 міс з поступовою відміною.
- Омес – 40 мг 1 раз на добу перед їжею одночасно з прийомом метилпреднізолону.

- Аквадетрим – 1000 МО.
- Урсоност – 1 капсула (300 мг) 3 р/доб 1 міс.
- Лактофільтрум – 1 табл. 3 р/доб 1 міс.
- Канефрон Н – 1 табл. 3 р/доб 1 міс.
- Хофітол – 1 табл. 3 р/доб 1 міс.

Однак оскільки встановлений діагноз та динаміка стану дитини не задовольняли, для подальшого обстеження та уточнення діагнозу був скерований до Інституту педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України.

Обстежений:

- загальний аналіз крові: гемоглобін – 145 г/л, еритроцити – 4,85 Т/л, лейкоцити – 14,2 г/л, нейтрофіли – 80 %, моноцити – 6 %, лімфоцити – 14 %, тромбоцити – 204 г/л;
- біохімічне дослідження крові: загальний білок – 64,5 г/л, білірубін загальний – 54 мкмоль/л, білірубін непрямий – 54 мкмоль/л, АЛТ – 25 Од/л, АСТ – 31 Од/л, ГГТП – 27 Од/л (N 9–18 Од/л);

• ліпидограма: холестерин – 5,64 ммоль/л, тригліцериди – 1,75 ммоль/л, ЛПНЩ – 3,4 ммоль/л, ЛПДНЩ – 0,8 ммоль/л, ЛПВЩ – 1,82 ммоль/л, коефіцієнт атерогенності – 2,1;

• церулоплазмін – 133,1 мг/л (референтні значення – 200–600);

• морфологічне дослідження біоптатів печінки: гепатоз з виразною ліпідною дистрофією; індекс гістологічної активності (ІГА) фіброзу печінки Knodell – 3 бали, що свідчило про виражений фіброз з порто-центральною септами; індекс фіброзу по Metavir ≥ 1 балу, що свідчило про мінімальний фіброз печінки, вогнищеву гіпоплазію жовчних протоків;

• ANA – негативні.

Клінічний діагноз: Метаболічне захворювання печінки, стеатоз печінки, холангіопатія. Поліп жовчного міхура.

Наступним діагностичним кроком було виключення наступних захворювань:

- таласемія (гемоглобінопатія);
- недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (ГФГД);
- дефіцит α -1-антитрипсину;
- синдром Жильбера;
- хвороба Вільсона;
- хвороба Гоше;
- гемолітична анемія Мінковського–Шоффара.

Дослідження були виконані в Центрі орфанних захворювань НДСЛ «Охматдит» (м. Київ).

Обстежений:

- мутації гену АТР7В (хвороба Вільсона) – не виявлено;
- тест на таласемію (гемаглобінопатію) – негативний;
- недостатність ГФДГ – не виявлено;
- тест на хворобу Гоше – негативний;
- дефіцит α -1 антитрипсину – не виявлено.
- тест на гемолітичну анемію Мінковського–Шоффара – позитивний.

Таким чином, був встановлений заключний клінічний діагноз: гемолітична анемія Мінковського–Шоффара, кризовий перебіг.

Ускладнення: вторинний хронічний калькульозний холецистит.

Супутній діагноз: поліп жовчного міхура.

Призначено лікування:

- дієтичне харчування з виключенням молочно-кислих продуктів;
- профілактичні щеплення відтермінувати на 1 рік;
- урсофальк – 300 мг/доб (10 мг/кг) – 2 міс;
- бетаргін – по 1 ампулі 3 рази на добу – 2 міс;
- смарт омега – 1 табл. 2 рази на добу – 2 міс.
- спостереження гематологом за місцем проживання.

Оскільки у дитини з раннього віку спостерігалась гіпербілірубінемія, та враховуючи той факт, що жовчнокам'яна хвороба, яка є одним із

найпоширеніших ускладнень хронічної гемолітичної анемії, частіше трапляється у пацієнтів із ко-спадковим синдромом Жильбера, в даному клінічному випадку потрібно було виключити спадкову гіпербілірубінемію. Варто відзначити, що спільне успадкування СФ і хвороби Жильбера може бути помилково діагностовано як синдром Кріглера–Наджара типу II [1].

Спадкова гіпербілірубінемія, яка переважно проявляється підвищенням некон'югованого білірубіну, включає синдроми Жильбера та Кріглера–Наджара I та II типу, які є аутосомно-рецесивними спадковими захворюваннями, спричиненими дефектами гена UGT1A1 [13]. Дослідження показали, що синдром Жильбера мають 5–7 % населення, переважно пацієнти чоловічої статі [5].

Синдром Жильбера є доброякісним захворюванням, яке характеризується періодично виникаючою некон'югованою гіпербілірубінемією з жовтяницею за відсутності гемолізу або основного захворювання печінки. До появи генетичного тестування діагностика синдрому Жильбера в основному залежала від виключення захворювань гепатобіліарної системи та гемолітичних захворювань у поєднанні з певними допоміжними обстеженнями, такими як визначення білірубіну, позитивної динаміки від рифампіну та фенобарбіталу, а також зниження активності ферменту печінки уридиндифосфат-глюкуронілтрансферази (УДФГТ) методом тонкошарової хроматографії. На теперішній час основним методом для встановлення синдрому Жильбера та проведення диференційної діагностики є пряма ДНК-діагностика, яка полягає у визначенні кількості ТА-повторів в гені UGT1A1 [6].

Через один рік після встановлення діагнозу гемолітичної анемії Мінковського–Шоффара після обстеження генотиповим методом в лабораторії лікаря Рьодгера (Німеччина) хлопчику в 13 років був виключений синдром Жильбера – тест негативний.

В подальшому до 17 років хлопчик спостерігався гематологом в онкогематологічному центрі КП «Регіонального медичного центру родинного здоров'я» ДОР (РМЦРЗ). Регулярно проводився контроль загального аналізу крові. В ремісії показники загального аналізу крові були в межах вікової норми: гемоглобін – 141 г/л, еритроцити – 4,66 Т/л, MCV – 97,4 fl (N 78–98), MCH – 30,2 pg (N 28–32), MCHC – 31 g/dl (N 32–36), RDW CV 17,4 %, лейкоцити 7,8 Г/л, нейтрофіли сегментоядерні – 69,4 %, моноцити – 4,2 %, лімфоцити – 26,4 %, тромбоцити – 167 г/л.

Однак під час кризів, які спостерігались за цей період двічі, стан дитини різко погіршувався внаслідок інтоксикаційного та жовтяничного синдромів, анемічний синдром при цьому був не вираженим. Під час передостаннього кризу у хлопчика були скарги на слабкість, млявість, знижений апетит, болі в животі.

При обстеженні:

- загальний аналіз крові: гемоглобін – 110 г/л, еритроцити – 3,4 Т/л, лейкоцити – 4,2 г/л, нейтрофіли паличкоядерні – 2 %, сегментоядерні – 70 %, моноцити – 8 %, лімфоцити – 17 %, ШОЕ – 10 мм/год;

- осмотична стійкість еритроцитів: min 85,29–88,23 % (N 0–50 %), max 89,7 % (N 50–100 %); після термостата: min 88,4–89,2 %, max 90,9–92,6 %.

- ферити – 135,7 мкмоль/л (N 7–140);

- загальний аналіз сечі – кристали фосфатів;

- біохімічне дослідження крові: загальний білок – 65 г/л, білірубін загальний – 127,5 мкмоль/л, білірубін прямий – 34,8 мкмоль/л, білірубін непрямий – 92,7 мкмоль/л, АЛТ – 185 Од/л (N < 39 Од/л), АСТ – 110 Од/л (N < 47 Од/л), альфа-амілаза – 55 Од/л, азот сечовини – 2,8 ммоль/л, креатинін – 45 мкмоль/л;

Останній раз криз був у травні 2023 р., середньої важкості. Тяжкість була обумовлена інтоксикаційним, жовтяничним та больовим синдромами, анемії не було. Дитина госпіталізована в РМЦРЗ для проведення лікування та вирішення питання подальшої тактики.

Об'єктивні данні. Зріст хлопчика – 175 см, маса – 70 кг (ІМТ 22,9). Т – 36/7 °С, ЧД – 20/хв, ЧСС – 78/хв. Загальний стан середньої тяжкості, обумовлений загостренням гемолітичної анемії. Шкіра бліда, чиста. Склери іктеричні. Слизові оболонки ротової порожнини та задньої стінки глотки блідо-рожеві. Периферичні лімфатичні вузли не пальпуються. Дихання везикулярне, тони серця гучні, ритмічні. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, болісний у правому підребер'ї. Печінка +2 см по правій середньоключичній лінії, селезінка +3 см. Симптом Пастернацького негативний. Дефекації і сечовипускання не порушені.

Обстеження:

- загальний аналіз крові: гемоглобін – 128 г/л, еритроцити – 4,1 Т/л, MCV – 81,8 fl (N 78–98), MCH – 30,8 pg (N 28–32), MCHC – 37,6 g/dl (N 32–36), RDW CV – 16,2 % (N 12–15), лейкоцити – 29 г/л, нейтрофіли: паличкоядерні – 20 %, сегментоядерні – 77 %, моноцити 1 %, лімфоцити – 2 %;

- загальний аналіз сечі: насичено жовта, прозора, питома вага – 1,017, реакція – кисла, глюкоза та білок відсутні, лейкоцити 0–1;

- проба Кумбса пряма та непряма – аутоімунні антитіла не виявлені;

- біохімічне дослідження крові: загальний білок – 63 г/л, білірубін загальний – 52,4 мкмоль/л, білірубін прямий – 11,7 мкмоль/л, білірубін непрямий – 40,7 мкмоль/л, АЛТ – 18 Од/л, АСТ – 23 Од/л, альфа-амілаза – 48 Од/л, залізо – 23 ммоль/л, сечовина – 5,3 ммоль/л, азот сечовини – 2,6 ммоль/л, креатинін – 88 мкмоль/л;

- мієлограма: пунктат кісткового мозку гіперклітинний; розширений червоний паросток, кровотворення прискорене; білий паросток звужений, нормобластного типу;

- УЗД органів черевної порожнини: УЗД печінки: розміри лівої частки – 71 мм, правої – 155 мм – збільшені за рахунок лівої частки; контури рівні, чіткі, край звичайний; паренхіма неоднорідна, дрібнозерниста, ехогенність підвищена; жовчні ходи не ущільнені, не розширені; нижня порожниста вена (НПВ) – 17 мм, холедох – 5 мм, не розширений; портальна вена – 10 мм в діаметрі, не розширена; печінкові судини: малюнок не змінений; лімфовузли у воротах печінки не візуалізуються; жовчний міхур: розміри не збільшені (94 × 40 мм), форма грушоподібна, перегин в шийці та тілі, стінка не ущільнена, не стовщена; просвіт: завись, осад на задній стінці; візуалізуються декілька гіперехогенних конкрементів розміром від 2 до 6 мм, найбільший – 12 мм, які вільно зміщуються та дають акустичну тінь; підшлункова залоза: розміри не збільшені (20 × 10 × 19 мм), структура неоднорідна, дрібнозерниста; капсула не ущільнена, не стовщена; контури рівні, чіткі, ехогенність підвищена; парааортальні лімфатичні вузли не візуалізуються. Вогнищевих змін немає. Селезінка: розміри збільшені (155 × 54 мм); контури рівні, чіткі, має форму серпа, дихальна рухливість збережена; паренхіма однорідна, зерниста, ехогенність звичайна.

Висновок: гепатоспленомегалія (печінка +20 мм, селезінка +60 мм), деформація жовчного міхура, калькульозний холецистит, дифузні зміни з боку печінки, підшлункової залози.

Було прийнято рішення про проведення одночасної сплен- та холецистектомії. Після оперативного втручання стан дитини з позитивною динамікою завдяки купіруванню больового та інтоксикаційного синдромів, синдромів жовтяниці й гемолізу.

Після оперативного втручання стабілізувалися лабораторні показники: знизився загальний, прямий та непрямий білірубін крові (білірубін загальний – 15,4 мкмоль/л, білірубін прямий – 4,5 мкмоль/л, білірубін непрямий – 10,9 мкмоль/л). У задовільному стані хлопчик був виписаний на амбулаторне лікування з рекомендаціями:

- спостереження гастроентеролога, гематолога та хірурга за місцем проживання;

- продовження медикаментозного лікування: урсофальк по 250 мг 1 раз на добу ввечері, через годину після їжі, тривало;

- лактимак – 1 капсула 2 рази – 2 тиж;

- контроль біохімічних показників крові та УЗД органів черевної порожнини – через 3 міс;

- подальша вакцинація (згідно з наказом МОЗ № 551 та 2070 подальші щеплення проводити треба не раніше, ніж через 2 міс після операції спленектомії): щеплення від менінгококу (Nimenrix + Vexsero) – через

2 та 4 міс відповідно; проти гемофільної інфекції (Hiberix), проти грипу – щороку, восени; обов'язкові щеплення за віком згідно з Національним календарем від дифтерії, правця та поліомієліту (RN2 АДП-м + O Polio, потім через місяць – RN3 АДП-м + O Polio);

- зняття швів – через 14 днів після операції, контрольний огляд в умовах РМЦРЗ – через 1 міс.

Отже, після довготривалого періоду діагностичного пошуку хлопчику у 12-річному віці був встановлений діагноз «Анемія Мінковського–Шоффара».

Літературна довідка

Анемія Мінковського–Шоффара (в англійській літературі – Spherocytosis Hereditary – спадковий сфероцитоз – СФ) – це спадкова гемолітична анемія, пов'язана з порушенням мембрани еритроцитів. СФ переважно спричинений мутаціями в генах, які кодують білки мембрани еритроцитів і успадковуються за аутосомно-домінантним типом [11].

СФ є найпоширенішою неімунною гемолітичною анемією з поширеністю 1:2 000–5 000 серед європейської популяції. Проте поширеність, ймовірно, насправді вища через недіагностовані легкі/середні форми. СФ відноситься до групи гетерогенних спадкових анемій із широким спектром клінічної тяжкості, починаючи від безсимптомних і закінчуючи важкими трансфузійно-залежними формами, навіть в одній родині. Внутрішньосімейну гетерогенність можна пояснити спільним успадкуванням генетичних варіантів, залучених до самих дефектів еритроцитів або інших розладів, таких як ензимопатії, таласемії та синдром Жильбера [1].

Тоді як 75 % випадків СФ успадковуються домінують, 25 % випадків успадковуються недомінують та рецесивно [10]. Визнано, що мембрана еритроцитів відіграє вирішальну роль у структурі та функціонуванні еритроцитів. Вона забезпечує унікальну двоввігнуту форму диска, яка дозволяє еритроциту піддаватися повторним деформаціям у вузьких ділянках мікроциркуляторного русла та селезінки протягом 120-денного періоду життя. Мембрана еритроцитів є бар'єром із вибірковою проникністю для підтримки гомеостазу рН, мембранного обміну аніонів хлориду та бікарбонату, вона активно контролює вміст катіонів і води в еритроциті. Це складна структура, що складається з подвійного рідкого ліпідного шару, стабілізованого базовим 2-вимірним мембранним скелетом, який підтримує цілісність двоввігнутої форми диска еритроцита. Скелет відповідає за здатність до деформації, витримуючи напругу зсуву, що проходить через крихітні мікроциркуляторні капіляри та в селезінці. Множинні білково-білкові взаємодії між інтегральними мембранними білками в подвійному ліпідному шарі, периферичними білками та лінкерними білками, які зв'язують цитоскелет із трансмембранними білками, визначають структуру мембрани еритроцитів. Вертикальний включає цитоплазматичні домени смуги 3 (хлоридний/бікарбонатний

обмінник) і RhAG (переносник амонію та вуглекислого газу), анкірин (білок, який зв'язує інтегральні мембранні білки з базовим спектрин-актиновим цитоскелетом), білок 4.2 (АТФ-зв'язуючий білок, який регулює асоціацію смуги 3 з анкірином) і β -спектрин. Горизонтальні зв'язки в мережі скелетної мембрани включають асоціацію спектринів (α -спектрин з β -спектрином) і з'єднувальний комплекс спектрин-актин.

При СФ відбуваються зміни як вертикальних, так і горизонтальних взаємодій, а також мутації в різних мембранних і скелетних білках [12].

Схематично основні ланки патогенезу при СФ зображені на *рис. 5.1.1*.

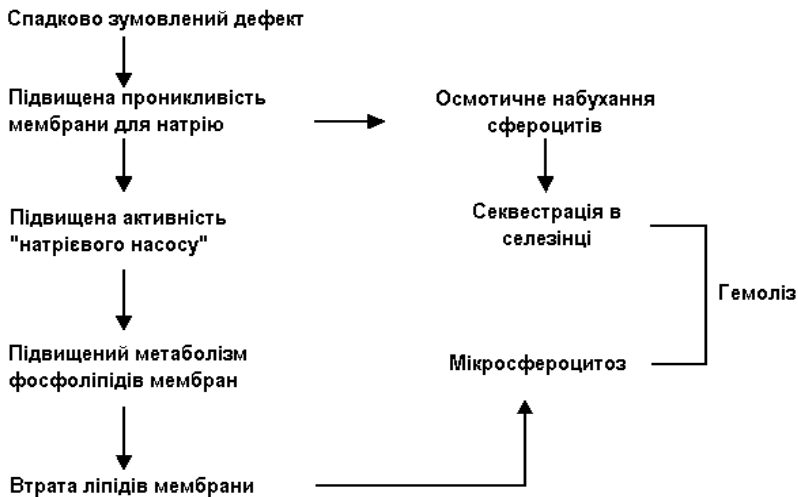


Рис. 5.1.1. Основні ланки патогенезу при СФ

У первинному патогенному механізмі СФ генетичний дефект білка мембрани еритроцитів призводить до проникнення в них надлишку іонів натрію та підвищеного накопичення води, внаслідок чого утворюються сферичні еритроцити (сфероцити), які не здатні підтримувати свою нормальну двоввігнуту форму (*рис. 5.2.2*), що збільшує деформованість еритроцитів та їх осмотичну крихкість, спричиняючи легкий розрив і гемоліз [8].

Існує 5 генів, пов'язаних зі СФ, включаючи α -спектрин (SPTA1), β -спектрин (SPTB), анкірин (ANK1), смугу 3 (SLC4A1) і білок 4.2 (EPB42), які беруть участь у взаємодії між еритроцитами мембрани і ліпідним бішаром. Мутації в ≥ 1 генах, пов'язаних зі СФ, можуть викликати дефіцит мембранного білка, що призводить до СФ [3, 8].

СФ слід запідозрити у пацієнтів з тріадою симптомів: анемією, жовтяницею та спленомегалією, незважаючи на сумнівний сімейний анамнез [7].

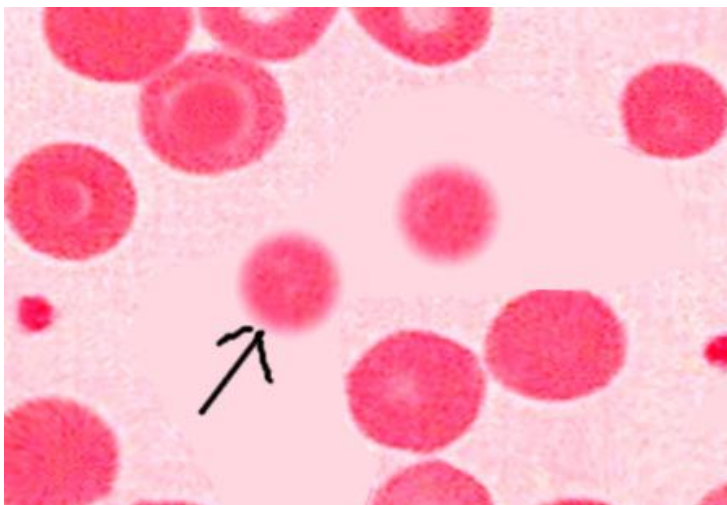


Рис. 5.2.2. Нормальні еритроцити та сфероцити (позначені стрілочкою)

Жовтяниця є одним з основних клінічних проявів та довгий час може лишатися єдиною ознакою захворювання. Вираженість жовтяниці залежить, з одного боку, від інтенсивності гемолізу, а з іншого – від здатності печінки до кон'югації вільного білірубину з глюкоуроною кислотою.

Відмінною рисою СФ, яка в той же час утруднює діагностику, є варіабельність тяжкості захворювання. Зазвичай перебіг СФ класифікують як легкий, помірний, помірно важкий і важкий на основі рівня гемоглобіну та кількості ретикулоцитів. Легкий перебіг, характерний для 20 % пацієнтів зі СФ, проявляється добре компенсованою гемолітичною анемією з майже нормальним рівнем гемоглобіну, мінімальною кількістю сфероцитів у мазках крові, незначним ретикулоцитозом (< 6 %) й помірною спленомегалією. Насправді у багатьох із цих осіб діагноз не встановлюється до зрілого віку, коли у них виникають ускладнення, пов'язані з хронічним гемолізом, наприклад, жовчні камені. Найбільша група хворих на СФ, що становить близько 60 % випадків, має помірні прояви захворювання з рівнями гемоглобіну в діапазоні від 8 до 11 г/дл і ретикулоцитів > 8 %. Спленомегалія коливається приблизно від 50 % у дітей до 75–95 % у дорослих. Менша підгрупа пацієнтів (приблизно 10 %) демонструє помірно важкий СФ із значеннями гемоглобіну в діапазоні 6–8 г/дл і ретикулоцитозом (> 15 %) і потребує періодичних переливань еритроцитів для лікування анемії. Приблизно 3–5 % мають важкий СФ із загрозливою для життя анемією, потребують регулярних переливань крові, і в більшості цих випадків успадкування є рецесивним [10]. Таким чином, в описаному клінічному випадку у дитини був легкий перебіг СФ.

Дійсно, для СФ характерною, окрім клінічної тріади: анемії, жовтяниці та спленомегалії, є наявність жовчнокам'яної хвороби [8]. Однак перераховані вище клінічні прояви та поширене ускладнення – жовчнокам'яна хвороба можуть реєструватись і у пацієнтів з такими станами, як таласемія та аутоімунна гемолітична анемія. Тому важко відрізнити СФ від інших типів анемії [15]. Причому більшість уражень у пацієнтів перебігає безсимптомно [9]. У випадку, який ми розглядаємо, формування у хлопчика жовчнокам'яної хвороби не мало клінічних проявів.

Серед клінічних проявів у дитини, випадок якої розглядається, довгий час спостерігалась жовтяниця, що призвело до встановлення діагнозу аутоімунного гепатиту. В літературі описаний випадок, коли пацієнту чоловічої статі, який мав жовтяницю, але не мав симптомів анемії, було неправильно, аналогічно клінічному кейсу, діагностовано аутоімунний гепатит, тоді як його 5-місячному синові, який мав явні симптоми анемії та жовтяниці, було помилково діагностовано аутоімунну гемолітичну анемію. Обом нарешті поставили діагноз СФ [4].

Zhong H.X. зі співавт. повідомили про чотири випадки пацієнтів зі СФ, яких лікували в багатьох лікарнях через «різні ступені анемії та жовтяниці», довгий час ставили неправильний діагноз або повідомляли про невідомий діагноз [17].

У деяких випадках при СФ можуть реєструватись гематологічні кризи, які можуть бути гемолітичними, апластичними або мегалобластичними. Гемолітичний криз є найпоширенішим із них і клінічно проявляється лихоманкою, яка може бути як спровокована вірусними інфекціями, так і проявлятися спонтанно. Гемолітичний криз при СФ характеризується більш вираженою жовтяницею, ніж при стабільному стані внаслідок прискороного гемолізу. Апластичний криз, як правило, тяжчий за гемолітичний і може бути причиною гострої серцевої недостатності та корелює з парвовірусом В19. У дітей зазвичай спостерігаються озноб і лихоманка, біль у животі, міалгії та генералізований макулопапульозний висип. Клінічний перебіг апластичного кризу зазвичай починається зі зниження рівня гемоглобіну і ретикулоцитів з наступним зниженням рівня еритробластів кісткового мозку і білірубину. Під час одужання спочатку збільшуються нейтрофіли і тромбоцити, потім реєструється ретикулоцитоз і поступове підвищення рівня гемоглобіну. Мегалобластні кризи трапляються рідко і зазвичай спричинені дефіцитом рівня фолієвої кислоти [16]. Отже, в описаному клінічному випадку у дитини реєструвались гемолітичні кризи.

Цікаве дослідження було проведено у 65 дітей у Туреччині. Вік пацієнтів на момент встановлення діагнозу коливався від 15 днів до 17 років. Пацієнти були класифіковані за результатами лабораторних досліджень: у 13 з них (20 %) діагностовано СФ легкого ступеня тяжкості, у 36 (55,4 %) – СФ середньої тяжкості та у 16 (24,6 %) – тяжкий СФ. Під час

спостереження у дев'яти пацієнтів (13,8 %) стався апластичний криз. Мегалобластичний криз не спостерігався у жодного хворого. Жовчнокам'яна хвороба діагностована у 20 пацієнтів (30,8 %) [7].

Основними лабораторними критеріями СФ дослідники вважають ретикулоцитоз (від 6–10 % до 35 % у важких випадках), підвищену середню корпускулярну концентрацію гемоглобіну ($MCNC > 34,5$ г/дл), збільшення ширини розподілу еритроцитів ($RDW > 14$) і нормальний або дещо знижений середній обсяг еритроцитів (MCV). У більшості пацієнтів анемія легка ($Hb > 11$ г/дл) або помірна ($Hb 8–11$ г/дл) через погано компенсований гемоліз [1].

Діагноз СФ ґрунтується, окрім клінічних ознак, на позитивному сімейному анамнезі та дослідженні мазка периферичної крові, в якому може бути різний відсоток сфероцитів (пов'язаний із ступенем анемії), пойкилоцитоз, акантоцитоз і овалостоматоцитоз.

Діагностичні настанови СФ від Британського комітету стандартів у гематології не рекомендують жодних додаткових тестів для пацієнтів із класичними клінічними ознаками та лабораторними даними [2].

У разі необхідності, можна проводити непрямі тести. Серед них – тест на зв'язування з еозином-5'-малеїмідом (ЕМА-тест), який демонструє високу чутливість (92–93 %) і специфічність (майже 99 %), хоча позитивний тест також можна отримати у пацієнтів із подібними захворюваннями, такими як вроджена дизеритропоетична анемія II типу [1].

Для діагностики різних розладів мембрани еритроцитів, в тому числі СФ, в комбінації використовуються: наявність сімейного анамнезу, морфологічне дослідження еритроцитів, визначення еритроцитарних індексів, осмотичної стійкості, проведення проточної цитометрії, ектацитометрії, електрофорезу білка клітинної мембрани та геномний аналіз.

Хоча такий підхід значною мірою є дуже ефективним і корисним, виконання та інтеграція інформації з цих різних підходів може бути громіздкою і займати багато часу. Особливо це стосується тесту на осмотичну стійкість і електрофорезу білків. Хоча існує велика кількість опублікованих доказів того, що осмотична градієнтна ектацитометрія є найкращим діагностичним методом цих розладів, використання його утруднене через обмежену доступність. Оскільки ця єдина експериментальна стратегія може ефективно розрізнити всі різноманітні порушення мембран еритроцитів і є надзвичайно важливою в діагностиці, є надія, що розробка економічно ефективного обладнання для виконання цього аналізу стане доступною в найближчому майбутньому. Іншою надзвичайно важливою нещодавньою розробкою в діагностичних підходах розладів мембрани еритроцитів є доступність прямого мутаційного аналізу різних генів, відповідальних за ці розлади. Генетичні діагностичні тести на порушення мембран еритроцитів наразі пропонує низка академічних центрів і комерційних лабораторій [10].

Підсумовуючи, наводимо діагностичні критерії СФ, рекомендовані оновленим протоколом 2021 р. [15].

1. Клінічні прояви: характерними симптомами є анемія, жовтяниця, спленомегалія, частим ускладненням є жовчнокам'яна хвороба.

2. Звичайні лабораторні дослідження: рівень гемоглобіну може бути в нормі або знижений (форма ознаки: нормальна; легка: 110–150 г/л; середня: 80–120 г/л; важка: 60–80 г/л). Рівень ретикулоцитів може бути нормальним або підвищеним (форма ознаки: < 3 %; легка: 3–6 %; помірна: > 6 %; важка: > 10 %); показник МСНС (середня концентрація гемоглобіну в еритроциті) – нормальний або підвищений; MCRV (середній об'єм ретикулоцитів) знижується (порогове значення: $\leq 95,77$ fL); MSCV (середній обсяг сферичних клітин, що включають еритроцити та ретикулоцити) < MCV (середній обсяг еритроцитів); може бути збільшена кількість сфероцитів; рівень загального білірубину в сироватці крові підвищується, головним чином за рахунок некон'югованого білірубину.

3. Сімейний анамнез: більшість пацієнтів мають аутосомно-домінантний тип успадкування та мають ті самі результати обстеження та клінічні прояви, що й один із їхніх батьків чи інших членів родини.

4. Генетичне тестування та інші скринінгові тести: для пацієнтів, у яких важко діагностувати СФ, необхідне генетичне тестування в поєднанні з визначенням осмотичної стійкості еритроцитів, проведення проточного цитометричного тесту, тесту на лізис підкисленого гліцерину (AGLT), проби Кумбса та визначення рівня Г6ФДГ.

У випадку, якщо симптоматична медикаментозна терапія неефективна, СФ потребує хірургічного лікування. В даний час хірургічні стратегії полягають в основному в повній або частковій спленектомії, яка може бути виконана відкритим або лапароскопічним способом [14]. Згідно з дослідженням, яке було проведено у 65 дітей у Туреччині, спленектомія була виконана у 20 % із 65 пацієнтів, середній вік при її проведенні становив 8,3 роки. Найчастіші післяопераційні ускладнення, які можуть виникати – сепсис або тромбоз [7]. Післяопераційний період в описаному випадку протікав без ускладнень.

Згідно з дослідженнями пацієнти з каменями в жовчному міхурі діаметром > 5 мм мають найвищий ризик побічних ефектів (47,4 %), тоді як невеликі жовчні камені (діаметром ≤ 5 мм) або шлам найімовірніше можуть регресувати [9]. В описаному випадку у пацієнта візуалізувались декілька каменів розміром від 2 до 6 мм, найбільший – 12 мм, тому в цьому випадку потрібно було проводити холецистектомію. Згідно з дослідженнями хірургічне лікування безсимптомних жовчних каменів у пацієнтів із СФ, які потребують спленектомії, асоціюється з меншим ризиком несприятливих наслідків [9].

Оскільки жовчнокам'яна хвороба є найпоширенішим ускладненням, навіть пацієнти без важкого гемолізу повинні періодично проходити

ультразвукове дослідження (УЗД), щоб контролювати розвиток каменів у жовчному міхурі [7].

Діагностичні настанови СФ від Британського комітету стандартів у гематології рекомендують наступні підходи до хірургічного втручання [2].

1. Рекомендується лапароскопічний підхід до спленектомії, який залежить від наявності належно підготовлених хірургів і відповідного обладнання.

2. Часткова спленектомія може бути корисною, але потребує подальших досліджень.

3. Дітям, яким планується спленектомія, якщо вони мають симптоматичні жовчні камені, одночасно слід видалити жовчний міхур. Якщо камені є випадковою знахідкою без симптомів, проведення холецистектомії залишається спірним. Якщо жовчний міхур залишається *in situ*, включаючи випадки холецистостомії з видаленням каменів, необхідне ретельне УЗД-спостереження.

4. У дітей, які потребують холецистектомії через симптоми жовчнокам'яної хвороби, застосування одночасної спленектомії є суперечливим. Холецистектомія може знижувати у майбутньому ризик утворення каменів у загальній жовчній протоці, але стан після спленектомії пов'язаний з ризиком розвитку сепсису.

5. Якщо є показання до спленектомії, в ідеалі її слід робити у віці після 6 років.

6. Немає показань для розширеної профілактики тромбозу після спленектомії у пацієнтів зі СФ. Дорослі повинні отримувати післяопераційну тромбопрофілактику звичайним способом.

7. Слід уникати спленектомії у пацієнтів із деякими формами спадкового стоматоцитозу через підвищений ризик венозної тромбоемболії.

Література

1. Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. *Haematologica*. 2016 Nov;101(11):1284–1294. DOI: 10.3324/haematol.2016.142463. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27756835; PMCID: PMC5394881.

2. Bolton-Maggs PH, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King MJ; General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis—2011 update. *Br J Haematol*. 2012 Jan;156(1):37-49. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08921.x. Epub 2011 Nov 5. PMID: 22055020.

3. Chonat S, Risinger M, Sakthivel H, Niss O, Rothman JA, Hsieh L, Chou ST, Kwiatkowski JL, Khandros E, Gorman MF, Wells DT, Maghathe T, Dagaonkar N, Seu KG, Zhang K, Zhang W, Kalfa TA. The Spectrum of SPTA1-Associated Hereditary Spherocytosis. *Front Physiol*. 2019 Jul 3;10:815. DOI: 10.3389/fphys.2019.00815. Erratum in: *Front Physiol*. 2019 Oct 18;10:1331. PMID: 31333484; PMCID: PMC6617536.

4. Deng Z, Liao L, Yang W, Lin F. Misdiagnosis of two cases of hereditary spherocytosis in a family and review of published reports. *Clin Chim Acta*. 2015 Feb 20;441:6-9. DOI: 10.1016/j.cca.2014.12.002. Epub 2014 Dec 6. PMID: 25485852.
5. Fernández-Crehuet P, Fernández-Crehuet JL, Allam MF, Fernández-Crehuet Navajas R. Hepatotoxicity of isotretinoin in patients with acne and Gilbert's syndrome: a comparative study. *BMJ Open*. 2014 Mar 20;4(3):e004441. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004441. PMID: 24650805; PMCID: PMC3963066.
6. Gu L, Han Y, Zhang D, Gong Q, Zhang X. Genetic testing of UGT1A1 in the diagnosis of Gilbert syndrome: The discovery of seven novel variants in the Chinese population. *Mol Genet Genomic Med*. 2022 Jul;10(7):e1958. DOI: 10.1002/mgg3.1958. Epub 2022 Apr 14.
7. Güngör A, Yaralı N, Fettah A, Ok-Bozkaya İ, Özbek N, Kara A. Hereditary spherocytosis: Retrospective evaluation of 65 children. *Turk J Pediatr*. 2018;60(3):264–269. Doi: 10.24953/turkjped.2018.03.005. PMID: 30511538.
8. He BJ, Liao L, Deng ZF, Tao YF, Xu YC, Lin FQ. Molecular Genetic Mechanisms of Hereditary Spherocytosis: Current Perspectives. *Acta Haematol*. 2018;139(1):60–66. DOI: 10.1159/000486229. Epub 2018 Jan 22. PMID: 29402830.
9. Liu Y, Jin S, Li Y, Xu R, Pang W, Wang K, Wang Z, Chen Y. Treatment of asymptomatic gallstones in children with hereditary spherocytosis requiring splenectomy. *J Pediatr Surg*. 2023 Apr;58(4):756–761. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2022.11.012. Epub 2022 Nov 25. PMID: 36588038.
10. Narla J, Mohandas N. Red cell membrane disorders. *Int J Lab Hematol*. 2017 May;39 Suppl 1:47–52. DOI: 10.1111/ijlh.12657. PMID: 28447420.
11. Rets A, Clayton AL, Christensen RD, Agarwal AM. Molecular diagnostic update in hereditary hemolytic anemia and neonatal hyperbilirubinemia. *Int J Lab Hematol*. 2019 May;41 Suppl 1:95–101. DOI: 10.1111/ijlh.13014. PMID: 31069991.
12. Russo R, Andolfo I. Hereditary spherocytosis and allied disorders. *Hemasphere*. 2019 Jun 30;3(Suppl):157–159. DOI: 10.1097/HS9.000000000000198. PMID: 35309772; PMCID: PMC8925719.
13. Steventon G. Uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1. *Xenobiotica*. 2020 Jan;50(1):64–76. DOI: 10.1080/00498254.2019.1617910. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31092094.
14. Vecchio R, Cacciola E, Cacciola RR, Intagliata E. Surgical management of hereditary spherocytosis Current strategies. *Ann Ital Chir*. 2018;89:473–478. PMID: 30665218.
15. Wu Y, Liao L, Lin F. The diagnostic protocol for hereditary spherocytosis-2021 update. *J Clin Lab Anal*. 2021 Dec;35(12):e24034. DOI: 10.1002/jcla.24034. Epub 2021 Oct 24. PMID: 34689357; PMCID: PMC8649336.
16. Zamora EA, Schaefer CA. Hereditary Spherocytosis. 2022 Jul 4. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 30969619.
17. Zhong H, Zhang L. Analysis on long term misdiagnosis of hereditary spherocytosis. *International Journal of Laboratory Medicine*. 2015:3581–2.

5.2. Рідкісний випадок гематоми у дитини при народженні як ранній прояв гемофілії

Хлопчик від першої вагітності, перших пологів, ускладнених передчасним розривом плодових оболонок, в терміні гестації 39 тиж у матері віком 33 роки народився шляхом операції кесаревого розтину у зв'язку з невідповідністю розмірів тазу матері і голівки плода. Маса дитини при народженні – 4 000 г, зріст – 54 см, обвід голови – 37 см, обвід грудної клітки – 36 см. З анамнезу відомо, що мати страждає на хронічний пієло-нефрит та міопію високого ступеня.

При обстеженні під час вагітності у матері виявлено: антитіла IgG до цитомегаловірусу – 0,14 МО/мл, антитіла IgG до вірусу простого герпесу 10,95 ІП, антитіла IgG до *Toxoplasma gondi* – 140,48 МО/мл, авідність антитіл IgG до *Toxoplasma gondi* – 92,1 %, що перевищують референтні значення. Спадковий анамнез у батьків дитини за їхніми словами не обтяжений.

Оцінка стану дитини за шкалою Апгар на першій хвилині життя склала 7 балів, на п'ятій хвилині – 8 балів. При первинному огляді у дитини була виявлена гематома в ділянці правої щоки розміром 1×1 см та набряк правої щоки, безболісні при пальпації.

Загальний стан дитини при первинному огляді оцінено як задовільний, патологічних змін з боку внутрішніх органів не виявлено.

Діагноз при народженні: Кіста верхньої щелепи?

Протягом першої доби життя розмір гематоми збільшився до 3–4 см у діаметрі, збільшився також набряк, з'явилась болочість при пальпації (рис. 5.2.1). Протягом другої доби гематома збільшилася до 5 × 5 см, при цьому загальний стан дитини залишався стабільним (рис. 5.2.2).



Рис. 5.2.1. Дитина у першу добу життя



Рис. 5.2.2. Дитина на другу добу життя.
Продовжується процес збільшення гематоми

Призначено обстеження: загальний аналіз крові, аналіз крові на коагулограму, прокальцитонін, УЗД ділянки правої щоки (рис. 5.2.3).



Рис. 5.2.3. УЗД ділянки правої щоки

Результати досліджень, що проведені в пологовому будинку

Загальний аналіз крові у першу добу життя дитини:

HGB – 156 г/л, RBC – 4,38 Т/л, HCT – 0,46, PLT – 214 г/л,
WBC – 26,7 г/л, NEU band – 10 %, NEU segm – 53 %, EO – 1 %, LYMPH – 32 %, MONO – 4 %.

Час згортання: початок – 6 хв 50 с, кінець – 7 хв 10 с.

Інтерпретація показників: у загальному аналізі крові відмічається зниження рівня еритроцитів та гемоглобіну, лейкоцитоз, збільшення паличкоядерних лейкоцитів. Час згортання крові значно подовжений.

Загальний аналіз крові на другу добу життя дитини:

HGB – 128 г/л, RBC – 3,67 Т/л, HCT – 0,38, PLT – 230 г/л, WBC – 22,4 г/л, NEU band – 8%, NEU segm – 57 %, EO – 1 %, LYMPH – 32 %, MONO – 2 %.

Час згортання: початок – 3 хв 40 с, кінець – 3 хв 50 с.

Інтерпретація показників: у динаміці спостерігається прогресування анемії, зменшується лейкоцитоз, знижується питома вага паличкоядерних лейкоцитів, час згортання скорочується.

Загальний аналіз крові на третю добу життя дитини:

HGB – 124 г/л, RBC – 3,08 Т/л, HCT – 0,37, PLT – 251 Г/л, WBC – 13,0 г/л, NEU band – 6 %, NEU segm – 47 %, EO – 1 %, LYMPH – 40 %, MONO – 6 %.

Час згортання: початок – 3 хв 18 с, кінець – 3 хв 44 с.

Інтерпретація показників: у динаміці спостерігається прогресування анемії, зниження кількості лейкоцитів, час згортання продовжує зменшуватися на тлі проведення гемостатичної терапії.

Аналіз крові на коагулограму (перша доба життя)

Рекальцифікація – 129 с, протомбіновий індекс – 82 %, фібриноген – 3,74 г/л, тромботест – V, еталон-тест – (-), фібриноген «В» – (-)

Активованій частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) – 47 с.

Інтерпретація показників: норма часу рекальцифікації плазми у новонароджених коливається в межах 60–70 с, тобто цей показник у дитини подовжений, що вказує на гіпокоагуляцію. Відмічається подовження АЧТЧ, але зазвичай цей показник у новонароджених вищий, ніж у дітей старшого віку і дорослих.

Дослідження крові на прокальцитонін (третя доба життя): прокальцитонін – 0,7 нг/мл.

Інтерпретація: спостерігається підвищення концентрації прокальцитоніну, але у новонароджених протягом перших трьох діб цей показник зазвичай вищий, ніж у дітей старшого віку. Про тяжку бактеріальну інфекцію свідчить рівень прокальцитоніну більше 100 нг/мл у віці 24 год та більше 50 нг/мл у віці 48 год.

При дослідженні м'яких тканин щоки візуалізується утворення округлої форми, гіпоехогенне, з чіткими краями та дрібним гіперехогенним вмістом.

Висновок УЗД: Гематома м'яких тканин? Кавернозна гемангіома?

На підставі даних анамнезу (хронічний пієлонефрит у матері, носійство TORCH-інфекції, передчасний розрив плодових оболонок), клінічних проявів геморагічного синдрому, який в неонатологічній практиці вважається найбільш характерним для генералізованих перинатальних інфекцій, даних лабораторних обстежень (лейкоцитоз, збільшення питоюї ваги паличкоядерних нейтрофілів, підвищення рівня прокальцитоніну)

був поставлений *клінічний діагноз*: Ранній неонатальний сепсис. ДВЗ-синдром? Геморагічна хвороба новонародженого. Гематома правої щоки.

Лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених пологового будинку включало внутрішньовенне введення розчину глюкози 10 %, розчину магнію сульфату 25 %, розчину кальцію глюконату 10 %, розчину натрію етамзилату 12,5 %, транексамової кислоти, свіжозаморожену плазму, антибіотикотерапію (цефтріаксон, гентаміцин) у вікових дозуваннях.

На третю добу життя дитина була переведена для подальшого спостереження, обстеження та лікування у відділення патології новонароджених Національної дитячої спеціалізованої лікарні МОЗ України «Охматдит».

Результати досліджень, проведених у цьому закладі:

Показники системи згортання на шосту добу життя дитини:

Активованій частковий тромбoplastиновий (АЧТЧ) – 56,6 с, тромбіновий час (ТЧ) – 17,0 с, фібриноген – 2,01 г/л, протромбіновий час – 13,3 с, протромбін за Квіком – 113 %, антиромбін III – 83,5 %.

Інтерпретація показників: звертає на себе увагу зростання у динаміці АЧТЧ та дещо збільшений ТЧ.

Показники системи згортання на восьму добу життя дитини:

Фактор II – 85,5 %, фактор V – 124,1 %, фактор VII – 131,9 %, фактор VIII – 5,8 %, фактор XI – 38,9 %, фактор XII – 32,1 %, фактор фон Віллебранда (Ag) – 210, 2%, фактор фон Віллебранда (Activ) – 158,5 %.

Інтерпретація: відмічається значне зменшення рівня VIII фактора (референтні значення 50–150 %).

Аналіз крові на восьму добу життя дитини:

WBC – 22,56 г/л, RBC – 3,8 Т/л, HGB – 104 г/л, HCT – 29,8 %, MCV – 93,7 fl, MCH – 32,7 пг, MCHC – 349 г/л, PLT – 821 г/л, NEU – 16,5 %, LYMPH – 71,6 %, MONO – 9,4 %, EO – 2,3 %, BASO – 0,2 %, ШОЕ – 17 мм/год.

Інтерпретація показників: особливу увагу звертає на себе анемія та тромбоцитоз.

Після обстеження дитини у відділенні патології новонароджених був поставлений *заключний діагноз*: Гемофілія А.

Даний клінічний випадок демонструє складність діагностики захворювань у дітей в неонатальному періоді, а також встановлення безпосередньої причини геморагічного розладу у конкретної дитини зокрема. Лікарі звичайно свідомо чи підсвідомо притримуються стереотипів, що в медицині буває часто те, що буває часто. Тим більше, що за більш ніж тридцятирічну історію даного пологового будинку, в якому в довоєнні роки щорічно народжувалося близько чотирьох тисяч дітей, це перший випадок прояву гемофілії у новонародженої дитини.

Необхідно пам'ятати, що рання діагностика гемофілії дозволяє своєчасно призначити патогенетично обґрунтоване лікування, проводити профілактику шляхом навчання батьків, що зменшує ступінь інвалідизації

дитини. Саме тому треба зробити висновок, що всі новонароджені, які мають проблеми з кровотечею або гематомами, повинні бути обстежені щонайменше з визначенням загального аналізу крові, коагулограми та за умови підвищення активованого часткового протромбінового часу, пройти перевірку рівня VIII фактора.

Літературна довідка

Неонатальний період є одним з найбільш критичних у житті дитини, і патологічні стани, що виникають у ньому, можуть призвести до суттєвих ускладнень та навіть до летальних наслідків. Наразі, на тлі скорочення чисельності дитячого населення в Україні спостерігається тренд щодо збільшення частоти передчасних пологів та народження дітей з важкою перинатальною патологією, що призводить до інвалідизації та погіршує соціалізацію у суспільстві, якість життя і потребує невідкладних заходів [1].

Зокрема, новонароджені, в першу чергу передчасно народжені та діти з різноманітною патологією, мають високий ризик розвитку геморагічних розладів [2]. Певною мірою це пов'язано з особливостями системи гемостазу у новонароджених, а саме зі зниженим рівнем більшості факторів згортання та гіпореактивними тромбоцитами, що компенсується високим гематокритом і об'ємом еритроцитів, а також низьким рівнем інгібіторів згортання. У 25 % новонароджених, які знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії, мали місце кровотечі [3].

Причини кровотечі у новонародженого мультифакторні та включають дефіцит вітаміну К, тромбоцитопенії, спадкові коагулопатії, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання, захворювання печінки, травми та багато інших [2, 4]. Саме тому будь-який випадок кровотечі у новонародженого потребує проведення ретельної диференційної діагностики.

Найчастішою причиною геморагічного синдрому у новонароджених є дефіцит вітаміну К. У доношених новонароджених рівень більшості факторів згортання, особливо вітамін К-залежних, складає приблизно 50 % від рівня дорослої людини [5, 6]. Дефіцит вітаміну К призводить не лише до зниження вітамін К-залежних факторів згортання (II, VII, IX, X), а й до зменшення антикоагулянтного протеїну С і протеїну S. Клінічно у таких новонароджених можуть спостерігатися кровотечі з пупкової ранки, шлунково-кишкового тракту, місць ін'єкцій, геморагічні прояви на шкірі, рідше – внутрішньочерепні та легеневі крововиливи [7].

Загальна розповсюдженість тромбоцитопеній серед новонароджених у відділеннях інтенсивної терапії коливається в межах від 22 до 35 % [8]. Найчастіше вона спостерігається у дітей з перинатальними інфекціями та при критичних станах на тлі сепсису, некротизуючого ентероколіту, перинатальної асфіксії [9]. Причиною важкої ізольованої тромбоцитопенії може бути неонатальна алоїмунна тромбоцитопенія, що часто

призводить до виникнення внутрішньочерепного крововиливу та інвалідизації дитини. Частота цього захворювання складає 1 на кожному 1000 живонароджених дітей [10].

Серед усіх спадкових захворювань системи гемостазу найбільш поширеним є гемофілія А і В, яка обумовлена дефіцитом VIII та IX факторів згортання відповідно. Розповсюдженість гемофілії А складає 1 на 5 000 живонароджених чоловічої статі, В – 1 на 30 000 [11]. Звичайно це захворювання успадковується за рецесивним типом, зчепленим з X-хромосою, але приблизно у третині випадків може бути наслідком випадкових мутацій [12]. Очікувана кількість пацієнтів з гемофілією в усьому світі становить 1 125 000, з яких 418 000 можуть мати важку гемофілію. Хворі на гемофілію мають недостатню тривалість життя. Своєчасне встановлення діагнозу гемофілії при народженні є важливою умовою збереження якості життя пацієнтів та скорочення років життя з інвалідністю, зменшення тяжкості перебігу хвороби [13].

Безпечне народження здорового новонародженого з гемофілією – складний процес, який може початися ще до зачаття і продовжуватись протягом усієї вагітності, пологів та періоду новонародженості. У цьому процесі беруть участь майбутні батьки та широке коло медичних працівників: консультанти-генетики, акушери, неонатологи, педіатри, радіологи, дорослі та дитячі гематологи, медичні сестри. Через цю міждисциплінарну складність, відносну рідкість народження немовлят з гемофілією та відсутність високоякісних доказів для прийняття обґрунтованих рішень, практика в цій галузі значно різниться [14].

За відсутності сімейного анамнезу діагностика гемофілії у новонародженого ускладнена, оскільки, на відміну від дітей старшого віку, у них прояви геморагічного синдрому при цьому захворюванні в неонатальному періоді значно відрізняються. Кровотечі, як і раніше, переважають як діагностичний тригер у дітей з гемофілією, проте у дітей старшого віку та підлітків також спостерігаються інвалідизуючі гемартрози та внутрішньочерепні кровотечі через травми голови. У новонароджених може спостерігатися утворення гематом після венепункції або внутрішньом'язових ін'єкцій, внутрішньочерепні крововиливи, кефалогематоми, підпапневротичні крововиливи [15, 16].

Значний прогрес у терапії гемофілії пов'язаний із застосуванням біоінженерних препаратів пролонгованої дії FVIII і FIX з використанням стратегії злиття Fc, що кардинально змінює тактику ведення пацієнтів завдяки суттєвому скороченню частоти ін'єкцій, підвищенню комплайності та спрощенню профілактики і у свою чергу поліпшення якості життя пацієнтів з гемофілією, забезпечуючи їм нормальну тривалість життя [17].

Отже, своєчасна діагностика і сучасна патогенетична терапія гемофілії новонародженого є необхідною умовою уникнення важких ускладнень і попередження інвалідизації дитини, що і було проілюстровано у представленому нами клінічному випадку.

Література

1. Volosovets OP, Abaturov AE, Beketova GV, Zabolotko VM, Rudenko NG, Kryvopustov SP, Volosovets AO, Loginova IO, Korkh LM. Birth rate, perinatal mortality and infant mortality in Ukraine: evolution from 1991 to 2021 and current risks. *Здоров'я дитини*. 2022;17(7):6–16. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.7.2022.1535>
2. Patricia Davenport, Martha Sola-Visner. Hemostatic Challenges in Neonates (The part of the Research Topic Hemostatic Challenges in Pediatric Critical Care Medicine). *Front. Pediatr.* 02 March 2021 Sec. Pediatric Critical Care. Volume 9 – 2021 <https://doi.org/10.3389/fped.2021.627715>
3. Gili Kenet, Assaf Arie Barg, Ulrike Nowak-Göttl. New insights into neonatal hemostasis. *Thromb. Haemostasis*. Volume 7. May 2022, 100103 <https://doi.org/10.1016/j.tru.2022.100103>
4. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ: Hemophilias A and B. *Lancet*. 2003, 361:1801–1809. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13405-8.
5. Pal S, Curley A, Stanworth SJ. Interpretation of clotting tests in the neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100:F270–4. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306196
6. Achey MA, Nag UP, Robinson VL, Reed CR, Arepally GM, Levy JH, et al. The developing balance of thrombosis and hemorrhage in pediatric surgery: clinical implications of age-related changes in hemostasis. *Clin Appl. Thromb. Hemost.* 2020; 26:1076029620929092. DOI: 10.1177/1076029620929092
7. Pal S, Curley A, Stanworth SJ. Interpretation of clotting tests in the neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100:F270–4. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306196
8. JS von Lindern JS, van den Bruele T, Lopriore E, Walther FJ. Thrombocytopenia in neonates and the risk of intraventricular hemorrhage: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2011;11:16. DOI: 10.1186/1471-2431-11-16
9. Waller AK, Lantos L, Sammut A, Salgin B, McKinney H, Foster HR, et al. Flow cytometry for near-patient testing in premature neonates reveals variation in platelet function: a novel approach to guide platelet transfusion. *Pediatric Res.* (2019) 85:874–84. DOI: 10.1038/s41390-019-0316-9
10. Norton, Tonya Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. *Advances in Neonatal Care* 21(2): 115–121, April 2021. DOI: 10.1097/ANC.0000000000000775.

11. Chalmers EA. Haemophilia and the newborn. *Blood Rev.* (2004) 18:85–92. DOI: 10.1016/S0268-960X(03)00062-6
12. Kenet G, Chan AK, Soucie JM, Kulkarni R. Bleeding disorders in neonates. *Haemophilia.* 2010;16(5):168–75. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02316x
13. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, Germini F; Data and Demographics Committee of the World Federation of Hemophilia. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med.* 2019 Oct 15;171(8):540–546. DOI: 10.7326/M19-1208. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31499529.
14. Moorehead PC, Chan AKC, Lemyre B, Winikoff R, Scott H, Hawes SA, Shroff M, Thomas A, Price VE. A Practical Guide to the Management of the Fetus and Newborn With Hemophilia. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018 Dec;24(9_suppl):29S–41S. DOI: 10.1177/1076029618807583. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30373387; PMCID: PMC6714852.
15. Cattivelli K, Distefano C, Bonetti L, Testa S, Siboni SM, Plebani A, et al. Recurrent bleedings in newborn: a factor VII deficiency case report. *Transfus Med Hemother.* 2018;45:104–6. DOI: 10.1159/000481993
16. Hu Q, Zhang A, Liu AG, Wang SM, Wang YQ, Zhang LQ. A Retrospective Analysis of Intracranial Hemorrhage in Children with Hemophilia A. *Curr Med Sci.* 2018 Oct;38(5):875–879. DOI: 10.1007/s11596-018-1956-4. Epub 2018 Oct 20. PMID: 30341523.
17. Peyvandi F, Garagiola I. Treatment of hemophilia in the near future. *Semin Thromb Hemost.* 2015 Nov;41(8):838–48. DOI: 10.1055/s-0034-1543998. Epub 2015 Feb 19. PMID: 25703518.

5.3. Геморагічний васкуліт (Ig A-васкуліт) у дитини з тяжким ураженням шлунково-кишкового тракту

Дівчинка Л. (4 роки) переведена в педіатричне відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні (НДСЛ) «Охматдит» (м. Київ) із обласної дитячої лікарні з діагнозом: Ig A-васкуліт, змішана форма (шкірно-суглобово-абдомінальна), тяжкий, безперервно рецидивний перебіг.

Скарги при госпіталізації на геморагічні висипання рецидивного характеру на шкірі обличчя, верхніх і нижніх кінцівок, стегон, виражений біль в животі, на фоні якого іноді відзначається блювання, періодично набряки та біль в ділянці суглобів верхніх і нижніх кінцівок.

Анамнез життя. Дитина від першої вагітності, перших термінових фізіологічних пологів. Росла і розвивалась відповідно віку. Вакцинована згідно з календарем щеплень. Індивідуальний та сімейний анамнез щодо Ig A-васкуліту, аутоімунних та алергічних захворювань не обтяжений.

Анамнез хвороби. Дівчинка захворіла 29.10.2018 р. з появи болю в животі, на наступну добу з'явився висип геморагічного характеру на шкірі верхніх та нижніх кінцівок, набряк та біль гомілковостопних суглобів. Госпіталізована в онкогематологічне відділення дитячої обласної лікарні, де було встановлено діагноз: Ig A-васкуліт, змішана форма (шкірно-суглобово-абдомінальна), тяжкий перебіг. Дитина отримувала інфузійну, дезагрегантну терапію, глюкокортикостероїни (ГКС), свіжо-заморожену плазму (СЗП) протягом одного місяця.

Незважаючи на проведені лікування, стан дитини залишався важким внаслідок вираженого больового абдомінального та стійкого шкірного геморагічного синдрому.

При надходженні в педіатричне відділення НДСЛ «Охматдит» загальний стан дитини середнього ступеня тяжкості із-за шкірного геморагічного синдрому. Больовий абдомінальний синдром не виражений. Шкірні покриви блідо-рожеві, пальпаторно шкіра суха. На обличчі, розгинальних поверхнях верхніх і нижніх кінцівок, стегнах відмічається симетричний дрібно-плямистий та плямисто-папульозний геморагічний висип, місцями зливного характеру, що пальпується та не зникає при натисканні (рис. 5.3.1). По внутрішніх органах та системах без особливостей. Живіт бере участь в акті дихання, не збільшений в об'ємі, симетричний, пальпаторно м'який, помірно болючий в навколупупкової ділянці. Печінка виступає з-під краю реберної дуги на 0,5 см, край її м'який, неболючий при пальпації. Селезінка не пальпується. Випорожнення оформлені, без патологічних домішок. Діурез адекватний.



Рис. 5.3.1. Зміни на шкірі нижніх кінцівок: множинні, схильні до злиття, дрібноплямисті та плямисто-папульозні елементи, що пальпуються

При проведенні лабораторно-інструментальних досліджень в загальному аналізі крові (ЗАК) виявлено помірний лейкоцитоз до $11,7 \times 10^9/\text{л}$. При імунологічному дослідженні крові: підвищення рівня загального Ig A; гіперальбумінемія. Показники функції нирок (загальний аналіз сечі (ЗАС), аналіз сечі на добу мікроальбумінурію (МАУ), показники креатиніну та сечової кислоти) без відхилень. Стандартні показники коагулограми – в межах норми. При дослідженні звертало на себе увагу зниження рівня кальпротектину в калі, адже за даними деяких дослідників у хворих на Ig A-васкуліт із залученням в патологічний процес шлунково-кишкового тракту (ШКТ) відмічається підвищення рівня даного показника. При бактеріологічному дослідженні мазка із зіву виявлено *Str. viridans*, *S. aureus I*, *S. epidermidis II*.

Дитина отримувала дезагрегантну терапію, нестероїдні протизапальні препарати, спазмолітики, анальгетики та протиблювотні засоби ситуаційно. Протягом 5 днів з моменту госпіталізації відмічався стійкий больовий абдомінальний синдром, який короткочасно купірувався введенням анальгетиків і спазмолітиків, періодичне блювання на висоті больового синдрому, артралгії та поява «свіжих» елементів геморагічного висипу.

З діагностичною метою було проведено фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС), за даними якої відмічались поодинокі петехіальні елементи в нижній третині стравоходу та в усіх відділах дванадцятипалої кишки (ДПК), множинні геморагічні підслизові крововиливи багрового кольору діаметром до 3 мм в антральному відділі шлунка.

Висновок: Геморагічна езофагогастроуденопатія.

Після проведення ФЕГДС під загальним знеболенням стан дитини погіршився: відмічалось багаторазове блювання та інтенсивний больовий абдомінальний синдром, який не був купірований трикратним введенням анальгетиків.

При огляді: дівчинка займає вимушене положення в ліжку з приведеними до живота ногами. Живіт бере участь в акті дихання, м'який, доступний глибокій пальпації у всіх відділах. У гіпогастрії по лівому фланку пальпується болюче, помірно рухоме утворення у вигляді валика 2×5 см. При проведенні очисної клізми промивні води злегка зафарбовані калом, надалі – кашкоподібні випорожнення в невеликій кількості без патологічних домішок. Після дефекації «+» тканина пальпується в правій епігастральній ділянці.

При проведенні ЗАК відмічався помірний лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, помірне зниження гемоглобіну (еритроцити – $3,85 \times 10^{12}/л$, гемоглобін – 101 г/л, лейкоцити – $10,7 \times 10^9/л$, еозинофіли – 1 %, паличкоядерні – 2 %, сегментоядерні – 70 %, лімфоцити – 19 %, моноцити – 8 %, ШОЕ – 16 мм/год).

Коагулограма – в межах нормальних значень.

Проведено ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП): між петлями кишечника по фланкам до 12–15 мм випоту, заміхурово до 8–10 мм. В надлобковій ділянці візуалізується симптом «мішені» діаметром 12 мм (рис. 5.3.2), симптом «листяного пирога» до 28,8 мм (рис. 5.3.3), перистальтика збережена.

Висновок: УЗ-ознаки тонкотовстокишкової інвагінації.

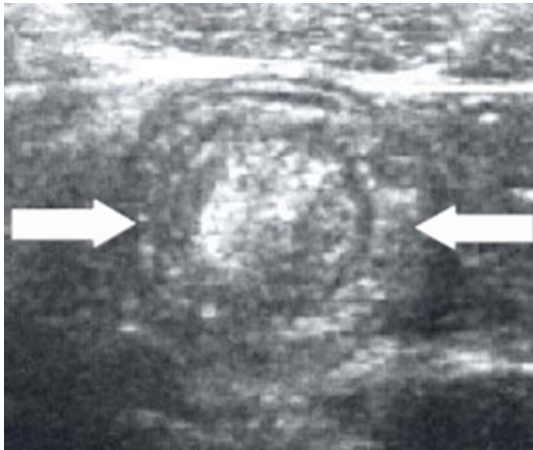


Рис. 5.3.2. УЗД-ознака тонкотовстокишкової інвагінації – симптом «мішені» (поперечне сканування)

Дівчинка була переведена в хірургічне відділення для активного спостереження в динаміці.

Протягом 12 год дитині повторно було проведено УЗД ОЧП: візуалізуються петлі кишки з потовщеною стінкою від 4,6 до 6,0 мм в навколорупковій ділянці, перистальтика збережена, вміст кишки анехогенний. Інвагінат достовірно не визначається.

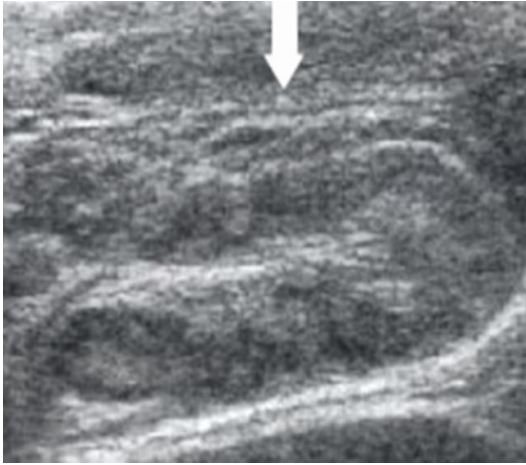


Рис. 5.3.3. УЗД-ознака тонкоствовишкової інвагінації – симптом «листяного пирога» (поздовжнє сканування)

Проведена консультація дитячого гінеколога, було виключено об'ємне утворення малого тазу.

Наступного дня стан дитини без негативної динаміки. Зберігався больовий абдомінальний синдром та нудота. При пальпації живіт м'який, доступний глибокій пальпації у всіх відділах, помірно болючий в мезогастрії, в проекції сигмовидної кишки. «+» тканина не визначається. Симптоми подразнення очеревини негативні.

Пацієнтка була переведена для подальшої терапії основного захворювання в соматичне відділення. Дитина отримувала лікування в попередньому об'ємі + тримебутин (регулятор моторики) в плановому порядку для забезпечення постійного антиспазмолітичного ефекту, антисекреторні та антацидні препарати. Поступове розширювалася дієта. Через 1 міс дитина виписана додому із покращанням та рекомендаціями продовжувати антиагрегантну терапію (пентоксифілін, дипіридамо́л).

Не зважаючи на продовження лікування, у дитини зберігались скарги на больовий абдомінальний синдром, періодичне блювання та геморагічний висип на шкірі верхніх та нижніх кінцівок (рис. 5.3.4–5), болі в гомілковостопних та колінних суглобах.



Рис. 5.3.4–5. Геморагічний висип (пурпура), що пальпується, на верхніх та нижніх кінцівках при повторній госпіталізації дитини

З даними скаргами дитина була повторно госпіталізована в НДСЛ «Охматдит» 24.01.2019 р.

При обстеженні:

Загальний аналіз крові: еритроцити – $3,47 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 96 г/л, лейкоцити – $6,9 \times 10^9/\text{л}$, еозинофіли – 1 %, паличкоядерні – 1 %, сегментоядерні – 26 %, лімфоцити – 64 %, моноцити – 8 %, тромбоцити – $479 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 7 мм/год.

Загальний аналіз сечі: протеїнурія (білок – 0,5 г/л, норма < 0,1 г/л), гематурія (кров – 0,3 мг/л, норма < 0,3 мг/л).

Аналіз сечі за Нечипоренком – без особливостей.

Біохімічні показники функції печінки і нирок в межах нормативів: білірубін загальний – 6,0 ммоль/л, аланінамінотрансфераза (АЛТ) – 10 U/L, аспартатамінотрансфераза (АСТ) – 27 U/L, γ -глутамілтранспептидаза – 6 U/L, сечовина – 3,2 ммоль/л, креатинін – 27 мкмоль/л. Дисліпідемія: ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) – 1,08 ммоль/л, ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) – 2,55 ммоль/л. С-реактивний білок (СРБ), ревматоїдний фактор (РФ), антистрептолізин О (АСЛО) – негативні.

В коагулограмі – гіперкоагуляція внаслідок зниження рівня активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) – 21,5 с (норма 24–34 с), підвищення рівня D-димеру до 2,14 мкг/мл (норма < 0,5 мкг/мл), підвищення активності антитромбіну III – 132,8 % (норма 80–120 %), підвищення вмісту фактору VIII до 319,0 % (норма 50–150 %), фактора IX до 222,0 % (норма 65–150 %), фактора XII до 237,0 % (норма 50–150 %)

та фактору фон Віллебранда (Ag) до 166,7 % (норма 41–126 %), вміст факторів II, V, VII, X, XI, протейну S та C, вовчакового антикоагулянту (dRVVT) і розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) в межах норми.

Імунологічне дослідження крові: підвищення рівня Ig A до 2,60 г/л (норма 0,27–1,95 г/л); диспротеїнемія – зниження рівня γ -глобулінів до 7,8 %.

Серологічне обстеження: ANA Screen 11 Ig G – негативний, антитіла класу Ig G до дволанцюгової ДНК (anti-dsDNA-NcX Ig G) – не виявлені.

Гормональна панель: підвищення рівня антитіл до тиреопероксидази (А-ТПО) – 19,95 МОд/мл (норма < 13,0 МОд/мл); тироксин вільний – 1,24 нг/дл (норма); тиреотропний гормон – 2,31 мкМОд/мл (норма).

Аналіз калу на панкреатичну еластазу – 250,82 мкг на 1 г калу (норма).

Аналіз крові на гомоцистеїн – 4,4 мкмоль/л (норма).

Копрограма : консистенція – оформлена, колір – коричневий, реакція на приховану кров – позитивна (++++), рослинна клітковина (перетравлена, неперетравлена) – в значній кількості, крохмаль внутрішньоклітинний – багато, жир нейтральний – в невеликій кількості, лейкоцити – 1–2 в п/з, еритроцити – мало змінені, поодинокі, в полі зору, йодофільна флора – +, найпростіші, яйця глистів – не виявлені, елементи гриба – зрідка.

ФЕГДС. Слизова оболонка стравоходу і шлунку рожева, з одиничними внутрішньослизивими точковими крововиливами. Кардія змикається повністю. В шлунку натще помірна кількість секрету без патологічних домішок. У дванадцятипалій кишці (ДПК) візуалізуються множинні внутрішньослизиві крововиливи 0,3–0,7 см в діаметрі без деструктивних змін. В просвіті і на слизових оболонках стравоходу, шлунка, ДПК в момент огляду крові немає. *Висновок:* Геморагічна езофагогастроуденопатія.

Колоноскопія. Слизова оболонка товстої кишки по всій довжині рожева із множинними внутрішньослизивими крововиливами, діаметром 0,1–0,3–0,5–0,8–1,5 см. Просвіт та складчастість збережені, доліхосигма. Судинний малюнок чіткий. Слизова не травмується при контакті з ендоскопом. У прямій кишці візуалізується одинична ерозія діаметром 0,3 см, яку взято на біопсію. В просвіті кишки та на слизових оболонках крові немає. *Висновок:* Геморагічний коліт.

Патогістологічне дослідження біоптатів товстої кишки: у досліджуваному матеріалі – дрібні фрагменти слизової оболонки товстої кишки з явищами нерівномірного проміжного набряку (рис. 5.3.6). У власній пластинці слизової оболонки інфільтрація клітинами лімфоїдного ряду, в тому числі з плазмоцитарним диференціюванням, з домішками гранулоцитів і клітин гістіоцитарно-макрофагального ряду, відмічаються фолікулоподібні скупчення лімфоїдних клітин. Відмічаються вогнища крововиливів у власну пластинку слизової оболонки. В окремих судинах мікроциркуляторного русла власної пластинки слизової оболонки явища мікроваскуліту (рис. 5.3.7).

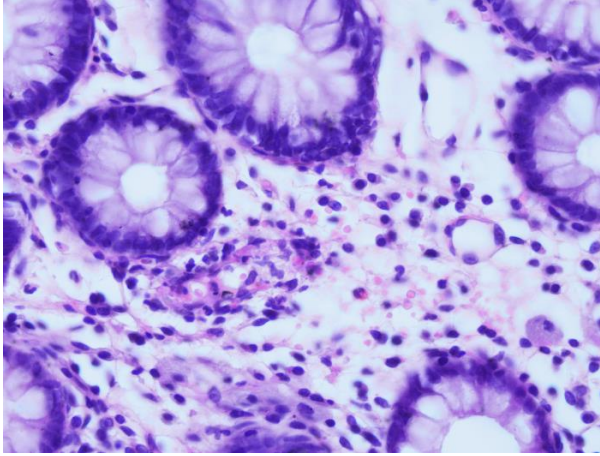


Рис. 5.3.6. Біоптат слизової оболонки товстої кишки з явищами проміжного набряку, інфільтрацією клітинами лімфоїдного ряду, вогнищами крововиливів та ознаками мікрovasкуліту

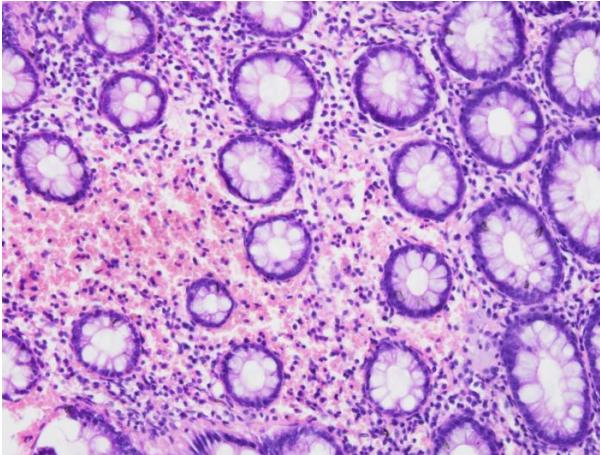


Рис. 5.3.7. Вогнище крововиливу у власну пластинку слизової оболонки

УЗД органів черевної порожнини (ОЧП). Печінка збільшена ПЗР 92 мм, паренхіма однорідна, судинний малюнок збережений. Жовчний міхур частково скорочений. Підшлункова залоза візуалізується частково – виражений метеоризм, перистальтика помірно посилена. Селезінка не збільшена, 82 × 52 × 22 мм, однорідна. Нирки не збільшені, порожнинна система не розширена.

УЗД щитоподібної залози. Щитовидна залоза типово розташована, однорідна, середньої ехогенності.

ЕКГ: ритм синусовий, регулярний. Електрична вісь серця не відхилена. Метаболічні зміни міокарда.

Ехокардіографія (ЕхоКГ). Порожнини, стінки, клапани не змінені. Патологічних токів не зареєстровано. Скоротливість міокарда добра. Фракція викиду (ФВ) – 74 %. Дуга аорти без особливостей.

Проведено консультування профільними спеціалістами:

- хірург: на момент огляду даних за гостру хірургічну патологію немає;
- генетик: у дитини з Ig A-васкулітом та необтяженою спадковістю даних на користь генетичного синдрому немає;
- офтальмолог: на момент огляду патології не виявлено;
- гематолог Центру патології гемостазу: коагулограма корекції не потребує.

Рекомендовано продовжити антиагрегантну терапію.

Заключний клінічний діагноз був сформований наступним чином:

Основний: Ig A-васкуліт, змішана форма (шкірно-суглобово-абдомінальна), важкий, безперервно-рецидивний перебіг.

Ускладнення основного захворювання: геморагічний гастродуоденіт. Геморагічний коліт.

Супутний діагноз: аутоімунний тиреоїдит, гіпертрофічна форма. Дифузний зоб I ступеня. Дефіцитна анемія легкого ступеня. Тривожно-фобічний розлад, асоційований з основним захворюванням.

Враховуючи безперервно-рецидивний перебіг Ig A-васкуліту з майже тотальним ураженням слизової оболонки шлунка та кишечника (множинні крововиливи, геморагії та ерозії), інтенсивний персистуючий больовий абдомінальний синдром, а також неефективність на попередніх етапах лікування, було вирішено проводити інфузійну терапію з введенням солумедролу із розрахунку 2 мг/кг/доб за преднізолоном з поступовим зниженням дози та повною відміною препарату, а також нікотинової кислоти та повторне переливання СЗП. Розглядалося питання застосування внутрішньовенного імуноглобуліну в дозі 1 г/кг/доб протягом 2 днів. З метою купірування больового абдомінального синдрому дитині призначено препарат карбамазепіну в дозі 50 мг 2 рази на день перорально. Крім того, в терапію було включено хлорохін (терапія off label), ібупрофен, гемоферон, антацидні препарати.

На тлі лікування стан дитини покращився – зменшилась інтенсивність больового абдомінального синдрому, проте повністю його не було купіровано. Знизилась кількість геморагічних висипань на шкірі. Зникли набряки та біль в суглобах. Було рекомендовано продовжити лікування дитини в стаціонарі, однак за наполяганням батьків дівчинка була виписана додому для подальшого амбулаторного лікування та спостереження з рекомендацією продовжувати перорально антиагрегантну терапію.

Для оцінки ефективності терапії була рекомендована повторна госпіталізація через один місяць.

Літературна довідка. Обговорення

Ig A-васкуліт – це лейкоцитокластичний нетромбоцитопенічний васкуліт дрібних судин, який характеризується відкладенням Ig A, що спричиняє підвищену проникність судин і витік крові до прилеглих тканин [3]. Трапляється частіше в дитячому віці, з більшою захворюваністю у дітей віком від 2 до 6 років, із сезонними піками (осінь і весна) [2, 4]. Частіше на це захворювання страждають особи чоловічої статі [4]. Збільшення захворюваності серед близьких родичів вказує на можливість генетичної схильності, з можливою роллю в зростанні сприйнятливості до одного або кількох проявів, таких як нефрит [5].

Точні механізми розвитку Ig A-васкуліту досі невідомі. Однак аденовірус, гепатити A і B, краснуха, вітряна віспа, парвовірус B19, вірус Епштейна–Барр, коронавірус SARS-CoV-2, бета-гемолітичний стрептокок групи A, *Mycoplasma pneumoniae*, ентеробактерії та *Toxocara canis* виділяються як основні віруси та бактерії [4, 6]. Більшості випадків (40–50 %) Ig A-васкуліту передують інфекції верхніх дихальних шляхів [4, 7].

На додаток до них харчові алергени, консерванти, укуси комах і деякі ліки вже описані в літературі, такі як вакцини, антибіотики та імуномодулювальні засоби, головним чином блокатори фактора некрозу пухлин-альфа (TNF- α) [7]. Вважається, що запальний процес є результатом відкладення імунних комплексів у стінках кровоносних судин з активацією системи комплементу [2].

Клінічно Ig A-васкуліт проявляється ураженням шкіри (петехії, пурпура, що пальпується), підшкірним набряком, артритом і болем у животі [4, 6]. У гострому періоді захворювання клінічна картина характеризується макулопапульозним, уртикарним і петехіальним ураженням шкіри, яка еволюціонує у більш поширену пурпуру, яка не зникає при натисканні пальцем [1, 4, 6]. Пурпурне ураження зазвичай пальпується, переважно поширюється на нижні кінцівки та сідниці, але можуть уражатися й інші ділянки, наприклад руки, обличчя та тулуб [1, 4, 6]. Елементи висипу можуть мати зливний характер, утворювати великі екхімози і розвиватися з везикулами, геморагічними пухирцями та виразками [1, 4]. Коли пурпура регресує, вона набуває коричневого кольору і поступово зникає, зазвичай не залишаючи змін на шкірі [1]. Часто трапляється підшкірний набряк [1, 3]. Симптоми зазвичай тривають від 2 до 6 тиж [1].

Порушення функції нирок трапляється приблизно у 1/3 дітей, але лише невеликий відсоток пацієнтів має прогресування цього ускладнення до життєво загрозливих станів [1, 4, 6]. Симптоми варіюють від легких, таких як мікроскопічна гематурія та легка протеїнурія, до гіпер-

тензії і термінальної стадії хронічної хвороби нирок [4, 6]. Ураження ЦНС трапляється зрідка та клінічно може проявлятися головним болем, зміною поведінки, судомою, периферичною нейропатією, внутрішньомозковим кроволивом та енцефалопатією [6, 7].

Даний випадок має класичні характеристики в літературі: віковий діапазон, дебют захворювання восени, характерні симптоми ураження та супутні симптоми, такі як сильний біль у животі, гематохезія, розвиток ускладнення у вигляді тонкостволової інвагінації. Були підтверджені характерні гематологічні зміни – гіперкоагуляція, підвищення рівня Ig A в сироватці крові. Діагноз ґрунтувався на еволюції та клінічних проявах, оскільки специфічних лабораторних змін цього захворювання немає. Кількість тромбоцитів у дитини протягом захворювання була в межах нормальних значень, в гемограмі – незначний лейкоцитоз. На момент госпіталізації в дане відділення дитина не мала змін з боку функції нирок, однак внаслідок тривалого спостереження за місцем мешкання через 1,5 року від дебюту захворювання у дитини було виявлено гематурію та циліндрурію [4], що потребує подальшого активного нагляду.

Біопсія шкіри показана лише у випадках атипичного розвитку та ознак лейкоцитокластичного васкуліту з відкладеннями Ig A та C3 під час імунофлюоресценції біоптату шкіри. Є докази того, що відкладення Ig A не є патогномонічним для Ig A-васкуліту [6] і може виявлятися при інших васкулітах, таких як кріоглобулінемія, і при вторинній гіперчутливості до деяких лікарських засобів. З іншого боку, в літературі описуються випадки Ig A-васкуліту без відкладення Ig A, можливо, внаслідок хибно-негативного результату, що підсилює необхідність виконання біопсії якомога швидше після появи характерних клінічних симптомів, щоб збільшити можливість виявлення наявності Ig A у тканинах [6].

Патогістологічне дослідження біоптатів товстої кишки даної пацієнтки демонструвало запалення з явищами проміжного набряку, інфільтрацією клітинами лімфоїдного ряду, вогнищами кроволивів та ознаками мікрovasкуліту, однак ці зміни слизової оболонки кишечника не є специфічними виключно для Ig A-васкуліту.

Враховуючи це, на наш погляд, перспективним є детальне вивчення стану слизової оболонки ШКТ за допомогою імуногістохімічних методів, спрямованих на пошук можливих коморбідних станів, що можуть спричиняти у деяких хворих виражений больовий абдомінальний синдром, стійкий до терапії ГКС, та розвиток ускладнень, що було описано у даному клінічному випадку. Виявлення супутніх особливостей слизової оболонки органів травлення теоретично може мати патогенетичний вплив на розвиток та тяжкість перебігу Ig A-васкуліту, особливо якщо враховувати те, що у деяких пацієнтів первинні прояви захворювання супроводжуються симптомами ураження ШКТ ще до появи шкірного висипу.

Літературні дані демонструють, що при ураженні нирок може знадобитися спостереження протягом 5 років, враховуючи те, що до третини пацієнтів можуть мати рецидив протягом двох років після дебюту васкуліту [1, 5].

Описаний випадок дотепер контролюється за допомогою періодичної оцінки функції нирок, оскільки у дитини через 1,5 року після дебюту захворювання було виявлено ізольований сечовий синдром.

Лікування Ig A-васкуліту має бути унікальним, відповідно до клінічного стану кожного пацієнта, та має бути спрямоване на ідентифікацію та елімінацію можливих провокуючих факторів: інфекцій, харчових алергенів, ліків, вакцин тощо [9]. Ізольований шкірний васкуліт зазвичай регресує без необхідності лікування, не реагує на нестероїдні протизапальні та протиалергічні препарати [1, 6, 9]. Як правило, при артралгії показані анальгетики (парацетамол); нестероїдні протизапальні засоби (такі як напроксен або ібупрофен) для контролю артриту; ГКС-препарати (преднізон, преднізолон та/або пульс-терапія метилпреднізолоном) при сильному абдомінальному болю, тяжкому нефриті, запаленні яєчок (орхіті), а також інших серйозних і рідкісних станах (неврологічне ураження та легенева кровотеча) [9].

Застосування імуносупресантів, таких як циклофосфамід, циклоспорин А, азатиоприн, мікофенолату мофетил, внутрішньовенний імуноглобулін або плазмаферез, не регламентоване, оскільки інформація, що на сьогодні висвітлена в літературі, чітко не визначена та стосується переважно пацієнтів з нефритом або іншими тяжкими проявами, стійкими до ГКС [4, 6, 9].

Висновок.

Представлений клінічний випадок IgA-васкуліту у дитини з дифузним ураженням шкіри, суглобів та стійким больовим абдомінальним синдромом можна оцінити як тяжкий процес із розвитком життєзагрозливого ускладнення у вигляді тонкостволовокишкової інвагінації. Цей приклад наочно демонструє, як стійке до стандартної терапії захворювання окрім можливих побічних явищ подовжує клінічну картину та потенціює появу можливих ускладнень із ризиком негативного впливу на якість життя дитини. Саме тому необхідні подальші дослідження для оцінки факторів ризику ураження ШКТ при IgA-васкуліті, а також пошуку оптимально терапевтичної тактики вираженого больового абдомінального синдрому.

Література

1. Guy Rostoker. Schönlein-Henoch Purpura in Children and Adults. *BioDrugs*. 2001; 15(2): 99–138. DOI: 10.2165/00063030-200115020-00004.
2. Calvo-Río V1, Loricera J, Mata C, Martín L, Ortiz-Sanjuán F, Alvarez L, et al. Henoch-Schönlein purpura in northern Spain: clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93(2): 106–113. DOI: 10.1097/MD.0000000000000019.

3. Yao-Hsu Yang, Hsin-Hui Yua, Bor-Luen Chiang. The diagnosis and classification of Henoch–Schönlein purpura: An updated review. *Autoimmunity Reviews*. 2014; 13: 355–358. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.031>.
4. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch–Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 798–806. DOI: 10.1136/ard.2009.116657.
5. Outi Jauhola, Jaana Ronkainen, Olli Koskimies, Marja Ala-Houhala, Pekka Arikoski, Tuula Hölttä et al. Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch–Schönlein purpura: A 6-month prospective study. *Archives of Disease in Childhood*. 2010; 95(11): 871–876. DOI: 10.1136/adc.2009.167874.
6. Jung Ok Shim, Kyoungdo Han, Sanghyun Park, Gun-Ha Kim Jae Sung Ko, Ju-Young Chung. The Korean Academy of Medical Sciences. Ten-year Nationwide Population-based Survey on the Characteristics of Children with Henoch–Schönlein Purpura in Korea. *J Korean Med Sci*. 2018; 33(25): e174. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e174>.
7. Yoon Kang, Jin-su Park, You-Jung Ha, Mi-il Kang, Hee-Jin Park, Sang-Won Lee, Soo-Kon Lee, and Yong-Beom. Differences in Clinical Manifestations and Outcomes between Adult and Child Patients with Henoch Schönlein Purpura. *J Korean Med Sci*. 2014; 29(2): 198–203. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.2.198.
8. Yong Hee Lee, Yu Bin Kim, Ja Wook Koo, Ju-Young. Henoch-Schonlein Purpura in Children Hospitalized at a Tertiary Hospital during 2004–2015 in Korea: Epidemiology and Clinical Management. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2016; 19(3): 175–185. DOI: 10.5223/pghn.2016.19.3.175.
9. Han Chan, Yan-Ling Tang, Xiao-Hang Lv, Gao-Fu Zhang, Mo Wang, Hai-Ping Yang, Qiu Li. Risk Factors Associated with Renal Involvement in Childhood Henoch–Schönlein Purpura: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11(11): e0167346. DOI: 10.1371/journal.pone.0167346.
10. Sano, H., Izumida, M., Shimizu, H. et al. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch–Schönlein purpura. *Eur J Pediatr*. 2002; 161, 196–201. <https://doi.org/10.1007/s00431-002-0922-z>.
11. Hyun-Jin Choi, Hee-Yeon Cho, Eo-Jin Kim, Byong-Sop Lee, Hee-Gyung Kang, Il-Soo Ha, Hae-Il Cheong, Yong Choi. Prognostic Factors in Children with Henoch-Schonlein Purpura Nephritis. *Journal of the Korean Society of Pediatric Nephrology*. 2005; 183–192. Стаття корейською мовою | WPRIM | ID: wpr-184958.
12. Mateja Batnozic Varga et al. Gastrointestinal involvement and its association with the risk for nephritis in IgA vasculitis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2021; 13: 1–13. DOI: 10.1177/1759720x211024828.

Розділ 6

СКЛАДНИЙ ПАЦІЄНТ В ПРАКТИЦІ ДИТЯЧОГО НЕФРОЛОГА

6.1. Клінічний випадок імунікєтєкєвої диспєзєї Шимке з нефротичним синдромом, резистентним до стероїдів

Дівчинка А. (2 роки 4 мєс) госпїталїзована в нефрологїчне вїддїлення у зв'язку з вираженим та прогресуючим набряковим синдромом, який з'явився на тлї затримки фїзичного розвитку, неврологїчної симптоматики (судоми, втрата набутих навичок).

їз анамнезу вїдомо, що дитина народилася вїд другої вагїтностї, яка протїкала на тлї загрози переривання, маловоддя, пїєлонефриту у матерї, других пологів шляхом кєсарєвого розтину на 32–33-му тижнї вагїтностї з масою тїла 1 350 г. Протягом 2 тиж перебувала у перинатальному центрї, де встановлено дїагноз: Гїпоксично-їшемїчне ураження ЦНС. Вторинна кардїомїопатїя, Функцїонуюче овальне вїкно. Вїдкрита артерїальна протока. Неонатальна жовтяниця. Правостороння осередкова пневмонїя.

Приблизно через 2 тиж пїсля народження у дитини з'явилися плями гїперпїгментацїї на шїї, тулубї, кїнцївках, кїлькїсть яких та розмїр у динамїцї збїльшилися. Дївчинка оглянута генетиком – патологїї не виявлено.

Мати (39 рокїв), батько (52 роки), сестра (11 рокїв) – здоровї (клїнїчно).

Дитина протягом першого року життя знаходилася на природному вигодовуванні. Не щєплена. Алегроанамнез не обтяжений.

Почала сидїти в вїцї 6 мєс, ходити – в 1 рїк 3 мєс. Однак мати звернула увагу на те, що дитина перїодично «перечїпалася», що пов'язували з диспєзєю кульшових суглобїв. Спостерїгалася у ортопєда з приводу Ds: Диспєзїя кульшових суглобїв. Спондїлоепїфїзарна диспєзїя?, платиспондїлїя.

У зв'язку з затримкою фїзичного розвитку дитина консуьтована генетиком повторно у вїцї 1 року 9 мєс. Встановлено дїагноз: Сполучно-тєканинна диспєзїя, недиференцїйована форма. Дефїцит метїонїн-синтази рєдуктази (ген MTRR 66GG), полїморфїзм MTHRR 677CT (алель ризику). Гїпергомостинемїя, гїперурикемїя. Синдром Кнїста? [Синдром Кнїста (диспєзїя Кнїста, метатропна карликовїсть II типу, код за МКБ-10 – Q77.9) – спадкове захворювання, обумовлене мутацїями в генї основного бїлка сполучних тєканин – колагену II типу. Характеризуєтьсє карликовїстю, аномальною будовою носу і витрїшкуватїстю, укороченим тулубом, прогресуючим кїфозом грудного вїддїлу хребтєного стовпа і рїзким лордозом поперекового вїддїлу, короткою і широкою грудною кїткою з вдавленою грудиною, короткими кїнцївками з потовщенням в дїлянцї суглобїв.]

Консуьтована неврологом у вїцї 1 року 10 мєс – затримка темпїв стато-кїнетичного розвитку на тлї основного захворювання.

Перші епізоди судом у дитини документовані у віці 1 року 11 міс, коли зі слів матері «обм'якла права половина тулуба та кінцівок; свідомість не втрачала». Проведена ЯМРТ, яка виявила осередки у кіркових відділах тім'яної та потиличної ділянки без мас-ефекту. Було рекомендовано проведення дифдіагностики між дизметаболічним (синдром MELAS) та ішемічним ураженням, проведення МРТ у динаміці, ЕЕГ, призначено ноотропну терапію. [*MELAS-синдром відноситься до групи прогресуючих мітохондріальних захворювань, пов'язаних з точковими мутаціями в мітохондріальній ДНК, і включає мітохондріальну енцефаломіопатію, лактатацидоз, інсультподібні епізоди, які можуть поєднуватися з ураженням ендокринних залоз (щитоподібної, паращитоподібної)*].

У віці 2 років 3 міс у дівчинки спостерігалось погіршення стану, а саме: на тлі відносного благополуччя після перенесеного ГРЗ та фізичного навантаження (дитина танцювала) дівчинка впала і вдарилася головою. Втрати свідомості та блювання не було. За 2 тиж дитина перестала ходити, стояти, тримати голову. Проведено ЯМРТ, яка виявила множинні дрібні ішемічні інфаркти лобової та лівої тім'яної часток, післяішемічні дефекти, гіпотрофічні зміни лівої гемісфери головного мозку, зміни перивентрикулярних відділів, поодинокі осередки речовини головного мозку, правобічний гіперпластичний максиллярний синусит.

У віці 2 роки 4 міс у дівчинки з'явилися клонічні судоми кінцівок, млявість, відмова від їжі та пиття. Дитину було госпіталізовано до нейрохірургічного відділення. Проведена ЯМРТ зафіксувала наявність ділянки гіперінтенсивного МР-сигналу від кіркових відділів потиличної частки, мас-ефект відсутній. У паравентрикулярних відділах білої речовини правої гемісфери мозку знайдені множинні дрібні осередки гіперінтенсивного МР-сигналу з чіткими контурами – осередки гліозу. Шлуночки нормальних розмірів.

У клінічному аналізі крові: Нв – 150 г/л, лейкоцити – $10,6 \times 10^9$ /л; лімфоцити – 17,3 %; моноцити – 10,5 %, гранулоцити – 72,2 %. Дитині встановлено діагноз: Наслідки перенесеного гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС, синдром Кніста, тетрапарез, судомний синдром, максиллярний синусит. Однак поява ригідності потиличних м'язів на тлі нейтрофілозу стала основою для переведення дитини в дитячу інфекційну лікарню з діагнозом: Енцефаліт неясної етіології (множинні інфаркти лобових та лівої тім'яної часток), підгостра форма, набряковий синдром, тетрапарез, епісиндром. Синдром Кніста. Правобічний гіперпластичний максиллярний синусит. Правобічний мастоїдит, середній отит, лівосторонній катаральний максиллярний синусит. Деформація та перетяжка жовчного міхура. Дифузні зміни паренхіми обох нирок, післюектазія зліва.

При госпіталізації до відділення інтенсивної терапії дитячої інфекційної лікарні стан дитини тяжкий внаслідок неврологічної симптоматики, інтоксикації, фонової патології. У свідомості, примхлива, млява, гіподинамічна. Температура тіла – 36,7 °С, частота дихання – 40 за хвилину, частота серцевих скорочень – 124 за хвилину, АТ – 108/50 мм рт. ст., маса тіла – 10,065 кг. Діурез – 3,7 мл/кг/хв.

Дитина була обстежена:

ПЛР на цитомегаловірус, герпес 1-го, 2-го, 6-го типів, ВЕБ-інфекція – негативні; менінгокок у спинномозковій рідині та глотці – результати негативні; дослідження люмбальної рідини – в нормі.

У клінічному аналізі крові відзначався нейтрофіліоз, підвищення ШОЕ.

Ревматоїдний фактор не виявлений; титр АСЛО, калій, натрій – в нормі.

Загальний білок крові коливався в межах 50–42 г/л, креатинін – 76–80 мкмоль/л.

Клінічний аналіз сечі: питома вага – 1006, рН – 6,0, білок – 1,04–2,476 г/л, гематурія до ¼ в полі зору, циліндрурія. Добова протеїнурія – 3,618 г (361,8 мг/кг/доб).

Отримувала лікування – антибіотики, протигрибкові, противірусні препарати, пентоксифілін, діуретики, альбумін внутрішньовенно, осетрон, карнівіт, фолієва кислота, вітаміни В6, В12, інфузійна терапія, калій, кальцій, інфулган.

У зв'язку з прогресуванням набрякового синдрому дитина переведена до нефрологічного відділення з діагнозом: Дефіцит метіонін-синтетаз-редуктази (ген MTRR 66GG), поліморфізм MTHFR 677CT (алець ризику). Синдром Кніста? Мітохондріальна міопатія, енцефалопатія – синдром МЕЛАС? Хвороба накопичення (мукополісахаридоз 4-го типу?). Функціонує овальне вікно. Вторинна тубулопатія. Дисбіоз кишечника компенсований. Кандидоз слизової оболонки порожнини рота.

Під час госпіталізації стан дитини тяжкий за рахунок набрякового синдрому (набряки обличчя, кінцівок, асцит), неврологічної симптоматики (тетрапарез, м'язова гіпотонія). Звертали на себе увагу: відставання дитини в фізичному розвитку (маса тіла нижче 10-го перцентіля, зріст нижче 3-го перцентіля), мікроцефалія, наявні лобні та тім'яні пагорби, блакитні склери, сідлоподібний ніс, вивернені ніздрі, широка спинка носу, прогнатія, макрогловія, коротка шия, диспропорційно довгі кінцівки, короткий тулуб, широкі кисті та стопи, «кавові» плями на шкірі розміром до 4–5 мм, переважно на шкірі тулуба (рис. 6.1.1).

Температура тіла – 36,6 °С, частота дихання – 32 за хвилину, частота серцевих скорочень – 112 за хвилину, АТ – 95/55 мм рт. ст., маса – 9 700 кг, зріст – 69 см.

Слизові оболонки чисті, рожевого кольору. Лімфатичні вузли не збільшені. Перкуторно над легеньми ясний звук, аускультативно жорстке дихання, проводиться у всі відділи. Межі серця не розширені. Тони

серця ритмічні, приглушені, систолічний шум над верхівкою. Живіт м'який, збільшений у розмірах. Позитивний симптом флюктуації. Печінка виступає на 2 см нижче краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Випорожнення 1 раз на добу, оформлене. Сеча світло-жовтого кольору, сечовипускання не порушено.



Рис. 6.1.1. Пігментні («кавові») плями на шкірі дівчинки

Обстеження:

Клінічний аналіз крові: Нв – 182 г/л, еритроцити – $5,9 \times 10^{12}/л$, КП – 0,82, тромбоцити – $230 \times 10^9/л$, лейкоцити – $5,8 \times 10^9/л$, еозинофіли – 1 %, п/я нейтрофіли – 2 %, с/я нейтрофіли – 53 %, лімфоцити – 39 %, моноцити – 5 %, ШОЕ – 27 мм/год.

Клінічний аналіз сечі: рН – лужна, питома вага – мало сечі, білок – 2,56 г/л, цукор – сліди, лейкоцити – 1–2 в полі зору, еритроцити – відсутні, циліндри, нирковий епітелій – відсутні.

Добова втрата білка – 7,6 г (760 мг/кг).

Цукор крові – 4,5 ммоль/л.

Протеїнограма: загальний білок – 48,6 г/л, альбуміни – 41,9 %, глобуліни α_1 – 4 %, α_2 – 18,8 %, β – 17,2 %, γ – 18,1 %.

Холестерин – 17,5 ммоль/л, β -ліпопротеїди – 170 Од.

Сечовина крові – 2,4 ммоль/л, креатинін крові – 46 мкмоль/л, ШКФ – 84 мл/хв, сечова кислота крові – 0,3 ммоль/л.

Фібриноген – 4,4 г/л, АЧТЧ – 25,5 с (норма 24–36 с).

Іонізований кальцій – 1,33 ммоль/л, фосфор – 1,25 ммоль/л, калій – 4,65 ммоль/л, натрій – 136,4 ммоль/л.

АЛТ – 15 ммоль/л, лужна фосфатаза – 2,3 Од, тимолова проба – 3,2 Од, загальний білірубін – 12 мкмоль/л.

ЕКГ – ритм синусовий; нормальне положення електричної вісі серця; порушення процесів реполяризації в міокарді.

УЗД:

Серце. Розміри магістральних судин, серцевих камер в нормі. Клапани без патології. Помірна гіпертрофія міокарда задньої стінки лівого шлуночка – 9,5 мм, міжшлуночкової перегородки – 9 мм. У порожнині лівого шлуночка – апікально розташована хибна хорда. Показники скорочувальної та насосної функції міокарда лівого шлуночка знижено – V_д – 76 ml, V_с – 40 ml, УО – 36 ml, ФВ – 47 %, %ΔS – 31 %.

Печінка. До 2 см збільшена в розмірах, кути часток гострі. Ехогенність паренхіми дифузно підвищена, ехоструктура однорідна дрібнозерниста. Судини не змінено.

Жовчний міхур скорочений після прийому їжі.

Підшлункова залоза з рівними контурами, розмірами – 15–13–14 мм. Ехогенність паренхіми дифузно підвищена. Вірсунгова протока у вигляді лінійної структури (норма).

Селезінка у розмірах не збільшена, локується її додаткова часточка.

Сечовий міхур повністю не наповнений.

Права нирка – у типовому місці різко зменшена у розмірах: 59×26 мм, за межі контуру нирки виступає округле утворення з рівними, чіткими контурами діаметром 25 мм – кіста. Паренхіма нирки підвищеної ехогенності, відсутнє її кірково-мозкове диференціювання. Середній комплекс нирки в нормі. У місці проекції лівої нирки локується утворення з нерівними та нечіткими контурами, розмірами приблизно 60×30 мм, середньої ехогенності, дещо неоднорідне за ехоструктурою.

Таким чином, наявність вираженого набрякового синдрому, масивної протеїнурії (втрата білка більше за 50 мг/кг/доб), гіпопротеїнемії, гіпоальбумінемії, α₂-гіперглобулінемії, гіперліпідемії дозволили діагностувати у дитини нефротичний синдром гострого гломерулонефриту та почати патогенетичне лікування кортикостероїдами (преднізолон 2 мг/кг/доб, пульс-терапія протягом 5 діб), інгібіторами АПФ (еналаприл). Проводились також інфузійна та симптоматична терапія. Відсутність «відповіді» на стероїдну терапію через 4 тиж після початку лікування (збереження протеїнурії, гіпоальбумінемії, гіперліпідемії) потребувала посилення імуносупресивної терапії призначенням цитостатиків (циклофосфан в/в), що призвело до розв'язку панцитопенії. У зв'язку з цим циклофосфан був замінений на хлорамбуцил (лейкеран) внутрішньо після збільшення рівня лейкоцитів на тлі призначення граноцитів.

Незважаючи на комбіновану патогенетичну терапію кортикостероїдами та цитостатиками у дитини зберігались помірно виражені набряки, неврологічна симптоматика (втрата набутих навичок – дитина не сидить, не ходить, не розмовляє; м'язова гіпотонія, тетрапарез), протеїнурія, диспротеїнемія, гіперхолестеринемія, підвищення ШОЕ, що дозволило остаточно констатувати наявність стероїдрезистентного нефротичного синдрому.

Обстеження на 12-му тижні після початку патогенетичного лікування:

Клінічний аналіз крові: гемоглобін – 117 г/л, еритроцити – $4,0 \times 10^{12}$ /л, КП – 0,89, тромбоцити – 236×10^9 /л, лейкоцити – $3,6 \times 10^9$ /л, еозинофіли – 2 %, п/я нейтрофіли – 1 %, с/я нейтрофіли – 49 %, лімфоцити – 34 %, моноцити – 14 %, ШОЕ – 29 мм/год.

Клінічний аналіз сечі: рН – слабо кисла, питома вага – мало сечі, білок – 1,27 г/л, цукор – відсутній, лейкоцити – 4–6 в полі зору, еритроцити – 6–8 в полі зору, циліндри – гіалінові, зернисті 1–2 в полі зору, нирковий епітелій – відсутній.

Добова втрата білка – 0,73 г (76 мг/кг).

Протеїнограма: загальний білок – 56,4 г/л, альбуміни – 51,1 %, глобуліни α_1 – 3,9 %, α_2 – 20 %, β – 17 %, γ – 8 %.

Холестерин – 5,2 ммоль/л, β -ліпопротеїди – 100 Од.

Сечовина крові – 2,7 ммоль/л, креатинін – 48 мкмоль/л, ШКФ – 83 мл/хв, сечова кислота крові – 0,41 ммоль/л.

Іонізований кальцій – 1,3 ммоль/л, фосфор – 1,74 ммоль/л, калій – 4,94 ммоль/л, натрій – 140,1 ммоль/л.

Наявність мультисистемних проявів (ураження та прогресування неврологічної симптоматики, втрата набутих навичок, затримка фізичного розвитку, тетрапарез, фенотипічні прояви – скелетні черепно-лицьові аномалії, диспропорція розвитку тулуба та кінцівок, поява та збільшення кількості та розміру «кавових» плям на шкірі) в поєднанні з стероїдрезистентним нефротичним синдромом потребувало проведення диференційної діагностики з системним червоним вовчаком, хворобами накопичення (мукополісахаридози), ендокринною патологією, спадковим СРНС.

Проведено дообстеження:

Вовчаковий антикоагулянт – 0,69 (норма до 1,2).

T4 – 14,28 пмоль/л (норма 12,3–22,8), ТТГ – 5,78 мкМЕ/мл (норма 0,7–5,97), СТГ – 1,8 нг/мл (норма 0,12–7,79), IGF-1 – 97,62 нг/мл (норма 34,2–155).

Обстеження на мукополісахаридози I, II, IVA, IVB, VI типів, хвороба Фабрі – негативні результати.

Для виключення/підтвердження спадкового СРНС обстежена в рамках проекту PodoNet Registry (клінічний реєстр та дослідження генетичних ризиків для стероїдрезистентного нефротичного синдрому).

Проведено визначення мутацій на NGS Panel Screening (EURenOmics):

- в аутосомно-рецесивних генах – NPHS1, NPHS2, PLCE1(NPHS3), LAMB2, SMARCAL1, ADCK4, COQ2, COQ6, PDSS2, MYO1E, PTPRO, CD2AP, COL4A3/COL4A4;

- в аутосомно-домінантних генах – WT1, LMX1B, INF2, TRPC6, ACTN4;

- у X-зчеплених генах COL4A5.

Визначено мутацію в аутосомно-рецесивному гені SMARCAL1 (компаунд гетерозигота c.254G > T (p.E848X)/del exons 6–10?); діагноз генетично обумовленого нефротичного синдрому підтверджено.

Від генетичного обстеження родичів дитини (старшої сестри та батьків) батьки відмовились.

Таким чином, дитині було встановлено діагноз: Імунокісткова дисплазія Шимке (синдром Шимке, Schimke immuno-osseous dysplasia, SIOD), стероїдрезистентний нефротичний синдром, обумовлений мутаціями SMARCAL1. Наслідки перенесеного гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС, тетрапарез.

У терапії відмінено призначення кортикостероїдів, цитостатиків. Продовжує отримувати дієтотерапію, інгібітори АПФ, симптоматичну терапію.

Знаходиться під диспансерним спостереженням у дитячого нефролога, невролога. При обстеженні в катамнезі зберігаються протеїнурія, гіпопротеїнемія (коригується періодичним введенням альбуміну, плазми), ШКФ на рівні 70–80 мл/хв, затримка фізичного (зріст – 72 см < 3 перцентиля, зріст сидячі – 25 см, довжина ноги – 35 см, коефіцієнт зріст сидячі/довжина ноги – 0,71 (< 0,83), маса тіла 10 кг < 3 перцентиля), ОГК – 51 см, ОГ – 46 см < 3 перцентиля) та психічного розвитку, тетрапарез.

Клінічний випадок ілюструє клінічний перебіг рідкісного спадкового аутосомно-рецесивного захворювання (імунокісткової дисплазії Шимке), труднощі діагностики спадкового стероїдрезистентного нефротичного синдрому у складі цього синдрому та необхідність генетичного обстеження кожного випадку нетипового перебігу нефротичного синдрому, особливо при наявності мультисистемних уражень.

Літературна довідка

Діагностика та лікування стероїдрезистентного нефротичного синдрому (СРНС) у дітей є актуальною проблемою дитячої нефрології, що обумовлено як генетичною гетерогенністю захворювання, так і фенотипичною різноманітністю морфологічних варіантів, варіабельністю відповіді на імуносупресивну терапію, прогнозу.

Нефротичний синдром (НС) як клінічний симптомокомплекс, що включає наявність набряків, добової протеїнурії > 1000 мг/м²/доб або

40 мг/м²/г білка або протеїн-креатинін сечі більше 2 000 мг/г (більше 200 мг/моль), гіпоальбумінемію < 25 г/л, гіперліпідемію, за даними літератури, трапляється з частотою 1–3 на 100 000 дітей до 16 років. НС може мати вроджений, спадковий або набутий характер, бути первинним або вторинним у складі інших захворювань. Більшість дітей з ідіопатичним нефротичним синдромом реагують на оральну глюкокортикостероїдну терапію і мають сприятливий довгостроковий прогноз. Проте близько 10–15 % дітей не відповідають на лікування і відносяться до групи хворих зі стероїдорезистентним нефротичним синдромом (СРНС). Він діагностується у разі збереження протеїнурії після 8 тиж терапії преднізолоном в дозі 60 мг/м²/24 год або 2 мг/кг/24 год (максимум 60 мг/24 год). СРНС виявляється з частотою 3–4 на 1 000 000. Більш ніж 2/3 випадків (70 %) СРНС мають вроджений спадковий характер з розвитком клінічної симптоматики у ранньому віці. Морфологічно в дітей превалює фокально-сегментарний гломерулосклероз (60 %), який, як правило, прогресує до хронічної ниркової недостатності протягом 5 років від початку маніфестації захворювання. За даними міжнародних реєстрів, СРНС складає 20–38 % в структурі термінальної ХНН у дітей. Слід зауважити, що у 30–50 % випадків з СРНС спостерігається повернення захворювання після трансплантації нирки, відторгнення у 50–80 %.

У деяких дітей з СРНС спостерігається відповідь на інтенсивну імуносупресивну терапію з тимчасовою або стійкою ремісією протеїнурії, тоді як інші мають первинну резистентність до багатьох імуносупресивних препаратів. Традиційно діагностична та прогностична оцінка СРНС базувалась на гістопатологічній класифікації. Однак останніми роками розуміння патофізіології СРНС зазнало фундаментальних змін завдяки відкриттю все більшої кількості генетичних порушень в клітинах подоцитів. Нові уявлення створили необхідність перегляду діагностичної оцінки, прогностичної класифікації та терапевтичних підходів до СРНС, що розвивається у дитинстві. Для подолання обмежень, пов'язаних з рідкістю та гетерогенністю захворювання, Консорціум PodoNet створив міжнародний реєстр для дітей зі СРНС та патологією ЦНС (www.podonet.org). Метою проекту реєстру PodoNet є дослідження демографії та фенотипів імуномедійованих та генетичних форм СРНС у дітей, оцінка асоціацій генотип–фенотип, оцінка клінічного управління та довгострокових результатів, а також пошук генетичної сутності та нових діагностичних та прогностичних біомаркерів СРНС. Збір даних спрямований на характеристики першого прояву хвороби, генетичні та гістопатологічні вияви, реакцію на фармакологічну терапію, довгострокове виживання нирок та рецидив хвороби після трансплантації.

При СРНС приблизно у 25–30 % пацієнтів мають місце генетичні аномалії або дисфункція імунної системи. Досягнення в галузі молекулярної генетики продемонстрували генетичну гетерогенність СРНС, а саме наявність мутацій більш ніж у 30 генах, які кодують:

- білки комплексу щілинної діафрагми (NPHS1, NPHS2, PLCE1, CD2AP, TRPC6, MYO1E);
- компоненти актинового цитоскелета подоцитів (ACTN4, MYH9, APO1, INF2);
- гени, що експресуються в гломерулярній базальній мембрані (ГБМ) (LAMB2);
- мітохондрії (COQ2, PDSS2, COQ6, MTTL1);
- лізосоми (SCARB2);
- ядерні фактори транскрипції (WT1, LMX1B, SMARCA1), необхідні для ембріонального розвитку і функціонування подоцитів.

За фенотипом генетично-детермінований СРНС може проявлятися як несиндромальний спорадичний СРНС, або СРНС у складі спадкових синдромів з характерними екстраренальними проявами (синдроми Деніса–Драша, Фрайзера, Пірсона, Нейла–Пателла, Шимке та ін.).

Несиндромальний спорадичний нефротичний синдром:

- Вроджений та інфантильний нефротичний синдром характеризується клінічною, морфологічною та генетичною гетерогенністю з маніфестацією у віці до 3 міс (вроджений) або від 3 до 12 міс (інфантильний). Чим раніше маніфестує НС, тим більша кількість мутацій виявляється. Найчастішим мутаціями при цьому варіанті є мутації в одному з 4 генів: NPHS1 (нефрин), NPHS2 (подоцин), WT1 (ядерні фактори транскрипції), LAMB2 (гени, що експресуються в ГБМ). Частота верифікованих мутацій у дітей з вродженим НС складає 81–100 % та 44 % з інфантильним НС. У дітей із вродженим та інфантильним НС встановлено відсутність ефекту від стероїдної терапії, що підтверджує необхідність проведення молекулярно-генетичного дослідження та нефробиопсії до призначення стероїдної та імуносупресивної терапії у дітей раннього віку.

- СРНС з маніфестацією в дитячому віці (старше 1 року) генетично обумовлений більшістю мутацій в гені NPHS2, значно менше в генах WT1 та NPHS1. Ген NPHS2 експресується виключно в гломерулярних подоцитах, взаємодіє з внутрішньоклітинними доменами нефрину та CD2-асоційованим протеїном (CD2AP) і є ключовим функціональним компонентом щілинної діафрагми ГБМ. Основними клінічними особливостями спорадичних випадків СРНС з гомозиготними та компаунд-гетерозиготними мутаціями в гені NPHS2 є наступне: дитячий вік маніфестації хвороби – до 10 років, розвиток ФСГС (69,8 %), первинна резистентність до кортикостероїдної терапії, прогресуючий перебіг з формуванням термінальної ХНН протягом перших 10 років життя. Результати лікування суперечливі. Описано декілька випадків неповної

ремісії спорадичного СРНС у дітей з мутаціями в подоцитарних генах NPHS2, PLCE1 та WT1, яка була індукована імуносупресивною терапією (циклоспорин А, циклофосфан).

- СРНС з маніфестацією в підлітковому віці (10–20 років) – гетерогенна група захворювань, спадкується за аутосомно-домінантним типом – 4 %, аутосомно-рецесивним типом – 17 %. Спорадичні мутації спостерігаються у 79 % пацієнтів. Мутації найчастіше визначаються в генах NPHS2, WT1, INF2, ACTN4, CD2AP, TRPC6. Морфологічним субстратом у більшості випадків є ФСГС. В літературі описано низку клінічних спостережень пацієнтів з СРНС з мутаціями в генах NPHS2, MYO1E, TRPC6, WT1 та COQ6, з позитивним ефектом у вигляді неповної або повної ремісії, індукованої лікуванням циклоспорином А, що дає можливість рекомендувати використання цієї терапії в лікуванні дітей старшого віку.

Таким чином, вік маніфестації СРНС є важливим фактором для вибору молекулярно-генетичного обстеження найбільш вірогідних генів, мутації в яких можуть бути асоційованими з розвитком СРНС в даній віковій категорії (табл. 6.1.1).

Таблиця 6.1.1

**Розповсюдженість мутацій залежності від віку маніфестації
генетично-детермінованого СРНС
(Rood I.M., Deegens J.K.J., Wetzels J.F.M., 2012)**

Гени	Вроджений НС	Інфантильний НС	НС у дітей > 1 року	НС у підлітків та дорослих	
				Сімейний	Спорадичний
NPHS1	34–90 %	0–2 %	14 %	?	2 %
NPHS2	0–51 %	19–41 %	0–18 %	4–24 %	0–11 %
LAMB2	3–9 %	5 %	?	?	?
PLCE1*	0–50 %	?	?	0%	0 %
MYO1E**	?	?	0–4 %	?	?
CD2AP	?	?	0–11 %	0 %	0 %
WT1	0–16%	9–13 %	0–13 %	?	0 %
ACTN4	?	?	0 %	3,5 %	0 %
TRPC6	?	5%	0–6 %	0–12 %	0–2 %
INF2	?	?	?	12–17 %	1 %

Примітка: PLCE1* – частота мутацій при дифузному мезангіальному склерозі: спорадичному – 21 %, сімейному – 50 %; при ФСГС: спорадичному – 0 %, сімейному – 12 %. MYO1E** – частота мутацій при ФСГС: сімейному – 3,5 %, спорадичному та дифузному мезангіальному склерозі – 0 %.

Нефротичний синдром у складі спадкових синдромів.

В основі клінічної класифікації спадкових синдромів з НС лежать характерні екстраренальні ознаки. Молекулярно-генетичні основи ідентифіковані у невеликій кількості спадкових синдромів (синдроми Деніса–Драша, Фрайзера, Нейла-Пателла, Пірсона, Шимке та ін.).

Синдром Деніса–Драша включає СРНС з маніфестацією у перші місяці життя у вигляді дифузного мезангіального склерозу, чоловічий псевдогермафродитизм, дизгенезії гонад та розвиток пухлини Вільмса більш ніж у 90 % пацієнтів. Генетичною основою синдрому є мутації в екзонах 8-го та 9-го гена WT1, який відноситься до ядерних факторів транскрипції, є супресором нефробластоми, регулятором ембріонального розвитку нирок та гонад. Можливі аутосомно-домінантний та аутосомно-рецесивний типи успадкування, а також спорадичні мутації. У пацієнтів із синдромом Деніса–Драша СРНС характеризується швидким прогресуванням з формуванням ХНН у дитячому віці. У дітей з ХНН рекомендується проведення 2-сторонньої нефректомії з метою запобігання розвитку пухлини Вільмса. Після трансплантації нирки не відмічено повернення СРНС у пацієнтів із синдромом Деніса–Драша. Дітям з ранньою маніфестацією СРНС з дифузним мезангіальним склерозом рекомендується проведення молекулярно-генетичного дослідження екзонів 8-го і 9-го гена WT1 у зв'язку з високим ризиком розвитку пухлини Вільмса у разі виявлення мутацій. У дівчаток зі СРНС з дифузним мезангіальним склерозом рекомендується визначення каріотипу для виключення можливого чоловічого псевдогермафродитизму.

Синдром Фрайзера, який також обумовлений мутаціями гена WT1, характеризується СРНС з ФГС в більш старшому віці, чоловічим псевдогермафродитизмом та високим ризиком розвитку гонадобластоми. У пацієнтів спостерігається повільне прогресування СРНС з формуванням ХНН у віці 20–30 років. У дівчаток з синдромом Фрайзера спостерігається нормальний розвиток сечостатевої системи, повна трансформація статі з дизгенезією гонад спостерігається у пацієнтів з каріотипом 46XY. Мутації, асоційовані з синдромом Фрайзера, є гетерозиготними мутаціями сайту-сплайсингу з локалізацією в інтроні 9-го гена WT1.

Синдром Пірсона характеризується вродженим нефротичним синдромом з дифузним мезангіальним склерозом та специфічною патологією очей у вигляді мікрокорії – зіниці малого розміру, а також додатковим кришталиком та аномаліями рогівки. У 2004 р. ідентифіковано мутації в гені LAMB2 на хромосомі 3p21, який кодує протеїн ламінін β2, що бере участь у з'єднанні базолатеральної мембрани подоцитів із ГБМ. Більшість LAMB2 мутацій призводить до втрати експресії ламініну β2 в нирках. Встановлено, що деякі міссенс-мутації в гені LAMB2 можуть бути асоційовані з вродженим нефротичним синдромом, ізольованим або в поєднанні з незначною патологією очей, відмінної від синдрому Пірсона. У дітей з синдромом Пірсона при внутрішньоутробному УЗД (15 тиж гестації) виявлено зміни у вигляді вираженої гіперехогенності паренхіми та пієлоектазії різного ступеня вираженості. Відзначено збільшення плаценти та розвиток олігогідроамніону, що свідчить про пренатальне зниження екскреторної функції нирок. Доцільно прове-

дення молекулярно-генетичного дослідження гена LAMB2 у дітей з вродженим нефротичним синдромом за відсутності мутацій у генах NPHS1, NPHS2 та WT1.

Синдром Нейла–Пателла (спадкова остеоониходисплазія) характеризується аутосомно-домінантним типом успадкування та розвивається внаслідок мутацій в гені LMX1B, що кодує фактор транскрипції Lmx1b, який відіграє центральну роль в ембріональному розвитку кістково-суглобової системи. Мутації в гені LMX1B призводять до порушення синтезу білка Lmx1b з розвитком аномалій кістково-суглобової системи у вигляді відсутності або гіпо-/дисплазії надколінок, гіпоплазії нігтів, дисплазії ліктьових суглобів, а також з формуванням дисплазії нирок, зниженням слуху, глаукомою. У нормі LMX1B експресується в пододцитах, мутації в даному гені призводять до появи протеїнурії у низки пацієнтів, розвитку НС з прогресуванням в ХНН. Ураження нирок при синдромі Нейла–Пателла спостерігається у 12–55 % пацієнтів, а термінальна ХНН відзначена менш ніж у 5–14 % випадків.

Синдром Шимке (імунокісткова дисплазія), який вперше був описаний у 1971 р., є орфанним мультисистемним аутосомно-рецесивним захворюванням, що характеризується поєднанням прогресуючої протеїнуричної гломерулопатії зі спондилоепіфізарною дисплазією, затримкою росту, дисморфними ознаками, епізодичною нейтро-/лімфопенією та тромбоцитопенією, порушенням клітинного імунітету Т-лімфоцитів, аутоімунними захворюваннями, незвичайним забарвленням шкіри та церебральними інфарктами. Доволі часто синдром Шимке може призводити до смерті в ранньому віці внаслідок можливих тяжких опортуністичних інфекцій або церебральних подій. Ураження нирок проявляється СРНС з ФСТС з прогресуванням у ХНН у дитячому віці. Синдром Шимке розвивається внаслідок мутацій в гені SMARCAL1 (2q34-36), який кодує актин-залежний регулятор протеїну 1, що бере участь у моделюванні хроматину, необхідного в регуляції, реплікації та відновленні ДНК. Встановлено генотип-фенотипічні взаємозв'язки при синдромі Шимке: мутації, що призводять до повної втрати функцій білка SMARCAL (зсуву зчитування рамки, сайту-сплайсингу), асоційовані з ранніми і вираженими клінічними проявами з несприятливим нирковим результатом, тоді як міссенс-мутації з частково збереженими функціями білка SMARCAL призводять до розвитку СРНС у підлітків та дорослих пацієнтів з менш вираженими клінічними проявами та повільним прогресуванням у ХНН.

Симптоматика синдрому Шимке різноманітна та включає специфічні фізичні риси, затримку росту, ураження нирок, ЦНС, порушення імунітету, ендокринної системи, серцево-судинної системи та ін.

Більшість пацієнтів мають тонке волосся (60 %), тонку верхню губу, широке низьке перенісся (68 %), вигнутий кінчик носа (83 %) і непропорційно низький зріст (98 %). Додаткові ознаки включають надмірне викривлення поперекового відділу хребта всередину (поперековий лордоз – 84 %), виступаючий живіт і гіперпігментовані плями (85 %) на тулубі та іноді на шиї, обличчі, руках і ногах. Крім того, може спостерігатися відсутність або маленькі зуби та помутніння рогівки (19 %).

Затримка росту, яка часто є першою ознакою синдрому Шимке, виникає, незважаючи на нормальне вироблення гормону росту, і не коригується за допомогою призначення гормону росту. У більшості дітей затримка росту починається до та продовжується після народження; однак частина пацієнтів мають нормальну довжину та масу тіла при народженні. Низький зріст виникає в основному через спондилоепіфізарну дисплазію (86 %) та порушення росту скелету, а не як ускладнення їх ниркової недостатності. Антропометричні характеристики пацієнтів із синдромом Шимке помітно відрізняються від таких у пацієнтів з іншими формами хронічної хвороби нирок, особливо щодо середньої довжини ніг і висоти при сидінні (співвідношення висота сидіння–довжина ніг $< 0,83$ відповідає діагнозу синдрому Шимке, тоді як співвідношення $> 1,01$ вказує на хронічне захворювання нирок без синдрому Шимке). Найбільше страждає хребет і кульшовий суглоб. Рентгенологічні аномалії включають яйцеподібні або трохи сплюснені тіла хребців, малі та латерально зміщені стегнові кістки (стегнова кістка) і неглибокі аномальні вертлюжні ямки (кульшові западини). Менш поширені проблеми зі скелетом включають лордоз, кіфоз і сколіоз, а також остеопенію та дегенеративне захворювання кульшового суглоба. Багатьом пацієнтам потрібна заміна цього суглоба.

Ураження нирок характеризується прогресуючою втратою білка із сечею, що зрештою завершується термінальною нирковою недостатністю. Прогресуюча хвороба нирок не реагує на терапію імунодепресантами. Діагноз порушення функції нирок зазвичай ставиться одночасно або протягом п'яти років після встановлення діагнозу порушення росту. Ниркова недостатність, що потребує діалізу або трансплантації нирки, зазвичай розвивається протягом наступних 11 років, хоча швидкість прогресування значно варіюється.

У центральній нервовій системі спостерігаються як множинні вади розвитку, так і наслідки ішемічного ураження. Незважаючи на можливі вади розвитку, більшість пацієнтів із синдромом Шимке мають нормальний соціальний, мовний, моторний і когнітивний розвиток до появи симптомів зниження кровопостачання мозку (церебральна ішемія), що може як тимчасово, так і назавжди порушити кровопостачання даної

ділянки мозку і тим самим викликати тимчасову (47 %, транзиторні ішемічні атаки) або постійну (44 %, інсульти) дисфункцію. Церебральні ішемічні атаки та інсульти часто спровоковані гострими змінами артеріального тиску, наприклад, після введення високих доз стероїдів. Ішемічні зміни включають втрату нейронів і мієліну, гліоз (рубцювання), атрофію мозку та дегенерацію уражених інфарктом ділянок, включаючи атрофію мозочка. Іншою поширеною неврологічною ознакою у пацієнтів із синдромом Шимке є сильні мігреноподібні головні болі (60 %). Причина головних болів досі невідома, але вони, як правило, є більш серйозними та стійкими до ліків проти мігрені, ніж мігреноподібні головні болі в загальній популяції.

Майже всі пацієнти (97 %) мають дефіцит Т-лімфоцитів, що обумовлює підвищений ризик опортуністичних грибкових, вірусних і бактеріальних інфекцій, сприяє більш тяжкому їх перебігу, розвитку аутоімунних захворювань крові. Окрім дефіциту Т-лімфоцитів можливо порушення кровотворення інших клітин крові, яке призводить до розвитку панцитопенії як побічного ефекту медикаментозної терапії (цитостатичної, імуносупресивної). Хворі також менш сприйнятливі до ефектів терапії препаратами для збільшення продукції нейтрофілів кістковим мозком та терапії еритропоєтином.

У половини осіб із синдромом Шимке розвиваються клінічні ознаки атеросклерозу, який часто починається в ранньому дитинстві і невинно прогресує.

Приблизно 42 % осіб із SIOD мають знижену функцію щитоподібної залози (субклінічний гіпотиреоз). В лікуванні SIOD застосовуються антиагреганти, антикоагулянти (для поліпшення кровотоку), симптоматична терапія, при розвитку термінальної ниркової недостатності – трансплантація нирки, при вираженому імунодефіциті, інших гематологічних аномаліях – трансплантація кісткового мозку. При опортуністичних інфекціях призначаються противірусні та антибактеріальні препарати. Ендопротезування кульшового суглоба застосовується при дегенеративному захворюванні кульшового суглоба.

Станом на 2018 р. в реєстрі Podonet налічувалось 34 пацієнти з 28 сімей з синдромом Шимке, що складало 5,4 % хворих з генетично детермінованим СРНС (4-е місце після мутацій генів NPHS2, WT1, NPHS1). Діагноз був встановлений після генетичного обстеження дітей з характерною клінічною симптоматикою або при генетичному скринінгу. У всіх дітей відмічалось відставання у фізичному розвитку. Вік розвитку протейнурії варіював від 3,2 до 7,2 років, а нефротичний рівень протейнурії було діагностовано у 68 % пацієнтів. Середній вік пацієнтів при розвитку термінальної ХНН складав 8,7 років (від 5,6 – до 10 років),

морфологічно ФСГС було виявлено у 81,5 % пацієнтів, у решти – нефротичний синдром з мінімальними змінами. Результати дослідження показали, що у значній кількості пацієнтів синдром Шимке спочатку проявлявся ізольованим розвитком СРНС з відставанням у фізичному розвитку, що диктувало необхідність проведення генетичного скринінгу на наявність мутацій SMARCAL1 також при несиндромальному СРНС.

Таким чином, СРНС у дітей в більшому відсотку випадків має спадковий характер з різними видами успадкування, може маніфестувати як один із проявів спадкових синдромів, так і несиндромальним спадковим або спорадичним СРНС, має різні чутливість до імуносупресивної терапії та прогноз, що обумовлено генетичною та морфологічною гетерогенністю. Розвиток СРНС у дітей вимагає більш широкого впровадження генетичного обстеження для визначення тактики лікування, прогнозу, виявлення безсимптомних носіїв аномальних генів. Генетичний скринінг повинен проводитись з урахуванням віку маніфестації та фенотипічних проявів патології. Сучасні методи молекулярної генетики із застосуванням секвенування 2-го покоління повної панелі генів, асоційованих зі СРНС, дозволять ідентифікувати нові гени, що відповідають за розвиток захворювання, підвищать ефективність виявлення генетичних дефектів, розширять клінічні підходи в діагностиці та терапії даної патології.

Література

1. Boerkoel CF, Takashima H, John J, et al. Mutant chromatin remodeling protein SMARCAL1 causes Schimke immuno-osseous dysplasia // *Nat. Genet.* 2002. Vol. 30. P. 215–220.
2. ESPN/ERA-EDTA Registry annual report 2008. 2010. <http://www.espn-reg.org>
3. Fletcher J, McDonald S, Alexander SI et al. Prevalence of genetic renal disease in children // *Pediatr. Nephrol.* 2013. Vol. 28. P. 251–256.
4. Lewis MA, Shaw J, Sinha MD et al. UK Renal Registry 12th Annual Report: chapter 14: demography of the UK paediatric renal replacement therapy population in 2008 // *Nephron. Clin. Pract.* 2010. Vol. 115. P. 279–288.
5. Trautmann A, Lipska-Zietkiewicz BS, Schaefer F. Exploring the Clinical and Genetic Spectrum of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: The PodoNet Registry // *Frontiers in Pediatrics.* July. 2018. Vol. 6. Article.
6. Rood IM, Deegens JKJ, Wetzels JFM. Genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis: implications for clinical practice // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. Vol. 27. P. 1–9.

Розділ 7
СКЛАДНИЙ ПАЦІЄНТ В ПРАКТИЦІ
ДИТЯЧОГО ЕНДОКРИНОЛОГА

**7.1. Клінічний випадок хронічної первинної
надниркової недостатності (хвороби Аддісона) у дитини**

Хлопчик Я. (5 років) транспортований бригадою швидкої допомоги у непритомному стані до приймального відділення міської дитячої лікарні, звідки його негайно було госпіталізовано до відділення інтенсивної терапії. Мати дитини вказує на те, що у дитина блювання, рідкі випорожнення, запах ацетону з рота, різка млявість, відмова від їжі та пиття, одноразове підвищення температури тіла до 39 °С.

З анамнезу хвороби відомо:

- дитина хворіє 2-у добу, вказані скарги з'явилися гостро;
- за рік спостерігалось 4 епізоди ацетонемічного синдрому;
- у день початку захворювання було розпочате амбулаторне лікування: дитина отримувала цитраглінін, сорбенти, луже пиття, але стан дитини продовжував погіршуватися, уранці, на 2-у добу загальний стан хлопчика різко погіршився через «втрату реакції на оточення» і батьки викликали бригаду «швидкої допомоги».



Рис. 7.1.1–2. Загальний вигляд дитини під час госпіталізації
у відділення інтенсивної терапії

Об'єктивні дані: зріст хлопчика – 115,5 см, маса – 19 кг (ІМТ 14,2). Загальний стан дитини вкрай тяжкий, рівень свідомості – 10 балів за ШКГ, менінгеальних ознак, вогнищевої симптоматики не виявлено, зіниці D = S, діаметром 8 мм, фотореакція млява, м'язовий тонус дисто-

нічний, рефлекс з сухожиль помірно жваві. Шкіра блідо-сірого кольору, смаглява, висипань немає. Слизові оболонки ротової порожнини та задньої стінки глотки блідо-рожеві. Зуби сановані. Температура тіла – 35,7 °С. Дихання спонтанне, незначна киснева залежність, отримує зволожений кисень через лицеву маску, $SpO_2 = 98\%$ (при диханні кімнатним повітрям – 89%), помірне тахіпноє до 28–30 на 1 хв, без втягіння податливих місць грудної клітки. При перкусії над легенями ясний легеневий звук, аускульативно у легенях дихання жорстке, провідні хрипи, у нижніх відділах правої легені дещо послаблене. Тони серця гучні, тахікардія 140–160 на 1 хв, артеріальна гіпотензія – $AT = 80/45 - 85/43$ mmHg. Живіт звичайної форми, м'який, не піддутий, симптоми подразнення очеревини – негативні, при аускультатії визначаються помірні кишкові шуми. Печінка та селезінка не збільшені. Встановлено шлунковий зонд, отримано прозорий шлунковий вміст. Випорожнень на момент госпіталізації немає. По уретральному катетеру отримано незначну кількість концентрованої сечі. Під час виконання FAST протоколу – ознак вільної рідини у перикарді, лівій плевральній, черевній порожнині та заочеревинному просторі не виявлено; у правій плевральній порожнині – незначна кількість рідини.

Глюкометром було виміряний рівень глюкози – 0,6 ммоль/л; негайно розпочато корекцію гіпоглікемії. Дитині було внутрішньовенно струминно введено 0,5 г/кг (2,5 мл/кг) 20 % р-ну глюкози та 4 мг дексаметазону, після чого дитина опритомніла, проте залишалася млявою, швидко виснажувалася, рівні глюкози крові становили 9–6,3–9,3 ммоль/л (з інтервалом в 1 год).

Анамнез життя. Дитина народилася від першої вагітності, яка протікала без ускладнень, перших пологів, природнім шляхом з масою тіла 3,5 кг, гестаційним віком 41 тиж. Дитина щеплена за віком, хворіла на ГРВІ 1–2 рази на рік, частий ацетонемічний синдром (4–5 разів на рік). Дитина знаходилася на природному вигодовуванні до 1 року. Оперативних втручань не було. Спадковий та алергологічний анамнези не обтяжені.

Дитина була негайно обстежена (16.03):

- загальний аналіз крові: гемоглобін – 109 г/л, еритроцити – $4,22 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити – $9,87 \times 10^9$ /л, ШОЕ – 10 мм/год, еоз. – 1 %, п/я – 5 %, с/я – 62 %, лімф. – 22 %, мон. – 10 %, тромбоц. – 324×10^9 (анемія легкого ступеня);

- біохімічний аналіз крові: загальний білок – 64 г/л, сечовина – 20,4 ммоль/л, креатинін – 79 мкмоль/л, білірубін загальний – 16,8 мкмоль/л, прямий – 7,2 мкмоль/л, непрямий – 9,6 мкмоль/л, АЛАТ – 44 МОд/л, АсАТ – 77 МОд/л, калій – 5,8 ммоль/л, натрій – 133 ммоль/л, хлор – 95 ммоль/л (значне підвищення рівня сечовини, внаслідок зневоднення, голодування, рівень сироваткового калію незначно підвищений, а сироваткового натрію на нижній межі нормального значення);

- СРБ – 54 мг/л (підвищення рівня, що може свідчити про активацію системної запальної відповіді);
- КЛС: рН – 7,21, рСО₂ – 28 смН₂О, рО₂ – 68 смН₂О, ВЕ – 18 mmol/l (декомпенсований метаболічний ацидоз);
- коагулограма: ППІ – 44 %, АПТЧ – 59 с, фібриноген – 5,38 г/л, ТЧ – 13 с (зниження протромбінового індексу, збільшення концентрації фібриногену, що може свідчити про схильність до тромбоутворення, але на тлі подовженого АПТЧ, що вимагає контролю показників згортання в динаміці);
- аналіз сечі загальний: питома вага – 1012, білок – 0,029 г/л, кетонів тіла – +++, глюкоза – негат., епітелій – рідко, лейкоцити – 0–1 в п/з, еритроцити – 0–1 в п/з, циліндри, солі, бактерії – не виявлено;
- на рентгенограмі органів грудної клітки – зливні вогнищеві тіні у нижніх відділах правої легені, наявність ексудату у правій плевральній порожнині;
- УЗД ОЧП – реактивні зміни печінки;
- ЕКГ – ритм синусів, виражена тахікардія, вертикальне положення ЕВС, ознаки ранньої реполяризації шлуночків;
- ЕЕГ – ознаки помірно виражених дифузних змін біоелектричної активності мозку неспецифічного характеру, вогнищевої та генералізованої пароксизмальної активності не виявлено.

Попередній діагноз: Негоспітальна бронхопневмонія, тяжкий гострий перебіг, ДН І ст. Метаболічна кардіоміопатія. Ацетонемічний синдром. Транзиторна гіпоглікемія важкого ступеня.

Найбільш значущою лабораторною знахідкою було різке зниження глюкози крові. Саме гіпоглікемія, яка виникла раптово і призвела до порушення свідомості, викликала занепокоєння щодо якнайшвидшого встановлення її причини. Тяжка гіпоглікемія натше може бути зумовлена ендогенним гіперінсулінізмом (інсулінома, гіперплазія інсулярного апарату підшлункової залози, ектопічна продукція інсуліну), токсичними впливами (інсулін, препарати сульфонілсечовини, алкоголь, хінін, саліцилати), тяжкою органною недостатністю (печінкова, ниркова, серцево-судинна недостатність, сепсис), ідіопатичною кетонною гіпоглікемією, гормональною недостатністю (наднирникова недостатність, недостатність гормону росту) [1].

При вивченні анамнезу захворювання батьки дитини категорично заперечували вплив інтоксикантів; інших специфічних ознак отруєння виявлено не було.

Найчастіше причинами органічної гіперінсулінемії є інсулінома – пухлина β-клітин острівців Лангерганса (30 % випадків у дітей старшого віку) та незидіобластоз – гіперплазія острівців підшлункової залози (генетично зумовлене захворювання у дітей першого року життя) [2]. Для виключення вказаних захворювань було проведено визначення

рівня інсуліну і визначено незначне його підвищення – 26,31 мкОд/мл (при нормальних значеннях 2,6–24,9 мкОд/мл). Захворювання, що супроводжуються значно підвищеною продукцією інсуліну, що могло призвести до критично низьких показників глюкози, було виключено.

Ідіопатична кетонова гіпоглікемія також може призводити до різкого зниження рівня глюкози в сироватці на тлі тривалого голодування та тяжких інтеркурентних захворювань. Діти з такою патологією часто можуть мати недостатню масу та зріст. Вважається, що причиною цього стану є затримка мобілізації аланіну із м'язів як головного субстрату глюконеогенезу або зниження його запасів [3]. Специфічних тестів на ідіопатичну кетонуву гіпоглікемію не існує, тому це діагноз виключення.

Після корекції гіпоглікемічного стану хлопчик притомний, млявий, патологічної неврологічної симптоматики не виявлено. Шкіра блідо-рожева зі «смаглявим» відтінком, температура тіла у аксиллярній ділянці – 36,4 °С. Дихання спонтанне, отримує зволожений кисень через лицеву маску, тахіпное зменшилося, ЧД = 24 за 1 хв, SpO₂ = 96–98 %. Тони серця гучні, ритмічні, ЧСС = 100–110 за 1 хв, АТ = 90/45 мм рт. ст. Живіт м'який, не піддутий, не болючий при пальпації, аускультативно – жваві перистальтичні шуми, блювання не повторювалося. Отримано самостійний діурез 2 мл/кг/год. Отже, у дитини немає ознак тяжкої дихальної недостатності, шоку, ниркової недостатності (рівень сечовини при повторному обстеженні – 4,6 ммоль/л, креатиніну – 30 мкмоль/л, у загальному аналізі сечі – питома вага 1014, білок – 0,091 г/л, лейкоцити – 2–4 в п/з, еритроцити – 0–1 в п/з). Тобто не можна розглядати тяжку органну недостатність та сепсис, як причину гіпоглікемії у дитини.

З метою з'ясування можливого порушення функції ендокринних залоз дитині було призначено визначення рівнів кортизолу, АКТГ, 17-ОПГ, ТТГ, вільного Т4, а також КТ ОЧП, МРТ головного мозку, сироваткове залізо та феритин (враховуючи анемію). Отримано наступні результати:

- АКТГ – > 1250 pg/ml (норма 7,2–63,3). Надзвичайно високий рівень АКТГ ймовірно свідчить про первинну недостатність надниркових залоз.

- Інсулін – 26,31 μ U/mL (норма 2,6–24,9).

- 17-ОПГ – 0,3 нг/дл (норма 0,07–1,7 нг/мл).

- Кортизол – 2,13 мкг/дл (при нормі 4,82–19,7 мкг/дл), більш, ніж вдвічі знижений, що підтверджує теорію щодо первинної недостатності наднирників.

- ТТГ – 2,1 мкМОд/мл (норма 0,28–4,3 мкМОд/мл).

- Вільний Т4 – 0,892 нг/дл (норма 0,74–1,28 нг/дл).

- Сироваткове залізо – 4,5 мкмоль/л (норма 9–21,5 мкмоль/л), феритин – 143,47 нг/мл (норма 70–40 нг/мл).

- КТ ОЧП – помірна гепатомегалія, надниркові залози – не змінені.

- МРТ головного мозку – речовина головного мозку без змін сигнальних характеристик, у комірках піраміди та соскоподібного відростка

правої скроневої кістки вміст із сигнальними характеристиками, близькими до рідинних.

- У посіві мокротиння на мікрофлору та чутливість до антибактеріальних препаратів виявлено *St. aureus* 105, чутливий до амікацину, гентаміцину, доксицикліну, ципрофлоксацину, ванкоміцину.

Слід зазначити, що на етапі диференційного діагнозу звернули увагу на гіперпигментацію шкірних покривів та слизових оболонок. Під час попередніх бесід мама дитини стверджувала, що «засмагу» дитина отримала півроку тому під час відпочинку на березі моря, але шляхом порівняння кольору шкіри на фото, зроблених протягом останніх півроку і зараз, вдалося з'ясувати, що тон шкіри став ще темнішим, до того ж темними є поверхні, захищені від сонця, що додатково підтверджує діагноз первинної недостатності надниркових залоз. Гіперпигментація зумовлена високим рівнем циркулюючого АКТГ, який зв'язується з рецептором меланокортину-1 на поверхні меланоцитів шкіри. При хворобі Аддісона гіперпигментація неоднорідна та дифузна, присутня на слизовій оболонці щік, кон'юнктиви та статевих органів, а також на нігтьових ложах, долонних складках і ореолах молочних залоз [4].



Рис. 7.1.3. Видгляд долоні хлопчика з первинною недостатністю наднирників. Звертають на себе увагу гіперпигментовані складки

Після проведеного дообстеження та диференційної діагностики дитині було встановлено *клінічний діагноз*:

Основне захворювання: Первинна хронічна недостатність надниркових залоз, тяжка форма, стан декомпенсації.

Ускладнення основного захворювання:

Супутні захворювання: метаболічна енцефалопатія; мітохондріальна дисфункція; метаболічна кардіоміопатія; негоспітальна правобічна нижньодольова пневмонія, гострий тяжкий перебіг, ДН I; залізодефіцитна анемія II ст.; реактивні зміни печінки.

Дитині було призначено лікування:

1. Інфузійна терапія з урахуванням добового об'єму рідини 120 мл/кг з метою детоксикації, регідратації, корекції електролітних порушень (розчини глюкози – 5%, 10 %, р-н 0,9 % натрію хлориду) протягом 3 діб.

2. Замісна гормональна терапія: гідрокортизон 150 мг/день початкова доза – 2 доби, далі 100 мг/день – 3 доби з поступовим зниженням дози.

3. Антибактеріальна терапія: цефтріаксон – 75 мг/кг/день, амікацин – 15 мг/кг/день, в/в – 7 діб.

4. Феротерапія – 5 мг/кг/день елементарного заліза.

У динаміці проводився контроль лабораторних досліджень (табл. 7.1.2–7.1.4).

Таблиця 7.1.2

Аналіз крові загальний

Дата	Нв	Ер. 10 ¹² /л	Гемат.	Лейк. 10 ⁹ /л	П/я %	С/я %	Лімф. %	Еоз. %	Мон %	Баз., %	ШОЕ	Тромб. 10 ⁹ /л
20.03	79	2,91	21,4	5,08	2	43	47	-	8	-	7	176
21.03	83	3,09	22,7	5,37	1	36	58	1	5	1	4	192
30.03	95	3,52	27,6	14,87	2	83	13	-	2	-	4	411

Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 54 г/л, сечовина – 4,6 ммоль/л, креатинін – 30 мкмоль/л, АлАТ – 42 МОд/л, АсАТ – 51 МОд/л.

Таблиця 7.1.3

Електроліти крові

(з метою контролю мінералокортикоїдної функції наднирників)

Дата	Калій, ммоль/л	Натрій, ммоль/л	Кальцій, ммоль/л	Хлор, ммоль/л
17.03	5,4	126	3,57	98
18.03	4,6	125	2,59	94
19.03	3,23	144	-	101
21.03	3,3	141	3,27	106

Таблиця 7.1.4

Аналіз сечі загальний

Дата	П/в	Білок г/л	Кетон. тіла	Цукор %	Слиз	Епітел. в п/з	Лейк. в п/з	Еритро. в п/з	Солі	Бактерії
17.03	1024	0,091	++	—	підвищ.	—	3–4	0–2	—	—
19.03	1026	—	сліди	—	—	поод.	0–1	2–4	—	—

Дитина 3 доби знаходилася на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії, потім її було переведено до відділення ендокринологічних та орфанних захворювань. На 17-у добу лікування у стаціонарі дитина у задовільному стані була виписана додому з відповідними рекомендаціями:

У дообстеженні:

- визначення активності реніну плазми;
- молекулярно-генетичне обстеження для визначення мутацій в генах StAr протеїну/20,22 десмолази, CYP21, P450scс;
- аналіз крові на ТТГ та Т4 вільний через 1 міс;
- ЕКГ, ЕхоКГ через 3 міс;
- контроль ЗАК + ретикулоцити через 1 міс;
- контрольний огляд гематолога через 1 міс;
- контроль АГ 2 р/д;
- контрольний огляд ендокринолога через 1 міс.

У лікуванні:

- замісна терапія – гідрокортизон 20 мг/доб (6.00 – 10 мг, 12.00 – 5 мг, 17.00 – 5 мг), довготривало;
- препарати заліза – 5 мг/кг за елементарним залізом – 1 міс;
- фолієва кислота – 1,0 мг – 2 р/день.

У дитячому віці хвороба Аддісона є рідкісним набутим захворюванням, зумовленим, як правило, аутоімунним руйнуванням кори надниркових залоз. Хронічна недостатність надниркових залоз (хвороба Аддісона) класифікується, як первинна, котра виникає, коли під впливом деяких факторів самі наднирники втрачають функціональну здатність, або вторинна, (центральна) надниркова недостатність, яка виникає, коли недостатня секреція кортикотропін-релізінг-гормону (КРГ) гіпоталамусу або адренкортикотропного гормону (АКТГ) гіпофіза, що призводить до гіпофункції кори надниркових залоз [5].

За даними одного з ретроспективних досліджень у США, поширеність надниркової недостатності в дитинстві вища, ніж передбачалося раніше, і приблизно еквівалентна частоті вродженої гіперплазії надниркових залоз [6]. Недостатність надниркових залоз (хвороба Аддісона) внаслідок вродженої гіперплазії надниркових залоз трапляється приблизно в одного на 16 000 немовлят.

У всьому світі найпоширенішою причиною недостатності надниркових залоз (хвороба Аддісона) є туберкульоз. За розрахунками, частота цього захворювання, викликаного туберкульозом, становить приблизно 5–6 випадків на мільйон осіб на рік [7].

Хронічна первинна надниркова недостатність (хвороба Аддісона) частіше трапляється у жінок, ніж у чоловіків, і у дорослих, ніж у дітей, тоді як недостатність надниркових залоз, спричинена адренолейкодистрофією, трапляється лише у чоловіків, оскільки вона є Х-зчепленою. Аутоімунний патогенез захворювання простежується у приблизно 15 % випадків у дітей, на відміну від підлітків і дорослих, де це найпоширеніший механізм; у 50 % хворих є ураження інших залоз [8].

Кора надниркових залоз складається з трьох зон: клубочкової, пучкової та сітчастої, які відповідальні за синтез альдостерону, кортизолу

та андрогенів відповідно. Вироблення альдостерону знаходиться під контролем ренін-ангіотензинової системи, а кортизолу – регулюється гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою віссю. Це пояснює, чому пацієнти з центральною наднирковою недостатністю мають лише дефіцит глюкокортикоїдів, тоді як мінералокортикоїдна функція збережена [8, 9]. Циркулюючий кортизол на 75 % зв'язаний зі специфічним білком, на 15 % – з альбуміном і на 10 % у вільному стані. Швидкість ендogenousного виробництва становить від 6 до 10 мг/м²/доб, хоча вона залежить від віку, статі та пубертатного розвитку. Глюкокортикоїди мають різноманітну дію: вони регулюють імунну відповідь, функцію серцево-судинної системи та нирок, впливають на ріст, розвиток, енергетичний і кістковий метаболізм, діяльність центральної нервової системи [9, 10].

Серед причин первинної недостатності надниркових залоз найчастішими є інфільтративні процеси (гістіоцитоз, двобічні крововиливи в наднирники), інфекції (туберкульоз, цитомегаловірус, ВІЛ, грибова інфекція), вплив ліків (мітотан, етомідат, великі дози кетоконазолу, опіати, фенітоїн, рифампіцин).

Клінічні ознаки первинної недостатності наднирників базуються на дефіциті як глюко-, так і мінералокортикоїдів. Ознаками дефіциту глюкокортикоїдів є слабкість, анорексія та втрата маси. Гіпоглікемія з нормальним або низьким рівнем інсуліну не є рідкісним явищем серед дитячої популяції і часто вимагає госпіталізації через тяжкість стану. Дефіцит мінералокортикоїдів сприяє гіпонатріємії, гіперкаліємії, ацидозу, тахікардії, гіпотензії. Високі рівні АКТГ, пептидів РОМС, включаючи різні форми меланоцит-стимулюючого гормону, викликають гіперсекрецію меланіну, стимулюючи гіперпигментацію слизових оболонок та шкіри. Пошук підвищеної пігментації може бути важливим діагностичним інструментом, оскільки всі інші симптоми хвороби Аддісона є неспецифічними [11].

Недостатність надниркових залоз – це підступний діагноз, який спочатку може бути неправильно діагностований як інші ендокринні захворювання, що загрожують життю, а також сепсис, порушення обміну речовин або серцево-судинні захворювання. Найчастіше, як це і трапилося в даному клінічному випадку, дитина госпіталізується у стані адреналового кризу, який є загрозованим життю. Чи існують стратегії запобігання подібним випадкам з метою раннього виявлення аутоімунної хронічної надниркової недостатності? На доклінічній стадії хвороби Аддісона довгий час (тижні, місяці) можуть виявлятися аутоантитіла до 21-гідроксилази при відсутності явних клінічних симптомів. Крім того, дуже часто визначаються інші супутні ендокринопатії, що може бути використано як ранній маркер прогресуючої надниркової недостатності [12]

Згідно з клінічними рекомендаціями Всесвітнього товариства ендокринологів (2016), є необхідним діагностичне обстеження для виключення первинної надниркової недостатності у гострохворих пацієнтів із незрозумілими симптомами або ознаками, що вказують на периферичну надниркову недостатність (дефіцит об'єму, гіпотензія, гіпонатріємія, гіперкаліємія, лихоманка, біль у животі, гіперпігментація або гіпоглікемія, особливо у дітей) [13].

Як діагностичний алгоритм рекомендується наступний.

- Тест на внутрішньовенну стимуляцію кортикотропіном, (синтетичний аналог АКТГ), стандартна доза – 250 мкг для дорослих і дітей віком ≥ 2 роки, 15 мкг/кг для немовлят і 125 мкг для дітей віком до 2 років, з вимірюванням пікових рівнів кортизолу через 0, 30 і 60 хв, рівень кортизолу нижче 500 нмоль/л (18 мкг/дл) вказує на недостатність надниркових залоз. Дане дослідження рекомендовано проводити, якщо дозволяє стан дитини. У даному випадку це було неможливим.

- Якщо тест на стимуляцію кортикотропіном неможливий, пропонується використовувати низький ранковий рівень кортизолу < 140 нмоль/л (5 мкг/дл) у поєднанні з високим АКТГ (вище норми у 2 рази і більше), що і було виконано у даному випадку.

- Для встановлення можливого дефіциту мінералокортикоїдів необхідно визначити рівень реніну та альдостерону. У цьому клінічному кейсі у зв'язку з нормальними рівнями електролітів у пацієнта і тимчасовою недоступністю даних тестів це дослідження було відтерміноване.

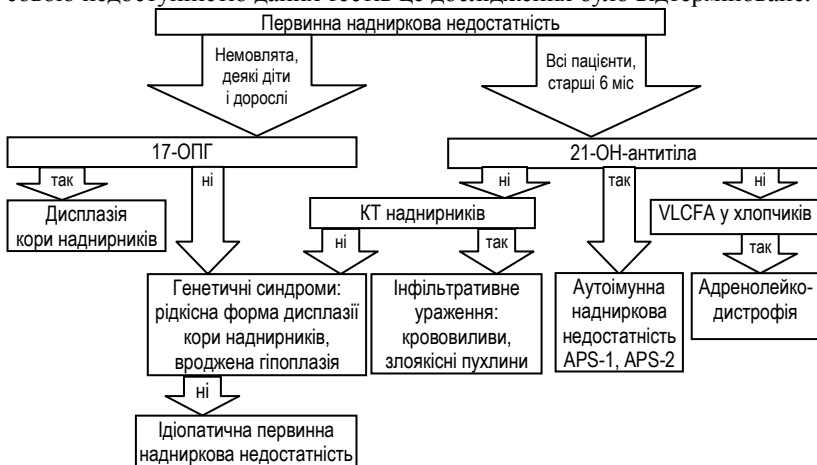


Рис. 7.1.4. Алгоритм встановлення етіології первинної надниркової недостатності

Використані скорочення: VLCFA (very long chain fatty acids) – жирні кислоти з дуже довгим ланцюгом; APS-1, -2 (autoimmune polyglandular syndrome type 1, 2) – аутоїмунний полігландулярний синдром 1-го, 2-го типу.

Лікувальна тактика при первинній хронічній наднирковій недостатності у дітей включає:

- Замісна терапія глюкокортикоїдами. Препаратом вибору є гідрокортизон. Преднізолон може використовуватися лише в ургентних ситуаціях, і тільки при його відсутності – дексаметазон. Початкова доза (вперше діагностована хвороба, декомпенсація) гідрокортизону – 50–75 мг/м² або 1–2 мг/кг в/в або в/м, далі – 50–75 мг/м²/доб за 4 прийоми (або преднізолон 10–15 мг/м²/доб або дексаметазон 1–1,5 мг/м²/доб). Після стабілізації стану хворого призначають підтримувальну дозу – 7–20 мг/м²/доб (або преднізолон 2,5–5 мг/м²) за 2–3 прийоми [14].

- Доза глюкокортикоїдів може бути змінена шляхом клінічної оцінки стану пацієнта: швидкість росту, приріст маси тіла, артеріальний тиск, самопочуття.

- При підтвердженій мінералокортикоїдній недостатності рекомендоване лікування флудрокортизоном (початкова доза – 100 мкг/доб). Для немовлят – дотація хлориду натрію в період новонародженості і до 12 міс [13].

- Дієта зі збільшенням добової калорійності на 20–25 % від такої у здорових дітей відповідного віку, білковий компонент з розрахунку – 1,5–2 г/кг/д. Часті прийоми їжі зі включенням легкозасвоюваних вуглеводів для профілактики гіпоглікемії. Зменшення в раціоні кількості продуктів з високим вмістом калію (банани, сухофрукти, деякі цитрусові тощо), достатня кількість солі.

При дотриманні лікувальних рекомендацій хвороба Аддісона не впливає на якість і тривалість життя, але кожен адреналовий криз збільшує ризик передчасної смерті.

Даний клінічний випадок демонструє багатогранність і неспецифічність клінічної картини, складність діагностики первинної хронічної надниркової недостатності у дітей. Дане захворювання є справжнім викликом не лише для лікаря педіатра, дитячого анестезіолога, але й ендокринолога, і попри наявність специфічних «червоних прапорців» (гіперпигментація шкіри та слизових, тяжка раптова гіпоглікемія натще, гіпотензія тощо) вимагає використання багаторівневого алгоритму діагностики та лікування.

Література

1. Bansal N, Weinstock RS. Non-Diabetic Hypoglycemia. [Updated 2020 May 20]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK355894/>

2. Escartín R, Brun N, García Monforte MN, Ferreres JC, Corripio R. Insulinoma: A Rare Cause of Hypoglycemia in Childhood. *Am J Case Rep.* 2018 Sep 21;19:1121-1125. DOI: 10.12659/AJCR.910426. PMID: 30237390; PMCID: PMC6161565
3. Drachmann D, Hoffmann E, Carrigg A. Towards enhanced understanding of idiopathic ketotic hypoglycemia: a literature review and introduction of the patient organization, Ketotic Hypoglycemia International. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16 (173). <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01797-2>
4. Hirota Y, Matsushita T. Hyperpigmentation as a clue to Addison disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* September 2022; 89 (9): 498–9. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.89a.21082>
5. Маркданте ДК, Клігман РМ. Основи педіатрії за Нельсоном : у 2 томах. Том 1. Переклад 8-го англ. видання. 2019; P.321
6. Hsieh S, White PC. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun. 96(6):E925–8.
7. Tafuri K. Pediatric Adrenal Insufficiency (Addison Disease). *Drugs & Diseases. Pediatrics: General Medicine.* Updated: Jan 12, 2022. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/919077-overview#a6>
8. Butler G, Kirk J. Adrenal gland disorders. In: *Paediatric Endocrinology and Diabetes.* Oxford University Press. 2020:274–88.
9. Park J, Didi M, Blair J. The diagnosis and treatment of adrenal insufficiency during childhood and adolescence. *Arch Dis Child.* 2016;101:860–5.
10. Nisticò D, Bossini B, Benvenuto S, Pellegrin MC, Tornese G. Pediatric Adrenal Insufficiency: Challenges and Solutions. *Ther Clin Risk Manag.* 2022 Jan 11;18:47–60.
11. Hahner S, Ross RJ, Arlt W, et al. Adrenal insufficiency. *Nat Rev Dis Prim.* 2021;7(1):1–24. DOI: 10.1038/s41572-021-00252-7.
12. Yamamoto YT. Latent adrenal insufficiency: concept, clues to detection, and diagnosis. *Endocr Pract.* 2018;24(8):746–55.
13. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb;101(2):364–89. DOI: 10.1210/jc.2015-1710. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26760044; PMCID: PMC4880116.
14. Наказ МОЗ України від 27.04.2006 № 254 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». 2006:76–80.

Розділ 8 СКЛАДНИЙ ПАЦІЄНТ В ПАЛІАТИВНІЙ МЕДИЦИНІ

8.1. Клінічне спостереження за дитиною з тяжким паралітичним синдромом, когнітивною недостатністю та застосуванням мультимодальної аналгезії

Дане клінічне спостереження представлено з метою демонстрації складності діагностики та лікування болю у дітей з паралітичними синдромами та когнітивною недостатністю, а також з метою подолання бар'єра страху призначення опіоїдної терапії у дітей. Публікація даного випадку дозволена офіційними опікунами дитини.

Хлопчик Георгій, 9 років.

Діагноз: Важка розумова відсталість. Вроджена вада центральної нервової системи: мікроцефалія, мікролісенцефалія, агенезія мозолистого тіла; спастичний тетрапарез, структурна епілепсія; V рівень порушень за класифікацією великих моторних функцій (GMFCS). Важкий нейроміопатичний грудопоясничий сколіоз. Двосторонній вивих стегон, акцентований зліва, стан після операції. Патологічні вивихи лівого стегна в анамнезі. Атрофія зорових нервів. Правобічний крипторхізм. Порушення харчування тяжкого ступеня, гастростома. Закреп. Нетримання сечі та калу. Хронічний больовий синдром.

Anamnesis vitae. Дитина надійшла до Регіонального клінічного центру медичної реабілітації та паліативної допомоги дітям «Гіппократ» з будинку дитини м. Артемівськ Донецької області у квітні 2015 р. у зв'язку з воєнною агресією Росії на території Донецької області. Дитина народилася від 4-ої вагітності (мати по вагітності не спостерігала, зловживала алкоголем), від других передчасних пологів, термін гестації – 36 тиж. Маса при народженні – 2 100 г, довжина тіла – 48 см, окружність голови – 28 см. Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині – 7 балів, на 5-й – 7 балів. Стан дитини при народженні тяжкий, переніс енцефаліт. Хлопчик щеплений проти туберкульозу. Дитина знаходилась під постійним наглядом невролога та педіатра, отримувала протисудомну терапію (карбамазепін, депакін), міорелаксанти курсами. У дитини розвинувся хронічний больовий синдром у зв'язку з наявністю спастики, контрактур суглобів кінцівок і множинних деформацій з боку кісткової системи. Для оцінювання джерел болю використано чек-лист (Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 88107 від 02.05.2019 р.) [1].

Чек-лист

Симптом або синдром, джерело болю	Наявність
Соматичний біль	
М'язова спастика	Так
Контрактура	Так
Деформація хребців	Так
Пролежні або мацерація шкіри	Так
Інше	–
Вісцеральний біль	
Гіперсалівація та/або гіперпродукція бронхіального секрету	Так
Зондове годування	Так
Трахеостома	Ні
Гастростома	Так
Колостома	Ні
ГЕРБ (зригування та блювоти)	Так
Закреп	Так
Інфекції сечовивідної системи	Ні
Інше	–
Невропатичний біль	
Гідроцефалія	Ні
Судоми	Так
Периферична нервова система в наслідок спастики	Так
Біль внаслідок сенсорної дисфункції (дизестезія, гіперстезія, гіпостезія)	Ні
Інше	–
Білково-енергетична недостатність	
Помірна	Ні
Тяжка	Так

Дитина мала багато джерел болю, але поза дитини свідчить про тяжкий спастичний синдром (рис. 8.1.1).



Рис. 8.1.1. Тяжкий спастичний синдром у дитини

Оскільки дитина мала виражену когнітивну недостатність, оцінювання ступеня болю проведено за шкалою г-FLACC для оцінки болю у дітей з когнітивними відхиленнями (табл. 8.1.1).

Таблиця 8.1.1

Шкала г-FLACC для оцінки болю у дітей з когнітивними відхиленнями

Показник	Бали		
	0	1	2
Обличчя	Відсутність будь-якої особливої гримаси або посмішка	Періодична гримаса або несхвальний погляд, усамітнення, відсутність інтересу [Виглядає сумним і засмученим]	Частий або постійний несхвальний вид, стислі щелепи, тремтіння [Вираз стресу на обличчі, переляку або паніки]
Ноги	Нормальне положення або розслабленість	Скутість, неспокій, напруга [Періодичний тремор]	Поштовхи ногами або їх витягування [Значне посилення спастики, постійний тремор або різкі поштовхоподібні рухи]
Активність	Спокійне положення лежачи, нормальне положення, легке переміщення	Вигинання, переміщення вперед / назад, напруженість [Помірне збудження, поверхнєве, напружене дихання, періодичні зітхання]	Увігнутість, ригідність або різкі поштовхоподібні рухи [Виражене збудження, удари головою; тремтіння; затримка дихання, глибокі зітхання або різкі зітхання; виражена ригідність]
Крик	Відсутність крику (при неспанні і під час сну)	Стопін або ниття, періодична незадоволеність [Періодичний вербальний сплеск або бурмотіння]	Постійний крик, пронизливий крик або схлипування [Постійні вербальні сплески або бурмотіння]
Здатність до зовнішнього заспокоєння	Здатність, розслабленість	Здатність при періодичному контакті, обнімання або спілкуванні, можливість відвернути	Складність заспокоєння [Відштовхування того, хто надає допомогу, опір йому або заходам щодо забезпечення комфорту]
Сума			
<i>Усього: 9 балів, що свідчить про тяжкий біль</i>			

Дитина отримувала препарат «Диспорт» неодноразово, але зазначалося лише тимчасове зменшення тону м'язів. 22 грудня 2016 р. в умовах дитячого ортопедичного відділення інституту ортопедії і травматології ім. Ситенка проведено хірургічне втручання: міотомія аддукторів лівого стегна, субспінальна міотомія зліва. Тривало знаходився в гіпсових пов'язках. Після зняття пов'язок в березні 2017 р. відзначався перелом верхньої третини лівого стегна, повторні переломи у жовтні 2018 р. та у жовтні 2021 р. Часто хворів. Хлопчик довготривало вигодовувався через назогастральний зонд. Дитині у березні 2021 р. проведено гастростомію шляхом лапаротомії. У зв'язку з введенням воєнного положення в Україні дитина 05.03.2022 р. була евакуйована з міста Харків у місто Мостиська Львівської області, де перебувала до 12.03.2022 р. Потім хлопчик був евакуйований до Німеччини (Меккенбойрен, 88074, Хегенберг), куди прибув 13.03.2022 р. разом з іншими вихованцями Центру «Гіппократ».

Для лікування больового синдрому дитині призначалися нестероїдні протизапальні засоби та габапентин, тизанідин. Дитина продовжувала отримувати призначене лікування та харчування: депакін по 2 мл 3 рази на день; карбамазепін по 100 мг 3 рази на день; габапентин по 50 мг 3 рази на день; тизанідин по 2 мг 2 рази на день; нормолакт 15 мл 1 раз на день; гліцеринові свічки за показаннями, суміш «Нутризон» по 250 мл 5 раз на добу.

Фізикальне обстеження та терапія. Антропометричні дані: маса тіла – 10 кг, зріст – 113 см, окружність голови – 44 см. Стан дитини важкий. Повністю залежний від дорослих в обслуговуванні. Відмічались скарги на порушення сну, больовий синдром протягом дня, гіперсалівацію, здуття кишечника, зригування, закрепи. Неодноразово реєструвались судоми, для лікування яких використовувались Сибазон та Буколам. Відмічалась інфекція шкіри навколо гастростоми та її дисфункція (червона кров з гастростоми), з приводу чого перебував на лікуванні в клініці Равенсбурга. Додатково призначено омепразол по 10 мг 2 рази на день курсами по 3–4 тиж, збільшена доза габапентину до 75 мг 3 рази на добу, введений баклофен (проводилось нарощування дози з 0,5 до 2 мг/кг), призначено мелатонін, проведена заміна лактулози на мовікол, призначався скопаламін (Skopoderm) місцевокоротким курсом (відмічалась побічна реакція у вигляді сухості слизової порожнини рота та порушення дихання).

Дитина постійно отримувала фізичну, логопедичну та ерготерапію.

На тлі постійної гіперсалівації та вираженої сухості слизових рота на тлі прийому скополаміну призначено використання відкашлювача.

Відсутність ефекту від призначеної мультимодальної терапії тяжкого болу сумісно з лікарями клініки м. Равенсбург почато призначення опіоїдної терапії, підбір дози морфіну гідрохлориду 0,5 % розчин per os, початок з 3 крапель кожні 4 год, при неефективності – збільшувати дозу на 30 % – на одну краплю; продовжувати омепразол, вальпроат (контроль дози) та баклофен (дозу збільшено до 4–5 мг/кг/доб), поспробувати систему для випорожнення Peristeen System von Coloplast; МРТ черепа, продовжити введення ботулотоксину (м'язи шиї, поперековий відділ хребта, м'язи стегна). Відсутність ефекту від дози із 3 крапель морфіну, дозу поступово збільшено до 7 крапель кожні 4 год, пізніше по 9 крапель кожні 4 год.

Харчування через порт суміш Nestle Isosource Standard fsbre – 800 мл/доб та 700 мл води/доб.

На тлі прийому мультимодальної аналгезії із застосуванням опіоїдної терапії та корекції симптомів, стан дитини покращився. Больовий синдром за шкалою r-FLACC оцінено як помірний (6 балів).

Літературна довідка

Близько 20–35 % дітей з паралітичними синдромами страждають від хронічного болю [2, 4, 5]. На сьогодні особливо важливою проблемою в більшості країн світу є біль у дітей з паралітичними синдромами III–V рівня за градацією GMFCS [5]. Хоча існують засоби та знання про те, як лікувати біль, дитячий біль часто не визнається, ігнорується або навіть заперечується. Проведене дослідження болю у Національному інституті здоров'я США, яке включало 2 777 дітей з паралітичними синдромами, довело, що біль становив значну проблему у дітей та підлітків з паралітичними синдромами [6]. Більше 50 % дітей з паралітичними синдромами страждають від помірного до тяжкого ступеня болю щодня і в декількох частинах тіла. Цікавим є дослідження з 2011 по 2014 р. щодо визначення болю у когорті дітей з порушеннями розвитку (n = 544), які відвідували амбулаторну клініку. Середній вік дітей становив 14 років, причому третина всіх дітей мала церебральний параліч. Разом із емоційними розладами (тривогою та депресією), дітям діагностували хронічний біль та навіть такий, який потребував лікування на третинному рівні медичної допомоги [7]. Міжнародна асоціація вивчення болю (International Association for the Study of Pain, IASP) визначає біль як «неприємний чуттєвий та емоційний досвід, пов'язаний з реальним чи потенційним пошкодженням тканин або сприйманим пошкодженням тканин. Нездатність до вербальної комунікації не заперечує можливість того, що індивід відчуває біль та потребує відповідного знеболювального лікування. Біль завжди є суб'єктивним». Визначення типу болю допомагає виявити його причину, яка може направляти вибір лікування.

Основна причина болю у дітей включає в себе гострий ноцицептивний біль (тобто біль, що виникає в результаті активації периферичних нервових закінчень, включаючи соматичний і вісцеральний біль), невропатичний біль (тобто в результаті пошкодження або дисфункції соматосенсорної системи), психосоціально-духовно – емоційний біль. Біль може виходити від одного, але здебільшого включає в себе комбінацію цих патофізіологій.

Гострий біль починається раптово, відчувається одразу після ушкодження, є сильним за інтенсивністю, але зазвичай короткочасний. Він виникає внаслідок ушкодження тканин, що стимулює ноцицептори, та переважно зникає, коли ушкодження загоюється.

Хронічний біль є безперервним або періодичним болем, який триває довше за очікуваний нормальний період одужання. Хронічний біль може починатися як гострий біль та тривати довший період або повертатися через стійкість шкідливих подразників, або повторятися при загостренні хвороби. Хронічний біль також може виникати і зберігатися за відсутності визначеної патофізіології або медичного захворювання.

Хронічний біль впливає на різні аспекти життя дитини та родини, такі як сон, емоційний стан, соціальні стосунки, розвиток та функціональний статус [8–10]. Він може бути викликаний м'язовою спастикою, контрактурами, деформацією хребців, пролежнями або мацерацією шкіри, гіперсаливацією та/або гіперпродукцією бронхіального секрету, зондовим вигодуванням, трахеостомою, гастростомою, колостомою, судомами, ураженням центральної та периферичної нервової системи.

Виразність болю залежить від віку дитини, когнітивного розвитку та соціокультурного контексту. Важливим є використання інструментів оцінювання болю на основі когнітивної здатності дітей різного віку для забезпечення адекватного контролю болю [11]. Батьки зазвичай можуть оцінювати біль та добре розуміють своїх дітей, але іноді переоцінюють або недооцінюють ситуацію. Дослідження показують, що те, як батьки або опікуни реагують на біль дитини, насправді може вплинути на стан дітей [12]. Відповідно до мета-аналізу 460 досліджень батьки дітей-інвалідів з хронічними захворюваннями частіше мають депресивні симптоми порівняно з батьками здорових дітей [13]. В іншому дослідженні 60 дітей у віці від 10 до 16 років дослідниками продемонстровано, що ті пацієнти, у яких було менше сну до операції і чий батьки перебільшували біль, відчували більш сильний біль через два тижні після процедур.

Майже 20 років тому були встановлені стандарти для лікарень щодо оцінки та лікування болю у всіх пацієнтів. Дослідження продовжують демонструвати мінливі тенденції у вимірі і ефективному лікуванні болю у дітей [14]. Для більш об'єктивної оцінки болю існують спеціальні методики, що враховують вік і здібності дитини. Для визначення інтенсивності болю використовують малюнки дітей, кольорові і цифрові шкали. Діти з когнітивними порушеннями більш схильні відчувати біль. Було показано, що це педіатричне населення часто отримує неадекватне знеболення. Біль може бути дуже важко оцінити, особливо в певній підгрупі дітей з розумовими вадами або серйозними когнітивними порушеннями. Відповідно, для подолання цього питання було запропоновано кілька інструментів оцінки болю в спостережних даних [15].

Для лікування болю у дітей варто використовувати Настанови ВООЗ щодо фармакологічного лікування стійкого болю в дітей із медичними захворюваннями/WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses та національний документ «Клінічна настанова. Хронічний больовий синдром у дітей» [16, 17]. Згідно з ними, для тамування болю варто використовувати двоступеневу стратегію залежно від рівня тяжкості болю в дитини. Хоча існує лише обмежена кількість знеболюючих лікарських засобів, використання яких є безпечним для дітей, належне знеболювання все ж можливо забезпечити за допомогою двоступеневого підходу. Ця двоступенева

стратегія складається з вибору категорії знеболюючих лікарських засобів відповідно до рівня тяжкості болю дитини: якщо біль дітей оцінюється як слабкий, парацетамол та ібупрофен слід розглядати як препарати першого вибору; якщо біль дітей оцінюється як помірний або сильний, має розглядатися призначення опіоїда. У дітей, старших за три місяці, котрі можуть приймати пероральні препарати і чий біль оцінюється як слабкий, парацетамол та ібупрофен є бажаними лікарськими засобами. Для дітей віком до трьох місяців єдиним варіантом є парацетамол. Жоден інший нестероїдний протизапальний засіб не є достатньо дослідженим у педіатрії стосовно ефективності та безпеки для рекомендації його як альтернативи ібупрофену. Хоча існує підтвердження щодо вищих знеболюючих властивостей ібупрофену в тамуванні гострого болю порівняно з парацетамолом, воно вважається підтвердженням низької якості, тому що дослідження проводилися в умовах гострого болю, а також через відсутність довгострокових підтверджень безпеки його безперервного використання за стійкого болю. Обидва, і парацетамол, і ібупрофен, мають потенційний токсичний ефект.

Таблиця 8.1.2

Неопіодні анальгетики для полегшення болю в новонароджених, немовлят та дітей, старших за рік

Лікарський засіб, оральна форма	Доза (орально)			
	Новонароджені 0–29 днів	Немовлята від 1 до 3 міс	Діти 3 міс–12 років	Максимальна добова доза (1 г)
Парацетамол	5–10 мг/кг кожні 6–8 год	10 мг/кг кожні 4–6 год	10–15 мг/кг кожні 4–6 год	Новонароджені, немовлята та діти – 4 дози/доб
Ібупрофен			5–10 мг/кг кожні 6–8 год	Дитина – 40 мг/кг/доб

Якщо тяжкість болю, пов'язаного з медичною хворобою, оцінюється як помірна або сильна, необхідним є застосування сильного опіоїду. Морфін – це бажаний лікарський засіб для другого ступеня, хоча й інші опіоїди слід взяти до уваги і до них має бути наданий доступ для забезпечення альтернативи морфіну в разі появи побічних ефектів, які неможливо усунути.

Рішення щодо призначення й застосування опіодних анальгетиків, що оминають перший ступінь, має бути засноване на клінічній оцінці ступеня тяжкості болю дитини, на ретельному врахуванні порушень здоров'я, викликаних болем, причинах болю, очікуваному подальшому перебігу хвороби та на інших аспектах. Для отримання дози, що забезпечує знеболення на належному рівні з прийнятною мірою побічних ефектів, дози морфіну або інших сильних опіодів мають поступово збільшуватися до набуття ефективності. На відміну від парацетамолу та нестероїдних протизапальних засобів, для опіодних анальгетиків немає верхньої межі дози, тому що немає анальгетичного «ефекту стелі».

Прийнятною є та доза, яка створює ефект знеболення для конкретної дитини. Метою титрування знеболення є вибрати дозу, яка не дозволяє дитині відчувати біль у проміжку між двома дозами, використовуючи найнижчу ефективну дозу. Це найкраще досягається шляхом частої оцінки реакції дитини на знеболення та коригування анальгетичних доз за необхідності. Морфін добре відомий як сильний опіоїд першої лінії.

Таблиця 8.1.3

**Початкові дози опіоїдних анальгетиків для дітей,
які раніше не приймали опіоїди (1–12 років)**

Лікарський засіб	Шлях	Початкова доза
Морфін	Пероральний (негайне вивільнення)	1–2 роки: 200–400 мкг/кг кожні 4 год 2–12 років: 200–500 мкг/кг кожні 4 години (максимум 5 мг)
	Пероральний (продовжане вивільнення)	200–800 мкг/кг кожні 12 год
	В/в ін'єкція ^а П/ш ін'єкція	1–2 роки: 100 мкг/кг кожні 4 год 2–12 років: 100–200 мкг/кг кожні 4 год (максимум 2,5 мг)
	В/в інфузія	Початкова в/в доза 100–200 мкг/кг ^а , далі 20–30 мкг/кг/год
	П/к інфузія	20 мкг/кг/год
Фентаніл	В/в ін'єкція	1–2 мкг/кг ^б , повторюється кожні 30–60 хв
	В/в ін'єкція	Початкова в/в доза 1–2 мкг/кг ^б , далі 1 мкг/кг/год
Гідроморфон ^в	Пероральний (негайне вивільнення)	30–80 мкг/кг кожні 3–4 години (максимально 2 мг)
	В/в ін'єкція ^г або п/ш ін'єкція	15 мкг/кг кожні 3–6 год
Метадон ^г	Пероральний (негайне вивільнення)	100–200 мкг/кг кожні 4 год для перших 2–3 доз, далі кожні 6–12 год (максимальна початкова доза 5 мг/д)
	В/в ін'єкція ^а або п/ш ін'єкція	
Оксикодон	Пероральний (негайне вивільнення)	125–200 мкг/кг кожні 4 год (максимальна разова доза 5 мг)
	Пероральний (продовжане вивільнення)	5 мг кожні 12 год

Примітки:

^а Вводьте в/в морфін повільно протягом як мінімум 5 хв.

^б Вводьте в/в фентаніл повільно протягом 3–5 хв.

^в Гідроморфон є високоактивним опіоїдом зі значними відмінностями між пероральним та внутрішньовенним дозуванням. Будьте максимально обережні при переході з одного шляху на інший. При переході з парентерального гідроморфону на пероральний може бути необхідне титрування доз до значення, у 5 разів більшого від внутрішньовенної дози.

^г Вводьте в/в гідроморфон повільно протягом 2–3 хв.

^і Через комплексний характер та широку міжіндивідуальну мінливість у фармакокінетиці метадону ініціювати застосування метадону мають тільки практикуючі лікарі, котрі мають досвід роботи з ним.

^л Вводьте в/в метадон повільно протягом 3–5 хв.

Метадон має початково титруватися, як інші сильні опіоїди. Можливо, дозування треба буде зменшити на 50 % через 2–3 дні після того, як ефективна доза була виявлена, для запобігання шкідливим ефектам через накопичення метадону. Після цього підвищення дози має проводитися з інтервалами в один тиждень чи більше і з максимальним підвищенням на 50 %.

На жаль, страх і брак знань щодо використання опіоїдів у дітей, як і дорослих, часто є перешкодою для знеболення. Ризики, пов'язані з важкими побічними ефектами, і смертність від медичних помилок є реальними, але в основному їм можна запобігти, вдаючись до освіти у веденні болю та до використання відповідних систем управління ризиками.

Література

1. Орлова НВ, Піга ОО. «Оригінальний опитувач для батьків/законних представників (опікунів)», «Чек-лист». Свідectво про реєстрацію авторського права на твір № 88107 від 02.05.2019 року, власники: Орлова НВ, Піга ОО.

2. Friedrichsdorf SJ, Giordano J, Desai Dakoji K, Warmuth A, Daughtry C, Schulz CA. Chronic Pain in Children and Adolescents: Diagnosis and Treatment of Primary Pain Disorders in Head, Abdomen, Muscles and Joints. *Children (Basel)*. 2016 Dec 10;3(4):42. DOI: 10.3390/children3040042.

3. Roger B Fillingim, John D Loeser. Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms. *The Journal of Pain* 2016; 17 (9), Supplement: T10–T20.

4. Robert H Dworkin, Stephen Bruehl, et al. Multidimensional Diagnostic Criteria for Chronic Pain: Introduction to the ACTION–American Pain Society Pain Taxonomy (AAPT). *The Journal of Pain* 2016; 17 (9), Supplement: T1–T9.

5. Козьявкін ВІ, Качмар ОО. Система класифікації великих моторних функцій у дітей з церебральним паралічем. розширена та уточнена версія // Соціальна педіатрія та реабілітологія. 2012/2(3). С. 74–2.

6. Alriksson-Schmidt A, Hagglund G. Pain in children and adolescents with cerebral palsy: a population based registry study. *Acta Paediatr*. 2016 Jun; 105(6): 665–670. DOI: 10.1111/apa.13368.

7. Friedrichsdorf S.J. Multimodal pediatric pain management (part 2). *Pain Manag*. 2017 May;7(3):161–166. DOI: 10.2217/pmt-2016-0051.

8. Hauer J, Houtrow AJ. Section on hospice and palliative medicine, council on children with disabilities. Pain Assessment and Treatment in Children With Significant Impairment of the Central Nervous System. *Pediatrics*. 2017 Jun;139(6):e20171002. DOI: 10.1542/peds.2017-1002.

9. Kingsnorth S, Orava T, Provvidenza C, Adler E, Ami N, Gresley-Jones T, et al. Chronic Pain Assessment Tools for Cerebral Palsy: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2015 Oct;136(4):e947-60. DOI: 10.1542/peds.2015-0273.

10. Hechler T, Kanstrup M, Holley AL, Simons LE, Wicksell R, Hirschfeld G, et al. Systematic Review on Intensive Interdisciplinary Pain Treatment of Children With Chronic Pain. *Pediatrics*. 2015 Jul;136(1):115–27. DOI: 10.1542/peds.2014-3319.

11. Roger B. Fillingim, John D. Loeser, Ralf Baron, Robert R. Edwards. Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms. *The Journal of Pain*, 2016, Volume 17, Issue 9, Supplement, pp.10–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.08.010>

12. Simons LE, Lewandowski Holley A, Phelps E, Wilson AC. PRISM: a brief screening tool to identify risk in parents of youth with chronic pain. *Pain*. 2019 Feb;160(2):367–374. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001403.

13. Pinquart M. Featured Article: Depressive Symptoms in Parents of Children With Chronic Health Conditions: A Meta-Analysis. *J Pediatr Psychol*. 2019 Mar 1;44(2):139–149. DOI: 10.1093/jpepsy/jsy075.

14. Gaglani A, Gross T. Pediatric Pain Management. *Emerg Med Clin North Am*. 2018 May;36(2):323–334. DOI: 10.1016/j.emc.2017.12.002.

15. Cascella M, Bimonte S, Saettini F, Muzio MR. The challenge of pain assessment in children with cognitive disabilities: Features and clinical applicability of different observational tools. *J Paediatr Child Health*. 2019 Feb;55(2):129–135. DOI: 10.1111/jpc.14230.

16. Настанови ВООЗ щодо фармакологічного лікування стійкого болю в дітей із медичними захворюваннями/WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. Режим доступу:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44540/1/9789241548120_Guidelines.pdf

17. Клінічна настанова. Хронічний больовий синдром у дітей. Режим доступу:

<https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/04/kn-2023-hb-u-ditej.pdf>.

Тестові завдання гастроентерологічного профілю

1. У дівчинки (15 років) 2 роки тому діагностований хронічний холецистохолангіт. Діти не дотримувалася. Стан погіршився останні 3 міс. Відзначається підвищення температури тіла. Болі у животі нападоподібного характеру після жирної, гострої їжі. Непокоїть свербіння шкіри. Язик обкладений білим нальотом. Живіт м'який, печінка +3 см, пальпація болісна, позитивні міхурні симптоми. У крові: лейкоцити – 12×10^9 /л, швидкість осідання еритроцитів 20 мм/год. Який препарат слід обов'язково включити до комплексу лікувальних заходів?

- A. Жовчогінний. D. Ферменти підшлункової залози.
 B. Прокінетики. E. Ентеросорбенти.
 C. Антибіотики.

2. Хлопчику 12 років. Протягом року у дитини періодично виникають напади болю в навколопупкової ділянці та епігастрії, нудота, зниження апетиту, метеоризм, рідкі випорожнення. Пальпаторно: болючість в епігастрії, панкреатичній точці Дежардена, холедохопанкреатичній зоні Шоффара, позитивний симптом Мейо–Робсона. Рівень амілази крові та сечі підвищений, хлориди поту – 17 ммоль/л. УЗД підшлункової залози: підвищення ехогенності, розширення панкреатичної протоки. Яким буде діагноз?

- A. Виразкова хвороба C. Хронічний холецистит.
 дванадцятипалої кишки. D. Хронічний панкреатит.
 B. Функціональна діарея. E. Муковісцидоз.

3. У дівчинки (12 років) хронічний вірусний гепатит С впродовж 7 років. Стан погіршився за останні 6 міс. Схудла, з'явилася жовтяничність шкірних покривів і склер. Виражене свербіння шкіри, судинні «зірочки», носові кровотечі. Асцит. Печінка +4 см, селезінка на рівні пупкової лінії. З розвитком якого синдрому пов'язане виражене свербіння шкіри у хворой?

- A. Гіперспленізм. D. Набряково-асцитичний синдром.
 B. Холестаз. E. Гепатоцелюлярна недостатність.
 C. Портальна гіпертензія.

4. Хлопчик (7 років) звернувся по допомогу до педіатра зі скаргами на повторюванні епізоди нудоти і блювання протягом останніх трьох днів. Блювання без домішок крові і жовчі, виникає переважно вранці і повторюється до 10 разів на день. Вживає здорову їжу. Це третій епізод блювання за останні 6 міс. Об'єктивно: запах ацетону з рота, легкий ступінь дегідрататії. Інші показники в нормі. Який діагноз найімовірніший?

- A. Хронічний гастрит. D. Гострий панкреатит.
 B. Виразкова хвороба шлунка. E. Гострий гастрит.
 C. Синдром циклічного блювання.

5. Дитина народилася від першої вагітності, що протікала з гестозом 1-ї і 2-ї половини. Пологи відбулися шляхом кесаревого розтину. Оцінка за шкалою Ангар – 6 балів. Маса дитини – 3 000 г. Груді смоктала активно, не відригувала. За два тижні з'явилося блювання «фонтаном» із домішками зсілого молока, об'єм перевищував з'їдене. Дитина стала в'ялою, погано набирає масу, зменшилася кількість сечі та випорожнень. Який імовірний діагноз?

A. Гостра кишкова інфекція.

D. Адреногенітальний синдром.

B. Пілоростеноз.

E. Кишкова непрохідність.

C. Пілороспазм.

6. Дитина (1,5 року) народилася з масою тіла 3 100 г, довжиною 51 см. Годувалася грудьми. Після введення прикорму (вівсяна каша) перестала набирати масу, з'явилися випорожнення з неприємним запахом у великій кількості. Об'єктивно: явища гіпотрофії II ст., блідість шкіри, великий живіт. Який найбільш імовірний діагноз?

A. Кишкова інфекція.

C. Муковісцидоз.

E. Глистяна інвазія.

B. Проста диспепсія.

D. Целіакія.

7. У дитини (11 років) спостерігаються періодичні закрепи від народження, здуття живота, зниження апетиту, інколи нудота, гіпотрофія м'язів. На іригограмі спостерігається звуження в ділянці прямої кишки із супрастенотичним розширенням ободової кишки вище цього місця. При аноманометрії аноректальний рефлекс негативний. Який метод діагностики буде найбільш інформативним для підтвердження діагнозу?

A. Термографія передньої черевної стінки.

B. Ультразвукове дослідження (УЗД).

C. Оглядова рентгенографія черевної порожнини.

D. Біохімічне дослідження крові.

E. Повношарова біопсія стінки прямої та ободової кишки.

8. Хлопчик (15 років) протягом останніх 5 років хворіє на виразкову хворобу 12-палої кишки. Останнє загострення хвороби було весною. Раптово з'явився «кинджальний» біль в епігастрії, який дещо тамувався в колінно-ліктьовому положенні. Стан дитини тяжкий, різка блідість, тахікардія, симптоми подразнення очеревини. Який найбільш імовірний діагноз?

A. Гострий панкреатит.

D. Гостра кишкова непрохідність.

B. Гострий апендицит.

E. Перфорація 12-палої кишки.

C. Калькульозний холецистит.

9. Хлопчика (2 роки) госпіталізовано з приводу, зменшення маси тіла нестійких випорожнень, анорексії, які з'явилися після введення в раціон манної каші (з 5 міс). Дитина адинамічна, млява, шкіра бліда, суха, підшкірно-жировий шар відсутній. Живіт здутий, напружений. Під час перкусії у верхній частині живота тимпаніт, шум плеску, випорожнення піністі, світлого кольору, смердючі. В копрограмі: нейтральний жир – багато. Який наступний крок у веденні пацієнта буде найбільш доречним?

- А. Призначення антибіотиків широкого спектра дії.*
- В. Рентгенографія органів черевної порожнини.*
- С. Розробка індивідуального плану харчування з великим вмістом клітковини.*
- Д. Визначення Ig A до тканинної трансглютамінази.*
- Е. Незайне оперативне втручання.*

10. Хлопчик (8 років) звернувся до лікаря зі скаргами на підвищену втомлюваність, зниження апетиту, іктеричність склер, біль у животі. У періоді новонародженості була, зтяжна жовтяниця. У фізичному розвитку відстає. Об'єктивно: шкіра бліда, слизові оболонки і склери іктеричні. Печінка +2 см, злегка болюча при пальпації. Випорожнення і сечовиділення в нормі. При лабораторному дослідженні крові: еритроцити – $4,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобін – 115 г/л, лейкоцити – $7 \times 10^9/л$, швидкість осідання еритроцитів – 8 мм/год, білірубін прямий – 10 мкмоль/л, непрямий – 39 мкмоль/л, аспартатамінотрансфераза (АСТ) – 17 Од/л, аланінамінотрансфераза (АЛТ) – 21 Од/л. Який діагноз є найбільш імовірним?

- А. Хронічний вірусний гепатит.*
- В. Гемолітична анемія.*
- С. –*
- Д. Дискінезія жовчовивідних шляхів.*
- Е. Синдром Жильбера.*

Тестові завдання кардіологічного профілю

1. У хлопчика (7 років) в анамнезі відзначається пікова температура до 40 °С, протягом 3 міс спостерігається веретеноподібна припухлість суглобів пальців рук, колінного і гомілковостопного суглобів, біль у верхній частині груднини, шийному відділі хребта. Який найбільш імовірний діагноз?

- А. Гостра ревматична лихоманка.*
- В. Токсичний синовіт.*
- С. Септичний артрит.*
- Д. Ювенільний ревматоїдний артрит.*
- Е. Остеоартрит.*

2. У дівчинки (12 років) на шкірі обличчя симптом «метелика», на руках рожево червоні плями з білувато-сірими лусочками, спостерігаються випадіння волосся та біль у суглобах, стійка артеріальна гіпертензія, протеїнурія, еритроцитурія, лейкоцитурія, азотемія. Яке захворювання сполучної тканини можна припустити в першу чергу?

- А. Дерматоміозит.*
- В. Склеродермія.*
- С. Ревматизм.*
- Д. Ювенільний ревматоїдний артрит.*
- Е. Системний червоний вовчак.*

3. Дівчинка 8 міс народилася недоношеною. Під час огляду: спостерігаються задуха, тахікардія, гепатоспленомегалія, відставання у фізичному розвитку, ціаноз кінцівок. Визначається парастернальний серцевий горб, у II міжребер'ї зліва вислуховується систоліадиастолічний шум, артеріальний тиск – 90/0 мм рт. ст. Яке захворювання можна припустити?

- А. Коарктація аорти.*
- В. Стеноз аортального клапана.*
- С. Відкрита артеріальна протока.*
- Д. Стеноз легеневої артерії.*
- Е. Незарощення міжшлуночкової перегородки.*

4. У дитини 8 років скарг немає, вона активна. Загальний стан не порушений. Помірний систолічний шум з максимальним звучанням в III міжреберному проміжку зліва від грудини, який не змінюється при диханні, роздвоєння другого тону. Який діагноз найбільш імовірний?

- A. Дефект міжпередсердної перегородки.*
- B. Дефект міжшлуночкової перегородки.*
- C. Недостатність трикуспідального клапана.*
- D. Відкрита артеріальна протока.*
- E. Пропалс мітрального клапана.*

5. У дитини (13 років) сполучена вада мітрального клапана з переважанням недостатності. На тлі гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) підсилилися задишка та загальна слабкість, з'явилося відчуття стискання в грудях, сухий кашель. В легенях вислуховуються різнокаліберні вологі хрипи. Печінка біля краю реберної дуги. Який невідкладний стан розвинувся у дитини?

- A. Хронічна лівошлуночкова серцева недостатність.*
- B. Гостра правошлуночкова серцева недостатність.*
- C. Гостра тотальна серцева недостатність.*
- D. Гостра лівошлуночкова серцева недостатність.*
- E. Гостра судинна недостатність.*

6. У дитини (10 років) скарги на біль і припухлість колінних і гомілковостопних суглобів та біль у шийному відділі хребта. Ранкова скутість. Призначена протизапальна терапія дала позитивний терапевтичний ефект. Яке захворювання можна припустити?

- A. Ревматизм.*
- B. Остеохондроз.*
- C. Ювенільний ревматоїдний артрит.*
- D. Синдром Рейтера.*
- E. Інфекційний артрит.*

7. Дівчинці (13 років) на підставі клінічних, біохімічних, ЕМГ-змін та результату біопсії м'яза поставлено діагноз: первинний ідіопатичний дерматоміозит, первинно-хронічний перебіг, мінімальна активність, ФН 1. Який оптимальний вибір лікування?

- A. Нестероїдні протизапальні препарати.*
- B. Цитостатична терапія.*
- C. Гормонотерапія.*
- D. Масаж, ЛФК.*
- E. Бальнеотерапія.*

8. Дівчинка (13 років) скаржитися на головний біль, запаморочення, відчуття пульсації в голові, шум у вухах, носові кровотечі, серцебиття, біль в ділянці серця, задишку. При огляді блідість шкірних покривів. При пальпації виявлено ослаблення пульсу на стегнових артеріях. Артеріальний тиск на верхніх кінцівках – 125/60 мм рт. ст., на нижніх – 110/60 мм рт. ст. Аускультативно гучний систолічний шум, що іррадіює у сонні артерії. Який з перерахованих діагнозів є найбільш імовірним?

- А. Стеноз устя легеневої артерії. Д. Дефект міжшлуночкової*
В. Відкрита артеріальна протока. перетинки.
С. Коарктація аорти. Е. Стеноз устя аорти.

9. Хлопчика (7 років) привели до лікаря зі скаргами на виражений тотальний ціаноз з фіолетовим відтінком, задишку, яка полегшується в положенні навпочіпки з притискуванням до живота колін. При огляді пальці у вигляді «барабаних паличок», та нігті як «годинникові скельця», аскультативно дуючий шум над легеневою артерією. При інструментальному дослідженні на електрокардіограмі вертикальна вісь серця. На ехокардіографії, стеноз отвору легеневої артерії, гіпертрофія стінок правого шлуночка, дефект міжшлуночкової перегородки, декстрапозиція аорти. Який діагноз є найбільш імовірним?

- А. Транспозиція магістральних судин.*
В. Дефект міжшлуночкової перегородки.
С. Стеноз отвору легеневої артерії.
Д. Тетрада Фалло.
Е. Відкрита артеріальна протока.

10. 17-річний хлопець на уроці фізичного виховання раптово втратив свідомість. На місці була проведена серцево-легенева реанімація. На момент приїзду швидкої свідомість до пацієнта повернулася. При зборі анамнезу стало відомо, що батько і дід дитини проходили обстеження та лікування у кардіолога, проте помирили у молодому віці. При фізичальному огляді дитини встановлено наявність систолічного шуму в серці, гучність якого збільшувався при зміні положення тіла. При ехокардіографічному дослідженні зареєстровано потовщення стінки лівого шлуночка більше 15мм.

- А. Дилатаційна кардіоміопатія. Д. Гіпертрофічна кардіоміопатія.*
В. Гостра ревматична лихоманка. Е. Неревматичний кардит.
С. Вегетативна дисфункція.

Тестові завдання пульмонологічного профілю

1. У 5-місячної дитини тричі рецидивував бронхообструктивний синдром без попередніх катаральних явищ, практично постійно спостерігався кашель з важковідділюваним харкотинням. Випорожнення жирні, смердючі з перших днів життя. Припускається муковісцидоз. Яке дослідження може підтвердити діагноз?

- А. Рентгенографія органів грудної клітки. Д. Копроцитограма.*
В. Визначення рівня ліпідів у крові. Е. Хлориди поту.
С. Сцинтиграфія легень.

2. Дитина (1 рік) госпіталізована на 4-й день хвороби зі скаргами на підвищення температури тіла до 39 °С, задишку. Об'єктивно: ціаноз носогубного трикутника, при аускультатії легень справа дихання різко

ослаблене, вологі крепітуючі хрипи. Стандартна антибактеріальна терапія впродовж перших трьох днів лікування не ефективна. Припущено стафілококову етіологію пневмонії. Яка антибактеріальна терапія найдоцільніша у даному випадку?

- A. Пеніцилін. C. Ванкомицин. E. Азитроміцин.
B. Ампіцилін. D. Еритроміцин.*

3. Мати дитини 1-го року скаржиться на постійний нав'язливий, частий, малопродуктивний кашель, іноді до блювання. Під час об'єктивного дослідження у пацієнта спостерігається прискорене дихання, помірне втягнення нижніх міжреберних м'язів, збільшення передньозаднього розміру грудної клітки. Під час респіраторних інфекцій з'являється бронхообструкція. У періоді новонародженості переніс меконіальний ілеус. Оберіть першочергове обстеження:

- A. Дослідження на хламідії та мікоплазму.
B. Рентгенографія органів грудної клітки.
C. КТ легень.
D. Генетичне тестування.
E. Дослідження хлоридів поту.*

4. Дитина (5 років) надійшла до лікарні із скаргами на температуру 38 °С та біль у правому боці. Відомо, що хворіє тиждень. Об'єктивно: стан тяжкий, що обумовлено інтоксикацією та дихальною недостатністю за змішаним типом. Перкуторно: праворуч нижче кута лопатки тупий звук, Аускультативно: жорстке дихання, під лопаткою праворуч – відсутність дихальних шумів. Лейкоцитоз з нейтрофільним зсуванням ліворуч, підвищена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). Ваш діагноз?

- A. Пневмонія. D. Обструктивний бронхіт.
B. Плеврит. E. Стафілококова деструкція легень.
C. Апендицит.*

5. У дівчинки трьох місяців діарея та гіпотрофія. Народилася з масою 3 300 г. З двох місяців переведена на штучне вигодовування коров'ячим молоком. Шкіра суха, м'язовий тонус знижений, випорожнення рідкі, зеленуваті, смердочі. У копрограмі багато нейтрального жиру. Хлориди поту – 70 мекв/л. Яке захворювання найбільш імовірне?

- A. Непереносимість білка коров'ячого молока. D. Целіакія.
B. Кишкова інфекція. E. Муковісцидоз.
C. Дисахаридна недостатність.*

6. Дитина (1,5 року) у розпал гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) їла волоський горіх. Раптово закашлялася, посиніла. Періодичний сухий кашель зі свистом на видиху продовжується. Стан дитини легкого ступеню важкості, дихальна недостатність. Вкорочення перкуторного звуку, жорстке дихання, сухі і вологі хрипи, бронхоспазм на видиху над правою легенею. Якою буде подальша тактика?

- A. Оглядова рентгенографія грудної клітки.*

В. Оглядова рентгенографія живота.

С. Бронхоскопія.

Д. Ультразвукове дослідження (УЗД) живота та грудної клітки.

Е. Комп'ютерна томограма грудної клітки.

7. Восьмирічна дитина скаржиться на тривалий вологий кашель з виділенням великої кількості харкотиння гнійного характеру з неприємним запахом, інколи з домішкою крові. Загальний стан тяжкий, температура тіла 38,7 °С, шкіра бліда, періоральний ціаноз, пальці у вигляді «барабанних паличок». Над легеньми: ослаблене дихання, різнокаліберні вологі хрипи. Рентгенологічно: ателектатичні ділянки. Яке з обстежень слід провести для уточнення діагнозу?

А. Рентгенографія ОГК. *Д. Ехокардіографія.*

В. Бронхоскопія.

Е. Комп'ютерна томографія з високою

С. –

розподільною здатністю.

8. Хлопчик (11 років) хворіє на бронхіальну астму. На тлі ГРВІ з'явилася ядуха, сухий кашель, свистяче дихання. Пацієнт впродовж години тричі з інтервалом у 20 хв отримувал інгаляції бета-2-агоніста короткої дії та антихолінергічного засобу, проте стан не покращився. Яке призначення є наступним кроком невідкладної допомоги?

А. Системні ГКС.

Д. Седативні препарати.

В. Метилксантини короткої дії.

Е. Магnezія сульфату.

С. Муколітичні препарати.

9. В ході обстеження дитини (5 років) зі скаргами на постійний кашель з виділенням гнійного мокротиння та на вологі хрипи справа у задньонижніх відділах виявлено: гнійний ендобронхіт II–III ступеня, переважно справа, хлориди поту – 36 ммоль/л, на КТ – циліндричні бронхоектази в S9 та S10. Запропонуйте оптимальний метод лікування даної дитини:

А. Тривала антибіотикотерапія. *Д. Видалення уражених*

В. Лаваж бронхіального дерева. *сегментів легень.*

С. Кінезіотерапія.

Е. Генноінженерна терапія.

10. У 3-місячної дитини на фоні субфебрильної температури тіла і риніту спостерігається блідість, ціаноз носогубного трикутника, виражена задишка експіраторного характеру, здута грудна клітка, сухий кашель, участь допоміжної мускулатури в диханні. Перкуторно встановлено: над легеньми коробковий звук, під час аускультатії на тлі подовженого видиху прослуховуються розсіяні сухі та дрібнопухирцеві вологі хрипи з обох боків. У крові виявлено: Нb – 112 г/л, еритроцити – $3,2 \times 10^{12}/л$, лейкоцити – $15,4 \times 10^9/л$, лімфоцити – 72 %. Який попередній діагноз?

А. Гострий обструктивний бронхіт.

Д. Бронхіальна астма,

В. Двобічна пневмонія.

приступний період.

С. Гострий бронхіоліт.

Е. Гострий (простий) бронхіт.

Тестові завдання неонатологічного профілю

1. У новонародженого, що народився в результаті стрімких пологів, спостерігається парез м'язів кисті. Хапальний рефлекс відсутній, не вдається викликати долонно-ротовий рефлекс. Чутливість кисті відсутня. Який найбільш імовірний діагноз?

A. Парез Дюшена–Ерба.

C. Парез Дежерин–Клюмпке.

B. Тотальне ураження плечового сплетіння.

D. Парез діафрагми.

E. Синдром Горнера–Бернара.

2. У доношеної дитини на третю добу життя на різних ділянках шкіри виявляються еритема, ерозивні поверхні, тріщини, лущення епідермісу. Немовля виглядає ніби опарене окропом. Виявлено позитивний симптом Нікольського. Загальний стан дитини тяжкий. Виражений неспокій, гіперестезія, фебрильна температура. Найімовірніший діагноз у цьому випадку?

A. Мікотична еритема.

D. Пухирчатка новонародженого.

B. Флегмона новонародженого.

E. Екссфолиативний дерматит.

C. Псевдофурункулез Фігнера.

3. На прийом до педіатра звернулась мати із 4-місячною дитиною зі скаргами на підвищення температури до 37,5 °С. Дитина народжена доношеною, 8–9 балів за шкалою Апгар. При аналізі медичної документації виявлено, що у дитини немає щеплення проти туберкульозу. В які часові терміни повинно було проведене щеплення проти туберкульозу?

A. Доношена дитина, 3–5-а доба життя.

B. Доношена дитина, не пізніше 48 год від народження.

C. Протягом першого тижня життя.

D. Протягом перших 24 год життя.

E. Протягом перебування в пологовому будинку після попередньої проби Манту.

4. Новонароджена недоношена дитина народилася з масою 1 900 г. Переведена у відділення патології новонароджених для подальшого лікування з діагнозом «перинатальна гіпоксична енцефалопатія». Щеплення БЦЖ в пологовому будинку не проводилося. Коли слід щеплювати дану дитину проти туберкульозу?

A. Після усунення ознак неврологічної патології.

D. У віці 6 міс.

B. По досягненні маси тіла 2 500 г.

E. В 1 рік життя.

C. Не щеплювати дитину взагалі.

5. На 8-му добу життя у новонародженого хлопчика з масою тіла 3 500 г підвищується температура тіла та з'являється висип. Напередодні дитина була дуже дратівлива та мала субфебрильну температуру, що поступово підвищувалася. Мати повідомила, що до зазначеного епізоду дитина була здорова та жодних ліків не приймала. Темпера тіла – 38,9 °С, артеріальний тиск – 90/50 мм рт. ст., пульс – 160/хв, частота дихання – 17/хв, SpO₂ – 98 % при кімнатному повітрі. При огляді виявлено висип у вигляді пухирів, що легко лопаються. Висип займає 60 % поверхні тіла,

навкруги рота, але не виявлено на слизових оболонках. Позитивний симптом Нікольського. Який діагноз є найбільш імовірний?

A. Стафілококовий синдром «обпеченої шкіри» (SSSS, синдром Пінтера).

B. Токсичний епідермальний некроліз.

C. Кропив'янка.

D. Синдром Стівенса–Джонсона.

E. Вроджена вітряна віспа.

6. Дитина, що народилась 1 день тому, проходить огляд у зв'язку з виникненням висипу. Її мати на облік у жіночу консультації не ставала. Після народження дитина оцінена за шкалою Апгар у 7 та 9 балів на 1-й та 5-й хвилині відповідно. При фізикальному обстеженні температура – 37 °С, пульс – 145/хв, частота дихання – 33/хв. При аускультатії серця вислуховується систоло-діастолічний шум у лівій підключичній ділянці. При огляді по всьому тілу розсіяні петехії. Який збудник найбільш імовірно викликав інфікування дитини ?

A. Вірус простого герпесу.

C. Сифіліс.

E. Цитомегаловірус.

B. Краснуха.

D. Токсоплазмоз.

7. 1-місячна дитина доставлена матір'ю до відділення невідкладної допомоги зі скаргами на блювання з домішками жовчі після годування та випороження із домішками крові. Мати народила дитину у 30 років на 32-му тижні гестації. При народженні стан дитини на 5-й хвилині 6 балів за шкалою Апгар, маса тіла – 1 300 г. При фізикальному дослідженні дитина млява, значне здуття живота. Який наступний крок лікаря буде найбільш доречним?

A. Призначити емпіричну антибіотикотерапію.

B. Направити до дитячого хірурга.

C. Рекомендувати перейти на безлактозне штучне вигодовування.

D. Направити на рентгенографію черевної порожнини.

E. Направити на езофагогастроскопію.

8. Через 1,5 год після народження на 32-му тижні у дитини спостерігається роздування крил носа, хрюкаючий видих, тахіпное та втягіння міжреберних проміжків. Забруднення амніотичної рідини меконієм виявлено не було. Температура новонародженого – 37,4 °С, пульс – 180/хв, частота дихання – 80/хв. Шкіра ціанотична. Аускультативно в легенях послаблене дихання з обох боків. РаО₂ – 32 мм рт. ст., РаСО₂ – 48 мм рт. ст. На рентгенограмі органів грудної клітки дифузний сітчасто-зернистий малюнок Який діагноз є найбільш імовірним?

A. Респіраторний дистрес-синдром.

D. Крововилив у легені.

B. Транзиторне тахіпное новонароджених.

E. Аспіраційна пневмонія.

C. Ідіопатичний легеневий фіброз.

9. Лікар оглядає недоношену новонароджену дитину. Об'єктивно спостерігалось одиничне апное тривалістю до 5 с. Якою основною функціональною особливістю дихальної системи можна пояснити приступи апное у недоношеної дитини?

- A. Схильність слизових оболонок до набряку та гіперсекреції.*
- B. М'якість хрящів трахеї та бронхів.*
- C. Функціональна незрілість дихального центру.*
- D. Недостатня дренажна та захисна функція бронхів.*
- E. Вузькість просвіту дихальних шляхів.*

10. Під час огляду новонародженого, який народився в сідничному передлежанні, педіатр установив обмеження пасивного відведення правого стегна і клацання у разі його відведення, асиметрію пахових і стегнових сідничних складок. Яка ознака достовірно свідчить про наявність вродженого вивиху стегна у дитини?

- A. Клацання у разі відведення стегна.*
- B. Асиметрія пахових і стегнових сідничних складок.*
- C. Обмеження пасивного відведення стегна.*
- D. Достовірної ознаки немає.*
- E. Народження в сідничному передлежанні.*

Тестові завдання гематологічного профілю

1. У дитини трьох років під час обстеження виявлено: висока температура, інтоксикація, блідість шкіри, геморагічні та некротичні елементи висипу на шкірі та слизових оболонках. У загальному аналізі крові виявлено: панцитопенія, агранулоцитоз, ретикулоцити відсутні, ШОЕ значно збільшена. Який імовірний діагноз?

- A. Залізодефіцитна анемія.*
- B. Білково-дефіцитна анемія.*
- C. Гемоглобінопатія.*
- D. Апластична анемія.*
- E. В12-дефіцитна анемія.*

2. Дівчинка вагою 3 100 г народилася від третьої вагітності в домашніх умовах. На 3-й день мати помітила дрібні крововиливи у пупковій ранці, а також «червоні цятки» на склерах очей. Мати на обліку по вагітності не перебувала. Вигодує дитину грудним молоком за потребою. При фізикальному обстеженні – субкон'юнктивальні геморагії. При лабораторному дослідженні концентрація гемоглобіну – 155 г/л, група крові матері В (III) Rh-позитивна, у дитини – А (II) Rh-негативна. Яка тактика з метою попередження прогресування цього стану у дитини буде найбільш доречною?

- A. Введення імуноглобуліну антирезус Rh0 (D) людини.*
- B. Ввести вітамін К.*
- C. Переливання еритроцитарної маси.*
- D. Призначити пероральний прийом препаратів заліза.*
- E. Перехід на штучне вигодовування залізовмісними сумішами.*

3. У новонародженого, що переніс асфіксію у пологах, на третю добу життя з'явилася кровотеча з пупкової ранки. Лабораторно – гіпокоагуляція, тромбоцитопенія, гіпотромбінемія. Чим зумовлені клініко-лабораторні зміни?

- А. Геморагічною хворобою новонароджених.* *С. Тромбоцитопенічною пурпурою.*
В. Вродженою ангіопатією. *Д. ДВЗ-синдромом.*
Е. Травмою пупкової судини.

4. У новонародженого від першої вагітності з масою 3 500 г з першої доби спостерігаються жовтяниця, млявість, зниження рефлексів. Об'єктивно: жовтяничність шкіри II ступеня із шафрановим відтінком, печінка +2 см, селезінка +1 см. Сеча та випорожнення жовті. У крові: Нb – 100 г/л, еритроцити – $3,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити – $18,7 \times 10^9$ /л, кров матері – 0(I) Rh(+), кров дитини – А(II) Rh(-), білірубін – 170 мкмоль/л, фракція непряма. Рівень АЛТ, АСТ – у нормі. Яке захворювання імовірно у дитини?

- А. Внутрішньоутробний гепатит.*
В. Гемолітична хвороба новонародженого, АВ0-конфлікт.
С. Гемолітична хвороба новонародженого, Rh-конфлікт.
Д. Атрезія жовчовивідних шляхів.
Е. Фізіологічна жовтяниця.

5. Дитина (6 років) з наявністю анемічного та геморагічного синдромів. В крові: Нb – 80 г/л, КП – 0,9, ретикулоцити – 2%, лейкоцити – $1,0 \times 10^9$ /л, тромбоцити – 10×10^9 /л. Який діагноз є найбільш імовірним?

- А. Тромбоцитопенічна пурпура.* *Д. Дефіцитна анемія.*
В. Апластична анемія. *Е. Лімфобластний лейкоз.*
С. Тромбоцитопатія.

6. Хлопчик десяти років звернувся до лікаря зі скаргами на загальну слабкість, швидко втомлюваність, дратівливість, зниження працездатності, кровоточивість ясен, петехії на ногах. Недостатність якого вітаміну може мати місце у даному випадку?

- А. Рибофлавін.* *С. Аскорбінова кислота.* *Е. Вітамін D.*
В. Тіамін. *Д. Вітамін А.*

7. У 10-річного хлопчика, хворого на гемофілію, спостерігаються явища гострої респіраторної вірусної інфекції з лихоманкою. Який з наведених препаратів, що вводяться із жарознижувальною метою, є протипоказаним цьому хворому?

- А. Ібупрофен.* *С. Пінольфен.* *Е. Ацетилсаліцилова кислота.*
В. Дрогверин. *Д. Парацетамол.*

8. Дівчинка (7 років) надійшла у відділення зі скаргами на біль у горлі, підвищення температури до 39 °С. Під час огляду стан дитини важкий, шийні лімфатичні вузли до 1,5 см. При пальпації печінка на 3 см, а селезінка на 2 см виступає з-під краю реберної дуги. При лаборатор-

ному дослідженні крові: еритроцити – $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb – 121 г/л, кольоровий показник – 0,9, тромбоцити – $190 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцити – $19 \times 10^9/\text{л}$, е – 0, п/я – 1, с/я – 0, л – 87, м – 2, швидкість зсідання еритроцитів – 36 мм/год. Що з перерахованого буде найбільш доречним наступним кроком у веденні пацієнта?

A. Дослідження кісткового мозку.

B. –

C. Спостереження протягом 2 тиж.

D. Аналіз крові на виявлення гетерофільних антитіл.

E. Повторний загальний аналіз крові через 1 тиж.

9. Дитина шести років з наявністю анемічного та геморагічного синдромів. В крові: Hb – 80 г/л, КП – 0,9, ретикулоцити – 2, лейкоцити – $1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити – $10 \times 10^9/\text{л}$. Який діагноз є найбільш імовірним?

A. Тромбоцитопенічна пурпура.

D. Дефіцитна анемія.

B. Апластична анемія.

E. Лімфобластний лейкоз.

C. Тромбоцитопатія.

10. У хворого (10 років) діагностовано геморагічний васкуліт, шкірна форма. Одним з основних лікувальних заходів є тривала преднізолонотерапія. З якою метою застосовується ця терапія?

A. Зменшення синтезу простагландинів.

B. Підвищення синтезу антитіл.

C. Як заміста терапія.

D. Зменшення синтезу патологічних імунних комплексів.

E. Підвищення синтезу простагландинів.

Тестові завдання імунологічного профілю

1. Дівчинка народилася від першої вагітності, перших вагінальних пологів у терміні гестації 39 тиж (маса – 3 350 г, довжина тіла – 53 см). 17-річна мати дитини ВІЛ-позитивна. Стан дитини після народження задовільний. Коли можна провести вакцинацію БЦЖ даній дитині?

A. На першу добу.

D. На третю добу.

B. Не щеплювати в жодному випадку.

E. Після проби Манту.

C. Після уточнення ВІЛ-статусу дитини.

2. Дитина народилася на 8-му місяці вагітності. У неї встановлено: мікроцефалію, катаракту, ваду серця. Мати дитини на другому місяці вагітності хворіла; було нетривале підвищення температури тіла до $37,5^\circ\text{C}$, збільшення лімфатичних вузлів та дрібноплямистий висип на обличчі, тулубі й кінцівках, який пройшов без залишкових явищ. Який найбільш імовірний попередній діагноз у дитини і матері?

A. Цитомегаловірусна інфекція.

D. Герпетична інфекція.

B. Краснуха.

E. Токсоплазмоз.

C. Хламідійна інфекція.

3. Дитина (6 міс) народжена ВІЛ-інфікованою матір'ю. ВІЛ-статус дитини не визначений. При огляді: стан задовільний. Фізичний та нервово-психічний розвиток відповідає віку. Проведена вакцинація в 2 міс та 4 міс проти дифтерії, правця, кашлюка, поліомієліту. Згідно з календарем профілактичних щеплень в Україні лікар призначив продовження вакцинації проти даних інфекцій. Яка вакцина протипоказана цій дитині?

A. АКДП-вакцина.

B. Інактивована вакцина проти поліомієліту.

C. Оральна (жива) поліомієлітна вакцина.

D. Вакцинація не проводиться до визначення ВІЛ-статусу.

E. –

4. Дівчина (15 років) захворіла на кір. Відомо, що вона страждає на бронхіальну астму з високим рівнем загального IgE та на залізодефіцитну анемію: рівень Hb – 110 г/л, вміст сироваткового заліза – 6,6 мкмоль/л (нормальний показник – 10,6–33,6 мкмоль/л). Щеплена вакциною проти кору, краснухи, паротиту одноразово у віці одного року. Який фактор зумовив захворювання дитини?

A. Анемія.

C. Неповна вакцинація.

E. Сидеропенія.

B. Атопія.

D. Пубертатний вік.

5. Хлопчика п'яти років привели на прийом до лікаря зі скаргами на стрибкоподібне підвищення температури до 39,3 °С протягом 12 днів. При фізикальному обстеженні виявлені: ін'єкція бульбарних кон'юнктив з обох сторін, потріскані червоні губи та «малиновий» язик, шийна лімфаденопатія та еритематозний, папульозний висип. промежини, набряклість рук та ніг. Що з перерахованого лікар має призначити першочергово?

A. Пеніцилін внутрішньовенно.

D. Імуноглобулін людини

B. Фуросемід перорально.

нормальний внутрішньовенно.

C. Валацикловір перорально.

E. Преднізолон внутрішньовенно.

6. Підліток (15 років) напередодні був у контакті з хворим на кір. При огляді – здоровий. Не щеплений за переконанням батьків. Які заходи рекомендовано для профілактики виникнення захворювання?

A. Спостереження протягом 5 днів, при появі проявів захворювання – вакцинація від кору.

B. Вакцинація проти кору через 4 доби після контакту з хворим.

C. Антибіотики широкого спектра дії.

D. Вакцинація проти кору протягом перших 72 год після контакту з хворим

E. Ніякі.

7. Дитині трьох років у зв'язку із захворюванням на гостру респіраторну вірусну інфекцію (ГРВІ) призначено: бісептол, парацетамол, назоферон. На третій день стан дитини погіршився: з'явилися біль у горлі, стоматит, кон'юнктивіт, гіперсалівація, болочі плями темно-червоного кольору на шії, обличчі, грудях та кінцівках, потім на місці плям з'явилися пухирі.

Спостерігалось ураження слизових оболонок навколо рота та ануса. Який попередній діагноз?

A. Сироваткова хвороба.

D. Синдром Стівенса–Джонсона.

B. Атопічний дерматит.

E. Бульозний дерматит.

C. Вітряна віспа.

8. Мама скаржиться на висипи та інтенсивний свербіж шкіри у дитини 11 років, яка захворіла на 1-му році життя. Шкірні покриви сухі. Переважно на згинах колінних і ліктьових суглобів, передньої поверхні шиї, обличчі видні вогнища ліхенізації з великою кількістю ексоріацій, плоскі вузлові висипання, кольору нормальної шкіри, лушення, гіперпігментація. Поставте імовірний діагноз.

A. Червоний плоский лишай.

D. Псоріаз.

B. Хронічна істинна екзема.

E. Кропив'янка.

C. Атопічний дерматит.

Тестові завдання ендокринологічного профілю

1. Хлопчик трьох місяців госпіталізований у зв'язку з затяжною жовтяницею і постійними закрепамми. Хворий з дня народження. Вагітність у матері була ускладнена токсикозом. Під час огляду малоактивний, обличчя набрякле, макрогловія, шкіра іктерична. Вузькі очні щілини. М'язовий тонус знижений. Брадикардія. Який найбільш імовірний діагноз?

A. Вроджений гіпотиреоз.

D. Муковісцидоз.

B. Хвороба Дауна.

E. Хвороба Гіршпрунга.

C. Рахіт.

2. Дівчинка (14 років) скаржиться на порушення сну, зниження маси тіла, серцебиття, кардіалгії, стомлюваність. Спостерігається гіперплазія щитоподібної залози II ст., екзофтальм. Які порушення гормонального рівня найбільш характерні для цього захворювання?

A. Підвищення рівня йоду, що пов'язаний з білком.

B. Підвищення тиреотропного гормону.

C. Підвищення тироксину і трийодтироніну.

D. Зниження тироксину.

E. Зниження трийодтироніну.

3. Дівчинка (14 років) звернулася до лікаря зі скаргами на відчуття стиснення ділянці шиї, покашлювання, потовщення шиї. При фізикальному обстеженні щитоподібна залоза дифузно збільшена, щільна при пальпації, неболюча, поверхня гладка. При ультразвуковому дослідженні тканина щитоподібної залози неоднорідна. Яке лабораторне дослідження буде найбільш доречним?

A. Вміст йоду в добовій сечі.

D. Титр антитіл до тиреоглобуліну.

B. Вміст гормону росту.

E. Вміст паратгормону.

C. Вміст кальцитоніну.

4. У дитини (11 років) з цукровим діабетом 1-го типу на фоні гострої респіраторної вірусної інфекції посилилася спрага, з'явилася нудота та блювання. У видихуваному повітрі різкий запах ацетону. Очі запалі. Дихання шумне, аритмічне, типу Кусмауля. ЧСС – 128/хв, глухість серцевих тонів. Діагностована кетоацидотична кома. Укажіть провідний патогенетичний механізм розвитку невідкладного стану у дитини:

- A. Надлишкова продукція інсуліну.*
- B. Активація симпатoadреналової системи.*
- C. Недостатність функції кори надниркових залоз.*
- D. Гіперактивність центральної нервової системи.*
- E. Абсолютна інсулінова недостатність.*

5. При проведенні медичного огляду учнів середнього та старшого шкільного віку лікарі визначили відповідність біологічного розвитку та календарного віку за наступними критеріями: щорічне збільшення довжини тіла, осифікація кісток кисті, кількість постійних зубів. Який додатковий показний розвитку у ці вікові періоди найбільш імовірно мають включити лікарі?

- A. Життєва ємність легень.*
- B. М'язова сила кисті.*
- C. Маса тіла.*
- D. Обхват грудної клітки.*
- E. Розвиток вторинних статевих ознак.*

6. У дівчинки чотирьох років після відпочинку на морі розвинулося багаторазове блювання. Випорожнення ахолічне. Сеча світла. Доставлена у стаціонар з ознаками токсикоексикозу на 3-й день захворювання. З рота запах прілих фруктів. Які лабораторні дані першочергово потрібні для призначення терапії?

- A. Цукор крові, сеча на ацетон.*
- B. Кров на кетонів тіла, протеїнограма крові, ліпіди крові.*
- C. Загальний аналіз і печінкові проби крові, бакпосів блювотних мас.*
- D. Загальний аналіз і печінкові проби крові, цукор крові.*
- E. Кров на білірубін, АЛТ, цукор.*

7. У хлопчика (9 років) після перенесеної ГРВІ з'явилися полідипсія, поліурія, слабкість, нудота. При обстеженні: свідомість потьмарена, шкіра суха, очні яблука м'які, дихання Кусмауля, запах ацетону з рота, серцеві тони глухі, живіт м'який, неболючий. Глюкоза крові – 19 ммоль/л. Які цукрознижувальні препарати слід призначити в комплексній терапії?

- A. Інсулін короткої дії.*
- B. Бігуаніди.*
- C. Препарати сульфонілсечовини.*
- D. Інгібітор α -глюкозидази.*
- E. Інсулін пролонгований.*

8. Хвора (15 років) хворіє на цукровий діабет 10 років. Протягом останнього тижня хворіла на ентероколіт, скаржилася на слабкість, поліурію. Сьогодні з'явилися галюцинації, олігурія, втрата свідомості.

Відзначалися судоми. Шкіра і слизові оболонки сухі, бліді, тургор знижений. Язик сухий. Гіпертонус м'язів, визначаються менінгеальні знаки. Очні яблука м'які. З рота запаху ацетону немає. Дихання часте, поверхневе. Тони серця глухі, до 110/хв. Артеріальний тиск – 80/40 мм рт. ст. Живіт м'який. З якого розрахунку Ви призначите початкову дозу інсуліну?

- A. 0,1 Од/кг/год маси тіла в/в краплинно.*
- B. 0,1 Од/кг маси тіла в/в струминно.*
- C. 0,5 Од/кг маси тіла в/в струминно.*
- D. 0,5 Од/кг маси тіла в/в краплинно.*
- E. 0,1 Од/кг маси тіла п/ш.*

9. Дівчинку (14 років) доставлено в стаціонар у непритомному стані. При огляді педіатр відмітив запах ацетону в повітрі, сухість шкіри, знижений тонус очних яблук, дихання Куссмауля. Рівень глюкози в крові становив 19,2 ммоль/л, кетонів тіл – 500 мкмоль/л. У сечі – позитивна реакція на ацетон, цукор – 5%. Яка із ком має місце у дитини?

- A. Гіперосмолярна.*
- C. Гіперлактацидемічна.*
- E. Гіпоглікемічна.*
- B. Гіпоосмолярна.*
- D. Кетоацидотична.*

10. У перші години після субтотальної резекції щитоподібної залози з приводу тиреотоксикозу у хворої з'явилося виражене психічне і рухове збудження. Різка гіперемія обличчя, шиї, верхніх і нижніх кінцівок. Температура тіла – 41 °С, підвищена пітливість. Стрімко зростає тахікардія до 140–200/хв, миготлива аритмія. Яке ускладнення розвивається у хворої?

- A. Асфіксія.*
- D. Інфаркт міокарда.*
- B. Анафілактичний шок.*
- E. Тиреотоксичний криз.*
- C. Гіпопаратиреоз.*

Тестові завдання нефрологічного профілю

1. У дівчинки (7 років) скарги на слабкість, підвищену втомлюваність, підвищення температури тіла до 38 °С, малу кількість виділеної за добу сечі, кольору «м'ясних помій». Об'єктивно: блідість шкіри, набряк обличчя, рук, ніг, біль у попереку. У крові: еритроцити – $2,7 \times 10^{12}$ /л, Hb – 90 г/л, лейкоцити – 17×10^9 /л, е. – 10%, п. – 4%, с. – 60%, л. – 16%, м. – 10%, швидкість осідання еритроцитів – 30 мм/год. В сечі: лейкоц. – 15 в п/з, еритроц. – 30 в п/з, гіалінові циліндри – 8–10 в п/з, білок – 4 г/л. Холестерин в крові – 8 ммоль/л, загальний білок – 43 г/л. Який провідний механізм розвитку набряків?

- A. Зниження онкотичного тиску крові.*
- B. Порушення серцевої діяльності.*
- C. Дизелектролітні порушення.*
- D. Гіперальдостеронізм.*
- E. Зниження осмотичного тиску крові.*

2. У хлопчика (14 років) із загостренням вторинного обструктивного пієлонефриту із сечі виділена синьогнійна паличка в титрі 1 000 000 мікробних тіл на 1 мл. Який антибактеріальний препарат найбільш доцільно призначити в даному випадку?

- A. Ампіцилін. C. Азитроміцин. E. Левоміцетин.
B. Цефазолін. D. Ципрофлоксацин.

3. У хворої (10 років) на тлі хронічної ниркової недостатності продовжує прогресувати анемічний синдром. Вкажіть препарат вибору для патогенетичного лікування вказаного синдрому.

- A. Феррум-лек. C. Ціанокобаламін. E. Фолієва кислота.
B. Еритропоетин. D. Еритроцитарна маса.

4. Дівчинка (6 років) надійшла зі скаргами на підвищення температури тіла до 37,2 °С, часті та болісні сечовипускання, які з'явилися після переохолодження. У сечі: сеча каламутна, питома вага – 1012, білок – 0,033 ‰, мікроскопія: лейкоцити – 40–45 в п/з, еритроцити – 8–9 в п/з (свіжі), епітелій плоский: 5–8 в п/з, слиз. Який етіологічний фактор у даному випадку найбільш імовірний?

- A. *Staphylococcus aureus*. D. *Escherichia coli*.
B. *Klebsiella pneumoniae*. E. *Candida albicans*.
C. *Proteus mirabilis*.

5. У дівчинки (6 років) на тлі гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) з'явилися зміни в аналізі сечі: сліди білка, лейкоцити – 30–40 в п/з, еритроцити (свіжі) – 10–12 в п/з. Артеріальний тиск – 100/60 мм рт. ст. Який з наведених діагнозів найбільш імовірний?

- A. Сечокам'яна хвороба. D. Вульвовагініт.
B. Гострий гломерулонефрит. E. Інфекція сечовидільної системи.
C. Геморагічний васкуліт.

6. Хлопчик (7 років) перебуває на лікуванні протягом місяця. При надходженні спостерігалися виражені набряки, протеїнурія – 7,1 г/л, білок в добовій сечі – 4,2 г. В біохімічному аналізі крові утримуються гіпопротеїнемія (43,2 г/л), гіперхолестеринемія (9,2 ммоль/л). Який з перерахованих варіантів гломерулонефриту найімовірніше має місце у хворого?

- A. Ізольований сечовий. C. Нефротичний. E. Змішаний.
B. Нефритичний. D. Гематуричний.

7. 14-річний хлопець скаржиться на зміни кольору сеча – «м'ясні помії». З анамнезу відомо, що 2 тиж тому переніс тонзилофарингіт. Об'єктивно: пастозність обличчя, повік. Артеріальний тиск – 135/90 мм рт. ст. Хлопець активний, не втрачає свідомості. В аналізі сечі: питома вага – 1025, еритроцити – вкривають все поле зору, білок – 0,165 г/л, еритроцитарні циліндри. Поставте попередній діагноз.

- A. Нефротичний синдром.
B. Сечокам'яна хвороба.
C. Гострий тубулоінтерстиціальний нефрит.

D. Гострий постстрептококовий гломерулонефрит.

E. Гострий пілонефрит.

8. У хлопчика (14 років) протягом трьох років спостерігається підвищення артеріального тиску до 170/100 мм рт. ст. Лікування антигіпертензивними препаратами не ефективне. Холтер АТ: стабільна артеріальна гіпертензія. Допплер судин нирок: часткова візуалізація ниркових артерій зліва. Яким буде попередній діагноз?

A. Феохромацитома.

B. Первинна артеріальна гіпертензія.

C. Адреногенітальний синдром.

D. Реноваскулярна гіпертензія.

E. Гіпоталамічний синдром.

9. Хлопчик (3 роки) надійшов з вираженим набряковим синдромом. Об'єктивно: блідий. Артеріальний тиск – 90/60 мм рт. ст. Олігурія. Загальний аналіз сечі: колір – жовтий, відносна густина – 1020, білок – 3,5 г/л, еритроцити – вилужені, 4–5 в п/з, лейкоцити – 2–3 в п/з. Добова протеїнурія – 6,6 г. Холестерин – 9,8 ммоль/л. Який наступний крок у веденні пацієнта буде найбільш доречним?

A. Проба Зимницького.

B. Біопсія нирки.

C. Аналіз сечі за Нечипоренком.

D. Спостереження протягом тижня.

E. Комп'ютерна томографія без контрасту.

10. Дівчинка (4 роки) захворіла гостро після перенесеної 3 тиж тому стрептококової інфекції на шкірі. З'явилися набряки обличчя, нижніх кінцівок, головний біль, темний колір сечі (колір «кока-коли»), АТ – 125/60 мм рт. ст. Аналіз сечі виявив: білок – 3,3 ‰, питома вага – 1012, лейкоцити – 1–3 в п/з, еритроцити вкривають все п/з. Добова протеїнурія – 980 мг. Діурез – 550 мл. Загальний білок крові – 60 г/л. Альбуміни – 55 ‰. Холестерин – 4,5 ммоль/л. Креатинін сироватки – 89 мкмоль/л. Який найбільш імовірний діагноз?

A. Сечокам'яна хвороба.

B. Пілонефрит.

C. Гломерулонефрит, нефритичний синдром.

D. Гломерулонефрит, нефротичний синдром.

E. Гостре ураження нирок.

Відповіді до тестових завдань гастроентерологічного профілю

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>C</i>	<i>D</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>B</i>	<i>D</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>D</i>	<i>E</i>

Відповіді до тестових завдань кардіологічного профілю

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>D</i>	<i>E</i>	<i>C</i>	<i>A</i>	<i>D</i>	<i>C</i>	<i>C</i>	<i>C</i>	<i>D</i>	<i>D</i>

Відповіді до тестових завдань пульмонологічного профілю

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>E</i>	<i>C</i>	<i>E</i>	<i>B</i>	<i>E</i>	<i>C</i>	<i>E</i>	<i>A</i>	<i>D</i>	<i>C</i>

Відповіді до тестових завдань неонатологічного профілю

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>C</i>	<i>E</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>A</i>	<i>C</i>	<i>A</i>

Відповіді до тестових завдань гематологічного профілю

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>D</i>	<i>B</i>	<i>D</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>E</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>D</i>

Відповіді до тестових завдань імунологічного профілю

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>C</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>C</i>	<i>D</i>	<i>D</i>	<i>D</i>	<i>C</i>		

Відповіді до тестових завдань ендокринологічного профілю

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>A</i>	<i>C</i>	<i>D</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>D</i>	<i>E</i>

Відповіді до тестових завдань нефрологічного профілю

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>A</i>	<i>D</i>	<i>B</i>	<i>D</i>	<i>E</i>	<i>C</i>	<i>D</i>	<i>D</i>	<i>B</i>	<i>C</i>

Авторський колектив

Бекетова Галина Володимирівна – д.мед.н., професор, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, професор кафедри педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика МОЗ України.

Волосовець Олександр Петрович – д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, зав. кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

Охотнікова Олена Миколаївна – д.мед.н., професор, зав. кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика МОЗ України.

Вакуленко Людмила Іванівна – д.мед.н., професор, зав. кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету.

Волосовець Антон Олександрович – д.мед.н., доцент, зав. кафедри медицини невідкладних станів НУОЗ України ім. П.Л. Шупика МОЗ України.

Крючко Тетяна Олександрівна – д.мед.н., професор, зав. кафедри педіатрії № 2 Полтавського державного медичного університету.

Максєва Наталія Іванівна – д.мед.н., професор, зав. кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету.

Фролова Тетяна Володимирівна – д.мед.н., професор, зав. кафедри пропедевтики педіатрії № 1 Харківського національного медичного університету.

Похилько Валерій Іванович – д.мед.н., професор закладу вищої освіти кафедри педіатрії № 1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету.

Цвіренко Світлана Миколаївна – к.мед.н., доцент, зав. кафедри педіатрії № 1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету

Кривоустов Сергій Петрович – д.мед.н., професор кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету

Волосовець Тетяна Миколаївна – д.мед.н., професор кафедри стоматології Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика.

Дорошенко Олена Миколаївна – д.мед.н., професор кафедри ортопедичної стоматології Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика.

Кузьменко Анатолій Яковлевич – д.мед.н., професор кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Прохорова Марія Петрівна – д.мед.н., професор кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Годованець Юлія Дмитрівна – д.мед.н., професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету.

Ошляньська Олена Анатоліївна – д.мед.н., професор кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика МОЗ України.

Шарікадзе Олена Вікторівна – д.мед.н., професор кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика МОЗ України.

Сенаторова Ганна Сергіївна – д.мед.н. професор кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету.

Ріга Олена Олександрівна – д.мед.н., професор кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету.

Бабінцева Анастасія Генадіївна – д.мед.н., доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету.

Кіхтенко Олена Валеріївна – д.мед.н., доцент кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету.

Солдатова Оксана Володимирівна – к.мед.н, доцент кафедри педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Горячева Ірина Павлівна – к.мед.н, доцент кафедри педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Різник Альона Валеріївна – к.мед.н., асистент кафедри пропедевтики дитячих хвороб і педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету.

Кривоустова Марія Віталіївна – асистент кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Логінова Ірина Олександрівна – к.мед.н. доцент кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Шевцова Тетяна Іванівна – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Черній Олена Федорівна – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Ткаченко Юлія Сергіївна – студентка 6-го курсу медичного факультету № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Юнакова Наталія Миколаївна – к.мед.н., доцент кафедри стоматології Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика МОЗ України.

Каруліна Юлія Віталіївна – к.мед.н, асистент кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Баликіна Наталія Валентинівна – к.мед.н., асистент кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Крамарева Ольга Геннадіївна – к.мед.н., доцент кафедри медицини невідкладних станів НУОЗ України ім. П.Л. Шупика.

Яцульчак Анна Миколаївна – лікар-педіатр відділення паліативної допомоги дитячої міської поліклініки № 6 м. Одеса.

Несіна Інна Миколаївна – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії № 2 Полтавського державного медичного університету.

Дзюба Ольга Леонтіївна – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Йорданова Світлана Василівна – асистент кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця,

Купкіна Анна Василівна – асистент кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця,

Ластівка Ірина Володимирівна – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету.

Анцупова Віта Вячеславівна – к.мед.н., доцент кафедри патофізіології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Ярова Катерина Костянтинівна – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету.

Макаренко Раїса Іванівна – завідувачка нефрологічного відділення КНП «Міська клінічна дитяча лікарня № 16» Харківської міської ради.

Фуртас Ольга Михайлівна – ординатор нефрологічного відділення КНП «Міська клінічна дитяча лікарня № 16» Харківської міської ради.

Мозирська Олена Вікторівна – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Слюсар Наталія Анатоліївна – асистент кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Іванова Тетяна Павлівна – к.мед.н., медичний директор з медичних питань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України.

Усова Олена Іванівна – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика МОЗ України.

Ткачова Тетяна Миколаївна – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика МОЗ України.

Кваченюк Олена Геннадіївна – аспірант кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Грищенко Оксана Миколаївна – завідувачка педіатричного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України.

Арцимович Агар Георгіївна – асистент кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Яковлева Наталія Юріївна – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Дуда Людмила Володимирівна – доктор філософії, асистент кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Марабян Роман Володимирович – к.мед.н., директор КНП ХОР «Регіональний центр медичної реабілітації і паліативної допомоги дітям «Гіппократ»».

Дрокіна Валентина Миколаївна – заступник директора з лікувальної допомоги дітям КНП ХОР «Регіональний центр медичної реабілітації і паліативної допомоги дітям «Гіппократ»».

Коновалова Наталія Михайлівна – к.мед.н., завідувачка паліативного відділення КНП ХОР «Регіональний центр медичної реабілітації і паліативної допомоги дітям «Гіппократ»».

Омельченко Олена Володимирівна – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету.

Орлова Наталія Василівна – к.мед.н., асистент кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету.

Тесленко Тетяна Олександрівна – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету.

Муратов Георгій Рафікович – директор КНП ХОР «Обласна дитяча клінічна лікарня», заслужений лікар України, к.мед.н., доцент кафедри педіатрії № 1 та неонатології ХНМУ.

Пушкар Олена Михайлівна – заступник директора з медичної частини КНП ХОР «Обласна дитяча клінічна лікарня».

Долгарева Світлана Борисівна – в.о. зав. приймальним відділенням, лікар дитячий пульмонолог, КНП ХОР «Обласна дитяча клінічна лікарня».

Башкірова Неля Вадимівна – в.о. зав. діагностичного відділення, лікар-дитячий пульмонолог КНП ХОР «Обласна дитяча клінічна лікарня».

Стрелкова Марина Ігорівна – к.мед.н., асистентка кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету.

Чатикян Кристина Едиківна – лікар-інтерн КНП ХОР «Обласна дитяча клінічна лікарня».

Сенаторова Анастасія Валеріївна – к.мед.н., доцент кафедри пропедевтики педіатрії № 1 Харківського національного медичного університету.

Аленіна Інна Сергіївна – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету.

Власенко Ольга Володимирівна – лікар-інтерн 2-го року навчання кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету.

Стенкова Наталія Федорівна – к.мед.н., доцент кафедри пропедевтики педіатрії № 1 Харківського національного медичного університету.

Берус Анжела Вікторівна – завідувачка педіатричного відділенням КНП «Міська клінічна багатопрофільна лікарня № 17» Харківської міської ради.

Хапченкова Дар'я Сергіївна – доктор філософії, доцент кафедри анатомії, фізіології та патологічної анатомії Донецького національного медичного університету, лікар-педіатр-кардіоревматолог ТОВ «Педіатр 24».

Хоменко Вікторія Євгеніївна – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Ємець Оксана Вікторівна – к.мед.н., асистент кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Чернявська Юлія Ігорівна – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії № 1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету.

Навчальне видання

Бекетова Галина Володимирівна
Волосовець Олександр Петрович
Охотнікова Олена Миколаївна
та інші

**СКЛАДНИЙ ПАЦІЄНТ В ПЕДІАТРІІ.
КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ**

Навчальний посібник

За редакцією Г. С. Сенаторової

Відповідальний за випуск: Г. С. Сенаторова

Редактор Е. Є. Депрінда
Коректор М. В. Тарасенко
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко
Комп'ютерний набір І. С. Аленіна

На обкладинці – скульптура «Мислитель» (фр. Le Penseur)
роботи Огюста Родена (фр. Auguste Rodin), 12.11.1840 – 17.11.1917.

Формат А5. Ум. друк. арк. 16,6. Зам. № 23-34326.

Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com, vid.redact@knu.edu.ua

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.

Виробник Планета Принт
61002, м. Харків, вул. Багалія, 16