

О.Л. Цимбаліста

Синдром внутрішньоальвеолярної кровотечі при окремих орфанних захворюваннях з ураженням легень у дітей (лекція)

«Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 72-80. doi 10.15574/SP.2020.111.72

For citation: Tsymbalista O.L. (2020). Intra-alveolar hemorrhage in certain orphan lung diseases in children (lecture). Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 72-80. doi 10.15574/SP.2020.111.72

Актуальність теми зумовлена складністю діагностики, тяжким перебігом та серйозним прогнозом ідіопатичного гемосидерозу легень та синдрому Гудпашера.

Ідіопатичний гемосидероз легень і синдром Гудпашера відносяться до імунопатологічних захворювань, важкість перебігу яких передусім зумовлена синдромом альвеолярного крововиливу і 100% летальністю в короткий час від початку клінічних проявів.

Ідіопатичний гемосидероз легень зустрічається переважно у дітей у віці 3–8 років і може перебігати як самостійне захворювання, так і бути фазою синдрому Гудпашера. Маніфестує захворювання у вигляді задишки, пневмонії, рідше іржавого мокротиння, кровохаркання, легеневої кровотечі. Стан пацієнтів у час загострення визначається ступенем легеневої кровотечі, легенево-серцевої недостатності, гострої постгеморагічної анемії. Загострення захворювання триває від декількох годин до 1–2 тижнів. Тривалість кожного епізоду захворювання і ремісії в кожного хворого є різною і не прогнозованою. Кожне наступне загострення протікає все тяжче.

При синдромі Гудпашера спостерігається переважне ураження судин легень і нирок аутоімунного характеру. Діти хворіють рідко, частіше чоловіки молодого віку. Спочатку розвивається ураження легень у вигляді геморагічного альвеоліту, надалі в патологічний процес втягуються нирки, розвивається анемія. Гломерулонефрит (ГН) маніфестує нефротичним синдромом із швидким прогресуванням ниркової недостатності.

У випадку переваги легеневої патології переважають рецидивні кровохаркання, легеневі кровотечі, і тільки в термінальній стадії захворювання з проявами серцево-легеневої недостатності розвивається швидко прогресуючий ГН з нирковою недостатністю.

Другому варіанту синдрому Гудпашера притаманне відносно повільне прогресування легеневих змін і ураження нирок. Рідко захворювання від початку до кінця протікає з клінікою ГН, і легенева патологія появляється в термінальній стадії захворювання.

Лікування обох захворювань поєднує пожиттєву терапію глюкокортикостероїдами, цитостатиками. Паралельно проводять пульс-терапію з цими препаратами, дискретний плазмаферез і внутрішньовенне введення імуноглобуліну, посиндрому терапію.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, ідіопатичний гемосидероз легень, синдром Гудпашера, клініка, терапія.

Intra-Alveolar Hemorrhage in Certain Orphan Lung Diseases in Children (Lecture)

O.L. Tsymbalista

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

The theme is relevant due to the diagnostic difficulties, severe clinical course and prognosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis and Goodpasture syndrome. Idiopathic pulmonary hemosiderosis and Goodpasture syndrome are severe, life-threatening immunopathologic diseases due to alveolar hemorrhage and a hundred percent mortality within a short period of time after the onset of clinical manifestations. Idiopathic pulmonary hemosiderosis generally occurs in children at the age of 3–8 years as a separate condition, or as a stage of Goodpasture syndrome. It manifests itself as shortness of breath, pneumonia, prune juice sputum, hemoptysis, hemorrhage. During exacerbation, the patients' condition is determined by the degree of pulmonary hemorrhage, pulmonary heart disease, acute posthemorrhagic anemia. The exacerbation lasts from a few hours to 1–2 weeks. The duration of each episode and remission varies among patients being unpredictable. Each new exacerbation is more severe.

In Goodpasture syndrome, predominant pulmonary and renal vascular lesions of autoimmune nature are observed. It affects young males more frequently; is rare in children. Hemorrhagic alveolitis as a form of lung damage develops first; then, the kidneys are involved, and anemia occurs. Glomerulonephritis (GN) manifests itself as nephrotic syndrome with rapid progression of kidney failure.

In case of the predominant pulmonary pathology, recurrent hemoptysis and pulmonary hemorrhage are observed; in end-stage disease with cardiopulmonary failure manifestations, rapidly progressive GN and kidney failure develop.

The second variant of Goodpasture syndrome is characterized by relatively slow progression of pulmonary changes and renal lesions.

Goodpasture syndrome is rarely accompanied by GN from the onset to the end of the disease and pulmonary pathology manifests itself at the terminal phase of the disease.

The treatment of both diseases includes lifetime therapy with glucocorticoids, cytostatics. Pulse therapy using these preparations, discrete plasma exchange and intravenous immunoglobulin administration, syndromic treatment are carried out.

No conflict of interest was declared by the authors.

Keywords: children, idiopathic pulmonary hemosiderosis, Goodpasture syndrome, clinical course, therapy.

Синдром внутріальвеолярного кровотечення при некоторых орфанных заболеваниях с поражением легких (лекция)

О.Л.Цимбаліста

«Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

Актуальність теми обумовлена складністю діагностики, тяжким теченням і серйозним прогнозом ідіопатичного гемосидерозу легень і синдрому Гудпашера.

Ідіопатичний гемосидероз легень і синдром Гудпашера відносяться до імунопатологічних захворювань, важкість течення яких обумовлена переважно синдромом альвеолярного крововиливу і 100% летальністю в короткий час від початку клінічних симптомів.

Ідіопатичний гемосидероз легень зустрічається переважно у дітей у віці 3–8 років і може протікати як самостійне захворювання, так і бути фазою синдрому Гудпашера. Маніфестація захворювання проявляється в одышки, пневмонії, рідше захворювання проявляється мокротой,

кровохарканьєм, легочним кровотеченням. Состояние пациентов во время обострения определяется степенью легочного кровотечения, легочно-сердечной недостаточностью, острой постгеморагической анемией. Обострение заболевания длится от нескольких часов до 1–2 недель. Длительность каждого эпизода заболевания и ремиссии у каждого больного разная и непредсказуемая. Каждое последующее обострение протекает более тяжело. При синдроме Гудпасчера наблюдается преимущественное поражение сосудов легких и почек аутоиммунного характера. Дети болеют редко, чаще мужчины молодого возраста. Вначале происходит поражение легких в виде гемморагического альвеолита, далее в патологический процесс вовлекаются почки, развивается анемия. Гломерулонефрит (ГН) проявляется нефротическим синдромом с быстрым нарастанием почечной недостаточности. В случае преобладания легочной патологии ведущими симптомами являются рецидивирующие кровохарканья, легочные кровотечения, и только в терминальной стадии заболевания с проявлением сердечно-легочной недостаточности развивается быстро прогрессирующий ГС с почечной недостаточностью. Другому варианту синдрома Гудпасчера свойственно относительно медленное прогрессирование легочных изменений и поражения почек. Реже заболевание от начала до конца протекает с клиникой ГН, и легочная патология появляется в терминальной стадии заболевания. Лечение обоих заболеваний заключается в пожизненной терапии глюкокортикостероидами, цитостатиками. Параллельно проводят пульс-терапию с названными препаратами, дискретный плазмаферез, внутривенное введение иммуноглобулина и посиндромную терапию. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, идиопатический гемосидероз легких, синдром Гудпасчера, клиника, терапия.

Увітчизняній науковій літературі синдром альвеолярного крововиливу (САК) у дітей вивчений і описаний недостатньо.

Актуальність цієї проблеми зумовлена передусім тим, що САК є одним з найтяжчих проявів і патогномонічним синдромом та причиною фатальних ускладнень багатьох захворювань [19]. Захворювання, які можуть супроводжуватись САК, є різними за етіологією, механізмом розвитку, клінікою [7]. А.Г. Чучалин, А.П. Черняев умовно розділяють їх на три групи за механізмом розвитку [3,5].

До першої групи відносяться захворювання і патологічні стани, за яких САК виникає в результаті капіляриту: імунопатологічні синдроми (Гудпасчера, ідіопатичний легеневиї гемосидероз, хвороба Бехчета, гранулематоз Вегенера, IgA–нефропатія, гломерулонефрит, кріоглобулінемія, системний червоний вовчак, пурпура Шенлейна–Геноха, поліміозит, первинний антифосфоліпідний синдром, ревматоїдний артрит, інфекційний ендокардит, трансплантація гемопоетичних клітин і легень).

До другої групи відносяться захворювання, за яких САК розвивається в результаті дифузного ушкодження альвеол (гострі інфекції нижніх дихальних шляхів, респіраторний дистрес-синдром, інфарктна пневмонія, легеневиї капілярний геманангіоматоз, туберозний склероз).

До третьої групи відносяться захворювання, пов'язані з крововиливом, локалізованим у інтерстиції легень без ознак запалення в легенях (bland hemorrhage): синдром Гудпасчера, системний червоний вовчак, прийом антикоагулянтів, ідіопатичний гемосидероз легень, мітральний стеноз, легенева венокапілярна хвороба.

Серед останніх ідіопатичний гемосидероз легень та синдром Гудпасчера зустрічаються казуїстично рідко, однак привертають увагу лікарів різних спеціальностей важкістю перебігу, передусім через САК, складність діагностики

і 100% летальність у відносно короткий час від початку клінічних проявів [6,7,13,17].

Характерними ознаками САК є триада симптомів: кровохаркання і/або легенева кровотеча, дихальна недостатність (ДН), анемія. Тяжкість перебігу захворювання у значній мірі залежить від ступеня гострої дихальної недостатності та ступеня гіпоксемії. При цьому досить часто (понад 30% випадків серед хворих) і при вираженому крововиливі в просвіт альвеол кровохаркання може не бути, а кров виявляється лише в аспіраті із нижніх дихальних шляхів при бронхоскопії [3,5,8].

Морфологічні зміни в легенях мають дві стадії [5]. Перша стадія (гостра, ексудативна): набряк альвеол найбільше виражений до кінця першої і утримується три доби. У кінці першої доби з'являються гіалінові мембрани (максимально на 4–5-у добу) і зберігаються до 14 діб. Надалі спостерігається проліферація альвеолоцитів II типу, деколи метаплазія альвеолярного епітелію, колапс альвеол і потовщення міжальвеолярних перегородок, а також утворення тромбів. Запалення інтерстицію починається з другої доби і максимально виражене на 10–11 добу. Фіброз інтерстицію починається після третьої доби і зростає впродовж двох тижнів навіть до утворення «сотової легені». У бронхах, зокрема в бронхіолах, спостерігається некроз епітелію та ділянки плоскочітинної метаплазії і дисплазія його, що є фактором ризику розвитку неопластичного процесу [3,5,9,28].

Ідіопатичний гемосидероз легень — захворювання, яке характеризується повторними внутрішньоальвеолярними крововиливами з наступним відкладанням гемосидерину в альвеолах і хвилеподібним перебігом. Захворювання вперше описано W. Ceelen та N.Gellerstedt у 1931 і 1939 рр. відповідно, тому епонімічна назва — синдром Целена—Геллерстедта [11].

Ідіопатичний гемосидероз легень — казуїстично рідкісна патологія, захворюваність складає

0,24 на 1 млн. населення, і в структурі інтерстиційних захворювань легень у дітей складає 8%, за даними біопсії. Захворювання зустрічається переважно у дітей (80%) у дітей у віці від 3 до 8 років, з однаковою частотою як серед дівчаток, так і серед хлопчиків. Серед дорослих (20%) перший епізод захворювання виникає у віці до 30 років, частіше серед чоловіків. Етіологія, як і патогенетичні механізми розвитку, на даний час є не з'ясованими. Існує декілька гіпотез про розвиток ідіопатичного гемосидерозу легень:

- генетична детермінованість підтверджується повторними випадками захворювання в окремих родинах;

- вроджені вади розвитку еластичної тканини легень;

- хронічне запалення в інтерстиції, яке полегшує діapedез еритроцитів;

- вроджені вади судинних анастомозів, які з'єднують бронхіальні артерії з легеневидами венами;

- порушення функції селезінки, що призводить до підвищеного гемолізу еритроцитів, і нездатність печінки асимілювати звільнене залізо [4,5,11,21].

Найбільш поширеною є гіпотеза про імунопатологічні механізми розвитку захворювання. При ідіопатичному легеневому і синдромі Гудпащера, як і більшості імунопатологічних захворювань, пусковим механізмом розвитку патологічних змін у легенях є локальний капілярит. Реалізація в легенях реакції антиген—антитіло призводить до некрозу стінки судин з мікро- та макрокрововиливами в паренхіму легень із подальшим поглинанням солей заліза стінками судин і бронхів, потовщенням і фіброзом альвеолярних перегородок. В альвеолах і синусах лімфатичних вузлів із гемоглобіну утворюється велика кількість гемосидерину. Останній підлягає фагоцитозу макрофагами (гемосидерофагами) і з'являється в бронхоальвеолярній лаважній рідині на третю добу з часу внутрішньоальвеолярного крововиливу [2,5,8].

Роль імунних порушень у розвитку захворювання підтверджується ефектом від імуносупресивної терапії. Припускають, що ідіопатичний гемосидероз легень і синдром Гудпащера мають спільні патогенетичні механізми розвитку, і ці захворювання необхідно розглядати як різні клінічні варіанти первинного гемосидерозу легень [8].

Основні патоморфологічні ознаки ідіопатичного гемосидерозу легень: крововиливи в альвеоли; виражений гемосидероз (гемосидерин в альвеолах та у внутрішньоальвеолярних макрофагах); гіперплазія і десквамація альвеолоцитів;

виражена локальна дилатація капілярів і їх тромбоз у стінках альвеол; вогнища інтерстиційного фіброзу в легенях на різних стадіях до формування «сотової легені» [21,28].

Клініка. Захворювання починається поступово. Клінічна маніфестація переважно припадає на 3–8 рік життя, хоча в окремих випадках може бути на першому році (4–10 міс.), а в інших — у віці понад 10 років. Першими симптомами можуть бути задишка, інколи за обструктивним типом, пневмонічний статус. Рідше першим симптомом є кровохаркання або іржаве мокротиння при кашлі, легенева кровотеча різного ступеня тяжкості. У періоді загострення стан хворих є тяжким через гостру постгеморагічну анемію (блідість шкіри, ціаноз слизових, іктеричність склер), ДН, кашель з домішкою крові, в окремих випадках може бути фебрильна температура тіла, артралгії. Ступінь ДН тим більша, чим більша площа крововиливу в паренхіму легень. При фізикальному методі дослідження легень констатується укорочення перкуторного звуку, ослаблене дихання, крепітація та дрібноміхурцеві вологі хрипи в проекції внутрішньоальвеолярного крововиливу. При цитологічному дослідженні мокротиння виявляються сидерофаги. Паралельно у хворих має місце тахікардія, ослаблення серцевих тонів, артеріальна гіпотензія, а також збільшення розмірів печінки й селезінки. В окремих дітей можуть спостерігатись прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини у різних поєднаннях, а також різні прояви алергії (поліноз, atopічний дерматит, харчова, медикаментозна алергія, ін.). У частини хворих з непереносимістю коров'ячого молока загострення провокуються прийомом молочних продуктів (синдром Гейнера). Підтвердження цьому є високий титр IgG-антитіл до білка коров'ячого молока [13,17,21,26].

Загострення захворювання (криз) триває від декількох годин до 1–2 тижнів. Ремісія може наступати спонтанно. Тривалість кожного епізоду загострення і ремісії в одного і того ж хворого є різною та не прогнозованою. Кожне наступне загострення протікає все тяжче. У час ремісії спочатку стан хворих може бути задовільним. Надалі в періоді ремісії утримується анемія, симптоми дихальної і серцевої недостатності. В окремих дітей може бути затримка росту. За тривалого перебігу захворювання розвиваються симптоми хронічної гіпоксії («барабанні палички»). Тривалість ремісії також є різною (від кількох тижнів до кількох років) [6,7,21,26].

Ускладнення: профузні легеневі кровотечі, обтурація бронхів кров'ю, ателектаз, аспіраційна пневмонія, рецидивний пневмоторакс, інфаркт-пневмонія на тлі вираженої легеневої або легенево-серцевої недостатності, а також приєднання туберкульозної, бактеріальної інфекції [5,6,21].

Перебіг ідіопатичного гемосидерозу легень є різним: рецидивний – чергування періодів загострення і ремісії; хронічний прогресуючий перебіг, коли в мокротинні хворих постійно є невеликі домішки крові [6,7,11,21].

Діагностика. Аналіз скарг, анамнезу захворювання, результатів клінічного дослідження хворого. В окремих випадках для диференційної діагностики легневих кровотеч використовують ендovasкулярні методи [31].

Функція зовнішнього дихання. Прогресування рестриктивних порушень з кожним загостренням: зниження дифузійної здатності легень, об'ємних показників спірометрії (життєва ємність легень, загальна ємність легень, резервний об'єм вдиху, залишковий об'єм легень) і наростання бронхіальної обструкції – зниження швидкісних показників (об'єм форсованого видиху за 1 с., пікова швидкість, форсована життєва ємність легень, максимальна об'ємна швидкість 25, 50, 75 і середня об'ємна швидкість 25–75) [11,13].

Рентгенологічні зміни є різними: під час загострення деяке зниження пневматизації, поява множинних вогнищевих тіней (від 2 до 10 мм), інфільтратів різних розмірів, у т.ч. великих поліциклічних, які місцями зливаються між собою. Інфільтративні зміни в легенях можуть рівномірно покривати всі легеневі поля або локалізуються переважно в середніх і нижніх легневих полях. Ці зміни є, як правило, двобічними, хоча можуть бути і однібічними. Збільшення лімфатичних вузлів середостіння спостерігається рідко (10–15%), зокрема в період загострення. Особливістю рентгенологічних змін є їх раптова поява (у час внутрішньоальвеолярної геморагії) і порівняно швидко (впродовж 3–5 днів) зворотна динаміка. У періоді ремісії за невеликої тривалості захворювання має місце тільки посилення інтерстиційного малюнку, який нагадує дрібну сітку. Під час повторних загострень розвивається інтерстиційний пневмофіброз до стадії «сотової легені». Комп'ютерна томографія дозволяє чітко візуалізувати інфільтративні зміни в легенях і виключити інші захворювання [6,7,13,21,26,28].

Цитологічне дослідження мокротиння, бронхіального аспірату під час бронхоскопії виявляє сидерофаги.

Гемограма: гіпохромна анемія, анізоцитоз, пойкилоцитоз, ретикуцитоз, еозинофілія. За приєднання бактеріальних ускладнень у легенях – лейкоцитоз, зрушення лейкоцитограми вліво, підвищена ШОЕ.

Біохімічні показники: підвищення вмісту непрямого білірубину в сироватці крові, зниження вмісту заліза, феритину, насичення трансферину залізом. Пряма реакція Кумбса є негативною, що заперечує автоімунний гемоліз [11,21].

За непереносимості коров'ячого молока і розвитку загострень захворювання під час прийому молочних продуктів необхідно визначати вміст IgG-антитіл до білків коров'ячого молока [21].

Мієлограма: посилений еритропоез.

Диференційна діагностика. Найчастіше необхідно виключати синдром Гудпащера, оскільки ці два патологічні процеси можуть бути фазами одного й того ж захворювання. Підтвердженням синдрому Гудпащера є поєднане ураження легень і нирок, виражені автоімунні порушення, прогресуючий перебіг захворювання на тлі глюкокортикостероїдної (ГКС) та імунносупресивної терапії. Надалі необхідно виключити також пневмонію, гематогенно дисемінований туберкульоз легень, гемохроматоз, системні захворювання сполучної тканини, вторинний гемосидероз внаслідок застою крові в легенях при серцевій недостатності [6,7,11,21].

Лікування. Основу лікування ідіопатичного гемосидерозу легень складають ГКС, які дають можливість знизити смертність хворих у гострий період. Призначається преднізолон у дозуванні 1 мг/кг маси тіла/добу впродовж одного місяця. Надалі (при умові регресії інфільтративних змін у легенях) доза преднізолону поступово знижується до підтримуючої (0,125 мг/кг маси тіла/добу.). Відсутність ефекту від терапії преднізолоном упродовж двох місяців є показанням до проведення пульс-терапії метилпреднізолоном 500–1000 мг і циклофосфамідом до 1000 мг протягом 5-ти днів, надалі перехід на призначення цитостатиків, орально (циклофосфаміду 2 мг/кг маси тіла/добу або азатиоприну 2–3 мг/кг маси тіла/добу) впродовж 3–6 місяців. Оптимально поєднувати преднізолон і азатиоприн, які в короткі терміни приводять до регресу клінічних симптомів загострення та інфільтративних змін у легенях і більш тривалої ремісії. За нечастих загострень можна повністю відмінити імуносупресивну терапію в періоді ремісії. За безперервно рецидивного перебігу або частих загострень захворювання позитивний ефект зумовлює дискретний плазмаферез і

внутрішньовенне введення імуноглобуліну. Окрім цього, з позитивним ефектом паралельно використовують ендovasкулярні методи зупинки легеневої кровотечі [6,7,11,13,22,27,30]. Продовжують підтримуючу імуносупресивну терапію роками (постійно).

При синдромі Гейнера необхідно виключити з дієти молочні продукти.

Компоненти крові (еритроцитарна маса, відмиті, розморожені еритроцити) переливаються за життєвими показниками: при загрозі розвитку анемічної коми. За масивних легневих кровотеч коротким курсом призначаються препарати заліза під контролем показників метаболізму заліза та дисфералового тесту.

Прогноз залежить від тяжкості перебігу захворювання і початку адекватної імуносупресивної терапії. Остання дає можливість уповільнити прогресування патологічного процесу і розвиток незворотного фіброзу легень. Середня тривалість життя хворих складає 3–3,5 роки (від 3 міс. до 10 років). Використання імуносупресивної терапії зумовило 5-річне виживання хворих у 86% випадків [11].

Синдром Гудпащера — системне імунопатологічне захворювання з переважним ураженням судин легень і нирок. Захворювання зустрічається надзвичайно рідко. У літературі є окремі повідомлення про це складне для діагностики й лікування захворювання. Частіше (1:3) хворіють чоловіки молодого віку, середній вік хворих складає 26 років, хоча хворіють і діти, і люди похилого віку [6,11,13,18,21].

Етіологія захворювання, як і патогенез, на сьогоднішній час вивчені недостатньо. Існує припущення, що синдром Гудпащера виникає в результаті вірусної інфекції легень, яка викликає зміни стінок альвеол і попадання в циркуляторне русло антигенів базальної мембрани. У **патогенезі** захворювання провідне місце займають автоімунні механізми, зумовлені зривом толерантності імунної системи з утворенням антитіл до нормальних антигенів легеневої тканини й базальної мембрани нирок та утворення антитіл із перехресною реакцією між тканиною легень та нирок. Антитіла до базальної мембрани клубочків нирок зв'язуються з антигеном мембрани в присутності С3-компоненту комплексу з наступним розвитком запалення. Тригери автоімунних реакцій невідомі. У результаті автоімунних реакцій спочатку розвивається ураження легень у вигляді геморагічного альвеоліту, надалі в патологічний процес втягуються нирки, розвивається анемія. Гломе-

рулонефрит (ГН) маніфестує нефротичним синдромом із швидким прогресуванням ниркової недостатності. Також існує гіпотеза про генетичну детермінованість захворювання. Підтвердженням цьому є наявність у пацієнтів із синдромом Гудпащера антигенів гістосумісності HLA-DRW2 [8,10,15,16].

При класичному варіанті захворювання розвивається ураження мікроциркуляторного русла легень і нирок. Генералізований васкуліт зустрічається казуїстично рідко, як і артеріїти і флебіти легеневої артерії та легневих вен. Ще рідше вражається система бронхіальних артерій і вен. У легенях виявлено ознаки деструктивних та деструктивно-продуктивних венулитів, артеріїтів та капіляритів із різним ступенем підвищення їх проникливості. В артеріолах і дрібних артеріях поступово розвиваються всі фази імунного запалення: мукоїдного набухання, фібриноїдного некрозу та інфільтративно-проліферативні клітинні реакції і склероз, які поширюються на всі шари стінки судин. У результаті цих процесів настає редукція судинного русла малого кола кровообігу. Капілярити виявлено переважно в міжальвеолярних перегородках. А тому синдром Гудпащера, за морфологічною картиною, є альвеолітом у вигляді інтерстиційного пневмоніту (у випадку переважання продуктивного капіляриту), а також геморагічної пневмонії з рясним діapedезним геморагічним ексудатом у альвеоли (за деструктивного капіляриту), а за деструктивно-продуктивних капіляритах геморагічна ексудація поєднується з інтерстиційною пневмонією. Надалі розвиваються гемосидероз і пневмофіброз різною мірою виражені [6,7,13,15,16,21,28].

Морфологічні зміни ураження нирок характеризуються ГН (мембранозно-проліферативним, проліферативним екстракапілярним ГН із півмісяцевими депозитами, склерозом і гіалінозом гломерул, фібриноїдним некрозом капілярів). Чиста форма екстракапілярного ексудативного ГН із заповненням порожнини капсули клубочків ексудатом різного виду спостерігається рідко. Інколи свіжий гломерулів поєднується при цьому захворюванні з формуванням або уже сформованим нефросклерозом.

В окремих пацієнтів зміни в нирках проявляються тільки вогнищевим проліферативно-мембранозним гломерулівом із поширенням імунного запалення тільки на частину судинних петель клубочків. Такий сегментарний вогнищевий ГН клінічно не проявляється або маніфестує мікросимптомами. Спостерігається він, як

правило, у хворих, що помирають від легеневої кровотечі в ранні терміни захворювання. Останнє вказує на те, що в окремих випадках синдрому Гудпащера розвитку тяжкого дифузного ГН передує сегментарний вогнищевий гломерулїт [1].

Співвідношення тяжкості ураження легень і нирок у різних випадках синдрому Гудпащера є різними. В одних пацієнтів переважає легенева патологія, в інших — ниркова а у третіх — зміни в легенях і нирках виникають одночасно і є однаково тяжкими. Описані випадки, коли на тлі переважно легеневого процесу в фіналі захворювання розвивається швидко прогресуючий ГН. У таких пацієнтів складні зміни в легенях з проявами серцево-легеневої недостатності в термінальному періоді ускладнюються нирковою недостатністю [1].

Інші вісцерити при синдромі Гудпащера спостерігаються досить рідко і у випадках васкулїтів термінальних судин окремих артерїол, капїлярів, венул і не викликають помітних порушень структури та функції органу. У той же час патологічний процес може прийняти ознаки генералізованого геморагічного васкулїту з появою точкових і плямистих крововиливів на шкірі, слизових оболонках і серозних покриттях [9,11,21,26].

Клінічна картина характеризується рецидивними кровохарканнями або легневими кровотечами, залізодефіцитною анемією і ГН.

На тлі швидко прогресуючої загальної слабкості, втоми з'являються і наростають респіраторні симптоми. Сухий, надалі малопродуктивний нечастий кашель, кровохаркання і легенева кровотечі, задишка, болі в грудній клітці, прогресуюча дихальна та серцева недостатність за правошлунчковим типом. Шкіра та слизові бліді, надалі з'являються акроціаноз, ціаноз губ, слизових, сіро-землистий колір шкіри. Периферійні лімфовузли у більшості пацієнтів не збільшені. Однак може бути незначна їх гіперплазія, генералізована чи окремих груп. Фізикальні зміни в легенях є неоднозначними і залежать від морфологічного варіанту їх ураження та приєднання інфекційних ускладнень. Тому при інтерстиційному пневмонїтї перкуторний звук може не змінюватись, а при масивних інфільтратах в легенях спостерігається його укорочення. Аускультативно над легенями відповідно можуть бути різні типи дихання та катаральні симптоми у вигляді сухих і вологих хрипів різного калїбру. Рентгенологічно виявляються частіше великі інфільтрати в обох легенях, переважно в медіальних зонах та серединних легене-

вих полях. Також діагностуються множинні міліарні вогнища, як правило, у нижніх і середніх легневих полях. Під час легеневої кровотечі з'являються множинні затемнення, зумовлені внутрішньоальвеолярною геморагією [9,18,21,26,28,29]. Клінічна картина захворювання у більшості випадків манїфестує ураженням легень. За поступового розвитку захворювання спочатку з'являється непостійний сухий кашель, нестійкий субфебрилітет, задишка при фізичному навантаженні. Надалі приєднується астматичний компонент із відносно повільним наростанням симптомів дихальної й ниркової недостатності. Паралельно розвивається залізодефіцитна гіпохромна гіпорегенераторна анемія з вираженим анемічним синдромом та синдромом гіпосидерозу.

Результати лабораторних досліджень є мало інформативними. Постійним симптомом є залізодефіцитна анемія, зумовлена як легеневою кровотечею, так і надалі розвитком ниркової недостатності. Спостерігається підвищення вмісту CRP, рідше — прискорення ШОЕ. Виявляються гемосидерофаги у мокротинні й у шлунковому вмісті. Важливим діагностичним критерієм є виявлення антитїл до базальної мембрани клубочків нирок та результати біопсії нирок. У ранні терміни захворювання виявляється протеїнурія, у більшості випадків (70%) спостерігається азотемія [6,7,11,13,21].

Втягнення в патологічний процес судин мікроциркуляторного русла інших органів клінічно нічим не проявляється. В окремих випадках можна констатувати ураження міокарду, які зумовлені анемією, електролітним дисбалансом та іншими метаболічними розладами в результаті ниркової недостатності. Зрідка спостерігаються помірно збільшені периферійні лімфовузли, печінка й селезінка.

Урахування легеневої, ниркової симптоматики, результатів лабораторних і морфологічних досліджень дають можливість виявити три варіанти синдрому Гудпащера.

За першого варіанту клінічна картина характеризується рецидивним перебігом геморагічної пневмонїї у поєднанні з клініко-лабораторними критеріями ГН. Діагностика захворювання ґрунтується на поєднанні кровохаркання і легеневої кровотечі з сечовим синдромом ГН (гематурія, протеїнурія, циліндрурія). Набряки і артеріальна гіпертензія переважно є відсутніми. За захворювання швидко прогресує з розвитком ниркової, рідше легеневої недостатності. Рентгенологічно у таких пацієнтів виявляються, як

досить великі інфільтрати легеневої тканини, так і міліарні вогнища переважно у середніх і нижніх легених полях. Залізодефіцитна анемія розвивається одночасно з появою легених симптомів, швидко прогресує до важкого ступеня і є в всіх хворих. Пропорційно тривалості легених кровотеч у крові знижується вміст заліза [7,11,13,18,21].

Другий варіант синдрому Гудпацера характеризується відносно повільним прогресуванням легених змін і ураженням нирок. Виразність синдрому легених уражень у різні періоди захворювання в кожного пацієнта варіюються. Загострення васкуліту кожного разу супроводжується посиленням кашлю (сухого чи малопродуктивного), періодичною появою прожилок крові у мокротинні, підвищенням температури тіла до субфебрильної та наростанням симптомів ДН [7,11,13,21].

В окремих випадках виникають напади задухи, інколи спостерігається артеріальна гіпертензія. За рентгенологічного дослідження легень на тлі дрібнопетлистого легеневого малюнку виявляються по всіх полях обох легень множинні вогнища ущільнення легеневої тканини, найбільше у середніх і нижніх легених полях. Останні з найбільшою ймовірністю зумовлені гемосидерозом.

Ураження нирок за другого варіанта перебігу синдрому Гудпацера маніфестує в пізніші терміни захворювання у вигляді невеликої протеїнурії (0,33–0,99 г/л) і незначних змін сечового осаду (невелика лейкоцитурія, мікрогематурія). Однак можлива і повна клініко-лабораторна картина ГН з нирковою недостатністю.

Дуже рідко захворювання від початку до кінця перебігає з клінікою ГН, що дає підставу виділити третій варіант захворювання. Легенева патологія проявляється в термінальній стадії захворювання, однак не завжди спостерігаються легеневі кровохаркання і кровотечі [1,2,9–12,26].

Лікування синдрому Гудпацера ґрунтується на сучасній концепції автоімунного розвитку захворювання. Тому з часу встановлення діагнозу позитивно проводиться терапія ГКС (40–60 мг преднізолону добова доза), цитостатиками (азатиоприн, циклофосфан, циклоспорин А) в дозі 2–3 мг/кг маси тіла (150–200 мг добова доза), паралельно пульс-терапія з метилпреднізолоном і циклофосфаном; позитивний ефект зумовлює дискретний плазмаферез і внутрішньовенне введення імуноглобуліну до отримання клінічного ефекту. При цьому дози преднізолону і цитостатиків поступово знижується

до підтримуючих. ГКС не призначаємо при розвитку уремії. У цьому випадку показаними є хронічний гемодіаліз, трансплантація нирок. Однак можливий рецидив ГН в аллотрансплантанті. Проводиться також посиндромна та симптоматична терапія [5,30].

Посиндромна терапія. Перш за все трансфузії відмитих, розморожених еритроцитів. Часті переливання компонентів крові призводять до посттрансфузійного перевантаження організму дитини залізом і розвитку важких ускладнень: гемосидерозу і гемохроматозу, з найтяжчим ураженням ендокринної системи, міокарду та печінки. Усе це сприяє більш важкому перебігу захворювання і зменшує тривалість життя пацієнтів. Нині єдиним методом лікування посттрансфузійного перевантаження організму залізом є хелаторна терапія: зв'язування заліза з утворенням нетоксичних сполук і елімінація останніх із організму. Зараз у світовій практиці використовують наступні хелатори заліза — дефероксамін, деферипрон, деферазірокс [12,20,23,24].

Дефероксамін вводиться підшкірно, внутрішньовенно 20–50 мг/кг маси тіла/добу крапельно за 8–12 год щоденно, протягом 5–7 днів. Деферипрон — 40–120 мг/кг маси тіла/добу всередину впродовж 3-х місяців. Деферазірокс є в двох лікарських формах: розчинні дисперговані таблетки (препарат розчиняють у яблучному або апельсиновому соці і приймають один раз на день натщесерце) і таблетки, покриті оболонкою, приймаються один раз в день; препарат приймають без попереднього розчинення натщесерце і з легкою їжею). Препарат використовують у дітей з другого року життя — 14 мг/кг маси тіла/добу з поступовим зниженням до 3,5–7 мг/кг маси тіла/добу. Однак обидві лікарські форми подразнюють слизову шлунково-кишкового тракту і викликають диспептичні явища [20,23–25,32].

Гемостатична терапія: транексамова кислота, однокрупна свіжозаморожена плазма, діцинон, кріопреципітат, новосевен, октаплекс. Ендоваскулярна зупинка легеневої кровотечі [5,22,30,31,33].

Ентеросорбенти, пробіотики.

Висновки

1. Лекція направлена на розширення та удосконалення знань практичних лікарів про рідкісні захворювання, які супроводжуються синдромом альвеолярної кровотечі — ідіопа-

тичного гемосидерозу легень і синдрому Гудпащера у дітей.

2. Обидва захворювання мають тяжкий, швидко прогресуючий, фатальний перебіг. Діагностика ідіопатичного гемосидерозу легень і синдрому Гудпащера базується в основному на клінічних симптомах.

3. Лікування ідіопатичного гемосидерозу легень і синдрому Гудпащера полягає в концепції автоімунного розвитку захворювання, що дозволяє в певній мірі полегшити їх перебіг.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Borodina LV. (2018). A case of late diagnosis of Goodpasture's syndrome with the leading syndrome of hematuria. *Journal of Young Scientist*. 1: 43–47. [Бородина ЛВ. (2018). Случай поздней диагностики синдрома Гудпасчера с ведущим синдромом гематурии. *Вестник молодого ученого*. 1: 43–47].
- Bush A, Cunningham S, de Blic J et al. (2015). European protocol for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax*. 70(11): 1078–1084. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207349.
- Chernyaev AL, Samsonova MV. (2005). Diffuse alveolar lesion: the etiology, pathogenesis, and pathological anatomy. *Pulmonology*. 4: 65–69. [Черняев АЛ, Самсонова МВ. (2005). Диффузное альвеолярное повреждение: этиология, патогенез и патологическая анатомия. *Пульмонология*. 4: 65–69].
- Chernyakhovskaya NE, Korzhewa IYu, Povalyaso AV et al. (2010). Etiopathogenesis of pulmonary hemorrhage. *Pulmonology*. 4: 106–109. [Черняховская НЕ, Коржева ИЮ, Повалясо АВ, Андреев ВГ. (2010). Этиопатогенез легочных кровотечений. *Пульмонология*. 4: 106–109].
- Chuchalin AG. (2010). Diffuse alveolar hemorrhage. *Pulmonology*. 3: 5–8. [Чучалин АГ. (2010). Синдром диффузного альвеолярного кровоизлияния. *Пульмонология*. 3: 5–8].
- Chuchalin AG. (2017). *Respiratory medicine: a guideline*. Moscow: Littera. 3: 464. [Чучалина АГ. (2017). *Респираторная медицина: руководство в 3 т*. Москва: Литтера. 3: 464].
- Chuchalin AG. (2018). *Pulmonology: a national guideline*. Moscow: GEOTAR-Media. 800. [Чучалина АГ. (2018). *Пульмонология. Национальное руководство*. Москва: ГЕОТАР-Медиа: 800].
- Collard HR, Schwarz MI. (2004). Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med*. 25(3): 583–592. doi: 10.1016/j.ccm.2004.04.007.
- Dudov TR, Borodina LV, Yagoda AV. (2017). Goodpasture syndrome. *Journal of Young Scientist*. 4: 17–24. [Дудов ТР, Бородина ЛВ, Ягода АВ. (2017). Синдром Гудпасчера. *Вестник молодого ученого*. 4: 17–24].
- Fulmer JJ, Langston C, Dishor MK et al. (2005). Pulmonary capillaritis in children: a review of eight cases with companion to other alveolar hemorrhage syndromes. *J Pediatr*. 146(3): 376–381. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.10.025.
- Gavrisyuk VK. (2016). *An essay on clinical pulmonology*. Kyiv. 336. [Гаврисюк ВК. (2016). *Очерки клинической пульмонологии*. Київ. 336].
- Hagag AA, Hama MA, Taha OA et al. (2015). Therapeutic efficacy of different iron chelators in Egyptian children with Beta Thalassemia with iron overload. *Infect Disord Drug Targets*. 15(2): 98–105. doi: 10.2174/1871526515666150724111721.
- Ilkovich MM. (2016). *Interstitial and orphan lung diseases*. Moscow: GEOTAR-Media. 560. [Илькович ММ. (2016). *Интерстициальные и орфанные заболевания легких*. Москва. ГЕОТАР-Медиа: 560].
- Jensen PD, Jensen FT, Christensen T et al. (2003). Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with deferoxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. *Blood*. 101(11): 4632–4639. doi: 10.1182/blood-2002-09-2754.
- Jindal SK, Agarwal R. (2005). Autoimmunity and interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 11(5): 438–446. doi: 10.1097/01-mcp.0000170522.71497.61.
- Martinez DPM, Sivosothy P. (2009). Vasculitis of the upper and lower airway. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 23(3): 403–417. doi: 10.1016/j.berh.2009.02.003.
- Mayaud C, Fartoukh M, Prigent H et al. (2005). Acute forms of diffuse interstitial hypoxemic pneumonia in immunocompetent patients. *Rev Pneumol Clin*. 61(2): 70–77. doi: 10.1016/s0761-8417(05)84792-3.
- Ovsyannikov DYU, Ilyinskaya AS, Akhvediani SD et al. (2015). Pulmonary-renal syndrome in children: clinical observation of granulomatosis with polyangiitis (formerly known as Wegener's granulomatosis) and Goodpasture syndrome. *Journal «Pediatria» Named after G.N. Speransky*. 94(4): 43–57. [Овсянников ДЮ, Ильинская АС, Ахведиани СД. (2015). Легочно-почечный синдром у детей: клинические наблюдения гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) и синдром Гудпасчера. *Пеиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 94(4): 43–57].
- Phillip R, Lugmani R. (2008). Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 26(5 Suppl 51): 94–104.
- Porter JB, Evangelini M, El-Beshlawy A. (2011). Challenges of adherence and persistence with iron chelation therapy. *Int J Hematol*. 94(5): 453–460. doi: 10.1007/s12185-011-0927-3.
- Rozinova NN, Mizernitskiy YuL. (2015). *Orphan lung diseases in children*. Moscow: Publishing House «Medpraktika-M»: 240. [Розинова НН, Мизерницкий ЮЛ. (2015). *Орфанные заболевания легких у детей*. Москва. ИД «Медпрактика-М»: 240].
- Severgin VE, Shipulin PP, Agrakhari A. (2015). Possibilities of endovascular hemostasis in treatment of pulmonary hemorrhage. *Clinical Surgery*. 6: 46–48. [Севергин ВЕ, Шипулин ПП, Аграхари А. (2015). Возможности применения эндоваскулярного гемостаза при лечении легочного кровотечения. *Клинічна хірургія*. 6: 46–48].
- Shah NR. (2017). Advances in iron chelation therapy: transitioning to a new oral formulation. *Drugs Context*. 6: 212–502. doi: 10.7573/dic.212502.
- Smetanina NS. (2019). Patients' satisfaction with dosage formulation and chelation therapy effectiveness. *Journal «Pediatria» Named after G.N. Speransky*. 98(4): 217–220. [Сметанина НС. (2019). Удовлетворенность пациентов лекарственной формой и эффективность хелаторной терапии. *Пеиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 98(4): 217–220].
- Taher AT, Origa R, Perrotta S et al. (2017). New film-coated tablet formulation of deferasirox is well tolerated in patients with thalassemia or lower-risk MDS: Results of the randomized, phase II ECLIPSE study. *Am J Hematol*. 92(5): 420–428. doi: 10.1002/ajh.24668.
- Tsymbalista OL. (2019). *Pediatric pulmonology*. Kyiv: All-Ukrainian Specialized Publishing House «Medicine». 600. [Цимбаліста ОЛ. (2019). *Дітяча пульмонологія*. Київ. ВСВ Медицина: 600].
- Tsymbalista OL, Melnyk TM, Velychkovych RS. (2008). Goodpasture syndrome: current views on the pathogenesis, clinical course, diagnosis and treatment (a case report). *Sovremennaya Pediatria*. 1: 173–176. [Цимбаліста ОЛ, Мельник ТМ, Величкович РС. (2008). Синдром Гудпасчера: сучасні погляди на патогенез, клініка, діагностика та лікування (випадок з клінічної практики). *Современная педиатрия*. 1: 173–176].
- Vladimirova EB, Shmelev EI, Stepanyan IE et al. (2018). Interstitial lung disease: search for the cause (a clinical case). *Pulmonology*. 28(4): 490–495. [Владимирова ЕБ, Шмелев ЕИ, Степанян ИЭ и др. (2018). Интерстициальные изменения в легких: поиск причин (клиническое наблюдение). *Пульмонология*. 28(4): 490–495]. doi: 10.18093/0869-0189-2017-28-4-490-495.
- Voronzhev IO. (2014). Fluoroscopic image of pulmonary hemorrhage in young children with perinatal injuries. *Problems of Interrupted Medical Training and Science*. 4: 27–31. [Вороньжев ИО. (2014). Особливості рентгеноскопичної картини крововиливів у легені в дітей раннього віку з перинатальними ураженнями. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 4: 27–31].
- Wanko SO, Broadwater G, Folz RJ et al. (2006). Diffuse alveolar hemorrhage: retrospective review of clinical outcome in allogeneic trans-

- plant recipients treated with aminocaproic acid. *Biol Blood Marrow Transplant.* 12(9): 949–953. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.05.012.
31. Yakovlev VN, Khayrutdinov ER, Arablinskiy AV et al. (2015). Current opportunities of endovascular diagnosis and treatment of pulmonary hemorrhage. *Pulmonology.* 25(2): 217–223. [Яковлев ВН, Хайрутдинов ЕР, Араблинский АВ, Алексеев ВГ. (2015). Современные возможности эндоваскулярных методов в диагностике и лечении легочных кровотечений. *Пульмонология.* 25(2): 217–233]. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-217-223>.
32. Yassin MA, Soliman AT, de Sanctis V. (2018). Jadenu® Substituting Exjade® in Iron Overloaded β-Thalassemia Major (BTM) Patients: A Preliminary Report of the Effects on the Tolerability, Serum Ferritin Level, Liver Iron Concentration and Biochemical Profiles. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 10(1): e2018064. doi: 10.4084/MJHID.2018.064.
33. Yoon W, Kim JK, Kim H et al. (2002). Bronchial and nonbronchial systemic artery embolization for life-threatening hemoptysis: a comprehensive review. *Radiographics.* 22(6): 1395–1409. doi: 10.1148/rg.226015180.

Відомості про авторів:

Цимбаліста Ольга Леонтівна — д.мед.н., проф. каф. дитячих хвороб ПО ННІ ПО Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; роб. тел. (067) 789-40-59. <https://orcid.org/0000-0003-3038-7050>.

Стаття надійшла до редакції 22.08.2020 р., прийнята до друку 07.11.2020 р.

Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіреним круглою печаткою установи, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Статті приймаються українською, російською або англійською мовами.

Структура матеріалу: вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, російською та англійською мовами.

Реферат є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг не повинен бути менше 300–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів). Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Для інших статей реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначити, що дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

Кількість ілюстрацій (рисунок, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті відразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Нумери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Необхідно подавати два варіанти списку літератури.

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за алфавітом. Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації.

Другий варіант повторює перший, але джерела на українській та російській мовах подаються в оригінальній формі.

Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Приклад: «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів» або «Матеріал підготовлений за підтримки компанії...»

Стаття закінчується відомостями про усіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада, робоча адреса, робочий телефон і адреса електронної пошти; ідентифікатор ORCID. Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин і не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія