



№ 4 (51) 2019 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37638

Педіатрія



Академік НАМН України

Юрій Антипкін

**XIV Конгрес педіатрів
України:
актуальні проблеми педіатрії
та шляхи їх вирішення**

Читайте на сторінці **34**



Доктор медичних наук,
професор

Галина Бекетова

**У академічна школа
з педіатрії:
міжнародний досвід
та вітчизняні надбання**

Читайте на сторінці **42**



Доктор медичних наук,
професор

Тетяна Марушко

**Ювенільний
анкілозуючий
спондилоартрит**

Читайте на сторінці **52**



Доктор медичних наук,
професор

Юрій Марушко

**Порушення ритму
і провідності серця**

Читайте на сторінці **62**



Доктор медичних наук,
професор

Олена Усачова

**Ентеровірусна інфекція:
сучасний погляд
на проблему**

Читайте на сторінці **15**



Аугментин

Оригінальний амоксицилін/клавуланат



Призначений для лікування*:

Негоспітальної пневмонії

Гострого
середнього отиту

Інфекційного загострення
хронічного бронхіту

Гострого
бактеріального синуситу

Інфекцій шкіри
та м'яких тканин

Одонтогенних абсцесів

* Інструкції для медичного застосування препарату Аугментин.

Реєстраційні посвідчення препарату Аугментин: №UA/0987/02/01; №UA/0987/02/02 №UA/0987/05/01 №UA/0987/04/01.

Інформація про профіль переносимості: протипоказаний пацієнтам з відомою гіперчутливістю до бета-лактамних антибіотиків. Може викликати шлунково-кишкові розлади, тривале використання може призвести до надмірного росту резистентних мікроорганізмів.

Форми випуску: таблетки 875/125мг, таблетки 500/125мг; порошок для приготування суспензії 200/28,5мг/5мл, 400/57мг/5мл, 600/42,9мг/5мл.

Активні речовини: амоксицилін та клавуланова кислота. **Показання:** лікування бактеріальних інфекцій дорослих та дітей, спричинених чутливими до Аугментину мікроорганізмами, таких як: гострий бактеріальний синусит; гострий середній отит; підтверджене загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія та ін. **Спосіб застосування та дози:** таблетки 875/125мг - дорослі діти з масою тіла ≥ 40 кг - 1 таблетка 2 рази на добу; таблетки 500/125мг - дорослі та діти з масою тіла ≥ 40 кг - 1 таблетка 3 рази на добу, діти віком від 6 років з масою тіла від 25 до 40 кг - доза від 20 мг/5 мг/кг маси тіла/добу до 60 мг/15 мг/кг маси тіла/добу, розділена на 3 прийоми; суспензія 200/28,5мг - діти від 2 місяців з масою тіла < 40 кг - 25/3,6мг/кг/добу - 45мг/кг/добу, розділені на 2 прийоми, суспензія 400/57мг - діти від 2 місяців з масою тіла < 40 кг - 25/3,6мг/кг/добу - 45мг/кг/добу, розділені на 2 прийоми, для лікування деяких інфекцій (таких як середній отит, синусит та інфекції нижніх дихальних шляхів) дітям з 2 років можна застосовувати дозу до 70 мг/10 мг/кг/добу, розділені на 2 прийоми, курс лікування - не більше 14 днів; суспензія Аугментин ES (600/42,9мг/5мл) - 90/6,4мг/кг/добу дітям з 3 місяців з масою тіла < 40 кг, розділені на 2 прийоми, 10 днів. **Протипоказання:** підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніцилінів. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (в т. ч. анафілаксії), пов'язаних із застосуванням інших β -лактамних агентів, жовтяниці або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням амоксициліну/клавуланату. **Можливі побічні реакції:** діарея, нудота, блювання, кандидоз шкіри і слизових оболонок, шкірний висип, свербіж, збільшення часу кровотечі і протромбінового індексу, ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироватковий синдром, алергічний васкуліт, запаморочення, головний біль, оборотні гіперактивність, антибіотик-асоційований коліт, помірне підвищення рівня АСТ і/або АЛТ, гепатит і холестатична жовтуха, синдром Стівенса-Джонсона та інше. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** можлива взаємодія з пробенецидом, антикоагулянтами, метотрексоматом, алопуринолом. **Передозування:** лікування симптоматичне. **Особливості застосування:** не слід призначати при підозрі на мононуклеоз. При одночасному застосуванні антикоагулянтів необхідний відповідний моніторинг. З обережністю призначати пацієнтам з дисфункцією печінки. Слід уникати застосування препарату у період вагітності та при годуванні груддю, крім випадків, коли користь від застосування переважає потенційний ризик.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Повну інформацію про лікарський засіб Ви можете отримати, звернувшись в ТОВ «ГласкоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна»: 02152, м. Київ, пр-т Павла Тичини, 1-В, тел. (044) 585-51-85, www.ua.gsk.com

З повною інформацією про препарат Ви можете ознайомитися в інструкції для медичного застосування за посиланням <https://gskpro.com/en-ua/>

Повідомити про небажане явище Ви можете в ТОВ «ГласкоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або на email oax70065@gsk.com

Повідомити про скаргу на якість препарату Ви можете в ТОВ «ГласкоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або +380 (50) 381-43-49 або на e-mail ua.complaints@gsk.com

Торгові марки належать чи використовуються за ліцензією групою компаній GSK. ©2019 Група компаній GSK або їх ліцензіар.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

PM-UA-ACA-JRNA-190001-2019.12.06.

РИНОЖЕРМІНА

RINOGERMINA®

БІОЛОГІЧНИЙ БАР'ЄР ПРОТИ ПАТОГЕНІВ

Streptococcus salivarius 24SMBc

Streptococcus oralis 89a

Показання:

- Для лікування та профілактики інфекцій носа-горла-євстахієвих труб (отит, риносинусит, аденоїдит)¹

- Для зниження частоти рецидивів
- Для підвищення рівнів клінічного видужання

Після:

- Лікування антибіотиками
- Лікування місцевими антисептиками

- Для відновлення нормального сапрофітного навантаження слизової оболонки

ПЕРШИЙ НАЗАЛЬНИЙ СПРЕЙ ДЛЯ БАКТЕРІОТЕРАПІЇ*

ЗАСТОСУВАННЯ:

По 2 вприскування в кожную ніздрю

2 рази на добу протягом 7 днів
повторюючи лікування протягом
щонайменше 3 місяців

Мінімум 10 мільярдів КУО на дозу



Сертифікат №PR.143-19 від 04.02.2019 р. дійсний до 03.02.2024.
Рецензент: зав. кафедри оториноларингології, офтальмології з курсом
хірургії голови та шиї ІФНМУ, д.м.н., професор Попович В.І.

1. Marchisto P. et al. Streptococcus salivarius 24SMB administered by nasal spray for the prevention of acute otitis media in otitis-prone children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Dec;34(12):2377-83 (Marchisto і ін., Streptococcus salivarius 24SMBc введення у вигляді назального спрею для профілактики гострого середнього отиту у схильних до отиту дітей. Європейський журнал Клінічна Мікробіологія та Інфекційні хвороби, 2015, грудень; 34(12):2377-83).

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції з використання медичного виробу. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Інформація про медичний виріб розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також яка розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Виробник: DMG Italia S.r.l.

* EUROPEAN PATENT EP 3015109A104.05.2016/Європейський патент EP 3015109A1 від 04.05.2016.

Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 11.11.2019 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artერიум.ua

Ближче до людей



О.В. Усачова, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету

Ентеровірусна інфекція: сучасний погляд на проблему

Ентеровіруси є розповсюдженими збудниками гострих інфекційних захворювань серед дітей та дорослих. Кожні 3-4 роки у світі виникає епідемічний спалах ентеровірусної інфекції (ЕВІ). Перебіг ЕВІ відрізняється значною різноманітністю клінічних форм. Екзантема, діарея, геморагічний кон'юнктивіт, респіраторні захворювання, герпангіна, полінейропатія – все це клінічні форми ЕВІ. Вона є некерованою, поліетіологічною, а самі збудники – малопередбачуваними [1]. Чітко відомо, що одні й ті ж серотипи ентеровірусів (а їх відомо понад 100) можуть викликати різні клінічні форми захворювання. При цьому це можуть бути як поодинокі випадки, так і великі епідемічні спалахи хвороби. Причини цього досі невідомі [1, 2].

Раніше науковці зазначали, що ЕВІ є самоелімінуючими захворюваннями зі сприятливим перебігом без загрози життю. Але в останні роки реєструються й тяжкі форми хвороби із вірогідними несприятливими наслідками (навіть смерть пацієнта) через неврологічні чи респіраторні розлади. Це пов'язують із циркуляцією нових серотипів (зокрема, 71).

Цікаво, що особливості перебігу ЕВІ достатньо вивчені в Азійському регіоні, але практично не вивчені в Європейському. Існують лише поодинокі сучасні роботи, присвячені цій тематиці.

Історія відкриття та вивчення ентеровірусів почалася з вірусів поліомієліту – прототипових представників родин – більше 3500 років тому [3]. Опис інших ЕВІ проводився також задовго до відкриття їх збудників. Неполіомієлітні ентеровіруси були виділені під час досліджень, які раніше не використовувалися (зараження лабораторних мишей, використання клітинних культур). Віруси Коксаки А вперше були описані у 1948 р. американськими дослідниками Г. Даллдорфом і Г. Сіклсом (G.J. Dalldorf, G.M. Sickles) і отримали свою назву від містечка Коксаки (США), де були виділені з випорожнень паралізованої дитини та досліджені на новонароджених мишах.

У середині XX століття доктор Ендерс (J.F. Enders) відкрив здатність вірусів поліомієліту розмножуватися в клітинах приматів. Це дало можливість виділити нові ентеровіруси (1951 р.), названі вірусами ЕСНО (Enteric cytopathogenic human orphan viruses – кишкові цитопатогенні людські віруси-сироти). Назва пояснюється незрозумілим спочатку значенням цих вірусів у патології людини і відсутністю патогенних властивостей для тварин (що визначено в експериментах). У подальшому була встановлена етіологічна роль ентеровірусів ЕСНО у розвитку різних захворювань людини [4, 5].

Класифікація ентеровірусів історично піддавалася неодноразовому перегляду, змінам і доповненням у відповідності з розширенням знань в області вірусології. Згідно

з первинною класифікацією ентеровірусів, яка ґрунтувалася на здатності вірусу розмножуватися в клітинах людини та приматів, інфекційності та патогенності для різних видів тварин та антигенній структурі, ентеровіруси поділяють на поліовіруси, віруси Коксаки А, Коксаки В та віруси ЕСНО. Після винайдення молекулярних методів типування вірусів класифікацію ентеровірусів було переглянуто залежно від організації їх геному. Згідно з останніми змінами бази даних Міжнародного комітету з таксономії вірусів (ICTV, 2012), до роду Enterovirus відносять 4 види ентеровірусів людини (А, В, С, D). На сьогодні відомо більше 100 серотипів ентеровірусу, що відрізняються за рецепторами, які вони використовують для проникнення всередину клітин-мішеней, імунної відповіді хазяїна та, певною мірою, спектру асоційованих з ними клінічних проявів [6].

Ентеровіруси потрапляють в організм людини через слизові оболонки ротової порожнини, кишечника або верхніх дихальних шляхів. Відбувається реплікація збудника у лімфоїдній тканині та епітеліальних клітинах кишечника, мезентеріальних лімфатичних вузлах. На 3-й день захворювання розвивається первинна вірусемія. Найбільший тропізм ентеровіруси мають до клітин центральної нервової системи та м'язів. Однак у процес можуть бути залучені й інші органи: серце, печінка, підшлункова залоза, легені, нирки, кишечник, судини очей.

Особливості клінічних проявів ЕВІ, характер перебігу та наслідки захворювання залежать від біологічних властивостей вірусу, його переважного тропізму, стану клітинного й гуморального імунітету пацієнта [7, 8].

Сьогодні особлива увага приділяється вивченню клініко-патогенетичних закономірностей ЕВІ, викликані ентеровірусом 71 типу. Саме він є причиною великих спалахів вірусної екзантеми ротової порожнини та кінцівок (ящуруподібне захворювання) з подальшими неврологічними розладами. Ентеровірус 71 типу реєструється в різних країнах світу, проте найчастіше виявляється у жителів Азійсько-Тихоокеанського регіону [9, 10].

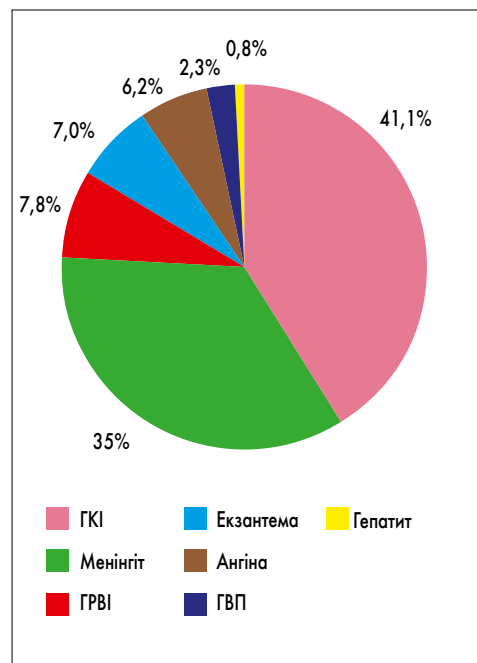


Рис. 1. Розподіл пацієнтів за попередніми діагнозами

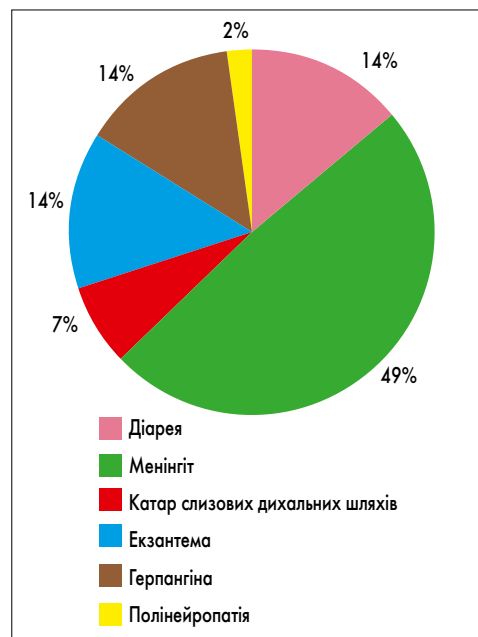


Рис. 2. Розподіл пацієнтів з підтвердженою ентеровірусною інфекцією за нозологічними формами

У рамках реалізації грантової угоди на тему «Нові підходи до діагностики основних клінічних форм ЕВІ у дорослих та дітей» [11] від 08.04.2016 року між Запорізьким державним медичним університетом та Регіональним учбовим центром з наукових досліджень у системі охорони здоров'я (Казахстан) було проведено епідеміологічне дослідження частоти реєстрації госпітальних випадків ЕВІ серед дітей та дорослих. З цією метою було проаналізовано медичну документацію 185 пацієнтів КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня» (ОІКЛ) Запорізької обласної державної адміністрації, які лікувалися в стаціонарі з липня до грудня 2016 року включно. У дослідженні враховувалися дані тих пацієнтів, які мали клінічні симптоми, характерні для різних форм ЕВІ, а саме – діарею, екзантему, симптоми менінгіту, респіраторної інфекції.

Усі пацієнти пройшли повне клініко-лабораторне обстеження в умовах стаціонару. Крім того, кал та ліквор (при наявності ознак менінгеального синдрому) були досліджені у полімеразній ланцюговій реакції на наявність РНК ентеровірусів.

На підставі отриманих результатів специфічного дослідження пацієнти з зазначеними вище симптомами були поділені на дві групи: ЕВІ+ та ЕВІ-, залежно від підтвердження ентеровірусної етіології (ЕВЕ).

На рис. 1 наведені дані дослідження. Як видно, у великій кількості пацієнтів була діарея (76 пацієнтів, 41,1%), менінгеальні симптоми (66 пацієнтів, 35%), тобто типові для ЕВІ. Крім того, 14 пацієнтів (7,8%) мали прояв гострої респіраторної інфекції (ГРВІ) – катар слизової оболонки ротоглотки, 13 (7,0%) – висип на шкірі та слизових оболонках (екзантема), 12 (6,2%) – везикульозне ураження слизової оболонки мигдаликів (ангіна), 3 (2,3%) – гострий в'ялий параліз (ГВП) та 1 (0,8%) – гепатит.

У більш ніж третини пацієнтів (68 пацієнтів, 36,7%) ЕВЕ захворювання підтвердилася (рис. 2). Серед пацієнтів було багато хворих на менінгіт (кожен 2-й з 68 ЕВІ+). У пацієнтів з ЕВІ+ однаково часто (9 пацієнтів у кожній групі) зустрічалися ентеровірусні екзантеми, гастроентерити та герпангіни, у 5 пацієнтів ЕВІ викликала респіраторний синдром і у 1 – полінейропатію.

Результати проведеного дослідження вказують на значну поширеність певних клінічних форм ЕВІ в епідемічний період року. Кожні 3 пацієнта з 4 з везикульозним ураженням слизової оболонки ротоглотки та кожен 2-й з проявами менінгіту і екзантемою

в літньо-осінній період року має ЕВІ. А от у пацієнтів з респіраторними симптомами та діареєю навіть у літньо-осінній період значно рідше виділяють з калу ентеровіруси (лише у 1 з 3 та 1 з 5 пацієнтів відповідно; $p < 0,05$).

У Запорізькій області в 2016 р. зафіксовано дві хвилі розповсюдженості ЕВІ – у вересні та листопаді (рис. 3). При цьому у вересні зростання захворюваності було зумовлене переважно менінгітами ЕВЕ, а у листопаді – ентеровірусною екзантемою (рис. 4).

Аналіз віку пацієнтів з ЕВІ (рис. 5) показав, що найчастіше їх достовірно реєстрували у пацієнтів 7-12 років (21 пацієнт, 30,9%), тобто серед школярів. Така особливість є цілком закономірною – зростання кількості випадків ЕВІ відбувається на початку відвідування школи. Також ЕВІ часто реєструють у дітей молодшого віку (14 пацієнтів, 20,6%).

Порівнявши вік пацієнтів з ЕВІ, ми з'ясували, що серед 35 пацієнтів з ентеровірусним менінгітом більшість – це діти 7-12 років (17 пацієнтів, 48,6%). Понад 20% пацієнтів (8) – діти віком 3-6 років і понад 17% – 13-17 років. Отже, на ентеровірусний менінгіт переважно хворіли діти молодшого віку, які відвідують дитячі садочки та школи. Що стосується ентеровірусної екзантеми, то найчастіше її реєстрували у дітей до 3 років (у 5 з 9) і у дітей 3-6 років (у 3 з 9), які не відвідують садочок і не перебувають в організованих колективах.

Інкубаційний період при ЕВІ триває від 2 до 12 діб. В усіх клінічних випадках ЕВІ захворювання починається гостро: температура тіла підвищується до 38-40 °С, людина відчуває слабкість, головний біль. Різноманітність клінічних проявів ЕВІ обумовлює у частини пацієнтів поєднання різних варіантів клінічного перебігу захворювання.

Серозний менінгіт є однією з основних форм ЕВІ. Понад 60% серозних менінгітів викликано ентеровірусами, ЕСНО 6, 9, 11, 13, 30, Коксаки А9 та Коксаки В5, а також ентеровірусами 70 і 71 типу [12]. Саме 71 тип ентеровірусу викликає особливий інтерес у дослідників, оскільки з ним пов'язують високий нейротропізм збудника [9, 13]. У більш ніж половини пацієнтів з ентеровірусним менінгітом виявляють комбіновані форми інфекції з залученням у процес інших органів та систем організму.

Серозний менінгіт починається з гіпертермії до 39-40 °С та виражених симптомів інтоксикації. Симптоми ураження оболонок

Продовження на стор. 16.

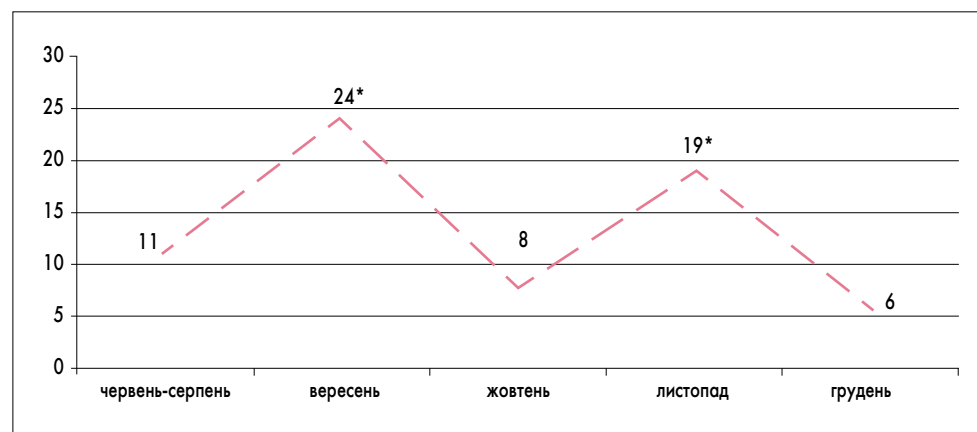


Рис. 3. Динаміка підтверджених випадків ентеровірусних інфекцій у пацієнтів ОІКЛ (2016)

О.В. Усачова, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри дитячих інфекційних хвороб
Запорізького державного медичного університету

Ентеровірусна інфекція: сучасний погляд на проблему

Продовження. Початок на стор. 15.

мозку з'являються на 1-3-й день, а у частини пацієнтів – на 5-7-й день захворювання. Для ентеровірусного менингіту властиві кілька хвиль лихоманки зі значними коливаннями температури тіла. Складність клінічної діагностики обумовлена нестійкістю та дисоціацією менингеальних симптомів, а також частим переважанням у перші 2 доби захворювання нейтрофільного плеоцитозу, який потім змінюється на лімфоцитарний. Перебіг серозного менингіту, як правило, доброякісний, санація ліквору відбувається наприкінці 3-го тижня захворювання [14, 15]. У структурі ЕВІ доля серозного менингіту складає 3% [15].

Для з'ясування клініко-лабораторних особливостей перебігу ентеровірусних менингітів у дорослих та дітей було проведено двоетапне дослідження [16]. По-перше, порівнювалися клініко-лабораторні дані пацієнтів з серозним менингітом ЕВЕ та пацієнтів з серозним вірусним менингітом нез'ясованої етіології. По-друге, порівнювалися основні клініко-лабораторні прояви ентеровірусних менингітів у дорослих та дітей. На першому етапі дослідження був обстежений 51 пацієнт з серозним менингітом. ЕВЕ була підтверджена у 27 (52,9%) пацієнтів, проте 71 генотип ентеровірусу не був виявлений у жодному випадку. В інших 24 (47,1%) пацієнтів етіологія серозного менингіту залишилася невизначеною – результати дослідження ліквору на всі вищезазначені збудники виявилися негативними (табл. 1).

Аналіз віку пацієнтів з серозним менингітом виявив значне переважання дітей (86,3%). Простежується також чіткий зв'язок віку пацієнтів та етіології серозного менингіту. Так, найчастіше на серозний менингіт ЕВЕ хворіли діти 8-11 років, частота виявлення склала 40,8% проти 12,5% ($\chi^2=5,09$, $p<0,02$) пацієнтів з серозним менингітом нез'ясованої етіології в цій же віковій групі (табл. 2). При цьому статистично значущої різниці у статевому складі пацієнтів досліджуваних груп виявлено не було ($\chi^2=0,01$, $p>0,05$).

Незалежно від етіології серозного менингіту захворювання в усіх пацієнтів мало середньо-тяжкий перебіг. Пацієнти з ентеровірусним менингітом були госпіталізовані в середньому на $3,6\pm 0,5$ добу захворювання, пацієнти з серозним менингітом нез'ясованої етіології – на $3,9\pm 0,7$ добу.

Захворювання в усіх пацієнтів мало гострий початок із домінуванням загальноінтоксикаційних, загальномоозкових та менингеальних симптомів. Клінічними проявами загальноінтоксикаційного синдрому пацієнтів обох груп була лихоманка, яка зареєстрована у 25 (92,6%) пацієнтів з ентеровірусним менингітом та у 23 (95,8%) пацієнтів з серозним менингітом нез'ясованої етіології. Підвищення температури тіла до фебрильних показників зафіксовано у 18 (66,7%) пацієнтів з серозним менингітом ЕВЕ та у 11 (45,8%) пацієнтів з нез'ясованою етіологією. Гіпертермія частіше ($\chi^2=6,03$, $p=0,01$) реєструвалася у пацієнтів із серозним менингітом нез'ясованої етіології (7 пацієнтів, 29,2%), ніж у пацієнтів з ентеровірусним серозним менингітом (1 пацієнт, 3,7%). Лихоманка супроводжувалася помірно вираженим інтоксикаційним синдромом, а саме – загальною слабкістю та зниженням апетиту у 23 (85,2%) та 22 (91,6%) пацієнтів з ЕВЕ та нез'ясованою етіологією серозного менингіту відповідно.

Загальномоозкова симптоматика в усіх пацієнтів з серозним менингітом незалежно від етіології характеризувалася наявністю цефалгічного синдрому різного ступеня вираженості у лобно-скроневій ділянці. На нудоту скаржилися 24 (88,9%) пацієнта з ентеровірусним серозним менингітом та 19 (79,2%) пацієнтів з серозним менингітом нез'ясованої етіології. Блювання було у 21 (77,8%) та 17 (70,8%) пацієнтів відповідно. Подальший аналіз дав змогу виявити, що пацієнти з серозним менингітом нез'ясованої етіології відчували біль в очних яблуках при рухах та пальпації, у них спостерігалася фотофобія частіше, ніж у пацієнтів з ентеровірусним менингітом: 33,3% проти 62,5% ($\chi^2=4,3$, $p=0,04$).

При аналізі ступеня виразності менингеального синдрому виявлено, що позитивні менингеальні ознаки були наявні в усіх пацієнтів. Позитивний симптом ригідності потиличних м'язів зареєстровано у 21 (77,8%) пацієнта з ентеровірусним менингітом та у 23 (95,8%) пацієнтів з серозним менингітом нез'ясованої етіології ($p=0,067$), позитивний симптом Керніга – у 19 (70,4%) та 20 (83,3%) пацієнтів ($p=0,2824$), позитивний нижній симптом Брудзинського – у 6 (22,2%) та 7 (29,2%) пацієнтів ($p=0,5686$)

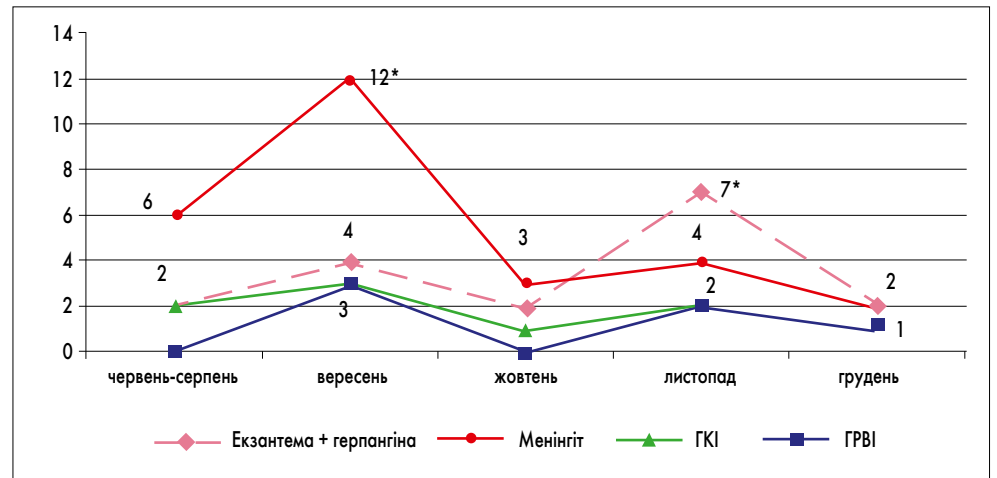


Рис. 4. Динаміка окремих клінічних форм підтверджених випадків ентеровірусних інфекцій у пацієнтів ОІКЛ (2016)

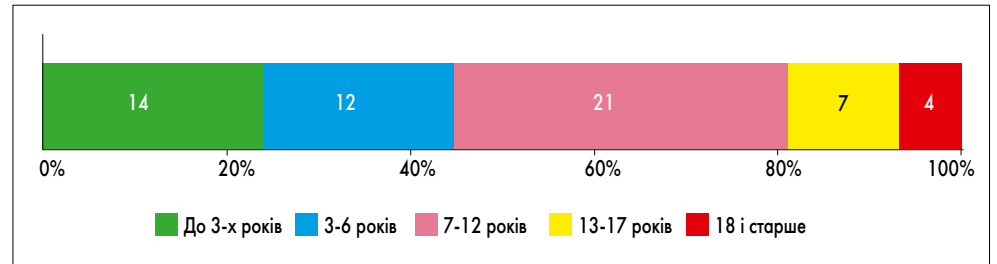


Рис. 5. Вік пацієнтів з підтвердженою ентеровірусною інфекцією

відповідно. Слід зазначити, що у пацієнтів з серозним менингітом ЕВЕ частіше (48,2% проти 20,8%, $\chi^2=4,2$, $p=0,04$) спостерігалася дисоціація менингеальних знаків порівняно з пацієнтами з серозним менингітом нез'ясованої етіології. Подальший аналіз дав змогу виявити, що серед пацієнтів з серозним менингітом ЕВЕ лише у однієї 8-річної дитини були зафіксовані й інші клінічні прояви, характерні для ЕВІ, а саме – діарея на початку захворювання.

При цитологічному дослідженні ліквору в дебюті захворювання у кожного 4-го пацієнта (тобто у 7, що становить 25,9%) з серозним менингітом ЕВЕ виявлявся нейтрофільний плеоцитоз, а саме цитоз коливався в межах від 17 до 682 клітин в 1 мкл та в середньому склав $38,3\pm 4,3$ клітини в 1 мкл, частка нейтрофілів була в межах 52-85%, в середньому цей показник склав $61,7\pm 4,4\%$. На відміну від пацієнтів з ентеровірусним серозним менингітом, у пацієнтів з серозним менингітом нез'ясованої етіології такі зміни в лікворі не зафіксовані. Проте порівняльний аналіз цитологічних та біохімічних змін у лікворі пацієнтів з серозним менингітом, залежно від етіології, показав нижчий рівень глюкози ($p=0,02$) у пацієнтів з нез'ясованою етіологією.

Таким чином, [16] було зроблено висновок, що серед пацієнтів з серозним менингітом ЕВЕ захворювання має місце у 52,9%, при цьому 71 генотип ентеровірусу не був виявлений у жодному випадку. Найчастіше серозний менингіт мав ЕВЕ у дітей 8-11 років (40,8% проти 12,5%, $p=0,02$). Для серозного менингіту ЕВЕ, викликаного не 71 типом вірусу, характерний гострий початок, менш виражена загальномоозкова симптоматика, дисоціація менингеальних ознак (48,1%), наявність нейтрофільного плеоцитозу (25,9%) у дебюті захворювання та доброякісний перебіг.

У подальшому було зроблено висновок, що ентеровірусний менингіт переважно має середньотяжкий перебіг як у дорослих (93,3%), так і в дітей (96,3%), гострий початок, субфебрильну або фебрильну лихоманку, більше половини пацієнтів мали в дебюті захворювання катаральні прояви, цефалгію. Клінічна симптоматика ентеровірусного менингіту у дітей виражена більше, ніж у дорослих (в 1,4 раза, $p<0,05$): діти відчували нудоту, відбувалося блювання. Спостерігалися інші прояви ЕВІ, а саме – екзантема (7,4%) та ентерит (3,7%). Менингеальна симптоматика у дітей з ентеровірусним менингітом більш чітко виражена, ніж у дорослих, за рахунок нижчої частоти дисоціації менингеальної симптоматики (в 1,8 раза, $p=0,04$) та частіше позитивного симптому Керніга (в 1,6 раза, $p=0,03$). У більшості пацієнтів, незалежно від віку, плеоцитоз був у межах 500 кл/мкл, проте, попри вірусний генез

менингіту, у 40,7% дітей було зафіксовано нейтрофільний характер плеоцитозу проти відсутності таких змін у дорослих з ентеровірусним менингітом ($p=0,004$). Ентеровірус 71 генотипу у пацієнтів Запорізької області не був виявлений у жодному випадку.

При герпангіні (ентеровірусному везикулярному фарингіті), незважаючи на фебрильну лихоманку, яка триває протягом 1-3 діб, симптоми інтоксикації у пацієнтів є помірно вираженими, відчувається біль у горлі. Під час огляду на тлі гіперемованої слизової оболонки на передніх дужках, язичку, піднебінних мигдаликах з'являються папули діаметром 1-2 мм, які швидко перетворюються на везикули. Кількість везикул, як правило, чітко корелює з тяжкістю перебігу ЕВІ. Через 1-2 доби везикули лопаються й на їх місці утворюються поверхневі ерозії з вузькою облямівкою гіперемії. До кінця тижня ерозії загоюються, не залишаючи слідів. Характерним є також збільшення підшелепних лімфатичних вузлів [14].

Найчастіше у пацієнтів з герпангіною виявляються ентеровіруси Коксакі А, ЕСНО 6, 9, 11, 16, 17, 22, 25, а також ентеровірус 71 типу. У частини пацієнтів реєструються й інші прояви ЕВІ, зокрема м'яльгії, екзантема, можливий розвиток серозного менингіту [8, 17].

При розвитку епідемічної м'яльгії на тлі гіпертермії 39-40 °С та симптомів інтоксикації виникають напади сильної болю, найчастіше в м'язах живота, грудної клітки та кінцівок. М'яльгії різко посилюються під час рухів, при кашлі, диханні. Напади тривають, як правило, кілька хвилин, часто повторюються. При тяжкому перебігу напади болю в м'язах можуть тривати й протягом декількох годин. Площа болючої ділянки часто більше площі долоні, біль може виникати з одного або обох боків навколо реберного краю. Період лихоманки становить 2-3 доби, проте майже у половини пацієнтів буває друга хвиля з посиленням нападів м'яльгії. В окремих пацієнтів на 5-7-у добу захворювання розвивається серозний менингіт. Іншими проявами ЕВІ можуть бути екзантема, лімфаденопатія.

Поширеність епідемічної м'яльгії як окремої клінічної форми ЕВІ складає 6,5% [18]. Найчастіше у пацієнтів з епідемічною м'яльгією виявляються ентеровіруси Коксакі В3, В5, Коксакі А9, ЕСНО 1, 6, 9 [2].

Для ентеровірусної екзантематозної лихоманки (Бостонської екзантеми) характерні загальні симптоми, притаманні ЕВІ, а саме: підвищення температури тіла до 38-39 °С протягом 3-5 діб, симптоми інтоксикації, на тлі яких на 1-2-й день захворювання на шкірі тулуба, обличчя та кінцівок з'являється поліморфна плямиста або плямисто-папульозна екзантема, яка триває до 2 діб. Можлива поява геморагічних елементів

Таблиця 1. Частота виявлення ентеровірусів у пацієнтів з різними нозологічними формами інфекційних захворювань

Клінічна форма	Всього обстежено (n)	Позитивні результати		
		Загальна кількість (n)	% позитивних з обстежених у клінічній групі	% позитивних серед позитивних у загальній групі
Герпангіна	12	9	75	13,2
Екзантема	13	9	69,2	13,2
Менингіт	66	35	53	51,5
Респіраторний синдром	14	5	35,7	7,4
Диспепсичний синдром	76	9	11,8	13,2
Полінейропатія	3	1	33,3	1,5
Гепатит	1	0	0	0
Всього	185	68	36,7	

Таблиця 2. Вікова структура хворих на серозні менингіти залежно від етіології

Пацієнти з серозним менингітом	Діти				Дорослі
	1-3 роки	4-7 років	8-11 років	12-17 років	18-44 роки
Ентеровірусної етіології (n=27)	2 (7,4%)	5 (18,5%)	11 (40,8%)	7 (25,9%)	2 (7,4%)
Нез'ясованої етіології (n=24)	0	5 (20,8%)	3 (12,5%) *	11 (45,9%)	5 (20,8%)

Примітка. * – різниця достовірна, порівняно з пацієнтами з серозним менингітом ентеровірусної етіології ($\chi^2=5,09$, $p<0,02$).

екзантеми діаметром 1–3 мм. В останні роки все частіше зустрічається поява везикулярного висипу з локалізацією на долонях, кистях, стопах та на пальцях рук і ніг. Діаметр везикул, як правило, близько 3 мм, вони оточені вінчиком гіперемії. Іноді везикули з'являються також на шкірі сідниць. У більшості пацієнтів разом з екзантемою з'являється також енантема з симптомами герпангіни та збільшенням шийних лімфатичних вузлів.

Поєднання екзантеми везикулярного, геморагічного та папулезного характеру на пальцях, долонях та стопах з герпангіною спостерігається при розвитку так званого ящуроподібного синдрому («Hand, Foot and Mouth Disease» – «руки – ноги – рот»), розвиток якого найчастіше пов'язаний із інфікуванням вірусами Коксаки А10, А16 та ентеровірусом 71 типу [19, 20].

Ця ЕВІ зазвичай регресує через 5–6 днів. Однак у випадках, коли така клінічна форма обумовлена ентеровірусом 71 типу, перебіг захворювання може бути тяжким за рахунок високого ризику розвитку неврологічних та серцево-легеневих ускладнень, що може навіть призвести до смерті пацієнта [21, 22].

Особливий інтерес викликає аналіз атипичних шкірних проявів при ЕВІ, наведений у дослідженні [23], в якому брали участь 80 дітей з ЕВІ під час спалаху в 2011–2012 роках у Північній Америці. Було встановлено, що етіологічним чинником є ентеровірус Коксаки А6. Автори виділили 4 групи атипичної ентеровірусної екзантеми [23]:

- широко розповсюджені везикулобульозні й ерозивні ураження, що виходять за межі долоні – стопи;
- герпетична екзема, відома як *eczema coxsackium*;
- висипання, подібне до Джанотті – Крості;



Рис. 6. Шкірні прояви ентеровірусної інфекції, викликані ентеровірусом Коксаки А6, у вигляді ерозій та везикул на обличчі підлітка 13 років [23]



Рис. 7. Шкірні прояви ентеровірусної інфекції, викликані ентеровірусом Коксаки А6, у вигляді пурпурних папул та везикул на стопах у підлітка 16 років [23]



Рис. 8. Атипичні шкірні прояви ентеровірусної інфекції, викликані ентеровірусом Коксаки А6, у вигляді *eczema coxsackium* [23]

- висипання петехіального чи пурпурного характеру.

У сучасній науковій літературі наведено чимало випадків захворювання з клінічними проявами «Hand, Foot and Mouth Disease» [23]. На рисунках 6–9 зображені випадки клінічних проявів цієї ЕВІ.

Історично спалахи «Hand, Foot and Mouth Disease» були спорадичними та регіональними, але це змінилося 20 років тому. У 1997 р. в Малайзії було зафіксовано 2628 випадків, у 1998 р. – майже 130 000 випадків на Тайвані, в 2000 р. – декілька тисяч випадків у Сингапурі [24]. В останні роки кількість випадків цієї форми ЕВІ швидко зростає у Китаї [21, 22]. У 2010 р. там було зареєстровано 1,7 млн випадків, у 2013 р. – майже 1,9 млн, у 2014 р. – 2,7 млн. Це небачені до того масштабні спалахи в Азіатсько-Тихоокеанському регіоні (The Ministry of Health of the People's Republic of China, 2014).

Для встановлення клініко-лабораторних особливостей перебігу ентеровірусної екзантеми/енантеми ми проаналізували медичну документацію 28 пацієнтів з висипом та енантемою (16 – ЕВ+, 12 – ЕВ-). Спочатку – віковий склад пацієнтів з урахуванням етіології захворювання. Вік пацієнтів в обох групах був різним – від 10 місяців до 33 років при ЕВІ та від 10 місяців до 16 років – у групі порівняння ($6,37 \pm 7,98$ і $3,36 \pm 4,21$ року відповідно). Як видно на рисунку 10, у групах порівняння переважали діти раннього віку (50% серед пацієнтів з ЕВІ+ і 83% – у групі порівняння). Крім того, серед пацієнтів з ентеровірусним висипом кожен 3-й був молодшого віку.

Аналіз клінічних особливостей перебігу «екзантемних захворювань» ЕВЕ та невизначеної етіології показав, що при ентеровірусному висипі в дебюті частіше спостерігається гіпертермія, прояви герпангіни і везикулозу «руки – ноги – рот». Висип невизначеної етіології часто має геморагічний характер, також присутній субфебрилітет та катаральні прояви без ознак герпангіни. При нез'ясованій ЕВІ практично в 50% пацієнтів до 5-го дня захворювання зберігається субфебрильна температура тіла.

У пацієнтів обох груп результати загального аналізу крові були дуже схожі: у більшості спостерігався нормоцитоз при помірному прискоренні ШОЕ; у половини – зсув лейкоцитарної формули вліво.

Ентеровірусну діарею найчастіше провокують віруси Коксаки В1–6, Коксаки А2, А9 та ЕСНО 11, 14, 18 серотипів. Вона реєструється переважно у дітей раннього віку у вигляді спорадичних випадків або локальних спалахів у весняно-літній період [24].



Рис. 9. Атипичні шкірні прояви ентеровірусної інфекції, викликані ентеровірусом Коксаки А6, у вигляді акральних бул у дитини 15 місяців [23]

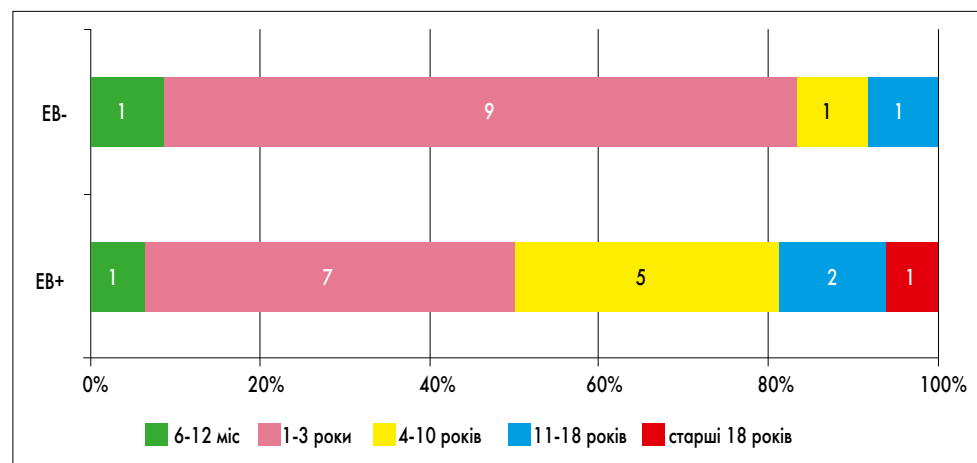


Рис. 10. Віковий склад пацієнтів з екзантемою залежно від етіології захворювання (ЕВ+ і ЕВ-)

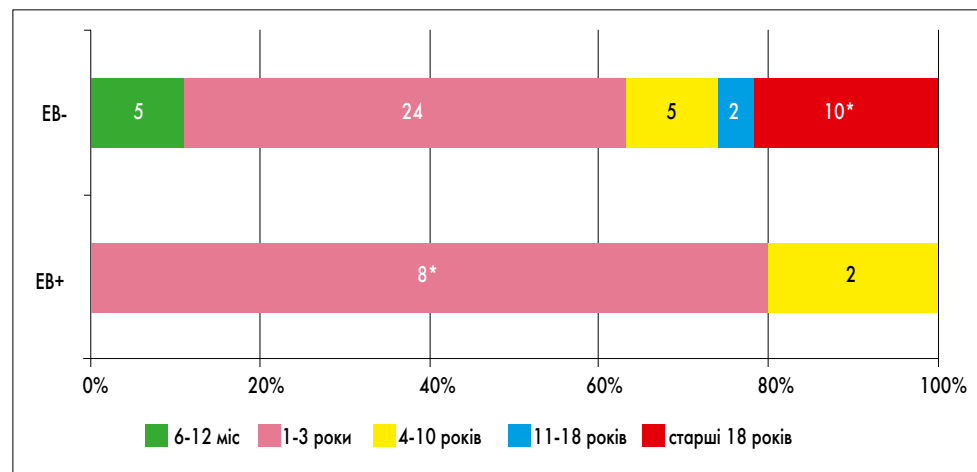


Рис. 11. Віковий склад пацієнтів з диспепсичним синдромом та різною етіологією захворювання (ЕВ+ і ЕВ-)

Примітка: * – $p < 0,05$ між групами відповідно до критерію χ^2 Макнемара

Захворювання характеризується гострим початком з підвищенням температури тіла до 38–39 °С та незначними симптомами інтоксикації. Часто відбувається блювання – 2–3 рази на добу, пацієнт скаржиться на помірний біль у животі, діарея має ентеритний характер – до 6–8 разів на добу. Діагноз може бути встановлений лише на підставі лабораторного дослідження. Питомо вага кишкової форми ЕВІ, за даними авторів [17], складає 13,1% у загальній структурі. Перебіг захворювання доброякісний.

Було проаналізовано 56 історій хвороб пацієнтів з диспепсією (10 – ЕВ+; 46 – ЕВ-) для визначення особливостей перебігу диспепсичного варіанту ЕВІ. Спочатку ми проаналізували віковий склад відповідних хворих (рис. 11).

Як з'ясувалося, госпітальні випадки гострої кишкової інфекції (ГКІ) ЕВЕ практично завжди реєструються у дітей раннього віку, тоді як передбачити таку етіологію захворювання у пацієнта старшого віку навіть в епідемічний за ЕВІ період немає достатніх підстав.

У групах порівняння відзначені певні особливості перебігу захворювання з диспепсичним синдромом. Так, у день надходження до стаціонару в більшості пацієнтів з ГКІ ЕВЕ трималася субфебрильна та фебрильна температура тіла, що зустрічалось рідше в групі порівняння ($p < 0,05$). Підвищена температура тіла при ЕВІ тримається довше (у 70% – до 3-го дня і в 49% – до 5-го, проти 41,3% і 23,9% у групі порівняння відповідно; $p < 0,05$).

Блювання було практично в усіх дітей основної групи і в 63% групи порівняння. При цьому при ЕВІ це відбувалося значно частіше ($5,8 \pm 3,8$ рази на добу проти $3,9 \pm 2,8$ у групі порівняння) і тривало до 3-го дня лікування майже у половини пацієнтів, тоді як у більшості пацієнтів з непідтвердженою ЕВЕ захворювання блювання відбувалося однократно при дебюті захворювання.

Протилежна тенденція помічена при дослідженні пацієнтів з діареєю: вона частіше була наявна при ГКІ непідтвердженої ЕВЕ (у 73,9% проти 60% в основній групі) і мала велику частоту ($4,2 \pm 3,1$ рази на добу проти $2,8 \pm 2,3$ в основній групі; $p < 0,05$) і тривалість. Виразена і тривала діарея в групі порівняння зумовила формування ексікозу у 15,2% пацієнтів, що не було відмічено при ЕВІ ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що захворювання у більшості дітей в основній групі перебігало в ізольованому диспепсичному варіанті, а у 63% пацієнтів контрольної групи наявний був також катаральний синдром ($p < 0,05$).

У загальному аналізі крові в обох групах переважно мав місце нормолейкоцитоз ($7,55 \pm 4,54$ і $6,11 \pm 2,85 \times 10^9/\text{л}$ у групах порівняння відповідно) і було відсутнє прискорення ШОЕ. Лейкоцитоз був у кожного 3-го з ГКІ ЕВЕ і в кожного 6-го – з виключеною ЕВЕ.

Таким чином, влітку та восени лише кожен 5-й пацієнт, що потрапляє до стаціонару з диспепсичним синдромом, хворіє на ЕВІ. Госпітальні випадки ГКІ ЕВЕ переважно реєструються у дітей раннього віку. При перебігу такої хвороби домінує субфебрилітет при тривалому збереженні підвищеної температури тіла. Для ГКІ ЕВЕ характерне часте та тривале блювання ($5,8 \pm 3,8$ рази на добу проти $3,9 \pm 2,8$ у групі порівняння). Діарея частіше буває при ГКІ непідтвердженої ЕВЕ (у 73,9% проти 60% в основній групі). Порівняно з ЕВЕ, в інших пацієнтів з інфекційною діареєю вона більш виражена ($4,2 \pm 3,1$ на добу проти $2,8 \pm 2,3$ в основній групі; $p < 0,05$) та триваліша.

Отже, у статті наведені як літературні дані, так і результати власних досліджень, що демонструють значну розповсюдженість ЕВІ в усіх куточках світу, зокрема, і в Україні; показана різноманітність клінічних проявів та форм ЕВІ з ураженням різних органів та систем – шкіри, нервової системи, шлунково-кишкового тракту тощо. Все це робить ЕВІ неконтрольованими як за поширенням та можливістю епідемічних спалахів, так і клінічно малопрогнозованими, що значно ускладнює діагностику. Наявність же тяжких форм ЕВІ, що може призвести навіть до смерті пацієнта, ставить перед кожним лікарем первинного контакту завдання добре знати прояви цього захворювання.

Література

1. Доан С.И., Малыш Н.Г. Проблемные вопросы эпидемиологического надзора за энтеровирусными непوليوмиелитными инфекциями в Украине // Журнал Гродненского государственного медицинского университета, том 16 (1), 2018. – С. 18–22.
2. Канаева О.И. Энтеровирусная инфекция: многообразие возбудителей и клинических форм / О.И. Канаева // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т. 4, № 1. – С. 27–36.
3. Грачов В.П. Полиомієліт / В.П. Грачов. – Епідеміологія і вакцинопрофілактика. – 2002. – № 5. – С. 14–21.
- ... 25. Ahmad K. Hand, foot and mouth disease outbreak reported in Singapore // Lancet. 2000; 356: 1338. PMID:11073035

Повний список літератури знаходиться в редакції.