

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

6(126)/2022

Передплатний індекс 09850

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



КИЇВ 2022

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

Emeritus Editor

Berezhniy V.V., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Editor-in-Chief

Chernyshova L.I., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Valiulis A., Professor, CEO of Clinic of Asthma, Allergy and Chronic Lung Diseases, CEO of EduCom (postgraduate education), Executive Committee member & Treasurer of European Academy of Paediatrics (EAP/UEMS SP), Vilnius, Lithuania

Chief Scientific Adviser

Antipkin Yu.G., Academician of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Deputy Editor-in-Chief

Mamenko M.E., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine;

Scientific Editor

Marushko R.V., Doctor of Medical Sciences, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Project Director D.O. Bakhtiyarova

Executive Editor I.O. Sheiko

Layout and design V.S. Scherbatykh

EDITORIAL BOARD

Abaturov A.E. (Dnipro, Ukraine)

Aryayev M.L. (Odesa, Ukraine)

Banadyga N.V. (Ternopil, Ukraine)

Beketova G.V. (Kyiv, Ukraine)

Bogmat L.F. (Kharkiv, Ukraine)

Vaideliene L. (Kauno, Lithuania)

Veres Gabor (Budapest, Hungary)

Volkha A.P. (Kyiv, Ukraine)

Gorovenko N.G. (Kyiv, Ukraine)

Hubertus von Voss (Munich, Germany)

Dudnik V.M. (Vinnytsia, Ukraine)

Yemets I.M. (Kyiv, Ukraine)

Zaychenko A.V. (Kyiv, Ukraine)

Zvolinska D. (Wroclaw, Poland)

Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)

Yspaeva Zh.B. (Almaty, Kazakhstan)

Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)

Kozhyavkin V.I. (Kyiv, Ukraine)

Kosakovskiy A.L. (Kyiv, Ukraine)

Kramarev S.A. (Kyiv, Ukraine)

Curteanu A.M. (Chisinau, Moldova)

Labbe A. (Clermont–Ferrand, France)

Livi P. (Florence, Italy)

Linne T. (Stockholm, Sweden)

Mazur A. (Warsaw, Poland)

Marushko Yu.V. (Kyiv, Ukraine)

Moiseenko R.O. (Kyiv, Ukraine)

Nakonechna A. (Liverpool, Great Britain)

Nyan'kovskiy S.L. (Lviv, Ukraine)

Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)

Okhotnikova E.N. (Kyiv, Ukraine)

Pagava K.I. (Tbilisi, Georgia)

Pilosoff V. (Sofia, Bulgaria)

Pochinok T.V. (Kyiv, Ukraine)

Prodanchuk M.G. (Kyiv, Ukraine)

Puzievicz–Zmonarska A. (Wroclaw, Poland)

Rosenthal M. (London, Great Britain)

Simanis R. (Riga, Latvia)

Slabkiy G.A. (Uzhhorod, Ukraine)

Smiyan A.I. (Sumy, Ukraine)

Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)

Urbonas V. (Vilnius, Lithuania)

Usonis V. (Vilnius, Lithuania)

Hadjipanayis A. (Nicosia, Cyprus)

Husain S. (London, Great Britain)

Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)

Shadrin O.G. (Kyiv, Ukraine)

Soder O. (Stockholm, Sweden)

Shun'ko E.E. (Kyiv, Ukraine)

Yankovskiy D.S. (Kyiv, Ukraine)

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of state registration KB 25157-15097IIP from 26.01.2022, the Published since December 2003

Published with the scientific support of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Science of Ukraine»

Publishing frequency – 8 Times/Year

By the orders of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 612 from May 7, 2019 and No. 1301 from October 15, 2019, the journal «Modern Pediatrics. Ukraine» is included in the List of specialized scientific editions of Ukraine in the field of medical sciences, **category B**.

Recommended by the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Protocol No. 6 from 21.09.2022

Passed for printing 25.10.2022

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT,

«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE»

p/b 80, Kyiv, Ukraine, 04211

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

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

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

Format 60x90/8. Offset paper.

Conventional printed sheet. 13.95.

Total circulation is 8,000 copies.

Ord. 29.10/01 from 29.10.2022

Printed from the final films in the «Aurora-print»

printing house, Prichalnaya Str. 5,

Kyiv, tel. (044) 550-52-44

Certificate A00No.777897 from 06.07.2009

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

© Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2022

© Bakhtiyarova D.O., 2022

«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE» Journal was indexed and/or presented in: Scopus, DOAJ, EuroPub, BASE, WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, Sherpa Romeo, Scientific Periodicals of Ukraine, Bibliometrics of Ukrainian Science (the Vernadsky National Library), Ukrainian abstract journal «Dzherelo»

**Attention! Subscribe to «MODERN PEDIATRICS. UKRAINE»
journal at all post offices of Ukraine
Subscription index 09850**

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

Шеф-редактор

Бережний В.В., доктор мед. наук, професор, НУОЗ України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Головний редактор

Черньшова Л.І., доктор мед. наук, професор, НУОЗ України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Валіулєв А., професор, Генеральний директор клініки астми, алергії та хронічних захворювань легень, Генеральний директор EduCom (післядипломна освіта), Член Виконавчого комітету та скарбник Європейської академії педіатрії (EAP/UEMS SP), м. Вільнюс, Литва

Головний науковий консультант

Антипкін Ю.Г., академік НАМН України, директор ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Заступник головного редактора

Маменко М.Є., доктор мед. наук, професор НУОЗ України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Науковий редактор

Марушко Р.В., доктор мед. наук, ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Директор проекту Д.О. Бахтіярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Щербатих

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Абатуров О.Є. (Дніпро, Україна)

Аряев М.Л. (Одеса, Україна)

Банадига Н.В. (Тернопіль, Україна)

Бекетова Г.В. (Київ, Україна)

Богмат Л.Ф. (Харків, Україна)

Вайделієне Л. (Каунас, Литва)

Вереш Габор (Будапешт, Угорщина)

Волоха А.П. (Київ, Україна)

Горовенко Н.Г. (Київ, Україна)

Губертус фон Фосс (Мюнхен, Німеччина)

Дуднік В.М. (Вінниця, Україна)

Ємець І.М. (Київ, Україна)

Зайченко Г.В. (Київ, Україна)

Зволінська Д. (Вроцлав, Польща)

Іванов Д.Д. (Київ, Україна)

Іспаєва Ж.Б. (Алмати, Казахстан)

Квашніна Л.В. (Київ, Україна)

Козявкін В.І. (Київ, Україна)

Косаковський А.Л. (Київ, Україна)

Крамарьов С.О. (Київ, Україна)

Куртяну А.М. (Кишинів, Молдова)

Лаббе Андре (Клермонт-Ферранд, Франція)

Ліві П. (Флоренція, Італія)

Лінне Т. (Стокгольм, Швеція)

Мазур А. (Варшава, Польща)

Марушко Ю.В. (Київ, Україна)

Моїсеєнко Р.О. (Київ, Україна)

Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)

Няньковський С.Л. (Львів, Україна)

Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)

Охотнікова О.М. (Київ, Україна)

Пагава К.І. (Тбілісі, Грузія)

Пилософ В. (Софія, Болгарія)

Починко Т.В. (Київ, Україна)

Проданчук М.Г. (Київ, Україна)

Пузієвич-Змонарська А. (Вроцлав, Польща)

Розенталь М. (Лондон, Велика Британія)

Сіманіс Р. (Рига, Латвія)

Слабкий Г.О. (Ужгород, Україна)

Сміян А.І. (Суми, Україна)

Уманець Т.Р. (Київ, Україна)

Урбанас В. (Вільнюс, Литва)

Усоніс В. (Вільнюс, Литва)

Халджианаїс А. (Нікосія, Кіпр)

Хусайн Ш. (Лондон, Велика Британія)

Чернишов В.П. (Київ, Україна)

Шадрін О.Г. (Київ, Україна)

Шедер О. (Стокгольм, Швеція)

Шунько Є.Є. (Київ, Україна)

Янковський Д.С. (Київ, Україна)

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

Свідоцтво про державну реєстрацію СМІ КВ № 25157-15097ПР від 26.01.2022

Видається за наукової підтримки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

Видається з грудня 2003 р.

Періодичність виходу – 8 разів на рік

Наказами МОН України від 07.05.2019 № 612 та від 15.10.2019 № 1301 журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включено до категорії Б Переліку спеціалізованих наукових видань України в галузі медичних наук. У виданні можуть бути опубліковані основні результати дисертаційних робіт.

Затверджено вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика 21.09.2022, протокол №6 Підписано до друку 25.10.2022

Адреса для листування:

ТОВ «Група компаній Мед Експерт»,

«Сучасна педіатрія. Україна»

а/с 80, м.Київ-211, Україна, 04211,

Тел./факс: +38 044 498-08-80

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

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

Формат 60x90/8. Папір офсетний.

Ум. др. арк. 17. Уч.-вид. арк. 13,95.

Загальний наклад 8 000 прим.

Зам. 29.10/01 від 29.10.2022

Надруковано з готових фотоформ у типографії

«Аврора-прінт», м. Київ, вул. Причальна, 5,

тел. (044) 550-52-44

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:

A00 № 777897 від 06.07.2009 р.

Всі статті рецензовані. Повний або частковий

передрук та тиражування у будь-який спосіб

матеріалів, опублікованих в цьому виданні,

допускається тільки за письмового дозволу

редакції.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів

несе рекламодавець.

© Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 2022

© Бахтіярова Д.О., 2022

Журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включено до наукометричних, реферативних та пошукових баз даних:

Scopus, DOAJ, EuroPub, BASE, WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, Sherpa Romeo,

«Бібліометрика української науки», «Наукова періодика України»

(Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського), «Джерело».

Увага! Передплатити журнал «Сучасна педіатрія. Україна»

Ви можете у всіх відділеннях зв'язку України.

Передплатний індекс 09850

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

SHUPYK NATIONAL
HEALTHCARE UNIVERSITY
OF UKRAINE

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науковопрактичний педіатричний журнал

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

6(126)/2022

ЗМІСТ

СВІТЛА ПАМ'ЯТЬ

Світла пам'ять Оксани Леонтьєвій

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Чернишова Л.І., Радіонова Н.М.,
Демчишина І.В., Касьян О.І.,
Тесленко М.Ю., Чернишов А.В.*

**Динаміка частоти госпіталізацій
дітей віком до 5 років із ротавірусною
інфекцією в умовах відсутності
універсальної вакцинації проти
ротавірусу (15-річне спостереження)**

*Piskur Z.I., Pylypiv L.I., Shvets O.M.,
Kostyk O.P., Sakhelashvili M.I.*

**The profile of drug resistance
of *Mycobacterium tuberculosis*
and clinical features
of extrapulmonary resistant
tuberculosis among children living
in Lviv region, Ukraine**

*Семен М.О., Личковська О.Л.,
Шиманська І.Є., Семен В.Д.,
Макух Г.В.*

**Висока частота гомозиготного
генотипу 472AA COMT (Val158)
гена катехол-О-метилтрансферази
(COMT) у дітей із синдромом
позадрозного кишечника**

CONTENT

BLESSED MEMORY

6 Blessed memory of Oksana Leontieva

ORIGINAL ARTICLES

8 *Chernyshova L.I., Radionova N.M.,
Demchyshina I.V., Kasyan O.I.,
Teslenko M.Yu., Chernyshov A.V.*
**Dynamics of the frequency of
hospitalizations of children under
5 years of age with rotavirus infection
in the absence of universal vaccination
against rotavirus (15-year follow-up)**

16 *Піскур З.І., Пилипів Л.І., Швець О.М.,
Костик О.П., Сахелашвілі М.І.*
**Профіль медикаментозної
резистентності *Mycobacterium
tuberculosis* і клінічні особливості
позалегенового резистентного
туберкульозу в дітей Львівської
області, Україна**

23 *Semen M.O., Lychkovska O.L.,
Shymanska I.E., Semen V.D.,
Makukh H.V.*
**High frequency of the 472AA COMT
(Val158) homozygous genotype
of the catechol-O-methyltransferase
(COMT) gene in children with irritable
bowel syndrome**

Марушко Ю.В., Галушко Б.Л.,
Юр'єв С.Д., Гищак Т.В.
**Профіль сенсibilізації до алергенів
кліщів домашнього пилу в дітей
з алергічними станами в Україні**

Косовцова Г.В., Турчина С.І.,
Костенко Т.П.
**Прогнозування перебігу
гіпоандрогенії
в хлопців-підлітків**

Жданович О.І., Воробей Л.І.,
Коломійченко Т.В., Камінський А.В.,
Лакша О.Т.
**Перинатальні аспекти порушень
раннього неонатального періоду
в дітей при COVID-19, перенесеному
матір'ю під час вагітності**

Сорокман Т.В., Молдован П.М.
**Антимікробні пептиди (HNPs 1-3
та LL-37) як біомаркери активності
запального процесу в дітей, хворих
на *H. pylori*-асоційовану виразку
дванадцятипалої кишки**

Мочульська О.М., Боярчук О.Р.,
Кінаш М.І., Шульгай О.М.,
Добровольська Л.І.
**Вітамінний статус як оцінка
забезпеченості вітамінами А, Е, D
в дітей з алергодерматозами**

ОГЛЯДИ

Белоусова О.Ю., Казарян Л.А.
**Фактори ризику
розвитку функціональних
гастроінтестинальних
розладів у дітей**

Сінчук Н.І., Демянишина В.В.
**Хвороба Німана—Піка тип С:
симптоми, діагностика, лікування**

Кашіна—Ярмак В.Л., Кукуруза Г.В.,
Циліурік С.М.
**Сучасні підходи до виявлення
порушень розвитку дітей раннього
віку в медичній практиці**

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Банадига Н.В.
**Спадкова мікросфероцитарна
гемолітична анемія
в дітей: діагностичний алгоритм
типового та атипичного перебігу**

30 Marushko Yu.V., Halushko B.L.,
Yuriev C.D., Hyshchak T.V.
**Sensitization profile to house dust
mite allergens in children
with allergies in Ukraine**

37 Kosovtsova G.V., Turchina S.I.,
Kostenko T.P.
**Prediction of the course
of hypoandrogenism
in adolescent boys**

42 Zhdanovich O.I., Vorobey L.I.,
Kolomiichenko T.V., Kaminskyi A.V.,
Laksha O.T.
**Perinatal aspects of early neonatal
period disorders in children
with COVID-19 transmitted by the
mother during pregnancy**

49 Sorokman T.V., Moldovan P.M.
**Antimicrobial peptides (HNPs 1-3
and LL-37) as biomarkers of
inflammatory process activity in
children with *H. pylori*-associated
duodenal ulcer**

55 Mochulska O.M., Boyarchuk O.R.,
Kinash M.I., Shulhai O.M.,
Dobrovolska L.I.
**Vitamin status as an assessment
of vitamins A, E, D providing
in children with allergic dermatosis**

REVIEWS

62 Belousova O.Yu., Kazarian L.A.
**Risk factors
for the development
of functional gastrointestinal
disorders in children**

68 Sinchuk N.I., Demianyhsyna V.V.
**Niemann—Pick disease: symptoms,
diagnostics, treatment**

75 Kashina—Yarmak V.L., Kukuruz A.V.,
Tsilyurik S.M.
**Modern approaches to identifying
developmental delays of young
children in medical practice**

CLINICAL CASE

82 Banadyha N.V.
**Hereditary microspherocytosis
in children: diagnostic
algorithm of typical
and atypical course**

*Ткачук Р.В., Колоскова О.К.,
Гарас М.Н., Білоус Т.М., Романчук Л.І.*
**Поєднаний перебіг гострої
респіраторної коронавірусної
хвороби в дитини з цукровим
діабетом 1-го типу: клінічний
випадок**

*Богомолець О.В.,
Хапченкова Д.С., Грищенко Р.В.*
**Успішний досвід лікування
інфантильної гемангіоми зони
критичної локалізації місцевими
β-блокаторами**

*Романенко С.Ю., Вільчевська К.В.,
Бахчиванджи І.О., Мартиненко Ю.В.*
**Рідкісні порушення
згортання крові**

ШКОЛА ЛІКАРЯ-ПРАКТИКА

*Марушко , Єсипова С.І.,
Гищак Т.В., Бойко Н.С.*
**Забезпеченість вітаміном D та вплив
його дефіциту на перебіг алергічних
захворювань у дітей**

*Шевчук Ю.В., Дєєва Ю.В.,
Діхтярук О.В., Бондаренко Я.В.*
**Результати аналізу
епідеміологічного дослідження
медичних даних щодо ефективності
Назірус Синус сироп у комплексній
терапії гострого вірусного та
поствірусного риносинуситу в дітей**

*Марушко Ю.В., Гищак Т.В.,
Єсипова С.І., Долинна О.В. , Іовіца Т.В.*
**Ефективність і безпечність
застосування інгаляцій
6% N-ацетилцистеїну в 3% розчині
NaCl у клінічній практиці
(огляд літератури)**

88 *Tkachuk R.V., Koloskova O.K.,
Garas M.N., Bilous T.M., Romanchuk L.I.*
**Combined course
of acute respiratory
coronavirus disease
in a child with type 1 diabetes:
a clinical case**

92 *Bogomolets O.V.,
Khapchenkova D.S., Hryshchenko R.V.*
**Successful experience
of treatment of the infantile
hemangioma of the critical localization
zone with the local β-blockers**

97 *Romanenko S.Yu., Vilchevska K.V.,
Bakhchivandzhi I.O., Martinenko Yu.V.*
**A rare disorder
of blood coagulation**

PRACTICAL DOCTOR SCHOOL

101 *Marushko Yu.V., Yesipova S.I.,
Hyshchak T.V., Boyko N.S.*
**Vitamin D sufficiency and the effect
of its deficiency on the course
of allergic diseases in children**

110 *Shevchuk Yu.V., Dieieva Yu.V.,
Dikhtiaruk O.V., Bondarenko Ya.V.*
**Results of the analysis of
epidemiological study of medical
data on the effectiveness
of Nasirus Sinus syrup in the complex
therapy of acute viral and postviral
rhinosinusitis in children**

120 *Marushko Yu.V., Hyshchak T.V.,
Yesipova S.I., Dolyinna O.V., Iovitsa T.V.*
**Efficacy and safety
of inhalation 6% N-acetylcysteine
in 3% NaCl solution
in clinical practice
(literature review)**

Світла пам'ять Оксані Леонтьєвій



Під час ракетного удару Росії по Києву вранці 10 жовтня загинула лікарка Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» Оксана Леонтьєва. Жінка вранці завезла маленького сина до дитячого садка та їхала на роботу, до своїх пацієнтів. Її автомобіль опинився в епіцентрі вибуху, шансів вижити не було.

Оксана працювала дитячим гематологом у відділенні трансплантації кісткового мозку, щодня рятуючи дітей із тяжкими онкогематологічними захворюваннями. Жертвою терористичної атаки рашистів залишився 5-річний син Григорій, у якого рік тому помер батько. Виховуватимуть хлопчика, який обожнив свою маму, дідусь із бабусею.

В лікарню Оксана прийшла в 2011 р. після закінчення Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. У найкращій лікарні країни вона пройшла шлях становлення від молодого інтерна до лікаря, який має досвід, певну кількість врятованих життів, подарованих надій, врятованих сімейних історій. Оскільки коли гине дитина, це порушує багато процесів, бо страждає не одна людина фізично, а ціла родина і навіть більше.

Оксана з 24 лютого 2022 року не залишила своїх пацієнтів, була на роботі, на своєму «бойовому посту». Вона прийняла рішення залишитися в Україні та жертвовно допомагати людям у скрутний момент. Колеги досі не можуть повірити в те, що трапилося.



Леонтьєва Оксана Григорівна — по центру



Леонтьєва Оксана Григорівна — по центру

«Наш колектив втратив Оксану Леонтьєву. Ти була світлою людиною, подружкою, колегою, лікарем, прекрасною матір'ю, сестрою, дочкою... Ти — назавжди в нашому серці, хоча сьогодні нам його вирвала з грудей російська ракета, яка застала тебе в машині, коли ти їхала на роботу рятувати людей! Спочивай зі світом! Ніколи не забудемо!», — написали колеги.

Уся медична спільнота країни долучається до цих слів і сумує разом із рідними та колегами Оксани Леонтьєвої. Світла пам'ять!

УДК 376.24-053.4:616.9

**Л.І. Чернишова¹, Н.М. Радіонова², І.В. Демчишина³,
О.І. Касьян², М.Ю. Тесленко¹, А.В. Чернишов⁴**

Динаміка частоти госпіталізацій дітей віком до 5 років із ротавірусною інфекцією в умовах відсутності універсальної вакцинації проти ротавірусу (15-річне спостереження)

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

²КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1», Україна

³ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ

⁴Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 6(126): 8-15. doi 10.15574/SP.2022.126.8

For citation: Chernyshova LI, Radionova NM, Demchyshina IV, Kasyan OI, Teslenko MYu, Chernyshov AV. (2022). Dynamics of the frequency of hospitalizations of children under 5 years of age with rotavirus infection in the absence of universal vaccination against rotavirus (15-year follow-up). Modern Pediatrics. Ukraine. 6(126): 8-15. doi 10.15574/SP.2022.126.8.

Мета — простежити в динаміці за 15 років частоту госпіталізації дітей до 5-річного віку з ротавірусною інфекцією в умовах відсутності універсальної вакцинації; визначити тягар ротавірусної інфекції та доцільність введення ротавірусної вакцини до Національного календаря щеплень.

Матеріали та методи. Активне дозорне спостереження за ротавірусною інфекцією серед госпіталізованих дітей віком до 5 років здійснено за стандартним протоколом, який підготовлено Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) для глобальної мережі нагляду за ротавірусною інфекцією. Проведено порівняння частоти госпіталізації дітей до 5-річного віку з ротавірусним гострим гастроентеритом (ГГЕ) за дозорними роками. Забезпечено збір зразків випорожнень протягом 2 діб після госпіталізації; потім ці зразки відправлено для дослідження до вірусологічної лабораторії. Виявлення ротавірусу проведено за допомогою імуноферментного аналізу. Генотипування ротавірусу виконано в лабораторіях ВООЗ методом мультиплексної RT-PCR.

Результати. За 15 (2007–2021) років спостереження під наглядом перебувала 7821 дитина до 5-річного віку, госпіталізована у зв'язку з гострою кишковою інфекцією до Київського дозорного центру. З них ротавірусна інфекція визначалась у 3387 (43,3%) дітей. Спостерігалася стабільно висока частота госпіталізацій з ротавірусним ГГЕ з незначною тенденцією до зниження з роками (з 50–75% у перші роки до 33–39% у 2018–2019 рр.). У 2021 р. (на 15-й рік спостереження) середньорічна частота ротавірусних ГГЕ знизилася ще істотніше і становила 21% (зниження на 61% порівняно з першими роками спостереження). Несподіване зниження частоти ротавірусних діарей серед госпіталізованих дітей на 15-му році спостереження в умовах відсутності універсальної вакцинації проти ротавірусу складно пояснити. Вищезазначеному зниженню могла сприяти низка факторів, з яких найбільш вірогідним міг бути збіг у часі з епідемією COVID-19, при якій протиепідемічні заходи схожі з такими при кишкових інфекціях. При зниженні середньорічної частоти госпіталізацій з ротавірусною інфекцією залишалася високою частота госпіталізацій в окремі місяці, починаючи з січня до червня, що збільшувало навантаження на стаціонари в окремі, переважно холодні, місяці року. Для остаточного вирішення питання, чи є зниження частоти ротавірусної інфекції на 15-й рік тимчасовим або природним перебігом епідемічного процесу, який відбуватиметься і надалі, слід провести подальше активне спостереження за ротавірусною інфекцією.

Висновки. В Україні, в умовах відсутності універсальної вакцинації проти ротавірусу, протягом 15-річного (2007–2021) періоду спостереження відмічалася стабільно висока частота ротавірусної інфекції серед госпіталізованих дітей до 5-річного віку з ГГЕ з незначною тенденцією до зниження за роками. На 15-й рік спостереження (2021 р.) відбувалося незвичайне зниження частки ротавірусної інфекції серед госпіталізованих дітей, якому могла сприяти низка факторів, з яких найбільш вірогідним міг бути збіг у часі з епідемією COVID-19, при якій протиепідемічні заходи схожі з такими при кишкових інфекціях. Навіть при зниженні середньорічної частоти ротавірусних ГГЕ на 15-му році спостереження зберігається стабільно високим показник госпіталізації з ротавірусним ГГЕ в окремі місяці, що підвищує навантаження на стаціонари. Значний тягар ротавірусної інфекції серед дітей віком до 5 років обумовлює доцільність внесення ротавірусної вакцини до Національного календаря щеплень України.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ротавірусний епідеміологічний нагляд, діти до 5-річного віку, ротавірусна інфекція, госпіталізація, вакцинація, гострий гастроентерит.

Dynamics of the frequency of hospitalizations of children under 5 years of age with rotavirus infection in the absence of universal vaccination against rotavirus (15-year follow-up)

L.I. Chernyshova¹, N.M. Radionova², I.V. Demchyshina³, O.I. Kasyan², M.Yu. Teslenko¹, A.V. Chernyshov⁴

¹Shupyk National Health Care University of Ukraine, Kyiv

²Kyiv City Children's Clinical Hospital No. 1, Ukraine

³SI «Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv

⁴National Research Center of Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine, Kyiv

Purpose — to monitor the dynamics of the frequency of hospitalization of children under 5 years of age with rotavirus infection during 15 years in the absence of universal vaccination and to determine the burden of rotavirus infection and the feasibility of introducing a rotavirus vaccine into the National Vaccination Calendar.

Materials and methods. Active surveillance of rotavirus infection among hospitalized children under 5 years of age was conducted according to a standard protocol prepared by WHO for the global rotavirus infection surveillance network. A comparison was made of the frequency of

hospitalization of children under 5 years of age with rotavirus acute gastroenteritis (AGE) by sentinel years. Stool samples were collected within 2 days of hospitalization and sent to the virology laboratory for testing. Detection of rotavirus was carried out using ELISA. Genotyping of rotaviruses was carried out in WHO laboratories by the method of multiplex RT-PCR.

Results. During 15 years (2007–2021) of observation, there were 7,821 children under the age of 5 who were hospitalized in connection with an acute intestinal infection at the Kyiv Surveillance Center. Rotavirus infection was determined in 3387 children (43.3%). A consistently high frequency of hospitalizations with rotavirus AGE was observed with a slight downward trend over the years (from 50–75% in the first years to 33–39% in 2018–2019). In 2021 (the 15th year of observation), the average annual frequency of rotavirus AGE decreased even more significantly and amounted to 21% (a 61% decrease compared to the first years of observation). The unexpected decrease in the frequency of rotavirus diarrhea among hospitalized children in the 15th year of observation in the absence of universal vaccination against rotavirus is difficult to explain. A number of factors could have contributed to the above-mentioned decrease, the most likely of which could be the coincidence in time with the epidemic of COVID-19, in which anti-epidemic measures are similar to those for intestinal infections. While the average annual frequency of hospitalizations with rotavirus infection decreased, the frequency of hospitalizations remained high in certain months of the year, starting from January to June, which increased the burden on inpatients in certain, mostly cold, months of the year. Further active monitoring of rotavirus infection is necessary to definitively resolve the issue of whether the decrease in the frequency of rotavirus infection by the 15th year is temporary or is a natural course of the epidemic process and will continue to occur.

Conclusions. In Ukraine, in the absence of universal vaccination against rotavirus, during the 15-year (2007–2021) observation period, a consistently high frequency of rotavirus infection was noted among hospitalized children under 5 years of age with AGE, with a slight downward trend over the years. In the 15th year of follow-up (2021), there was an unusual decline in the proportion of rotavirus infection among hospitalized children, which may have been contributed to by a number of factors, the most likely of which could be the coincidence in the period with the COVID-19 epidemic, in which anti-epidemic measures are similar to those for intestinal infections.

Even with a decrease in the average annual frequency of rotavirus AGE in the 15th year of observation, a consistently high rate of hospitalization with rotavirus gastroenteritis remains in certain months of the year, which increases the burden on inpatients. The significant burden of rotavirus infection among children under the age of 5 years old determines the expediency of including the rotavirus vaccine in the National Vaccination Calendar of Ukraine.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: rotavirus surveillance, children under 5 years of age, rotavirus infection, hospitalization, vaccination, acute gastroenteritis.

Вступ

У світі ротавірусна інфекція до введення універсальної вакцинації проти ротавірусу щорічно спричиняла 2 млн госпіталізацій з гострим гастроентеритом (ГГЕ) і 440 000–450 000 смертей дітей віком до 5 років, що становило 37% смертей, пов'язаних із діареєю, і 5% усіх смертей серед дітей віком до 5 років [6,12]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендувала використовувати ротавірусні вакцини у всіх національних програмах імунізації у всьому світі, особливо в країнах із високим рівнем смертності від діареї серед дітей [18].

Станом на 2016 р., коли деякі країни вже запровадили універсальну вакцинацію проти ротавірусу до свого календаря щеплень, ротавірусна інфекція в глобальному масштабі спричинила приблизно 128 500 смертей серед дітей віком до 5 років; отже, 28,8% смертей від діареї в цій віковій групі були пов'язані з ротавірусом [15]. Тобто рівень смертності від ротавірусної діареї знизився більш ніж утричі.

Поширеність ротавірусної інфекції серед дітей віком до 5 років, госпіталізованих із ГГЕ до лікарні або відділення невідкладної допомоги, знизилася майже на 40% у країнах після внесення ротавірусних вакцин до національних програм імунізації [1]. Наприклад, Бельгія повідомила про зниження на 87% [8], тоді як у регіо-

нах, де вакцина не була введена, такого зниження не спостерігалось [1].

Незважаючи на доступність вакцинації, ротавірус, як і раніше, є провідною причиною ГГЕ в дітей віком до п'яти років у всьому світі [1,11,14].

У Європі рівень дитячої смертності, пов'язаної з ротавірусом, низький, але тягар хвороби без вакцинації проти ротавірусу все ще залишається значним. Підраховано, що без вакцинації на ротавірус припадає одна третина звернень по первинну медико-санітарну допомогу щодо ГГЕ [9,16], а також дві третини госпіталізацій з приводу ГГЕ (понад 87 000 госпіталізацій щороку) [15].

Високоякісні дані епідагляду мають вирішальне значення для точного документування тягаря ротавірусного ГГЕ та моніторингу впливу вакцин. Для задоволення цієї потреби у 2006 р. ВООЗ створила Глобальну мережу епідагляду за ротавірусами за підтримки GAVI, Альянсу з вакцин. У всіх центрах, що беруть участь, були встановлені стандартні процедури епідагляду та лабораторних досліджень.

Україна включилася до цього епідагляду наприкінці 2006 р. У перші 10 років спостерігалася стабільно висока частота госпіталізацій дітей віком до 5 років у зв'язку з ротавірусною інфекцією у двох дозорних центрах. У Києві середня щорічна частота госпіталізації з гострим гастроентеритом становила 50% щодо всіх госпіталізованих із діареєю, а в Одесі — 40% [2].

Показано, що ГГЕ ротавірусної етіології має тяжчий перебіг порівняно з гастроентеритами іншої етіології. При цьому при ротавірусному гастроентериті найчастіше виникає потреба у внутрішньовенній регідратації [13].

У ці роки універсальна вакцинація не була введена в Україні переважно через недостатню готовність Міністерства охорони здоров'я (МОЗ), зокрема фінансові складнощі, але була впроваджена до Національного календаря щеплень як рекомендована.

Надалі перешкоди для впровадження універсальної вакцинації проти ротавірусу в Україні були пов'язані з низьким охопленням дітей календарними вакцинами, спалахом кору (з 2017 р.), а потім – COVID-19 (з 2020 р.).

Крім того, в Україні у 2015 р. зареєстровано спалах поліомієліту, викликаного циркулюючим вакциноспорідненим поліовірусом типу 1 (2 випадки) у дітей у Закарпатській області. У жовтні 2021 року зафіксовано поліомієліт, спричинений дериватом вакцинного штаму поліовірусів 2 типу (Sabin 2). Аналогічний випадок зафіксовано в Україні у січні 2022 року.

За такої ситуації впровадження нової вакцини ускладнюється.

Спостереження за ротавірусною інфекцією серед госпіталізованих із ротавірусом дітей продовжується.

Мета дослідження – простежити в динаміці протягом 15 років частоту госпіталізації дітей до 5-річного віку з ротавірусною інфекцією; визначити тягар ротавірусної інфекції та доцільність введення ротавірусної вакцини до Національного календаря щеплень.

Матеріали та методи дослідження

Дозорним центром для проведення активного нагляду за ротавірусною інфекцією протягом 14 років обрали інфекційне відділення дитячої клінічної лікарні № 1 (ДКЛ 1) м. Києва. До лікарні надходять 50% дітей м. Києва, які потребують госпіталізації з ГГЕ. У 2020 р. взяли як дозорний центр інфекційне відділення дитячої лікарні № 2 (ДКЛ 2) у зв'язку з перепрофілюванням інфекційного боксованого відділення ДКЛ 1 під COVID-19. У цей час усіх дітей з кишковими інфекціями госпіталізували до інфекційного відділення ДКЛ 2.

Активне дозорне спостереження за ротавірусною інфекцією серед госпіталізованих дітей віком до 5 років проводили за стандартним протоколом ВООЗ для глобальної мережі

нагляду за ротавірусною інфекцією. Порівняння частоти госпіталізацій дітей до 5-річного віку з ротавірусним ГГЕ здійснювали за дозорними роками. Дозорним роком обирали період із липня по червень наступного року. Крім того, порівняльний аналіз також проводили за календарними роками.

Критерії залучення:

- гостра (<14 діб) водяниста діарея;
- діарея визначається як ≥ 3 рідких або водянистих випорожнень протягом 24 годин;
- дитина <5 років, госпіталізована для лікування діареї.

Критерії вилучення:

- вік від 5 років;
- відмова від участі в дослідженні.

Дітям, залученим до дослідження, присвоювали номери. Зразки випорожнень забирали на момент надходження дитини до стаціонару протягом 2 діб після госпіталізації. Забір матеріалу здійснювали медичний персонал або батьки після ретельного інструктажу до спеціального контейнеру, який одразу поміщали в холодильник. Маркування контейнерів полягало в нанесенні ідентифікаційного номера без будь-якої особистої інформації пацієнта, щоб забезпечити точність і знизити вірогідність помилки. Унікальний ідентифікаційний номер та інформація, що дає змогу ідентифікувати пацієнта, зберігалася тільки в медичному центрі.

Зразки випорожнень досліджували у вірусологічній лабораторії санітарно-епідеміологічної служби, пізніше перейменованої на центр громадського здоров'я. Виявлення ротавірусу проводили за допомогою імуноферментного аналізу («ELISA» – набір «ProSpecT™ Rotavirus», «Oxoid Ltd», Велика Британія). 100 ротавірусних позитивних і 50 ротавірусних негативних зразків відібрали випадковим чином і відправили до референс-лабораторії ВООЗ для підтвердження тестування та характеристики генотипу ротавірусу.

Генотипування позитивних зразків проводили за допомогою мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу.

Показники тяжкості ГГЕ змодельовані за шкалою Везикарі [7]. Максимальна 15-бальна шкала побудована з використанням доступних змінних. До них належать: тривалість діареї, стан зневоднення, температура, максимальна кількість епізодів діареї, тривалість блювання, максимальна кількість епізодів блювання, внутрішньовенна регідратація; чи проводила дитина хоча б одну ніч у лікарні.

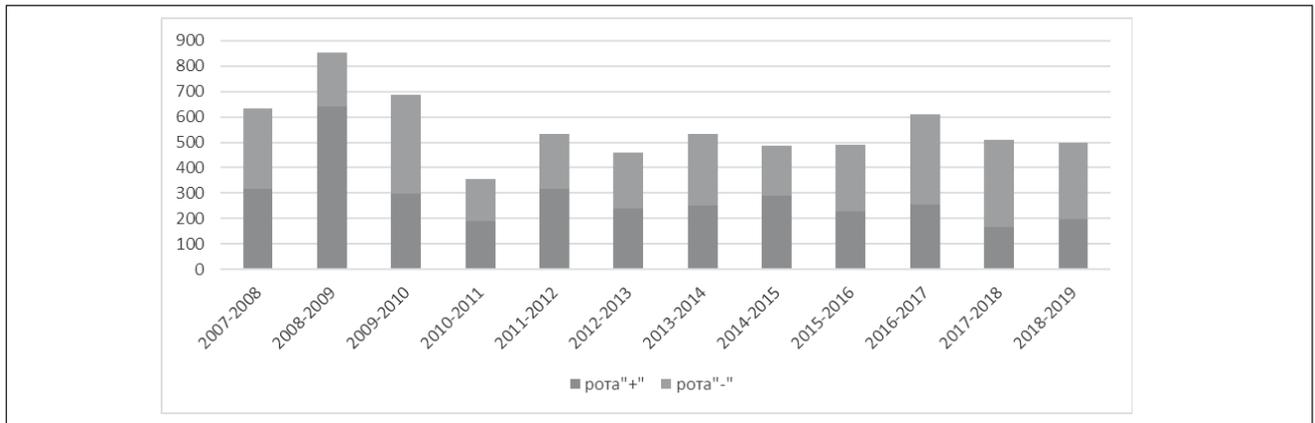


Рис. 1. Щорічна кількість дітей до 5-річного віку з діареєю, які потребують госпіталізації, та число ротавірусних діарей за 2007–2019 дозорні роки

Також класифікували дітей як позитивних і негативних за ротавірусом і порівнювали їхні групи з використанням критерію хі-квадрат, точного критерію Фішера або критерію Вілкоксона—Манна—Уїтні. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими.

Дослідження виконали відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалили Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. Отримали інформовану згоду батьків або опікунів дітей для участі в спостереженні.

Результати дослідження та їх обговорення

За 15 років спостереження під наглядом була 7821 дитина до 5-річного віку, госпіталізована у зв'язку з гострою кишковою інфекцією (ГКІ) до Київського дозорного центру. З них ротавірусна інфекція визначалась у 3387 (43,3%) дітей. Щорічна кількість дітей до 5-річного віку з діареєю, які потребують госпіталізації, та число ротавірусних діарей за 2007–2019 рр., наведено на рис. 1.

За даними рис. 1, з 2010–2011 рр. відбулося двократне зниження кількості діарей порівняно з попередніми роками. У наступні роки загальна кількість госпіталізацій з діареєю істотно не змінилася. При цьому питома вага ротавірусних діарей серед усіх кишкових інфекцій, що потребували госпіталізації, також суттєво не змінилася. Питому вагу ротавірусної інфекції серед госпіталізованих дітей з ГКІ наведено на рис. 2.

За даними рис. 2, простежувався загальний тренд до незначного зниження частоти ротавірусних діарей серед усіх гострих кишкових інфекцій, що потребували госпіталізації. Але помітне зниження частоти рота «+» (на 45%) порівняно з першими роками епідеміологічного нагляду відбулося через 11 років від початку спостереження (за 2017–2018 дозорний рік).

У 2020 р. виникли перебої з епідеміологічним наглядом, у зв'язку з COVID-19, оскільки інфекційне відділення ДКЛ 1 перепрофілювали під COVID-19, тому з квітня по серпень зразків випорожнень не збирали. Але в цей час провели навчання персоналу, організували нагляд в інфекційному відділенні ДКЛ 2, після чого відновили спостереження за діареєю і вже збирали зразки у ДКЛ 2. У цілому середня частота ротавірусної інфекції в госпіталізованих з ГКІ дітей віком до 5 років за 7 місяців спостереження у 2020 р. становила 49%.

Порівняння за дозорними роками спостереження після 2019 р. стало неможливим через перебої зі збором зразків у 2020 р., тому ми провели порівняльний аналіз частоти ротавірусної інфекції серед госпіталізованих з ГКІ дітей до 5-річного віку за календарними роками.

Динаміку частоти ротавірусної діареї серед усіх госпіталізованих дітей віком до 5 років з ГКІ за останні роки (без 2020 р.) наведено на рис. 3.

За даними рис. 3, зменшення частоти ротавірусної інфекції, яке було помітним у 2018 р., не тільки зберіглося в наступному році, але ще й знизилось у 2021 р. і становило 21% усіх діарей у госпіталізованих дітей віком до 5 років. Отже, на 15-й рік спостереження (2021) знизилася ча-

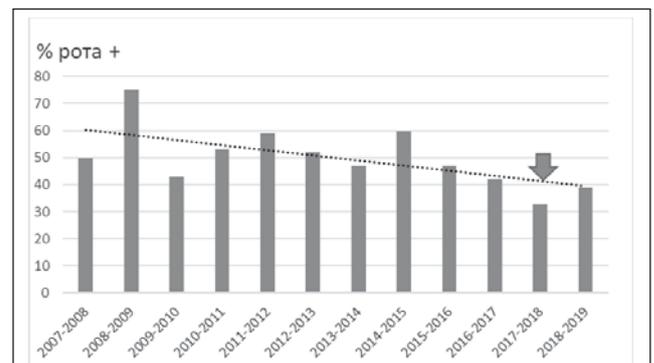


Рис. 2. Питома вага ротавірусної інфекції за дозорними роками спостереження (2007–2019 рр.)

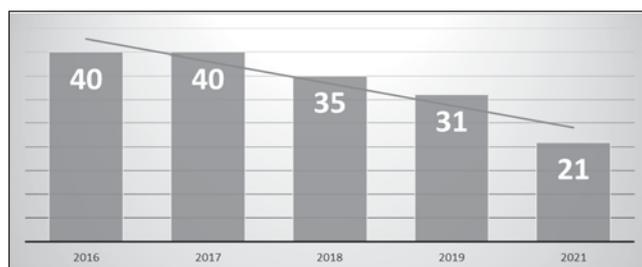


Рис. 3. Частота (%) ротавірусної діареї серед усіх госпіталізованих із гострими кишковими інфекціями дітей віком до 5 років за останні (2016–2021) роки

стота рота «+» на 61% порівняно з першими роками епіднагляду.

Слід зазначити, що у 2021 р. помітно знизилася (380 випадків) і частота ГГЕ порівняно з попередніми роками (606 випадків — у 2019 р.).

При цьому зберігалися сезонні підйоми частоти ротавірусної діареї серед госпіталізованих дітей переважно в холодну пору року (табл. 1), що підвищувало навантаження на стаціонар.

Протягом усіх років спостереження тяжкість ГГЕ була більш виражена при ГГЕ ротавірусної етіології (табл. 2).

За шкалою Везикарі (згідно з якою, тяжким перебігом ГГЕ є такий, що набирає за сумою балів 11 і більше) підраховували, що в середньому всі діти, госпіталізовані до лікарні, мали тяжкий перебіг, проте перебіг ротавірусного ГГЕ був достовірно тяжчим. Середня кількість балів для рота «+» ГГЕ становила 14 (12;16), а для рота «-» ГГЕ — 12 (10; 14), $p < 0,05$.

Слід зазначити, що за весь час спостереження серед госпіталізованих дітей із ротавірусним ГГЕ переважали малюки віком до 2 років.

У перші роки спостереження основними ротавірусами, що викликали діарею в госпіталі-

зованих дітей, були представники 4 генотипів: G1 P[8], G2 P[4], G3 P[8] і G4 P[8]. G9 P[8] також зустрічався майже в усі роки, за винятком 2011 р і 2012 р.

Інші генотипи виявлялись у поодиноких випадках і не кожного року.

Серед основних генотипів ротавірусу спочатку (2008–2010 рр.) дещо домінував G1 P[8] (27–41%), потім (2011–2016 рр.) — G4 P[8] (49–86%), а у 2017–2019 рр. — знову G1 P[8] (28–62%), причому у 2019 р. значно переважав G1 P[8], що становив 62% усіх ротавірусних генотипів-збудників ГГЕ, а, відповідно, збудник G4 P[8] був зареєстрований лише в поодиноких випадках.

Слід зазначити, що ротавіруси, які викликають тяжку діарею, що потребує госпіталізації, належать до генотипів, проти яких існують вакцини.

В Україні без універсальної вакцинації проти ротавірусів спостерігалася висока частота госпіталізацій дітей віком до 5 років з ГГЕ ротавірусної етіології протягом періоду спостереження (15 років). Таке ж стабільне збереження високих показників ротавірусного тягаря відзначалося і в інших країнах та регіонах, які не вводили ротавірусну вакцину до календаря щеплень [1].

За 15 років спостереження відмічалася лише тенденція до зниження частоти ротавірусної діареї в госпіталізованих дітей. Помітніше знизилася питома вага ротавірусної діареї в госпіталізованих дітей віком до 5 років з ГГЕ у 2018р., сягаючи 35% (проти 50% — у перші роки). У 2021 р. (на 15-й рік спостереження) середньорічна частота ротавірусних ГГЕ знизилася ще істотніше і становила 21% (зниження на 61%

Таблиця 1

Помісячна частота ротавірусної діареї серед усіх кишкових інфекцій у госпіталізованих дітей за 2019–2021 рр. (%)

Рік	Місяць												М
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й	11-й	12-й	
2019	51	69	47,9	53	32,5	33,3	0	6,1	31,4	6	18,0	13,6	31,0
2020	47,8	77	44						33,3	9,5	11,8	63	49,2
2021	28,5	8,3	25,8	50	27,3	13,6	7	6,3	11,4	11	34,7	45	21,3

Таблиця 2

Основні прояви гострого гастроентериту ротавірусної етіології порівняно з гастроентеритом іншої етіології, абс. (%)

Клінічні симптоми	Рота «+»	Рота «-»	P
Дегідратація	2246 (100)	1757 (100)	>0,05
Блювання	1841 (82)	1282 (73)	<0,05
Кількість епізодів блювання протягом 24 год	3,35	3,1	>0,05
Гарячка	1858 (82,7)	1317 (75)	<0,05
<i>Лікування</i>			
Оральна регідратація	2246 (100)	1757 (100)	>0,05
Внутрішньовенна регідратація	531 (23,6)	294 (16,7)	<0,05

порівняно з першими роками спостереження). Таке суттєве зниження частоти ротавірусних діарей серед госпіталізованих з ГГЕ дітей віком до 5 років спостерігалось і в інших країнах, але після впровадження ними універсальної вакцинації. Вакцинація проти ротавірусної інфекції в країнах з універсальною вакцинацією привела до загального зниження кількості випадків ротавірусної інфекції на 42% вже за два роки після вакцинації [17].

Усі країни з універсальною вакцинацією показали значне зниження кількості госпіталізацій щодо ротавірусної інфекції після вакцинації: наприклад, Бельгія повідомила про зниження на 87% [8], а в Республіці Молдова, яка була введена до Глобальної мережі ВООЗ з нагляду за ротавірусною діареєю тоді ж, як і Україна, вже за 1 рік після впровадження універсальної вакцинації частота ротавірусної діареї в госпіталізованих дітей віком до 5 років знизилася з 45% (у довакцинальний період) до 25% (після впровадження вакцинації) і до 14% (на другий рік) [3].

Несподіване зниження частоти ротавірусних діарей серед госпіталізованих дітей на 15-му році спостереження в наших умовах складно пояснити. Вакцинація проти ротавірусу в Україні належить до рекомендованих щеплень. Щеплення, що проводяться в приватному секторі медичної допомоги, не підлягають реєстрації, тому про дітей, які отримали ротавірусну вакцину в приватному секторі, немає даних. Однак, вважаючи на недостатнє охоплення дітей календарними вакцинами в Україні, неможливо сподіватися на високе охоплення дітей рекомендованими вакцинами, яке могло б сформувати колективний імунітет і вплинути на загальну ротавірусну захворюваність.

Несподіване зниження кількості виявлень ротавірусу спостерігалось у Нідерландах у 2014 р. без вакцинації проти ротавірусу. Дослідники висловили припущення, що це може бути обумовлене, зокрема, м'якою зимою і впровадженням ротавірусної вакцинації в сусідніх країнах [17].

У країнах-сусідах України універсальна вакцинація проти ротавірусу впроваджена в Молдові (з 2012 р.), а нещодавно — у Російській Федерації. Вплив впровадження вакцинації в цих країнах на частоту захворюваності на ротавірус в Україні малоімовірний. Навіть якщо вважати, що країни, які впровадили вакцинацію проти ротавірусу, можуть впливати на захво-

рюваність у сусідніх країнах, то наша сусідка Молдова проводить універсальну вакцинацію з липня 2012 року [3], і це досі не впливало на захворюваність в Україні, а Російська Федерація, яка лише нещодавно почала впроваджувати вакцинацію, не встигла би вплинути на колективний імунітет України.

Зниження питомої ваги ротавірусного ГГЕ у 2021 р. збіглося з пандемією COVID-19. Є спостереження, що заходи для зниження передачі SARS-CoV-2 також виявилися ефективними для зниження передачі інших ендемічних респіраторних вірусів [4,5].

Протиепідемічні заходи при респіраторних і кишкових інфекціях схожі. І заходи проти грипу (як і проти COVID-19) можуть впливати на епідемічний процес стосовно ротавірусу.

У наших спостереженнях також можна відзначити, що під час пандемії каліфорнійського свинячого грипу H1N1 зафіксовано незначне, але деяке зниження частоти рота «+» ГГЕ у 2009–2010 дозорному році.

Враховуючи, що COVID-19 належить до інфекцій, що підлягають міжнародним правилам, тобто проводяться суворіші санітарно-епідемічні заходи в широкому міжнародному масштабі, ці заходи могли сприяти і зменшенню загалом частоти кишкових інфекцій, що спостерігалось у 2021 р., а також і зниженню поширення ротавірусної інфекції.

Зниження частоти ротавірусної інфекції може бути пов'язане зі зміною клімату, м'якшою зимою. Таку думку висловлюють й інші дослідники [17].

Висловлюється також думка, що одним із факторів, що впливають на епідеміологічний процес, може бути зрушення в різноманітності генотипів через природні зміни або введення вакцини [17].

Є повідомлення, що в США G1P[8] був переважним генотипом у довакцинальний період (63%) зі значно меншою часткою (7%) у поствакцинальний період ($P < 0,001$) [10].

У наших спостереженнях при помітному зниженні частки ротавірусного ГГЕ серед госпіталізованих дітей відмічалось переважання генотипу G1P[8] (62% — у 2019 р.) і при цьому майже повна відсутність G4P[8], який був лідером серед генотипів у 2011–2016 рр. Однак переважання G1P[8] спостерігалось і в попередні роки при високих показниках ротавірусної діареї в госпіталізованих з ГГЕ дітей віком до 5 років, і в останні роки, коли відсоток ротавірусних діарей був низьким. Тому не можна стверджувати, що

ці особливості зміни генотипів безпосередньо вплинули на зниження рівня захворюваності на ротавірусний гастроентерит.

При зниженні середньорічної частоти госпіталізацій з ротавірусною інфекцією залишалася високою частота госпіталізацій в окремі місяці, починаючи з січня до червня, що збільшувало навантаження на стаціонари в окремі, переважно холодні, місяці.

Для остаточного вирішення питання про те, чи є зниження частоти ротавірусної інфекції на 15-й рік спостереження тимчасовим або природним перебігом епідемічного процесу, який відбуватиметься і надалі, слід продовжити активне спостереження за ротавірусною інфекцією.

Висновки

В Україні, в умовах відсутності універсальної вакцинації проти ротавірусу, протягом 15-річного (2007–2021) періоду спостереження відмічалася стабільно висока частота ротавірусної інфекції серед госпіталізованих дітей до 5-річ-

ного віку з ГТЕ з незначною тенденцією до зниження за роками.

На 15-й рік спостереження (2021 р.) відбувалося незвичайне зниження частки ротавірусної інфекції серед госпіталізованих дітей, чому могла сприяти низка факторів, з яких найбільш вірогідним міг бути збіг у часі з епідемією COVID-19, при якій протиепідемічні заходи схожі з такими при кишкових інфекціях.

Навіть при зниженні середньорічної частоти ротавірусних ГТЕ на 15-му році спостереження зберігався стабільно високим показник госпіталізацій з ротавірусним ГТЕ в окремі місяці, що підвищує навантаження на стаціонари. Значний тягар ротавірусної інфекції серед дітей віком до 5 років обумовив доцільність внесення ротавірусної вакцини до Національного календаря щеплень України.

Джерела фінансування. Фінансова підтримка дозорного нагляду забезпечувалася GAVI, альянсом із вакцин, через ВООЗ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Aliabadi N, Antoni S, Mwenda JM, Weldegebriel G, Biey JNM et al. (2019, Jul). Global impact of rotavirus vaccine introduction on rotavirus hospitalisations among children under 5 years of age, 2008–16: findings from the Global Rotavirus Surveillance Network. *Lancet Glob Health*. 7 (7): e893–e903. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30207-4. PMID: 31200889; PMCID: PMC7336990.
2. Chernyshova LI, Radionova NM, Demchyshyna IV, Kotlik LS, Sadkova OB et al. (2018, Dec 14). Observations on the epidemiology of rotavirus infection among hospitalized children younger than 5 years in 2 Ukrainian hospitals, 2007–2015. *Vaccine*. 36 (51): 7798–7804. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.11.044. Epub 2017 Dec 1. PMID: 29198918.
3. Gheorghita S, Birca L, Donos A, Wasley A, Birca I et al. (2016, May). Impact of Rotavirus Vaccine Introduction and Vaccine Effectiveness in the Republic of Moldova. *Clinical Infectious Diseases*. 62 (2): S140–S146. doi: 10.1093/cid/civ1209.
4. Gomez GB, Mahé C, Chaves SS. (2021). Uncertain effects of the pandemic on respiratory viruses. *Science*. 372: 1043–1044.
5. Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP et al. (2020). Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic — United States, Australia, Chile, and South Africa. *Am J Transplant*. 20: 3681–3685.
6. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. (2003). Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis*. 9 (5): 565–572. doi: 10.3201/eid0905.020562.
7. Ruuska T, Vesikari T. (2009). Rotavirus Disease in Finnish Children: Use of Numerical Scores for Clinical Severity of Diarrhoeal Episodes. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 22 (1990); 3: 259–267. doi: 10.3109/00365549009027046.
8. Sabbe M, Berger N, Blommaert A, Ogunjimi B et al. (2016). Sustained low rotavirus activity and hospitalisation rates in the post-vaccination era in Belgium, 2007 to 2014. *Euro Surveill*. 21: 27.
9. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. (2006). Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J*. 25 (1): S7–s11.
10. Staat MA, Payne DC, Halasa N, Weinberg GA, Donauer S et al. (2020, Nov 1). New Vaccine Surveillance Network (NVSN), Continued Evidence of the Impact of Rotavirus Vaccine in Children Less Than 3 Years of Age From the United States New Vaccine Surveillance Network: A Multisite Active Surveillance Program, 2006–2016. *Clinical Infectious Diseases*. 71 (9): e421–e429. doi: 10.1093/cid/ciaa150.
11. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Parashar UD. (2016). Global, Regional, and National Estimates of Rotavirus Mortality in Children <5 Years of Age, 2000–2013. *Clin Infect Dis*. 62 (2): S96–s105.
12. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD. (2012, Feb). WHO-coordinated Global Rotavirus Surveillance Network. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 12 (2): 136–141. doi: 10.1016/S1473–3099(11)70253-5. Epub 2011 Oct 24. PMID: 22030330.
13. Teslenko MYu. (2021). Etiological structure of acute gastrointestinal infections in children and analysis of their clinical

- features depending on etiology. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 1 (113): 22–27. [Тесленко МЮ. (2021). Этиологическая структура острых кишечных инфекций у детей и анализ тяжести клинических проявлений заболевания в зависимости от возбудителя. *Сучасна педіатрія. Україна.* 1 (113): 22–27]. doi: 10.15574/SP.2021.113.22.
14. Troeger C, Forouzanfar M, Rao F et al. (2017). Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 20*15. *Lancet Infectious Diseases.* 17: 909–948.
 15. Troeger C, Khalil IA, Rao PC et al. (2018). Rotavirus Vaccination and the Global Burden of Rotavirus Diarrhea Among Children Younger Than 5 Years. *JAMA Pediatr.* 172 (10): 958–965. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.1960.
 16. Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Van der Wielen M. (2007). Multicenter prospective study of the burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004–2005: the REVEAL study. *J Infect Dis.* 195 (s1): S4–S16.
 17. Verberk JDM, van Dongen JAP, van de Kassteelle J, Andrews NJ, van Gaalen RD et al. (2021). Impact analysis of rotavirus vaccination in various geographic regions in Western Europe. *Vaccine.* 39 (45): 6671–6681. ISSN 0264-410X. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.09.059.
 18. WHO. (2013). Rotavirus vaccines. WHO position paper — January 2013. *Wkly Epidemiol Rec.* 88: 49–64.

Відомості про авторів:

Чернишова Людмила Іванівна — д.мед.н., проф. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗ імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (044) 483-201-3204. <https://orcid.org/0000-0002-9980-250X>.

Радіонова Наталія Миколаївна — лікар інфекційно-боксованого відділення КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1». Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30. <https://orcid.org/0000-0001-8930-2790>.

Демчишина Ірина Вікторівна — к.мед.н., зав. референс-лабораторії з діагностики ВІЛ/СНІДу, вірусологічних та особливо небезпечних патогенів ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України». Адреса: м. Київ, вул. Ярославська, 41. <https://orcid.org/0000-0002-3558-3184>.

Тесленко Марія Юрївна — д.філос., каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗ імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-1685-9779>.

Касьян Олександр Іванович — зав. інфекційно-боксованого відділення КНП "Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1". Адреса: м. Київ, вул. Богатирська 30. <https://orcid.org/0000-0002-7715-7933>.

Чернишов Андрій Вікторович — к.мед.н., н.сп. Національного наукового центру радіаційної медицини Національної медичної академії наук України. Адреса: м. Київ, вул. Юрія Ілленка, 53; тел.: (044) 483-9449. <https://orcid.org/0000-0002-9564-759X>.

Стаття надійшла до редакції 09.08.2022 р., прийнята до друку 20.10.2022 р.

UDC 616-002.5-053.2(477.83)

**Z.I. Piskur¹, L.I. Pylypiv¹, O.M. Shvets²,
O.P. Kostyk¹, M.I. Sakhelashvili¹**

The profile of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* and clinical features of extrapulmonary resistant tuberculosis among children living in Lviv region, Ukraine

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 6(126): 16-22. doi 10.15574/SP.2022.126.16

For citation: Piskur ZI, Pylypiv LI, Shvets OM, Kostyk OP, Sakhelashvili MI. (2022). The profile of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* and clinical features of extrapulmonary resistant tuberculosis among children living in Lviv region, Ukraine. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(126): 16-22. doi 10.15574/SP.2022.126.16.

Pediatric tuberculosis (TB) is a serious infectious disease that affects many children worldwide and is more likely to be extrapulmonary than adult TB.

The purpose — to analyze the profile of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* and clinical features of extrapulmonary resistant (EPR) TB among children from Lviv region, Ukraine.

Materials and methods. We analyzed all cases of EPR TB (n=23) and extrapulmonary sensitive (EPS) TB (n=24) among 478 medical charts of children, who were hospitalized in the Lviv Anti-TB hospital during 2013–2020.

Results. It was found out that EPR TB was diagnosed significantly more often at the age of 1 year and up to 3 years old than EPS TB and significantly less often — among children aged 4–7 years. The children with EPR TB were significantly more likely to live in rural areas and they were significantly more likely to be from families with less than 2 children, compared to EPS TB. The children with EPR TB were more often diagnosed with meningeal and central nervous system (CNS) TB, less often — with TB of the bones and joints, only they had TB of the intestine, compared to EPS TB. Miliary pulmonary TB and the predominance of bilateral process were more common at EPR TB. Among children with EPR TB, rifampicin-resistant TB was significantly more common found than the risk of multidrug-resistant TB (MDR-TB) and monoresistant TB. The resistance profile of MDR-TB showed that 17.4% are resistant to the combination of HR (H-isoniazid, R-rifampicin), 8.6% — to HRES (E-ethambutol, S-streptomycin), 4.3% — to HRS. Among 43.5% of children with EPR TB the contact with a TB patient was not established. At the same time, only a third of children who had come into contact with bacterial excretors were under dispensary observation and only about 9% received chemoprophylaxis.

Conclusions. In order to prevent the development of EPR TB, it is necessary to improve TB prevention measures among the most vulnerable segments of the population.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: extrapulmonary tuberculosis, resistant/sensitive tuberculosis, pulmonary tuberculosis, children, contact.

Профіль медикаментозної резистентності *Mycobacterium tuberculosis* і клінічні особливості позалегеневого резистентного туберкульозу в дітей Львівської області, Україна

З.І. Піскур¹, Л.І. Пилипів¹, О.М. Швець², О.П. Костик¹, М.І. Сахелашвілі¹

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

²Харківський національний медичний університет, Україна

Туберкульоз (ТБ) є серйозним інфекційним захворюванням у дітей у всьому світі і частіше, ніж у дорослих, має здатність до позалегеневої локалізації.

Мета — проаналізувати профіль медикаментозної резистентності *Mycobacterium tuberculosis* і клінічні особливості позалегеневого резистентного (ПР) ТБ в дітей Львівської області (Україна).

Матеріали та методи. Серед 478 історій хвороб дітей, госпіталізованих до Львівського протитуберкульозного стаціонару впродовж 2013–2020 рр., проаналізовано всі випадки ПР ТБ (n=23) та позалегеневого чутливого (ПЧ) ТБ (n=24).

Результати. Встановлено, що ПР ТБ достовірно частіше діагностували в дітей першого року життя і від 3 років, ніж ПЧ ТБ, однак значно рідше — у дітей віком 4–7 років. Діти з ПР ТБ порівняно з ПЧ ТБ значно частіше проживали в сільській місцевості та були з малодітних сімей. У дітей з ПР ТБ частіше діагностували ТБ мозкових оболонок і центральної нервової системи, рідше — ТБ кісток і суглобів, і лише в цій групі констатували ТБ кишечника. При ПР ТБ частіше спостерігали міліарний ТБ легень, переважало двобічне ураження. Серед дітей з ПР ТБ резистентність до рифампіцину констатували значно частіше за ризик мультирезистентного ТБ (МР-ТБ) і монорезистентний ТБ. Профіль резистентності МР-ТБ показав, що у 17,4% констатували резистентність до комбінації HR (H — ізоніазид, R — рифампіцин), у 8,6% — до HRES (E — етамбутол, S — стрептоміцин), у 4,3% — до HRS. У 43,5% дітей з ПР ТБ контакт з хворим на ТБ не був встановленим. При цьому лише третина дітей, які контактували з бактеріовиділювачами, перебувала на диспансерному спостереженні, і лише близько 9% отримували хіміопротифілактику.

Висновки. Для запобігання розвитку ПР ТБ слід удосконалювати профілактичні протитуберкульозні заходи серед найбільш вразливих верств населення.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: позалегеневий туберкульоз, резистентний туберкульоз, чутливий туберкульоз, туберкульоз легень, діти, контакт.

Tuberculosis (TB) remains a well-known and one of the five most common causes of death worldwide. The problem of TB has not lost its relevance in the XXI century. About 10 million new cases of TB are diagnosed worldwide each year and about 12% of them are children [17].

Diagnosing of TB among children is more difficult than among adults [14]. Leading experts in the field point to the frequently low or asymptomatic course of the disease in children, with the symptoms of TB being disguised with clinical manifestations of concomitant pathology, and is resulting in the late diagnosis of the disease [5,13].

Decreased adaptive capacity of the child's body and an increase in the number of patients with resistant forms of TB [4,12], which are a source of infection with *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), led to a new problem – MTB chemoresistance [15,18]. According to the World Health Organization (WHO), in 2014 Ukraine was included into the top five countries in the world with the burden of multidrug-resistant TB (MDR-TB). Experts estimate that the increase in chemodrug-resistant TB (CDR-TB) will be 300,000 new cases annually [16]. The simulation of the consequences of the COVID-19 pandemic for Ukraine [2] has shown that the largest increase in TB mortality is expected in 2021, and the largest increase in morbidity, including resistant forms – in 2022 [10].

Pediatric TB is more likely to be extrapulmonary than in adults [3]. Due to the tense epidemiological situation with regard to TB, there is an increase in the number of children with extrapulmonary TB with severe clinical course and with the presence of resistant strains of MTB [1], which is difficult to treat and has unpredictable consequences.

Thus, the growing prevalence of TB in Ukraine, often asymptomatic disease in children [9] and insufficient information provided in scientific sources, indicate the relevance of this study. In today's conditions, the analysis of profile of drug resistance of MTB and clinical features of extrapulmonary resistant TB among children is relevant and promising in order to optimize the tactics to prevent the spread of a specific process due to timely diagnosis and prescription of specific treatment and chemoprophylaxis.

The purpose of the work – to analyze the profile of drug resistance of MTB and clinical features of extrapulmonary resistant TB among children and to identify possible causes of its development.

Materials and methods of the study

This is a retrospective research in which we analyzed medical files to examine TB-related characteristics among the total number of hospitalized children. All medical files of children, aged zero to fifteen years who were hospitalized with any local form of TB from January 2013 to January 2020, which were available during the data collection period, have been included. No medical records were excluded from the database.

From 478 medical charts of children we selected medical files of 47 patients with extrapulmonary TB who were hospitalized in the pediatric department of the Lviv Anti-TB Hospital. The studied patients with extrapulmonary TB were divided into two groups: with extrapulmonary resistant TB (EPR TB) (n=23; the Group 1) and extrapulmonary sensitive TB (EPS TB) (n=24; the Group 2). To compare some clinical and laboratory parameters the control group consisted of 49 children with pulmonary forms of TB who secreted the MTB sensitive to anti-TB drugs (ATD).

The patients underwent microscopic (according to Ziel-Nielsen), molecular genetics (GeneXpert MTB/RIF), culture studies on solid (Levenstein–Jensen), liquid (BACTEC MGIT 960) nutrient media and line-probe assay (Hain Lifesciences, including sensitivity of the MTB to ATD I line (isoniazid – H and rifampicin – R) using kits for hybridization GenoType MTBDRplus) sputum, biopsy, resection materials, cerebrospinal fluid and other fluids in accordance with current standards. Upon receipt of a positive result of molecular genetics or cultural studies, a test of drug sensitivity to ATD was performed. In addition, we used radiography of thoracic cavity, computed tomography of the chest and other areas, radiography of bones and joints, the intestines, ultrasound examination of internal organs, magnetic resonance imaging of central nervous system (CNS), musculoskeletal system, spinal tap, morphological examination of biopsy, resection materials and other examinations according to the lesion organ.

It has been analyzed age and gender characteristics of the researched groups, place of residence, frequency of detection of clinical forms of TB, profile of resistance of the MTB to ATD, the presence of contact with a patient with TB and conducting preventive measures.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Institution's Local Ethics Committee.

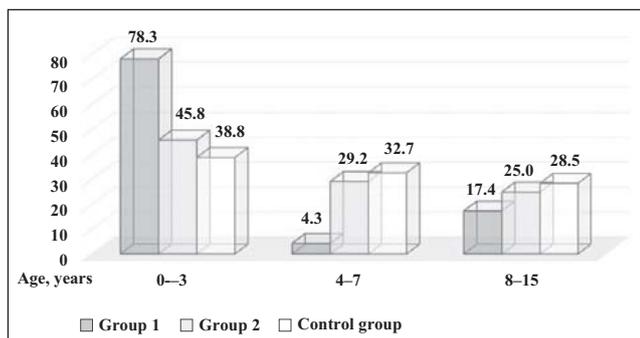


Fig. 1. Distribution of children among the researched groups by age (%)

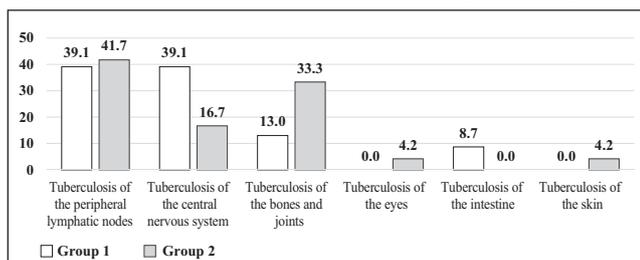


Fig. 2. The structure of the clinical forms of extrapulmonary tuberculosis among children of the Group 1 and the Group 2 (%)

The obtained digital results were processed by the methods of variation statistics using Student's t-test, the results were considered significant at $p < 0.05$. The results are given in the form of mean values and standard error of mean values ($M \pm m$). Statistical processing of materials was performed using the computer program Statistica 10.0.

Results and discussion of the study

It was estimated that among all local forms (478) of TB the extrapulmonary forms accounted for 47 (9.8%) patients during the period from 2013 to 2020. EPR TB was diagnosed among 23 (48.9%) children and EPS TB – among 24 (51.1%) children out of 47 cases of extrapulmonary lesions.

Children under 3 years of age predominated among patients of the Group 1 and the Group 2 ($78.3 \pm 8.6\%$ and $45.8 \pm 10.2\%$; among the control group – $38.8 \pm 6.9\%$), (Fig. 1). At the same time, children of this age group occurred significantly more often among the Group 1 compared to the Group 2 ($p < 0.05$) and control ones ($p < 0.01$). It should be noted that more than the half of the Group 1 were children under one year of age, compared with the Group 2 and control ($56.5 \pm 10.3\%$ vs. $20.8 \pm 8.3\%$ and $10.2 \pm 4.3\%$; $p_{1-2} < 0.05$; $p_{1-3} < 0.01$) groups. Children aged 4–7 years old were significantly less likely to be detected among the Group 1 than among the Group 2 ($4.3 \pm 4.2\%$ vs. $29.2 \pm 9.3\%$; $p < 0.05$) as well as among the control ($4.3 \pm 4.2\%$ vs. $32.7 \pm 6.7\%$; $p < 0.01$). As can be seen in the Figure 1, children aged 8–15 years old were slightly less likely to be found among

the patients of the Group 1 than among the Group 2 ($17.4 \pm 7.9\%$ vs. $25.0 \pm 8.8\%$; $p > 0.05$).

The researched groups did not differ significantly by gender ($p > 0.05$): the number of boys and girls among the researched groups ($47.8 \pm 10.4\%$ and $52.2 \pm 10.4\%$ among the Group 1, $45.8 \pm 10.2\%$ and $54.8 \pm 10.2\%$ among the Group 2, $55.1 \pm 7.1\%$ and $44.9 \pm 7.1\%$ among the control one) was almost the same.

It was found out that children of the Group 1 have lived significantly more often in rural areas ($69.6 \pm 9.6\%$ vs. $30.4 \pm 9.6\%$; $p < 0.05$), while children of the Group 2 – slightly more often in the city ($54.2 \pm 10.2\%$ vs. $45.8 \pm 10.2\%$; $p > 0.05$). Among the control group, the frequency of living in rural and urban areas did not differ significantly ($49.0 \pm 7.1\%$ vs. $51.0 \pm 7.1\%$; $p > 0.05$). The frequency of living in the village of children of the Group 1 was 1.3 times higher and in the city – 1.5 times lower than of the Group 2, but the difference between these indicators did not reach the level of essentiality ($p > 0.05$).

We analyzed the marital status of patients among the researched groups and found out that EPR TB was significantly more common among children from families with less than 2 children than EPS TB ($78.3 \pm 8.6\%$ vs. $16.7 \pm 7.6\%$; $p < 0.01$) and significantly less common among children from large families ($21.7 \pm 8.6\%$ vs. $83.3 \pm 7.6\%$; $p < 0.01$).

The structure of the specific lesions in the children of the Group 1 and the Group 2 is shown in Figure 2. It was found that TB of the meninges and CNS was 2.3 times more common among children of the Group 1 than the Group 2 and specific process of bones and joints – 2.6 times more often among patients of the Group 2 than the Group 1 (both $p > 0.05$). Importantly, only the Group 1 was diagnosed with intestinal TB in two ($8.7 \pm 5.9\%$) cases and at the same time no case TB of eye and skin was detected, in contrast to the Group 2 (0 vs. $4.2 \pm 4.1\%$ in both cases; all $p > 0.05$).

In a comparative analysis of the structure of clinical forms of pulmonary TB (PTB) (Fig. 3), we found out that among the patients of the Group 1 and the Group 2 miliary PTB was dominated ($60.9 \pm 10.2\%$ and $42.1 \pm 11.3\%$, respectively), while among EPR TB it occurred in 1.5 times more often. At the same time, the control group was dominated with the detection of primary tuberculous complex (PTC), ($61.2 \pm 7.0\%$).

It should be noted that among children of the Group 1 miliary PTB was observed probably more often than other clinical forms ($60.9 \pm 10.2\%$

vs. $17.4 \pm 7.9\%$ of detected TB of intrathoracic lymphatic nodes (ITLN); $p < 0.01$ and $21.7 \pm 8.6\%$ of detected PTC; $p < 0.05$). At the same time, TB of ITLN among the Group 1 was detected 1.2 and 2.2 times less often than among the Group 2 and control one ($17.4 \pm 7.9\%$ vs. $21.0 \pm 9.3\%$ and $38.8 \pm 7.0\%$; $p_{1-3} < 0.05$). Patients of the Group 1 were also 1.7 and 2.8 times less likely to had PTC compared to the Group 2 and control ($21.7 \pm 8.6\%$ vs. $36.8 \pm 11.1\%$ and $61.2 \pm 7.0\%$; $p_{1-3} < 0.05$).

It is important to note that among EPR TB bilateral lesions were found probably more often than unilateral ($65.2 \pm 9.9\%$ vs. $34.8 \pm 9.9\%$; $p < 0.05$). At the same time, children of the Group 2 ($57.9 \pm 11.3\%$ vs. $42.1 \pm 11.3\%$; $p > 0.05$) and control ($98.0 \pm 2.0\%$ vs. $2.0 \pm 2.0\%$; $p < 0.01$) group were more likely to show unilateral lesions. Bilateral localization was statistically more frequent among the Group 1 and the Group 2, compared to the control ($65.2 \pm 9.9\%$ and $42.1 \pm 11.3\%$ vs. $2.0 \pm 2.0\%$; $p_{1-3,2-3} < 0.01$) and unilateral – among control compared to the Group 1 and the Group 2 ($98.0 \pm 2.0\%$ vs. $34.8 \pm 9.9\%$ and $57.9 \pm 11.3\%$; all $p < 0.01$).

It was found out that among all children of the Group 1 the tuberculous process was in stages of progression. The infiltration and seeding phases were significantly more often observed among the Group 1 and the Group 2 compared to the control ($60.9 \pm 10.2\%$ and $54.1 \pm 10.2\%$ vs. $2.0 \pm 2.0\%$; all $p < 0.01$). At the same time, the infiltration phase was probably more often detected among the control group ($75.5 \pm 6.1\%$ vs. $21.7 \pm 8.6\%$ and $33.3 \pm 9.6\%$; all $p < 0.01$). It should be noted that the decay phase was 4 times more often observed among children of the Group 1 compared with the Group 2 and control group ($17.4 \pm 7.9\%$ vs. $4.2 \pm 4.1\%$ and $4.1 \pm 2.8\%$). Among $18.4 \pm 5.0\%$ of control cases and among $8.4 \pm 5.6\%$ of cases of the Group 2, the specific process was in the initial compaction phase.

When determining the type of resistance of the MTB to ATD (Fig. 4) it was found out that almost the half ($43.5 \pm 10.3\%$) of children among the Group 1 was found with the resistance to rifampicin (RifTB), among $30.4 \pm 9.6\%$ cases – the multiple drug resistance in the form of multidrug resistance TB (MDR-TB) and only two cases ($8.6 \pm 5.8\%$) had monoresistant TB. It is important to note that in $17.4 \pm 7.9\%$ of cases the risk of developing MDR-TB was diagnosed because these children were in the foci of MDR-TB infection.

In addition, RifTB among children was found significantly more often compared to the risk of MDR-TB ($43.5 \pm 10.3\%$ vs. $17.4 \pm 7.9\%$; $p < 0.05$) and mo-

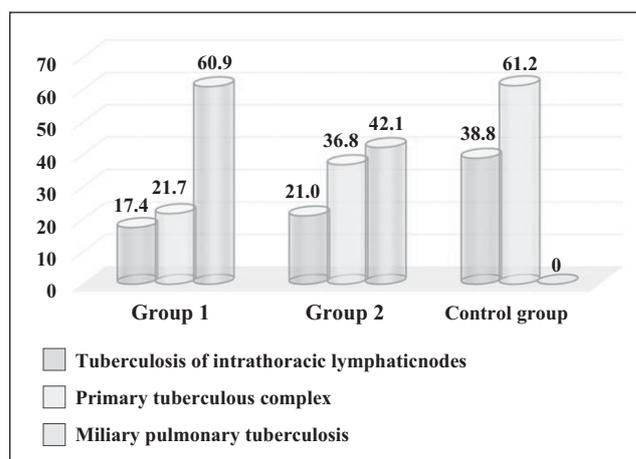


Fig. 3. The structure of the detected clinical forms of pulmonary tuberculosis among the researched groups (%)

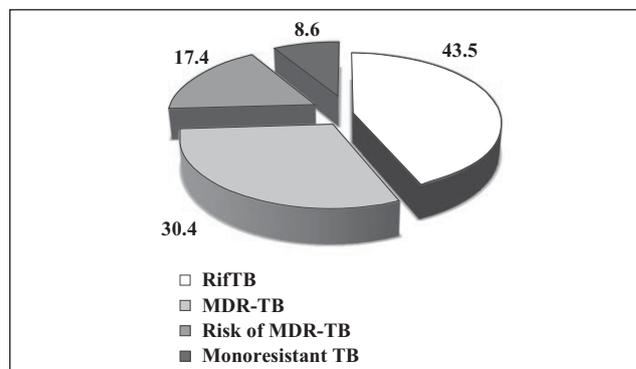


Fig. 4. Results of the detecting the drug resistance of MTB strains for anti-TB drugs among children of the main group (%)

noresistant TB ($43.5 \pm 10.3\%$ vs. $8.6 \pm 5.8\%$; $p < 0.01$).

The resistance profile of MDR-TB cases shown that in $17.4 \pm 7.9\%$ are resistance to the combination of HR (H-isoniazid, R-rifampicin), in $4.3 \pm 4.2\%$ – to the combination of HRS (S-streptomycin), in $8.6 \pm 5.8\%$ – to HRES (E-ethambutol), (all $p > 0.05$). Monoresistant TB was presented in one case ($4.3 \pm 4.2\%$) with resistance to H and Z (Z-pyrazinamide).

It is proved that one of the most important factors of TB is epidemiological, in particular the contact with a patient with TB. It was found that children of the Group 1 were in contact with bacterial excretors 1.4 and 1.8 times more often than children of the Group 2 and control group ($52.2 \pm 10.4\%$ vs. $37.5 \pm 9.9\%$ and $28.6 \pm 6.4\%$; all $p > 0.05$), (Table). At the same time, the Group 1 and the Group 2 were probably less likely to have contacts with a person with non-bacterial discharging compared to the control group ($4.3 \pm 4.2\%$ and $16.7 \pm 7.6\%$ vs. $51.0 \pm 7.1\%$; $p < 0.01$). It is important that almost half of the children of the Group 1 and the Group 2, the contact with a patient with TB was not established ($43.5 \pm 10.3\%$ and $45.8 \pm 10.2\%$, respectively).

Table

Distribution of researched groups according to the presence of contact with a patient with tuberculosis

Presence of contact	Researched groups	Group 1 (n=23)		Group 2 (n=24)		Control group (n=49)		p
		n	M±m, %	n	M±m, %	n	M±m, %	
Contact with bacterial excretor		12	52.2±10.4	9	37.5±9.9	14	28.6±6.4	all p>0.05
Contact with a person with non-bacterial discharging		1	4.3±4.2	4	16.7±7.6	25	51.0±7.1	p ₁₋₃ <0.01 p ₂₋₃ <0.01
Contact with a patient with tuberculosis was not established		10	43.5±10.3	11	45.8±10.2	10	20.4±5.8	p ₂₋₃ <0.05

When analyzing the resistance profile of the foci TB, it was found out that among the 12 children of the Group 1, only six (50.0%) had a contact with bacterial excretors with resistant forms of TB. In addition, these children had the contact with family members; in one case double contact was established (simultaneous contact with two bacterial excretors with resistant forms of TB). Almost complete coincidence of the resistance profiles of these children with theirs sources of infection was revealed. Thus, four bacterial excretors were diagnosed with MDR-TB/extended TB resistance, and the contacted children were diagnosed with the risk of MDR-TB, two people with discharging bacteria – RifTB, and also these children were diagnosed with rifampicin-resistant TB.

However, antiepidemic preventive measures have not been fully implemented. It was found that children of the Group 1 and the Group 2 were at the dispensary observation probably less often than among the control (34.8±9.9% vs. 61.2±7.0%; p<0.05; 25.0±8.8% vs. 61.2±7.0%; p<0.01). At the same time, only two children from the Group 1 and the Group 2 and three children of control one received chemoprophylaxis.

Scientists from around the world point to the lack of attention to the study of childhood TB. In the analysis of scientometric databases, we found isolated literature sources, which present the data on the resistance of MTB strains in children [9]. The vast majority of studies focuses on adults [6,7,8], which is associated with difficulties in diagnosing a specific process in children, rare cases of bacterial excretion, and a variety of clinical manifestations of the disease.

In the 12-year retrospective study M.B. Stosic et al. [14] described the trend of TB associated with risk factors among children and adolescents in Serbia. The researchers report that among all 596 children and adolescents, 305 (51.2%) cases were bacteriologically confirmed, 60% of which (n=284) were diagnosed with PTB and 17.1%

(n=21) with extrapulmonary TB. At the same time, MDR-TB was recorded in only 3 out of 225 cases (37.8%) covered by the test for sensitivity to ATD. In our study, the attention is focused on the most difficult to diagnosing extrapulmonary forms of TB with basic clinical and microbiological data.

According to O.I. Bielogortseva et al., the structure of clinical forms of TB among children in Ukraine has shifted towards severe and widespread, the percentage of bacterial excretors has increased from 11.7% to 27.8% (p<0.05) [1]. The authors also noted a gradual increase in the share of patients with chemoresistant TB, so in the general group of children (under 17 years) the cases of the risk of MDR-TB (46.4%) prevailed, in the second place – MDR-TB (30.4%). Our study showed that in 43.5±10.3% of children with extrapulmonary lesions RifTB was found, in the same amount (17.4±7.9%) – MDR-TB and risk of MDR-TB. We described the resistance profile of MTB strains to ATD, which was observed among the majority of children with the resistance to the combination of HR, which coincides with the data of other researchers [11].

M.I. Sakhelashvili et al. conducted a study of clinical and microbiological parameters in children and adolescents with pulmonary specific process, who were from MDR-TB foci [11]. The data of our work and M.I. Sakhelashvili et al. indicate the almost complete coincidence of the resistance profile of the identified children with the resistance profiles of the bacterial excretors, who the sick children were in contact with. It should be noted that in determining the resistance of the MTB to ATD were revealed the combinations that included streptomycin. This drug is no longer included in the TB treatment regimen, so it is possible to think of undetected adult patients with chronic long-term course of the process, as in 43.5±10.3% of children the source of TB infection was not identified and among 52.2±10.4% of children who came into contact with bacterial excretors, only half of the

bacterial excretors had resistant TB. In addition, only a third of children in contact with bacterial excretors were registered at the dispensary, and only in isolated cases received chemoprophylaxis. In order to prevent the development of an extrapulmonary resistant specific process, it is necessary to improve TB prevention measures among the most vulnerable segments of the population.

Conclusions

Extrapulmonary specific process with the resistance of the MTB was significantly more often diagnosed at the age under 3 years than extrapulmonary sensitive TB (78.3% vs. 45.8%; $p < 0.05$). The same trend was observed among children under 1 year of age who constituted more than a half in the Group 1 (56.5% vs. 20.8%; $p < 0.05$). At the same time, significantly less extrapulmonary resistant TB was observed among children aged 4–7 years old (4.3% vs. 29.2%; $p < 0.05$).

It was found that children with extrapulmonary resistant TB were significantly more likely to live in rural areas than in urban areas (69.6% vs. 30.4%; $p < 0.05$) and compared to extrapulmonary sensitive TB were more often from families with less than 2 children (78.3% vs. 16.7%; $p < 0.01$).

Children with extrapulmonary resistant TB were 2.3 times more likely diagnosed with meningeal and CNS TB, than those with extrapulmonary sensitive TB, and 2.5 times less likely to have bone and joint TB. In addition, only in this group, intestinal TB was detected in two cases (8.7%) and at the same time no case of eye and skin TB was

detected, in contrast to extrapulmonary sensitive TB (0 vs. 4.2% in both cases).

Miliary lung damage was found 1.5 times more often among children with extrapulmonary resistant TB than extrapulmonary sensitive TB (60.9% vs. 42.1%). Bilateral lesions also predominated among this group (65.2%), while among patients with extrapulmonary sensitive TB – unilateral (57.9%).

Among children of the Group 1 RifTB was found significantly more often than the risk of MDR-TB and mono-resistant TB (43.5% vs. 17.4% and 8.6%; $p_{1-2} < 0.05$; $p_{1-3} < 0.01$). The resistance profile of MDR-TB showed that 17.4% were resistant to the combination of HR, 8.6% – to HRES, 4.3% – to HRS.

Almost the half of children with extrapulmonary resistant TB had no contact with a patient with TB (43.5%). At the same time, only the third of children who came into contact with bacterial excretor were under dispensary observation (34.8% vs. 61.2% in control; $p < 0.05$) and only 8.6% of children received chemoprophylaxis.

The results prove the importance of work to further improvement of measures to detection, diagnosing, treatment and TB prevention not only among children, but also among adults. As an increase in the incidence of adults with chemoresistant TB, and therefore children, is predicted, because children are an indicator of the prevalence of TB in the population and their incidence depends on the incidence of adults.

No conflict of interests was declared by the authors.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bielogortseva OI, Sukhanova LA, Shekhter IE, Dotsenko YA, Kolisnyk NS, Kirilova TV, Shatunova VA. (2019). Prevalence of multidrug-resistant tuberculosis in children in Ukraine in the context of the overall incidence of tuberculosis. *Ukrainian Pulmonology Journal*. 1: 15–20. [Білогорцева ОІ, Суханова ЛА, Шехтер ІЕ, Доценко ЯІ, Колісник НС, Кирилова ТВ, Шатунова ВА. (2019). Розповсюдженість мультирезистентного туберкульозу у дітей в Україні в контексті загальної захворюваності на туберкульоз. *Український пульмонологічний журнал*. 1 (додаток): 15–20].
2. Bondarenko AV, Volokha AP, Palatna LO, Kaminska TM et al. (2022). The course of COVID-19 in hospitalized children. *Modern pediatrics. Ukraine*. 5 (125): 12–18. [Бондаренко АВ, Волоха АП, Палатна ЛО, Камінська ТМ та інш. (2022). Перебіг COVID-19 у госпіталізованих дітей. *Сучасна педіатрія. Україна*. 5 (125): 12–18].
3. Chu P, Chang Y, Zhang X, Han S, Jin Y et al. (2022). Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis among pediatric inpatients in mainland China: a descriptive, multicenter study. *Emerg Microbes Infect.* 11 (1): 1090–1102.
4. Feshchenko YU, Todoriko LD, Kuzhko MM, Humeniuk MI. (2018). Pathomorphosis of tuberculosis — the realities of today, chemoresistance as a sign of progression. *Ukrainian Pulmonology Journal*. 2: 6–10. [Фещенко ЮІ, Тодоріко ЛД, Кужко ММ, Гуменюк МІ. (2018). Патоморфоз туберкульозу — реалії сьогодення, хіміорезистентність як ознака прогресування. *Український пульмонологічний журнал*. 2: 6–10].
5. Haque M, Abdullah-al-maruf M, Baki AA, Motiur Rahman AZM et al. (2020). Pattern of childhood tuberculosis in the Outpatient department of a Tertiary level hospital in Dhaka city. *Int J of Infect Dis and Ther.* 5 (2): 23–28.
6. Kang W, Yu J, Du J, Yang S, Chen H, Liu J et al. (2020). The epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in China: A large-scale multi-center observational study. *PLoS One*. 15 (8): e0237753.
7. Klymnyuk SI, Hryshchuk LA, Vynnychuk MO, Boiko TV, Smachylo IV, Lykhatska GV, Smachylo II. (2020). Diagnostic chemoresistant mycobacterium tuberculosis in the ternopil region of Ukraine. *Wiad Lek.* 73 (5): 959–962.

8. Lesnic E, Niguleanu A, Ustian A, Todoriko L. (2017). Impact of drug resistance on the tuberculosis treatment outcome. *Actual Infectology*. 5 (2): 78–84.
9. Piskur ZI, Pylypiv L, Shvets O, Sakhelashvili M, Kostyk O, Sakhelashvili-Bil O. (2022). Peculiarities of the detection and course of the pediatric extrapulmonary tuberculosis taking into account drug resistance. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 35 (3): 123–128.
10. Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. (2020). Analytical and statistical reference book “Tuberculosis in Ukraine”. Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine: 92. [Центр громадського здоров'я МОЗ України. (2020). Аналітико-статистичний довідник «Туберкульоз в Україні». Центр громадського здоров'я МОЗ України: 92]. URL: https://www.phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB_surveillance_statistical-information_2020_dovidnyk.pdf.
11. Sakhelashvili M, Kostyk O, Sakhelashvili-Bil O, Piskur Z. (2021). Features of the resistant forms of a specific process among children and teenagers from the multidrug-resistant tuberculosis infection foci: clinical picture and diagnostics. *Georgian medical news*. 11 (320): 70–77.
12. Sakhelashvili-Bil OI, Platonova IL. (2019). Aspects of systemic immunity in adolescents with sensitive and multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. Collection: *Current issues of preventive medicine*. 1 (17): 141–147. [Сахелашвілі–Біль ОІ, Платонова ІЛ. (2019). Аспекти системного імунітету у дітей підліткового віку хворих на чутливий та мультирезистентний туберкульоз легень. Збірник: Актуальні проблеми профілактичної медицини. 1 (17): 141–147].
13. Sousa GJB, Silva JCO, Queiroz TV, Bravo LG, Brito GCB, Pereira AS, Pereira MLD, Santos LKXD. (2019). Clinical and epidemiological features of tuberculosis in children and adolescents. *Rev Bras Enferm*. 72 (5): 1271–1278.
14. Stosic MB, Sagic L, Simic D, Jovanovic V, Rakic V, Adzic Vukicevic T. (2021). Tuberculosis and associated risk factors among children and adolescent population in Serbia: 12 year's retrospective study. *J Infect Dev Ctries*. 15 (6): 818–825.
15. The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. (2019). Management of multidrug-resistant tuberculosis in children: a field guide. Fourth edition. Sentinel: 71.
16. World Health Organization. (2014). Global tuberculosis report. Geneva: WHO: 154. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/137094>.
17. World Health Organization. (2021). Global tuberculosis report. Geneva: WHO: 25. URL: <https://www.who.int/publications/digital/global-tuberculosis-report-2021>.
18. World Health Organization. (2022). Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB)/WHO. Geneva: World Health Organization: 6. URL: <https://www.who.int/publications/item/WHO-UCN-TB-2022-2>.

Відомості про авторів:

Піскур Зоряна Іванівна — к.мед.н., доц. каф. фізіотерапії і пульмонології Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69; тел.: +38 (032) 275-76-32. <https://orcid.org/0000-0001-9920-2291>.

Пилипів Леся Ігорівна — к.мед.н., асистент каф. внутрішньої медицини № 2 Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69; тел.: +38 (032) 275-76-32. <https://orcid.org/0000-0003-1143-1626>.

Швець Ольга Миколаївна — к.мед.н., асистент каф. фізіотерапії та пульмонології Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, просп. Науки, 4; тел.: +38 (057) 707-73-80. <https://orcid.org/0000-0002-8371-8258>.

Костик Ольга Петрівна — д.мед.н., проф., зав. каф. фізіотерапії і пульмонології Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69; тел.: +38 (032) 275-76-32. <https://orcid.org/0000-0001-5606-7931>.

Сахелашвілі Манана Іванівна — д.мед.н., проф. каф. фізіотерапії і пульмонології Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69; тел.: +38 (032) 275-76-32. <https://orcid.org/0000-0002-2503-5440>.

Стаття надійшла до редакції 15.07.2022 р., прийнята до друку 20.10.2022 р.

УДК 616.34-008.6:612.015.1:577.21]-053.2

**М.О. Семен¹, О.Л. Личковська¹, І.Є. Шиманська²,
В.Д. Семен³, Г.В. Макух²**

Висока частота гомозиготного генотипу 472AA COMT (Val158) гена катехол-О-метилтрансферази (COMT) у дітей із синдромом подразненого кишечника

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

²ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів

³КНП ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ», м. Львів, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 6(126): 23-29. doi 10.15574/SP.2022.126.23

For citation: Semen MO, Lychkovska OL, Shymanska IE, Semen VD, Makukh HV. (2022). High frequency of the 472AA COMT (Val158) homozygous genotype of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene in children with irritable bowel syndrome. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(126): 23-29. doi 10.15574/SP.2022.126.23.

З позицій біопсихосоціальної моделі медицини, формування синдрому подразненого кишечника (СПК) відбувається в результаті взаємодії біологічних, психоемоційних і психосоціальних факторів, внесок яких у виникнення різних варіантів цього розладу, зокрема в дітей, досліджений недостатньо. Вагому роль у патогенезі СПК у дітей відіграють психоемоційні фактори, пов'язані не лише з впливом навколишнього середовища, але й з особливостями метаболізму катехоламінів, зокрема, з функціональною активністю катехол-О-метилтрансферази (COMT).

Мета — визначити роль поліморфізму гена COMT Val158Met у формуванні СПК у дітей; виявити асоціації між генотипом і клінічним варіантом розладу та характером провокуючого фактора.

Матеріали та методи. Матеріалом для молекулярно-генетичного дослідження були зразки ДНК, отримані з ядерних клітин венозної крові 54 пацієнтів віком 6–12 років із діагностованим СПК. У 48 практично здорових дітей аналогічного віку зразки ДНК виділяли з клітин букального епітелію. Проводили молекулярно-генетичне дослідження однострипкованого поліморфізму rs4680 гена COMT методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів. Для статистичного аналізу використовували програми «Microsoft Excel 2016» та «GraphPad Prism 5».

Результати. Відмічалися істотні відмінності в розподілі генотипів локусу 472G>A (Val158Met) гена COMT в дітей із СПК та в групі контролю. Зокрема, гетерозигота 472GA значно частіше визначалася в групі практично здорових дітей, що узгоджується з даними літератури про її протективний характер. Натомість у пацієнтів із СПК була вищою частота гомозиготних генотипів 472GG та 472AA, які асоціюються зі зміною функціональної активності COMT і обидва можуть бути факторами ризику у виникненні СПК ($p \leq 0,0001$).

Висновки. У дітей зі стрес-асоційованим СПК частіше визначався гомозиготний генотип 472AA COMT, пов'язаний з розладами больової чутливості, а також порушеннями когнітивних функцій та емоційної сфери. Вища частота гетерозигот 472GA COMT серед дітей з постінфекційним СПК та СПК, асоційованим із антибактеріальною терапією, вказує на менш вагомий роль психоемоційного компонента та порушення ноцицепції у виникненні даного розладу ($p=0,03$).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, синдром подразненого кишечника, біопсихосоціальна модель, ген катехол-О-метилтрансферази, COMT, алейний поліморфізм.

High frequency of the 472AA COMT (Val158) homozygous genotype of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene in children with irritable bowel syndrome

M.O. Semen¹, O.L. Lychkovska¹, I.E. Shymanska², V.D. Semen³, H.V. Makukh²

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

²Institute of Hereditary Pathology of the NAMS of Ukraine, Lviv

³Lviv Regional Children's Clinical Hospital «OHMATDYT», Ukraine

Following the biopsychosocial model of medicine, the pathophysiological basis of irritable bowel syndrome (IBS) is a combination of biological, psychoemotional, and psychosocial factors, the contribution of each of them to the development of this disorder remains unclear. Psychoemotional factors, which are involved in the pathogenesis of IBS, are caused not only by the environment but also by the metabolism of catecholamines, particularly by the functional activity of catechol-O-methyltransferase (COMT).

Purpose — to determine the role of Val158Met COMT polymorphism in development of IBS in children; to identify associations between genotype and clinical variant of the disorder and the nature of the provoking factor.

Materials and methods. The material for the molecular genetic study were DNA samples obtained from nuclear cells of venous blood of 54 patients aged 6–12 years with diagnosed IBS. In 48 practically healthy children of the same age DNA samples were isolated from buccal epithelial cells. Molecular genetic study of single nucleotide polymorphism rs4680 of COMT gene was performed by polymerase chain reaction followed by analysis of restriction fragment length polymorphism. Microsoft Excel 2016 and GraphPad Prism 5 software were used for statistical analysis.

Results. We have revealed significant differences in the distribution of Val158Met COMT genotypes in children with IBS in comparison with the control group. There was established that the 472GA COMT is more prevalent in healthy children and has a protective role in the development of IBS. In contrast, homozygous genotypes 472GG and 472AA, which are associated with changes in functional activity of enzyme COMT, may be considered as the risk factors for IBS ($p < 0.0001$).

Conclusions. Genotype 472AA COMT was mostly detected in children with stress-associated IBS, which is more related to dysnociception, disorders of cognition, and emotional disturbances. The higher prevalence of 472GA COMT heterozygotes among children with postinfectious IBS and IBS associated with antibiotic therapy indicates a less important role for the psychoemotional component and nociceptive disorders in the onset of this disorder ($p=0.03$).

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: irritable bowel syndrome, children, biopsychosocial model, catechol-O-methyltransferase gene, COMT, allelic polymorphism.

Вступ

Синдром подразненого кишечника (СПК) — це хронічний функціональний гастроінтестинальний розлад, для якого характерними є абдомінальний біль або дискомфорт у поєднанні з порушенням частоти і/або консистенції випорожнень [1,9]. Традиційно СПК класифікують залежно від домінуючого типу випорожнень: СПК з переважанням закріпів (СПК-С), з переважанням проносів (СПК-Д), змішаний тип (СПК-М) та неклассифікований варіант (СПК-У) [9]. Поширеність цієї патології серед дитячого населення становить 3,5–22,6% і значно варіює залежно від регіону та етнічної групи [1]. В Україні властиві СПК скарги висловлюють близько 14% учнів середніх шкіл і понад 50% дітей з рецидивним абдомінальним больовим синдромом [12]. З позицій біопсихосоціальної моделі функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГІР) [14] очевидно, що основою виникнення СПК є взаємодія біологічних, психоемоційних і психосоціальних факторів, які призводять до порушення функціонування осі «кишечник — центральна нервова система» [8]. Доведено роль вісцеральної гіперчутливості, змін у мікробіомі, імуноопосередкованих механізмів, автономної дисфункції, психологічного дистресу, порушення моторної, секреторної та бар'єрної функції кишечника, проте чіткі патогенетичні механізми формування СПК досі не з'ясовані [1]. Вагомим фактором ризику у виникненні СПК є генетична схильність, зокрема, відомо, що близько 33% пацієнтів повідомляють про сімейний характер розладу [10]. Тому предметом багатьох досліджень є пошук маркерів генетичної схильності до розвитку ФГІР, зокрема, вивчення поліморфізму генів, що відповідають за метаболізм серотоніну (ген серотонінового транспортера (SERT), SLC6A4, 5HT2A, 5HT3A, 5HT3E); прозапальних цитокінів (ген фактора некрозу пухлин (TNF-альфа), ген трансформуючого фактора росту бета (TGF-β1), ген інтерлейкіну-10) та інших [2,7]. Перспективним напрямом наукових досліджень є дослідження поліморфізму гена катехол-О-метилтрансферази (COMT), який локалізується на короткому плечі 22-ї хромосоми і відповідає за синтез однойменного ферменту [5].

Катехол-О-метилтрансфераза відіграє ключову роль у катаболізмі катехоламінів (дофаміну, норадреналіну та адреналіну) [6]. Функціональний однонуклеотидний поліморфізм гена COMT Val158Met (rs4680) викликає заміну амінокислоти валіну (Val) на метіонін (Met) у позиції 158 і відповідальний за зміну функціональної активності ферменту [6,11]. Генотип Val/Val проявляється у 3–4 рази вищою ферментативною активністю COMT порівняно з Met/Met, натомість генотип Val/Met забезпечує її проміжну активність [6]. Наслідком низької концентрації COMT є підвищення рівня дофаміну та інших катехоламінів, що маніфестує хронічною активацією дофамінергічних нейронів і, своєю чергою, призводить до недостатності ендогенних антиноцицептивних систем [17]. Натомість, протилежна картина є притаманною для високої функціональної активності COMT.

Доведено, що цей поліморфізм корелює з порушеннями когнітивних і сенсорних функцій, пам'яті, ноцицепції, емоційними та поведінковими розладами, підтверджувальним упередженням (confirmation bias) [3]. На базі ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» проведено визначення поліморфізму гена COMT у дітей із непереборним страхом перед стоматологічними втручаннями [13]. Однак таких досліджень у дітей із ФГІР, зокрема СПК, у літературі нами не знайдено. Оскільки у виникненні СПК важлива роль належить як і вісцеральній гіперчутливості та порушенню ноцицепції, так і психоемоційному дистресу, дослідження поліморфізму гена COMT Val158Met є важливим для уточнення патофізіологічних особливостей розладу. У літературі нами знайдено лише декілька подібних досліджень, із яких жодне не проведено в дітей. Р. Karling та співавт. виявлено зв'язок між генотипом Val/Val і СПК, особливо з СПК-Д, а також встановлено протективний характер гетерозиготи (Val/Met) у дорослих пацієнтів [6]. В іншому дослідженні, проведеному J.K. Zubieta та співавт., пацієнти з нижчою активністю COMT (генотип Met/Met) відзначали більшу інтенсивність больового синдрому, а також гірший психоемоційний стан [17]. С.І. Han та співавт. визначено, що пацієнти з СПК, які мають хоча б один

Val-алель, краще відповідають на когнітивно-поведінкову терапію і демонструють швидшу динаміку в лікуванні, ніж хворі з генотипом Met/Met [4]. Зважаючи на недостатню кількість даних у літературі, ми вважаємо вивчення поліморфізму гена СОМТ у дітей із СПК перспективним напрямом наукового пошуку.

Мета дослідження — визначити роль поліморфізму гена СОМТ Val158Met у формуванні СПК у дітей; виявити асоціації між генотипом і клінічним варіантом розладу та характером провокуючого фактора.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням перебували 54 дитини — пацієнти Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ» з діагнозом СПК, встановленим відповідно до Римських критеріїв IV [9], віком 6–12 років, серед них було 28 (51,85%) хлопчиків і 26 (48,15%) дівчаток. У 24 (44,5%) дітей діагностували СПК-С, у 12 (22,2%) — СПК-D, а у 18 (33,3%) — СПК-M. Обстеження дітей включало клініко-анамнестичну оцінку їхнього стану, загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові та ультразвукове дослідження внутрішніх органів, копрологічне дослідження калу, виключення гельмінтозів, посів калу, визначення рівня фекального кальпротектину, скринінг целіакії (за показами). За наявності хоча б одного з «тривожних» симптомів дитину вилучали з групи дослідження та проводили колоноскопію з біопсією слизової оболонки товстої кишки. До участі в дослідженні залучали пацієнтів без супутньої патології. До контрольної групи увійшли 48 дітей віком 6–12 років (45,8% хлопчиків і 54,2% дівчаток) — пацієнти травматологічного відділу Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ», у яких не виявили жодної соматичної (крім нетяжкої травми) патології. Клінічне обстеження та аналіз історій розвитку дитини (форма 112) підтвердили відсутність у них хронічних захворювань. Діти з обох груп постійно від народження проживали на території міста Львова або Львівської області, тобто на території Карпатської гено-географічної зони.

Дослідження виконали відповідно до принципів Гельсінської декларації. Батьки пацієнтів підписали інформовані згоди щодо участі в дослідженні, схваленому комісією з питань етики наукових досліджень Львівського національного медичного університету

імені Данила Галицького (протокол № 7 від 26.10.2020).

Молекулярно-генетичні методи. Матеріалом для молекулярно-генетичних дослідження були зразки ДНК, отримані з ядерних клітин венозної крові 54 дітей із діагностованим СПК віком 6–12 років. У 48 дітей контрольної групи зразки ДНК виділяли з клітин букального епітелію. Виділення та очищення геномної ДНК з лейкоцитів периферійної крові виконували методом висолювання. Використовували суміш dDNTp, термостійку DreamTaq Green ДНК полімерази, олігонуклеотиди та ендонуклеазу рестрикції («ThermoFisher scientific», США).

Ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro* проводили, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Специфічність ПЛР-продуктів визначали послідовністю специфічних праймерів (5'-GAGGCTCATCACCATCGAGATC-3' та 5'-CTGACAACGGGTTCAGGAATGCA-3'), температурою відпалу та складом реакційного буфера. Проводили молекулярно-генетичне дослідження поліморфного локусу Val158Met гена СОМТ (номер поліморфізму в базі даних NCBI – rs4860), заміна валіна в позиції 158 на метіонін — Val158Met, на рівні ДНК с.472G>A. У результаті обробки продукту ПЛР величиною 108 пар нуклеотидів (п.н.) ендонуклеазою рестрикції NlaIII на електрофореграмі візуалізуються фрагменти величиною 108 п.н. при генотипі СОМТ 472GG; у разі гетерозиготного генотипу 472GA — 108 п.н., 72 п.н. та 36 п.н.; у разі гомозиготи 472AA — 72 п.н. та 36 п.н., відповідно. Аналіз ампліфікованих продуктів і фрагментів рестрикції проводили у 2-відсотковому агарозному гелі, який містив бромистий етидій. Отримані сигнали порівнювали з маркерами довжин і на основі цього детектували розміри отриманих фрагментів. Дослідження проводили в лабораторії генетичних досліджень ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (директор — професор, д.мед.н. Гнатейко О.З.).

Статистичні методи. Статистичну обробку отриманої інформації проводили за допомогою програмного забезпечення «Microsoft Excel 2016» та «GraphPad Prism 5» загальноприйнятими методами математичної статистики. Кількісні змінні представлені за допомогою середнього значення і стандартного відхилення. Якісні змінні відображені за допомогою відсотків. Нормальність розподілу змінних визначали

Таблиця 1

Характеристика обстежених пацієнтів із синдромом подразненого кишечника, Mean±SD

Ознака	Основна група (n=54)	Контрольна група (n=48)
Хлопчики, абс. (%)	28 (51,85)	22 (45,8)
Дівчатка, абс. (%)	26 (48,15)	26 (54,2)
Вік (років), mean±SD	8,2±1,9	9,0±1,6
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м ²	16,2±2,0	17,3±2,2
Клінічний варіант СПК, абс. (%):		
– СПК-С	24 (44,5)	–
– СПК-D	12 (22,2)	–
– СПК-M	18 (33,3)	–
Середня тривалість СПК, роки	2,2±1,1	–
Дебют захворювання, абс. (%):		
– стрес	25 (46,3)	–
– після кишкової інфекції	19 (35,2)	–
– після антибіотикотерапії	10 (18,5)	–

Таблиця 2

Розподіл генотипів поліморфного локусу Val158Met гена катехол-О-метилтрансферази в основній та контрольній групах

Генотип COMT	Основна група (n=54), %	Контрольна група (n=48), %	χ ²	p	OR	
					значення	95% CI
472GG	27,8	22,9	31,71	<0,0001*	1,302	0,69–2,47
472GA	37,0	70,8			0,239	0,13–0,43
472AA	35,2	6,3			8,436	3,36–21,2

Примітки: n — кількість осіб, P — значущість відмінностей у розподілі генотипів між контрольною і дослідною групами, * — статистично вірогідне значення, OR (odds ratio) — коефіцієнт відношення шансів.

за тестом Шапіро—Уїлка. Частоти мутацій генів розраховували з використанням контингентних таблиць 2×2 обчисленням критеріїв Пірсона χ². Величину p<0,05 вважали статистично вірогідною.

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінюючи анамнез, виявлено, що провокуючим фактором дебюту СПК у 25 (46,3%) па-

цієнтів був стрес, у 19 (35,2%) — перенесена кишкова інфекція, у 10 (18,5%) — призначення антибактеріальної терапії. Перенесений стрес батьки пацієнтів асоціювали переважно з конфліктами в школі, зокрема, з однолітками та педагогами, проблемами в родині, соціально-економічними питаннями. Середня тривалість діагностованого СПК становила 2,2±1,1 року. Основні показники, що характеризують групи пацієнтів, наведено в таблиці 1.

За допомогою молекулярно-генетичного аналізу встановлено генотип щодо поліморфного локусу Val158Met гена COMT у 54 пацієнтів із СПК та в 48 умовно здорових дітей. На рівні ДНК нуклеотид гуанін у положенні 472 (алель 472G) відповідає амінокислоті валіну (Val) у положенні 158 COMT. Виникнення мутації призводить до заміни гуаніну на аденін — алель 472A, що у структурі білка означає заміну амінокислоти валіну на метіонін (Met). У таблиці 2 наведено отримані результати молекулярно-генетичного аналізу локусу 472G>A гена COMT у пацієнтів з основної та контрольної груп.

За отриманими даними (табл. 2, рис.) встановлено достовірні відмінності в розподілі генотипів поліморфного локусу Val158Met гена COMT у дітей основної та контрольної груп (p<0,0001). Звертає на себе увагу те, що в прак-

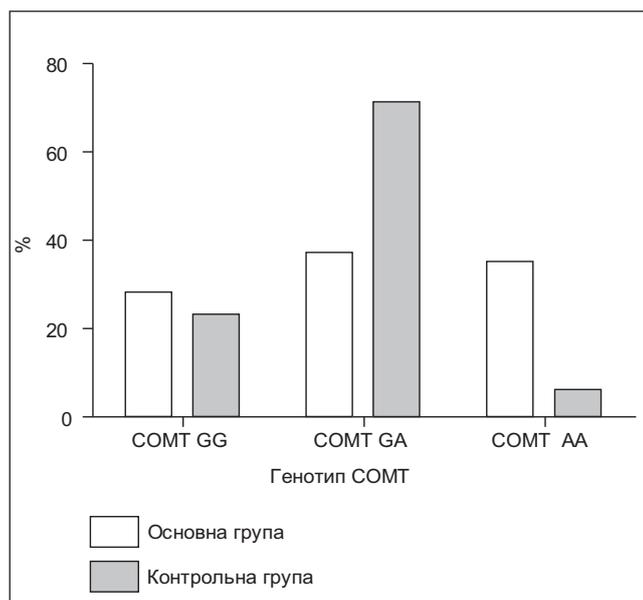


Рис. Розподіл генотипів поліморфного локусу Val158Met гена катехол-О-метилтрансферази в дітей із синдромом подразненого кишечника порівняно з контролем (χ²=31,71, p<0,0001)

Таблиця 3

Частота алелів поліморфного локусу Val158Met гена катехол-О-метилтрансферази в основній та контрольних групах

Алель гена COMT	Частота, %		χ^2	p	OR	
	основна група, n=54	контрольна група, n=48			значення	95% CI
472G	46,3	58,3	2,86	0,09	0,62	0,35-1,0
472A	53,7	41,7			1,62	0,93-2,83

Примітки: n — кількість осіб, P — значущість відмінностей між контрольною і дослідною групами, OR (odds ratio) — коефіцієнт відношення шансів.

Таблиця 4

Розподіл генотипів локусу 472G>A (Val158Met) гена COMT залежно від клінічного варіанта синдрому подразненого кишечника, абс. (%)

Генотип COMT	СПК-С, n=24	СПК-D, n=12	СПК-М, n=18
472GG	5 (20,8)	5 (41,7)	5 (27,9)
472GA	11 (45,8)	5 (41,7)	4 (22,1)
472AA	8 (33,4)	2 (16,6)	9 (50,0)

$\chi^2=34,1; P<0,0001$

Примітки: n — кількість осіб, P — значущість відмінностей між групами пацієнтів.

тично здорових дітей виявлено майже у 2 рази вищий рівень поширеності гетерозиготного генотипу (472GA) порівняно з основною групою (рис., табл. 2). Цей результат узгоджується з даними літератури, зокрема, P. Karling та співавт. також довели протективний характер гетерозиготи у виникненні СПК у пацієнтів як чоловічої, так і жіночої статі [6]. Також у дітей із СПК значно частіше визначали генотип COMT 472AA (Met/Met), тобто наявність низькофункціонального алелю гена в гомозиготному стані (35% проти 6%; χ^2 31,71; $p<0,0001$). У дослідженні, проведеному серед дорослих китайців із СПК, також частіше визначали генотип 472AA, ніж у групі контролю, особливо в пацієнтів із СПК-D [15]. Цей генотип асоціюється з порушенням ноцицепції, а також із розладами когнітивних функцій (гнозису, уваги, соціального інтелекту) та емоційної сфери (виникнення тривожності, емоційної лабільності, надмірної збудливості), що, своєю чергою, відіграє вагомий роль у патогенезі виникнення СПК [16]. Поширеність генотипу COMT 472GG (Val/Val) найменше відрізнялася поміж досліджуваними групами (28% проти 23%; χ^2 31,71; $p<0,0001$). Натомість P. Karling та співавт. виявили зв'язок між генотипом Val/Val та СПК, особливо при варіанті СПК-D [6].

Нами виявлено достовірну різницю в розподілі генотипів поліморфного локусу Val158Met гена COMT у дітей з діагностованим СПК порівняно з групою контролю, що є підставою для проведення дослідження частот

алелів в аналізованих вибірках. У таблиці 3 наведено показники частоти алелів локусу Val158Met гена COMT у дітей основної та контрольної груп.

За даними таблиці 3, частота алелів нормального G і низькофункціонального A локусу Val158Met гена COMT не суттєво відрізнялася в обох досліджуваних групах, відмічалася лише тенденція до переважання алелю 472G в групі контролю (46% проти 58%; χ^2 2,86; $p=0,09$). Власне відмінності в результатах між розподілом генотипів і частотою алелів локусу Val158Met гена COMT можна пояснити високою частотою гетерозиготного носійства алеля A серед дітей контрольної групи. У 73% практично здорових дітей визначено генотип COMT 472GA, який, як зазначалося, має протективний ефект щодо виникнення не лише СПК, але й порушень психоемоційної сфери, що часто супроводжують ФГПР (OR=0,24; 95% CI: 0,13–0,43).

У таблиці 4 наведено розподіл генотипів локусу 472G>A (Val158Met) гена COMT залежно від клінічного типу СПК.

У групі дітей із закрепамі виявлено переважання гетерозиготного варіанта гена COMT. Натомість у пацієнтів із проносами поширеність генотипу 472GA була аналогічною з гомозиготним 472GG. Цей результат підтверджується дослідженням P. Karling та співавт., які виявили зв'язок між генотипом Val/Val і СПК, особливо з СПК-D [6]. Цікаво, що під час аналізу групи з чергуванням закрепів і проносів у половини

Таблиця 5

Розподіл генотипів локусу 472G>A (Val158Met) гена катехол-О-метилтрансферази залежно від характеру прововуючого фактора у виникненні синдрому подразненого кишечника, абс. (%)

Генотип COMT	Постінфекційний СПК та СПК після антибактеріальної терапії, n=29	Стрес-асоційований СПК, n=25
472GG	5 (20,8)	6 (24)
472GA	11 (45,8)	7 (28)
472AA	8 (33,4)	12 (48)
$\chi^2=7,4; P=0,03$		

Примітки: n — кількість осіб, P — значущість відмінностей між групами пацієнтів.

дітей виявлено гомозиготний генотип 472AA. Це, на нашу думку, може означати, що саме за такого клінічного варіанта СПК найбільшу роль відіграє порушення функції ендогенних антиноцицептивних систем і залучення психоемоційного дистресу.

Цікаві результати, на наш погляд, показав розподіл генотипів локусу 472G>A (Val158Met) гена COMT залежно від характеру прововуючого фактора у виникненні СПК, аналогів якому в літературі не знайдено. Усіх пацієнтів поділено на дві групи залежно від прововуючого фактора в дебюті розладу. Основою для встановлення стрес-асоційованого СПК, за даними анамнезу, були психоемоційні переживання, здебільшого у зв'язку з проблемами в сім'ї та/або в школі. Натомість постінфекційний СПК діагностовано за наявності перенесених гострих кишкових інфекцій, а також до цієї групи додано СПК після антибактеріальної терапії, що пов'язувалися батьками з появою або посиленням клінічних симптомів. Аналіз отриманих даних показав, що майже в половині дітей зі стрес-індукованим СПК виявлено гомозиготний генотип 472AA, що, як відомо, асоціюється з порушеннями ноцицепції та психоемоційної сфери. На противагу, у групі пацієнтів із постінфекційним СПК та з СПК після перенесеної антибактеріальної терапії виявлено інший характер розподілу генотипів локусу 472G>A (Val158Met) гена COMT: істотно більшу частку гетерозигот 472GA та меншу кількість гомозигот 472AA (46% проти 28%; $\chi^2=7,4$ $p=0,03$). Це може вказувати на менший ступінь залучення психоемоційних факторів і порушень больової чутливості в патогенезі виникнення саме постінфекційного СПК (табл. 5).

Підсумовуючи, нами виявлено істотні відмінності в розподілі генотипів локусу 472G>A (Val158Met) гена COMT у дітей із СПК та в групі контролю. Зокрема, гетерозигота 472GA значно частіше виявлялась у групі практично здорових дітей, що узгоджується з даними лі-

тератури про її протективний характер [4,6]. Натомість у пацієнтів була вищою частота гомозиготних генотипів 472GG і 472AA, які асоціюються зі зміною функціональної активності COMT і обидва можуть бути факторами ризику у виникненні СПК. Висока функціональна активність COMT (генотип GG) проявляється дефіцитом дофаміну і, як наслідок, підвищеною активністю ендогенних антиноцицептивних систем організму [17]. На противагу, у результаті низької концентрації COMT (генотип AA) зростає рівень дофаміну та інших катехоламінів, що, своєю чергою, призводить до зниження функціональної активності антиноцицептивних нейропептидів [17]. З позицій біопсихосоціальної моделі ФГПР, патофізіологічною основою їхнього виникнення є взаємодія низки індивідуальних біологічних, психоемоційних і психосоціальних факторів [14]. За нашими результатами, у пацієнтів зі стрес-індукованим СПК виявлено носійство генотипів 472AA COMT і 472GG COMT, що асоціюється з вищим ступенем залучення власне психоемоційного компоненту. На противагу, у дітей із постінфекційним СПК та СПК, асоційованим з антибактеріальною терапією, у яких визначено гетерозиготний генотип 472GA COMT, ключову роль у дебюті розладу можуть відігравати біологічні фактори ризику (порушення мікробіому, локальне запалення, порушення бар'єрної функції кишечника тощо).

Висновки

У результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження поліморфного локусу 472G>A (Val158Met) гена COMT у групі дітей із СПК порівняно з контролем виявлялися достовірні відмінності в розподілі генотипів ($p<0,0001$). Гетерозиготний генотип 472GA COMT значно частіше відмічався в контрольній групі, що відповідає даним літератури про його протективну роль. Натомість гомозиготні генотипи 472GG COMT та 472AA COMT

були більш поширеними в дітей основної групи і можуть розглядатись як фактори ризику у виникненні СПК.

У дітей зі стрес-асоційованим СПК частіше визначався гомозиготний генотип 472AA COMT, пов'язаний з розладами больової чутливості, а також порушеннями когнітивних функцій та емоційної сфери.

Вища частота гетерозигот 472GA COMT серед дітей з постінфекційним СПК та СПК, асоційованим з антибактеріальною терапією, вказує на менш вагому роль психоемоційного

компоненту та порушення ноцицепції у виникненні цього розладу.

Перспективи подальших досліджень. Наступним кроком дослідження заплановано розробку та апробацію індивідуалізованих схем лікування дітей із СПК залежно від домінування біологічних (ентеросептики, пробіотики, регулятори моторики) або психоемоційних (психотерапія, психофармакотерапія) факторів ризику.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Devanarayana NM, Rajindrajith S. (2018). Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities. *World Journal Gastroenterology*. 24 (21): 2211–2235. doi: 10.3748/wjg.v24.i21.2211.
- Gazouli M, Wouters MM, Kapur–Pojskić L, Bengtson MB et al. (2016). Lessons learned-resolving the enigma of genetic factors in IBS. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 13 (2): 77–87. doi: 10.1038/nrgastro.2015.206.
- Hall KT, Lembo AJ, Kirsch I, Zogas DC, Douaiher J et al. (2012). Catechol-O-Methyltransferase val158met Polymorphism Predicts Placebo Effect in Irritable Bowel Syndrome. *PLoS One*. 7 (10): 1–6. doi: 10.1371/journal.pone.0048135.
- Han CJ, Kohen R, Jun S, Jarrett ME, Cain KC, Burr R, Heitkemper MM. (2017). COMT Val158Met Polymorphism and Symptom Improvement Following a Cognitively Focused Intervention for Irritable Bowel Syndrome. *Nursing Research*. 66 (2): 75–84. doi: 10.1097/NNR.000000000000199.
- Heitkemper MM, Kohen R, Jun SE, Jarrett ME. (2011). Genetics and gastrointestinal symptoms. *Annual Review of Nursing Research*. 29: 261–280. doi: 10.1891/0739-6686.29.261.
- Karling P, Danielsson Å, Wikgren M, Söderström I, Del-Favero J, Adolfsson R, Norrback KF. (2011). The relationship between the Val158Met catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism and irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 6 (3): 1–5. doi: 10.1371/journal.pone.0018035.
- Makker J, Chilimuri S, Bella JN. (2015). Genetic epidemiology of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*. 21 (40): 11353–11361. doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11353.
- Martin C, Osadchij V, Kalani A, Mayer E. (2018). The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 6 (2): 133–148. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.04.003.
- Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. (2020). Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 5 (10): 908–917. doi: 10.1016/s2468-1253(20)30217-x.
- Radovanovic-Dinic B, Tesic-Rajkovic S, Grgov S, Petrovic G, Zivkovic V. (2018). Irritable bowel syndrome — from etiopathogenesis to therapy. *Biomedical Papers*. 162 (1): 1–9. doi: 10.5507/bp.2017.057.
- Serrano JM, Banks JB, Fagan TJ, Tartar JL. (2019). The influence of Val158Met COMT on physiological stress responsivity. *Stress*. 22 (2): 276–279. doi: 10.1080/10253890.2018.1553949.
- Shadrin OG, Platonova OM. (2013). Monitoring of irritable bowel syndrome prevalence in child population of Ukraine. *Sovremennaya pediatriya*. 4 (52): 84–87. [Шадрін ОГ, Платонова ОМ. (2013). Моніторинг поширеності синдрому подразненого кишечника серед дитячого населення України. *Сучасна педіатрія*. 4 (52): 84–87].
- Solonko HM, Smoljar NI, Turkys MJ, Makukh HV. (2015). Molecular and genetic analysis of polymorphous variants val158met of the comt gene in children who need dental treatment under the general anesthesia. *ScienceRise*. 8/3 (13): 71–75. [Солонько ГМ, Смоляр НІ, Туркус МЯ, Макух ГВ. (2015). Молекулярно-генетичний аналіз поліморфних варіантів Val158Met гена COMT у дітей, які потребують стоматологічного лікування під загальним знеболенням. *ScienceRise*. 8/3 (13): 71–75]. doi: 10.1037/0022-006x.74.3.568.
- van Oudenhove L, Levy RL, Crowell MD, Drossman DA et al. (2016). Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders: How Central and Environmental Processes Contribute to the Development and Expression of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 150 (6): 1355–1367. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.027.
- Wang Y, Wu Z, Qiao H, Zhang Y. (2014). A genetic association study of single nucleotide polymorphisms in GNB3 and COMT in elderly patients with irritable bowel syndrome. *Medical Science Monitor*. 20: 1246–1254. doi: 10.12659/msm.890315.
- Witte AV, Flöel A. (2012). Effects of COMT polymorphisms on brain function and behavior in health and disease. *Brain Research Bulletin*. 88 (5): 418–428. doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.11.012.
- Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA et al. (2003). COMT val158 genotype affects μ -opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*. 299 (5610): 1240–1243. doi: 10.1126/science.1078546.

Відомості про авторів:

Семен Марта Олегівна — аспірант каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-8464-7412>.

Личковська Олена Львівна — д.мед.н., проф., зав. каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-8464-7412>.

Шиманська Іванна Єлисеївна — м.н.с. відділення діагностики спадкової патології ДУ «Інституту спадкової патології НАМН України». Адреса: м. Львів, вул. М. Лисенка, 31-а. <https://orcid.org/0000-0002-4403-6166>.

Семен Вікторія Дмитрівна — керівник клініки дітей старшого віку та постковідних станів КНП ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Львів, вул. М. Лисенка, 31. <https://orcid.org/0000-0002-5090-2227>.

Макух Галина Василівна — д.біол.н., п.н.с. відділення діагностики спадкової патології ДУ «Інституту спадкової патології НАМН України». Адреса: м. Львів, вул. М. Лисенка, 31-а. <https://orcid.org/0000-0001-7749-5353>.

Стаття надійшла до редакції 25.07.2022 р., прийнята до друку 20.10.2022 р.

УДК 616-056.3:616-022:571.27

Ю.В. Марушко, Б.Л. Галушко, С.Д. Юр'єв, Т.В. Гищак

Профіль сенсibilізації до алергенів кліщів домашнього пилу в дітей з алергічними станами в Україні

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 6(126): 30-36. doi 10.15574/SP.2022.126.30

For citation: Marushko YuV, Halushko BL, Yuriev CD, Hyshchak TV. (2022). Sensitization profile to house dust mite allergens in children with allergies in Ukraine. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(126): 30-36. doi 10.15574/SP.2022.126.30.

Мета — визначити профіль сенсibilізації до кліщів домашнього пилу (КДП) у дітей України з різними алергічними захворюваннями; проаналізувати його вікові та регіональні особливості.

Матеріали та методи. Обстежено 5430 дітей, які мають алергічні захворювання (алергічний риніт, бронхіальна астма, atopічний дерматит окремо або в комбінації), віком від 1 року до 18 років із різних регіонів України. Діагноз алергічних захворювань встановлено відповідно до критеріїв GINA 2019a, ARIA 2019, EAACI Atopic dermatitis guidelines. Пацієнтів обстежено за допомогою молекулярно-го компонентного імуноферментного аналізу венозної крові тестовою системою ALEX2 («Macro Array Diagnostics GmbH», Австрія). Визначено рівні специфічних IgE понад 0,3 kUA/L до алергенних молекул КДП: Der f 1, Der f 2, Der p 1, Der p 2, Der p 5, Der p 7, Der p 10, Der p 11, Der p 23, Der p 20 та Der p 21.

Результати. Серед 5430 обстежених сенсibilізація до алергенів КДП виявлялася у 1705 (31,4%) дітей. Найчастіше сенсibilізація до алергенів КДП спостерігалася в дітей шкільного віку (у 34,3–40,0% випадків; $p < 0,001$). У дітей західного регіону достовірно частіше відмічалася сенсibilізація до алергенів КДП порівняно з північним ($\chi^2 = 171,2$; $p = 0,001$), південним ($\chi^2 = 32,4$; $p = 0,001$), східним ($\chi^2 = 65,9$; $p = 0,001$) та центральним ($\chi^2 = 16,62$; $p < 0,002$) регіонами проживання. Найчастіше зустрічалася сенсibilізація до Der f 1 (58,4%), Der f 2 (73,7%), Der p 1 (58,4%), Der p 2 (75,2%), Der p 23 (56,2%), а також спостерігався високий рівень сенсibilізації до молекул Der p 5 (32,4%) та Der p 7 (22,3%).

Висновки. Рівень сенсibilізації до алергенів КДП серед дітей з алергопатологією в Україні становить у середньому 31,4%. У дітей шкільного віку частіше ($p < 0,001$) спостерігається сенсibilізація до алергенів КДП порівняно з дітьми дошкільного віку — у 37,0% і 24,2% відповідно. Сенсibilізація до алергенів КДП переважає серед дітей з алергопатологією, які проживають у західних регіонах України (у 42,5% пацієнтів), порівняно зі східним, південним, центральним і північним регіонами (у 26,8–35,4% дітей). Частота сенсibilізації до мажорних молекул КДП у дітей з алергопатологією в Україні становить: до Der f 1 — 58,4%, до Der f 2 — 73,7%, до Der p 1 — 58,4%, до Der p 2 — 75,2%, до Der p 23 — 56,2%. Уперше встановлено рівень сенсibilізації до нових молекул КДП у дітей з алергопатологією в Україні — до Der p 20 — 8,2%, до Der p 21 — 27,2%.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів (батьків дітей або їхніх опікунів).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: алергія, кліщі домашнього пилу, молекулярна алергодіагностика, профіль сенсibilізації, регіонально особливості сенсibilізації, вікові особливості сенсibilізації.

Sensitization profile to house dust mite allergens in children with allergies in Ukraine

Yu. V. Marushko, B. L. Halushko, C. D. Yuriev, T. V. Hyshchak

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The purpose — to determine the profile of sensitization to house dust mites (HDM) in children of Ukraine with various allergic diseases and to analyze its age and regional characteristics.

Materials and methods. 5430 children aged from the first year to 18 years from different regions of Ukraine with allergic diseases (allergic rhinitis, bronchial asthma, atopic dermatitis alone or in combination) were examined. The diagnosis of allergic diseases was established according to the criteria of GINA 2019a, ARIA 2019, EAACI Atopic dermatitis guidelines. Patients were examined by molecular component enzyme-linked immunosorbent assay of venous blood with the ALEX2 test system (Macro Array Diagnostics GmbH, Austria). Levels of specific IgE above 0.3 kUA/L to allergenic molecules of HDM were determined: Der f 1, Der f 2, Der p 1, Der p 2, Der p 5, Der p 7, Der p 10, Der p 11, Der p 23, Der p 20 and Der p 21.

Results. Among 5430 subjects, sensitization to HDM allergens was detected in 1705 (31.4%) children. Sensitization to HDM allergens was most often observed in school-age children (34.3–40.0% of cases; $p < 0.001$). Sensitization to allergens of HDM was significantly more often found in children of the western region compared to the northern ($\chi^2 = 171.2$; $p = 0.001$), southern ($\chi^2 = 32.4$; $p = 0.001$), eastern ($\chi^2 = 65.9$; $p = 0.001$) and the central ($\chi^2 = 16.62$; $p < 0.002$) region of residence. The most common sensitization to Der f 1 (58.4%), Der f 2 (73.7%), Der p 1 (58.4%), Der p 2 (75.2%), Der p 23 (56.2%), and there was a high level of sensitization to the molecules Der p 5 (32.4%) and Der p 7 (22.3%).

Conclusions. Currently, the level of sensitization to allergens of HDM among children with allergy in Ukraine is on average 31.4%. Sensitization to HDM allergens was more frequent ($p < 0.001$) in school-age children compared to preschool children — 37.0% and 24.2%, respectively. Sensitization to HDM allergens predominates among children with allergopathology living in the western regions of Ukraine (42.5% of patients) compared to the eastern, southern, central and northern regions (26.8–35.4% of children). The frequency of sensitization to major molecules of HDM in children with allergy in Ukraine is: to Der f 1 — 58.4%, to Der f 2 — 73.7%, to Der p 1 — 58.4%, to Der p 2 — 75.2%, to Der p 23 — 56.2%. For the first time, the level of sensitization to new HDM molecules in children with allergopathology in Ukraine was established: to Der p 20 — 8.2%, to Der p 21 — 27.2%.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee for all participants. Informed consent of patients (parents of children or their guardians) was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: allergy, house dust mites, molecular allergy diagnostics, sensitization profile, regional sensitization features, age sensitization features.

Вступ

Алергічні захворювання посідають значне місце в структурі захворюваності населення у всіх країнах світу. Третина населення світу має підвищену алергічну чутливість щонайменше до однієї групи алергенів [6]. Відповідно до прогнозу Європейської академії з алергології та клінічної імунології [17], кількість людей із сенсibiliзацією до різних алергенів продовжуватиме збільшуватися найближчими роками.

Зростання рівня захворюваності на алергічні стани торкається і дитячого населення. Останніми роками стрімко підвищується показник поширеності алергії серед дітей у всьому світі. Також збільшується кількість випадків тяжкого перебігу та раннього старту алергічних захворювань.

За сучасними епідеміологічними даними, найбільший вплив на якість життя чинять: алергічний риніт, у тому числі з кон'юнктивітом, який займає 10–30% випадків у структурі алергічної патології [22], та бронхіальна астма з поширеністю до 18% серед населення розвинених країн [15]. Водночас в Україні показники захворюваності на різні алергічні стани значно нижчі порівняно з іншими розвиненими країнами, що пов'язано не з регіональними особливостями, а з відмінностями в отриманні статистичних даних і складнощами в діагностиці пацієнтів.

Серед факторів, що впливають на розвиток алергічних захворювань, основними є генетично детермінована схильність до них, наявність реалізованої сенсibiliзації та сприятливі фактори розвитку захворювання (тривалий контакт дихальних шляхів із потенційними алергенами, особливості імунного стану дитини) [10].

Завдяки прогресу в молекулярній алергодіагностиці в цей час вдається виявити і охарактеризувати окремі алергени на молекулярному рівні, показуючи джерело сенсibiliзації та фізико-хімічні властивості алергенів. На сьогодні існує багато досліджень, які пов'язують окремі молекули алергенів із тим чи іншим варіантом розвитку алергічних захворювань. Сучасна молекулярна алергодіагностика дає змогу оцінити особливості профілів сенсibiliзації в кожному клінічному випадку, передбачати тяжкість клінічних проявів алергічних реакцій і глибше розуміти прояви косенсibiliзації. Після входження в широку клінічну практику з 2019 р. вона отримала назву «точна молекулярна алергодіагностика» [15].

Одним з основних факторів розвитку алергічних захворювань серед дітей на сьогодні є алергени кліщів домашнього пилу (КДП). У цьому розумінні особливо актуальним є вивчення структури сенсibiliзації до алергенів КДП у пацієнтів з обтяженим алергологічним анамнезом. Алергічні захворювання, викликані різними алергенами, характеризуються суттєвими індивідуальними особливостями й змінами клінічних симптомів, що залежать у тому числі від сенсibiliзації до окремих молекул. Сучасна молекулярна біологія останніми роками розширила наше уявлення про алергени КДП. Завдяки інноваціям у молекулярній біології виявлені нові алергени КДП, значення яких у патогенезі алергічних захворювань активно вивчається. Передусім це стосується алергенів Der p 20, Der p 21, які до останнього часу не визначались у пацієнтів у широкій клінічній практиці.

У розвинених країнах сенсibiliзація до алергенів КДП зустрічається у 30–40% обстежених осіб [5]. Пацієнти, сенсibiliзовані до алергенів КДП, можуть страждати на різноманітні алергічні захворювання, передусім на захворювання з респіраторними проявами алергії. До них належать алергічний риніт, у тому числі з кон'юнктивітом, та астма, які інколи набувають тяжкого неконтрольованого перебігу. Можливі також і варіанти шкірних проявів алергії до алергенів КДП.

Алергічний риніт є одним із найпоширеніших захворювань у світі, від нього страждає 20–30% населення розвинених країн [21]. В Україні рівень поширеності алергічного риніту в дітей становить 18,2–32,2% [9].

Алергічний риніт, викликаний сенсibiliзацією до КДП, чинить виражений вплив на якість життя. Такий риніт є цілорічним із частими загостреннями, які потребують медикаментозного лікування та контролю. У цілому, поширеність сенсibiliзації до КДП в етіологічній структурі алергічного риніту коливається в різних популяціях, але знаходиться на високому рівні: від 21,7% в Європі до 37% у США [1]. В Україні поширеність сенсibiliзації до алергенів КДП, за даними різних авторів, становить 36–39% серед дітей з респіраторними алергічними захворюваннями [9,25].

У КДП визначають понад 20 груп алергенів, але не всі детально вивчені і мають різне клінічне значення. Клінічну значущість передусім мають алергенні молекули, їх виявляють у понад 50% пацієнтів із сенсibiliзацією до алергенів КДП і називають мажорними. До

них належать: Der p 1, Der p 2, Der p 23, Der f 1, Der f 2 та інші.

Подальшого вивчення потребує структура сенсibilізації до окремих молекул кліщових алергенів і встановлення їхньої ролі в розвитку різних алергічних станів і клінічних проявів у дітей. Так, сенсibilізацію до алергомoleкули КДП Der p 23 пов'язують із високим ризиком розвитку бронхіальної астми в ранньому віці [12], тоді як сенсibilізацію до мiнорного алергену Der p 11 — із розвитком atopічного дерматиту [3,16].

На сьогодні застосування молекулярної алергодіагностики дає змогу визначити точну структуру кліщової сенсibilізації в дітей до відомих і нових алергенів. Це допомагає підвищити якість діагностики сенсibilізації до алергенів КДП, спрогнозувати особливості перебігу та можливі ускладнення алергічних захворювань.

Також молекулярна алергодіагностика відіграє важливу роль у точному підборі та прогнозуванні ефективності алерген-специфічної імунотерапії до окремих груп алергенів, у тому числі КДП [14,16], яка застосовується разом із медикаментозним лікуванням, антигістамінами та іншими препаратами [14].

Мета дослідження — визначити профіль сенсibilізації до КДП у дітей в Україні з різними алергічними захворюваннями; проаналізувати його вікові та регіональні особливості.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 5430 дітей, які мають алергічні захворювання (алергічний риніт, бронхіальна астма, atopічний дерматит окремо або в комбінації), віком від 1 року до 18 років із різних регіонів України. Проаналізовано результати дослідження специфічних IgE до КДП у крові обстежених пацієнтів. Критерії залучення: алергічні захворювання (алергічний риніт, atopічний дерматит, бронхіальна астма окремо або в поєднанні). Пацієнтів відібрано на основі клініко-анамнестичних даних. Діагноз алергічних захворювань встановлено відповідно до критеріїв GINA 2019a, ARIA 2019, EAACI Atopic dermatitis guidelines. Пацієнтів обстежено за допомогою молекулярного компонентного імунферментного аналізу венозної крові тестовою системою ALEX2 («Macro Array Diagnostics GmbH», Австрія). Дослідження виконано на базі лабораторії «Alex Diagnostics». Обстеження пацієнтів проведено лікарями-алергологами

різних регіонів, у Києві на базах клініки сімейної та функціональної медицини алергоцентру «FхMed», та клінічних баз кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Сенсibilізацію до алергенів КДП встановлено в разі виявлення рівнів специфічних IgE вище 0,3 kUA/L до алергомoleкул КДП: Der f 1, Der f 2, Der p 1, Der p 2, Der p 5, Der p 7, Der p 10, Der p 11, Der p 23, Der p 20 та Der p 21.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів (батьків дітей або їхніх опікунів).

Серед обстежених дітей було 3340 (61,5%) хлопчиків і 2090 (38,5%) дівчаток. Усіх дітей розподілено на шість вікових груп: 0–2 роки; 3–5 років; 6–8 років; 9–11 років; 12–14 років; 15–17 років. Обстежені пацієнти проживали в різних регіонах України: у південному (Запорізька, Миколаївська, Одеська, Херсонська області), центральному (Вінницька, Дніпропетровська, Кіровоградська, Полтавська, Хмельницька, Черкаська області), північному (Житомирська, Київська з містом Київ, Сумська, Чернігівська області), західному (Волинська, Закарпатська, Івано-франківська, Львівська, Рівненська, Тернопільська, Чернівецька області) та східному (Донецька, Луганська, Харківська області).

Для аналізу даних застосовано ряд статистичних методів дослідження: для перевірки на нормальність розподілу отриманих даних використано критерій Шапіро–Уїлка; для представлення даних розраховано середнє значення та вірогідний інтервал за допомогою метода кутового перетворення Фішера; множинні порівняння груп проведено за допомогою розрахунку критерію χ^2 та визначення двосторонньої критичної області. Аналіз даних виконано в статистичних пакетах «MedStat v 5.2», «IBM SPSS Statistics Base v.22», «EZR v1.35» (Saitama Medical Centre, Jichi Medical University, Saitama Japan, 2017).

Результати дослідження та їх обговорення

Серед 5430 обстежених сенсibilізація до алергенів КДП відмічалася в 1705 (31,4%) дітей.

У дітей, сенсibilізованих до КДП, достовірно частіше зустрічалася сенсibilізація до екстракту *Dermatophagoides pteronyssinus* — 1428 (80,5%) дітей. Сенсibilізація до

Таблиця 1

Частота сенсibilізації до алергенів кліщів домашнього пилу в дітей з урахуванням віку

Вік, роки	Кількість дітей	Кількість дітей із сенсibilізацією до КДП (Der p + Der f)	
		абс.	%, 95% ДІ
0–2	773	134	17,3 (14,7–20,1)
3–5	1599	441	27,6 (25,4–29,8)
6–8	1329	456	34,3 (31,8–36,9)
9–11	926	367	39,6 (36,5–42,8)
12–14	503	201	40,0 (35,7–44,3)
15–17	300	106	35,3 (30,0–40,8)
Усього	5430	1705	31,4

Таблиця 2

Частота виявлення сенсibilізації до кліщів домашнього пилу в дітей з алергопатологією в Україні з урахуванням регіону проживання

Регіон України	Кількість дітей	Кількість дітей з сенсibilізацією до КДП (Der p + Der f)	
		абс.	%, 95% ДІ
Північ	3152	819	26,0 (24,5–27,5)
Південь	444	144	32,4 (28,2–36,9)
Захід	1049	507	48,3 (45,3–51,4)
Схід	485	130	26,8 (23,0–30,8)
Центр	300	105	35,0 (29,7–40,5)
Усього	5430	1705	100,0

Dermatophagoides farinae спостерігалася у 1271 (71,7%) пацієнта ($\chi^2=31,84$, число ступенів вільності $k=1$, ($p<0,001$). З них 1182 (66,7%) пацієнти були сенсibilізовані одночасно до обох екстрактів кліщів (Der p та Der f).

Дані щодо визначення кліщової сенсibilізації серед обстежених пацієнтів з урахуванням віку наведено в таблиці 1.

За даними таблиці 1, найчастіше сенсibilізація до алергенів КДП спостерігалася у дітей шкільного віку (у 34,3–40,0% випадків).

Графічне представлення частоти сенсibilізації до алергенів КДП (Der p + Der f) з урахуванням стандартного відхилення і 95% довірчого інтервалу (ДІ) наведено на рисунку 1.

За даними рисунку 1, у дітей шкільного віку достовірно частіше спостерігалася сенсibilізація до алергенів КДП – у 1130 (37%) дітей, порівняно з обстеженими дошкільного віку – у 575 (24,2%) пацієнтів ($p<0,001$). Встановлена достовірна різниця в кількості сенсibilізованих до алергенів КДП між групою дітей віком 0–2 роки та іншими групами: 3–5 років ($\chi^2=31,16$; $p<0,001$), 6–8 років ($\chi^2=74,44$; $p<0,001$), 9–11 років ($\chi^2=105,40$; $p<0,001$), 12–14 років ($\chi^2=78,03$; $p<0,001$) та 15–17 років ($\chi^2=36,16$; $p<0,001$). За нашими даними, найменша кількість сенсibilізованих до алергенів КДП відмічалася серед дітей віком до 3 років. Виявлена статистична відмінність між частотою сенсibilізації в дітей віком 3–5 років із пацієнтами: 6–8 років ($\chi^2=15,12$; $p=0,010$),

9–11 років ($\chi^2=37,93$; $p<0,001$) та 12–14 років ($\chi^2=25,88$; $p<0,001$). Між групами дітей шкільного віку достовірних відмінностей щодо частоти сенсibilізації до алергенів КДП не встановлено.

Дані про частоту виявлення сенсibilізації до алергенів КДП з урахуванням регіону проживання наведено в таблиці 2.

За даними таблиці 2, найчастіше сенсibilізація до алергенів КДП спостерігалася в дітей західних регіонів України – у 507 (48,3%) випадків.

Показники частоти сенсibilізації до алергенів КДП в різних регіонах України з урахуванням стандартного відхилення і 95% ДІ наведено на рисунку 2.

За даними рисунку 2, у дітей західного регіону достовірно частіше спостерігалася сенсibilізація до алергенів КДП порівняно з північ-

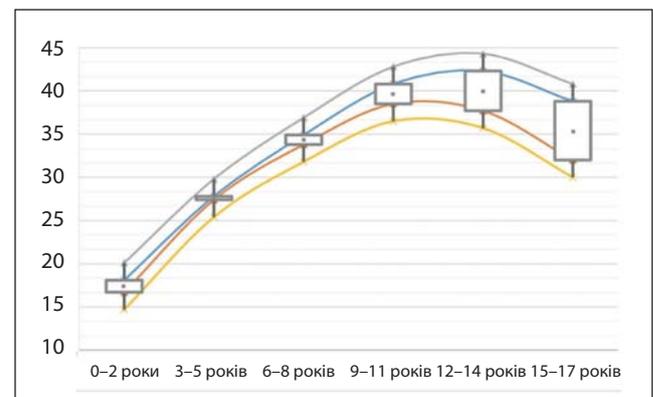


Рис. 1. Показники частоти сенсibilізації (%) до алергенів кліщів домашнього пилу з урахуванням стандартного відхилення і 95% довірчого інтервалу ($p<0,05$) у дітей різного віку

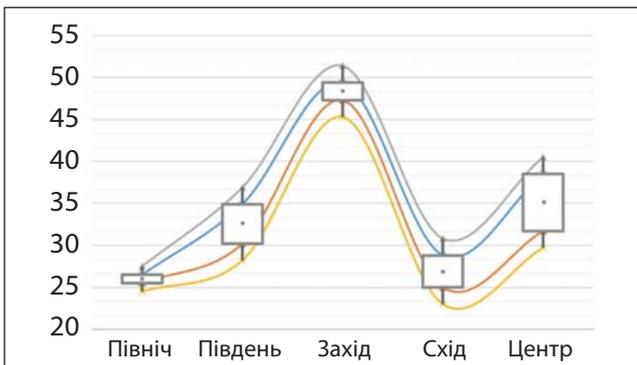


Рис. 2. Показники частоти сенсibiлізації (%) з урахуванням стандартного відхилення і 95% довірчого інтервалу в дітей з сенсibiлізацією до алергенів кліщів домашнього пилу з урахуванням регіону проживання

ним ($\chi^2=171,2$; $p=0,001$), південним ($\chi^2=32,4$; $p=0,001$), східним ($\chi^2=65,9$; $p=0,001$) та центральним ($\chi^2=16,62$; $p<0,002$) регіонами проживання.

Встановлена відмінність частоти сенсibiлізації до алергенів КДП між північним і центральним регіонами ($\chi^2=10,15$, $p=0,038$).

Профіль сенсibiлізації до окремих алергенів КДП в обстежених пацієнтів наведено в таблиці 3.

За даними таблиці 3, найчастіше зустрічалася сенсibiлізація до Der f 1 (58,4%), Der f 2 (73,7%), Der p 1 (58,4%), Der p 2 (75,2%), Der p 23 (56,2%). Також відмічався високий рівень сенсibiлізації і до молекул Der p 5 (32,4%) та Der p 7 (22,3%). Сенсibiлізація до Der p 11, що часто виявляється в дітей з проявами респіраторної алергії та атопічним дерматитом, спостерігалася лише в 76 (4,5%) пацієнтів. Серед нових алергенів КДП, які почали визначатись останнім часом, частіше зустрічалася сенсibiлізація до молекули Der p 21 — у 464 (27,2%) дітей.

За нашими даними із застосуванням методу молекулярної алергодіагностики ALEX2

виявлено, що в Україні серед дітей з алергопатологією частота сенсibiлізації до КДП у середньому визначається на рівні 31,4%. Водночас епідеміологічні дослідження в інших країнах показують, що сенсibiлізація до молекул КДП серед пацієнтів з алергопатологією виявляється в інтервалі від 21,7% серед європейських країн [4,19] до 37% серед вихідців із Латинської Америки, що проживають у США [7]. Однак в опублікованих роботах частіше для виявлення сенсibiлізації використовували шкірні проби, а до дослідження залучали доросле населення. Сучасні методи молекулярної алергодіагностики на більш високому рівні дають змогу визначити профіль сенсibiлізації до КДП, що наведено в нашій роботі.

Проведений за віком аналіз показав, що сенсibiлізація до алергенів КДП може визначатись навіть у дітей віком до 2 років. Це відіграє певну роль у розвитку «алергічного маршу». Наше дослідження показує, що в Україні сенсibiлізація до алергенів КДП частіше виявляється в дітей шкільного віку (у 37,0%) порівняно з дошкільним (у 24,2%). У дослідженні S. Yazici [24], проведеному в Туреччині, частота сенсibiлізації до алергенів КДП серед дітей дошкільного віку, за даними шкірних тестів, становить 30,4–32,7%, що вище за отримані нами дані. Автори зазначають, що такі дані є вищими за очікувані. Подібні високі значення відмічають і дослідники з Кореї та Тайваню, що зазначають сенсibiлізацію до алергенів КДП у 29,0–35,6% дітей віком до 7 років [11]. У цілому, рівень сенсibiлізації до алергенів КДП серед дітей дошкільного віку в Європі значно коливається — від 7,1% у Великій Британії до 24,6% в Іспанії [20], що відповідає отриманим нами даним.

Відповідно до дослідження, проведеного у Великій Британії [8], серед дітей з алергією кількість сенсibiлізованих до алергенів КДП

Таблиця 3

Профіль сенсibiлізації до алергенів кліщів домашнього пилу в обстежених дітей

Алергенна молекула	Кількість сенсibiлізованих дітей до окремих молекул КДП (n=1705)	
	абс.	%, 95% ДІ
Der f 1	995	58,4 (56–60,7)
Der f 2	1249	73,3 (71,1–75,3)
Der p 1	995	58,4 (56–60,7)
Der p 2	1282	75,2 (73,1–77,2)
Der p 5	552	32,4 (30,2–34,6)
Der p 7	380	22,3 (20,3–24,3)
Der p 10	88	5,2 (4,2–6,3)
Der p 11	76	4,5 (3,5–5,5)
Der p 20	140	8,2 (7,0–9,6)
Der p 21	464	27,2 (25,1–29,4)
Der p 23	958	56,2 (53,8–58,5)

на першому році життя становить 0,5%, на другому — 3,4%, на третьому — 6,8%. Автори підсумовують, що з віком середній приріст сенсibilізованих пацієнтів до алергенів КДП найбільший порівняно з іншими групами алергенів і становить +3,15% за рік у дошкільному віці. Для порівняння: у нашому дослідженні виявлено більшу кількість сенсibilізованих дітей до КДП віком від 0 до 3 років — 17,3%, на що слід звертати увагу клініцистам. Темпи збільшення кількості сенсibilізованих дітей щорічно мають подібні значення, як у пацієнтів із Великої Британії (+10,3% за 3 роки, або в середньому +3,43% за рік).

За результатами порівняння рівня сенсibilізації до окремих молекул КДП відмічається подібний до нашого дослідження профіль сенсibilізації до мажорних молекул серед пацієнтів, які проживають в Європі [3] та Китаї [23], зокрема, до Der f 1, Der f 2, Der p 1, Der p 2, Der p 23. Суттєві відмінності має профіль сенсibilізації дітей до алергенів КДП у дослідженнях, проведених у Японії та Бразилії [2], де від 15,2% до 29,9% обстежених пацієнтів мають сенсibilізацію до Der p 10, що пов'язано з високою перехресною реактивністю між тропоміозинами КДП та морепродуктів, які широко вживаються в цих країнах. За нашими даними, сенсibilізація до Der p 10 становить 5,2%.

У дослідженні М. Weghofer [21] визначено частоту сенсibilізації до молекули Der p 23 у пацієнтів від 8 до 38 років з алергією до КДП. Пацієнти проживають в Австрії, Італії та Франції. Встановлено, що від 70% до 87% обстежених пацієнтів мають специфічні IgE до Der p 23. Наші дані щодо сенсibilізації до Der p 23 становлять від 48,1% до 71,1% і різняться залежно від регіону проживання. Схожі дані до результатів М. Weghofer отримані нами в дітей, які проживають у західному регіоні України, де сенсibilізація до алергену Der p 23 спостерігається в 71,1% пацієнтів. В інших регіонах сенсibilізація до молекули Der p 23 виявляється рідше і становить від 48,1% до 61,7%.

Молекула Der p 21, що раніше не визначалася в широкій клінічній практиці, у нашому дослідженні спостерігалася у 27,2% дітей, що подібно

до результатів дослідження Pinya Pulsawat та співавт., проведеного в Бангкоку [18], де даний показник становив 25%.

Звертають на себе увагу регіональні особливості сенсibilізації до КДП як у межах України, так і в цілому у світі. Виявлені відмінності вказують на необхідність додаткових регіональних досліджень, які б могли суттєво вплинути на прогнозування перебігу алергічних захворювань та ефективності призначення алерген-специфічної імунотерапії.

Отже, нашими дослідженнями за допомогою ALEX2 у дітей з алергопатологією визначено рівень сенсibilізації до КДП, профіль сенсibilізації залежно від віку пацієнтів і регіону проживання. Уперше встановлено частоту сенсibilізації в обстежених дітей до нових молекул КДП — Der p 20, Der p 21. Наші результати досліджень за деякими показниками різняться з даними, отриманими в інших країнах. Це підкреслює особливості профілю сенсibilізації до КДП у дітей в Україні і є важливим для розроблення лікувально-діагностичних заходів.

Висновки

У цей час рівень сенсibilізації до алергенів КДП серед дітей з алергопатологією в Україні становить у середньому 31,4%. У дітей шкільного віку частіше ($p < 0,001$) спостерігається сенсibilізація до алергенів КДП порівняно з дітьми дошкільного віку — у 37,0% і 24,2% відповідно.

Сенсibilізація до алергенів КДП переважає серед дітей з алергопатологією, що проживають у західних регіонах України (у 42,5% пацієнтів), порівняно зі східним, південним, центральним і північним регіонами (у 26,8–35,4% дітей).

Частота сенсibilізації до мажорних молекул КДП у дітей з алергопатологією в Україні становить: до Der f 1 — 58,4%; до Der f 2 — 73,7%; до Der p 1 — 58,4%; до Der p 2 — 75,2%; до Der p 23 — 56,2%.

Уперше виявлено рівень сенсibilізації до нових молекул КДП у дітей з алергопатологією в Україні: до Der p 20 — у 8,2% дітей, до Der p 21 — у 27,2% пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Aggarwal P, Senthilkumar S. (2021, Aug 12). Dust Mite Allergy. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID: 32809553.
- Aranda CS, Cocco Renata R, Pierotti Felipe F et al. (2021). Allergic sensitization pattern of patients in Brazil. *Jornal de Pediatria*. 97 (4): 387–395. doi: 10.1016/j.jpmed.2020.08.005.
- Banerjee S, Resch Y, Chen KW, Swoboda I, Focke–Tejkl M et al. (2015, Jan). Der p 11 is a major allergen for house dust mite-allergic patients suffering from atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 135 (1): 102–109. doi: 10.1038/jid.2014.271. Epub 2014 Aug 7. PMID: 24999597; PMCID: PMC4636057.
- Bousquet P–J, Chinn S, Janson C, Kogevinas M, Burney P, Jarvis D. (2007). Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy*. 62: 301–309. doi: 10.1111/j.1398–9995.2006.01293.x.
- Calderón MA, Linneberg A, Kleine–Tebbe J, De Blay F, Hernandez Fernandez de Rojas D, Virchow JC, Demoly P. (2015, Jul). Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? *J Allergy Clin Immunol*. 136 (1): 38–48. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.012. Epub 2014 Nov 22. PMID: 25457152.
- Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena–Cagnani CE, Blaiss M et al. (2014, Mar 28). Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J*. 7 (1): 6. doi: 10.1186/1939–4551-7-6. PMID: 24679069; PMCID: PMC3983904.
- Chew GL, Reardon AM, Correa JC, Young M, Acosta L, Mellins R, Chew FT, Perzanowski MS. (2009). Mite sensitization among Latina women in New York, where dust-mite allergen levels are typically low. *Indoor Air*. 19: 193–197. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0668.2008.00578.x>.
- Dean T, Venter C, Pereira B et al. (2007). Patterns of sensitization to food and aeroallergens in the first 3 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 120: 1166–1171.
- Duda L, Okhotnikova O, Sharikadze O, Usova O, Yakovleva N, Tkachova T, Ponochevna O, Oshlanska O. (2019). Epidemiological characteristics of allergic rhinitis in children in Ukraine. *European Journal of Pediatrics*. 178: 1644–1645. doi: 10.1007/s00431-019-03466-w.
- Grammatikos AP. (2008). The genetic and environmental basis of atopic diseases. *Annals of Medicine*. 40 (7): 482–95. doi: 10.1080/07853890802082096. PMID 18608118. S2CID 188280.
- Kim J, Hahm MI, Lee SY. (2011). Sensitization to aeroallergens in Korean children: a population-based study in 2010. *J Korean Med Sci*. 26: 1165–1172.
- Kowal K, Pampuch A, Siergiejko G, Siergiejko Z, Swiebocka E, Schlachter CR, Chruszcz M, Jacquet A. (2020, Sep). Sensitization to major Dermatophagoides pteronyssinus allergens in house dust mite allergic patients from North Eastern Poland developing rhinitis or asthma. *Adv Med Sci*. 65 (2): 304–309. doi: 10.1016/j.advms.2020.05.003. Epub 2020 May 28. PMID: 32474401.
- Marushko Yu, Hyshchak T, Chabanovych O. (2021). Features of the Combined Course of Acute Tonsillitis and Pharyngitis in Children with Allergic Rhinitis and the Possibility of Local Therapy. *Paediatrics Eastern Europe*. 9 (4): 686–697. doi: 10.34883/PE.2021.9.4.015.
- Marushko YuV, Moskovenko OD, Halushko BL. (2021). Cetirizine is an effective and safe antihistamine (literature review, results of clinical researches). *Modern Pediatrics. Ukraine*. 8 (120): 55–61. doi: 10.15574/SP.2021.120.55.
- Mauer Y, Taliere RM. (2020, Aug 31). Managing adult asthma: The 2019 GINA guidelines. *Cleve Clin J Med*. 87 (9): 569–575. doi: 10.3949/ccjm.87a.19136. PMID: 32868307.
- Mozyska OV. (2022). The tol-like receptor 2 polymorphism significance for the development of sensitization to house dust mites in children with atopic dermatitis. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 4(124): 60–64. doi 10.15574/SP.2022.124.60.
- NIH. (2016). Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, 11–15 June 2016, Vienna, Austria. *Allergy*. 71 (102): 3–633. doi: 10.1111/all.12970. PMID: 27542009.
- Pinya Pulsawat, Montalee Theeraapisakkun, Emmanuel Nony, Maxime Le Mignon et al. (2014). Characterization of the house dust mite allergen Der p 21 produced in *Pichia pastoris*, Protein Expression and Purification. 101: 8–13. doi: 10.1016/j.pep.2014.05.001.
- Sarwar M. (2020). House Dust Mites: Ecology, Biology, Prevalence, Epidemiology and Elimination. *Parasitology and Microbiology Research*. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.91891.
- Torrent M, Sunyer J, Garcia R et al. (2007). Early-life allergen exposure and atopy, asthma, and wheeze up to 6 years of age. *Am J Respir Crit Care Med*. 176: 446–453.
- Weghofer M, Grote M, Resch Y, et al. (2013). Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major Dermatophagoides pteronyssinus allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets. *J Immunol*. 190 (7): 3059–3067. doi: 10.4049/jimmunol.1202288.
- Wheatley LM, Togias A. (2015, Jan 29). Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med*. 372 (5): 456–463. doi: 10.1056/NEJMcpr1412282. PMID: 25629743; PMCID: PMC4324099.
- Xu Q, Jiang Q, Yang L, Li W, Huang N et al. (2021). IgE and IgG4 Repertoire in Asymptomatic HDM-Sensitized and HDM-Induced Allergic Rhinitis Patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 182: 1200–1211. doi: 10.1159/000517824.
- Yazıcı S, Güneş S, Kurtuluş–Çokboz M, Kemer Ö, Baranlı G, Aşık–Akman S, Can D. (2018). Allergen variability and house dust mite sensitivity in pre-school children with allergic complaints. *Turk J Pediatr*. 60 (1): 41–49. doi: 10.24953/turkjped.2018.01.006. PMID: 30102478.
- Zubchenko S. (2018, Dec 28). Peculiarities of molecular profiles of patients with allergy – residents of Lviv city and region. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. 54 (2): 60–66. URL: <https://mspsss.org.ua/index.php/journal/article/view/158>.

Відомості про авторів:

Марушко Юрій Володимирович — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13.

<https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

Галушко Богдан Леонідович — асистент каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13.

<https://orcid.org/0000-0001-7899-5309>.

Юр'єв Сергій Дмитрович — асистент каф. клінічної імунології та алергології з курсом медичної генетики НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0003-4323-7967>.

Гицзак Тетяна Віталівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13.

<https://orcid.org/0000-0002-7920-7914>.

Стаття надійшла до редакції 12.07.2022 р., прийнята до друку 30.09.2022 р.

УДК 616.692-053.6:577.175.6+616-037

Г.В. Косовцова^{1,2}, С.І. Турчина^{1,2}, Т.П. Костенко¹
Прогнозування перебігу гіпоандрогенії
в хлопців-підлітків

¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 6(126): 37-41. doi 10.15574/SP.2022.126.37

For citation: Kosovtsova GV, Turchina SI, Kostenko TP. (2022). Prediction of the course of hypoandrogenism in adolescent boys. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(126): 37-41. doi 10.15574/SP.2022.126.37.

Більшість патологічних станів, що негативно впливають на репродуктивну функцію чоловіків зрілого віку, формується саме в підлітковому віці внаслідок гіпоандрогенії (ГА), тобто зниження продукції чоловічих статевих гормонів (андрогенів) нижче за вікову норму. Тому можливість прогнозувати перебіг ГА в хлопців-підлітків дає змогу запобігти серйозним проблемам зі здоров'ям у майбутньому.

Мета — визначити значущі прогностичні критерії щодо несприятливого перебігу ГА в хлопців-підлітків із затримкою статевого розвитку.

Матеріали та методи. Обстежено 157 хлопців віком 14–17 років з ознаками андрогенної недостатності, ступінь якої визначали на основі оцінки рівня загального тестостерону (ЗТ). Методом імуноферментного аналізу досліджено рівні гонадотропних гормонів, естрадіолу, їхні співвідношення, а також визначено вміст тиреотропного гормону і вільного тироксину, їхнє співвідношення. Виконано дослідження ліпідного спектра крові. На підставі рентгенограми недомінантної руки та зап'ястя визначено кістковий вік і дефіцит осифікації. Враховано, що умовно несприятливий перебіг ГА формується в хлопців-підлітків із вираженою андрогенною недостатністю (ГА 3 ступеня) при рівні ЗТ <4 нмоль/л. Сприятливим перебігом ГА визнано наявність клінічних ознак затримки статевого розвитку в підлітків-підлітків із нормальним рівнем ЗТ, понад 12 нмоль/л (ГА 0 ступеня).

Результати. На підставі проведеного дослідження визначено найінформативніші ознаки та розраховано їхній прогностичний коефіцієнт. Доведено, що значущими інформативними ознаками перебігу ГА в хлопців-підлітків є відхилення від норми індексу маси тіла, дефіцит кісткового віку, рівні та співвідношення гонадотропних гормонів, значення естрадіолу і співвідношення тестостерону / естрадіолу, тестостерону / лютеїнізуючого гормону, тиреотропного гормону / вільного тироксину, зміни ліпідного профілю. До найбільш прогностично значущих негативних прогностичних критеріїв щодо несприятливого перебігу ГА в хлопців-підлітків належать надлишок маси тіла за рівнем індексу маси тіла, значний дефіцит кісткового віку (понад 3 роки), зниження рівня лютеїнізуючого гормону, зменшене співвідношення лютеїнізуючого гормону / фолікулостимулюючого гормону, гіперестрогенія, виражений андрогенно-естрогенний дисбаланс, мінімальна тиреоїдна дисфункція, порушення ліпідного профілю.

Висновки. Розроблені прогностичні критерії для хлопців-підлітків із ГА дадуть змогу передбачити подальший перебіг захворювання (на ранніх етапах формування цієї патології), що дозволить провести своєчасні лікувальні та реабілітаційні заходи в хлопців-підлітків, а це, своєю чергою, сприятиме поліпшенню стану їхнього здоров'я. Хлопці-підлітки з ГА, у яких виявляються прогностично несприятливі ознаки, потребують більш ретельного диспансерного спостереження ендокринолога.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гіпоандрогенія, затримка статевого розвитку, хлопці-підлітки, прогнозування перебігу.

Prediction of the course of hypoandrogenism in adolescent boys

G. V. Kosovtsova^{1,2}, S. I. Turchina^{1,2}, T. P. Kostenko¹

¹SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv²V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

The most pathological conditions that adversely affect the reproductive function in men of mature age is formed precisely in adolescence as a result from hypoandrogenism (HA), — a decrease in the production of male sex hormones (androgens) below the age norm. Therefore, the ability to predict the course of HA in adolescent boys allows to prevent serious health problems in the future.

Purpose — to determine significant prognostic criteria for adverse course of HA in adolescent boys with delayed sexual development.

Materials and methods. Were examined 157 boys 14–17 years old with signs of androgen deficiency, the degree of which was based on the assessment of total testosterone (TT). The levels of gonadotropic hormones, estradiol, their ratios were studied by enzyme-linked immunosorbent assay, and the content of thyroid-stimulating hormone and free thyroxine, their ratio was determined. The lipid spectrum of blood was studied. On the basis of X-rays of the non-dominant hand and wrist determined bone age and ossification deficiency. Conditionally unfavorable course of HA was formed in adolescent boys with severe androgen deficiency (HA 3 degree) at the level of total testosterone <4 nmol/l. Favorable course of HA was considered to be the presence of clinical signs of hypoandrogenism in adolescents with normal TT, levels more than 12 nmol/l (HA 0 degree).

Results. Based on the study was identified the most informative features and calculated their prognostic coefficient. It is proved that significant informative signs of HA in adolescent boys are such as body mass index abnormalities, bone age deficit, levels and ratios of gonadotropic hormones, estradiol values and testosterone / estradiol, testosterone / luteinizing hormone ratios, thyroid stimulating hormone / free thyroxine, changes in lipid profile. To the most prognostically significant negative prognostic criteria for adverse HA in adolescent boys are excess body weight by body mass index level, significant deficit of bone age (more than 3 years), decreased luteinizing hormone levels, decreased luteinizing hormone / follicle stimulating hormone ratio, hyperestrogenism, pronounced androgenic-estrogenic disbalance, the presence of minimal thyroid dysfunction, disorders of the lipid profile.

Conclusions. The developed prognostic criteria for adolescent boys with HA will make it possible to predict the further course of the disease (in the early stages of its formation pathology), what will carry out timely treatment and rehabilitation measures in adolescent boys, and this will help to improve their health. Teens with HA, who show prognostically unfavorable signs, need more careful dispensary observation of an endocrinologist.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: hypoandrogenism, sexual development, adolescent boys, prognosis of the course of the disease.

Порушення чоловічої репродуктивної функції залишається надзвичайно актуальною медичною і біологічною проблемою через важливі медико-соціальні наслідки. Нерідко джерело виникнення порушень репродуктивної функції чоловічого організму лежить у пре- або пубертатному періоді. Однією з найпоширеніших дисфункцій статевої системи в хлопців пубертатного періоду є затримка статевого розвитку (ЗСР), яка, згідно з Міжнародною статистичною класифікацією хвороб X перегляду, визначається як самостійне ендокринне захворювання (E.30.0) [7,8]. Затримка статевого розвитку залишається найпоширенішим варіантом гіпоандрогенії (ГА), тобто зниження продукції чоловічих статевих гормонів (андрогенів) нижче за вікову норму, у хлопців-підлітків, яка, за даними попередніх досліджень, несприятливо впливає на фізичний розвиток і формування статури підлітків, супроводжується в значній частині з них тією чи іншою соматичною патологією, найчастіше – серцево-судинної та гепатобіліарної систем [5,6,9]. На підставі комплексних клініко-гормональних, психологічних досліджень, проведених у хлопців-підлітків із патологією статевого дозрівання в Державній установі «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» протягом багатьох років, становлено глибокі порушення в метаболізмі, синтезі статевих гормонів, центральних механізмах їхньої регуляції в цього контингенту осіб, порушення психіки і поведінки, що дало підставу розглядати ЗСР як патологічний стан [1,5,8]. Більшість патологічних станів, що негативно впливають на репродуктивну функцію чоловіків зрілого віку, формується саме в дитячому і підлітковому віці, а проявляються вже в дорослих чоловіків, коли вони стикаються з проблемами безпліддя і еректильної дисфункції. Тому можливість прогнозувати перебіг будь-якого захворювання, у тому числі ГА, дає змогу запобігти серйозним проблемам зі здоров'ям у майбутньому. Все це

вказує на те, що виділення значущих прогностичних клінічних і гормонально-метаболічних ознак щодо визначення несприятливого перебігу ГА в підлітковому віці є актуальним напрямом сучасної дитячої ендокринології.

Мета дослідження – визначити значущі прогностичні критерії щодо несприятливого перебігу ГА в хлопців-підлітків із ЗСР.

Матеріали та методи дослідження

Згідно з Протоколами надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» обстежено 157 хлопців віком 14–17 років з ознаками андрогенної недостатності [12], ступінь якої визначали на підставі оцінки рівня загального тестостерону (ЗТ). У разі зниження ЗТ до 8 – менше 12 нмоль/л діагностували ГА 1 ступеня, до 4 – менше 8 нмоль/л – 2 ступеня, менше 4 нмоль/л – 3 ступеня, понад 12 нмоль/л – 0 ступеня [11]. Крім того, методом імуноферментного аналізу досліджено необхідні для верифікації діагнозу ЗСР рівні гонадотропних гормонів, ЗТ, естрадіолу (E₂), розраховано їхні співвідношення; а також визначено вміст тиреотропного гормону (ТТГ) і вільного тироксину (fT₄), їхнє співвідношення. Виконано дослідження ліпідного спектра крові з оцінкою рівнів ліпідів у дітей та підлітків за адаптованими критеріями NCEP/ATP III та IDF [3,4]. На підставі рентгенограми пацієнтів недомінантної руки та зап'ястя визначено кістковий вік і дефіцит осифікації [10].

Враховано, що умовно несприятливий перебіг гіпоандрогенії (при ЗСР) формувався в хлопців-підлітків із вираженою андрогенною недостатністю (ГА 3 ступеня) при рівні ЗТ менше 4 нмоль/л. Сприятливим перебігом ГА вважали наявність клінічних ознак ЗСР у підлітків із нормальним рівнем ЗТ, понад 12 нмоль/л (ГА 0 ступеня).

Для визначення значущих прогностичних клініко-анамнестичних і гормонально-метаболічних ознак щодо несприятливого

Таблиця 1

Прогностичні ознаки та їхня інформативність щодо перебігу гіпоандрогенії в хлопців-підлітків із затримкою статевого розвитку

Ознака	Градація ознак	Прогностичний коефіцієнт	Інформативність	Загальна інформативність
ІМТ	норма	+0,58	0,01	0,79
	дефіцит маси тіла	+1,05	0,07	
	надлишок маси тіла	-7,92	0,71	
Дефіцит кісткового віку	відсутній	+3,01	0,11	2,07
	1,5-2 років	+6,81	0,77	
	2-3 роки	+3,39	0,26	
	від 3 років	-4,12	0,93	
ЛГ	зменшений	-5,65	1,03	1,53
	норма	+1,79	0,18	
	збільшений	+3,99	0,33	
ФСГ	зменшений	+0,20	0,01	1,25
	норма	-1,88	0,21	
	збільшений	+10,14	1,04	
ЛГ/ФСГ	зменшений	-6,39	0,48	0,61
	норма	+1,27	0,12	
	збільшений	-0,61	0,01	
ЗТ/ЛГ	зменшений	-0,39	0,02	0,43
	норма	+9,78	0,42	
E ₂	зменшений	+0,01	0,01	0,65
	норма	+1,97	0,19	
	збільшений	-4,79	0,46	
ЗТ/E ₂	зменшений	-5,22	1,74	5,65
	норма	+12,01	2,14	
	збільшений	+11,42	1,76	
ТТГ/ТТ ₄	<0,19	+0,52	0,01	0,56
	0,19-0,29	-0,49	0,01	
	>0,29	-3,82	0,54	
Порушення ліпідного профілю	є	-4,17	0,88	1,65
	немає	+3,66	0,77	

перебігу ГА використано системно-інформаційний аналіз, методику неоднорідної послідовної статистичної процедури Вальда із застосуванням інформаційної міри Кульбака [2]. У випадку, якщо величина загальної інформативності ознаки – $I_j < 0,3$, результат визнано статистично недостовірним. Створення бази даних і статистичну обробку результатів проведено з використанням пакетів прикладних програм «Microsoft Excel» і «SPSS» 17.0.

Результати дослідження та їх обговорення

На основі проведеного дослідження визначено найінформативніші ознаки та розраховано їхній прогностичний коефіцієнт (табл. 1).

Доведено, що значущими інформативними ознаками перебігу ГА в хлопців-підлітків є відхилення від норми індексу маси тіла (ІМТ), дефіцит кісткового віку, рівні та співвідношення гонадотропних гормонів, значення E₂ та

співвідношень ЗТ/E₂, ЗТ/ЛГ (лютеїнізуючого гормону), ТТГ/ТТ₄, зміни ліпідного профілю. До найінформативніших ознак за рівнем загальної інформативності слід віднести співвідношення ЗТ/E₂, яке характеризує вираженість андрогенно-естрогенного дисбалансу, дефіцит кісткового віку, зміни ліпідного профілю та рівнів гонадотропних гормонів.

До найбільш прогностично значущих негативних прогностичних критеріїв щодо несприятливого перебігу ГА в хлопців належать надлишок маси тіла за рівнем ІМТ, значний дефіцит кісткового віку (від 3 років), зменшення рівня ЛГ, зменшення співвідношення ЛГ/ФСГ (фолікулостимулюючого гормону), гіперестрогенія, виражений андрогенно-естрогенний дисбаланс, наявність мінімальної тиреоїдної дисфункції, порушень ліпідного профілю. Навпаки, прогностично значущими позитивними прогностичними критеріями щодо

Таблиця 2

Критерії прогнозування перебігу гіпоандрогенії в хлопців-підлітків

Ознака	Градація ознак	Прогностичний коефіцієнт
ІМТ	норма	+0,58
	дефіцит МТ	+1,05
	надлишок МТ	-7,92
Дефіцит кісткового віку	відсутній	+3,01
	від 1,5 до 2 роки	+6,81
	від 2 до 3 років	+3,39
	від 3 років	-4,12
ЛГ	зменшений	-5,65
	норма	+1,79
	збільшений	+3,99
ФСГ	зменшений	+0,20
	норма	-1,88
	збільшений	+10,14
ЛГ/ФСГ	зменшений	-6,39
	норма	+1,27
	збільшений	-0,61
ЗТ/ЛГ	зменшене	-0,39
	норма	+9,78
E ₂	зменшений	+0,01
	норма	+1,97
	збільшений	-4,79
ЗТ/E ₂	зменшений	-5,22
	норма	+12,01
	збільшений	+11,42
ТТГ/Т ₄	<0,19	+0,52
	0,19-0,29	-0,49
	>0,29	-3,82
Порушення ліпідного профілю	є	-4,17
	немає	+3,66

несприятливого перебігу ГА слід вважати відсутність або помірний дефіцит кісткового віку, збільшення рівнів гонадотропних гормонів, нормальну чутливість до ЛГ за рівнем Т/ЛГ, відсутність андрогенно-естрогенного дисбалансу, нормальний вміст E₂ і ліпідів крові.

Отже, остаточним етапом обстеження хлопців-підлітків із ГА є розрахунок індивідуального прогнозу перебігу захворювання з використанням запропонованих прогностичних таблиць (табл. 2).

Розрахунок індивідуального прогнозу для хворого з ГА, який уперше звернувся до лікаря, засновано на простому роздільному підсумку позитивних і негативних прогностичних коефіцієнтів. При прийнятті 5% рівня помилок

($p < 0,05$) поріг рішення для умовно негативного прогнозу стає (-13), а для позитивного прогнозу — (+13). При досягненні прогностичного порогу (+13 і більше) або (-13 і менше) питання щодо прогнозу вирішено. Пороговий коефіцієнт із негативним знаком «-» свідчить про умовно негативний прогноз, а зі знаком «+» — про позитивний прогноз. Якщо в процесі підсумку прогностичних коефіцієнтів не досягнуто жодного з двох порогів, то робиться висновок — «невизначена відповідь». При цьому слід продовжити обстеження хлопця-підлітка з ГА для отримання додаткової інформації або рекомендувати спостереження за хворим протягом 3–4 місяців, яке дасть змогу визначити певну прогностичну відповідь.

Висновки

Розроблені прогностичні критерії для хлопців-підлітків із ГА дадуть змогу передбачити подальший перебіг захворювання (на ранніх етапах формування цієї патології), що дозволить провести своєчасні лікувальні та реабілітаційні заходи у хлопців-підліт-

ків; а це, своєю чергою, сприятиме поліпшенню стану їхнього здоров'я. Хлопці-підлітки з ГА, у яких виявляються прогностично несприятливі ознаки, потребують більш ретельного диспансерного спостереження ендокринолога.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bagackaya NV. (2021). Analiz rodoslovnih v semyah malchikov-podrostkov s zaderzhkoj polovogo razvitiya. Bioscience Publisher, Chicago, USA: 156–165. [Багацкая НВ. (2021). Анализ родословных в семьях мальчиков-подростков с задержкой полового развития. Bioscience Publisher, Chicago, USA: 156–165].
2. Gubler EV. (1990). Informatika v patologii, klinicheskoy medicine i pediatrii. L.: Medicina: 176. [Гублер ЕВ. (1990). Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. Л.: Медицина: 176].
3. Halpern A et al. (2010). Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. Diabetol. Metab. Syndr. 2: 55–75.
4. Jolliffe CJ, Janssen I. (2007). Development of age-specific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation criteria. J. Am. Coll. Cardiol. 49 (8): 891–898.
5. Kosovtsova GV. (2003). Zatrимka statevogo rozvitku u hlopciv-pidlitkiv ta pidhodi do yih rehabilitaciyi. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk: spec. 14.01.14. Kyiv: 20. [Косовцова ГВ. (2003). Затримка статевого розвитку у хлопців-підлітків та підходи до їх реабілітації. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.14. Київ: 20].
6. Luchickij EV, Bondarenko VA. (2010). Izbrannye lekciї po klinicheskoy andrologii. Monografiya. Pod red. E.V. Luchickogo i V.A. Bondarenko. Kiev, Harkov: Izd-vo OOO firma «Nova Soft»: 144. [Лучицкий ЕВ, Бондаренко ВА. (2010). Избранные лекции по клинической андрологии. Монография. Под ред. Е.В. Лучицкого и В.А. Бондаренко. Киев, Харьков: Изд-во ООО фирма «Нова Софт»: 144].
7. Luchickij YeV, Luchickij YeE. (2016). Porushennya statevogo dozrivannya. Klinichna endokrinologiya dityachogo ta pidlitkovogo viku. Pod red. M.D. Tronka i O.V. Bolshovoyi. K.: Zdorov'ya Ukraini: 497–575. [Лучицкий ЕВ, Лучицкий ЕЕ. (2016). Порushення статевого дозрівання. Клінічна ендокринологія дитячого та підліткового віку. Под ред МД Тронка і ОВ Большовой. К.: Здоров'я України: 497–575].
8. Plehova EI, Hizhnyak OO, Levchuk LP, Bagackaya NV, Turchina SI. (2000). Zaderzhka polovogo razvitiya malchikov. Znanie-M: 112. [Плехова ЕИ, Хижняк ОО, Левчук ЛП, Багацкая НВ, Турчина СИ. (2000). Задержка полового развития мальчиков. М.: Знание-М: 112].
9. Plehova OI. (2014). Gipofunkciya statevih zaloz u hlopciv. Ukrayinskij zhurnal dityachoyi endokrinologiyi. 4: 5–12. [Плехова ОI. (2014). Гіпофункція статевих залоз у хлопців. Український журнал дитячої ендокринології. 4: 5–12].
10. Spuzyak MI. (1999). Rentgenogramometriya v pediatrichnij rentgenologiyi. Strij: UKRPOL: 164. [Спузяк МI. (1999). Рентгенограмометрія в педіатричній рентгенології. Стрий: УКРПОЛ: 164].
11. Turchina SI. (2020). Kriteriyi viznachennya gipoandrogeniyi u hlopciv-pidlitkiv. Ukrayinskij zhurnal dityachoyi endokrinologiyi. 4 (36): 42–47. [Турчина СI. (2020). Критерії визначення гіпоандрогенії у хлопців-підлітків. Український журнал дитячої ендокринології. 4 (36): 42–47].
12. Zelinskaya NB. (2009). Protokoli nadannya medichnoyi dopomogi dityam za specialnistyu «Dityacha endokrinologiya». Pid red NB Zelinskoyi. Kyiv: MOZ Ukrainy: 94. [Зелінська НБ. (2009). Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». За ред НБ Зелінської. Київ: МОЗ України: 94].

Відомості про авторів:

Косовцова Ганна Василівна — к.мед.н., ст.н.с. відділення ендокринної патології та статевого дозрівання ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»; доц. каф. педіатрії медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-7737-1518>.

Турчина Світлана Ігорівна — д.мед.н., ст.н.с., зав. відділення ендокринної патології та статевого дозрівання ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»; проф. каф. гігієни та соціальної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна; Експерт Департаменту охорони здоров'я ХОДА за напрямком «Дитяча ендокринологія». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-0744-1242>.

Костенко Тетяна Павлівна — к.мед.н., ст.н.с. відділення ендокринної патології та статевого дозрівання ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А; тел.: (0572) 62 60 46, <https://orcid.org/0000-0002-0668-0225>.
Стаття надійшла до редакції 05.07.2022 р., прийнята до друку 20.10.2022 р.

УДК 616-053.31-06:618.3/.7-02:616.98:578.834.1

**О.І. Жданович, Л.І. Воробей, Т.В. Коломійченко,
А.В. Камінський, О.Т. Лакша**

Перинатальні аспекти порушень раннього неонатального періоду в дітей при COVID-19, перенесеному матір'ю під час вагітності

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 6(126): 42-48. doi 10.15574/SP.2022.126.42

For citation: Zhdanovich OI, Vorobey LI, Kolomiichenko TV, Kaminskyi AV, Laksha OT. (2022). Perinatal aspects of early neonatal period disorders in children with COVID-19 transmitted by the mother during pregnancy. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(126): 42-48. doi 10.15574/SP.2022.126.42.

Інфекція SARS-CoV-2 під час вагітності може потенційно вплинути на здоров'я плода та новонародженого через різні механізми: підвищення рівня передчасних пологів, плацентарну інфекцію, яка може порушити плацентарно-плодовий обмін, а також через передачу вірусу внутрішньоутробно, під час пологів або після народження.

Мета — визначити особливості стану новонароджених та неонатального періоду залежно від тяжкості захворювання матері на COVID-19.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебувало 14 новонароджених (група 1), матері були хворі на COVID-19 із тяжким перебігом і потребували інтенсивного догляду у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії, а також 46 дітей від матерів із середньою тяжкістю COVID-19, що лікувались в інфекційно-акушерському відділенні (група 2).

Результати. У матерів із COVID-19, особливо при тяжкому перебігу захворювання, плід піддається прямому і непрямому негативному впливу вірусної інфекції, що підтверджено ознаками плацентарної недостатності в переважній більшості (71,4%) вагітних та її клінічними проявами у вигляді дистресу та затримки росту плода (50,0% і 35,7% відповідно), плацентарну дисфункцію підтверджено патогістологічно. Небезпечними для плода є маловоддя у 50,0% жінок аж до агідрамніону (14,3%), прееклампсія (14,3%), кесарів розтин (57,1%), передчасний розрив плодових оболонок (14,3%) та передчасні пологи (28,0%). 42,9% дітей народжуються в стані асфіксії, причому у 14,3% — це тяжка асфіксія, 35,7% дітей народжені з масою тіла менше 2500 г. Позитивний тест на COVID-19 підтверджено у 7,1% новонароджених. У 21,4% діагностовано пневмонію, у 35,7% — респіраторний дистрес-синдром. У дітей від матерів із COVID-19 виявлено високу частоту синдромів дезадаптації (64,3%). Окрім респіраторного дистрес-синдрому, відмічено високу частоту неврологічних розладів (57,1%) у вигляді синдрому пригнічення, гастроінтестинальний синдром (50,0%), порушення терморегуляції (42,9%), у 35,7% — гіпоглікемічний і геморагічний синдроми. На 5–7-му добу життя в дітей з пневмоніями діагностовано некротичний ентероколіт.

Висновки. Порушення в дітей від матерів із COVID-19 стану при народженні та висока частота синдромів дезадаптації, ризик порушень здоров'я та когнітивних функцій у майбутньому обумовлюють необхідність подальших наукових досліджень, активного катamnестичного спостереження цієї нової когорти дітей та розроблення заходів профілактики і реабілітації.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: COVID-19, вагітність, плід, перинатальні ускладнення, новонароджений.

Perinatal aspects of early neonatal period disorders in children with COVID-19 transmitted by the mother during pregnancy

O.I. Zhdanovich, L.I. Vorobey, T.V. Kolomiichenko, A.V. Kaminskyi, O.T. Laksha

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

SARS-CoV-2 infection during pregnancy can potentially affect the health of the fetus and newborn through various mechanisms: increased rates of preterm birth, placental infection that can disrupt placental-fetal exchange, and through transmission of the virus in utero, during childbirth or after birth.

Purpose — to determine the characteristics of the state of newborns and the neonatal period, depending on the severity of the mother's illness with COVID-19.

Materials and methods. Under observation were 14 newborns (group 1), whose mothers were ill with severe COVID-19 and needed intensive care in the department of anesthesiology and intensive care, and 46 children from mothers with moderate COVID-19, who were treated in the infectious diseases and obstetrics department (group 2).

Results. In mothers with COVID-19, especially when the disease is severe, the fetus is exposed to direct and indirect negative effects of a viral infection, which is confirmed by signs of placental insufficiency in the vast majority of pregnant women (71.4%) and its clinical manifestations in the form of distress and fetal growth retardation (50.0% and 35.7%, respectively), placental dysfunction was confirmed pathohistologically. Dangerous for the fetus are oligohydramnios in 50.0% of women up to anhydramnios (14.3%), preeclampsia (14.3%), caesarean section (57.1%), premature rupture of fruit membranes (14.3%) and preterm birth (28.0%). 42.9% of children are born in a state of asphyxia, with 14.3% having severe asphyxia. 35.7% of children were born weighing less than 2500 g. A positive test for COVID-19 was observed in 7.1% of newborns. 21.4% of children were diagnosed with pneumonia, 35.7% had respiratory distress syndrome. Children from mothers with COVID-19 have a high incidence of maladaptation syndromes (64.3%). In addition to RDS, there was a high incidence of neurological disorders (57.1%) in the form of a syndrome of depression, gastrointestinal syndrome (50.0%), thermoregulation disorders (42.9%), and 35.7% had hypoglycemic and hemorrhagic syndromes. Necrotizing enterocolitis was diagnosed in children with pneumonia on the 5–7th day of life.

Conclusions. Disorders in children from mothers with COVID-19 at birth and a high incidence of maladjustment syndromes, the risk of health and cognitive impairment in the future necessitate further scientific research, active follow-up of this new cohort of children and the development of prevention and rehabilitation measures.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: COVID-19, pregnancy, fetus, perinatal complications, newborn.

Вступ

Пандемія тяжкого гострого респіраторного синдрому — коронавірусу 2 (SARS-CoV-2) вплинула на світову спільноту з катастрофічними економічними наслідками, порушила соціальні структури та напружила можливості охорони здоров'я як у країнах із високим, так і з низьким і середнім рівнями економічного розвитку [13,15].

Дуже ймовірно, що SARS-CoV-2 залишатиметься постійною глобальною загрозою, незважаючи на ефективні програми вакцинації, адже стало очевидним, що вірус може швидко мутувати і ставати більш заразним, а програма вакцинації в країнах із низьким і середнім рівнями доходу продовжує відставати. Це створює численні загрози для здоров'я та благополуччя дітей у всьому світі [14].

SARS-CoV-2 уразив понад 500 млн людей у всьому світі та, імовірно, піддав внутрішньоутробному впливу мільйони новонароджених [7]. У великій кількості джерел літератури розглядають можливість вертикальної передачі від вагітних жінок, інфікованих SARS-CoV-2, їхнім новонародженим, обговорюють перинатальні наслідки вагітності при SARS-CoV-2 у жінки.

Вагітні жінки належать до групи високого ризику, оскільки вони частіше потребують інтенсивної терапії при COVID-19 порівняно з невагітними жінками такого ж віку [1,10]. Інфекція SARS-CoV-2 під час вагітності може потенційно вплинути на здоров'я плода та новонародженого через різні механізми: підвищення рівня передчасних пологів, плацентарну інфекцію, яка може порушити плацентарно-плодовий обмін, що призводить до внутрішньоутробної смерті або перинатальної асфіксії, а також через передачу вірусу внутрішньоутробно, під час пологів або після народження. Крім того, потенційні наслідки лікування матері від інфекції SARS-CoV-2, у тому числі вакцинації, на плід залишаються переважно невідомими.

Загальний рівень передчасних пологів становить 17%, що відповідає триразовому збільшенню рівня передчасних пологів порівняно із загальною популяцією [1,12]. Більшість передчасних пологів, пов'язаних із COVID-19, викликані захворюваннями матері, без відомого збільшення частоти спонтанних передчасних пологів. Звіти про рівень мертвонароджень, пов'язаних із COVID-19, показали суперечливі результати [9,15,22]. Деякі автори припускають

збільшення показника, але це може бути пов'язано з погіршенням допологового догляду або може бути випадковим збігом, враховуючи незначну кількість випадків.

Короткострокові результати для дітей, народжених від матерів, які захворіли на COVID-19 під час вагітності, здаються сприятливими. Рівень передачі SARS-CoV-2 оцінюється в 1,9 випадку на 100 вагітностей. Постнатальна передача SARS-CoV-2 є причиною більшості випадків інфікування новонароджених. Несприятливі неонатальні наслідки для немовлят від матерів COVID-19, такі як смерть, переважно пояснюються недоношеністю або супутніми захворюваннями. Однак не слід мінімізувати тягар захворювання, оскільки 25% новонароджених, народжених від матерів, інфікованих COVID-19, потрапляють до відділення інтенсивного догляду для новонароджених [1]. Крім того, зареєстровано низку випадків тяжких захворювань новонароджених, у тому числі перинатальної асфіксії, дихальної недостатності, мультиорганної дисфункції, пошкодження мозку та смерть [2,4,8,17,23]. Ці випадки здебільшого пов'язані з підозрюваною або підтвердженою вродженою інфекцією.

Хоча в новонароджених переважно спостерігаються легкі гострі симптоми, у підгрупи пацієнтів, які перенесли гостру інфекцію SARS-CoV-2, у всьому світі розвивається широкий спектр постійних симптомів, зокрема в дітей [5,18]. Ці скарги можуть тривати до кількох тижнів, але іноді через кілька місяців і навіть 1 рік після зараження COVID-19. Таким пацієнтам встановлюють діагноз «Довга COVID-19» або «Постгострі наслідки COVID-19».

Майбутні дослідження повинні зосередитися на трьох основних сферах інтересів: який вплив материнської COVID-19 на плід; чого вчить нас ефективна імунна відповідь новонародженого щодо патофізіології COVID-19; чи може COVID-19 у легкій формі потенційно спричинити в матері або новонародженого серйозні довгострокові наслідки [3].

Мета дослідження — визначити особливості стану новонароджених і неонатального періоду залежно від тяжкості захворювання матері на COVID-19.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на клінічній базі кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здо-

Таблиця 1

Ускладнення вагітності та пологів у пацієнок-матерів, хворих на COVID-19

Клінічна ознака	Група 1, n=14		Група 2, n=46	
	абс.	%	абс.	%
Плацентарна недостатність	10	71,4*	15	32,6
Загроза передчасних пологів	5	35,7	10	21,7
Маловоддя	7	50,0*	9	19,6
Агідрамніон	2	14,3	1	2,2
Затримка росту плода	5	35,7*	5	10,9
Порушення материнсько-плацентарно-плодового кровотоку	8	57,1	15	32,6
Дистрес плода	7	50,0*	8	17,4
Прееклампсія	2	14,3	1	2,2
Кесарів розтин	8	57,1	15	32,6
Передчасний розрив плідних оболонок	2	14,3	4	8,7
Передчасні пологи	4	28,6	7	15,2

Примітка: * — різниця достовірна щодо показника жінок групи 2 ($p < 0,05$).

ров'я (НУОЗ) України імені П.Л. Шупика — КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» (КНП «КМЦРПМ»). Під спостереженням перебувало 14 новонароджених (група 1), матері яких були хворі на COVID-19 із тяжким перебігом і потребували інтенсивного догляду у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії КНП «КМЦРПМ»; а також 46 дітей від матерів із середньою тяжкістю COVID-19, що лікувались в інфекційно-акушерському відділенні — група 2.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено з локальним етичним комітетом НУОЗ України імені П.Л. Шупика, робота є фрагментом НДР «Розробка тактики ведення вагітності після перенесеного грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій». Усі дослідження здійснено після отримання інформованої згоди пацієнтів (батьків дітей) на проведення діагностики й лікування.

Отримані дані оброблено методами варіаційної статистики, прийнятими в медицині, з використанням критерію кутового перетворення Фішера з рівнем значущості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Як відомо, стан новонароджених насамперед визначається станом здоров'я матері та перебігом вагітності, також відомий негативний вплив інфекцій під час вагітності на стан дитини при народженні та в подальшому житті.

Тяжкий перебіг COVID-19 у майже всіх матерів із групи 1 проявлявся затрудненням дихання та задишкою (92,9% проти 17,4% у групі 2; $p < 0,05$), у переважній більшості — кашлем (85,7% проти 58,7%; $p < 0,05$), у половини — температурою тіла від 38°C (57,1% проти 17,4%;

$p < 0,05$), слабкістю (42,9% проти 23,9%; $p < 0,05$) і головним болем (50,0% проти 21,7%; $p < 0,05$). У всіх пацієнок-матерів дітей з групи 1 діагностувалися пневмонія (проти 32,6%), зниження сатурації, що у всіх випадках потребувало респіраторної підтримки (середня тривалість — 12,4 доби, від 3 до 41 доби) з використанням концентратора, лицьової маски або СРАР (*continuous positive airway pressure*). Респіраторна підтримка з використанням кисневого концентратора проводилася лише у 2 пацієнок-матерів групи 2 (4,3%). Тривалість гіпертермії становила в середньому 10,4 доби і 3,2 доби по групах, кількість ліжко-днів — 17,5 (від 6 до 44) у групі 1 та 6,8 у групі 2 (від 1 до 18), кількість днів у відділенні інтенсивної терапії — від 2 до 26 (у середньому — 7,7).

Третина пацієнок групи 1 були віком від 35 років (35,7%), що в 2 рази більше, ніж у групі 2 (17,4%). Соматичний анамнез був ускладнений у 4 (28,6%) і 6 (13,0%) пацієнок-матерів груп 1 та 2 відповідно, серед захворювань виділялася патологія щитоподібної залози (21,4% і 4,3%; $p < 0,05$) та варикозна хвороба (14,3% і 4,3%). Зв'язок несприятливих наслідків SARS-CoV-2 у вагітних із патологією щитоподібної залози відмічали й інші дослідники [20]. У переважній більшості пацієнок-матерів групи 1 спостерігалася ожиріння або надлишкова маса тіла (78,6% проти 52,2%; $p < 0,05$), причому майже в третини — це було ожиріння III–IV ступеня (28,6% проти 4,3%; $p < 0,05$), що відповідало даним інших авторів про асоціацію тяжкого перебігу COVID-19 з ожирінням [19].

Частота акушерських і перинатальних ускладнень була достовірно вищою в пацієнок із тяжким перебігом COVID-19 (табл. 1). Так,

ознаки плацентарної дисфункції спостерігались у переважної більшості пацієнток-матерів цієї групи (71,4% проти 21,7% у матерів групи 2; $p < 0,05$), більш ніж у половини — порушення материнсько-плацентарно-плодового кровотоку (57,1% проти 32,6%), що обумовило дистрес плода в половини вагітних (50,0% проти 17,4%; $p < 0,05$) та затримку росту плода в третини жінок (35,7% проти 10,9%; $p < 0,05$). Звертала на себе увагу висока частота маловоддя (50,0% проти 19,6%; $p < 0,05$), у 14,3% — агідрамніон (проти 2,2%). Прееклампсія спостерігалась у 6,5 раз частіше, ніж у групі 2 (14,3% проти 2,2%; $p < 0,05$). Оперативні пологи шляхом кесаревого розтину проводилися у 57,1% (проти 32,6% у пацієнток групи 2). Майже в третини пологи були передчасними (28,6% проти 15,2%), серед них у 2 (14,3%) випадках пологи відбулися до 32 тижнів.

Наші результати збігаються з висновками великого дослідження T.D. Metz та співавт. [16], які згрупували 1219 інфікованих пацієнток відповідно до тяжкості перебігу захворювання. Порівняно з безсимптомними пацієнтками в жінок із захворюванням легкого та середнього ступеня тяжкості спостерігалися однакові показники кесаревого розтину, гіпертензивних розладів вагітності та передчасних пологів. Тим не менш, пацієнтки з тяжким або критичним ступенем захворювання мали вищий ризик цих перинатальних наслідків.

Діагностована під час вагітності плацентарна дисфункція, що клінічно проявлялася дистресом плода і затримкою його розвитку, була підтверджена патогістологічним дослідженням плаценти хворих на COVID-19, яке виявило ознаки хоріоамніоніту у 5 (35,7%) жінок у зразках групи 1 і в 5 (10,9%; $p < 0,05$) вагітних у зразках групи 2, який асоціюється з внутрішньоутробною інфекцією. Макроскопічно виявлялися тромбози судин плаценти і пуповини. Мікроскопічна картина плаценти характеризувалася наявністю вогнищ крововиливів і вогнищевих некрозів, лейкоцитарною інфільтрацією. Відзначалися поширені ділянки, де ворсини запаїні фібринодом. У міжворсинчастому просторі підвищилася кількість фібриноїду. Відмічались явища дифузного децидуїту, крововиливи, вогнищеві інфаркти. Ці зміни могли спричинити передчасний розрив плодових оболонок і передчасних пологів, які, своєю чергою, негативно впливають на стан новонароджених. Така картина може свідчити про прямий

або непрямий вплив коронавірусної інфекції, а це узгоджується з висновками інших дослідників. За даними деяких дослідників [6], у 57% жінок аномальні гістопатологічні результати (вогнищеві центральні інфаркти, інтервіліт, відкладення фібрину, васкуліт) спостерігалися в плацентах жінок із безсимптомним/легким перебігом захворювання та в 100% жінок із помірним або тяжким ступенем захворювання. Такі аномалії плацентарної патології зазвичай пов'язані з негативними наслідками розвитку нервової системи новонароджених незалежно від причинних факторів [21], тому діти, народжені після вагітності, ускладненої інфекцією SARS-CoV-2, потребують тривалого спостереження для моніторингу результатів.

За даними рисунку, 42,9% дітей, матері яких страждали на тяжку форму коронавірусної інфекції, народилися у стані асфіксії (проти 15,2%; $p < 0,05$), причому у 14,3% це була тяжка асфіксія, що в кілька разів перевищувало відповідну частоту у групі 2 (2,2%). Відображенням недоношеності та гіпотрофії є зниження маси тіла дітей під час народження (рис.). Так, 28,6% дітей групи 1 народилися з масою тіла від 1500 г до 2500 г (проти 8,7%; $p < 0,05$), а 1 (7,1%) дитина — з масою 1380 г.

В 1 (7,1%) новонародженого з групи 1 та в 1 (2,2%) малюка з групи 2 був позитивний тест на COVID-19. Прояви дихальної недостатності різного ступеня тяжкості відмічались в 35,7% дітей групи 1 (проти 13,0% у групі 2; $p < 0,05$), причому в 3 (21,4%) дітей діагностувався респіраторний дистрес-синдром тяжкого ступеня, який супроводжувався задишкою (частота дихання — від 60 вдихів за хвилину), ціанозом шкірних покривів, зниженням сатурації до 86%, нестабільною гемодинамікою, усі ці діти потребували респіраторної підтримки (штучної вентиляції легень). У новонароджених групи 2 діагностувалася дихальна недостатність легкого та середнього ступеня — 2,2% і 10,9% відповідно.

У 3 дітей групи 1 із респіраторним дистрес-синдромом тяжкого ступеня діагностувалася двобічна пневмонія, підтверджена рентгенологічно. При цьому відмічався виражений лейкоцитоз (до 40×10^6 /мл), зростання паличкоядерних лейкоцитів (до 22%), тромбоцитопенія (до 80×10^6 /мл), анемія (гемоглобін — до 90 г/л). Також спостерігалось підвищення маркерів запалення: рівня С-реактивного білка (понад 1 мг/л) і прокальцитоніну (від 0,5 нг/мл до 2,0 нг/мл). Рівень білка був низьким

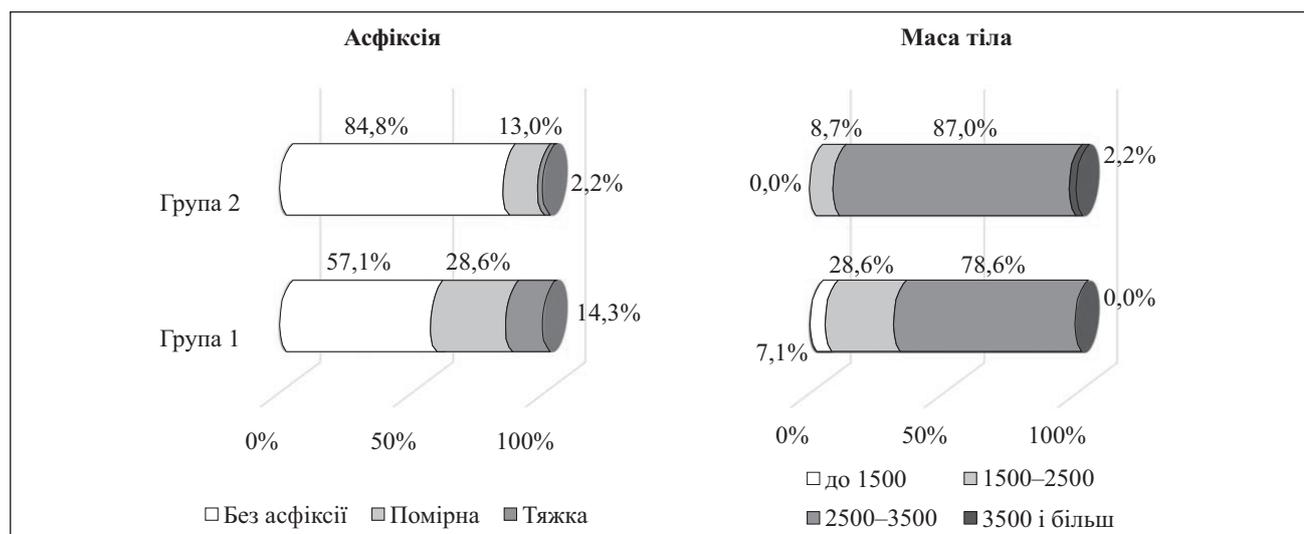


Рис. Розподіл дітей за станом при народженні від матерів, які під час вагітності перенесли COVID-19

(до 45 г/л). Відмічались зрушення системи гемостазу в бік збільшення коагуляційного потенціалу, на що вказувало зниження активованого часткового тромбoplastинового часу нижче 40 с та протромбінового часу нижче 10 с, появою продуктів деградації фібрину. Клінічно прояви геморагічного синдрому виявлялися з другої доби.

У дітей від матерів із COVID-19 відмічалася підвищена частота синдромів дизадаптації (табл. 2): 64,3% і 30,4% у групах 1 і 2 відповідно ($p < 0,05$). Окрім респіраторного дистрес-синдрому виявлялася висока частота неврологічних розладів більш ніж у половини дітей у групі 1 (57,1% проти 23,9%; $p < 0,05$) у вигляді синдрому пригнічення. У половини дітей відмічався гастроінтестинальний синдром (50,0% проти 9,6%; $p < 0,05$). Більш ніж у третини дітей спостерігалися порушення терморегуляції (42,9% проти 9,6%; $p < 0,05$), у 35,7% гіпоглікемічний та геморагічний синдроми (проти 10,9% і 13,5

відповідно; $p < 0,05$ в обох випадках). На 5–7-му добу життя в дітей з пневмоніями діагностувався некротичний ентероколіт.

Отримані дані збігаються з результатами дослідників, які відмічають підвищення частоти дистресу в пологах, госпіталізації новонароджених до відділення інтенсивної терапії, оцінки за Апгар менше 7 та нижчої маси тіла при народженні в дітей від матерів із COVID-19, хоча конкретні значення і відрізняються в різних авторів, деякі відмічають значуще підвищення частоти таких ускладнень лише при тяжкому перебігу хвороби [1,3,8,16].

Враховуючи відому тропність коронавірусу до нервової тканини, ускладнення з боку нервової системи в дорослих, а також із позицій «фетального програмування» (вплив внутрішньоутробного розвитку людини на подальше життя), як у близькій, так і в довгостроковій перспективі, можуть спостерігатися порушення когнітивних функцій, різноманітні нервові

Таблиця 2
Стан новонароджених від матерів із COVID-19 та ускладнення періоду ранньої неонатальної адаптації

Клінічна ознака	Група 1, n=14		Група 2, n=46	
	абс.	%	абс.	%
Недоношеність	4	28,6	7	15,2
Гіпотрофія	5	35,7,1*	4	8,7
Втрата маси тіла понад 10%	4	28,7	5	10,9
Порушення періоду адаптації:				
респіраторний дистрес-синдром	5	35,7*	6	13,0
неврологічні порушення	8	57,1*	11	23,9
гіпоглікемічний синдром	5	35,7*	5	10,9
гастроінтестинальний синдром	7	50,0*	10	9,6
порушення терморегуляції	6	42,9*	10	9,6
жовтяниця	5	35,7	7	15,2
геморагічний синдром	5	35,7*	6	13,0

Примітка: * — різниця достовірна щодо показника жінок групи 2 ($p < 0,05$).

та психологічні патології, тому необхідні подальші наукові дослідження, активне індивідуалізоване катамнестичне спостереження цієї нової когорти дітей та розроблення заходів профілактики та реабілітації, на чому також наголошують і інші автори [11].

Висновки

Тяжкий перебіг COVID-19 із пневмонією в майже всіх вагітних проявляється затрудненням дихання і задишкою (92,9%), у переважній більшості – кашлем (85,7%), у половини – температурою тіла від 38°C (57,1%), тривалістю гіпертермії в середньому 10,4 доби. Зниження сатурації потребує респіраторної підтримки (середня тривалість – 12,4 доби, від 3 до 41 доби). Третина пацієнток віком від 35 років (35,7%), у 28,6% ускладнений соматичний анамнез, переважно за рахунок патології щитоподібної залози, варикозної хвороби та ожиріння.

У матерів із COVID-19, особливо при тяжкому перебігу захворювання, плід піддається прямому і непрямому негативному впливу вірусної інфекції, що підтверджується ознаками плацентарної недостатності в переважній більшості (71,4%) вагітних та її клінічними проявами у вигляді дистресу й затримки росту плода (50,0% і 35,7% відповідно), плацентарна дисфункція підтверджується патогістологічно (інфаркти, тромбози, вогнища крововиливів, некрозів, децидуїт, відкладення фібриноїду). Небезпечними для плода є маловоддя у 50,0% жінок аж до агідрамніону (14,3%), прееклампсія (14,3%), кесарів розтин (57,1%), передчасний розрив плодових оболонок (14,3%) і передчасні пологи (28,0%).

У матері, яких страждали на тяжку форму коронавірусної інфекції, 42,9% дітей народжуються в стані асфіксії, причому 14,3% – це тяжка асфіксія. Відображенням недоношеності

та гіпотрофії є зниження маси тіла при народженні – 35,7% дітей народжені з масою тіла менше 2500 г.

Позитивний тест на COVID-19 підтверджений у 7,1% новонароджених, пневмонія діагностована у 21,4%, респіраторний дистрес-синдром – у 35,7%. Лабораторно на інфекційно-запальні процеси вказують на виражений лейкоцитоз (до $40 \times 10^6/\text{мл}$), зростання паличкоядерних лейкоцитів (до 22%), тромбоцитопенію (до $80 \times 10^6/\text{мл}$), анемію (гемоглобін – до 90 г/л), підвищення маркерів запалення: С-реактивного білка (понад 1 мг/л) і прокальцитоніну (від 0,5 нг/мл до 2,0 нг/мл), низький рівень білка (до 45 г/л), прокоагуляційні зміни системи гемостазу (зниження активованого часткового тромбoplastинового часу нижче 40 с і протромбінового часу нижче 10 с, поява продуктів деградації фібрину).

У дітей від матерів із COVID-19 висока частота синдромів дезадаптації (64,3%): окрім респіраторного дистрес-синдрому, виявлені неврологічні розлади (57,1%) у вигляді синдрому пригнічення, гастроінтестинальний синдром (50,0%), порушення терморегуляції (42,9%), гіпоглікемічний та геморагічний синдроми (35,7%). На 5–7-му добу життя в дітей з пневмоніями діагностований некротичний ентероколіт.

Порушення в дітей від матерів із COVID-19 стану при народженні та висока частота синдромів дезадаптації, ризик порушень здоров'я і когнітивних функцій у майбутньому обумовлюють необхідність подальших наукових досліджень, активного індивідуалізованого катамнестичного спостереження цієї нової когорти дітей та розроблення заходів профілактики та реабілітації.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Allotey J, Stallings E, Bonet M et al. (2020). Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 370: m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320.
- Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. (2020). Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol*. 37 (8): 861-865. doi: 10.1055/s-0040-1710050.
- Badr DA, Picone O, Bevilacqua E et al. (2021). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Pregnancy Outcomes According to Gestational Age at Time of Infection. *Emerg Infect Dis*. 27 (10): 2535-2543. doi: 10.3201/eid2710.211394.
- Balan AV. (2022). The features of coronavirus disease in pregnant women and the frequency of perinatal complications depending on the severity of the course of this disease. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2(159): 20-25.
- [Балан АВ. (2022). Особливості перебігу коронавірусної хвороби у вагітних та частота виникнення перинатальних ускладнень залежно від ступеня тяжкості захворювання. *Український журнал Здоров'я жінки*. 2(159): 20-25]. doi: 10.15574/HW.2022.159.20.
- Brackel CLH, Lap CR, Buddingh EP et al. (2021). Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? *Pediatr Pulmonol*. 56 (8): 2495-2502. doi: 10.1002/ppul.25521.
- Celik E et al. (2022). Placental deficiency during maternal SARS-CoV-2 infection. *Placenta*. 117: 47-56. doi: 10.1016/j.placenta.2021.10.012.
- Coronavirus World Map. (2022). *Coronavirus World Map: Tracking the Global Outbreak*. URL: <https://www.nytimes.com/interactive/2021/world/covid-cases.html>.
- Correia CR, Marçal M, Vieira F et al. (2020). Congenital SARS-CoV-2 Infection in a Neonate With Severe Acute Respiratory Syndrome. *Pediatr*

- Infect Dis J. 39 (12): e439-e443. doi: 10.1097/INF.0000000000002941.
- Delahoy MJ, Whitaker M, O'Halloran A et al. (2020). Characteristics and Maternal and Birth Outcomes of Hospitalized Pregnant Women with Laboratory-Confirmed COVID-19 – COVID-NET, 13 States, March 1-August 22, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 69 (38): 1347-1354. doi: 10.15585/mmwr.mm6938e1.
9. Emeruwa UN et al. (2022). Health Care Disparities in the COVID-19 Pandemic in the United States: A Focus on Obstetrics. *Clinical obstetrics and gynecology.* 65 (1): 123-133. doi: 10.1097/GRF.0000000000000665.
10. Figueiredo CP, Fontes-Dantas FL, da Poian AT, Clarke JR. (2021). SARS-CoV-2-associated cytokine storm during pregnancy as a possible risk factor for neuropsychiatric disorder development in post-pandemic infants. *Neuropharmacology.* 201: 108841. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108841.
11. Ischenko GI. (2021). COVID-19 during pregnancy. Analytical inspection. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 1(85): 74–80. [Ищенко ГІ. (2021). COVID-19 під час вагітності. Аналітичний огляд. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 1(85): 74–80]. doi: 10.15574/PP.2021.85.74.
12. Karthika C et al. (2021). COVID-19, the firestone in 21st century: a review on coronavirus disease and its clinical perspectives. *Environmental science and pollution research international.* 28 (46): 64951–64966. doi: 10.1007/s11356-021-16654-9.
13. Klein JD, Koletzko B, El-Shabrawi MH, Hadjipanayis A, Thacker N, Bhutta Z. (2020). Promoting and supporting children's health and healthcare during COVID-19 – International Paediatric Association Position Statement. *Arch Dis Child.* 105 (7): 620–624. doi: 10.1136/archdischild-2020-319370.
14. Kostiuk OO, Shunko YY. (2020). Mother and infant in a global pandemic of coronavirus infection. New challenges to the health care system. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 2(82): 17–26. [Костюк ОО, Шунько ЄЄ. (2020). Мама та дитина в умовах світової пандемії коронавірусної інфекції. Нові виклики для системи охорони здоров'я. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2(82): 17–26]. doi: 10.15574/PP.2020.82.17.
15. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL et al. (2021). Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 137 (4): 571–580. doi: 10.1097/AOG.0000000000004339.
16. Okhotnikova OM, Ivanova TP, Oshlyanskaya OA, Ponochevnaia OV et al. (2020). Treatment protocol of coronavirus infection (COVID-19) in children with chronic somatic diseases. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 4(108): 18–32. [Охотнікова ОМ, Іванова ТП, Ошлянська ОА, Поночевна ОВ та ін. (2020). Клінічний протокол медичної допомоги дітям із коронавірусною інфекцією (COVID-19), яка перебігає на фоні хронічних соматичних захворювань. Сучасна педіатрія. Україна. 4(108): 18–32]. doi: 10.15574/SP.2020.108.18.
17. Peghin M, Palese A, Venturini M et al. (2021). Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 27 (10): 1507–1513. doi: 10.1016/j.cmi.2021.05.033.
18. Popkin BM et al. (2020). Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity.* 21 (11): e13128. doi: 10.1111/obr.13128.
19. Shi Q, Wu M, Chen P, Wei B, Tan H, Huang P, Chang S. (2022). Criminal of Adverse Pregnant Outcomes: A Perspective From Thyroid Hormone Disturbance Caused by SARS-CoV-2. *Frontiers in cellular and infection microbiology.* 11: 791654. doi: 10.3389/fcimb.2021.791654.
20. Smithgall MC, Liu-Jarin X, Hamele-Bena D et al. (2020). Third-trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-positive women: histomorphology, including viral immunohistochemistry and in-situ hybridization. *Histopathology.* 77 (6): 994–999. doi: 10.1111/his.14215.
21. Stowe J, Smith H, Thurland K, Ramsay ME, Andrews N, Ladhani SN. (2021). Stillbirths During the COVID-19 Pandemic in England, April–June 2020. *JAMA.* 325 (1): 86–87. doi: 10.1001/jama.2020.21369.
22. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S et al. (2020). Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 11 (1): 3572. doi: 10.1038/s41467-020-17436-6.

Відомості про авторів:

Жданович Олексій Ігорович — д.мед.н., професор, професор кафедри неонатології, Національний університет охорони здоров'я України

імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ. <https://orcid.org/0000-0001-6031-8852>.

Воробей Людмила Ігнатівна — д.мед.н., доцент кафедри акушерства, гінекології та репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України

імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ. <https://orcid.org/0000-0002-8969-228X>.

Коломійченко Тетяна Василівна — к.тех.н., головний науковий співробітник каф. акушерства, гінекології та репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ. <https://orcid.org/0000-0003-1131-3611>.

Камінський Анатолій В'ячеславович — д.мед.н., професор каф. акушерства, гінекології та репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України

імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ. <https://orcid.org/0000-0002-4341-249X>.

Лакша Ольга Тимофіївна — к.мед.н., доцент, доцент, кафедри неонатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ. <https://orcid.org/0000-0001-6241-4813>.

Стаття надійшла до редакції 08.08.2022 р., прийнята до друку 20.10.2022 р.

УДК 616.329-053:616.34-002.446:616-003.9

Т.В. Сорокман, П.М. Молдован

Антимікробні пептиди (HNPs 1-3 та LL-37) як біомаркери активності запального процесу в дітей, хворих на *H. pylori*-асоційовану виразку дванадцятипалої кишки

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 6(126): 49-54. doi 10.15574/SP.2022.126.49

For citation: Sorokman TV, Moldovan PM. (2022). Antimicrobial peptides (HNPs 1-3 and LL-37) as biomarkers of inflammatory process activity in children with *H. pylori*-associated duodenal ulcer.

Modern Pediatrics. Ukraine. 6(126): 49-54. doi 10.15574/SP.2022.126.49.

Різні шлунково-кишкові та позашлунково-кишкові захворювання пов'язані з *H. pylori* у дітей та підлітків, але найбільш сильні рекомендації щодо тестування та лікування вводяться лише в дітей та підлітків із пептичною виразкою. Нездатність механізмів природного імунітету розпізнавати та елімінувати *H. pylori* призводить до розвитку гострого запалення. Найбільш перспективними розробками на тепер є дослідження антибактеріального впливу ендогенних антимікробних пептидів (АП), серед яких найбільше значення для організму людини мають дефензини 1-3 (human neutrophil peptides, HNPs 1-3) та кателіцидини (LL-37).

Мета — дослідити концентрацію HNPs 1-3 та LL-37 у крові дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки (ВДПК), для визначення активності запального процесу слизової оболонки.

Матеріали та методи. Обстежено 65 дітей, хворих на ВДПК, віком 7–18 років та 25 здорових дітей відповідного віку (група порівняння). Рівень HNPs 1-3 та LL-37 визначено в плазмі крові методом імуноферментного аналізу відповідно до інструкцій виробника.

Результати. Пацієнти розподілилися за віком, статтю, локалізацією та розміром виразки, наявністю бактерії *H. pylori*. У 80,9% обстежених дітей реєструвався токсигенний штам *H. pylori*, а рівень HNPs 1-3 у плазмі крові був у 3 рази, а LL-37 у 2,5 рази вищим у дітей із *H. pylori*-асоційованою ВДПК, ніж у здорових дітей ($p=0,01$). Концентрації HNPs 1-3 та LL-37 у плазмі крові були вищими в пацієнтів з активним запальним процесом у слизовій оболонці та позитивно корелювали зі ступенем активності запалення ($r=0,67$, $p=0,05$ і $r=0,69$, $p=0,01$). Після проведення ерадикаційної терапії рівні АП знижувалися, при цьому ступінь зниження прямо залежав від активності запального процесу.

Висновки. Встановлено вірогідно вищі концентрації HNPs 1-3 та LL-37 у плазмі крові дітей із *H. pylori*-асоційованою ВДПК. Враховуючи прямі кореляційні зв'язки між рівнями HNPs 1-3 та LL-37 і ступенем активності запального процесу, ці показники можна використовувати як біомаркери несприятливого перебігу *H. pylori*-асоційованої ВДПК.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної у роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, *Helicobacter pylori*, виразка дванадцятипалої кишки, активність запалення, антимікробні пептиди, HNPs 1-3, LL-37.

Antimicrobial peptides (HNPs 1-3 and LL-37) as biomarkers of inflammatory process activity in children with *H. pylori*-associated duodenal ulcer

T.V. Sorokman, P.M. Moldovan

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Various gastrointestinal and extragastrointestinal diseases are associated with *H. pylori* in children and adolescents, but the strongest recommendations for testing and treatment are made only in children and adolescents with duodenal ulcer (DU). The inability of natural immune mechanisms to recognize and eliminate *H. pylori* leads to the development of acute inflammation. The most promising developments so far are studies of the antibacterial effect of endogenous antimicrobial peptides (AP), among which defensins 1-3 (human neutrophil peptides, HNPs 1-3) and cathelicidins (LL-37) are the most important for the human body.

Purpose — to investigate the concentration of HNPs 1-3 and LL-37 in the blood of children with DU in order to determine the activity of the inflammatory process of the mucous membrane.

Materials and methods. 65 children aged 7–18 years, suffering from DU and 25 healthy children of the corresponding age (comparison group) were examined. The level of HNPs 1-3 and LL-37 was determined in blood plasma by enzyme-linked immunosorbent assay according to the manufacturers instructions.

Results. Patients were divided by age, sex, location and size of the ulcer, presence of the *H. pylori* bacterium. A toxigenic strain of *H. pylori* was detected in 80.9% of examined children, and the level of HNPs 1-3 in blood plasma was 3 times higher and the level of LL-37 was 2.5 times higher in children with *H. pylori*-associated DU than in healthy children ($p=0.01$).

Concentrations of HNPs 1-3 and LL-37 in blood plasma were higher in patients with an active inflammatory process in the mucous membrane and were positively correlated with the degree of inflammation activity ($r=0.67$, $p=0.05$ and $r=0.69$, $p=0.01$). After eradication therapy, AP levels decrease, while the degree of decrease directly depends on the activity of the inflammatory process.

Conclusions. Probably higher concentrations of HNPs 1-3 and LL-37 were found in the blood plasma of children with *H. pylori*-associated DU. Considering the direct correlations between the levels of HNPs 1-3 and LL-37 and the degree of activity of the inflammatory process, these indicators can be used as biomarkers of the adverse course of *H. pylori*-associated DU.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, inflammatory activity, antimicrobial peptides, HNPs 1-3, LL-37.

Вступ

Епідеміологічні дослідження, проведені останніми роками, показали, що інфекція *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) є ендемічною хворобою в усьому світі [32]. Щорічний рівень захворюваності на *H. pylori* суттєво різниться між розвиненими країнами та країнами, що розвиваються, причому ця різниця здебільшого стосується дитячого віку [11]. Інфекція передається впродовж життя, однак переважно в дитячому віці [18]. Міжсімейна передача відповідає за вищу частоту інфекцій серед батьків, братів і сестер *H. pylori*-позитивних дітей і дітей *H. pylori*-позитивних батьків. Виділення штамів *H. pylori* одного генотипу в матерів та їхніх нащадків (інколи генотипи, відмінні від генотипів батьків) підкреслює роль тісного контакту [31].

H. pylori – мікроаерофільна бактерія, яка потребує для своєї життєдіяльності нижчі концентрації кисню, ніж в атмосфері: 5% O₂, 15% CO₂ і 80% N, зазвичай колонізує слизову оболонку шлунка, має здатність перетворюватися з бацилярної в кокоїдну форму та може утворювати організовані бактеріальні поверхневі колонії (біомембрани) [2]. *H. pylori* складається з широкого розмаїття штамів і геномів, які були повністю секвензовані. Дослідження геному необхідні для розуміння патогенетичних механізмів або його здатності викликати захворювання [4,7,23,30]. Нездатність механізмів природного імунітету розпізнавати та елімінувати *H. pylori* призводить до розвитку гострого запалення та до залучення макрофагів, Т- і В-лімфоцитів і їхньої селективної диференціації. Антимікробні пептиди (АП) є ключовими компонентами природного імунітету тканин шлунка [22]. Двома основними категоріями АП є α- і β-дефензини та кателіцидин LL-37/hCAP-18. Дефензини здатні впливати на бактерії за допомогою безлічі антимікробних механізмів, зокрема, таких як пряме руйнування мембрани [3], інгібування синтезу клітинної стінки бактерій [13] та нейтралізація секретованих бактеріальних токсинів [1]. Експресія кателіцидину також індукується в епітелії шлунка *H. pylori*. LL-37 має незалежну антимікробну активність проти цієї бактерії та синергізує з дефензинами [28]. На сьогодні ще не відомо, як ці події пов'язані з колонізацією або індукцією захворювання *H. pylori*, але результати є основою для майбутніх клінічних досліджень. Розуміння біології дефензинів

і LL-37 є початком для прояснення патофізіології запальних та інфекційних захворювань слизової оболонки травного тракту. В окремих недавніх дослідженнях вивчали роль місцевої вродженої імунної системи у відповіді на інфекцію *H. pylori* [16], клінічну та епідеміологічну цінність, можливість використання АП як біомаркерів, а також методи, які застосовуються для визначення рівнів цих АП [5,9,27]. Однак, як нам відомо, це не вивчали при пептичній виразці дванадцятипалої кишки (ВДПК), асоційованій з *H. pylori* у дітей.

Мета роботи – дослідити концентрацію HNPс 1-3 та LL-37 у крові дітей, хворих на ВДПК, для визначення активності запального процесу слизової оболонки.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 65 дітей, хворих на ВДПК, віком 7–18 років і 25 здорових дітей відповідного віку (група порівняння). Дослідження проведено на базі НКП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», виконано клінічне та лабораторно-інструментальне дослідження за загальноприйнятими в клінічній практиці методиками. Методом простої рандомізації до дослідження залучено дітей із верифікованою ВДПК відповідно до наказу МОЗ України [15] у стадії активної виразки в цибулині дванадцятипалої кишки мінімальним розміром понад 2 мм, діагностованої на основі ендоскопії. До дослідження не залучено пацієнтів з ускладненою виразкою і супутньою запальною патологією інших органів та систем, а також пацієнтів, які не підписали інформованої згоди на проведення запланованого обстеження.

Визначено антиген CagA *H. pylori* в калі методом імуноферментного аналізу (Immulite «Siemens AG», Німеччина; «EUROIMMUN», Німеччина) з визначенням позитивного результату при показнику 1,1 та більше. Після кожної діагностичної ендоскопії проведено збір зразків плазми всіх інфікованих хворих із ВДПК та забезпечено зберігання цих зразків за -80°C до вимірювання. Рівень HNPс 1-3 та LL-37 визначено в плазмі крові методом імуноферментного аналізу відповідно до інструкцій виробника на аналізаторі «PrisMatic» IN013 модель 4301, тест-системами «MyBioSource, Inc.», США. Зразки проаналізовано у двох примірниках із використанням планшет-рідера (Bio-Rad Laboratories) при 450 нм. Концентрацію кожного білка в плазмі розраховано за стандартною кривою.

Таблиця 1
Клінічна характеристика обстежених дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки (абс.)

Показник	Діти, хворі на виразку дванадцятипалої кишки (n=65)	
	7–12 років	13–18 років
Вік	11	54
Стать	Хлопці 39	Дівчата 26
Розмір виразки, мм	До 5 45	Більше 5 20
Стан моторної функції шлунка	Порушена 22	Не порушена 43
Активність запалення (ступінь)	I–II 46	III 19

Таблиця 2
Особливості клінічного перебігу виразки дванадцятипалої кишки залежно від наявності інфекції *H. pylori*

Вираженість клінічних синдромів	Інфікованість <i>H. pylori</i>	
	<i>H. pylori</i> (+) (n=47)	<i>H. pylori</i> (-) (n=18)
Больовий синдром	47	14
Інтегральний показник патології	8,7 r=0,32; p>0,05	5,6 r=0,30; p>0,05
Диспепсичний синдром	35	18
Інтегральний показник патології	6,6 r=0,32; p>0,05	7,7 r=0,33; p>0,05
Астеновегетативний синдром	32	15
Інтегральний показник патології	5,4 r=0,25; p>0,05	6,3 r=0,38; p>0,05
Інтотоксикаційний синдром	45	8
Інтегральний показник патології	8,2 r=0,37; p>0,05	4,2 r=0,22; p>0,05

Результати дослідження представлено кількістю спостережень у групі, відсотками або середнім і середньоквадратичним відхиленням. Вірогідність різниці між відносними величинами визначено методом кутового перетворення Фішера «Рф», критерієм χ^2 . Для дослідження коефіцієнта кореляції між двома змінними використано лінійну регресію. Значення $p < 0,05$ прийнято статистично значущим.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Пацієнтів розподілено за віком, статтю, локалізацією та розміром виразки, наявністю бактерії *H. pylori*. Клінічну характеристику обстежених дітей із ВДПК наведено в таблиці 1. Вік дітей із ВДПК у середньому становив $15,2 \pm 0,2$ року, переважали діти віком 13–18 років (54 (83,1%) особи) та особи чоловічої статі (39 (60%) осіб). У 45 (69,2%) ді-

тей діагностовано виразкові дефекти малого розміру (3–5 мм). Порушення моторної функції шлунка встановлено у 22 (32,8%) дітей. У 46 (70,7%) дітей встановлено I–II ступінь активності запалення, у 19 (29,2%) – III ступінь.

Із 65 дітей 47 (72,3%) інфіковані *H. pylori*. Вираженість клінічних синдромів залежно від наявності бактерії *H. pylori* представлена в таблиці 2. Діти, хворі на ВДПК із *H. pylori* (+) характеризувалися вираженим больовим та інтоксикаційним синдромами, тоді як у дітей, хворих на ВДПК *H. pylori* (-) переважали диспепсичний та астеновегетативний синдроми.

У переважної більшості обстежених дітей із ВДПК зареєстровано токсигенний штам *H. pylori* (рис. 1).

У дітей, хворих на ВДПК, рівень HNP 1-3 у плазмі крові був у 3 рази вищим, ніж у здорових дітей ($p=0,01$; табл. 3).

Концентрації HNP 1-3 у плазмі крові були значно вищими в пацієнтів з активним запальним процесом у слизовій оболонці (рис. 2) та позитивно корелювали зі ступенем активності запалення ($r=0,67$; $p=0,05$) і розміром виразки ($r=0,67$; $p=0,05$).

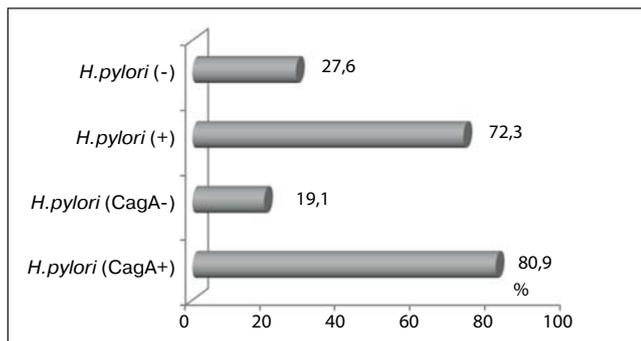


Рис. 1. Розподіл дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки, залежно від наявності бактерії *H. pylori* та її токсигенного штаму (%)



Рис. 2. Концентрації HNP 1-3 у плазмі крові дітей із виразкою дванадцятипалої кишки залежно від ступеня активності запального процесу (нг/мл)

Таблиця 3

Рівні HNP 1-3 у плазмі крові пацієнтів із виразкою дванадцятипалої кишки та здорових дітей (нг/мл)

Група	M±m	Me	Q25-75
Здорові діти (n=25)	13,67±0,96	12,34	7,27-8,91
Діти з ВДПК (n=65)	40,88 ±8,55*	50,45	24,37-119,22
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (+) (n=47)	54,37±6,11*,**	61,39	35,41-123,71
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (-) (n=18)	36,12±7,51*	42,23	22,92-110,34
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (CagA+) (n=38)	60,19±5,67*,**,*	65,71	34,91-99,45
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (CagA-) (n=9)	30,43±5,66*	38,89	32,54-89,78

Примітки: * – достовірно між показниками в групі здорових дітей та хворих на ВДПК, $p=0,01$; ** – достовірно між показниками в групі дітей із ВДПК *H. pylori* (+) та в групі дітей із ВДПК *H. pylori* (-), $p=0,05$; *** – достовірно між показниками в групі дітей із ВДПК *H. pylori* (CagA+) та в групі дітей із ВДПК *H. pylori* (CagA-), $p=0,05$.

Таблиця 3

Рівні LL-37 у плазмі крові пацієнтів із виразкою дванадцятипалої кишки та здорових дітей (нг/мл)

Група	M±m	Me	Q25-75
Здорові діти (n=25)	106,67±12,96	118,34	77,27-118,91
Діти з ВДПК (n=65)	269,88±28,55*	290,45	124,37-319,22
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (+) (n=47)	334,37±86,11*,**	421,39	235,41-443,71
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (-) (n=18)	236,12±57,51*	252,23	122,92-310,34
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (CagA+) (n=38)	360,19±95,67*,**,*	385,71	234,91-499,45
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (CagA-) (n=9)	330,43±65,66*	338,89	232,54-409,78

Примітки: * – достовірно між показниками в групі здорових дітей та хворих на ВДПК, $p=0,01$; ** – достовірно між показниками в групі дітей із ВДПК *H. pylori* (+) та в групі дітей із ВДПК *H. pylori* (-), $p=0,05$; *** – достовірно між показниками в групі дітей із ВДПК *H. pylori* (CagA+) та в групі дітей із ВДПК *H. pylori* (CagA-), $p=0,05$.

У дітей, хворих на ВДПК, рівень LL-37 у плазмі крові був у 2,5 раза вищим, ніж у здорових дітей ($p=0,01$; табл. 4).

Концентрації LL-37 у плазмі крові були значно вищими в пацієнтів з активним запальним процесом у слизовій оболонці (рис. 3) і позитивно корелювали зі ступенем активності запалення ($r=0,69$; $p=0,01$).



Рис. 3. Концентрації LL-37 у плазмі крові дітей із виразкою дванадцятипалої кишки залежно від ступеня активності запального процесу (нг/мл)

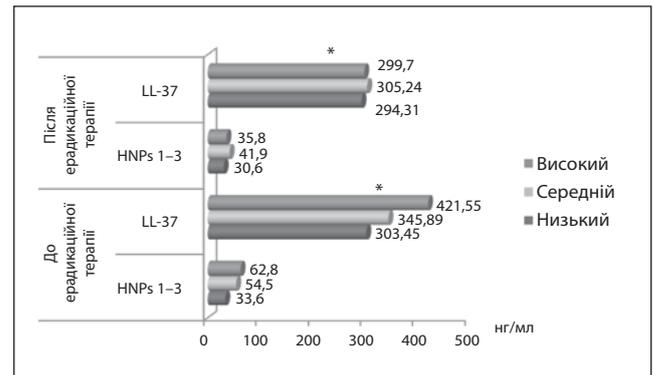
Враховуючи найвищий рівень HNP 1-3 та LL-37 у парних зразках плазми від 15 пацієнтів з активною ВДПК (високий ступінь активності – 5 пацієнтів; середній ступінь активності – 5 пацієнтів; низький ступінь активності – 5 пацієнтів), отриманих до та після проведення ерадикаційної терапії, 8 пацієнтів із ВДПК успішно пройшли стандартну ерадикаційну терапію і характеризувалися вірогідним зниженням концентрації HNP 1-3 та LL-37 (рис. 4).

Навпаки, 7 пацієнтів у групі не відповіли на лікування, у 5 з них швидко розвинувся рецидив, лікування було неефективним. Детальний аналіз показників HNP 1-3 та LL-37 у плазмі крові цих пацієнтів показав, що до лікування в них були нижчі показники АП (HNP 1-3 – $56,13 \pm 3,67$ нг/мл; LL-37 – $252,19 \pm 14,67$ нг/мл) щодо таких у пацієнтів, які успішно відповіли на лікування АП (HNP 1-3 – $68,41 \pm 2,37$ нг/мл; LL-37 – $366,24 \pm 17,22$ нг/мл, $p < 0,05$). Отже,

ці результати показують, що пацієнти з активною *H. pylori*-асоційованою ВДПК і нижчими рівнями HNP 1-3 і LL-37 погано реагують на лікування, у них частіше виникають рецидиви захворювання та довше зберігається запальний процес.

Наші попередні дослідження встановили, що найтяжчою за перебігом і можливістю розвитку ускладнень серед дітей із патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту є ВДПК, яка у 67,2% [21] та 90% [24] випадків асоціюється із *H. pylori*. У цьому дослідженні частота *H. pylori* у дітей із ВДПК залишилася на попередньому рівні (72,3%), що співпадає з результатами інших досліджень [14,20]. Окремі недавні дослідження вивчали роль місцевої вродженої імунної системи у відповіді на інфекцію *H. pylori*, зокрема, досліджувалася група АП, у тому числі дефензинів [19,29].

У дослідженні [25] показали значну насиченість α -1-3-дефензинами нейтрофілів у біоптатах слизової оболонки шлунка дітей із гастритом типу В. Виявили взаємозв'язки між характером морфологічних змін слизової оболонки шлунка, наявністю *H. pylori*, генним поліморфізмом фактора гальмування міграції макрофагів і рівнем дефензину β 2 в калі дітей із хронічними запальними захворюваннями верхнього відділу шлунково-кишкового тракту [10,17]. Останні дослідження показали, що в дорослих, інфікованих *H. pylori*, спостерігаються підвищені рівні як α -дефензинів, так і β -дефензинів, і ці рівні знижуються після лікування інфекції [26]. Ми виявили достовірно вищі рівні HNP 1-3 та LL-37 у плазмі крові дітей із *H. pylori* позитивними ВДПК. Результати, отримані в ході нашої роботи, виявили важливу багатогранну роль α -1-3-дефензину в розвитку запального процесу в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки: HNP 1-3 визначає виразність ендоскопічних і запальних змін при ВДПК у дітей. Прямі кореляційні зв'язки між рівнем HNP 1-3 та LL-37 у плазмі крові дітей із ВДПК з наявністю *H. pylori* вказують на індукцію секреції дефензинів і кателіцидинів у



Примітка: * — вірогідно при $p=0,05$.

Рис. 4. Динаміка показників антимікробних пептидів у плазмі крові дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки *H. pylori* (+), з різними ступенями активності запалення до та після ерадикаційної терапії

відповідь на бактеріальну колонізацію. Інші дослідники, зокрема [6], також виявили взаємозв'язки між характером морфологічних змін слизової оболонки шлунка, наявністю *H. pylori*, генним поліморфізмом фактора гальмування міграції макрофагів і рівнем дефензину β 2 в калі дітей із хронічними запальними захворюваннями верхнього відділу шлунково-кишкового тракту. Н. Isomoto та співавтори [8] показали, що експресія α -дефензину позитивно корелює з інфільтрацією нейтрофілів і хронічним запаленням у слизовій оболонці шлунка. Оскільки α -дефензини секретуються переважно з нейтрофілів, логічною є кореляція між α -дефензином і тяжкістю запалення. Здатність α -дефензинів залучати Т-лімфоцити та моноцити може відігравати роль у цьому механізмі, особливо в аспектах, пов'язаних з активністю запального процесу.

Висновки

Встановлено вірогідно вищі концентрації HNP 1-3 та LL-37 у плазмі крові дітей із *H. pylori*-асоційованою ВДПК. Враховуючи прямі кореляційні зв'язки між рівнями HNP 1-3 та LL-37 і ступенем активності запального процесу, ці показники можна використовувати як біомаркери несприятливого перебігу *H. pylori*-асоційованої ВДПК.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Amerikova M, Pencheva El-Tibi I, Maslarska V, Bozhanov S, Tachkov K. (2019). Antimicrobial activity, mechanism of action, and methods for stabilisation of defensins as new therapeutic agents. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 33 (1): 671–682. doi: 10.1080/13102818.2019.1611385.
- Biernat MM, Bińkowska A, Łaczmajski Ł, Biernat P, Krzyżek P, Gościński G. (2020). Phenotypic and Genotypic Analysis of Resistant *Helicobacter pylori* Strains Isolated from Children with Gastrointestinal Diseases. *Diagnostics (Basel)*. 10 (10): 759. doi: 10.3390/diagnostics10100759.
- Czaplewski L, Bax R, Clokie M et al. (2016). Alternatives to antibiotics a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis*. 16 (2): 239–251. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00466-1.
- Daugule I, Karklina D, Rudzite D, Remberga S, Rumba-Rozenfelde I. (2016). Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among preschool children in Latvia: no significant decrease in

- prevalence during a 10 years period. *Scand J Public Health*. 44 (4): 418–422. doi: 10.1177/1403494816631861.
5. Dixon BR, Radin JN, Piazuelo MB, Contreras DC, Algood HM. (2016). L-17a and IL-22 Induce Expression of Antimicrobials in Gastrointestinal Epithelial Cells and May Contribute to Epithelial Cell Defense against *Helicobacter pylori*. *PLoS ONE*. 11: e0148514.
 6. Dudnikova EV, Vadyan AS, Nesterova EV, Besedina EA. (2020). The role of β 2-defensin in the development of chronic gastritis in children. *Pediatrics*. 99 (5): 16–21. [Дудникова ЭВ, Бадьян АС, Нестерова ЕВ, Беседина ЕА. (2020). Роль β 2-дефензина в развитии хронического гастрита у детей. *Педиатрия*. 96 (5):16–21]. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-5-16-21.
 7. Idowu A, Mzukwa A, Harrison U et al. (2019). Detection of *Helicobacter pylori* and its virulence genes (*cagA*, *dupA*, and *vacA*) among patients with gastroduodenal diseases in Chris Hani Baragwanath Academic Hospital, South Africa. *BMC Gastroenterol*. 19: 73. doi: 10.1186/s12876-019-0986-0.
 8. Isomoto H, Mukae H, Ishimoto H et al. (2004). Elevated concentrations of alpha-defensins in gastric juice of patients with *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 99 (10): 1916–1923.
 9. Isomoto H, Mukae H, Ishimoto H et al. (2005). High concentrations of human β -defensin 2 in gastric juice of patients with *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 11: 4782–4787.
 10. Jiang Y, Chen Y, Song Z, Tan Z, Cheng J. (2021). Recent advances in design of antimicrobial peptides and polypeptides toward clinical translation. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 170: 261–280. doi: 10.1016/j.addr.2020.12.016.
 11. Kienesberger S, Perez-Perez GI, Olivares AZ et al. (2018). When is *Helicobacter pylori* acquired in populations in developing countries? A birth-cohort study in Bangladeshi children. *Gut Microbes*. 9 (3): 252–263. doi: 10.1080/19490976.2017.1421887.
 12. Kotilea K, Kalach N, Homan M, Bontems P. (2018). *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients: update on diagnosis and eradication strategies. *Paediatr Drugs*. 20: 337–351. doi: 10.1007/s40272-018-0296-y.
 13. Kudryashova E, Quintyn R, Seveau S, Lu W, Wysocki VH, Kudryashov DS. (2014). Human defensins facilitate local unfolding of thermodynamically unstable regions of bacterial protein toxins. *Immunity*. 41: 709–721.
 14. Leja M, Grinberga-Derica I, Bilgiler C et al. (2019). Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 24: e12635. doi: 10.1111/hel.12635.
 15. Ministry of Health of Ukraine. (2013). Order of MOH Ukraine of 29.01.2013 No. 59. Unified clinical protocols of medical care for children with diseases of the digestive system (Regulations Ministry of Health of Ukraine). [МОЗ України. (2013). Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із захворюваннями травної системи. Наказ МОЗ України від 29.01.2013 № 59].
 16. Munch D, Sahl HG. (2015). Structural variations of the cell wall precursor lipid II in Gram-positive bacteria — Impact on binding and efficacy of antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta*. 1848; 11 Pt B: 3062–3071. doi: 10.1016/j.bbame.2015.04.014.
 17. Nishi Y, Isomoto H, Mukae H et al. (2005). Concentrations of alpha- and beta-defensins in gastric juice of patients with various gastroduodenal diseases. *World J Gastroenterol*. 11 (1): 99–103. doi: 10.3748/wjg.v11.i1.99.
 18. Okuda M, Lin Y, Kikuchi S. (2019). *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Helicobacter pylori in Human Diseases*. 1149: 107–120. doi: 10.1007/5584_2019_361.
 19. Pero R, Brancaccio M, Laneri S, Biasi MG, Lombardo B, Scudiero O. (2019). Novel View of Human *Helicobacter pylori* Infections: Interplay between Microbiota and Beta-Defensins. *Biomolecules*. 9 (6): 237. doi: 10.3390/biom9060237.
 20. Rosu OM, Gimiga N, Stefanescu G et al. (2022). *Helicobacter pylori* Infection in a Pediatric Population from Romania: Risk Factors, Clinical and Endoscopic Features and Treatment Compliance. *J Clin Med*. 11 (9): 2432. doi: 10.3390/jcm1109243231.
 21. Sorokman TV, Chernei NY, Sokolnyk SV et al. (2020). Efficacy of eradication therapy in children with H Pylori-associated diseases depending on levels of nitric oxide and vitamin D. *Medical Science*. 2 (104): 895–1903.
 22. Sorokman TV, Moldova PM, Makarova OV. (2020). Prospects for the use of antimicrobial peptides as antihelicobacterial agents in pediatric practice. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 8 (112): 47–54. [Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Макарова ОВ. (2020). Перспектива застосування антимікробних пептидів як антигелікобактерних засобів у педіатричній практиці (огляд літератури). *Сучасна педіатрія. Україна*. 8 (112): 47–54]. doi: 10.15574/SP.2020.112.47.
 23. Sorokman TV, Moldovan PM. (2019). Chronic inflammatory bowel disease in children: modern invasive and non-invasive diagnosis. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 6 (102): 99–105. [Сорокман ТВ, Молдован ПМ. (2019). Хронічні запальні захворювання кишечника у дітей: сучасна інвазивна та неінвазивна діагностика (огляд літератури). *Сучасна педіатрія. Україна*. 6 (102):99–105]. doi: 10.15574/SP.2019.102.99.
 24. Sorokman TV, Sokolnyk SV, Moldovan PM, Chernei NYa, Ostapchuk VG. (2022). Improvement of eradication therapy in children with duodenal ulcer associated with *Helicobacter pylori*. *Wiadomości Lekarskie*. LXXV, 1 (2): 71–78.
 25. Soyul OB, Ozturk Y, Ozer E. (2008). Alpha-defensin expression in the gastric tissue of children with *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis: an immunohistochemical study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 46 (4): 474–477. doi: 10.1097/MPG.0b013e31815a9923.
 26. Taha AS, Faccenda E, Angerson WJ, Balsitis M, Kelly RW. (2005). Gastric epithelial anti-microbial peptides-histological correlation and influence of anatomical site and peptic ulcer disease. *Dig. Liver Dis*. 37: 51–56.
 27. Valere K, Lu W, Chang TL. (2017). Key determinants of human alpha-defensin 5 and 6 for enhancement of HIV infectivity. *Viruses*. 9: 244. doi: 10.3390/v9090244.
 28. van Harten RM, van Woudenberg E, van Dijk A, Haagsman HP. (2018). Cathelicidins: Immunomodulatory Antimicrobials. *Vaccines (Basel)*. 6 (3): 63. doi: 10.3390/vaccines6030063.
 29. Vordenbäumen S, Pilic D, Otte JM, Schmitz F, Schmidt-Choudhury A. (2010). Defensin-mRNA expression in the upper gastrointestinal tract is modulated in children with celiac disease and *Helicobacter pylori*-positive gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 50 (6): 596–600. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181cd26cd.
 30. Xu C, Wu Y, Xu S. (2022). Association between *Helicobacter pylori* infection and growth outcomes in children: A meta-analysis. *Helicobacter*. 27 (1): e12861. doi: 10.1111/hel.12861.
 31. Yokota S, Konno M, Fujiwara S et al. (2015). Intrafamilial, preferentially mother-to-child and intraspousal, *Helicobacter pylori* infection in Japan determined by multilocus sequence typing and random amplified polymorphic DNA fingerprinting. *Helicobacter*. 20: 334–342. doi: 10.1111/hel.12217.
 32. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, Derakhshan MH. (2018). Systematic review with meta-analysis: The worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 47: 868–876. doi: 10.1111/apt.14561.

Відомості про авторів:

Сорокман Таміла Василівна — д. мед. н., проф. каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, просп. Незалежності, 96. <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.

Молдован Павло Михайлович — аспірант каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, просп. Незалежності, 96. <https://orcid.org/0000-0002-0675-7077>.

Стаття надійшла до редакції 16.07.2022 р., прийнята до друку 20.10.2022 р.

УДК 616.5-002-056.43:577.161.1/3]-053.2

**О.М. Мочульська, О.Р. Боярчук, М.І. Кінаш,
О.М. Шульгай, Л.І. Добровольська**

Вітамінний статус як оцінка забезпеченості вітамінами А, Е, D в дітей з алергодерматозами

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 6(126): 55-61. doi 10.15574/SP.2022.126.55

For citation: Mochulska OM, Boyarchuk OR, Kinash MI, Shulhai OM, Dobrovolska LI. (2022). Vitamin status as an assessment of vitamins A, E, D providing in children with allergic dermatosis. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(126): 55-61. doi 10.15574/SP.2022.126.55.

Вітаміни — це група біологічно високоактивних, низькомолекулярних органічних сполук різної хімічної природи, які практично не синтезуються в організмі або синтезуються в недостатніх для повного забезпечення кількостях, переважно надходять з їжею і є життєво необхідними для забезпечення перебігу, регуляції метаболічних процесів. Вітаміни А, Е, D відіграють важливу роль у забезпеченні нормального функціонування шкіри та слизових оболонок, адекватної імунної відповіді, підтриманні стійкості організму до різноманітних несприятливих зовнішніх факторів.

Мета — вивчити, оцінити і проаналізувати вітамінний статус, забезпеченість вітамінами А, Е, D в дітей з алергодерматозами.

Матеріали та методи. Обстежено 24 дитини з алергодерматозами та 32 дитини контрольної групи віком від 6 до 17 років. Використано загальноклінічні, імунологічні, біохімічні, анкетування і статистичні методи дослідження.

Результати. Серед обстежених виявлено дітей з ізольованою алергопатологією, які хворіли на алергодерматози, — 10 (41,7%) випадків, у решти відмічалася поєднана алергічна патологія (алергодерматози та бронхіальна астма) — 14 (58,3%) випадків. Вивчення забезпеченості вітамінами А, Е, D у дітей з алергодерматозами за клінічними ознаками показало наявність проявів гіповітамінозу А в 9 (37,5%) дітей, гіповітамінозу Е — у 8 (33,3%) дітей, гіповітамінозу D — у 14 (58,3%) дітей. За результатами обстеження вітамінного статусу в дітей з алергодерматозами відзначалося виражене зниження в крові рівнів вітаміну А, помірне зниження рівнів вітаміну D, незначне зниження рівнів вітаміну Е порівняно з дітьми контрольної групи ($p < 0,05$). У цілому, у всіх обстежених дітей з алергодерматозами та контрольної групи відмічалася низькі рівні вітаміну D, субнормальні знижені рівні вітаміну А, нормальні рівні вітаміну Е, за даними рекомендованих критеріїв нормальної забезпеченості вітамінами А, Е, D відповідно до рівнів концентрації в крові.

Висновки. На основі отриманих результатів проведеного дослідження очевидна необхідність персоналізованої корекції споживання вітамінів А, Е, D з обліком складу раціону в дітей з алергодерматозами, які перебувають на елімінаційних гіпоалергенних дієтах. Синергічний ефект трьох вітамінів А, Е, D на рівні імунної системи дає змогу рекомендувати таку вітамінну формулу як з профілактичною метою, так і в комплексному лікуванні дітей з алергопатологією шкіри.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної у роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вітаміни А, Е, D, вітамінний статус, алергодерматози, діти.

Vitamin status as an assessment of vitamins A, E, D providing in children with allergic dermatosis

O.M. Mochulska, O.R. Boyarchuk, M.I. Kinash, O.M. Shulhai, L.I. Dobrovolska

Ternopil National Medical University named after I.Ya. Horbachevsky, Ministry of Health Care in Ukraine

Vitamins are a group of biologically highly active, low molecular weight organic compounds of various chemical nature, which are practically not synthesized in the body or are synthesized in insufficient quantities, mainly income with food, and are vital to ensure for the flow and regulation of metabolic processes. Vitamins A, E, D play an important role in ensuring the normal functioning of the skin and mucous membranes, adequate immune response, maintaining the body's resistance to various adverse external factors.

Purpose — to study, evaluate and analyze the vitamin status, providing of vitamins A, E, D in children with allergic dermatoses.

Materials and methods. 24 children with allergic dermatoses and 32 children of the control group aged 6 to 17 years were examined. General clinical, immunological, biochemical, questionnaires and statistical research methods were used.

Results. Among the examined children with isolated allergopathology such as allergodermatoses were diagnosed 10 (41.7%) children, the remaining children were with combined allergic pathology such as allergodermatoses and bronchial asthma 14 (58.3%) children. The research of the providing of vitamins A, E, D in children with allergic dermatoses based on clinical symptoms showed the presence of hypovitaminosis manifestations of vitamin A in 9 (37.5%) children, vitamin E — 8 (33.3%) children, vitamin D — 14 (58.3%) children. Examination of vitamin status in children with allergodermatoses showed a marked decrease in blood levels of vitamin A, a moderate decrease in vitamin D levels, a slight decrease in vitamin E levels compared with children in the control group ($p < 0.05$). In general, all examined children with allergodermatoses and the control group had low levels of vitamin D, subnormal low levels of vitamin A, normal levels of vitamin E according to the recommended criteria of normal supply of vitamins A, E, D according to blood levels.

Conclusions. Based on the results of the study, the need for personalized correction of the consumption of vitamins A, E, D, taking into account the composition of the diet in children with allergic dermatoses, who are on elimination hypoallergenic diets were established. The synergistic effect of three vitamins A, E, D at the level of the immune system allows to recommend such a vitamin formula both for prophylactic purposes and in the complex treatment of children with skin allergies.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: vitamins A, E, D, vitamin status, allergic dermatoses, children.

Вступ

Вітаміни — це група біологічно високоактивних, низькомолекулярних органічних сполук різної хімічної природи, які практично не синтезуються в організмі або синтезуються в недостатніх для повного забезпечення кількостях, переважно надходять з їжею і є життєво необхідними для забезпечення перебігу, регуляції метаболічних процесів. Свою назву вони одержали від латинського слова «vita» — життя. Вітаміни належать до мікро-нутриєнтів, тобто до таких поживних речовин, які порівняно з основними макронутрієнтами — білками, жирами і вуглеводами — необхідні людині в невеликих кількостях, зазвичай у межах від 10 до 100 мг/100 г. Вітаміни мають високу біологічну активність у малих дозах, не будучи при цьому джерелом енергії або пластичного матеріалу, виступають як біологічні каталізатори, беруть участь у всіх видах обміну речовин [1–3,9,12,16].

Неможливо переоцінити значущість вітамінів для підтримання здоров'я дітей. Проблема недостатньої забезпеченості вітамінами в значній частини населення, у тому числі дітей, є надзвичайно актуальною. Нестача вітамінів в організмі може бути екзогенною (недостатнє надходження аліментарно) і ендогенною (незасвоєння організмом) [2–4,7,8,13]. У дітей з алергічною патологією забезпеченість вітамінами ще нижча, ніж в аналогічних вікових групах населення без алергії, що зумовлено гіпоалергенними елімінаційними дієтами. Останніми роками в більшості країн світу значно зростає рівень алергічних захворювань шкіри — алергодерматозів. До алергодерматозів належать: простий та алергічний контактні дерматити, атопічний дерматит, різні форми екземи, гостра і хронічна алергічна кропив'янка, набряк Квінке, багатоформна ексудативна еритема (синдром Стівенса—Джонсона), гострий епідермальний некроліз (синдром Лаелла), токсикодермії, та інші менш поширені дерматози з алергічними реакціями в основі патогенезу. Алергодерматози становлять приблизно 60,0% у структурі алергічних хвороб у дітей. Частота алергодерматозів коливається від 40,0% до 80,0% у загальній структурі дерматологічних хвороб, а серед дітей алергічні хвороби шкіри виявляються в 60,0–90,0% випадків у дитячій дерматології [12,16].

Вітаміни А, Е, D відіграють важливу роль у забезпеченні нормального функціонування

шкіри та слизових оболонок, адекватної імунної відповіді, підтриманні стійкості організму до різноманітних несприятливих зовнішніх факторів. У наш час детально вивчаються механізми впливу різних вітамінів на імунну реактивність, у тому числі в патогенезі алергічних захворювань [2,3,12,14,16]. Відповідно до сучасних уявлень про вплив вітамінів на імунітет, важлива роль у регуляції імунної функції належить вітамінам А, Е, D. За фізико-хімічними властивостями та розчинністю вітаміни А, Е, D належать до жиророзчинних, характеризуються термостабільністю, стійкі до дії кистот і лугів [2,3,7,9–11].

Вітамін А (ретинол, ретиналь, дегідроретинол, ретиноєва кислота) бере участь в окисно-відновних процесах, регуляції синтезу білків, сприяє нормальному обміну речовин, функції клітинних і субклітинних мембран, необхідний для росту нових клітин, уповільнює процес старіння. Попередниками вітаміну А із рослин є каротини α -, β -, γ - та інші, їх відомо понад 500. Вітамін А надходить в організм з їжею у вигляді ретиноїдів (продукти тваринного походження) і каротиноїдів (продукти рослинного походження). Ретиноїди і каротиноїди мають виражені антиоксидантні, антипроліферативні, проапоптичні, фотопротекторні, антиалергічні, імуностимулюючі властивості. Вітамін А необхідний для здоров'я шкіри, слизових оболонок, волосся, нігтів. Вітамін А проявляє множинні ефекти на імунну систему. Метаболіт вітаміну А — ретиноєва кислота (Retinoic Acid, RA) — відіграє ключову роль в імунних реакціях слизової оболонки, необхідна для диференціювання Т- і В-лімфоцитів та ІgА-секретуючих клітин, модулює білок, залучений до імунних реакцій (Forkhead box P3 або scurf, FOXP3), Т-лімфоцитів регуляторні клітини (Treg) та диференціації Т-лімфоцитів ефекторних клітин (Te). Вітамін А підвищує бар'єрну функцію шкіри і слизових оболонок, збільшує фагоцитарну активність лейкоцитів і факторів неспецифічного імунітету [9,10,12,16,18]. Важливою властивістю вітаміну А є здатність впливати на функціональний стан системи лімфоїдної тканини, асоційованої зі шкірною, яка бере участь у регуляції імунної реактивності організму в цілому [12,15,17,19]. Отже, вітамін А відіграє ключову роль у процесі формування імунної толерантності слизових оболонок і шкірних покривів. Ефекти активних метаболітів вітаміну А на адаптивну імунну відповідь включа-

ють посилення проліферації цитотоксичних Т-лімфоцитів за рахунок підвищення секреції інтерлейкіну-2 (IL-2), інгібують як проліферацію, так і апоптоз В-лімфоцитів, що опосередковується спеціальними рецепторами (Retinoic Acid Receptors, RAR). Різні метаболіти вітаміну А впливають на лімфоцити, на активацію та проліферацію Т-лімфоцитів, посилюють проліферацію В-лімфоцитів. Ретиноева кислота модулює процес презентації антигена за рахунок прямого впливу на дендритні клітини, а також у присутності прозапальних цитокінів, наприклад фактора некрозу пухлин (Tumor Necrosis Factor, TNF), сприяє дозріванню дендритних клітин і підвищує їхню антигенпрезентуючу здатність. Метаболіти вітаміну А також впливають на баланс Т-лімфоцитів хелперів 1 та 2-го типу (Th1/Th2), диференціацію Т-лімфоцитів регуляторних клітин (Treg). Дефіцит вітаміну А корелює зі зниженим Th2-клітинним відповіддю, і, навпаки, за високої забезпеченості вітаміном А продукція Th1-інтерлейкінів блокується як *in vitro*, так і *in vivo*. Вплив вітаміну А на диференціацію Th1 та Th2-лімфоцитів обумовлений ретиноевою кислотою, яка посилює проліферацію Th2-клітин, індуюючи експресію гена інтерлейкіну-4 (IL-4). Припускають, що ефекти ретиноевої кислоти на проліферацію Th2-лімфоцитів можуть здійснюватися як за рахунок прямого впливу на RAR-рецептори, так і опосередковано антигенпрезентуючими клітинами [2,3,9,12,15,16].

Джерела вітаміну А тваринного походження (75,0% надходжень): жирні сорти риби (оселедець, лосось, форель, сьомга, макрель, шпроти, скумбрія), ікра, печінка, молоко, вершкове масло, сметана, сир, ячний жовток. Джерела рослинного походження вітаміну А (25,0% надходжень): зелені і жовті овочі (морква, гарбуз, томати, солодкий перець, шпинат, броколі, зелена цибуля, зелень петрушки), бобові (соя, горох), фрукти (персики, абрикоси, яблука, виноград, кавун, диня, черешня) [2,3,9,15,16,20].

Вітамін Е (токоферол, токотрієнол) володіє вираженими антиоксидантними властивостями, гальмує перекисне вільнорадикальне окислення ліпідів. Відомі 8 сполук: 4 токофероли (α , β , γ , δ) і 4 токотрієноли (α , β , γ , δ). Вітамін Е захищає ненасичені ліпіди клітинних мембран від окислення, захищає клітинні структури від руйнування вільними радикалами як антиокси-

дант, необхідний для регенерації шкіри і слизових оболонок, пришвидшує загоєння, поліпшує мікроциркуляцію крові в тканинах і їхню трофіку, захищає ендотелій судин, підтримує імунітет, збільшує опірність організму до несприятливих факторів [5,9,10,12,16,21]. Вітамін Е також бере участь у біосинтезі білків, у процесах тканинного дихання, перетворенні β -каротину у вітамін А. Особливий інтерес становить значення вітамінів, які мають антиоксидантну активність, при алергічних захворюваннях, оскільки відомо, що накопичення продуктів перекисного окислення ліпідів може спровокувати алергічні реакції, а найбільш виражену антиоксидантну активність має вітамін Е [5,12,21].

Джерела вітаміну Е: рослинні олії (соняшникова, соєва, бавовняна, арахісова, кукурудзяна, арахісова, соєва, обліпихова), горіхи (грецький, мигдаль, фундук, кеш'ю), бобові (горох, квасоля, арахіс), м'ясо, жир, яйця, молоко, масло, злакові, крупи (гречка) [2,3,9,16,20].

Вітамін D (холекальциферол, ергокальциферол, кальцитріол, дигідроергокальциферол) належить до групи структурно-подібних з'єднань — похідних стероїдів. В організм людини вітамін D надходить у формі ергокальциферолу D₂ (продукти рослинного походження) та холекальциферолу D₃ (продукти тваринного походження). Вітамін D₂ (ергокальциферол) може надходити в організм тільки з їжею. Вітамін D₃ (холекальциферол) в організмі людини може синтезуватися у шкірі в великих кількостях під час інсоляції, зокрема, у результаті впливу ультрафіолетових променів (275–310 нм) [1,5,6,9,12,16]. Численні ефекти вітаміну D на рівні імунної відповіді відомі і доведені. Рецептори вітаміну D (Vitamin D Receptors, VDR), як мембранні, так і нуклеарні, виявлені майже у всіх типах клітин імунної системи — нейтрофілах, моноцитах, макрофагах, Т-лімфоцитах обох типів Т-хелперах (Th) і Т-супресорах (Ts) і В-лімфоцитах, а також дендритних та епітеліальних клітинах, що має важливе значення для контролю як природженого, так і набутого імунітету, діє як імуномодулятор, орієнтований на різні клітини імунної системи [5,12,18,22]. Вітамін D, крім впливу на Th1- і Th2-імунну відповідь, сприяє індукції Т-лімфоцитів регуляторних клітин (Treg) [9,10,12,16,22]. Значна концентрація рецепторів вітаміну D відзначається в популяціях Т-лімфоцитів та макрофагів, але найвища — у незрілих імунних клітинах тимусу та зрілих Т-хелперах

Таблиця 1

Критерії нормальної забезпеченості вітамінами А, Е, D організму здорових дітей за рівнями концентрації цих вітамінів у крові

Вітамін	Показник	Нормальні значення Міжнародні системні одиниці (CI), Systeme International (SI)
A	Концентрація ретинолів у крові, нг/мл	300,0–800,0
E	Концентрація токоферолів у крові, мкг/мл	3,8–18,4
D	Концентрація 25(OH)D-гідроксикальциферолу в крові, нг/мл	30,0–100,0

(Th) і Т-супресорах (Ts). Вітамін D стимулює вироблення трансформуючого фактора зростання (Transforming Growth Factor, TGF) та інтерлейкінів 4, 5, 10 (IL-4, IL-5, IL-10), пригнічує вироблення інтерлейкінів 12, 23 (IL-12, IL-23), що, своєю чергою, пригнічує запальну активність Т-лімфоцитів. Вітамін D має виражений вплив на проліферацію, диференціювання та функціональну активність опасистих клітин, підвищує фагоцитоз і хемотаксис макрофагів, пригнічує надмірну диференціацію плазматичних клітин та продукцію IgE, тим самим впливаючи й беручи участь в алергічних реакціях. Вітамін D, із сучасних позицій, розглядають як імуномодулятор, що впливає на різні клітини імунної системи. Дефіцит вітаміну D підвищує ризик розвитку аутоімунних та алергічних захворювань. Вітамін D стимулює вироблення природних антимікробних пептидів, антибіотиків широкого спектра дії – дефензинів і кателіцидину, які забезпечують природний захист від патогенів у шкірі та слизових оболонках [2,3,9,12,16,22].

Джерела вітаміну D: жирні сорти риби (оселедець, лосось, форель, сьомга, макрель, шпроти, скумбрія), печінка, яйця, вершкове масло, сметана, молоко, сир, хліб, дріжджі, горіхи (грецький, мигдаль, фундук, кеш'ю), гриби [2,3,9,16,20].

Останнім часом зростає кількість досліджень, присвячених взаємозв'язку між забезпеченістю вітамінами А, Е, D і розвитком різної алергічної патології. Широке визнання здобула гіпотеза про те, що зростання алергічної патології може бути частково пов'язане з дефіцитом вітамінів А, Е, D, а деякі досліджень показали захисну роль вітамінів А, Е, D щодо алергічних захворювань. Існують дослідження, які показують, що застосування полівітамінів дітьми знижує рівень сенсibiliзації до алергенів. Взаємозв'язок між забезпеченістю вітамінами і схильністю до шкірних проявів алергії продовжує вивчатися [9,12,16]. Водночас вітаміни успішно застосовуються в комплексній терапії алергодерматозів. Визначним критерієм оцінки

екзогенної забезпеченості вітамінами А, Е, D є визначення їхніх рівнів у крові. Саме тому перспективним напрямом досліджень є вивчення вітамінного статусу та забезпеченості вітамінами А, Е, D в дітей з алергодерматозами.

Мета дослідження – вивчити, оцінити і проаналізувати вітамінний статус, забезпеченість вітамінами А, Е, D у дітей з алергодерматозами.

Матеріали та методи дослідження

У процесі виконання науково-дослідної роботи обстежено 24 дітей з алергодерматозами (дівчатка – 45,8%, хлопчики – 54,2%), 32 соматично здорових дітей контрольної групи (дівчатка – 15,6%, хлопчики – 84,4%) віком від 6 до 17 років. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом для всіх учасників. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів. Використано загальноклінічні, імунологічні, анкетування та статистичні методи дослідження. Вітамінний статус досліджено методом імуноферментного аналізу, визначено рівні вітамінів А, Е, D в крові дітей. Вивчення більшості взаємозв'язків між рівнями вітамінів А, Е, D та станом здоров'я привело до висновку про бажаний достатній рівень циркулюючих вітамінів у крові. Рекомендовано рівні концентрації вітамінів А, Е, D в крові дітей [12,16] як критерії нормальної забезпеченості вітамінами організму в здорових дітей (табл. 1).

Статистичну обробку матеріалу здійснено за допомогою стандартних алгоритмів варіаційної статистики, для розрахунків використано комп'ютерну програму «Excel» («Microsoft Office», США) та «Statistica 6.0», онлайн-калькулятор «SISA» (Simple Interactive Statistical Analysis), розраховано t-критерій Стьюдента або критерій χ^2 (різницю прийнято вірогідною при $p \leq 0,01$ або $p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що серед обстежених були діти з ізольованою алергопатологією, які хворіли на

Таблиця 2

Рівні концентрації вітамінів А, Е, D в крові дітей з алергодерматозами, M±m

Вітамін	Показник	Діти контрольної групи (n=32)	Діти з алергодерматозами (n=24)
A	Концентрація ретинолів у крові, нг/мл	383,5±161,1	294,8±30,1
E	Концентрація токоферолів у крові, мкг/мл	6,8±3,5	5,8±0,6
D	Концентрація 25(OH)D-гидроксикальциферолу в крові, нг/мл	22,3±8,9	19,1±1,4

алергодерматози, — 10 (41,7%) випадків, у решти відмічалася поєднана алергічна патологія (алергодерматозитабронхіальнаастма)—14(58,3%)випадків. Домінуючими симптомами щодо патології шкіри в дітей були: сухість — 20 (83,3%) дітей, висипання — 15 (62,5%) дітей, свербіж — 15 (62,5%) дітей, лущення — 9 (37,5%) дітей, ліхеніфікація — 7 (29,1%) дітей, гіперкератоз — 6 (25,0%) дітей, екскоріації — 4 (16,7%) дітей, еритема — 1 (4,1%) дитина. Спектр сенсibiliзації до алергенів анамнестично був таким: побутові алергени — 16 (66,7%) дітей, харчові — 12 (50,0%) дітей, пилкові — 12 (50,0%) дітей, медикаменти — 3 (12,5%) дітей, інсектні — 2 (8,3%) дітей. Вивчення забезпеченості вітамінами А, Е, D у дітей з алергодерматозами за клінічними ознаками показало наявність проявів гіповітамінозу А в 9 (37,5%) дітей, гіповітамінозу Е — у 8 (33,3%) дітей, гіповітамінозу D — у 14 (58,3%) дітей.

Клінічна оцінка забезпеченості вітамінами є швидкою, зручною, неінвазивною, не потребує технічного забезпечення або фінансових затрат, проте не завжди є точним методом, оскільки субклінічні порушення обміну неможливо діагностувати. Розрахунок вмісту вітамінів у раціоні є затратним у часі, трудоемним, потребує точних даних харчового анамнезу обстежуваного, неточності цього методу можуть зумовлюватися порушенням засвоєння спожитих вітамінів, особливостями зберігання і способом термічної обробки продуктів. Тоді як імунологічні та біохімічні методи оцінки рівнів концентрації вітамінів у крові дають змогу об'єктивно оцінити ступінь насичення організму вітамінами. Визначення вмісту вітамінів А, Е, D у дітей з алергодерматозами проводилося в крові. За даними результатів виконаного дослідження вітамінного статусу відмічалася відносно низька забезпеченість вітамінами А, Е, D у дітей з алергодерматозами (табл. 2).

При обстеженні вітамінного статусу в дітей з алергодерматозами відзначалося виражене зниження в крові рівнів вітаміну А, помірне зниження рівнів вітаміну D, незначне зниження рівнів вітаміну Е порівняно з дітьми контроль-

ної групи ($p<0,05$). Загалом, у всіх обстежених дітей з алергодерматозами та контрольної групи спостерігалися низькі рівні вітаміну D, субнормальні знижені рівні вітаміну А, нормальні рівні вітаміну Е, за даними рекомендованих критеріїв нормальної забезпеченості вітамінами А, Е, D згідно з рівнями концентрації в крові. На підставі отриманих даних, діти з алергічними захворюваннями шкіри мали нижчу забезпеченість вітамінами А, Е, D, водночас анамнестично в них відзначалося множинна харчова алергія. Отже, особливу категорію із забезпеченості вітамінами являють собою діти з харчовою алергією, оскільки тривале дотримання елімінаційних дієт сприяє ще більшому дефіциту мікронутрієнтів, слугує додатковим фактором ризику гіповітамінозу. Тривале дотримання елімінаційних дієт збільшує ризик розвитку вітамінного дефіциту з відповідними функціональними порушеннями. Саме тому в багатьох міжнародних погоджувальних документах щодо ведення дітей з харчовою алергією вказується на необхідність оцінки нутрієнтного статусу та рекомендацій щодо розроблення корекційного адекватного раціону харчування. Відомо, що коригування гіпоалергенних раціонів щодо мікронутрієнтів є досить складним завданням. Проведений нами аналіз гіпоалергенних раціонів у дітей показав, що при адекватному їхньому складі за основними нутрієнтами в більшості випадків відзначається недостатній вміст більшості вітамінів, у тому числі А, Е, D, різних мікроелементів і поліненасичених жирних кислот. Виявлені значні дефіцити водорозчинних вітамінів, мінералів у гіпоалергенних раціонах, а також підтвердження зниження їхнього рівня в крові поряд із клінічними ознаками гіповітамінозу диктують необхідність введення полівітамінних, вітамінно-мінеральних комплексів до терапії дітей з алергодерматозами. Оскільки більшість дітей з алергодерматозами страждає на різні порушення з боку органів травлення зі зміною процесу всмоктування та бар'єрної функції шлунково-кишкового тракту, замикається свого роду «порочне коло», і тільки призначення вітамінних комплексів дає

зможу розірвати його за рахунок поліпшення трофіки шкіри, кишечника, а також впливу на стан імунної відповіді. У разі тривалого дотримання елімінаційної дієти дітям доцільно періодично проводити повну оцінку нутритивного статусу, у тому числі забезпеченості вітамінами, а за результатами обстеження – індивідуальну корекцію їхнього вітамінного статусу.

Висновки

Організм дитини потребує постійного надходження вітамінів для підтримки їхньої кількості на необхідному рівні. Усі життєво важливі процеси перебігають в організмі за безпосередньою участю вітамінів. Кількість дітей з різним ступенем вираженості вітамінної недостатності безперервно збільшується, тому важливим є постійний контроль за достатнім вмістом кожного з вітамінів у повсякденному харчовому раціоні дітей.

На основі отриманих результатів проведеного дослідження ми дійшли висновку про необхідність персоніфікованої корекції споживання вітамінів А, Е, D з обліком складу раціону в дітей з алергодерматозами, які перебувають на елімінаційних гіпоалергенних дієтах. У зв'язку з вищезазначеним про вплив вітамінів А, Е, D на реалізацію імунної відповіді та роль їхньої недостатності в імунопатогенезі алергічних хвороб значний інтерес становлять розроблення та застосування в клінічній практиці вітамінних комплексів А, Е, D цілеспрямованої дії. Синергічний ефект трьох вітамінів А, Е, D на рівні імунної системи дає змогу рекомендувати таку вітамінну формулу як з профілактичною метою, так і в

комплексному лікуванні дітей з алергопатологією шкіри. Отже, застосування вітамінів А, Е, D у профілактиці та лікуванні алергодерматозів виправдане з позицій численних доведених ефектів цих вітамінів на імунну відповідь, а також даних про роль дефіциту ряду вітамінів в імунопатогенезі алергічних захворювань. Саме тому вітаміни А, Е, D слід застосовувати в дітей з алергією, незважаючи на те, що призначення вітамінотерапії дітям з алергічними захворюваннями пов'язане з острахом негативних реакцій. Важливим є питання щодо необхідності додаткової саплементації комплексами вітамінів дітей, які перебувають у дієтологічних програмах, а також щодо необхідності індивідуального підходу для вирішення проблеми в кожному окремому випадку. Своєчасна діагностика, профілактика порушень обміну вітамінів, індивідуальний підбір вітамінних препаратів і правильна їхня корекція мають стати пріоритетним напрямом у роботі педіатрів.

Майбутні дослідження в галузі вивчення ефектів вітамінів А, Е, D сприятимуть кращому розумінню їхньої ролі в імунопатогенезі алергічних захворювань шкіри. Скринінг і ліквідація дефіциту вітамінів А, Е, D у дітей зможуть не тільки поліпшити стан здоров'я, але й сприятимуть підвищенню якості життя. Дефіцит вітамінів А, Е, D, імовірно, може асоціюватися з вищим рівнем IgE, більш вираженими проявами алергодерматозів, тяжчим і тривалішим клінічним перебігом захворювання, що стане перспективою інших подальших досліджень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Boyarchuk OR, Dobrovolska LI, Kinash MI, Shulhai OM, Hlushko KT, Horishnyi IM. (2019). Survey assesment of vitamin D and calcium dietary intake in children with somatic pathology. *Problems of Nutrition*. 88 (5): 53–62. [Боярчук ОР, Добровольская ЛИ, Кинаш МИ, Шульгай АМ, Глушко ЕТ, Горишний ИМ. (2019). Оценка алиментарной обеспеченности детей с соматической патологией витамином D и кальцием по результатам опроса. *Вопросы питания*. 88; 5: 53–62]. URL: https://www.voprosy-pitaniya.ru/ru/jarticles_diet/739.html?SSr=110134622314ffffff27c_07e5020b0e0b14-57d6 . <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10054>.
2. Chłopicka J, Paško P. (2020). Supplements (Vitamins, Minerals, and Micronutrients). *Encyclopedia of Biomedical Gerontology*. Academic Press: 313–325. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.11369-8. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383113698>.
3. Cilla A, Zanirato V, Rodriguez-Estrada MT, Garcia-Llata G. (2014). Nutritional Hazards: Micronutrients: Vitamins and Minerals. *Encyclopedia of Food Safety*, Academic Press: 86–94. doi: 10.1016/B978-0-12-378612-8.00431-5. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123786128004315>.
4. Combet E, Buckton C. (2019). Micronutrient deficiencies, vitamin pills and nutritional supplements. *Medicine*. 47 (3): 145–151. doi: 10.1016/j.mpmed.2018.12.004. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357303918303098>.
5. Economos CD, Moore CE, Hyatt RR, Kuder J et al. (2014). Multinutrient-Fortified Juices Improve Vitamin D and Vitamin E Status in Children: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 114 (5): 709–717. doi: 10.1016/j.jand.2013.07.027. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212267213011830>.
6. Ellison DL, Moran HR. (2020). Vitamin D: Vitamin or Hormone? *Nursing Clinics of North America*: 129–148. doi: 10.1016/j.cnur.2020.10.004. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0029646520300827>.
7. Fares S, Sethom MM, Khouaja-Mokrani C, Jabnoun S, Feki M, Kaabachi N. (2014). Vitamin A, E, and D Deficiencies in Tunisian Very Low Birth Weight Neonates: Prevalence and Risk Factors. *Pediatrics & Neonatology*. 55 (3): 196–201. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.09.006. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875957213001800>.
8. Gush L, Shah S, Gilani F. (2021). Chapter 23 — Macronutrients and micronutrients. *A Prescription for Healthy Living*, Academic Press: 255–273. doi: 10.1016/B978-0-12-821573-9.00023-0. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128215739000230>.
9. Horobets AO. (2019). Vitamins and microelements as specific regulators of physiological and metabolic processes in the body of children and adolescents. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 4 (80): 75–92. [Горобець АО. (2019). Вітаміни і мікроелементи як специфічні регулятори фізіологічних та ме-

- таболічних процесів в організмі дітей та підлітків. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 4 (80): 75–92]. URL: <https://med-expert.com.ua/journals/wp-content/uploads/2020/02/13.pdf>. <https://doi.org/10.15574/PP2019.80.75>.
10. Kinash MI, Boyarchuk OR. (2020). Fat-soluble vitamins and immunodeficiency: mechanisms of influence and opportunities for use. *Problems of Nutrition*. 89 (3): 22–32. [Кінаш МІ, Боярчук ОР. (2020). Жирорастворимые витамины и иммунодефицитные состояния: механизмы влияния и возможности использования. *Вопросы питания*. 89 (3): 22–32]. URL: https://www.voprosy-pitaniya.ru/ru/jarticles_diet/784.html?SSr=130134622314fffff27c_07e5020b0e0d19-5bec. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10026>.
 11. Lyubomirskaya ES, Kamyshnyi AM, Krut Ya, Smianov VA, Fedoniuk LYa, Romanyuk LB, Kravets NYa, Mochulska OM. (2020). SNPs and Transcriptional Activity of Genes of Innate and Adaptive Immunity at the Maternal-Fetal Interface in Woman with Preterm Labour, Associated with Preterm Premature Rupture of Membranes. *Wiadomości Lekarskie*. 73 (1): 25–30. URL: <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/2020/03/WLek202001104.pdf>. doi: 10.36740/WLek202001104.
 12. Makarova SH, Namazova-Baranova LS. (2015). Vitamins in the prevention and treatment of allergic diseases in children. *Pediatric pharmacology*. 12 (5): 562–572. [Макарова СГ, Намазова-Баранова ЛС. (2015). Витамины в профилактике и лечении аллергических болезней у детей. *Педиатрическая фармакология*. 12 (5): 562–572]. doi: 10.15690/pf.v12i5.1459. URL: https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1060?locale=ru_RU.
 13. Martínez-Moneo E, Stigliano S, Hedström A, Kaczka A, Malvik M, Waldthaler A, Maisonneuve P, Simon P, Capurso G. (2016). Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 16 (6): 988–994. doi: 10.1016/j.pan.2016.09.008. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1424390316312054>.
 14. Mason JB. (2012). 225 — Vitamins, Trace Minerals, and Other Micronutrients. *Goldman's Cecil Medicine (Twenty Fourth Edition)*: e47–e56. doi: 10.1016/B978-1-4377-1604-7.00558-3. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437716047005583>.
 15. Mendu VV, Nair KP, Athe R. (2019). Systematic review and meta-analysis approach on vitamin A fortified foods and its effect on retinol concentration in under 10 year children. *Clinical Nutrition ESPEN*. 30: 126–130. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.01.005. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405457718306272>.
 16. Mochulska OM, Boyarchuk OR, Kinash MI, Vorontsova TO, Volyanska LA. (2021). Effects of vitamins A, E, D, disorders of their metabolism and assessment of vitamin levels in children. *Modern pediatrics. Ukraine*. 2 (114): 58–66. [Мочульська ОМ, Боярчук ОР, Кінаш МІ, Воронцова ТО, Волянська ЛА. (2021). Ефекти вітамінів А, Е, D, порушення їх обміну та оцінка рівня вітамінної забезпеченості в дітей. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2 (114): 58–66]. doi: 10.15574/SP2021.114.58.
 17. Nkhata SG, Chilungo S, Memba A, Mponela P. (2020). Biofortification of maize and sweetpotatoes with provitamin A carotenoids and implication on eradicating vitamin A deficiency in developing countries. *Journal of Agriculture and Food Research*. 2: 100–168. doi: 10.1016/j.jafr.2020.100068. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666154320300491>.
 18. Peng J, Liu Y, Xie J, Yang G, Huang Z. (2020). Effects of vitamin D on drugs: Response and disposal. *Nutrition*. 74: 110–174. doi: 10.1016/j.nut.2020.110734. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899900720300174>.
 19. Pidruchna SR, Melnyk NA, Mochulska OM, Horishnyi IM, Sheremet MI. (2019). Dynamics of indicators of cellular immunity in conditions of acute generalized peritonitis in rats. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 9 (6): 4663–4666. URL: <https://biointerfaceresearch.com/wp-content/uploads/2019/11/2069583796663666.pdf>. doi: 10.33263/BRIAC96.663666.
 20. Tan Y, McClements DJ. (2021). Improving the bioavailability of oil-soluble vitamins by optimizing food matrix effects: A review. *Food Chemistry*. 348: 129–148. doi: 10.1016/j.foodchem.2021.129148. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814621001503>.
 21. Torquato P, Marinelli R, Bartolini D, Giusepponi D, Cruciani G, Siragusa L, Galarini R, Sebastiani B, Gioiello A, Galli F. (2020). Chapter 24 — Vitamin E: metabolism and molecular aspects. *Molecular Nutrition, Academic Press*: 487–518. doi: 10.1016/B978-0-12-811907-5.00020-8. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128119075000208>.
 22. Zhang X, Liu Z, Xia L, Gao J, Xu F, Chen H, Du Y, Wang W. (2020). Clinical features of vitamin D deficiency in children: A retrospective analysis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 196: 105–121. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105491. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076019302316>.

Відомості про авторів:

Мочульська Оксана Миколаївна — к.мед.н., асистент каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-0426-9715>.

Боярчук Оксана Романівна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>.

Кінаш Марія Ігорівна — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-4380-977X>.

Шульгай Олександра Михайлівна — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-7052-8324>.

Добровольська Леся Іванівна — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-4155-534X>.

Стаття надійшла до редакції 30.07.2022 р., прийнята до друку 20.10.2022 р.

О.Ю. Белоусова, Л.А. Казарян

Фактори ризику розвитку функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 6(126): 62-67. doi 10.15574/SP.2022.126.62

For citation: Belousova OYu, Kazarian LA. (2022). Risk factors for the development of functional gastrointestinal disorders in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(126): 62-67. doi 10.15574/SP.2022.126.62.

Мета — проаналізувати фактори ризику виникнення функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГІР) у дітей, що дасть змогу попередити розвиток цих порушень та оптимізувати їх терапію.

Наведено аналіз літератури щодо факторів ризику виникнення найпоширеніших розладів — функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника. Серед усіх потенційних предикторів ФГІР найбільш вагомим є хронічний психологічний стрес. Основними тригерами його виникнення вважають порушення сну, надмірне розумове навантаження, незадоволення стосунками в родині, з друзями та батьками, зловживання гаджетами, смартфонами тощо.

Серед предикторів ФГІР не менш важливим вважають порушення харчування, починаючи з раннього віку, зокрема штучне вигодовування. У більш дорослому віці факторами ризику виникнення ФГІР є надмірне вживання ліпідів, прихильність до FODMAPs дієти, вживання ультраоброблених продуктів. Крім цього, порушення режиму харчування, вживання холодних страв також призводять до виникнення дисфункції шлунково-кишкового тракту.

Важливим аспектом вивчення факторів ризику ФГІР є рівень фізичної активності та нутритивний статус дітей.

Функціональними гастроінтестинальними розладами є стани, які характеризуються рецидивним абдомінальним болем, який не пояснюється структурними або біохімічними порушеннями. Зацікавленість функціональною патологією є цілком виправданою і зрозумілою: незважаючи на те, що функціональні захворювання шлунково-кишкового тракту не становлять безпосередньої загрози життю, вони значною мірою знижують його якість: зачіпають усі шари суспільства незалежно від соціально-економічного статусу, статі або раси, порушують мікроклімат у сім'ї; а це спричиняє занепокоєння дитини та батьків, формує віддалені наслідки в майбутньому, зумовлює тривалий діагностичний пошук, повторні консультації, невиправдані призначення і витрати.

Такий предмет обговорення не може залишитися без дослідницького інтересу, оскільки саме визначення основних факторів ризику ФГІР дає змогу попередити розвиток цих розладів, підвищити якість життя, скоротити час і витрати на обстеження пацієнта та оптимізувати терапію.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, функціональний закреп, функціональна диспепсія, фактори ризику, предиктори, функціональні гастроінтестинальні розлади.

Risk factors for the development of functional gastrointestinal disorders in children

O. Yu. Belousova, L. A. Kazarian

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

The purpose is to analyze the risk factors for functional gastrointestinal disorders (FGID) in children, which will prevent their development and optimize therapy.

The article presents an analysis of the literature on risk factors for the most common disorders: functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. Among all potential predictors of FGID, chronic psychological stress is the most significant. The main triggers for its occurrence are sleep disturbance, excessive mental stress, dissatisfaction with family relationships with friends and parents, abuse of gadgets, smartphones, etc.

Among the predictors of FGID, scientists consider malnutrition, starting from an early age, namely artificial feeding, to be no less important. In older adults, excessive lipid intake, adherence to FODMAPs diets, and consumption of ultra-processed foods are considered risk factors for FGID. In addition, a violation of the diet, the use of cold dishes also contribute to the occurrence of dysfunctions of the gastrointestinal tract.

An important aspect of studying risk factors for FGID is the level of physical activity of children, as well as their nutritional status. Functional gastrointestinal disorders are conditions characterized by recurrent abdominal pain not explained by structural or biochemical disorders. The interest in functional pathology is quite justified and understandable: despite the fact that functional diseases of the gastrointestinal tract do not pose an immediate threat to the patient's life, they significantly reduce its quality: they affect all segments of society, regardless of socioeconomic status, gender or race, violate the microclimate in the family, which leads to anxiety of the child and parents, form long-term consequences in the future, contribute to a long diagnostic search, repeated consultations, unjustified appointments and expenses.

Such a subject of discussion cannot remain without research interest due to the fact that the identification of the main risk factors for FGID will prevent their development, improve the quality of life, reduce the time and cost of examining a patient, and optimize therapy.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, functional constipation, functional dyspepsia, risk factors, predictors, functional gastrointestinal disorders.

Поширеність функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГІР) у дітей різна залежно від віку. Так, у дітей віком до 4 років вона коливається в межах 5,8–40%, у дітей віком від 4 до 18 років — 19–40% [4]. У дітей раннього віку найчастіше зустрічаються такі розлади, як регургітація та малюкові кольки, у дітей віком від 1 до

4 років — синдром функціонального циклічного блювання. У дітей віком від 4 років найчастішими розладами є функціональний закреп, функціональна диспепсія (ФД) і синдром подразненого кишечника (СПК) [12].

У вивченні патогенезу ФГІР досягнуто істотного прогресу. До патофізіологічних факторів, що викликають розвиток ФД або СПК, відно-

сять вісцеральну гіперчутливість, центральну аномальну дизрегуляцію сенсорного сприйняття, порушення моторики шлунково-кишкового тракту. Але на сьогодні, незважаючи на те, що ці порушення викликають низку клінічних симптомів у хворих на ФГПР, їх вважають лише маркерами більш глибоких процесів. За останні десятиріччя увага дослідників приділялася вивченню порушення взаємодії мозку та кишечника, генетичних факторів, впливу інфекцій та порушення кишкової мікробіоти, низько вираженого запалення слизової оболонки та порушення обміну 5-гідрокситриптаміну [20]. Тому метою огляду є аналіз факторів ризику виникнення функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГПР) у дітей, що дасть змогу попередити розвиток цих порушень та оптимізувати їх терапію.

Згідно з Римським консенсусом IV перегляду 2016 року, ФГПР – це розлади взаємодії «кишечник – головний мозок» [14]. Павутина, яка через нейроендокринні медіатори здійснює моніторинг та інтеграцію функцій травного тракту, реалізує зв'язок емоційних і когнітивних центрів із кишковими механізмами, координує локальні адаптивні реакції до стресу. Своєю чергою, вісцеротропні аферентні імпульси сприймаються головним мозком і впливають на формування почуття болю, настрою та поведінки людини [21].

Відповідно до сучасного погляду на патогенез функціональних розладів шлунково-кишкового тракту, зазначають про двоспрямованість шляхів «кишечник-мозок», вказуючи на те, що майже в половині випадків спочатку з'являються кишкові симптоми, а тільки потім розвивається психологічний дистрес [27]. Визнано, що кишкова мікробіота може модулювати взаємодію між кишечником і нервовою системою [34].

Серед факторів розвитку психологічних розладів у сучасних дітей шкільного віку виділяють низку соціальних маркерів, зокрема, виховання в умовах недостатньої опіки і відчуження; неповна сім'я, низький рівень матеріального забезпечення, конфлікти в сім'ї та з однокласниками, шкільний булінг [32]. На думку інших дослідників, психогенними факторами є також надмірне навчальне навантаження на незміцнілий у фізичному та психологічному плані дитячий організм (навчальні гуртки, додаткові заняття тощо), хвилювання перед іспитом, страх не відповідати очікуванням оточуючих [19].

Сучасні школярі постійно перебувають у високоінформаційному середовищі. Навчання в школах нового типу (лицеях, гімназіях тощо) вважають одним зі значущих стресових факторів, що впливають на здоров'я дітей. Також вагомою вважають зміну способу життя дитини: початок відвідування дитячого колективу (садок, школа) [2,29]. Значну роль у розвитку ФГПР відіграє порушення режиму сну. Доведено, що підлітки з ФГПР мають коротший час сну порівняно з контрольною групою [36].

Вчені також занепокоєні тим, що сучасні діти зловживають користуванням смартфонами. Серед пацієнтів із ФГПР 30,9% осіб мають залежність від смартфона. Доведено, що надмірне користування смартфоном впливає на поведінку та спосіб життя, негативно позначається на харчуванні, фізичній активності, що призводить до формування функціональних розладів шлунково-кишкового тракту [9].

Іншим не менш важливим фактором ризику виникнення ФГПР є порушення харчування. Відомо, що велике значення в нормальному розвитку дитини має характер вигодовування в ранньому віці [30]. Морфологічне та функціональне дозрівання органів і систем, у тому числі шлунково-кишкового тракту, залежить від повноцінного грудного вигодовування. Доведено, що материнське молоко позитивно впливає на розвиток мікробіому кишечника [13].

Штучне вигодовування призводить до підвищення продукції прозапальних і зниження протизапальних цитокінів, підвищення проникності кишечника та бактеріального навантаження [37].

Дослідження, проведене серед азійської популяції, доводить, що грудне вигодовування попереджує розвиток регургітації в немовлят [23]. Інші повідомлення показують, що раннє переведення на штучне вигодовування разом із такими факторами, як низька маса тіла при народженні, пологи шляхом кесаревого розтину, зумовлюють розвиток малюкових кольок, функціонального закрепку та інших ФГПР [31].

Дуже важливим є питання щодо віддаленого ефекту раннього переведення на штучне вигодовування або штучного вигодовування від народження на формування ФГПР. У літературі є повідомлення, в яких вказано на штучне вигодовування як на потенційний фактор виникнення СПК [26].

Bouchoucha і співавт. (2019) провели дослідження, в якому довели, що характер вигодову-

вання впливає на психологічний стан пацієнтів, зокрема, знижує частоту тривожності й депресії в дорослому віці [11].

Цікаво, що грудне вигодовування може впливати на дієтичні вподобання дитини в більш дорослому віці. Встановлено зв'язок грудного вигодовування в ранньому віці з частішим споживанням води, фруктів та овочів і рідшим вживанням солодких напоїв у переддошкільному та молодшому шкільному віці, що позитивно впливає на функціонування шлунково-кишкового тракту [44,45].

На думку G. Karamanolis, J. Tack (2006), механізм впливу харчування на виникнення та перебіг ФГП пов'язаний насамперед із надмірною активацією механорецепторів і порушенням формування гастроінтестинальних сигналів [22].

Останніми десятиріччями зростає зацікавленість до зв'язку між фізико-хімічними властивостями макронутрієнтів на диспептичні симптоми. Показано, що 93% пацієнтів із ФГП мають непереносимість щонайменше одного продукту або типу продукту, які підсилюють гастроінтестинальні симптоми, за відсутності харчової алергії [5].

Ряд авторів вказує у своїх повідомленнях про тригерну роль ліпідів у виникненні ФД [39]. Проведено дослідження, в якому інтрадуоденальне введення ліпідів провокувало розвиток симптомів ФД. Гіперчутливість до ліпідів, можливо, реалізується через порушення секреції холецистокініну, що бере участь як у регуляції тонуусу й моторики шлунка, так і в регуляції апетиту та насичення. Показано, що антагоністи холецистокініну зменшують негативну реакцію хворого з ФД на ліпіди [38]. Доведено, що навіть у здорових їжа з високим вмістом ліпідів, яка часто асоціюється з високим вмістом вуглеводів, призводить до зниження евакуаторної функції шлунка [17].

Значну увагу приділено вивченню патологічного впливу вживання продуктів (FODMAPs — Fructo, Oligo, Di-, Monosaccharides And Polyols), що погано абсорбуються і можуть провокувати здуття живота та підвищену чутливість до розтягування кишечника. За допомогою спеціальних опитувальників щодо дієтичних вподобань доведено, що виникнення ФД пов'язано із вживанням зернових, макаронних виробів, пшеничних продуктів, безалкогольних газованих напоїв, фруктів (кавуна), фруктового соку, молока та фастфуду [15].

Одним із факторів розвитку ФГП вважають вживання ультраоброблених харчових продуктів. Під терміном «ультраоброблені харчові продукти» мають на увазі промислові рецептури, які зазвичай виготовляють за допомогою багатьох послідовних технологічних процесів. Такі продукти зазвичай мають тривалий термін споживання і надприємний смак, вони витісняють свіжі або мінімально оброблені продукти, а також свіжоприготовані страви. Ультраоброблені продукти характеризуються високою щільністю насичених жирних кислот, цукрів і натрію, а також низьким вмістом клітковини. Показано, що в дітей, які вживають такі продукти, частіше відмічаються СПК та поєднані СПК і ФД [42].

Одним із предикторів виникнення ФГП є вживання переважно холодних страв. Визнано, що холодні страви можуть підвищувати інтрагастральний тиск і вісцеральну чутливість [47].

Велике значення у виникненні дисфункції шлунково-кишкового тракту має також така ненормальна харчова поведінка, як швидке вживання значної кількості їжі [24].

У дослідженнях, проведених китайськими вченими серед дітей шкільного віку, підтверджено, що порушення харчування є предиктором розвитку ФД. До факторів ризику належать відмова від сніданків, пізній обід, звичка вживати холодні страви, часте вживання маринованих овочів. За статистичними даними, такі порушення харчування переважно відмічаються в дітей, що проживають окремо від батьків [48]. Дослідження, проведене серед студентів, також показали, що частота ФГП є вищою серед тих осіб, які або ніколи не снідали, або снідали рідше ніж 1 раз на тиждень [7].

Тайванські вчені виявили позитивну кореляцію між вживанням фастфуду та виникненням ФГП у підлітків [43].

У літературі є багато повідомлень щодо впливу нутритивного статусу на розвиток ФГП. Характер цього впливу ще не достатньо вивчений, але результати досліджень показують, що надмірна вага відмічається частіше в дітей із ФГП, ніж у групі контролю [6,18]. Автори пов'язують це з тим, що у хворих на ожиріння об'єм шлунка є збільшеним, і доволі часто зустрічаються порушення його евакуаторної функції [16].

Деякі вчені пов'язують коморбідність ожиріння та СПК із тим, що для обох цих станів є декілька спільних тригерних факторів, таких

як харчування зі значною кількістю рафінованих вуглеводів та ліпідів і з низьким вмістом клітковини, порушення моторики кишечника та зміна мікробіоти [16].

В інших дослідженнях встановлено, що вісцеральне ожиріння в пацієнтів з СПК корелює з вісцеральною гіперчутливістю, порушенням моторики та абдомінальним болем [41].

Точка зору щодо ожиріння як предиктора розвитку ФГР не є однозначною. Phatak зі співавт. (2014) підтримують думку щодо зв'язку ожиріння та СПК, але водночас вважають, що ФД частіше відмічається в дітей з дефіцитом маси тіла [40]. Дослідження, проведене японськими вченими, підтвердило цю гіпотезу. Автори зробили висновок, що дефіцит маси тіла є фактором ризику розвитку ФД переважно в жінок. Механізм зв'язку між низьким показником індексу маси тіла та частотою ФД залишається не відомим [49].

Ще одним аспектом, над яким вчені проводять дослідження, є вплив малорухомого способу життя на виникнення ФГР. Слід зазначити, що, на думку окремих вчених, дуже напружені вправи, такі як марафонський біг, можуть чинити шкідливий вплив на стан кишечника, включаючи уповільнення транзиту, підвищення проникності кишечника і навіть ендотоксемію [8].

Більшість авторів вважають, що саме помірні регулярні фізичні вправи потенційно можуть змінити мікробіом кишечника, і це підтверджено під час дослідження пацієнтів з ФД [35,50]. В інших дослідженнях показано, що фізична активність збільшує циркулюючі ендогенні ен-

дорфіни, що, імовірно, зменшує вираженість симптомів, зокрема відчуття болю [1,46]. Вправи можуть впливати на настрій, що є помітно порушеним у значній частки людей з ФГР [3,25]. Деякі дослідження виявили, що фізичні вправи низької інтенсивності поліпшують евакуаторну функцію шлунка [33].

Отже, аналіз літератури показав, серед усіх потенційних предикторів функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей найбільш вагомими є хронічний психологічний стрес. Основними тригерами його виникнення є порушення сну, надмірне розумове навантаження, незадоволення стосунками в родині, з друзями та батьками, зловживання гаджетами, смартфонами тощо.

Серед предикторів ФГР у дітей не менш важливим є порушення харчування, починаючи з раннього віку, зокрема, штучне вигодовування. У більш дорослому віці фактором ризику виникнення ФГР є надмірне вживання ліпідів, прихильність до FODMAPs дієти, вживання ультраоброблених продуктів. Крім цього, порушення режиму харчування, вживання переважно холодних страв також призводять до виникнення дисфункції шлунково-кишкового тракту.

Важливим аспектом вивчення предикторів ФГР є рівень фізичної активності дітей, а також їхній нутритивний статус.

Визначення основних факторів ризику ФГР дасть змогу попередити розвиток цих порушень і оптимізувати їх терапію.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Anderson E, Shivakumar G. (2013). Effects of Exercise and Physical Activity on Anxiety. *Frontiers in Psychiatry*: 4. URL: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2013.00027>. doi: 10.3389/fpsy.2013.00027. ISSN 1664-0640.
2. Assa A, Ish-Tov A, Rinawi F, Shamir R. (2015). School attendance in children with functional abdominal pain and inflammatory bowel diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 61: 553–557.
3. Basso JC, Suzuki WA. (2017, Jan 1). The Effects of Acute Exercise on Mood, Cognition, Neurophysiology, and Neurochemical Pathways: A Review. *Brain Plast*. 2 (2): 127–152. URL: <https://content.iospress.com/articles/brain-plasticity/bpl16004025>.
4. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, Roberts ISJ, Schechter NL, Nurko S. (2016). Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. S00165085(16)00182-7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
5. Carlson MJ, Moore CE, Tsai CM, Shulman RJ, Chumpitazi BP. (2014). Child and parent perceived food-induced gastrointestinal symptoms and quality of life in children with functional gastrointestinal disorders. *J Acad Nutr Diet*. 114: 403–413.
6. Chey WD. (2013). The role of food in the functional gastrointestinal disorders: introduction to a manuscript series. *Am J Gastroenterol*. 108 (5): 694–697. doi: 10.1038/ajg.2013.62. Epub 2013 Apr 2. PMID: 23545712.
7. Cinquetti M, Biasin M, Ventimiglia M, Balanzoni L et al. (2020). Functional gastrointestinal disorders and smartphone use in adolescents. *Clinical and Experimental Pediatrics*. 64 (9): 494–496. doi: 10.3345/cep.2020.01326.
8. Costa RJ, Snipe RM, Kitic CM et al. (2017). Systematic review: exercise-induced gastrointestinal syndrome-implications for health and intestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 46: 246–265.
9. Demirci K, Akgönül M, Akpınar A. (2015, Jun). Relationship of smartphone use severity with sleep quality, depression, and anxiety in university students. *J Behav Addict*. 4 (2): 85–92. doi: 10.1556/2006.4.2015.010. PMID: 26132913; PMCID: PMC4500888.

10. Devanarayana NM, Rajindrajith S, Benninga MA. (2014). Quality of life and health care consultation in 13 to 18 year olds with abdominal pain predominant functional gastrointestinal diseases. *BMC Gastroenterol.* 14: 150. doi: 10.1186/1471-230X-14-150.
11. Bouchouha M, Girault-Lidvan N, Hejnar M, Mary F, Airinei G, Benamouzig R. Clinical and psychological characteristics of patients with globus. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019;43: 614–622.
12. Di Lorenzo C. (2013). Other functional gastrointestinal disorders in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol and Nutr.* 57 (1): S36–S38. doi: 10.1097/01.mpg.0000441933.15093.c3.
13. Dong TS, Gupta A. (2019, Jan). Influence of Early Life, Diet, and the Environment on the Microbiome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 17 (2): 231–242. doi: 10.1016/j.cgh.2018.08.067. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30196160; PMCID: PMC6422042.
14. Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E et al. (2018). Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology.* 154: 1140–1171.
15. Duncanson KR, Talley NJ, Walker MM, Burrows TLJ. (2018, Jun). Food and functional dyspepsia: a systematic review. *Hum Nutr Diet.* 31 (3): 390–340.
16. Enck P, Azpiroz F, Boeckstaens G, Elsenbruch S et al. (2017, Nov 3). Functional dyspepsia. *Nat Rev Dis Primers.* 3: 17081. doi: 10.1038/nrdp.2017.81. PMID: 29099093.
17. Feinle-Bisset C, Azpiroz F. (2013). Dietary lipids and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol.* 108: 737–747. doi: 10.1038/ajg.2013.76.
18. Galai T, Moran-Lev H, Cohen S, Ben-Tov A et al. (2020, May 6). Higher prevalence of obesity among children with functional abdominal pain disorders. *BMC Pediatr.* 20 (1): 193. doi: 10.1186/s12887-020-02106-9. PMID: 32375714; PMCID: PMC7201594.
19. Güven B, Gülerman F, Akyüz E, Aydın G. (2020). Emotional dysregulation in adolescents with functional gastrointestinal disorders. *Arab J Gastroenterol.* 21 (1): 24–27.
20. Holtmann G, Shah A, Morrison M. (2017). Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders: A Holistic Overview. *Dig Dis.* 35 (1): 5–13. doi: 10.1159/000485409.
21. Jagiashvili OV. (2019). Age-related features of syntropic pathology in functional disorders of the digestive organs in children dissertation 01.14.10 — pediatrics 222 — Medicine: 200. [Джагіашвілі ОВ. (2019). Вікові особливості синтропної патології при функціональних розладах органів травлення у дітей. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.10 — педіатрія 222 — Медицина. Одеса: 200].
22. Karamanolis G, Tack J. (2006). Promotility medications—now and in the future. *Dig Dis.* 24: 297–307.
23. Kee Seang Chew, Jun Min Em, Zhong Lin Koay, Muhammad Yazid Jalaludin et al. (2021). Low prevalence of infantile functional gastrointestinal disorders (FGIDs) in a multi-ethnic Asian population. *Pediatrics & Neonatology.* 62 (1): 49–54. ISSN 1875–9572. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.08.009.
24. Keshteli A, Feizi A, Esmailzadeh A, Zaribaf F et al. (2015). Patterns of dietary behaviours identified by latent class analysis are associated with chronic uninvestigated dyspepsia. *British Journal of Nutrition.* 113 (5): 803–812. doi: 10.1017/S0007114514004140.
25. Koloski NA, Jones M, Kalantar J et al. (2012). The brain — gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut.* 61: 1284–1290.
26. Koloski NA, Jones M, Weltman M, Kalantar J, Bone C et al. (2015). Identification of early environmental risk factors for irritable bowel syndrome and dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil.* 27: 1317–1325.
27. Koloski NA, Jones MP, Talley NJ. (2016). Confirmation of bidirectional gut to brain pathways in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a one-year population-based prospective study. *Gastroenterology.* 150: S737.
28. Lewis ML, Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MA. (2016). Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents. *J. Pediatr.* 177: 39–43.e3.
29. Lysytsia YuM, Bulat LM, Pyra LV, Svitilnyk RV et al. (2019). Clinical masks of somatoform disorders of the gastrointestinal tract and urinary system in children associated with affective states. *Bulletin of Vinnytsia National Medical University.* 23: 3. [Лисиця ЮМ, Булат ЛМ, Пипа ЛВ, Свістільник РВ та ін. (2019). Клінічні маски соматоформних розладів шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи у дітей, асоційованих з афективними станами. Вісник Вінницького національного медичного університету. 23: 3].
30. Maidannyk VG. (2015). Problematic issues of natural feeding of children in Ukraine. *Health-ua.com.* [Майданник ВГ. (2015). Проблемні питання природного вигодовування дітей в Україні. *Health-ua.com*]. URL: <https://health-ua.com/article/16248-problemn-pitannya-prirodno-vigodovuvannya-dtej-v-ukran>.
31. Marc B, Oozeer R, Gerardi-Temporel G, Faure Ch, Vandenas Y. (2018). Multiple functional gastrointestinal disorders are frequent in formula-fed infants and decrease their quality of life. *Acta Paediatrica.* 107: 1276–1282. doi: 10.1111/apa.14348.
32. Matkovska TM. (2015). Peculiarities of the mental state of adolescents as a risk factor for the adverse course of diffuse nontoxic goiter. *Psychiatry, neurology and medical psychology.* 2 (1): 36–41. [Матковська ТМ. (2015). Особливості психічного стану підлітків як фактор ризику несприятливого перебігу дифузного нетоксичного зобу. *Психіатрія, неврологія та медична психологія.* 2 (1): 36–41].
33. Matsuzaki J, Suzuki H, Masaoka T et al. (2016). Influence of regular exercise on gastric emptying in healthy men: a pilot study. *J Clin Biochem Nutr.* 59: 130–133.
34. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. (2014, May). Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 146 (6): 1500–1512. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.037. PMC4114504.
35. Monda V, Villano I, Messina A et al. (2017). Exercise modifies the gut microbiota with positive health effects. *Oxid Med Cell Longev.* 2017: 3831972.
36. Monzon AD, Cushing CC, Friesen CA, Schurman JV. (2020, Jan 1). The Association Between Affect and Sleep in Adolescents With and Without FGIDs. *J Pediatr Psychol.* 45 (1): 110–119. doi: 10.1093/jpepsy/jsz092. PMID: 31769842.
37. O'Sullivan A, Farver M, Smilowitz JT. (2015, Dec 16). The Influence of Early Infant-Feeding Practices on the Intestinal Microbiome and Body Composition in Infants. *Nutr Metab Insights.* 8 (1): 1–9. doi: 10.4137/NMI.S29530. PMID: 26715853; PMCID: PMC4686345.

38. Palii IG. (2013). Functional dyspepsia: modern concepts of mechanisms of occurrence and tactics of patient management. *Practitioner*: 3. [Палій ІГ. (2013). Функціональна диспепсія: сучасні уявлення про механізми виникнення й тактику ведення пацієнтів. *Практикуючий лікар*. 3].
39. Pesce M, Cargioli M, Cassarano S, Polese B, De Conno B, Aurino L, Mancino N, Sarnelli G. (2020, Feb 7). Diet and functional dyspepsia: Clinical correlates and therapeutic perspectives. *World J Gastroenterol*. 26 (5): 456–465. doi: 10.3748/wjg.v26.i5.456. PMID: 32089623; PMCID: PMC7015717.
40. Phatak UP, Pashankar DS. (2014, Oct). Prevalence of functional gastrointestinal disorders in obese and overweight children. *Int J Obes (Lond)*. 38 (10): 1324–1327. doi: 10.1038/ijo.2014.67. Epub 2014 May 2. PMID: 24781857.
41. Rusu F. (2018, Jun). Obesity and irritable bowel syndrome: coincidence or association? *J Gastrointest Liver Dis*. 27 (2): 205. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.272.ibs. PMID: 29922769.
42. Schnabel L, Buscail C, Sabate J-M, Bouchoucha M, Kesse-Guyot E, Alles B et al. (2018). Association between ultra-processed food consumption and functional gastrointestinal disorders: results from the french nutrinet-sante cohort. *Am J Gastroenterol*. 113: 1217–1228. doi: 10.1038/s41395-018-0137-1.
43. Chau JP, Chen PH, Chan CF, Hsu YC, Wu TC, James FE, Pan WH. (2016). Fast foods — are they a risk factor for functional gastrointestinal disorders? *Asia Pac J Clin Nutr*. 25 (2): 393–401. doi: 10.6133/apjcn.2016.25.2.28. PMID: 27222424.
44. Sorokman TV, Lozyuk IYa. (2021). Eating behavior and nutrition characteristics of preschool children. *Modern Pediatrics Ukraine*. 5 (117): 29–34. [Сорокман ТВ, Лозюк ІЯ. (2021). Харчова поведінка та характеристика харчування дітей дошкільного віку. *Сучасна педіатрія. Україна*. 5 (117): 29–34]. doi: 10.15574/SP.2021.117.29.
45. Specht IO, Rohde JF, Olsen NJ, Heitmann BL. (2018, Jul 11). Duration of exclusive breastfeeding may be related to eating behaviour and dietary intake in obesity prone normal weight young children. *PLoS One*. 13 (7): e0200388. doi: 10.1371/journal.pone.0200388. PMID: 29995949; PMCID: PMC6040730.
46. Sprouse–Blum AS, Smith G, Sugai D, Parsa FD. (2010, Mar). Understanding endorphins and their importance in pain management. *Hawaii Med J*. 69 (3): 70–71. PMID: 20397507; PMCID: PMC3104618.
47. Wang RF, Wang ZF, Ke MY et al. (2013). Temperature can influence gastric accommodation and sensitivity in functional dyspepsia with epigastric pain syndrome. *Dig Dis Sci*. 58 (9): 2550–2555.
48. Wei Z, Yang X, Xing X, Dong L, Wang J, Qin B. (2021, May 12). Risk factors associated with functional dyspepsia in Chinese children: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol*. 21 (1): 218. doi: 10.1186/s12876-021-01800-x. PMID: 33980172; PMCID: PMC8114539.
49. Yamamoto Y, Furukawa S, Watanabe J, Kato A et al. (2022). Association Between Body Mass Index and Functional Dyspepsia in Young Japanese People. *J Neurogastroenterol Motil*. 28: 276–282. doi: 10.5056/jnm21076.
50. Zhong L, Zhong L, Shanahan ER, Raj A et al. (2017). Dyspepsia and the microbiome: time to focus on the small intestine. *Gut*. 66: 1168–1169.

Відомості про авторів:

Белюсова Ольга Юріївна — д. мед. н., проф., зав. каф. педіатрії та дитячої гастроентерології Харківської МАПО. Адреса: м. Харків, вул. Амосова, 58; тел./факс: (057) 725-03-58. <https://orcid.org/0000-0003-4983-1713>.

Казарян Лариса Володимирівна — аспірант каф. педіатрії та дитячої гастроентерології Харківської МАПО. Адреса: м. Харків, вул. Амосова, 58; тел./факс: (057) 725-03-58. <https://orcid.org/0000-0002-4286-5606>.

Стаття надійшла до редакції 26.07.2022 р., прийнята до друку 20.10.2022 р.

Н.І. Сінчук, В.В. Демянишина
**Хвороба Німана—Піка тип С: симптоми,
діагностика, лікування**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 6(126): 68-74. doi 10.15574/SP.2022.126.68

For citation: Sinchuk NI, Demianyhyna VV. (2022). Niemann-Pick disease: symptoms, diagnostics, treatment, Ukraine. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(126): 68-74. doi 10.15574/SP.2022.126.68.

Серед усіх уроджених помилок метаболізму лізосомні хвороби накопичення посідають вагоме місце, адже мають різноманітну клінічну картину, маніфестують у різному віці та маскуються під різні захворювання, що робить діагностику цих захворювань досить складною та довготривалою. Одним із таких захворювань є хвороба Німана—Піка, рідкісне спадкове нейродегенеративне захворювання, що зустрічається з частотою 1 випадок на 100 000 живих новонароджених і зумовлене порушенням внутрішньоклітинного обміну ліпідів. Клінічні прояви цієї хвороби досить неспецифічні, що включають неврологічні, вісцеральні або психіатричні симптоми, та можуть з'являтися як у дитячому, так і в дорослому віці, що ускладнює діагностику. Хоча ця хвороба належить до орфанних, мати справу з таким пацієнтом можуть лікарі багатьох спеціальностей — сімейний лікар, педіатр, неонатолог, невролог, гастроентеролог, гепатолог, гематолог і психіатр. Через особливості клінічних проявів, недостатню обізнаність щодо цього захворювання, направлення на консультацію до медичного генетика відбувається пізно, а пацієнти роками залишаються нерозпізнаними.

Мета — навести сучасні дані щодо хвороби Німана—Піка тип С, клінічних проявів, складнощів діагностики та відомостей про можливості лікування захворювання для підвищення інформованості та настороженості щодо хвороби серед лікарів різних спеціальностей. Розглянуто особливості клінічних проявів, основні відомості щодо можливостей лабораторної діагностики, інструменти для раннього виявлення хвороби та досягнення в лікуванні захворювання. Менеджмент пацієнтів із хворобою Німана—Піка тип С є складним, потребує мультидисциплінарного підходу та дає змогу лише сповільнити прогресування хвороби. Саме тому рання діагностика хвороби критично важлива, адже розпочате якомога раніше специфічне лікування дає шанс загальмувати розвиток ускладнень. Поширення знань щодо цієї хвороби дозволить скоротити шлях до встановлення діагнозу та поліпшити надання медичної допомоги пацієнтам.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, хвороба Німана—Піка, симптоми, лабораторна діагностика.

Niemann—Pick disease: symptoms, diagnostics, treatment

N.I. Sinchuk, V.V. Demianyhyna

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Among all inborn errors of metabolism lysosomal storage diseases occupy an important place, because they have a diverse clinical symptoms, manifest at different ages and are disguised as different diseases, which makes the diagnosis of these diseases quite difficult and long-term. Niemann—Pick disease, a rare inherited neurodegenerative disease caused by a disruption of intracellular lipid metabolism, is one such disease. The clinical manifestations of this disease are quite nonspecific, including neurological, visceral, or psychiatric symptoms, and can appear both in childhood and adulthood, which complicates diagnosis. Although this disease belongs to orphan diseases, doctors of many specialties may encounter such a patient — general practitioners, pediatrician, neonatologist, neurologist, gastroenterologist, hepatologist, hematologist and psychiatrist. Due to the specifics of the clinic, insufficient awareness of this disease, referral to a medical geneticist is late and patients remain unrecognized for years.

The purpose — to provide up-to-date data on Niemann—Pick type C disease, clinical manifestations, diagnostic difficulties, and information on disease treatment options to increase awareness and awareness of the disease among physicians of various specialties.

The article discusses the features of clinical manifestations, basic information about the possibilities of laboratory diagnostics, tools for early detection of the disease and achievements in the treatment of the disease. Management of patients with Niemann—Pick disease is complex, requires a multidisciplinary approach, and can only slow the progression of the disease. That is why early diagnosis of the disease is critically important, because specific treatment started as early as possible gives a chance to slow down the development of complications. Spreading knowledge about this disease will shorten the path to diagnosis and improve the provision of medical care to patients.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: Niemann—Pick disease, symptoms, laboratory diagnostics, children.

Серед усіх уроджених помилок метаболізму лізосомні хвороби накопичення посідають вагоме місце, адже мають різноманітну клінічну картину, маніфестують у різному віці та маскуються під різні захворювання, що робить діагностику цих захворювань досить складною та довготривалою. Шлях до встановлення діагнозу є проблематичним як для лікарів різних спеціальностей, так і для пацієнта і його родини. Однією з таких хвороб є хвороба Німана—Піка тип С (НП-С).

Мета дослідження — навести сучасні дані щодо хвороби НП-С, клінічних проявів, склад-

нощів діагностики та відомостей про можливості лікування захворювання для підвищення інформованості та настороженості щодо хвороби серед лікарів різних спеціальностей.

Хвороба НП-С — це рідкісне прогресуюче спадкове нейровісцеральне лізосомне захворювання, зумовлене аутосомно-рецесивною мутацією в гені NPC1 або NPC2. Аналіз чотирьох баз даних екзомного секвенування показав, що частота захворювання становить 1:92,104 для NPC1 та 1:2,858,998 для NPC2 [16]. За даними консенсусу з ведення пацієнтів із НП-С [7], частота НП-С дорів-

Таблиця 1

Клінічні симптоми хвороби Німана—Піка тип С [3, 13]

Вісцеральні	Неврологічні	Психіатричні
Ізольована спленомегалія Гепатомегалія/спленомегалія Затяжна неонатальна холестатична жовтяниця Водянка плода Аспіраційна пневмонія, альвеолярний ліпідоз, інтерстиціальне ураження легень	Вертикальний супрануклеарний парез погляду Атаксія Дизартрія Незграбність Мозочковий синдром Дисфагія Дистонія Гіпотонія Геластична каталепсія Втрата слуху Судоми Інсомнія Затримка нервово-психічного розвитку	Когнітивна затримка Органічний психоз Деструктивна/агресивна поведінка Прогресування резистентних до лікування психіатричних симптомів

нює 1 випадок на 100000 живих новонароджених.

Хвороба НП-С — це сфінголіпідоз, що належить до категорії лізосомних хвороб накопичення. Мутації в генах NPC1 (18q11.2) та NPC2 (14q24.3) призводять до порушення обміну ліпідів, що характеризується дефектом внутрішньоклітинного транспортування ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), що зумовлює накопичення вільного (неестерифікованого) холестеролу та глікофінголіпідів у багатьох органах та тканинах [21].

У нормальних системних клітинах ЛПНЩ, інтерналізовані через рецептори ЛПНЩ, доставляються в пізній ендосомний/лізосомний (ПЕ/Л) відділ, де вони гідролізуються. Неестерифікований холестерин вивільняється кислото ліпазою та швидко транспортується з ПЕ/Л відділу до плазматичної мембрани та ендоплазматичного ретикулуму. У клітинах НП-С (з мутаціями NPC1 або NPC2) холестерин не виходить з ендоцитного шляху, а накопичується в ПЕ/Л відділі, де локалізовані білки NPC1 і NPC2 [25].

З такими пацієнтами стикаються багато спеціалістів — педіатри, сімейні лікарі, неонатологи, неврологи, гастроентерологи, гепатологи, гематологи та психіатри. Клінічні симптоми захворювання зазвичай невиразні та неспецифічні. Захворювання проявляється широким спектром вісцеральних, неврологічних і психіатричних симптомів. Ступінь проявів і прогресування хвороби залежить від віку перших неврологічних проявів [5]. Симптоми НП-С різноманітні та можуть маніфестувати в будь-якому віці, від антенатального періоду до дорослого віку, а тривалість життя становить від кількох діб до 70 років, але більшість пацієнтів гине у віці 10–25 років [26].

Якщо хвороба стартує в ранньому віці, клінічна картина характеризується швид-

ким нейродегенеративним процесом. Основні клінічні прояви в пацієнтів із НП-С поділяються на вісцеральні, неврологічні та психіатричні, найчастіші з них наведено в таблиці 1.

Хвороба НП-С класифікується за віком початку неврологічних проявів, виділяють такі її форми [7]:

1. Вісцерально-нейродегенеративна:
 - рання дитяча: до 2 років.
2. Нейродегенеративна:
 - пізня дитяча: вік 2–6 років;
 - ювенільна: вік 6–15 років.
3. Психіатрично-нейродегенеративна:
 - доросла (від 15 років).

Узагальнені дані про типовий вік проявів основних симптомів НП-С наведено в таблиці 2 [15].

У неонатальному періоді клінічні прояви хвороби варіюють і мають певні особливості в кожному окремому випадку. У дітей віком до 2 місяців НП-С може проявитись як хвороба печінки із затяжною жовтяницею, помірною гепатоспленомегалією та в деяких випадках печінковою недостатністю з/без залучення легень. Жовтяниця може самостійно минути протягом 3–4 місяців, а органомегалія може персистувати з різним ступенем вираженості. Неврологічні прояви у вигляді гіпотонії з'являються із затримкою на кілька місяців або навіть пізніше. У 8–9% випадків печінкові прояви можуть прогресувати в печінкову недостатність або в поліорганну недостатність, що призводить до смерті до 6 місяців [7]. У деяких випадках маніфестація хвороби відбувається внутрішньоутробно у вигляді фетального асцити [22].

У дітей молодшого віку (рання дитяча форма 2 місяці — 2 роки) захворювання маніфестує у вигляді неврологічних симптомів — гіпотонія та затримка розвитку моторних навиків, виявляється дефіцит функції дистальних відділів кінцівок. Гепатоспленомегалія і/або тривала не-

Таблиця 2

Клінічні прояви хвороби Німана—Піка тип С залежно від віку [15]

Ознака	Вісцерально-нейродегенеративна форма	Нейродегенеративна форма		Психіатрично-нейродегенеративна форма
	рання дитяча	пізня дитяча	ювенільна	доросла
Гепатомегалія	+			
Спленомегалія		+	+	±
Атаксія		+	+	+
Епілепсія		+	+	±
Каталепсія		±	+	+
Деменція			±	+
Психіатричні порушення				+
Дистонія		±	+	+
Вертикальний супрануклеарний парез погляду		+	+	+

Таблиця 3

Розрахунок індексу вірогідності хвороби Німана—Піка тип С

Індекс/бали	Вісцеральні прояви	Неврологічні прояви	Психіатричні прояви
Дуже високий 40 балів/пункт		вертикальний супрануклеарний парез погляду геластична каталепсія	
Високий 20 балів/пункт	зтяжна жовтяниця ізольована спленомегалія (в анамнезі або під час обстеження) з або без гепатомегалії		зниження когнітивних функцій або рання деменція
Середній 10 балів/пункт		атаксія, незграбність, часті падіння дизартрія та/або дисфагія дистонія	симптоми психозу
Низький 5 балів/пункт		набута прогресуюча м'язова спастичність	резистентність до терапії психіатричних симптомів інші психіатричні симптоми
Додатково 1 бал/пункт	водянка плода сибси з водянкою плода	гіпотонія затримка моторного розвитку судоми (парціальні або генералізовані) міоклонус	деструктивна або агресивна поведінка в дитячому/ підлітковому віці
Усього по категоріях:			
Комбінація категорій:	Вісцеральні+психіатричні 40 балів	Вісцеральні+неврологічні 40 балів	Неврологічні+психіатричні 20 балів
Сімейний ризик	1-го ступеня: батьки або сибси з НП-С 40 балів	2-го ступеня: двоюрідні брати/сестри з НП-С 10 балів	
Прогностичний бал:			

онатальна жовтяниця є майже незмінними проявами при ранній дитячій формі. Комунікативні навички зберігаються, можливий вертикальний супрануклеарний парез погляду (ВСПП), що є патогномонічним симптомом [7].

У дітей віком 2–6 років із пізньою дитячою формою серед перших проявів розвиваються незграбність, порушення ходи, порушення тонкої моторики, затримка мовлення. В анамнезі батьки можуть згадувати зтяжну жовтяницю та вісцеромегалію. ВСПП вже може бути, але часто залишається нерозпізнаним. Також серед

перших симптомів може бути геластична каталепсія (втрата тону м'язів, викликана сміхом), яка поєднується з нарколепсією, та нейросенсорна глухота. Епілепсія зустрічається доволі часто [7]. Наведені прояви також супроводжуються прогресуючим когнітивним порушенням, яке спочатку часто розцінюється як погіршення успішності в навчанні. Деякі діти мають розлади поведінки, що відображає нерозпізнану диспраксію. З часом у разі прогресування хвороби стає зрозуміло, що дитина деградує в психічному розвитку [15].

Ювенільна форма (6–15 років) — друга за частотою маніфестації форма НП-С, починається з ознак розумової затримки. Такі діти відстають від однолітків у навчанні, мають проблеми із мовленням, незграбні, часто падають, мають прогресуючу атаксію та ВСПП.

З дорослою формою захворювання (від 15 років) виявляється близько третини пацієнтів — за даними великого міжнародного проспективного реєстру, доросла форма хвороби зустрічається у 27% усіх пацієнтів із НП-С [17].

У таких хворих зазвичай когнітивні порушення виникають разом із психіатричними захворюваннями. Розвиток у дитячому віці не відрізняється від такого в однолітків, для них менше характерні судоми, геластична катаlepsія та вісцеральні прояви. Частіше клінічна картина характеризується прогресуючою атаксією/дистонією, когнітивними порушеннями, атиповими психотичними симптомами, що часто поєднуються із ВСПП. Також можливі симптоми дизартрії та дисфагії, що можуть з'явитися пізніше [7,23]. У деяких пацієнтів можуть згадуватись в анамнезі за кілька років до появи яскравої нейродегенеративної симптоматики ознаки гепатомегалії або спленомегалії зі спонтанною нормалізацією розмірів органів. Деякі пацієнти можуть мати в дитинстві проблеми з навчанням, зниження слуху [2].

У хворих із пізнім початком НП-С затримка встановлення діагнозу може сягати 5 років і навіть більше. Скоротити цю затримку може вчасне виявлення в пацієнтів із підозрою на НП—С специфічного симптому — вертикальні сакади, хоча в деяких хворих його може не бути [7].

Зручним інструментом для виявлення та діагностування хворих із НП-С є індекс вірогідності НП-С, розроблений на основі сукупності симптомів, що зустрічаються в пацієнтів із НП-С та зібрані в групі вісцеральних, неврологічних і психіатричних симптомів (табл. 3) [26]. Цей алгоритм може ідентифікувати пацієнтів із підозрою на НП-С для подальшої уточнювальної діагностики захворювання, хоча в дослідженні J.E. Wraith та співавт. показано, що цей метод малоінформативний для дітей віком до 4 років [27].

Для підрахунку прогностичного бала потрібно на кожний симптом із груп вісцеральних, неврологічних та психіатричних проявів за таблицею 3 призначити відповідну кількість балів, що підсумовується по кожній категорії. Якщо в пацієнта наявні симптоми, що утворюють комбінацію категорій вісцеральні+психіатричні, вісцеральні+неврологічні, вісцеральні+невро-

логічні, та є сімейний ризик, то до суми по категоріях додаються відповідні бали та формується прогностичний бал. За результатами підрахунку прогностичного бала можна зробити такі висновки: якщо отримано <40 балів — вірогідність НП-С низька, якщо 40–69 балів — потрібне подальше спостереження та консультація зі спеціалістом із НП-С, якщо ≥70 балів — необхідно скерувати пацієнта на негайну діагностику НП-С [26].

Диференційна діагностика хвороби потребує виключення інших хвороб накопичення та нейродегенеративних захворювань іншого генезу. Найчастіші діагнози, що помилково виставляються пацієнтам із НП-С: хвороба Альцгеймера, хвороба Крейтцфельда—Якоба, множинний склероз, паркінсонізм, атаксія Фрідрейха, прогресуючий супрануклеарний параліч, спіноцеребелярна атаксія, енцефалопатія Верніке, хвороба Вільсона, хвороба Штрюмпеля, лейкомаляція, холестатична жовтяниця, ідіопатичний неонатальний гепатит, хвороба Вольмана, хвороба Гоше тип 3, GM1 або GM2 гангліозидози, церебротендинозний ксантоматоз [1,3,7].

Діагностика

Для скринінгу НП-С використовується оцінка біомаркерів. Зараз застосовуються три класи біохімічних маркерів: оксистероли, лізо-SM-509 і лізосфінгомелін, також можливе вживання похідних жовчних кислот, але цей маркер досліджується. Їх можна використовувати окремо або в комбінації для підвищення чутливості та специфічності. Однак у всіх випадках діагноз має бути підтверджений аналізом мутацій і, за потреби, філіппіновим тестом [7].

До недавнього часу виявлення накопичення неетерифікованого холестерину в лізосомах за допомогою фарбування філіпшином вважалося «золотим стандартом» для діагностики захворювання НП-С [7]. Секвестрацію та накопичення неетерифікованого холестерину в пізньому ендосомному/лізосомному компартменті можна візуалізувати в клітинах за допомогою флуоресцентної мікроскопії після фарбування полієновим антибіотиком філіпшином [25].

На сьогодні філіпшиновий тест більше не вважається тестом першої лінії для діагностики НП-С, але він все ще залишається надзвичайно корисним діагностичним інструментом у невизначених випадках, коли біомаркери та молекулярний аналіз не дають переконливих результатів, а також використовується для оцінки патогенності нових генетичних варіантів.

Рекомендації щодо інтерпретації результатів молекулярно-генетичного аналізу [16]

Результат	Рекомендація
2 патогенні мутації	Підтвердити гетерозиготність у батьків сегрегацією алелів
1 патогенна мутація + 1 мутація із невідомим значенням	Підтвердити гетерозиготність у батьків сегрегацією алелів Підтвердити підозру на НПС (клінічні ознаки та профіль біомаркерів) і виконати філіппіновий тест Виконати додаткові молекулярно-генетичні тести (наприклад, повне секвенування гена, MLPA, кількісна полімеразна ланцюгова реакція, секвенування комплементарної ДНК) для ідентифікації інших мутантних алелів
1 патогенна мутація АБО 1 мутація із невідомим значенням	Підтвердити підозру на НПС (клінічні ознаки та профіль біомаркерів) і виконати філіппіновий тест Виконати додаткові молекулярно-генетичні тести (наприклад, повне секвенування гена, MLPA, кількісна полімеразна ланцюгова реакція, секвенування комплементарної ДНК) для ідентифікації інших мутантних алелів
0 патогенних мутацій	Виконати додаткові молекулярно-генетичні тести (наприклад, повне секвенування гена, MLPA, кількісна полімеразна ланцюгова реакція, секвенування комплементарної ДНК) для ідентифікації інших мутантних алелів Підтвердити підозру на НПС (клінічні ознаки та профіль біомаркерів) і виконати філіппіновий тест

Оксистероли. Оксистероли (продукти окислення холестерину) є найбільш вивченими та доступними біомаркерами з найбільшою доказовою базою. У плазмі крові визначається вміст холестерану-3 β ,5 α ,6 β -тріолу (С-тріол) і 7-кетохолестеролу (7-КХ). Перевага надається С-тріолу, оскільки він має вищу специфічність саме для діагностики НПС, хоча обидва маркери чутливі до цього захворювання [7,10,16].

Лізосфінголіпіди. Мас-спектрометричне вимірювання в плазмі лізосфінгомеліну (лізо-SM) і лізосфінгомеліну 509 (лізо-SM-509) у комбінації є дуже перспективним засобом для початкового скринінгу пацієнтів з НПС або дефіцитом кислоти сфінгомелінази (хвороба Німана–Піка тип А/В). Показано, що лізо-SM значно підвищується в пацієнтів із НПС-А/В, а у хворих із НПС не змінюється, тоді як лізо-SM-509 підвищується як у хворих на НПС-А/В, так і в пацієнтів на НПС. Тому високе співвідношення лізо-SM-509/лізо-SM вважається специфічним для НПС [7,16].

Жовчні кислоти. Виявлено, що в пацієнтів з НПС підвищуються специфічні жовчні кислоти. Для аналізу використовується 3 β ,5 α ,6 β -тригідроксихоланоїлгліцин, що може визначатись у сухих плямах крові (DBS), плазмі крові та сечі [16]. Маркер показує вищу чутливість і специфічність, порівняно з оксистеролами, а також, за деякими даними, може допомогти відрізнити носіїв мутації гена NPC1 та хворих. Але він недостатньо вивчений на сьогодні [9,12,16].

Наведені біомаркери слід перевіряти в новонароджених або немовлят зі спленомегалією/гепатоспленомегалією, холестатичною жовтяницею,

що мають неврологічні та психіатричні симптоми, пацієнтам, які мають типові клінічні прояви НПС, і пацієнтам клінічних груп ризику. Якщо запідозрено НПС на основі клінічних проявів і/або аномального профілю біомаркерів, потрібно провести генетичне тестування генів NPC1 та NPC2 для підтвердження діагнозу [7,16].

Молекулярно-генетичне тестування. Відомо майже 700 варіантів мутацій гена NPC, 400 з яких вважаються патогенними для NPC1, а 23 – для NPC2. Високополіморфна природа NPC1 може заплутати діагностичні висновки та ускладнити інтерпретацію нових мутацій.

У 90% випадків НПС виявлення мутацій можливе за допомогою звичайних методів секвенування, але слід зазначити, що деякі генетичні зміни, наприклад великі делеції/дуплікації або глибокі інтронні зміни, не можуть бути ідентифіковані цими методами. Для виявлення 5% таких мутацій можуть знадобитися інші методи (табл. 4), і приблизно 5% мутантних алелей NPC1 залишаються не ідентифікованими [16,23]. Клінічна значущість мутації визначається за допомогою онлайн-баз даних, де накопичується інформація про можливі мутації генів NPC1 і NPC2 та описані асоціації генотип/фенотип.

Лікування

Хвороба НПС поки що не виліковна, але піддається симптоматичному лікуванню, що передбачає залучення багатопрофільної професійної команди на базі спеціалізованих центрів. Протягом багатьох років неврологічні прояви лікувалися за допомогою паліативних підходів,

у тому числі протиепілептичними препаратами, антихолінергічними препаратами для полегшення дистонії та тремору, а також антидепресантами або антипсихотичними препаратами для лікування розладів настрою та психозу [4].

Згодом як таргетну терапію запропоновано міглустат, невелику молекулу іміноцукру, яка пригнічує синтез глікосфінголіпідів [6,19]. З моменту його першого схвалення в Європі в 2009 р. клінічний досвід застосування міглустату в лікуванні НПС різко збільшився [4,18,24]. У деяких пацієнтів міглустат призупиняє або послаблює прогресування захворювання, повідомляється про поліпшення або стабілізацію основних неврологічних проявів у когортних дослідженнях та серії випадків на основі шкал інвалідності НПС, які оцінюють типові неврологічні симптоми [20], але існують обмеження в застосуванні цього препарату [7,16].

За останніми даними, гідроксипропіл- β -циклодекстрин (НПСД) є новою можливою опцією в лікуванні НПС, оскільки він може мінімізувати неврологічне пошкодження, зменшити симптоми та затримати прогресування хвороби. Незважаючи на багатообіцяючі результати, застосування НПСД має кілька обмежень для лікування НПС. По-перше, для індукції терапевтичної відповіді та подальшого очищення від холестерину потрібна надзвичайно висока концентрація препарату. По-друге, неврологічні симптоми можна полегшити лише інтратекальним введенням препарату, оскільки він не здатний долати гематоенцефалічний бар'єр. Нарешті, побічні ефекти, у тому числі втрата слуху, спостерігалися після введення ви-

соких доз препарату. Через ці обмеження оптимальну дозу та інтервали дозування НПСД ще належить визначити, що потребує подальших досліджень [4].

Також використовується немедикаментозне лікування, що включає фізичну реабілітацію [11], кетогенну діету [8] і вживання антиоксидантів [14], що в експериментальних дослідженнях показали певні результати.

Висновки

Важливу роль у пошуку хворих із хворобою НПС відіграють лікарі первинної ланки, які в разі виявлення типових для хвороби симптомів мають направляти пацієнтів на консультацію до генетиків. Поширення знань щодо цієї хвороби дасть змогу скоротити шлях від першого симптому до встановлення діагнозу. Застосування індексу підозри на НПС у пацієнтів із групи ризику за типовими клінічними ознаками може стати цінним інструментом для виявлення цієї хвороби.

Менеджмент таких пацієнтів складний, потребує мультидисциплінарного підходу із залученням вузьких спеціалістів і дає змогу лише сповільнити прогресування хвороби. Саме тому рання діагностика хвороби НПС критично важлива, адже розпочате якомога раніше специфічне лікування дає шанс загальмувати розвиток ускладнень, а також за допомогою медико-генетичного консультування в сім'ї є можливість планувати наступні вагітності з урахуванням цієї хвороби.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Berezenko VS, Krat VV, Zadoroznaja TD, Andrusishina IM. (2021). Peculiarities of clinical course of Wilson's disease in children. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 4 (116): 6–12. [Березенко ВС, Крат ВВ, Задорожня ТД, Андрусишина ІМ. (2021). Особливості клінічного перебігу хвороби Вільсона в дітей. *Сучасна педіатрія. Україна*. 4 (116): 6–12]. doi: 10.15574/SP.2021.116.6.
- Bonnot O, Klünemann HH, Velten C, Torres Martin JV, Walterfang M. (2019). Systematic review of psychiatric signs in Niemann–Pick disease type C. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 20 (4): 320–332. <https://doi.org/10.1080/15622975.2018.1441548>.
- Burlina A. (2014). Niemann–Pick disease type C: introduction and main clinical features. *Journal of neurology*. 261; 2 (2): S525–S527. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7382-z>.
- Cariati I, Masuelli L, Bei R, Tancredi V, Frank C, D'Arcangelo G. (2021). Neurodegeneration in Niemann–Pick Type C Disease: An Updated Review on Pharmacological and Non-Pharmacological Approaches to Counteract Brain and Cognitive Impairment. *International journal of molecular sciences*. 22 (12): 6600. <https://doi.org/10.3390/ijms22126600>.
- DiLazzaro V, Marano M, Florio L, De Santis S. (2016). Niemann–Pick type C: focus on the adolescent/adult onset form. *The International journal of neuroscience*. 126 (11): 963–971. <https://doi.org/10.3109/00207454.2016.1161623>.
- Erickson RP. (2007). A first therapy for Niemann–Pick C. *The Lancet. Neurology*. 6 (9): 748–749. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70198-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70198-9).
- Geberhiwot T, Moro A, Dardis A, Ramaswami U, Sirrs S et al. (2018). Consensus clinical management guidelines for Niemann–Pick disease type C. *Orphanet journal of rare diseases*. 13 (1): 50. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0785-7>.
- Höller A, Albrecht U, Baumgartner Sigl S, Zöggeler T, Ramoser G, Bernar B, Karall D, Scholl–Bürgi S. (2021). Successful implementation of classical ketogenic dietary therapy in

- a patient with Niemann–Pick disease type C. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 27: 100723. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100723.
9. Jiang X, Sidhu R, Mydock–McGrane L et al. (2016). Development of a bile acid-based newborn screen for Niemann–Pick disease type C. *Sci Transl Med.* 8: 337ra363.
 10. Jiang X, Sidhu R, Porter FD et al. (2011). A sensitive and specific LC-MS/MS method for rapid diagnosis of Niemann–Pick C1 disease from human plasma. *J Lipid Res.* 52: 1435–1445.
 11. Marín T, Contreras P, Castro JF, Chamorro D, Balboa E, Bosch–Morató M, Muñoz FJ, Alvarez AR, Zanlungo S. (2014). Vitamin E dietary supplementation improves neurological symptoms and decreases c-Abl/p73 activation in Niemann–Pick C mice. *Nutrients.* 6: 3000–3017. doi: 10.3390/nu6083000.
 12. Mazzacuva F, Mills P, Mills K et al. (2016). Identification of novel bile acids as biomarkers for the early diagnosis of Niemann–Pick C disease. *FEBS Lett.* 590: 1651–1662.
 13. Mengel E, Klunemann HH, Lourenc_o CM, Hendriksz CJ, Sedel F, Walterfang M, Kolb SA. (2013). Niemann–Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description. *Orphanet J Rare Dis.* 8:166.
 14. Palmieri M, Cariati I, Scimeca M, Pallone G, Bonanno E, Tancredi V, D'Arcangelo G, Frank C. (2019). Effects of short-term aerobic exercise in a mouse model of Niemann–Pick type C disease on synaptic and muscle plasticity. *Annali dell'Istituto superiore di sanita.* 55 (4): 330–337. https://doi.org/10.4415/ANN_19_04_05.
 15. Patterson M. (2020, Dec 10). Niemann–Pick Disease Type C. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA et al, editors. *GeneReviews*®. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1296/>.
 16. Patterson MC, Clayton P, Gissen P, Anheim M, Bauer P et al. (2017). Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann–Pick disease type C: An update. *Neurology. Clinical practice.* 7 (6): 499–511. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000399>.
 17. Patterson MC, Mengel E, Wijburg FA et al. (2013). Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from an international disease registry. *Orphanet J Rare Dis.* 8: 12.
 18. Patterson MC, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha–Boreham H et al. (2010). Long-term miglustat therapy in children with Niemann–Pick disease type C. *Journal of child neurology.* 25 (3): 300–305. <https://doi.org/10.1177/0883073809344222>.
 19. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. (2007). Miglustat for treatment of Niemann–Pick C disease: a randomised controlled study. *The Lancet. Neurology.* 6 (9): 765–772. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70194-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70194-1).
 20. Pineda M, Walterfang M, Patterson MC. (2018). Miglustat in Niemann–Pick disease type C patients: a review. *Orphanet journal of rare diseases.* 13 (1): 140. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0844-0>.
 21. Santos–Lozano A, Villamandos García D, Sanchis–Gomar F, Fiuza–Lucas C, Pareja–Galeano H, Garatachea N, Nogales Gadea G, Lucia A. (2015). Niemann–Pick disease treatment: a systematic review of clinical trials. *Annals of translational medicine.* 3 (22): 360. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.12.04>.
 22. Spiegel R, Raas–Rothschild A, Reish O, Regev M, Meiner V et al. (2009). The clinical spectrum of fetal Niemann–Pick type C. *American journal of medical genetics.* 149A (3); A: 446–450. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32642>.
 23. Stampfer M, Theiss S, Amraoui Y et al. (2013). Niemann–Pick disease type C clinical database: cognitive and coordination deficits are early disease indicators. *Orphanet J Rare Dis.* 8: 35.
 24. Szakszon K, Szegedi I, Magyar A, Oláh E, Andrejkovics M, Balla P, Lengyel A, Berényi E, Balogh I. (2014). Complete recovery from psychosis upon miglustat treatment in a juvenile Niemann–Pick C patient. *European journal of paediatric neurology: official journal of the European Paediatric Neurology Society.* 18 (1): 75–78. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.08.002>.
 25. Vanier MT, Latour P. (2015). Laboratory diagnosis of Niemann–Pick disease type C: the filipin staining test. *Methods in cell biology.* 126: 357–375. <https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2014.10.028>.
 26. Wijburg FA, Sedel F, Pineda M, Hendriksz CJ, Fahey M et al. (2012). Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann–Pick disease type C. *Neurology.* 78 (20): 1560–1567. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182563b82>.
 27. Wraith JE, Sedel F, Pineda M, Wijburg FA, Hendriksz CJ et al. (2014). Niemann–Pick type C Suspicion Index tool: analyses by age and association of manifestations. *Journal of inherited metabolic disease.* 37 (1): 93–101. <https://doi.org/10.1007/s10545-013-9626-y>.

Відомості про авторів:

Сінчук Наталія Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-3062-0393>.

Демянишина Валерія Валеріївна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-0699-0984>.

Стаття надійшла до редакції 11.08.2022 р., прийнята до друку 20.10.2022 р.

УДК 616-053.3:159.922

В.Л. Кашіна–Ярмак^{1,3}, Г.В. Кукуруза^{1,2}, С.М. Циліурік¹
Сучасні підходи до виявлення порушень розвитку
дітей раннього віку в медичній практиці

¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків²БФ «Інститут раннього втручання», м. Харків, Україна³Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 6(126): 75-81. doi 10.15574/SP.2022.126.75

For citation: Kashina-Yarmak VL, Kukuruza AV, Tsilyurik SM. (2022). Modern approaches to identifying developmental delays of young children in medical practice. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(126): 75-81. doi 10.15574/SP.2022.126.75.

Мета — проаналізувати й узагальнити міжнародний досвід використання скринінгу розвитку дітей перших років життя для раннього виявлення порушень розвитку та підвищення ефективності корекційних і розвиткових стратегій з урахуванням досягнень сучасної медичної науки та практики.

Висвітлено сучасні підходи до виявлення порушень розвитку дітей раннього віку в медичній практиці з використанням інструментів скринінг-оцінки, що дає змогу своєчасно встановити ризики і визначити маршрут допомоги дитині. Така модель передбачає посилення співпраці між фахівцями медичної, психологічної, педагогічної та соціальної сфер між собою, а також фахівців із батьками. Підкреслено важливість залучення батьків до процесу скринінг-оцінки, використання їхніх знань для отримання всебічної та повної інформації щодо розвитку дитини. Медичний супровід і психолого-педагогічна підтримка сім'ї дитини з порушеннями здоров'я та розвитку, у процесі яких спеціалісти допомагають батькам створювати в домашніх умовах спеціальне розвиваюче середовище для своєчасного задоволення особливих потреб малюка, є найефективнішою формою надання комплексної допомоги, у тому числі послуги раннього втручання. Наведено інформацію щодо міжнародного досвіду впровадження системи скринінгу розвитку дітей раннього віку та її ефективності. Показано, що використання скринінг-оцінки та моніторингу розвитку в медичній практиці створює передумови для виявлення проблем у розвитку на ранньому етапі, збереження здоров'я, підвищення благополуччя дітей і сімей, що їх виховують, дає змогу підвищити ефективність лікування або розвивальних заходів, мінімізувати наявні та попередити вторинні затримки розвитку в дитини. Виявлено, що залучення лікарів первинної ланки охорони здоров'я до проведення скринінгу розвитку є важливим етапом формування системи сучасної допомоги дітям раннього віку та їхнім сім'ям. Доведено необхідність впровадження скринінгу розвитку в повсякденну практику, у робочий процес фахівців первинної медичної допомоги та забезпечення відповідної підготовки цих спеціалістів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: скринінг розвитку, ранній вік, розвиток дитини, раннє втручання.

Modern approaches to identifying developmental delays of young children in medical practice

V.L. Kashina–Yarmak^{1,3}, A.V. Kukuruza^{1,2}, S.M. Tsilyurik¹¹Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine, Kharkiv²Charity Fund Early Intervention Institute, Kharkiv, Ukraine³V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

Purpose — to analyze and summarize the international experience of using developmental screening of children in the first years of life for early detection of developmental delays and to improve the effectiveness of correctional and developmental strategies, taking into account the achievements of modern medical science and practice.

The article presents modern approaches to the identification of developmental delays in young children in medical practice using screening tools, which makes it possible to establish risks in a timely manner and determine the route of assistance to the child. This model involves strengthening cooperation between specialists in the medical, psychological, pedagogical and social spheres among themselves, as well as between specialists and parents. The importance of involving parents in the screening process, using their knowledge to obtain comprehensive and complete information on the child's development is emphasized. Medical and psychological-pedagogical support for the family of a child with health disorders and developmental delays, in the process of which specialists help parents create a special developmental environment at home to meet the child's special needs in a timely manner, is the most effective form of comprehensive assistance, including early intervention services. Information is given on the international experience of implementing the screening system for the development of young children and its effectiveness. It is shown that the use of screening assessment and monitoring of development in medical practice creates prerequisites for identifying problems in development at an early stage, preserving health, improving the well-being of children and families that raise them, allows to increase the effectiveness of treatment or development activities, minimize existing and prevent secondary developmental delays in the child. It is shown that the involvement of primary health care doctors in developmental screening is an important stage in the formation of a system of modern care for young children and their families. The necessity of introducing developmental screening into everyday practice, into the work process of primary medical care specialists and ensuring their appropriate training has been proven.

No conflict of interest was declared by the authors.

Keywords: developmental screening, early age, child development, early intervention.

Перші роки життя дитини — унікальний період, який визначає прогноз дитини в подальшому. Анатомо-функціональні особливості розвитку центральної нервової системи, її здатність до компенсації порушених функцій у немовлят обумовлюють

важливість якомога ранньої комплексної допомоги, яка дасть змогу шляхом цілеспрямованого впливу коригувати порушені психічні та моторні функції при оборотних дефектах і попереджати виникнення вторинних відхилень у розвитку [4,26]. Сучасні дослідження свідчать

про важливість раннього досвіду, який отримують малюки у взаємодії з дорослими, та його вплив на формування архітектури мозку [8,37]. Розуміння єдності біологічного та соціального в процесі психічного розвитку дитини робить очевидним те, що система відновлення здоров'я дитини з порушеннями здоров'я повинна бути побудована у вигляді комплексного впливу, як на органічну природу захворювання або патологічного стану, так і на соціальну складову психічного розвитку. На сьогодні найбільш результативною визнана рання психолого-педагогічна підтримка сім'ї дитини з особливостями розвитку; у процесі цієї підтримки спеціалісти допомагають батькам створювати в домашніх умовах спеціальне розвиваюче середовище для своєчасного задоволення особливих потреб малюка [1,13,25,37].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, кожна двадцята дитина має ті чи інші відхилення в розвитку, що потребують спеціальних медичних і педагогічних заходів. Серед цих дітей 60% становлять хворі з ураженнями нервової системи, що виникли в перинатальному періоді. Також у дітей можуть спостерігатися клінічно менш тяжкі відхилення у вигляді порушень мовленнєвого розвитку, уваги, пам'яті, поведінки, які часто спричиняють розвиток у майбутньому шкільної і/або соціальної дезадаптації [15]. Немає суворої закономірності між ступенем тяжкості патології, що виявляється в неонатальному періоді, та темпами подальшого психомоторного розвитку [23]. Тільки детальна оцінка розвитку дитини протягом першого року життя дає змогу прогнозувати результат перинатальних порушень, а також намітити підходи до розроблення ефективних методів лікування та реабілітації [26].

Серед моделей допомоги дітям з особливостями розвитку можна виділити дві основні: традиційну, яка сфокусована на дитину як носія дефекту, та модель, що базується на біо-психо-соціальному підході, розглядає проблеми як взаємодію біологічних, соціальних, особистісних і міжособистісних факторів [13,21,30,34,37]. Така сучасна модель передбачає посилення співпраці між фахівцями та батьками на всіх етапах, їх активне залучення до проведення скринінг-оцінки розвитку дитини.

На сьогодні одним з основних завдань лікаря-педіатра / лікаря загальної практики є проведення динамічного спостереження за розвитком дитини з метою виявлення індивідуальних

особливостей росту і дозрівання, темпів і гармонійності розвитку. Всебічна й уважна оцінка стану здоров'я дитини в перші роки життя має давати змогу своєчасно вирішувати питання щодо необхідності та термінів поглибленого обстеження, а за показаннями — щодо проведення профілактичних, лікувальних і реабілітаційних заходів. Найважливішим завданням лікарів-педіатрів, незалежно від системи організації охорони здоров'я, є визначення затримки розвитку та активне оперативне перенаправлення дітей для отримання спеціалізованої допомоги [27,30]. В існуючій моделі діагностичну та терапевтичну допомогу дітям надають переважно в педіатричному амбулаторно-поліклінічному закладі.

Обов'язкові профілактичні огляди дітей віком до трьох років є важливою складовою первинної ланки медичного догляду в будь-якій країні. Дії лікаря-педіатра щодо оцінки розвитку дитини в Україні регламентовані наказами Міністерства охорони здоров'я України від 29.11.2002 № 434 «Про удосконалення амбулаторно-поліклінічної допомоги дітям в Україні» та від 20.03.2008 № 149 «Про затвердження Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років» [19,20]. Згідно з цими документами, педіатр спостерігає здорову дитину на першому місяці життя 1 раз на тиждень, на першому році — 1 раз на місяць, на другому році — 1 раз на півроку, на третьому році — 1 раз у віці 3 років, бажано в умовах поліклініки. Під час прийому лікар контролює фізичний і нервово-психічний розвиток дитини, дає матері необхідні рекомендації щодо вигодовування, організації режиму дня, загартовування, фізичного виховання, профілактики рахіту та з інших питань. Подібний алгоритм спостереження за дітьми раннього віку впроваджено в багатьох країнах світу, що підтверджує достатню кратність оглядів для виявлення порушень різних сфер розвитку малюка. Висновок щодо особливостей розвитку дитини необхідно довести до відома батьків, звертаючи увагу на виконання рекомендацій залежно від встановлених особливостей.

Найчастіше лікар-педіатр у роботі використовує описовий емпіричний метод оцінки психомоторного розвитку (ПМР) дитини, заснований на визначенні мінімальної кількості навичок у дитини певного вікового періоду. Список навичок та умінь дитини в разі засто-

сування емпіричного методу лікар-педіатр формує самостійно на основі спрощених схем, орієнтованих лише на якісний підхід.

Дослідженнями розвитку дітей, проведеними фахівцями Всесвітньої організації охорони здоров'я, визначено вікові норми досягнення головних ознак розвитку (моторного розвитку, мови та слуху), тобто межі нормальних варіацій віку, коли здорові діти досягають певних етапів розвитку [15]. Такі норми рекомендують використовувати для описових порівнянь груп популяцій із метою встановлення необхідності проведення додаткових заходів оцінки, коли окремі діти запізнюються в появі рухових навичок відповідно до певних етапів [12].

Емпіричний метод оцінки ПМР дитини має переваги й недоліки. Він є традиційним для нашої країни та має досить високий рівень довіри батьків, оскільки проводиться спеціалістами-лікарями; але відрізняється суб'єктивізмом відповідно до рівня підготовки, професійного досвіду й особистих уподобань лікаря. Обмеженість часу прийому не дає змоги лікареві оцінити всі аспекти розвитку дитини, перевага надається оцінці моторної сфери, не враховуються аспекти соціально-емоційного розвитку дитини та її взаємодії з оточуючими, мовленнєвого розвитку, ігрової діяльності, тобто соціальної адаптації. У проведенні експертної оцінки не беруть участь батьки.

У глибинних інтерв'ю батьки часто пов'язують більш пізнє виявлення порушень розвитку з тим, що лікарі та інші фахівці не завжди компетентні, перевантажені, приділяють дитині недостатньо часу, їх огляди поверхневі. А особливості розвитку, які можна було б виявити раніше, вони не завжди помічають. Деякі респонденти вказують на практику невиправданих обіцянок лікарів про те, що дитина, можливо, «переросте» порушення, і потрібно почекати, дати дитині час наздогнати однолітків і звернутися в 3–4 роки. Тому на сьогодні вважається доцільним доповнити такий варіант визначення рівня ПМР скринінговими методиками [9,31].

Мета дослідження — проаналізувати й узагальнити міжнародний досвід використання скринінгу розвитку дітей перших років життя для раннього виявлення порушень розвитку та підвищення ефективності корекційних і розвиткових стратегій з урахуванням досягнень сучасної медичної науки та практики.

Скринінг-діагностика (від англ. *screening* — «просівання») дає змогу виявити «підозри» на

відхилення в розвитку або ознаки (симптоми) порушення розвитку та направити таких дітей для проведення поглибленої оцінки і вирішення питання про необхідність отримання допомоги. Скринінг — метод активного виявлення осіб із певною патологією або факторами ризику її розвитку, заснований на застосуванні спеціальних діагностичних досліджень, у процесі масового обстеження. Для проведення скринінгу необхідними є наявність підготовленого персоналу та стандартний підхід до виявлення відхилень і оцінки отриманих результатів. Методи, які слід застосовувати під час скринінгових обстежень, мають бути досить простими, надійними та нескладними у проведенні. Поряд з оцінкою розвитку дітей зі встановленими структурними, біохімічними, сенсорними порушеннями, скринінгові методики почали застосовуватися для раннього виявлення варіантів аномального розвитку дитини без сформульованого діагнозу. Безпосередньо етіологія та перебіг захворювання, як і певна структура порушень, мають первинний характер, причинні відхилення розвитку та соціальної адаптації дитини в навколишньому середовищі. Вони є значущими прогностичними факторами без вказівки на ступінь тяжкості відставання, темпів розвитку і характеру психологічних труднощів. Таке прогнозування дає змогу визначити та провести необхідні дії у вигляді певних діагностичних і реабілітаційних заходів для попередження або нівелізації порушень [31,36]. Ступінь відхилення розвитку та особливості психологічної взаємодії дитини з навколишнім світом, тобто варіант психічного розвитку, як і індивідуальні особливі освітні потреби дитини, можна визначити тільки шляхом проведення та аналізу результатів психолого-педагогічної діагностики і вивчення соціальних умов життя сім'ї [32].

Медичний скринінг здійснюють фахівці медичного профілю в пологових будинках, перинатальних центрах, відділеннях новонароджених стаціонарів, поліклініках, медичних діагностичних центрах [6].

За даними Американської академії педіатрії, виявлення проблем у розвитку на ранньому етапі дає змогу підвищити ефективність лікування або корекційних заходів, попередити додаткові затримки розвитку або дефіцити. За повідомленнями дослідників, клінічна оцінка виявляє тільки 30% дітей із порушеннями розвитку, тоді як інструменти скринінгу розвитку мають чутливість і специфічність від 70% до 90% [2,9].

За відсутності об'єктивних і анамнестичних даних про порушення в термінах освоєння навичок по кожному з підрівнів розвитку під час проведення скринінгових методик є правомочним висновком про середній, гармонійний рівень нервово-психічного розвитку дитини та його стабільні темпи. У таких випадках немає потреби застосовувати інші методи оцінки ПМР. У разі визначення в дитини невідповідності хоча б по одному з підрівнів слід більш ретельно їх обстежити із залученням інших методів діагностики ПМР [10].

Фахівці первинної ланки охорони здоров'я, насамперед педіатри, повинні мати інформацію щодо найбільш ефективних і специфічних скринінгових методик, які б дали змогу швидко відокремити дітей із можливою підозрою на порушення ПМР або психічну патологію не тільки для наступної консультації невролога або лікаря-психіатра дитячого, але й для отримання послуги раннього втручання [7,16,17,27,35].

У разі відсутності проблем розвитку дитини за даними експертної оцінки простий скринінг не є обов'язковим, але може проводитися за запитом батьків. Якщо скринінг показує відсутність відхилення від вікових норм розвитку, дитину не направляють до служби раннього втручання. Якщо скринінг виявляє в дитини відставання, її направляють до служби надання послуг, у тому числі раннього втручання, де проводять поглиблений скринінг і оцінку розвитку дитини та вирішують питання про необхідність отримання сім'єю послуги раннього втручання [3,8,14,16]. За відсутності очевидних проблем у розвитку дитини, але за наявності високого біологічного або соціального ризику проводять простий скринінг. Якщо скринінг виявляє в дитини відставання від вікових норм розвитку, сім'ю направляють до центру раннього втручання для поглибленого скринінгу та, за показаннями, для отримання послуги раннього втручання. За наявності відхилень від вікових норм розвитку дитини або сформульованого діагнозу, при якому є висока вірогідність затримки ПМР, дитину направляють як до закладу охорони здоров'я для проведення необхідних заходів діагностики, лікування та реабілітації, так і водночас до центру раннього втручання за місцем проживання [14,30].

Міністерство охорони здоров'я США рекомендує проводити загальні скринінги розвитку, залучати батьків до процесу скринінгової

оцінки дитини (за підтримки служб раннього втручання), що підвищує рівень їхньої обізнаності та допомагає їм відзначати найважливіші етапи розвитку дитини [11,33]. На думку фахівців зазначеного міністерства, доцільно використовувати скринінг NDDS і тест батьківської оцінки «Learn the signs. Act early» (Milestones), тест CHAT-M, ASQ-3 на рівні педіатричних дільниць. Ці тести не потребують великої кількості часу для заповнення, прості в проведенні та обробленні, при цьому вони дають змогу виділити групу дітей з можливими порушеннями розвитку або ризиком їх появи, тобто дітей імовірної цільової групи для отримання послуги раннього втручання. Проведене авторами в 2017–2019 рр. дослідження загального розвитку 1610 дітей віком від 2 до 36 місяців із використанням методики ASQ-3 дало змогу встановити, що 16,5% мають високу вірогідність порушень розвитку, 22,1% дітей потребують моніторингу, у 61,4% дітей розвиток відповідає нормативним показникам. Фактично, для 38,6% дітей є необхідним подальше спостереження та направлення на поглиблену оцінку розвитку з використанням більш складних, чутливих і специфічних тестів: Денверського скринінг-тесту, психомоторної шкали Гріффітс, шкали DAYC-2, KID і RCDI-шкал та ін. [11,18,24,28].

Американська академія педіатрії рекомендує проводити оцінку розвитку дитини під час кожного візиту до лікаря; скринінг розвитку за стандартизованими методиками на 9, 18 та 30-му (або 24) місяці життя і скринінг на аутизм у 18 та 24 місяці життя. Універсальний ранній скринінг розладів аутистичного спектра в первинній медико-санітарній службі стає все більш поширеним і вважається ключовим кроком до раннього лікування [5,9,16,17,29,33]. Результати досліджень свідчать, що попередні ознаки розладів аутистичного спектра, у разі встановлення в подальшому цього діагнозу, спостерігаються з 14 місяців і в цілому є більш стабільними за інші діагностичні категорії, включаючи затримку мовлення або розвитку [22].

Окрім питань ранньої діагностики порушень ПМР для ефективного функціонування соціального партнерства закладів системи охорони здоров'я зі службою ранньої допомоги дітям, лікарі-педіатри та інші спеціалісти виконують низку таких заходів: медико-генетичне консультування; динамічне медичне спостереження за станом здоров'я дітей; поглиблена

комплексна діагностика розвитку та здоров'я дітей із застосуванням клінічних і параклінічних методів; проведення профілактичних, лікувальних і реабілітаційних заходів; проведення медико-соціальної експертизи; роз'яснювальна та санітарно-просвітницька робота з батьками.

Для підвищення ефективності медичного супроводу дітей з особливостями розвитку лікарі-педіатри амбулаторно-поліклінічної ланки пропонують взяти до уваги позитивний досвід фахівців Великої Британії (де система патронажних працівників сприяє ефективнішому впровадженню технології раннього втручання), Італії, Казахстану (програма «Догляд з метою розвитку»). Серед ключових дій щодо сприяння співпраці сектору охорони здоров'я у сфері раннього втручання можна назвати такі:

- внести інформацію стосовно технології раннього втручання до навчальних програм і переліку посадових обов'язків усіх фахівців (лікарів, медичних сестер) в області охорони здоров'я дітей;
- провести скринінгове обстеження всіх новонароджених у пологових будинках із зазначенням факторів ризику в карті розвитку дитини;
- визначити чіткі скринінгові методи як обов'язкові в діяльності лікарів-педіатрів (лікарів первинної ланки) поліклінік;
- розширити діяльність кабінетів здорової дитини в дитячих поліклініках або розглянути можливість введення в штат окремої посади – педіатра розвитку, можливо, додатково – патронажної медичної сестри для роботи з цим контингентом;
- подовжити час, відведений для спілкування лікаря з дитиною та її батьками на прийомі (30–50 хв);
- встановити компенсацію за надання послуги педіатром або послуги, яка використовує ресурси клініки (психолого-педагогічна складова), спеціалісту або закладу охорони здоров'я;
- розробити механізми моніторингу та оцінки, які повинні стати компонентом комплексних систем моніторингу й оцінки стану здоров'я і розвитку дітей;
- розглянути питання щодо збільшення числа медичних центрів вторинного та третинного рівнів, які можуть надавати підтримку працівникам первинної ланки медичної допомоги у вирішенні питань,

пов'язаних із труднощами розвитку дітей раннього віку;

- сприяти розвитку служби патронажних працівників, які мають певний фаховий рівень і досвід роботи з дітьми з особливостями розвитку;
- залучити спеціалістів охорони здоров'я до розроблення міжгалузевих заходів політики на державному рівні та міжгалузевих угод про співпрацю на місцевому рівні з чітким описом ролі служб охорони здоров'я.

Висновки

За останні десятиліття світова педіатрична спільнота досягла значного прогресу в порядку життя дітей віком до п'яти років. Однак кількість дітей раннього віку з відхиленнями розвитку на сьогодні залишається незмінною в більшості країн, особливо з низьким і середнім рівнями доходу. Тому глобальний акцент охорони здоров'я в педіатрії змістився не лише на зниження рівня дитячої смертності, але й на поліпшення здоров'я та траєкторії розвитку в дитинстві. Оптимальний розвиток і раннє виявлення порушень розвитку дітей перших років життя обумовлені впровадженням дієвих діагностичних процедур, серед яких можна відзначити скринінг розвитку, що має вирішальне значення для благополуччя дітей та їхніх сімей. Ефективний інструмент скринінгу має бути невисоковартісним, простим, точним, надійним, культурно прийнятним і достатньо швидким у використанні. Скринінг розвитку та спостереження за розвитком є безперервними процесами моніторингу стану дитини, включаючи пряме спостереження з боку батьків/опікунів і фахівців (лікарів, насамперед первинної ланки – педіатрів і лікарів загальної практики, психологів). Раннє виявлення та втручання сприяють досягненню ліпших результатів для маленьких дітей з ризиком затримки розвитку або іншими порушеннями.

Існують певні труднощі щодо впровадження скринінгу розвитку в повсякденну практику, але інструменти скринінгу слід поступово вводити до робочого процесу фахівців первинної медичної допомоги за умови відповідної їхньої підготовки. До цієї роботи необхідно активно залучати батьків, оскільки дані їхніх спостережень за деякими позиціями несуть більше інформації, ніж її отримання безпосередньо лікарем на прийомі в закладі

первинної медичної допомоги через обмеження часу.

Окрім поліпшення підготовки лікарів серед можливих рішень питань якості надання допомоги дітям раннього віку з особливостями розвитку, можна назвати підвищення якості інформації, одержуваної в процесі скринінгу, поліпшення підтримки індивідуальних практик і створення мережі закладів медичного, освітнього, соціального профілю, які будуть тісно співпрацювати,

при цьому організаційні та регулюючі функції все ж слід покласти на систему охорони здоров'я.

Отже, формування сучасної системи охорони здоров'я дітей раннього віку потребує обов'язкового започаткування процедур скринінгу розвитку із визначенням ступеня ризику та подальшими кроками щодо оцінки і визначення маршруту допомоги.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Aboud FE, Yousafzai AK. (2015). Global health and development in early childhood. *Annu Rev Psychol.* 66: 433–457. doi: 10.1146/annurev-psych-010814-015128. PMID: 25196276.
2. Acar S, Hansen S, Dolata JK, Chen CY. (2014). An Overview of Developmental Screening: Implications for Practice. *Başkent University Journal of Education.* 1 (1): 9–18.
3. Barger B, Rice C, Wolf R, Roach A. (2018, Jul). Better together: Developmental screening and monitoring best identify children who need early intervention. *Disability and Health Journal.* 11 (3): 420–426. doi: 10.1016/J.DHJO.2018.01.002. PMID: 29459217. PMCID: PMC6005750.
4. Daelmans B, Darmstadt GL, Lombardi J, Black MM, Britto PR, Lye S, Dua T, Bhutta ZA, Richter RM. (2017). Early childhood development: the foundation of sustainable development. *Lancet.* 389: 9–11. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31659-2. PMID: 27717607.
5. Eisenhower A, Martinez Pedraza F, Sheldrick RC, Frenette E, Hoch N, Brunt S, Carter AS. (2021, Mar). Multi-stage Screening in Early Intervention: A Critical Strategy for Improving ASD Identification and Addressing Disparities. *J Autism Dev Disord.* 51 (3): 868–883. doi: 10.1007/s10803-020-04429-z. PMID: 32144605.
6. Fischer VJ, Morris J, Martinez J. (2014, Jun). Developmental screening tools: feasibility of use at primary healthcare level in low- and middle-income settings. *J Health Popul Nutr.* 32 (2): 314–326. doi: 10.3329/JHPN.V32I2.2625. PMID: 25076668. PMCID: PMC4216967.
7. Giraldo-Huertas J, Schafer G. (2021, Sep 28). Agreement and Reliability of Parental Reports and Direct Screening of Developmental Outcomes in Toddlers at Risk. *Front Psychol.* 12: 725146. doi: 10.3389/fpsyg.2021.725146. eCollection 2021. PMID: 34650483. PMCID: PMC8505716.
8. Gove A, Black MM. (2016). Measurement of early childhood development and learning under the Sustainable Development Goals. *J Hum Dev Capabil.* 17 (4): 599–605. doi: 10.1080/19452829.2016.1243520.
9. Guevara JP, Gerdes M, Localio R, Huang YV, Pinto-Martin J, Minkovitz CS, Hsu D, Kyriakou L, Baglivo S, Kavanagh J, Pati S. (2013, Jan). Effectiveness of Developmental Screening in an Urban Setting. *Pediatrics.* 131 (1): 30–37. doi: 10.1542/peds.2012-0765. PMID: 23248223.
10. Harris SR. (2016). Early identification of motor delay: family-centered screening tool. *Can Fam Physician.* 62 (8): 629–632. PMID: 27521388. PMCID: PMC4982721
11. Hirai AH, Kogan MD, Kandasamy V, Reuland C, Bethell C. (2018, Sep 1). Prevalence and Variation of Developmental Screening and Surveillance in Early Childhood. *JAMA Pediatr.* 172 (9): 857–866. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.1524. PMID: 29987317.
12. Jacobusse G, van Buuren S, Verkerk PH. (2006, Jul 15). An interval scale for development of children aged 0–2 years. *Stat Med.* 25: 2272–2283. doi: 10.1002/sim.2351. PMID: 16143995.
13. Jeong J, Franchett EE, Ramos de Oliveira CV, Rehmani K, Yousafzai AK. (2021, May 10). Parenting interventions to promote early child development in the first three years of life: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 18 (5): e1003602. doi: 10.1371/journal.pmed.1003602. eCollection 2021 May. PMID: 33970913.
14. Kohli-Lynch M, Tann CJ, Ellis ME. (2019, Nov 13). Early Intervention for Children at High Risk of Developmental Disability in Low- and Middle-Income Countries: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health.* 16 (22): 4449. doi: 10.3390/ijerph16224449. PMID: 31766126. PMCID: PMC6888619.
15. Lancaster GA, McCray G, Kariger P et al. (2018). Creation of the WHO Indicators of Infant and Young Child Development (IYCD): metadata synthesis across 10 countries. *BMJ Glob Health.* 3: e000747. doi: 10.1136/bmjgh-2018-000747.
16. Lipkin PH, Macias MM. (2020, Jan). Promoting Optimal Development: Identifying Infants and Young Children with Developmental Disorders Through Developmental Surveillance and Screening. *Pediatrics.* 145 (1): e20193449. doi: 10.1542/peds.2019-3449. PMID: 31843861.
17. Marcenkovskij IA. (2016). Detskaya psihiatriya: vzglyad cherez prizmu DSM-5 In book Marcenkovskij IA, Dubovik KV. Ocherki detskoj psihiatrii: ucheb. posobie dlya spec. v oblasti ohrany psih. zdorov'ya detej. Kyiv: Vidavnichij dim «Zdorov'ya Ukraini. Medichni vidannya»: 9–23. [Марценковський ІА. (2016). Детская психиатрия: взгляд через призму DSM-5. В книге Марценковский ІА, Дубовик КВ. Очерки детской психиатрии. Учебное пособие для спец. в области охраны псих. здоровья детей. Київ: Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання»: 9–23].
18. Marks KP, Madsen Sjö N, Wilson P. (2019, Apr). Comparative use of the Ages and Stages Questionnaires in the USA and Scandinavia: a systematic review. *Developmental Medicine and Child Neurology.* 64 (1): 419–430. doi: 10.1111/dmnc.14044.
19. MOZ Ukrainy. (2002). Nakaz MOZ Ukraini vid 29.11.2002 No. 434. Pro udoskonalennya ambulatorno-poliklinichnoï dopomogi dityam v Ukraini. Iz zminami, vnesenimi zgidno z nakazom MOZ No. 177 vid 03.04.2008. [МОЗ України. (2002). Наказ МОЗ України від 29.11.2002 № 434. Про удосконалення амбулаторно-поліклінічної допомоги дітям в Україні. Із змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ № 177 від 03.04.2008]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0434282-02#Text>.
20. MOZ Ukrainy. (2008). Nakaz MOZ Ukraini vid 20.03.2008 No. 149. Pro zatverdzhennya Klinichnogo protokolu medichnogo doglyadu za zdorovoyu ditinoyu vikom do 3 rokov. Iz zminami, vnesenimi zgidno z nakazom MOZ No. 90 vid 13.02.2009. [МОЗ України. (2008). Наказ МОЗ України від

- 20.03.2008 № 149. Про затвердження Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років. Із змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ № 90 від 13.02.2009]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0149282-08#Text>.
21. Pasichnyk IP, Kukuruza AV. (2013). Interdisciplinary family-centered program of early intervention on stage of primary medical help of children. *Perinatologiya i pediatriya*. 4 (56): 105–107. [Пасичник ІП, Кукуруза ГВ. (2013). Міждисциплінарна сімейно-центрована програма раннього втручання на етапі первинної медико-санітарної допомоги дітям. *Перинатологія і педіатрія*. 4 (56): 105–107].
22. Pierce K, Gazestani VH, Bacon E, Barnes CC, Cha D, Nalabolu S, Lopez L, Moore A, Pence–Stophaeros S, Courchesne E. (2019, Jun). Evaluation of the Diagnostic Stability of the Early Autism Spectrum Disorder Phenotype in the General Population Starting at 12 Months. *JAMA Pediatr*. 173 (6): 578–587. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.0624. PMID: 31034004. PMCID: PMC6547081.
23. Resch B, Hofbauer–Krug C, Pansy J, Prechtl K, Avian A, Kurz R. (2020, Jul 3). Prospective Randomized Observational Pilot Trial Evaluating the Effect of Different Durations of Interdisciplinary Early Intervention and Family Support in Parents of Very Low Birth Weight Infants (Early Bird Study). *Front Public Health*. 8: 242. doi: 10.3389/fpubh.2020.00242. eCollection 2020. PMID: 32719760.
24. Rubio–Codina M, Araujo MC, Attanasio O, Munoz P, Grantham–McGregor S. (2016). Concurrent Validity and Feasibility of Short Tests Currently Used to Measure Early Childhood Development in Large Scale Studies. *PLoS One*. 11: 17. doi: 10.1371/journal.pone.0160962. PMID: 27548634. PMCID: PMC4993374.
25. Sabanathan S, Wills B, Gladstone M. (2015, May). Child development assessment tools in low-income and middle-income countries: how can we use them more appropriately? *Arch Dis Child*. 100 (5): 482–488. doi: 10.1136/archdischild-2014-308114. PMID: 25825411.
26. Scharf RJ, Maphula A, Pullen PC, Shrestha R, Matherne GP, Roshan R, Koshy B. (2017). Global Disability: Empowering Children of all Abilities. *Pediatric Clin*. 64 (4): 769–784. doi: 10.1016/j.pcl.2017.03.002. PMID: 28734509.
27. Silverstein M, Sand N, Glascoe FP, Gupta VB, Tonniges TP, O'Connor KG. (2006, Mar-Apr). Pediatrician practices regarding referral to early intervention services: is an established diagnosis important? *Ambul Pediatr*. 6 (2): 105–109. doi: 10.1016/j.ambp.2005.09.003. PMID: 16530148.
28. Singh A, Yeh CJ, Blanchard SB. (2017). Ages and Stages Questionnaire: a global screening scale. *Bol. Med. Hosp. Infant*. 74: 1. doi: 10.1016/j.bmhix.2016.07.008.
29. Siu AL, Bibbins–Domingo K, Grossman DC et al. (2016). Screening for autism spectrum disorder in young children: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 315 (7): 691–696. doi: 10.1001/jama.2016.0018. PMID: 26881372.
30. Smythe T, Zuurmond M, Tann CJ, Gladstone M, Kuper H. (2021, May). Early intervention for children with developmental disabilities in low and middle-income countries — the case for action. *International Health*. 13 (3): 222–231. doi: 10.1093/inthealth/ihaa044.
31. Thomas RE, Spragins W, Mazloum G, Cronkhite M, Maru G. (2016, May). Rates of detection of developmental problems at the 18-month well-baby visit by family physicians' using four evidence-based screening tools compared to usual care: a randomized controlled trial. *Child Care Health Dev*. 42 (3): 382–393. doi: 10.1111/cch.12333. PMID: 27061302.
32. Valitova I. (2018). The Systematization of Psychophysical Developmental Disorders of Early Age Children. *Psychological Prospects Journal*. 31: 10–21. [Валитова ІЕ. (2018). Систематизація порушень психофізического розвитку дітей раннього віку. *Психологічні перспективи*. 31: 10–21]. doi: 10.29038/2227-1376-2018-31-10-21.
33. Vitrikas K, Savard D, Bugaj M. (2017). Developmental Delay: When and How to Screen. *Am Fam Physician*. 96 (1): 36–43. PMID: 28671370.
34. Wallander JL, Bann CM, Biasini FJ, Goudar SS, Pasha O, Chomba E, McClure E, Carlo WA. (2014). Development of children at risk for adverse outcomes participating in early intervention in developing countries: a randomized controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 55 (11): 1251–1259. doi: 10.1111/jcpp.12247. PMID: 24811237. PMCID: PMC4821400.
35. Weitzman C, Wegner L. (2015). Promoting optimal development: screening for behavioral and emotional problems. *Pediatrics*. 35 (2): 384–395. doi: 10.1542/peds.2014-3716. PMID: 25624375.
36. Yousafzai AK, Lynch P, Gladstone M. (2014, Sep). Moving beyond prevalence studies: screening and interventions for children with disabilities in low-income and middle-income countries. *Arch Dis Child*. 99 (9): 840–848. doi: 10.1136/archdischild-2012-302066. PMID: 24647995.
37. Zhang L, Ssewanyana D, Martin MC, Lye S, Moran G, Abubakar A, Marfo K, Marangu J, Proulx K, Malti T. (2021, Jul 16). Supporting Child Development Through Parenting Interventions in Low- to Middle-Income Countries: An Updated Systematic Review. *Front Public Health*. 9: 671988. doi: 10.3389/fpubh.2021.671988. eCollection 2021. PMID: 34336768. PMCID: PMC8322584.

Відомості про авторів:

Кашіна-Ярмак Вікторія Леонідівна — к.мед.н., ст.н.с. відділення педіатрії і реабілітації ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», доц. каф. педіатрії медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0001-8559-2866>.

Кукуруза Ганна Володимирівна — д.психол.н., зав. відділенням психології розвитку ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», президент БФ «Інститут раннього втручання». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-1776-4088>.

Циліорик Сергій Миколайович — н.с. відділення психології розвитку ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0001-9557-3407>.

Стаття надійшла до редакції 17.08.2022 р., прийнята до друку 20.10.2022 р.

Н.В. Банадига

Спадкова мікросфероцитарна гемолітична анемія в дітей: діагностичний алгоритм типового та атипового перебігу

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна
КНП «Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 6(126): 82-87. doi 10.15574/SP.2022.126.82

For citation: Banadyha NV. (2022). Hereditary microspherocytosis in children: diagnostic algorithm of typical and atypical course. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(126): 82-87. doi 10.15574/SP.2022.126.82.

Анемічний синдром у дитини в практиці лікаря первинної ланки — часта проблема, яка потребує виваженого диференційного діагнозу. Особливості перебігу та труднощі діагностики гемолітичних анемії потребують звернути увагу на ключові моменти. Гемолітична анемія характеризується скороченням тривалості життя еритроцитів, що клінічно проявляється жовтяницею за рахунок непрямой гіпербілірубінемії, спленомегалією, деформаціями скелету при тривалому перебігу. З огляду на серйозність прогнозу при гемолітичній анемії доцільно на конкретних клінічних випадках показати окремі практичні нюанси ведення таких хворих.

Клінічні випадки наочно демонструють необхідність ретельного збору сімейного анамнезу та додаткового обстеження братів/сестер, батьків у разі підозри на спадковий мікросфероцитоз. Діагностичними критеріями спадкової гемолітичної анемії є: жовтяниця (за рахунок непрямой гіпербілірубінемії), спленомегалія, анемія, ретикулоцитоз, аналогічні випадки в родині. Наведено випадок, коли гемолітичні кризи в дитини супроводжувалися транзиторним підвищенням печінкових трансаміназ, за відсутності змін при ультразвуковому дослідженні та негативних маркерах вірусних гепатитів.

Висновки. Встановлений у дитини анемічний синдром у поєднанні із ретикулоцитозом потребує цілеспрямованого обстеження на предмет гемолітичного генезу анемії. Водночас слід пам'ятати, що в разі атипового перебігу спадкового мікросфероцитозу пацієнт потребує поглибленого обстеження та динамічного спостереження за перебігом гемолітичної анемії, щоб попередити серйозні ускладнення.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: спадковий мікросфероцитоз, гемоліз, анемія, диференційна діагностика.

Hereditary microspherocytosis in children: diagnostic algorithm of typical and atypical course

N.V. Banadyha

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine
Ternopil City Children's Hospital, Ukraine

Anemic syndrome in a child in the practice of a primary care doctor is a frequent problem that requires a balanced differential diagnosis. Features of the course and difficulties in the diagnosis of hemolytic anemia require attention to key points. Hemolytic anemia is characterized by a reduction in the life span of erythrocytes, which is clinically manifested by jaundice due to indirect hyperbilirubinemia, splenomegaly, and skeletal deformities during a long course. Considering the seriousness of the prognosis for hemolytic anemia, it was considered appropriate to demonstrate specific practical nuances of managing such patients in specific clinical cases.

Clinical cases clearly demonstrate the need for careful collection of family anamnesis and additional examination of brothers/sisters, parents when hereditary microspherocytosis is suspected. Diagnostic criteria of hereditary hemolytic anemia are: jaundice (due to indirect hyperbilirubinemia), splenomegaly, anemia, reticulocytosis, similar cases in the family. It is presented a case when hemolytic crises in a child were accompanied by a transient increase in liver transaminases, in the absence of changes in ultrasound examination and negative markers of viral hepatitis.

Conclusions. An anemic syndrome established in a child in combination with reticulocytosis requires a targeted examination for hemolytic genesis of anemia. At the same time, it should be remembered that in the case of an atypical course of hereditary microspherocytosis, the patient needs a comprehensive examination and dynamic monitoring of the course of hemolytic anemia in order to prevent serious complications. The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: hereditary microspherocytosis, hemolysis, anemia, differential diagnosis.

Вступ

В умовах реформування медицини роль лікаря первинної ланки (педіатра, сімейного лікаря) у збереженні здоров'я та виявленні патології в дітей є важливою. Поширеність анемічного синдрому в дитячій популяції [1,5] потребує настороженості та постійного оновлення знань, щоб забезпечити своєчасну діагностику. Слід зазначити, що практичні лікарі добре обізнані з профілактикою та виявленням залізодефіцитної анемії, яка є домінуючою за етіологічним фактором у дитячому віці. Однак низький рівень поширеності інших видів анемії не зменшує їхньої ак-

туальності, оскільки віддалені наслідки можуть бути серйозними. Зокрема, гемолітичну анемію (ГА) діагностують не завжди вчасно. Системні прояви ГА є аналогічними іншим анеміям і мають такі симптоми: блідість шкірних покривів, втомлюваність, запаморочення, можлива гіпотензія. Може виникнути іктеричність склер і/або жовтяниця, а також збільшується селезінка.

Гемолітична анемія — захворювання, для якого характерне скорочення тривалості життя еритроцитів, що клінічно проявляється жовтяницею за рахунок непрямой гіпербілірубінемії, спленомегалією, деформаціями скелету в разі тривалого перебігу. Гемоліз визначається як передчасна руйнація і скорочення тривалості життя еритро-

цитів (<120 днів). Анемія розвивається, коли синтез еритроцитів у кістковому мозку більше не може компенсувати скорочення тривалості їхнього життя; цей стан називається декомпенсованою ГА. Якщо кістковий мозок здатний її компенсувати, цей стан називається компенсованою ГА. Саме можливість кісткового мозку протягом певного часу утримувати баланс гемолізованих еритроцитів відтерміновує типową клінічну картину ГА. Класифікація ГА передбачає вирізнення спадкових і набутих форм. Гемоліз може бути класифікований залежно від того, яким він є:

а) *зовнішній*: джерело поза еритроцитом; розлади, що не відносяться до еритроцитів, зазвичай є *набутими*;

б) *внутрішній*: унаслідок дефекту в самому еритроциті; внутрішні аномалії еритроцитів здебільшого є *спадковими*.

До зовнішніх причин гемолізу належать: імунологічні порушення (наприклад, аутоімунна ГА, тромбоцитна, тромбоцитопенічна пурпура); застосування деяких лікарських засобів (хінін, хінідин, пеніциліни, метилдопа, тиклопідин, клопідогрель); ретикулоендотеліальна гіперактивність (гіперспленічний синдром); механічні травми (наприклад, мікроангіопатична ГА); токсичні впливи (наприклад, вплив свинцю, міді); а також дія окремих інфекцій. Останні можуть різними механізмами обумовлювати гемоліз. Зокрема, це може бути прямий вплив токсинів (наприклад, *Clostridium perfringens*, менінгококи, альфа- або бета-гемолітичні стрептококи) або вплив шляхом інвазії та деструкції еритроцитів безпосередньо самими збудниками (наприклад, видами *Plasmodium*, *Bartonella*, *Babesia*) чи через вироблення антитіл (вірус Епштейна—Барр, мікоплазма). Отже, причин виникнення набутих ГА є досить багато, і про них слід пам'ятати.

Особливу увагу лікар первинної ланки має звертати на спадкові ГА, він повинен добре володіти інформацією щодо стану здоров'я усіх членів родини. Спадкові ГА можуть бути обумовлені:

— порушеннями мембрани еритроцитів (мікросфероцитоз, еліптоцитоз, стоматоцитоз);

— порушеннями структури ліпідів мембрани еритроцитів (акантоцитоз; ГА, обумовлена дефіцитом активності лецитин-холестерин-ацетилтрансферази);

— порушеннями активності ферментів еритроцитів (пентозофосфатного циклу; обміну порфіринів; метаболізму нуклеотидів; порушення структури або синтезу гемоглобіну).

Діагностичними критеріями спадкової ГА є: жовтяниця (за рахунок непрямой гіпербілірубінемії), спленомегалія, анемія, ретикулоцитоз, аналогічні випадки в родині. Одним із представників ГА є спадковий мікросфероцитоз (хвороба Мінковського—Шоффара), що успадковується за аутосомно-домінантним типом. Спадковий мікросфероцитоз є найпоширенішим розладом мембран і найпоширенішою спадковою ГА в осіб північноєвропейського походження, але зустрічається в усіх популяціях [5]. Причина спадкового мікросфероцитозу полягає в якісному або кількісному дефіциті структурних білків поверхневої мембрани еритроцитів (спектрину і анкірину). Вищезазначене зумовлює підвищену проникність мембрани, сприяє надходженню надлишку іонів натрію і накопиченню води, зменшує інтенсивність метаболізму поверхневих ліпідів і порушує еластичність еритроцитів. Далі змінюється форма еритроцита — вона стає сферичною, що утруднює його рух у судинному руслі. У міжсудинних просторах сфероцити недостатньо постачаються глюкозою, що призводить до підвищення осмотичного тиску в клітині і до зростання набряку еритроцитів. Під час руху через вузькі ходи вони втрачають частину мембрани і зменшуються в розмірах. Повторне проходження міжсинусних просторів зміни оболонки еритроцитів досягають термінального рівня, клітини лізуються та поглинаються макрофагами селезінки. При частих або тяжких хронічних гемолітичних процесах у дитячому віці гіпертрофія кісткового мозку може розширювати мозкові простори, викликаючи кісткові зміни. У разі виконаної спленектомії механізми передчасної загибелі еритроцитів сповільнюються, однак морфологічні та біохімічні зміни зберігаються [3]. Лізис клітин супроводжується вивільненням гемоглобіну, під час розпаду якого утворюється непрямий білірубін. Непрямий білірубін є токсичною фракцією, що накопичується в ліпідних структурах, може проникати через гематоенцефалічний бар'єр, у великих концентраціях уражує структури головного мозку, порушуючи процеси окисного фосфорилювання. У гепатоцитах за участю глюкоронілтрансферази непрямий білірубін зв'язується з глюкуроною кислотою, відбувається кон'югація з утворенням прямого білірубину (водорозчинного, екскретується нирками).

Клінічна картина спадкової ГА визначається інтенсивністю кризів: гемолітичного або апластичного. *Апластичні кризи* провокуються часто гострими інфекціями (переважно пар-

вовірусною). Зазвичай за 10–14 днів до виникнення кризи є перенесена гостра респіраторна інфекція, у тому числі з артралгіями. Початок гострий: блідість шкіри, підвищення температури, головний біль; при цьому візуально жовтяниця не визначається. Під час обстеження дитини встановлюють, що розміри селезінки істотно не збільшуються; у периферичній крові: гіпохромна анемія, нормальна кількість еритроцитів, можлива тромбоцитопенія.

Гемолітичний криз провокують переважно гострі респіраторні інфекції, грубі порушення в харчуванні (надлишок харчових продуктів із високим вмістом ксенобіотиків), психоемоційні зриви (стреси). Клінічно з'являється жовтяниця, біль у животі, гіпертермія, збільшення розмірів селезінки (до 2–8 см нижче реберної дуги), можливі тахікардія, задишка. Виразність клінічних симптомів може бути різною, що вирізняє труднощі діагностики.

Гемоліз слід підозрювати в пацієнтів із виявленою анемією і ретикулоцитозом. У разі підозри цієї патології необхідно взяти мазок периферичної крові, визначити рівень білірубину, лактатдегідрогенази, аланінамінотрансферази (АЛТ) і гаптоглобіну в сироватці крові. Мазок периферичної крові та кількість ретикулоцитів є найважливішими тестами для діагностики гемолізу. Антиглобуліновий тест або скринінг на гемоглобінопатію (наприклад, високоефективна рідинна хроматографія) може допомогти визначити причину гемолізу.

Аномалії морфології еритроцитів часто свідчать про наявність і причину гемолізу. У мазку периферичної крові виявляються мікроцити або фрагментовані еритроцити з механічним гемолізом. До даних, які дозволяють припускати гемолітичну анемію, належать підвищення рівня лактатдегідрогенази і непрямого білірубину в сироватці крові за нормального значення АЛТ, наявності уробіліногену в сечі.

Наявність внутрішньосудинного гемолізу можна припустити в разі виявлення в мазку периферичної крові фрагментів еритроцитів і зниженні сироваткового рівня гаптоглобіну, яке тим не менше також може бути обумовлене гепатоцелюлярною дисфункцією, тоді як підвищення рівня гаптоглобіну спостерігається при системному запаленні. Наявність внутрішньосудинного гемолізу також можна припустити за результатами дослідження вмісту гемосидерину в сечі. Гемоглобінурія, так як і гематурія і міоглобінурія, характеризується позитивним

бензидиновим тестом (за експрес-смужкою). Диференційна діагностика гемолізу і гематурії може бути заснована на відсутності еритроцитів при мікроскопічному дослідженні сечі. Крім того, вільний гемоглобін надає плазмі червонувато-коричневого забарвлення, що часто може бути помітно при центрифугуванні крові; міоглобін такою властивістю не володіє.

Для обмеження кількості варіантів під час проведення диференційної діагностики при ГА слід: врахувати фактори ризику (наприклад, географічне положення, генетику, першопричинне захворювання); провести огляд пацієнта на предмет збільшення селезінки; виконати прямий антиглобуліновий тест (раніше назва — пряма проба Кумбса). У більшості випадків ГА викликає аномалії по одному з цих показників, тому результати тестів можуть сприяти вибору подальших аналізів. Інші лабораторні аналізи, які можуть допомогти виявити причини гемолізу, — кількісний електрофорез гемоглобіну; аналіз ферментів еритроцитів; флуоцитометрія; холододі аглютинати; осмотична резистентність. Стосовно визначення осмотичної резистентності еритроцитів слід зазначити, що донедавна ця методика широко використовувалася, однак впровадження проточної цитометрії (зв'язування еозину-5-малеїміду) дає змогу отримати точні результати [2,5].

Саме з цих міркувань наведено клінічний випадок, що ілюструє, якою є настороженість практичних лікарів щодо ГА.

Клінічний випадок 1. До гематологічного відділення госпіталізовано *дівчинку І.*, віком 5 років 8 місяців, зі скаргами (зі слів мами) на різку слабкість, блідість шкіри, знижений апетит, нудоту, блювання.

Анамнез захворювання: самопочуття дитини погіршилося протягом останнього тижня, коли підвищилася температура тіла до 38,2°C, турбували нудота, блювання. Дівчинку оглянуто лікарем за місцем проживання, у загальному аналізі крові визначено гемоглобін — 80 г/л; запальних змін не виявлено; проведено симптоматичну терапію, однак стан не поліпшувався: наростали блідість шкіри, виражена слабкість у дівчинки.

An.vitae: дівчинка від II фізіологічної вагітності, II термінових пологів. У фізичному і психомоторному розвитку (зі слів батьків) не відставала. Генетичний анамнез: не обтяжений (зі слів батьків).

Епідеміологічний анамнез: у контакті з інфекційними хворими не була.

Об'єктивно: на момент огляду стан дитини тяжкий. Свідомість ясна, дівчинка в'яла, адинамічна, не може самостійно ходити. Температура тіла — 37,4°C, частота серцевих ударів (ЧСС) — 140 ударів за 1 хвилину, частота дихання (ЧД) — 24 за 1 хвилину. Шкіра та слизові оболонки бліді, сухі, чисті; «синці» під очима. Периферичні лімфатичні вузли — без патології. Перкуторно над легеньми — ясний легеневий звук, аускультативно — везикулярне дихання. Діяльність серця ритмічна, тахікардія, тони звучні, систолічний шум на верхівці серця. Язик обкладений, сухий. Живіт м'який, не болючий, печінка виступає з-під краю реберної дуги на 1,5 см, не болюча, еластична, поверхня гладка. Селезінка виступає з-під краю реберної дуги на 2 см. Випорожнення калу та сечопускання не порушені.

На момент госпіталізації виконано повторного загальний аналіз крові (ЗАК): гемоглобін — 49 г/л, еритроцити — $1,47 \times 10^{12}$ /л, MCV (середній об'єм еритроцитів) — 98,5 фл (підвищений), MCH (середній вміст гемоглобіну в еритроциті) — 33,4 пг (підвищений), MCHC (середня концентрація гемоглобіну в еритроциті) — 339 г/л, RDW-CV (відсоток розподілу еритроцитів за розміром) — 18,4% (підвищений), RDW-D (стандартне відхилення ширини розподілу еритроцитів) — 63,3 фл (підвищений), лейкоцити — $22,23 \times 10^9$ /л, еозинофіли — 3%, паличкоядерні — 9%, сегментноядерні — 59%, лімфоцити — 13%, моноцити — 2%, ретикулоцити — 23% (підвищені), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 13 мм/год; виражені анізоцитоз, мікроцитоз. Надалі визначено осмотичну резистентність еритроцитів: мінімальна — 0,55% (знижена), максимальна — 0,4% (підвищена). Діагностовані зміни мотивували провести додаткові обстеження: у біохімічному аналізі крові виявлено гіпербілірубінемію (29,8 мкмоль/л) за рахунок переважання непрямої фракції (17,5 мкмоль/л), решта показників — у межах норми (у тому числі: білок — 60 г/л, аспаратамнотрансфераза (АСТ) — 33 Од/л, АЛТ — 9 Од/л).

Під час ультразвукової діагностики (УЗД) органів черевної порожнини підтверджено гепатолієнальний синдром (печінка збільшена, права доля — 115 мм (норма — 85 мм), селезінка розміром — 92 мм (норма — до 80 мм)). З метою диференціації анемії виконано дослідження кісткового мозку. Мієлограма: кістковий мозок нормальної клітинності, без ознак бластної

трансформації. Усі ростки збережені. Мієлоїдний ряд подразнений. Еритроцити розширені, подразнений з ознаками мегалоцитотворення. Мегакаріоцитарний ряд подразнений з надмірним відшнуровуванням тромбоцитів. Вільно лежачі тромбоцити розташовані великими скупченнями.

Комплекс клінічних симптомів і результати лабораторно-інструментального обстеження свідчили на користь мікросфероцитарної ГА, тяжкого ступеня, анемічного кризу. Здебільшого вона є спадковою, а тому були повторно опитані та обстежені члени сім'ї дівчинки. У старшого брата виявлено блідість шкіри та слизових оболонок з іктеричним відтінком, гепатолієнальний (печінка +1 см, не болюча, еластична; селезінка +1,5 см; за даними УЗД органів черевної порожнини: печінка збільшена (права доля — 140 мм (норма — 115 мм), селезінка гомогенна, розмірами 166 мм (норма — до 100 мм)), інтоксикаційний (слабкість, швидка втомлюваність, знижений апетит, нудота; густо обкладений язик) та анемічний (еритроцити — $3,28 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін — 102 г/л, MCV — 84 фл, MCHC — 370 г/л (підвищений), MCH — 31,1 пг (підвищений), RDW-CV — 13,8%) синдрому, ретикулоцити — 1,0%, прискорення ШОЕ — 26 мм/год; гіпербілірубінемія (білірубін загальний — 39,0 мкмоль/л, непрямий білірубін — 25,4 мкмоль/л). Окрім того, у мами дітей наявна жовтушність шкіри та слизових оболонок, спленомегалія. Усе вище викладене дало змогу встановити в дівчинки діагноз «Спадкова мікросфероцитарна ГА».

Якість життя в дітей зі спадковою ГА залежить від частоти, тяжкості гемолітичних кризів, які визначають віддалені наслідки [2–4]. Спостереження за хворою дитиною націлене на попередження та діагностику можливих ускладнень: утворення пігментних каменів у жовчному міхурі та жовчних протоках, ангіохолециститу, тромбозу селезінкової вени з наступними шлунковими кровотечами та симптомами гіперспленізму. Камені в жовчному міхурі виникають у 60–70% дорослих, які не перенесли спленектомію, і можуть утворитися вже у віці 5–10 років. Періодична або стійка спленомегалія виникає у 10–25% пацієнтів і може потребувати спленектомії [5]. Спленектомія також може бути показана при помірній або тяжкій анемії з необхідністю частих переливань, але супутніми побічними ефектами, є підвищений ризик переважних бактеріальних інфекцій, осо-

Таблиця 1

Показники біохімічного аналізу крові дитини у 2020–2021 рр.

Показник	Норма	Дата					
		17.01.2020	20.01.2020	24.01.2020	16.11.2021	17.11.2021	22.11.2021
АЛТ, Од/л	0–45	179,7	154,5	48,0	678,0	443,0	86,0
Амілаза, Од/л	20–104	35,4	–	–	32,0		
АСТ, Од/л	0–35	102,9	106,0	29,1	445,0	125,0	30,0
Білірубін прямий, мкмоль/л	5,4	53,1	21,9	13,5	32,9	14,0	12,4
Білірубін загаль- ний, мкмоль/л	21,0	196,4	96,9	111,8	231,5	112,0	72,6
Білок, г/л	60–83,0	60,2	64,0	–	67,0	67,0	61,0
Лужна фосфа- таза, Од/л	42–383,0	–	393,2	–	249,0	249,0	–

бливо з пневмококами, і судинних ускладнень. Публікації останніх років здебільшого присвячені динамічному спостереженню, термінам і віддаленим наслідкам спленектомії [2,4]. Однак перебіг ГА може бути і атипичним, що потребує ретельної диференційної діагностики, саме такий випадок ми спостерігали у своїй практиці.

Клінічний випадок 2. До гематологічного відділення госпіталізовано хлопчика В., віком 8 років, зі скаргами на жовтушність шкіри і слизових, слабкість, нудоту, біль у ділянці пупка.

Анамнез захворювання: діагноз спадкової мікросфероцитарної ГА встановлено 4 роки тому, після чого було 2 кризи (у 7 і 8 років).

An.vitae: хлопчик від II фізіологічної вагітності, II термінових пологів. У фізичному та психомоторному розвитку не відставав. До 4 років вважався здоровим; далі з'явилися скарги на біль у животі, що розцінювалися педіатром як функціональні розлади жовчного міхура.

Генетичний анамнез обтяжений: у батька хлопчика та старшого брата діагностовано спадкову мікросфероцитарну ГА.

Об'єктивно: стан середньої тяжкості. Дитина у свідомості. Шкіра та видимі слизові інтенсивного жовтого кольору з лимонним відтінком. Периферичні лімфатичні вузли еластичні, незбільшені, рухомі. Артеріальний тиск – 90/60 мм рт. ст., ЧСС – 88 ударів за 1 хвилину, ЧД – 16 за 1 хвилину. Живіт при пальпації м'який, не болючий: печінка виступає з-під краю реберної дуги на 1–1,5 см, еластична, симптоми жовчного міхура від'ємні. Селезінка виступає на 2 см. Сечопускання (сеча темна) і випорожнення калу не порушені.

У ЗАК виявлено: еритроцити – $4,35 \times 10^{12}/л$, гемоглобін – 128 г/л, ретикулоцитоз – 20,6%, лейкоцити – $4,98 \times 10^9/л$, ШОЕ – 8 мм/год. У біохімічному аналізі – підвищення АЛТ – 678,0 Од/л (у 15 разів), АСТ –

445,0 Од/л (у 12,7 раза), підвищення загального білірубину – 231,5 мкмоль/л, прямий білірубін – 32,9 мкмоль/л (*гіпербілірубінемія за рахунок переважання непрямиго білірубину*).

На УЗД змін із боку паренхіми печінки не виявлено, підтверджено гепатолієнальний синдром (табл. 2). Визначено маркери гепатитів (HAV, HCV, HBV, EBV, HSV – 1,2, аутоімунного) – результати від'ємні.

Викликало особливий інтерес те, що в хлопчика вже вдруге гемолітичний криз супроводжувався підвищенням печінкових трансаміназ (табл. 1), за відсутності змін ехоструктури паренхіми печінки, з боку жовчного міхура (табл. 2), у жодному випадку не встановлено зв'язку з вірусним або аутоімунним гепатитом. На тлі інфузійної терапії із застосуванням гепатопротекторів відмічено швидку позитивну динаміку трансаміназ крові.

У пацієнта підтверджено діагноз «Спадкова мікросфероцитарна ГА середнього ступеня тяжкості, гемолітичний криз».

Аналізуючи перебіг ГА в другому випадку, дійшли висновку про необхідність додаткових обстежень. Диференційна діагностика передбачає виключення можливості спершу вірусних гепатитів. Однією з основних ознак спадкової ГА є жовтяниця. Однак жовтяниця клінічно маніфестує переважно в дітей підліткового віку, а в молодих частіше проявляється анемією. У хворих зі спадковою ГА жовтяниця має хвилеподібний перебіг, інколи утримується постійна жовтизна шкіри; натомість вірусному гепатиту притаманна циклічність у розвитку жовтяниці, яка за типового перебігу триває протягом 2–4 тижнів. При вірусному гепатиті суттєво збільшується печінка, а при спадковій ГА переважає саме суттєва спленомегалія. Водночас спадкова ГА супроводжується гемолітичними кризами, під час яких дитину турбує біль у жи-

Таблиця 2

Ультразвукова діагностика внутрішніх органів дитини в динаміці 2020–2021 рр.

Орган	Дата обстеження	
	17.01.2020	18.11.2021
Печінка	Збільшена, права доля — 103 мм (норма — до 90 мм)	Збільшена, права доля — 121 мм (норма — 100 мм, ліва доля - 81 мм)
Паренхіма	Однорідна, ехогенність вища за середню	Однорідна, ехогенність вища за середню
Судинний рисунок	Не змінений	Не змінений
Жовчний міхур	Циліндричної форми із загином у шийці, стінки не потовщені — 1,5 мм	Циліндричної форми із загином у шийці, стінки не потовщені — 1,5 мм
Підшлункова залоза	Не збільшена, структура не змінена	Не збільшена, структура однорідна дрібнозерниста
Селезінка	Гомогенна, розмірами 96×36 мм (норма — до 80×85 мм)	Гомогенна, розмірами 122×51 мм (норма — до 80×85 мм)
у воротах селезінки додаткова долька розмірами	16,5×16 мм	18×17,5 мм
Нирки та видільна система	Не змінені	Не змінені

воті і з'являються гематологічні зміни (анемія, ретикулоцитоз, зниження осмотичної резистентності еритроцитів), серед яких патогномонічним є виявлення мікросфероцитів. Наявна клінічна жовтяниця доповнюється характерними змінами в біохімічному аналізі крові (помірна гіпербілірубінемія за рахунок непрямого білірубину) у поєднанні з нормальними показниками печінкових трансаміназ, а саме останні підвищуються при вірусному гепатиті. Однак клінічні ситуації бувають доволі різними, коли диференційна діагностика є досить трудомісткою. Зокрема, наведений другий клінічний випадок вочевидь це демонструє.

У джерелах доступної медичної літератури [2–4] аналогічного випадку атипового перебігу спадкової мікросфероцитарної ГА не знайдено. Особливістю перебігу ГА було те, що в динаміці у хворого наростає спленомегалія (при додатковій дольці), кризи супроводжуються високими значеннями АЛТ, при незмінній структурі печінки, відсутності змін із боку жовчного мі-

хура. За таких обставин проведено диференціацію з вірусними гепатитами. Швидка зворотна динаміка трансаміназ свідчить про те, що гемолітичний криз супроводжується транзиторним синдромом цитолізу. Це клінічне спостереження показує атиповий перебіг гемолітичних кризів та акцентує увагу на необхідності і надалі моніторингу рівня печінкових трансаміназ та маркерів вірусних гепатитів.

Висновки

Встановлений у дитини анемічний синдром у поєднанні з ретикулоцитозом потребує цілеспрямованого обстеження на предмет гемолітичного генезу анемії. Водночас слід пам'ятати, що в разі атипового перебігу спадкового мікросфероцитозу пацієнт потребує поглибленого обстеження та динамічного спостереження за перебігом ГА, щоб попередити серйозні ускладнення.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Banadyha NV. (2019). Anemic syndrome in children: through the prism of pediatric and hematological problems. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 8 (104): 24–32. [Банадыга НВ. (2019). Анемічний синдром у дітей: кризь призму педіатричних та гематологічних проблем. *Сучасна педіатрія. Україна*. 8 (104): 24–32]. doi: 10.15574/SP.2019.104.24.
- Güngör A, Yaralı N, Fettah A et al. (2018). Hereditary spherocytosis: Retrospective evaluation of 65 children. *Turk J Pediatr*. 60 (3): 264–269. doi: 10.24953/turkped.2018.03.005.
- Rothman JA, Stevens JL, Gray FL et al. (2020, Nov). How I approach hereditary hemolytic anemia and splenectomy. *Pediatric Blood & Cancer*. 67: 11. doi: 10.1002/pbc.28337.
- Papp ZE, Chincesan M, Horváth AM et al. (2019, Nov). Hereditary spherocytosis in the experience of two pediatric clinics from Targu Mures. *Orv Hetil*. 160 (45): 1798–1803. doi: 10.1556/650.2019.31345.
- Schrier SL. (2018, Feb). Microcytosis/Microcytic anemia. URL: <https://uptodatefree.ir/topic.htm?path=microcytosis-microcytic-anemia>.

Відомості про авторів:

Банадыга Наталія Василівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії факультету післядипломної освіти Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: Тернопіль, Майдан Волі, 1; тел. (0352) 52-44-92. <https://orcid.org/0000-0001-7930-184X>. Стаття надійшла до редакції 29.07.2022 р., прийнята до друку 20.10.2022 р.

UDC 616.98:578.834:616.379-008.64]-036.1-07-08

R.V. Tkachuk, O.K. Koloskova, M.N. Garas, T.M. Bilous, L.I. Romanchuk
Combined course of acute respiratory coronavirus disease in a child with type 1 diabetes: a clinical case

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 6(126): 88-91. doi 10.15574/SP.2022.126.88

For citation: Tkachuk RV, Koloskova OK, Garas MN, Bilous TM, Romanchuk LI. (2022). Combined course of acute respiratory coronavirus disease in a child with type 1 diabetes: a clinical case.

Modern Pediatrics. Ukraine. 6(126): 88-91. doi 10.15574/SP.2022.126.88.

The clinical course of coronavirus disease (COVID-19) in children in combination with diabetes mellitus is characterized by a more pronounced intensity of clinical manifestations and more frequent complications compared to patients without this premorbid condition. For unknown reasons, the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) may trigger new-onset diabetes. Over the last decade, the incidence of type 1 diabetes mellitus has increased and the peak age for being diagnosed with type 1 diabetes mellitus is getting younger.

This article presents a **clinical case** of an adolescent female patient with new-onset type 1 diabetes mellitus diagnosed during hospitalization for symptomatic COVID-19 (SARS-CoV-2 was confirmed by polymerase chain reaction of naso/oropharyngeal swabs). The patient felt ill suddenly, her condition was rapidly worsening. She was hospitalized with severe acute respiratory tract infection. The blood work of the patient revealed hyperglycemia, hyperstenuria, glycosuria, ketonuria, hypertransferrasemia, elevated levels of glycated hemoglobin and decreased levels of C-peptide. The patient has been receiving fluid replacement treatment intravenously, short-acting insulin to correct hyperglycemia followed by symptomatic treatment therapy. The patient responded well to the treatment plan and was discharged from the hospital after 8 days continuing treatment from home.

Conclusions. The presented article describes a clinical case of COVID-19 in adolescent female patient with new-onset type 1 diabetes mellitus. The patient's severe condition was caused mainly by dehydration and COVID-19 precipitated ketoacidosis despite having light respiratory symptoms. At the moment, it is not enough data to conclude whether type 1 diabetes mellitus in pediatric population can cause serious complications from COVID-19. More studies are required to reach a definitive conclusion.

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from the patient's parents before the study. No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, type 1 diabetes mellitus, coronavirus disease COVID-19, respiratory pathology.

Поєднаний перебіг гострої респіраторної коронавірусної хвороби в дитини з цукровим діабетом 1-го типу: клінічний випадок

Р.В. Ткачук, О.К. Колоскова, М.Н. Гарас, Т.М. Білоус, Л.І. Романчук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Клінічний перебіг коронавірусної хвороби (COVID-19) у дітей у поєднанні з цукровим діабетом характеризується виразнішою інтенсивністю клінічних проявів і частішими ускладненнями порівняно з хворими без такого преморбідного стану. Перебіг гострої респіраторної вірусної інфекції, викликаной SARS-CoV-2, за невідомих причин, може бути ймовірним тригером дебюту цукрового діабету. За останнє десятиліття захворюваність на цукровий діабет 1-го типу зросла, а дебют захворювання в рази помолодшав. Тому аналіз клінічно-параклінічних особливостей перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у хворих із дебютом цукрового діабету 1-го типу дасть змогу накопичувати дані та вивчати потенційні шляхи, за допомогою яких вірус SARS-CoV-2 порушує метаболізм глюкози, що є важливим для розуміння правильної діагностики, моніторингу та подальшої терапії.

У статті наведено власне **клінічне спостереження** перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 (лабораторно підтверджений випадок — виявлена РНК вірусу SARS-CoV-2 методом ПЛР у назо/орофарингеальному мазку) у поєднанні з дебютом цукрового діабету 1-го типу у дівчинки переддошкільного віку. Хвороба розпочалася раптово, напередодні дитина поскаржилася на погіршення самопочуття, що прогресивно наростало, з приводу чого була госпіталізована в тяжкому стані з ознаками запального ураження дихальних шляхів. Лабораторні зміни свідчили про виразну гіперглікемію, гіперстенурію, глюкозурію, кетонурію, гіпертрансфераземію, зростання рівня гліколізованого гемоглобіну та зниження С-пептиду в сироватці крові. Лікування включало протекцію гідробалансу оральним та інфузійним шляхом, коригування рівня гіперглікемії інсуліном короткої дії, а також симптоматичну терапію. Стан дівчинки прогресивно поліпшувався, на 8-му добу була виписана зі стаціонару для продовження лікування амбулаторно.

Висновки. Наведений клінічний випадок наочно відображає перебіг COVID-19 у вигляді інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів у дівчинки переддошкільного віку на тлі дебюту цукрового діабету 1-го типу. Тяжкість стану дитини насамперед зумовлена проявами кетоацидозу та дегідратації на тлі невиразних респіраторних симптомів. З'ясування обтяжувальної ролі цукрового діабету 1-го типу в педіатричній практиці щодо тяжкості перебігу COVID-19 наразі обмежене незначною кількістю спостережень і потребує подальшого накопичення даних.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, цукровий діабет 1-го типу, коронавірусна хвороба, COVID-19, респіраторна патологія.

Introduction

Patients with coronavirus disease (COVID-19) experience a variety of clinical presentations ranging from no symptoms or mild illness to critical illness with multi-organ failure even death [3]. Survival decreases, and more complications tend to develop in advanced age populations and patients with underlying comorbidities. This has raised concerns

about those suffering chronic conditions like type 1 diabetes mellitus [2,5].

Overburdened healthcare systems during the COVID-19 pandemic led to suboptimal chronic disease management, including that of pediatric type 1 diabetes mellitus. The pandemic also caused delayed detection of new-onset diabetes in children; this increased the risk and severity of diabetic ketoacidosis [1,9]. The prevalence of type 1 diabetes mellitus in patients with COVID-19

ranged from 0.15% to 28.98%. The most common presentation of COVID-19 in patients with type 1 diabetes mellitus included fever, dry cough, nausea and vomiting, elevated blood glucose and diabetic ketoacidosis [7].

During the COVID-19 pandemic, the number of cases of type 1 diabetes mellitus in youth spiked, with evidence suggesting an association between both conditions. During the COVID pandemic, a surge in pediatric type 1 diabetes mellitus cases appears to be occurring, potentially due to the presence of autoantibody-induced immune dysregulation triggered by COVID-19 [8].

Also SARS-CoV-2 (which causes COVID-19 enters human cells via the envelope spike glycoprotein), which is also responsible for host-to-host transmission. This glycoprotein, which is found on the surface of the virus, binds to the ectoenzyme angiotensin-converting enzyme 2 (located on human cells) to gain entry into the cell. As the human endocrine pancreas expresses angiotensin-converting enzyme 2, the coronavirus might enter islets and cause acute β -cell dysfunction, leading to acute hyperglycaemia [10].

Patients with type 1 diabetes mellitus / prediabetes who receive corticosteroids for COVID-19 infection experience acute rise in blood glucose levels, which are difficult to control and need high doses of insulin. In addition, the psychosocio-economic effects of the pandemic have resulted in altered glucose metabolism manifesting as worsening of glycemic control in people with pre-existing diabetes and in new onset diabetes. Hyperglycemia following pancreatitis associated with COVID-19 infection (presumably due to direct effect of SARS-CoV-19 virus on pancreatic beta cells) has been described. Hyperglycemia has emerged as one of the risk factors for adverse outcomes and mortality of SARS-CoV-2 virus infection (COVID-19). Further, bidirectional relationship of hyperglycemia and COVID-19 has been well recognised. It must be realised that any magnitude of hyperglycemia is associated with poor prognosis in COVID-19. However, the timing and extent of hyperglycemia varies according to several factors: pre-existing diabetes or pre-diabetes, age, presence of obesity, other comorbidities and stress, severity of infection, type of treatment given, and beta cells capacity during times of COVID-19 infection. These effects are because of the cytokine storm, steroids used in treatment and possibly the direct beta cell injury by virus. Importantly, association of altered glucose

metabolism and severe COVID-19, as shown in many studies, indicate that SARS-CoV-2 infection involves interplay with glucose metabolism [6].

Exploration of heterogenous pathways by which SARS-CoV-2 dysregulates glucose metabolism is important for understanding proper diagnosis, monitoring and therapy. Considering the above, we consider it expedient to describe a clinical case of a combined course of the COVID-19 coronavirus disease with the onset of type 1 diabetes in a child of preschool age in order to draw the attention of doctors to clinically significant pathology.

Clinical case

The 4 years old female patient presented to the department of infectious diseases of anesthesiology and intensive care of the Regional Municipal Non-Profit Facility «Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital» in weak condition. She has had a dry cough, followed by a history of fever (37.8°C) and an increase in urinary frequency for 3 days. The patient's medical history records that the young patient is the first child that was delivered vaginally at full term. No complications occurred during neonatal period or within first year of life. No allergies detected. However, there is a maternal history of diabetes that runs in the family (mother's sister has type 2 diabetes). Girl was vaccinated in accordance with the National Vaccination Calendar of Ukraine. The patient was admitted to the diagnostic department of the Regional Municipal Non-Profit Facility «Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital». Before an admission to the hospital she was tested with a rapid test for Ag SARS-CoV-2 which came out inconclusive and rapid glucose test result was 31.0 mmol/L.

Upon admission, the patient's health condition evaluation confirmed the severe neurological symptoms — sopor caused by ketoacidosis, dehydration, as well as respiratory infection. The patient was lethargic, hypodynamic, accessible to verbal contact, but with delayed responses.

Body temperature was of 37.2°C , pupils D=S, symmetrical, responsive to light. The patient did not show any meningeal symptoms. The skin was pale, clean, mucous membranes were dry, pharynx was hyperemic, and tongue was covered in white coating. Tissue turgor was poor. Extremities were cold to touch. Physical examination further demonstrated increased pulse rate, tachycardia but the heart rhythm was regular, heart rate — 128 bpm, blood pressure — 100/60 mm Hg. Breath was coarse, lung sounds were clear

throughout most of the lung field, respiration rate is 26/min and oxygen saturation of 93%. Abdomen was soft upon palpation. A size of the liver and spleen was normal. Urinary was frequency, urine volume was increased, no bowel movements. Physical examination and lab tests suggested new-onset type 1 diabetes and ketoacidosis, acute bronchitis and possible COVID-19 infection.

Further diagnostic strategy and therapy management was determined according to the national and international treatment protocols at the time. Urine test result showed increase of gravity – 1029 units, glycosuria – 8.3 mg/ml, ketone acids were positive, biochemistry blood test showed hyperglycemia – 17.9 mmol/l, increase of alanine aminotransferase (ALT) – 1.8 mmol/h/ml and aspartate aminotransferase (AST) – 1.6 mmol/h/ml enzymes, hyperkalemia – 6.5 mmol/l. Blood test results revealed decreased levels of C-peptide (0.289 ng/mL, reference range 0.9–7.1 ng/mL) and elevated levels of glycated hemoglobin (14.44%, reference range <6.5%). Naso/oropharyngeal swab polymerase chain reaction (PCR) was confirmed positive for SARS-CoV-2. Chest X-Ray images showed bronchitis. The patient was also diagnosed with acute nasopharyngitis. Echocardiographic examination and abdominal ultrasound detected no abnormalities.

The treatment plan of the patient included external oxygen supply via nasal cannulas, fluid replacement treatment intravenously 100 ml/kg per day, short-acting insulin 0.1 units/kg/hr to correct hyperglycemia followed by short-acting insulin infusion therapy 0.05 units/kg/hr for 2 days.

The patient responded well to the treatment plan, her dehydration and hyperglycemia improved gradually the following day (up to 10.2 mmol/L).

Since the patient's RT-PCR was confirmed positive for SARS-CoV-2 and her positive response to the treatment, she was transferred to the children's ward of infectious diseases department on the 5th day of her admission to the hospital.

On the 8th day of patient's admission the hospital she was retested with PCR for COVID-19 and result was negative. Given negative test result and that the patient's condition has been improving progressively and having her glycaemia under control, she was discharged from the hospital to

continue further treatment recommended by endocrinologist at home.

Discussion

Patients with COVID-19 experience a variety of clinical presentations ranging from no symptoms or mild illness to critical illness with multi-organ failure even death. Among hospitalized children aged <2 years, chronic lung disease, neurologic disorders, cardiovascular disease, prematurity, and airway abnormality were associated with severe COVID-19. Among hospitalized children aged 2 to 17 years, feeding tube dependence, diabetes mellitus and obesity were associated with severe COVID-19 [11]. During the COVID-19 pandemic was found a significant increase in diabetic ketoacidosis and severe ketoacidosis at diabetes diagnosis in children and adolescents. Underlying causes may be multifactorial and reflect reduced medical services, fear of approaching the health care system, and more complex psychosocial factors [4]. Nowadays it is not enough data to conclude whether type 1 diabetes mellitus in pediatric population can cause serious complications from COVID-19. More studies are required to reach a definitive conclusion. Further sufficient epidemiologic data collection required.

Conclusions

This article describes a clinical case of COVID-19 in a preschool patient with a new onset type 1 diabetes mellitus.

Despite subtle respiratory symptoms, the patient presented with severe dehydration and ketoacidosis. This case highlights the need for clinical awareness of acute respiratory presentations of confirmed COVID-19 as they may result in ketoacidosis. It is advised to test glucose levels during acute stage of infection.

However, we do believe that in this particular case, COVID-19 triggered new onset type 1 diabetes mellitus in this young patient who had not had any symptoms of type 1 diabetes mellitus before COVID-19.

The authors declare that this article is original, has not been published before and is not currently being considered for publication elsewhere.

No conflict of interests was declared by the authors.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Alaqeel A, Aljuraibah F, Alsuhaibani M, Huneif M et al. (2021, Apr). The Impact of COVID-19 Pandemic Lockdown on the Incidence of New-Onset Type 1 Diabetes and Ketoacidosis Among Saudi Children. *Frontiers in Endocrinology*. 12: 1-5. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.669302>.
- DiMeglio LA, Albanese-O'Neill A, Muñoz CE, Maahs DM. (2020). COVID-19 and children with diabetes—updates, unknowns, and next steps: first, do No extrapolation. *Diabetes Care*. 43 (11): 2631–2634.
- Huang C, Wang Y, Li X et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* (London, England). 395 (10223): 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T et al. (2020). Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. *JAMA*. 324 (8): 801–804. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13445>.
- Koliaki C, Tentolouris A, Eleftheriadou I, Melidonis A, Dimitriadis G, Tentolouris N. (2020). Clinical management of diabetes mellitus in the era of COVID-19: practical issues, peculiarities and concerns. *J Clin Med*. 9 (7): 1–25. <https://doi.org/10.3390/jcm9072288>.
- Misra A, Ghosh A, Gupta R. (2021). Heterogeneity in presentation of hyperglycaemia during COVID-19 pandemic: A proposed classification. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 15 (1): 403–406. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.01.018>.
- Nassar M, Nso N, Baraka B, Alfishawy M, Mohamed M, Nyabera A, Sachmechi I. (2021). The association between COVID-19 and type 1 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 15 (1): 447–454. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.02.009>.
- Nielsen-Saines K, Li E, Olivera AM, Martin-Blais R, Bulut Y. (2021). Case Report: Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Diabetic Keto-Acidosis in a Child With COVID-19. *Frontiers in Pediatrics*. 9: 1–5. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.628810>.
- Okhotnikova OM, Ivanova TP, Oshlyanskaya OA, Ponochevna OV et al. (2020). Treatment protocol of coronavirus infection (COVID-19) in children with chronic somatic diseases. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 4(108): 18–32. [Охотнікова ОМ, Іванова ТП, Ошлянська ОА, Поночевна ОВ та інш. (2020). Клінічний протокол медичної допомоги дітям із коронавірусною інфекцією (COVID-19), яка перебігає на фоні хронічних соматичних захворювань. *Сучасна педіатрія. Україна*. 4(108): 18–32]. doi.org/10.15574/SP.2020.108.18.
- Soliman AT, Al-Amri M, Alleethy K, Alaaraj N, Hamed N, De Sanctis V. (2020). Newly-onset type 1 diabetes mellitus precipitated by COVID-19 in an 8-month-old infant. *Acta biomedical*. 91 (3): e2020046. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i3.10074>.
- Woodruff C, Campbell AP, Taylor ChA et al. (2022). Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatrics*. 149 (1): e2021053418. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-053418>.

Відомості про авторів:

Ткачук Роман Васильович — аспірант каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Пл. Театральна, 2; тел. (0372) 55-37-54. <https://orcid.org/0000-0002-6753-2365>.

Колоскова Олена Костянтинівна — д.мед.н, проф., зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Пл. Театральна, 2; тел. (0372) 55-37-54. <https://orcid.org/0000-0002-4402-8756>.

Гарас Микола Несторович — к.мед.н, доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Пл. Театральна, 2; тел. (0372) 55-37-54. <https://orcid.org/0000-0001-7304-2090>.

Білоус Тетяна Михайлівна — д.мед.н, проф. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Пл. Театральна, 2; тел. (0372) 55-37-54. <https://orcid.org/0000-0002-9469-401X>.

Романчук Леся Іванівна — асистентка каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Пл. Театральна, 2; тел. (0372) 55-37-54. <https://orcid.org/0000-0002-0676-3960>.

Стаття надійшла до редакції 12.07.2022 р., прийнята до друку 20.10.2022 р.

УДК 616.317.1-006.31-073.432.19-085.454.1-053.36

О.В. Богомолец¹, Д.С. Хапченкова², Р.В. Грищенко¹

Успішний досвід лікування інфантильної гемангіоми зони критичної локалізації місцевими β-блокаторами

¹Приватне підприємство «Інститут дерматокосметології доктора Богомолец», м. Київ, Україна

²Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 6(126): 92-96. doi 10.15574/SP.2022.126.92

For citation: Bogomolets OV, Khapchenkova DS, Hryshchenko RV. (2022). Successful experience of treatment of the infantile hemangioma of the critical localization zone with the local β-blockers.

Modern Pediatrics. Ukraine. 6(126): 92-96. doi 10.15574/SP.2022.126.92.

Інфантильна гемангіома (ІГ) є найпоширенішою доброякісною судинною пухлиною в немовлят та дітей першого року життя. У 12% дітей ІГ мають схильність до розвитку небезпечних ускладнень, розвиток яких залежить від зони локалізації пухлини, її розміру, швидкості росту та віку пацієнта. Ретельний збір анамнезу та фізикальне обстеження дають змогу верифікувати ІГ, розташовані в зонах критичної локалізації (фізіологічні отвори, шия, долони та стопи), де з найбільшою вірогідністю можуть розвинути ускладнення, та вчасно обрати правильний метод лікування. Труднощі можуть виникати в лікаря у виборі між призначенням місцевої або системної терапії β-блокаторами при розташуванні ІГ в зоні критичної локалізації.

Мета — висвітлити можливості та успішний досвід вибору між системним і місцевим лікуванням β-блокаторами ІГ в зоні критичної локалізації в дитини.

Клінічний випадок. Батьки хлопчика віком 2 місяці звернулися до клініки зі скаргами на появу яскраво-червоного новоутворення в ділянці верхньої губи дитини, що з'явилося за 6 днів після народження і мало тенденцію до активного збільшення та інфільтрації м'яких тканин. Після огляду дитини встановлено клінічний діагноз інфантильної гемангіоми в зоні критичної локалізації (в ділянці шкіри верхньої губи) у фазі проліферації. Проведення ультразвукової діагностики пухлини спеціальним датчиком для шкіри дало змогу встановити глибину інфільтрації. Враховуючи локалізацію пухлини поряд із життєво важливим отвором, швидкій ріст пухлини, ризик порушення грудного вигодовування у зв'язку з інфільтрацією пухлиною м'яких тканин та віком дитини, прийнято рішення про направлення дитини на дообстеження для виключення протипоказань до призначення системних β-блокаторів. На період проведення дообстеження призначено місцеве лікування маззю, що містить β-блокатор пропранолол. Однак протягом двох наступних тижнів застосування місцевих β-блокаторів відбулося припинення росту гемангіоми, ультразвукове дослідження зафіксувало припинення глибокої проліферації. Відповідно до отриманих результатів лікарем прийнято рішення про продовження лікування місцевими β-блокаторами без переходу на системне лікування. Восьмимісячний курс місцевого лікування β-блокаторами дав змогу досягнути повної стабілізації та подальшого регресу пухлини з відмінним косметичним ефектом.

Висновки. Інфантильні гемангіоми є небезпечними пухлинами в дітей першого року життя та потребують уважного спостереження та вчасного лікування. У статті наведено клінічний випадок ІГ критичної локалізації в хлопчика, якому відповідно до протоколів лікування рекомендовано призначення системних β-блокаторів. У зазначеному випадку застосування місцевих β-блокаторів сприяло відмінному терапевтичному та косметичному ефекту.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гемангіома, діти, лікування, місцеві β-блокатори.

Successful experience of treatment of the infantile hemangioma of the critical localization zone with the local β-blockers

O.V. Bogomolets¹, D.S. Khapchenkova², R.V. Hryshchenko¹

¹Dr. Bogomolets Institute of Dermatology and Cosmetology, Kyiv, Ukraine

²Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Infantile hemangioma (IH) is the most common benign vascular tumor in infants and children under one year of age. 12% of children with IH have a tendency to develop dangerous complications, the development of which depends on the area of tumor localization, its size, growth rate, and the patient's age. Careful history taking and physical examination make it possible to verify IH located in critical localization zones (physiological openings, neck, palms and feet) where complications are most likely to develop and to choose the correct method of treatment in a timely manner. Difficulties may arise for the doctor when choosing between the appointment of local or systemic therapy with β-blockers when the IH is located in the critical localization zone.

Purpose — to present possibilities and successful experience of choosing between systemic and local treatment IH with β-blockers in the critical localization zone in a child.

Clinical case. 2-month-old boy's parents came to the clinic with complaints about the appearance of a bright red neoplasm in the area of the upper lip in the child, which appeared 6 days after birth and had a tendency to active increase and infiltration of soft tissue. After examining, a clinical diagnosis was made: infantile hemangioma in the critical localization zone (in the area of the skin of the upper lip) in the proliferation phase. Ultrasound diagnosis of the tumor with a special skin sensor made it possible to establish the depth of infiltration. Taking into account the localization of the tumor next to the vital opening, the rapid growth of the tumor, the risk of breast-feeding disruption due to tumor infiltration of soft tissues and the child's age, a decision was made to refer the child for further examination to rule out contraindications to the appointment of systemic β-blockers. During the follow-up examination, local treatment with the β-blocker propranolol was prescribed. During the next two weeks of using local β-blockers, the growth of the hemangioma stopped, ultrasound recorded the cessation of deep proliferation. According to the obtained results, the doctor made a decision to continue treatment with local β-blockers without switching to systemic treatment. An 8-month course of treatment with local β-blockers made it possible to achieve complete stabilization and further regression of the tumor with an excellent cosmetic effect.

Conclusions. Infantile hemangiomas are dangerous tumors in children of the first year of life and require careful observation and timely treatment. The article presents a clinical case of a child with critical localization IH, who was prescribed systemic β -blockers according to treatment protocols. In this case, the treatment with local β -blockers made it possible to obtain an excellent therapeutic and cosmetic effect. The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: hemangioma, children, treatment, local β -blockers.

Вступ

Серед судинних пухлин інфантильні гемангіоми (ІГ) є найчастішими доброякісними пухлинами м'яких тканин і виявляються у 4–5% немовлят та дітей першого року життя [5,7,9,12].

Частота виникнення ІГ зростає серед передчасно народжених дітей, уражуючи 22–30% немовлят із масою тіла менше 1000 г. Дівчата, особливо європейської раси, також перебувають у зоні ризику виникнення ІГ, а співвідношення до чоловічої статі коливається в межах від 3:1 до 5:1 [4].

Найтипівішими місцями локалізації ІГ є голова та шия, проте ІГ можуть виникати будь-де на шкірі або внутрішніх органах. ІГ проявляються характерним ростом (і можливою інволюцією) після народження, тоді як судинні мальформації є повністю сформованими на момент народження і залишаються відносно стабільними в клінічному перебігу. Згідно із сучасною класифікацією судинних аномалій, запропонованою Міжнародним товариством із вивчення судинних аномалій (International Society for the Study of Vascular Anomalies – ISSVA), ІГ належать до доброякісних судинних пухлин, які включають вроджені, веретенноклітинні, епітеліоїдні, дольчасті капілярні гемангіоми [8,12,13].

За глибиною та конфігурацією ІГ поділяють так [7]: *поверхнева* ІГ – яскраво-червона, часто у вигляді бруківки або гальки, судинна папула або бляшка; *глибока* ІГ – синьо-фіолетова або кольору шкіри підшкірна папула або вузлик, що стискається; *комбінована* ІГ – містить поверхневий та глибокий компонент, часто має вигляд поверхневої ІГ, яка розташована над глибокою ІГ.

Залежно від поширеності ІГ поділяють так: *локальна* ІГ – солітарна, ізольована ІГ, зазвичай у вигляді папули, бляшки або вузлика. *Сегментарна* ІГ – та, що локалізується на значній або цілій частині тіла (верхня або нижня кінцівка, половина обличчя тощо) із чіткими межами. *Мультифокальна* ІГ – численні окремі локальні ІГ, які не займають певної ділянки тіла. *Невизначені* ІГ – ті, що не належать до жодної категорії, частково або повністю проліферують.

Поверхневі ІГ клінічно проявляються протягом перших кількох тижнів або місяців після народження, а глибокі ІГ потребують більше часу, щоб стати явними [3,11]. Доклінічними ознаками ІГ можуть бути слабка червона пляма, ділянка блідості шкіри внаслідок вазоспазму, гематомоподібні прояви або телеангіоектазії. Після латентного періоду, який може тривати протягом 1–3 тижнів, настає фаза проліферації. Швидка проліферація ІГ спостерігається впродовж перших місяців життя, а найбільш суттєвий її ріст – у період 2 тижнів – 6 місяців [1]. Після цього настає фаза стабілізації, з можливою інволюцією, яка зазвичай починається орієнтовно в межах першого року життя [10,15]. Зворотний розвиток ІГ характеризується зменшенням її випинання над рівнем шкіри, пом'якшенням і зміною кольору. У 90% дітей регресія ІГ завершується у віці до 4 років, натомість при глибокій ІГ вона повільніша і може тривати до 7–8 років. За відсутності будь-якого лікування в 70% дітей після регресії ІГ залишаються зміни шкіри у вигляді телеангіоектазій, надлишку фіброзно-жирової тканини та її дряблості внаслідок руйнування еластичних волокон [5,13,14].

До 12% дітей з ІГ схильні до розвитку ускладнень. Сегментарні, невизначені, великі та ІГ на обличчі, а також розташовані в ділянках критичної локалізації (фізіологічні отвори, шия, долоні та стопи) найбільш схильні до розвитку ускладнень (обструкція та функціональні порушення, виразкування, спотворення). Тип ускладнення залежить від локалізації та розміру гемангіоми, а також від віку дитини. При цьому сегментарні ІГ більш схильні до розвитку ускладнень (найчастіше виразкування) порівняно з локальними ІГ [6].

Ретельний збір анамнезу та фізикальне обстеження дають змогу встановити діагноз ІГ, насамперед поверхнево розташованих утворень. Ультрасонографія показана при глибоких, комбінованих і мультифокальних ІГ. У багатьох ді-



Рис. 1. Інфантильна гемангіома верхньої губи (первинний огляд)

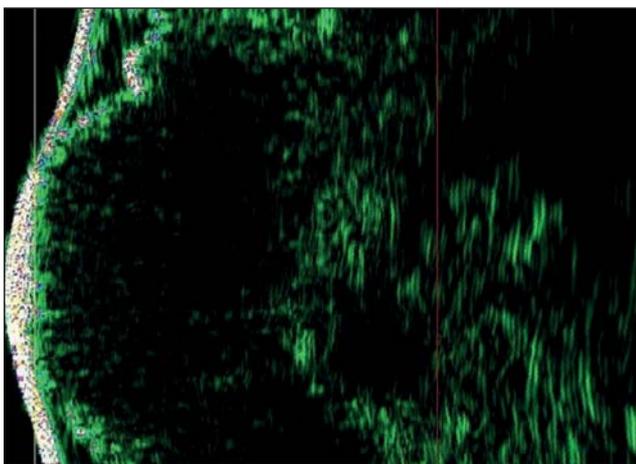


Рис. 2. Ультразвукове дослідження інфантильної гемангіоми (до початку лікування)

тей ІГ не можуть спонтанно регресувати, і більшість пухлин потребує лікування [2,7]. Клінічні керівництва з лікування ІГ рекомендують починати терапію упродовж першого місяця життя. Дослідження останніх років стосовно різних режимів і методів лікування ІГ, зокрема, пероральна, системна і місцева терапія, лазеротерапія та активне спостереження, впроваджені у практику лікування дітей з ІГ. Оскільки значна частина ІГ не може швидко регресувати, то показання до застосування різних методів лікування залежать від розмірів і локалізації ІГ, віку дитини, потенційного психосоціального впливу в майбутньому, а також від вибору батьків [5,10].

Мета дослідження — висвітлити можливості та успішний досвід вибору між системним і місцевим лікуванням β -блокаторами ІГ в зоні критичної локалізації в дитини.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

Пацієнт — дитина віком 2 місяці, чоловічої статі, батьки якої звернулися до клініки зі скаргами на появу яскраво-червоного новоутворення в ділянці верхньої губи дитини, яке активно збільшилося в розмірі. З *анамнезу життя* відомо, що дитина народилася від першої вагітності (перебіг вагітності — без особливостей), від перших нормальних пологів, з масою тіла 3100,0 г, довжиною при народженні 50 см, з оцінкою за шкалою Апгар 8–9 балів. Перебував на грудному вигодовуванні. Щеплення проведені відповідно до Календаря профілактичних щеплень в Україні. Алергологічний та спадковий анамнез не обтяжений. Контакт з інфекційними хворими виключений. З *анамнезу захворювання* відомо, що пляма рожевого кольору в дитини з'явилася за 6 днів після народження і протягом перших двох тижнів змінила колір на яскраво-червоний, збільшилася в об'ємі, мала тенденцію до активного збільшення та інфільтрації м'яких тканин, що і змусило батьків звернутися до лікаря.

Під час *об'єктивного обстеження* виявлено, що стан дитини задовільний. Дитина правильної статури, фізичний розвиток відповідає віковим показникам. Шкіра на неуражених ділянках звичайного кольору. У ділянці верхньої губи візуалізується гемангіома розміром 18×20 мм (рис. 1). Слизова оболонка ротової порожнини рожева, без елементів висипання. Носове дихання вільне. У легенях вислуховується пуерильне дихання, частота дихальних рухів — 16 за хвилину. 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. У клінічному аналізі крові та загальному аналізі сечі — без патологічних змін. За результатами *ультразвукового дослідження (УЗД)* ІГ спеціальним шкірним датчиком із частотою 22 МГц на апараті «DUB cutis» зафіксована глибина інвазії пухлини для подальшого спостереження та коригування лікування в динаміці (рис. 2), а за даними УЗД серця, органів черевної порожнини патологічні зміни не виявлені.

На підставі об'єктивного огляду встановлено діагноз інфантильної гемангіоми шкіри верхньої губи у фазі активної проліферації, критичної локалізації. Враховуючи локалізацію пухлини поряд із життєво важливим отвором, швидкій

ріст пухлини, ризик порушення грудного вигодовування у зв'язку з інфільтрацією пухлиною м'яких тканин і віком дитини, прийнято рішення про направлення дитини на дообстеження для виключення протипоказань до призначення системних β -блокаторів. На період проведення дообстеження призначено місцеве лікування маззю, що містить β -блокатор пропранолол, шляхом нанесення її на уражену ділянку тричі на добу. Однак протягом двох наступних тижнів застосування місцевих β -блокаторів відбулося припинення росту гемангіоми, за допомогою УЗД констатовано припинення глибокої проліферації. Відповідно до отриманих результатів лікарем прийнято рішення про продовження лікування місцевими β -блокаторами без переходу на системну терапію. Під час четвертого курсу застосування вищезазначеного лікування пляма мала рожевий колір, зменшилася за розміром, відбулося часткове висвітлення гемангіоми (рис. 3).

Контрольні огляди дитини проводилися кожні два тижні до віку 4 місяців, далі — один раз на місяць до повного розсмоктування пухлини. УЗД пухлини виконувалося один раз на два-три місяці. Восьмимісячний курс місцевого лікування β -блокаторами дав змогу досягнути повної стабілізації та подальшого регресу пухлини. На момент огляду через 8 місяців визначалося повне висвітлення гемангіоми (рис. 4), на шкірі на тлі лікування спостерігалось лущення шкіри, шкіра обличчя після курсу лікування залишилася без косметичних дефектів. На УЗД відмічалось зменшення інфільтрації та розміру пухлини, що допомагало коригувати лікування та оптимально обирати концентрацію мазі (рис. 5).

Обговорення та висновки

Інфантильні гемангіоми, незважаючи на простоту верифікації, потребують ретельного та регулярного спостереження з використанням УЗД пухлини спеціальним датчиком для шкіри. УЗД є безпечним та ефективним методом дослідження ІГ у немовлят і дітей першого року життя, дає змогу чітко визначити глибину ураження тканин у фазу проліферації ІГ та оцінити ефективність місцевого лікування в динаміці. Місцеві β -блокатори є ефективним та безпечним методом лікування ІГ у дітей та немовлят. Місцеві β -блокатори можна застосовувати в разі швидкопроліферуючих ІГ критичної локалізації.

Враховуючи поширеність вищеприписаної судинної пухлини, лікарям різних спеціальностей



Рис. 3. Ефект після тримісячного курсу лікування

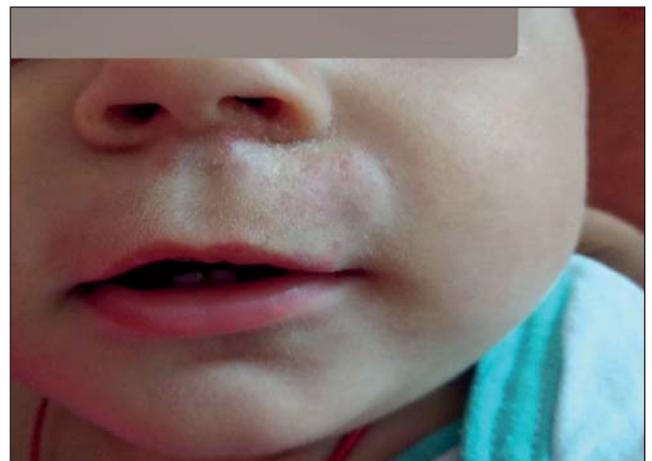


Рис. 4. Інфантильна гемангіома після восьмимісячного курсу лікування маззю, що містить β -блокатор пропранолол

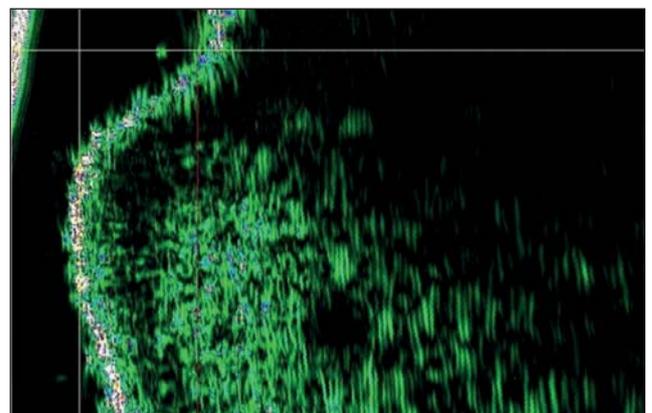


Рис. 5. Ультразвукове дослідження інфантильної гемангіоми після восьмимісячного курсу лікування (візуалізуються залишкові явища гемангіоми)

необхідно знати не тільки клінічний перебіг і можливість виникнення ускладнень інфантильних гемангіом, але й різноманітність методик лікування пухлини. Використання індивідуального підходу в кожному клінічному випадку сприятиме зростанню комплайенса та підвищенню якості життя пацієнтів у майбутньому.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bauland CG, Luning TH, Smit JM et al. (2011). Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg.* 127 (4): 1643–1648. doi: 10.1097/PRS.0b013e318208d2ac.
2. Chen ZY, Wang QN, Zhu YH et al. (2019). Progress in the treatment of infantile hemangioma. *Ann Transl Med.* 7 (22): 692. doi: 10.21037/atm.2019.10.47.
3. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ. (2015). Section on Dermatology, Section on Otolaryngology-Head and Neck Surgery, and Section on Plastic Surgery. Diagnosis and management of infantile hemangioma: executive summary. *Pediatrics.* 136 (4): 786–791. doi: 10.1542/peds.2015–2482.
4. Ding Y, Zhang JZ, Yu SR et al. (2020). Risk factors for infantile hemangioma: a meta-analysis. *World J Pediatr.* 16 (4): 377–384. doi: 10.1007/s12519-019-00327-2.
5. Gorbatiuk OM. (2019). Hemangiomas in infants: modern therapeutic tactic. *Neonatology, surgery and perinatal medicine.* IX; 2 (32): 67–72. [Горбатиук ОМ. (2019). Гемангіоми у немовлят: сучасна лікувальна тактика. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* IX; 2 (32): 67–72]. doi: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.10.
6. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E et al. (2006). Prospective study of infantile hemangomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics.* 118 (3): 882–887. doi: 10.1542/peds.2006-0413.
7. Harter N, Mancini AJ. (2019). Diagnosis and management of infantile hemangiomas in the neonate. *Pediatr Clin North Am.* 66 (2): 437–459. doi: 10.1016/j.pcl.2018.12.011.
8. International Society for the Study of Vascular Anomalies. (2014). ISSVA classification of vascular anomalies. Accessed: April 2015. URL: issva.org/classification.
9. Konoplytskyi DV. (2019). Minimally-invasive treatment of hemangioma for children. *Paediatric Surgery. Ukraine.* 1(62): 11–17. [Коноплицький ДВ. (2019). Малоінвазивне лікування гемангіом у дітей. *Хірургія дитячого віку.* 1(62): 11–17]. doi: 10.15574/PS.2019.62.11.
10. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ et al. (2019). Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics.* 143 (1): e20183475. doi: 10.1542/peds.2018-3475.
11. Leaute-Labreze C, Harper JL, Hoeger PH. (2017). Infantile haemangioma. *Lancet.* 390 (10089): 85–94. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00645-0.
12. Pereyaslov AA. (2019). Modern classification of hemangiomas. *Paediatric Surgery. Ukraine.* 2(63): 73–78. [Переяслов АА. (2019). Сучасна класифікація гемангіом. *Хірургія дитячого віку.* 2(63): 73–78]. doi: 10.15574/PS.2019.62.73.
13. Pereyaslov AA, Rybalchenko VF, Losev OO. (2020). Infantile hemangioma. *Paediatric Surgery. Ukraine.* 3 (68): 48–57. [Переяслов АА, Рибальченко ВФ, Лосев ОО. (2020). Інфантильна гемангіома. *Хірургія дитячого віку.* 3 (68): 49–57]. doi: 10.15574/PS.2020.68.49.
14. Rybalchenko V, Rusak P, Shevchuk D, Rybalchenko I, Konoplytsky D. (2020). Evolution of hemangioma's treatment strategy in children and the contribution of domestic scientists. *Paediatric Surgery. Ukraine.* 1(66):64–71. [Рибальченко ВФ, Русак ПС, Шевчук ДВ, Рибальченко ІГ, Коноплицький ДВ. (2020). Еволюція лікувальної стратегії гемангіом у дітей та внесок вітчизняних науковців. *Хірургія дитячого віку.* 1(66): 64–71]. doi: 10.15574/PS.2020.66.64.
15. Smith CJF, Friedlander SF, Guma M et al. (2017). Infantile hemangiomas: an updated review on risk factors, pathogenesis, and treatment. *Birth Defects Res.* 109 (11): 809–815. doi: 10.1002/bdr2.1023.

Відомості про авторів:

Богомолець Ольга Вадимівна — д.мед.н., проф., лікар-дерматолог. Приватне підприємство «Інститут дерматокосметології доктора Богомолець». Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 26/4Б.

Халченкова Дар'я Сергіївна — лікар-педіатр, дитячий кардіоревматолог, асистент каф. анатомії людини Донецького НМУ. Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27. <https://orcid.org/0000-0002-5965-9905>.

Грищенко Роман Вадимович — лікар-дерматолог, онколог, лікар ультразвукової діагностики. Приватне підприємство «Інститут дерматокосметології доктора Богомолець». Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 26/4Б.

Стаття надійшла до редакції 01.08.2022 р., прийнята до друку 20.10.2022 р.

УДК 61.616-005.1

**С.Ю. Романенко¹, К.В. Вільчевська²,
І.О. Бахчиванджи², Ю.В. Мартиненко²****Рідкісні порушення згортання крові**¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Центр патології гемостазу НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 6(126): 97-100. doi 10.15574/SP.2022.126.97

For citation: Romanenko SYu, Vilchevska KV, Bakhchivandzhi IO, Martinenko YuV. (2022). A rare disorder of blood coagulation. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(126): 97-100. doi 10.15574/SP.2022.126.97.

Проблема порушення гемостазу залишається на сьогодні досі актуальною. Клініцисти часто забувають про рідкісні порушення згортання крові, які викликають кровотечі, загрозливши життя пацієнтів.

Рідкісні порушення згортання крові — генетично обумовлена група коагулопатій, викликаних дефіцитом плазмових білків, що беруть участь у гемостазі, а також дефіцитами фібриногену, протромбіну, фактора V згортання крові (FV), факторів згортання крові V та VIII (FV+FVIII), фактора згортання крові VII (FVII), фактора згортання крові X (FX), фактора згортання крові XI (FXI), фактора згортання крові XII (FXII), фактора згортання крові XIII (FXIII), які клінічно проявляються кровотечами. Кількість фактора зумовлює не тільки характер кровотеч, але й їхню тяжкість, а також прогноз захворювання. У таких пацієнтів має значення загальний гемостатичний баланс, оскільки важливими залишаються як рівень кожного фактора згортання крові, так і загальний контроль гемостазу, що допоможе визначити ризик кровотеч.

Мета — привернути увагу лікарів різних спеціальностей до проблематики клінічних проявів рідкісних спадкових коагуляційних порушень, що можуть супроводжуватися кровотечами, загрозовими здоров'ю та життю пацієнтів.

Клінічний випадок. Наведено клінічний випадок, який ілюструє перебіг рідкісного порушення згортання крові в дитині з однієї сім'ї, де проведений складний діагностичний пошук лікарями різних спеціальностей для встановлення остаточного діагнозу.

Висновок. Рідкісні порушення згортання крові — патологія, яка нечасто зустрічається в популяції, однак клінічні симптоми можуть мати негативні наслідки для здоров'я і життя пацієнта. Діти з різними проявами геморагічного синдрому потребують ретельного діагностичного обстеження в спеціалізованих лабораторіях. Лікарі суміжних спеціальностей мають здійснювати пошук імовірного рідкісного дефіцитного фактора згортання крові при ранніх і пізніх ускладненнях у післяопераційному періоді або після медичних маніпуляцій. Необхідно пам'ятати про спадковий генез цієї патології та обстежувати всіх членів сім'ї.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: фактор згортання крові, рідкісні коагулопатії, гомозиготи, геморагічний синдром, кровотечі.

A rare disorder of blood coagulation**S. Yu. Romanenko¹, K. V. Vilchevska², I. O. Bakhchivandzhi², Yu. V. Martinenko²**¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²Centre of hemostasis pathology of the Okhmatdyt National Health Service of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

The problem of impaired hemostasis remains relevant even today. Rare bleeding disorders that cause life-threatening bleeding in patient are often overlooked by clinicians.

Rare blood coagulation disorders are a genetically determined group of coagulopathies caused by a deficiency of blood plasma proteins involved in hemostasis, as well as a deficiency of fibrinogen, prothrombin, blood coagulation factor V (FV), blood coagulation factors V and VIII (FV+FVIII), blood coagulation factor VII (FVII), blood coagulation factor X (FX), blood coagulation factor XI (FXI), blood coagulation factor XII (FXII), blood coagulation factor XIII (FXIII), which are clinically are manifested by bleeding. The amount of the factor determines not only the nature of bleeding, but also their severity and prognosis for the disease.

In such patients, the general hemostatic balance is important, since the level of each blood coagulation factor and the general control of hemostasis, which can determine the risk of bleeding, remain important.

Purpose — to draw the attention of doctors of various specialties to the problem of clinical manifestations of rare hereditary disorders of blood coagulation, which can be accompanied by bleeding that poses a threat to the health and life of patient.

Clinical case. A clinical case is presented that illustrates the course of a rare blood coagulation disorder in children from one family, where a comprehensive diagnostic search was conducted by doctors of various specialties to establish a final diagnosis.

Conclusions. Rare blood coagulation disorders are a pathology that is not often found in the population, but clinical symptoms can have negative consequences for a person's health and life. Children with various manifestations of hemorrhagic syndrome need a thorough diagnostic examination in specialized laboratories. Physicians of related specialties should look for a possible rare deficiency of the coagulation factor in early and late complications in the postoperative period or after medical manipulations. It is necessary to remember the hereditary genesis of this pathology and examine all family members.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: blood coagulation factor, rare coagulopathy, homozygotes, hemorrhagic syndrome, bleeding.

Вступ

Проблема порушення гемостазу залишається досить актуальною на сьогодні. Зазвичай, якщо в дитини виникає кровотеча, то виключають найпоширеніші коагулопатії — гемофілію та хворобу Віллебранда. Однак надмірні кровотечі, крім гемофілії, можуть спостерігатися в людей гомозиготних за рецесивною генною мутацією [6].

На жаль, клініцисти не завжди пам'ятають про рідкісні порушення згортання крові (РПЗК). До цієї групи захворювань належать коагулопатії, викликані дефіцитом плазмових білків, що беруть участь у гемостазі [3,8], а також спричинені дефіцитом фібриногену, протромбіну, фактора V згортання крові (FV), факторів згортання крові V та VIII (FV+FVIII), фактора згортання крові VII (FVII), фактора згортання крові X (FX), фактора згортання крові XI (FXI),

фактора згортання крові XII (FXII), фактора згортання крові XIII (FXIII) [3]. Це призводить до порушень формування фібрину, який становить основу тромбу при згортанні крові [3].

Гемофілія та хвороба Віллебранда займають 92–95% спадкових коагулопатій, дефіцит FXI становить 1–2%, а дефіцит FVIII та FV – 0,5–1%. Усі інші форми входять до групи вкрай рідкісних коагулопатій [3,8]. За іншими джерелами, РПЗК становлять 3–5% усіх спадкових дефіцитів згортання крові [3,7].

Враховуючи, що РПЗК зустрічаються досить рідко (з частотою 1 на 500 000 і навіть 1 на 2 000 000 населення), у всьому світі не проводилися рандомізовані клінічні дослідження у зв'язку з малою вибіркою [4,8]. В Україні станом на 2020 р., за даними Всесвітньої федерації гемофілії, 44 134 693 особи в популяції 350–400 000 людей живуть із гемофілією. Щороку зростає кількість хворих, які страждають на РПЗК крові, однак достовірної статистики на сьогодні немає [8].

У клінічній картині цих станів перше місце посідають кровотечі. Геморагічний синдром при РПЗК має певні особливості залежно від того, який фактор дефіцитний [8].

Цікавим залишається той факт, що немає послідовної кореляції між кількістю дефіцитного фактора в крові та загальною тяжкістю кровотечі [3], який може визначити ризик кровотечі [2].

Існує три форми тяжкості РПЗК залежно від активності FII, FVII, FX, FXIII, який можна визначити лабораторним методом [3,8]. Тяжка форма зустрічається при концентрації фактора в крові менше 10%, захворювання передбачає наявність тяжких спонтанних кровотеч, крововиливу в органи, що загрожує життю пацієнта, тривалі післяопераційні та посттравматичні кровотечі. Середній ступінь захворювання асоційований з виникненням легких або помірних спонтанних або посттравматичних кровотеч спостерігається при концентрації фактора від 10% до 20–40%. Легкий ступінь захворювання зазвичай перебігає безсимптомно, і приводом для подальшого діагностичного пошуку може бути випадкове виявлення збільшення протромбінового часу в пацієнта. Частіше такий ступінь відмічається за концентрації фактора в крові понад 20–40%. Взагалі концентрація усіх факторів крові у здорової людини становить 50–200% [3].

Причинами розвитку РПЗК є рецесивне успадкування нуклеотидних змін у генах кодуєчих коагуляційних факторів або в генах білків, необхідних для посттрансляційних мо-

дифікацій таких факторів. Рецесивні генетичні порушення виникають у тому разі, якщо дитина успадковує той самий дефектний ген від кожного з батьків [3]. Більшість РПЗК є рідкісними аутосомно-рецесивними станами, що мають клінічний прояв тільки в людей, гомозиготних за рецесивною генною мутацією [3]. РПЗК найчастіше зустрічаються в етнічних групах, у яких прийняті кровноспоріднені шлюби і спостерігається висока ймовірність гомозиготного носія дефектного гена [3,8]. Проте за деякими факторами відзначається набутий дефіцит, що зустрічається частіше за спадкову форму. До таких, наприклад, належить FVII. Причинами набутого дефіциту можуть бути тяжкі захворювання печінки, перенесений сепсис, дефіцит вітаміну К і постійне застосування деяких лікарських засобів, наприклад варфарину [3].

У центрі патології гемостазу НДСЛ «ОХМАТДИТ» також бувають пацієнти, у яких діагностують рідкісні порушення згортання крові.

У вищезазначеному центрі за період 2017–2022 рр. діагностовано 21 випадок рідкісних дефіцитних факторів згортання крові. Ця патологія частіше зустрічалася серед дівчат – 13 дівчаток і 8 хлопчиків. Діти за віком на момент встановлення діагнозу розподілилися так: до 3 років – 5 дітей; від 3 до 7 років – 5 дітей; від 7 до 13 років – 7 дітей; від 13 до 18 років – 4 дитини. Усім дітям проводилося комплексне клініко-лабораторне обстеження з оцінкою загального аналізу крові, підрахунком тромбоцитів і визначенням їх агрегаційної здатності за допомогою АДФ та ристоцитину, а також з оцінкою коагулограми та визначенням інших факторів згортання крові.

Переважну більшість (19 дітей) становив дефіцит FVII – 90,4%. Серед цих дітей тяжкий ступінь захворювання (FVII <10%) спостерігався у 12 (63,1%) дітей; в інших 5 (26,3%) дітей відмічався легкий ступінь захворювання. У клінічній картині цих дітей у дівчат превалювали скарги на рясні та затяжні менорагії, поява спонтанних гематом. Серед хлопчиків переважали скарги на рясні носові кровотечі та спонтанні гематоми. 19% дітей не мали взагалі скарг і обстежувалися планово, оскільки в брата або сестри був виявлений дефіцит FVII різного ступеня.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Мета дослідження – привернути увагу лікарів-клініцистів до проблематики клінічних

проявів рідкісних спадкових коагулопатій для запобігання ускладнень у вигляді кровотеч, загрозливих здоров'ю та життю пацієнтів.

Клінічний випадок

Хлопчик Т., віком 12 років, який спостерігається в центрі патології гемостазу НДСЛ «ОХМАТДИТ» з 2017 р. зі скаргами на виражений шкірно-геморагічний синдром у вигляді гематом на нижніх і верхніх кінцівках. Батьки звернулися у 2017 р. для обстеження дитини. Скарги на кровоточивість спостерігалися від народження у вигляді кровотечі з пупкового залишку, з приводу чого дитину прооперовано. У віці 3 роки хлопчик прикусив язик, кровотеча тривала до однієї доби. Батьки по медичну допомогу не зверталися. Протягом усього періоду життя в дитини постійно з'являлися гематоми по тілу. У вересні 2016 року (дитині було майже 6 років) хлопчик знову прикусив язик, кровотеча тривала до двох діб. Батьки звернулися по медичну допомогу за місцем проживання. Хлопчик отримувач інфузійну терапію, амінокапронову, транексамову кислоту, дицинон. За місяць потому під час зміни зубів виникла кровотеча з ясен, яку зупиняли в стаціонарі за місцем проживання.

У центрі патології гемостазу дитині зроблено усі клініко-лабораторні аналізи, які могли підтвердити діагноз коагулопатії: гемофілія та хвороба Віллебранда.

Показники коагулограми, концентрація факторів VII, VIII, IX, фактора Віллебранда відповідали віковим нормам. Зразок крові відправлено до Німеччини для визначення факторів, які не можна було визначити в референс-лабораторії НДСЛ «ОХМАТДИТ». Отриманий результат FXIII становив 8% (норма – 50–200%).

У хлопчика є старша *сестра К.*, віком 14 років, яка в 2016 р. проходила обстеження та лікування у відділенні пластичної та реконструктивної мікрохірургії зі скаргами на пухлиноподібне утворення верхньої третини правого стегна. Дівчинка також мала кровотечу з пупкового залишку за два тижні після народження. Виконали ушивання. У подальшому, коли вона почала ходити, батьки неодноразово помічали гематоми в різних місцях після травматизації або самостійно. Декілька разів були спонтанні носові кровотечі. Дитину неодноразово обстежували гематологи, однак змін у коагулограмі та клініко-лабораторних аналізах не виявили.

Діти – кровні родичі, народжені від одних батьків. У матері вагітності – без патології,

фізіологічні пологи, ускладнень у пологах та післяпологовому періоді не було. Діти росли і розвивалися відповідно до віку.

У 2016 р. дівчинку прооперували з приводу видалення між'язової гематоми у верхній третині стегна. Перед операцією дитині виконали такі аналізи. Коагулограма: активований частковий тромбoplastиновий час – 33,8 с; протромбіновий час – 15,5 с; тромбіновий час – 13,7 с, фібриноген – 3,3 г/л; а також фактори згортання крові: vW:Rco – 60%; FII – 108%; FV – 103%; FVII – 89,5%; FVIII-108%; FIX – 81,2%; FX – 95%; ATIII – 110,6%; рівні антикоагулянтів: протеїн С – 84,4%; протеїн S – 86%; визначення агрегації тромбоцитів з АДФ та ристоцетином – у нормі. Операція пройшла успішно. Однак на другу добу після операції з'явилися великі гематоми в місці прилеглих тканин, післяопераційної рани та в ділянці зовнішніх статевих органів. Післяопераційна пов'язка наскрізь просякла геморагічним вмістом. Лікували гемостатичними препаратами, однак стан дівчинки погіршився, розвинулася постгеморагічна анемія з гемоглобіном 60 г/л, з приводу чого дитині виконали переливання еритроцитарної маси. Також неодноразово проводили переливання свіжозамороженої плазми, після чого стан дитини поліпшився, а рана загоїлася первинним натягом.

Два місяці потому дитину обстежили в лабораторії м. Берліна: FXII – 83%, FXIII – нижче 4%.

Наразі діти з цієї сім'ї при масивних кровотечах отримують свіжозаморожену плазму та гемостатичні препарати. Стан дітей задовільний.

Обговорення

Фактор VII (FVII) – проконвертин, є вітамін К-залежним фактором, утворюється в гепатоцитах. Його середня концентрація у крові становить 0,03 мкмоль/мл. Це – α -глобулін, профермент (протеаза), який разом з FIII і Ca^{2+} активує FX по зовнішньому шляху згортання крові. Також у комплексі з тканинним фактором FVIIa активує FX і FIX тромбін, що беруть участь у генерації тромбіну. Спадковий дефіцит фактора передається аутосомно-рецесивним шляхом успадкування. Викликається мутаціями гена F7, розташованого на хромосомі 13 [4,6]. Дефіцит FVII є найчастішим розладом коагуляції і становить приблизно третину всіх РПЗК [8].

Клінічно запідозрювати дефіцит FVII слід при рецидивних кровотечах і крововиливах, які виникають спонтанно або внаслідок травми. Найчастіше це — слизові кровотечі: носові, ясенові, мелена або гематохезія, гематурія, рясні та тривалі менструальні кровотечі, спонтанні гематоми м'яких тканин різної локалізації і, як правило, непропорційні травми [3]. У деяких пацієнтів зовнішні симптоми кровотечі можуть бути відсутніми, помірними або потенційно тяжким, іноді — небезпечними для життя, які дають ускладнення вже в дитинстві [7]. Кровотечі в центральній нервовій системі та гемартроз, за даними літератури, спостерігаються в 16–18% хворих [1].

Клінічну настороженість слід мати лікарю, якщо він відзначає в новонародженій дитини аномальну кровотечу з кукси пуповини.

Фактор FXIII — фібрин-стабілізуючий фактор, що утворюється в гепатоцитах і тромбоцитах. Його середня концентрація у крові становить 0,1 мкмоль/мл. Це — β -глобулін, профермент (трансглютамідаза). Цей профермент зшиває α і γ ланцюги фібрину, що призводить до більш сильного згустку з більшою стійкістю до фібринолізу [4] FXIII-A синтезується в клітинах кісткового мозку, а FXIII-B — у гепатоцитах. Спадковий дефіцит фактора передається аутосомно-рецесивним шляхом успадкування. Викликається мутаціями гена FXIII, розташованого на хромосомах 6 та 1. Поширеність дефіциту FXIII серед населення становить 1 на 2000000 населення [1].

Клінічні прояви в більшості випадків пов'язані з генетичним варіантом FXIII-A і прояв-

ляються затримкою загоєння ран, надмірними кровотечами під час інвазивних процедур, гематомами в м'які тканини, спонтанними кровотечами в центральній нервовій системі і гемартрозами. Ранньою ознакою такого дефіциту можуть бути ранні кровотечі з пуповини і кефалогематоми, що тривало зберігаються в неонатальному періоді [1].

Висновки

На сьогодні лікарі не виявляють достатньої настороженості щодо рідкісних факторів системи згортання крові саме через низьку частоту цих факторів. Однак слід пам'ятати, що без визначення вмісту фактора згортання крові надзвичайно складно поставити правильний діагноз; а це, своєю чергою, може спричинити небажані ускладнення, які можуть загрожувати життю пацієнта.

Якщо в практиці лікаря зустрічаються хворі з геморагічними проявами у вигляді частих кровотеч зі слизових оболонок, спонтанних крововиливів у м'які тканини, гемартрозів, рясних менорагій, які призводять до тяжкої постгеморагічної анемії з переливанням крові, то такі хворі обов'язково потребують спеціалізованого обстеження на визначення вмісту факторів згортання крові.

Інформація про клінічні випадки має мотивувати лікарів до діагностичного пошуку в складних ситуаціях за наявності в пацієнта геморагічного синдрому.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. European Haemophilia consortium. (2014). Extremely Rare Bleeding Disorders. URL: <https://www.ehc.eu/bleeding-disorders/rare-bleeding-disorders/>.
2. Franchini M, Marano G, Pupella S. (2018, Sep). Rare congenital bleeding disorders. *Annals of Translational Medicine*. 6: 17.
3. Hartung H. (2018). Pediatric Factor VII Deficiency. Accessed March 5. URL: <https://rarediseases.org/rare-diseases/factor-vii-deficiency/>.
4. ICH GCP. (2019). Cross-section study on prevalence of coagulation factors deficiency in Assiut University Children Hospital. URL: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT03273998>.
5. Mahmood R, Mahmood A, Khan M et al. (2020). Rare bleeding disorders: spectrum of disease and clinical manifestations in the Pakistani population. *Blood Res*. 55 (3): 146–150.
6. Menegatti M, Pegvandi F. (2019). Treatment of rare factor deficiencies than hemophilia. *Blood*. 133 (5): 415–424.
7. Moake JL, Baylor College of Medicine. (2021). Uncommon Hereditary Coagulation Disorders. URL: <https://www.msdsmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/coagulation-disorders/uncommon-hereditary-coagulation-disorders>.
8. World Federation of Hemophilia. (2009). What are rare clotting factor deficiencies? URL: <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1337.pdf>.

Відомості про авторів:

Романенко Світлана Юрївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №4 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Л. Толстого 10. <https://orcid.org/0000-0003-3518-8528>.

Вільчевська Катерина Вікторівна — к.мед.н., доц., зав. Центру патології гемостазу НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України. Адреса: м. Київ, вул. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0002-1379-0852>.

Бахчиванджи Ірина Олександрівна — лікар гематолог Центру патології гемостазу НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України. Адреса: м. Київ, вул. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0002-8391-7257>.

Мартиненко Юлія Володимирівна — лікар — педіатр Центру патології гемостазу НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України. Адреса: м. Київ, вул. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0002-4634-7320>.

Стаття надійшла до редакції 12.08.2022 р., прийнята до друку 20.10.2022 р.

УДК 616-056.3-053.2:577.161.2

Ю.В. Марушко, С.І. Єсіпова, Т.В. Гищак, Н.С. Бойко

Забезпеченість вітаміном D та вплив його дефіциту на перебіг алергічних захворювань у дітей

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 6(126): 101-108. doi 10.15574/SP.2022.126.101

For citation: Marushko YuV, Yesipova SI, Hyshchak TV, Boyko NS. (2022). Vitamin D sufficiency and the effect of its deficiency on the course of allergic diseases in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(126): 101-108. doi 10.15574/SP.2022.126.101.

Поширеність алергічної патології значно зростає як у дорослих, так і в дітей, водночас із цим проблема дефіциту вітаміну D залишається досі актуальною. Слід зауважити, що в роботах останніх років виявлено тісний зв'язок між дефіцитом вітаміну D і розвитком алергічних захворювань у дітей. Окрім ролі в метаболізмі кісток і кальцію, недавні спостереження показали його можливу роль як імуномодулятора при алергічних захворюваннях. Це пов'язано з наявністю рецепторів вітаміну D в більшості клітин людського організму. Однією з найважливіших функцій вітаміну D є модулювання реакції імунної системи, як вродженої, так і адаптивної. Наразі немає єдиної думки про можливі механізми участі вітаміну D в патогенезі алергії. Вважається, що роль вітаміну D в патогенезі алергічних захворювань зумовлена його регулюючою дією на імунну систему, участю в протимікробному захисті та забезпеченні бар'єрної функції шкіри та слизових. У зв'язку з цим значну увагу приділяють вивченню ролі вітаміну D в розвитку та перебігу алергічних захворювань у дітей.

Мета — узагальнити дані наукових публікацій щодо біологічної ролі вітаміну D і впливу його дефіциту на перебіг алергічних захворювань у дітей.

Результати та висновки. У більшості наукових досліджень встановлено несприятливий вплив дефіциту вітаміну D на алергічний процес. Виявлено недостатній рівень 25(OH)D у сироватці крові у дітей з астмою, алергічним ринітом, atopічним дерматитом і харчовою алергією. Рядом авторів виявлено зв'язок між статусом вітаміну D та ризиком розвитку і загострення або показниками тяжкого перебігу алергічного захворювання. Водночас іншими дослідниками заперечено такий зв'язок. Незважаючи на суперечливість даних літератури, можна зазначити вагому роль вітаміну D у розвитку і перебігу алергічних захворювань у дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вітамін D, діти, дефіцит, алергічні захворювання.

Vitamin D sufficiency and the effect of its deficiency on the course of allergic diseases in children

Yu. V. Marushko, S. I. Yesipova, T. V. Hyshchak, N. S. Boyko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The prevalence of allergic pathology is increasing significantly in both adults and children, and at the same time, the problem of vitamin D deficiency remains relevant. Recent studies have revealed a close connection between vitamin D deficiency and the development of allergic diseases in children. In addition to its role in bone and calcium metabolism, recent observations have shown its possible role as an immunomodulator in allergic diseases. This is due to the presence of vitamin D receptors in most cells of the human body. One of the most important functions of vitamin D is to modulate the response of the immune system, both innate and adaptive. Currently, there is no consensus on the possible mechanisms of vitamin D involvement in the pathogenesis of allergies. It is believed that the role of vitamin D in the pathogenesis of allergic diseases is due to its regulatory effect on the immune system, participation in antimicrobial protection and ensuring the barrier function of the skin and mucous membranes. In this regard, considerable attention is paid to the study of the role of vitamin D in the development and course of allergic diseases in children.

The purpose — to summarize the literature data on the biological role of vitamin D and the impact of its deficiency on the course of allergic diseases in children.

Results and conclusions. In most scientific studies, the adverse effect of vitamin D deficiency on the allergic process has been established — an insufficient level of 25(OH)D in blood serum was found in children with asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergies. Also, a number of authors found a connection between the status of vitamin D and the risk of development and exacerbation of an allergic disease or indicators of a severe course. Although other researchers deny such relationship. Despite the inconsistencies in the literature, it is possible to note the important role of vitamin D in the development and course of allergic diseases in children.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: vitamin D, children, deficiency, allergic diseases.

На сьогодні значно зростає рівень поширеності алергічної патології як у дорослих, так і в дітей, у зв'язку з чим Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнала алергію хворобою XXI століття [24,79]. Лише за останні три десятиліття її частота зросла у вісім разів, однак фахівці вважають, що рівень захворюваності на алергію ще не досяг свого піку. За даними офіційної статистики, близько 50% жителів країн Європи мають симптоми алергії, серед них 30% дітей

[17,59]. Найбільш поширеними алергічними захворюваннями є бронхіальна астма (БА), алергічний риніт (АР) та atopічний дерматит (АД) [50,51,71]. Зростання частоти алергії пояснюються генетичними, імунними, екологічними та багатьма іншими факторами [17,24,71].

Водночас із цим проблема дефіциту вітаміну D не припиняє привертати увагу дослідників. Його недостатність відмічається в 50% населення світу та, за даними ВООЗ, має характер пандемії [32,48,49].

Слід зазначити, що в роботах останніх років виявлено тісний зв'язок між дефіцитом вітаміну D і розвитком алергічних захворювань у дітей [3,9,15,16,19]. Збільшилася кількість наукових робіт, присвячених впливу вітаміну D на формування, особливості перебігу та можливості профілактики алергічної патології [22,26,29,36,41,60].

Мета дослідження — узагальнити дані літератури щодо забезпеченості вітаміном D та впливу його дефіциту на перебіг алергічних захворювань у дітей.

Широко відома традиційна роль вітаміну D в гомеостазі та метаболізмі кальцію, натомість останніми роками накопичуються дані про його участь у модуляції запалення та імунної відповіді. Практично всі клітини імунної системи (Т- та В-лімфоцити, нейтрофіли, макрофаги, дендритні клітини) експресують рецептори до вітаміну D та ферменту 1- α -гідроксилази [47,53]. У зв'язку з цим недостатність вітаміну D може бути причиною зміни імунної відповіді та ініціювати патологію імунної системи, а це відіграє ключову роль у розвитку алергії.

Однією з найважливіших функцій вітаміну D є модулювання вродженої та адаптивної відповіді імунної системи, що впливає на розвиток і перебіг алергічних захворювань [31,52]. У системі вродженого імунітету вітамін D поліпшує антимікробний захист у цілому — індукує ендогенну експресію протимікробного пептиду кателіцидину в шкірі, моноцитах і легенях [25,65], стимулює аутофагію в макрофагах людини, знижує експресію Toll-подібних рецепторів (TLR) у моноцитах і пригнічує опосередковане цими рецепторами запалення [63].

Участь в адаптивному імунітеті відбувається завдяки впливу на функції клітин Th₁ і Th₂, зниженню експресії імунних рецепторів на дендритних клітинах [21], гальмуванню секреції прозапальних цитокінів [33,57] та проліферації Т-клітин [5]. Зокрема відомо, що вітамін D активує продукцію IL-10 і знижує секрецію IL-2 регуляторними Т-клітинами (Treg), чим забезпечує стан гіпорективності [33,7]. Також він інгібує функцію В-лімфоцитів і модулює гуморальну імунну відповідь, що призводить до зниження секреції IgE [28].

У дослідженнях *in vitro* під впливом вітаміну 1,25(OH)₂D на Т-клітини CD4 людини доведено їх перетворення на Treg-клітини, що секретують IL-10; водночас відбувається гальмування

продукції IgE В-клітинами з продукцією проти-запальних і толерогенних цитокінів [75,12].

Отже, вітамін D зумовлює нормалізацію імунної відповіді, знижує синтез ряду прозапальних і підвищує активність протизапальних цитокінів, що має важливе протективне значення при шкірних і респіраторних формах алергії.

Значна кількість наукових праць свідчить про зв'язок дефіциту вітаміну D з atopією в дітей [81,43]. З іншого боку, існує думка, що ставить під сумнів цей зв'язок [72] і пояснюється авторами відсутністю встановлених даних про оптимальні рівні вітаміну D в сироватці крові дітей [76].

Вивчення поширеності алергії в різних регіонах світу показує, що такі географічні фактори, як географічна широта й тривалість сонячної інсоляції, впливають на захворюваність на БА [58,22]. Оскільки від ступеня ультрафіолетового опромінення шкірних покривів безпосередньо залежить синтез вітаміну D в організмі людини, можна припустити, що дефіцит цього вітаміну здатний впливати на розвиток алергічних респіраторних захворювань.

Z. Aryan та співавт. [3] проведено систематичний огляд та метааналіз статусу вітаміну D та AP. Виявлено, що в дітей з рівнем 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) понад 30 нг/мл імовірність розвитку AP є нижчою.

Проте дані щодо зв'язку рівня вітаміну D з тяжкістю перебігу AP суперечливі. Так, в одному з досліджень показано значний зворотний зв'язок між рівнем вітаміну D і тяжкістю перебігу AP [62]. Однак в інших дослідженнях [9,15] не виявлено кореляції між рівнем вітаміну D у сироватці крові та тяжкістю AP, хоча рівень цього вітаміну в дітей з AP був достовірно нижчим, ніж у здорових дітей.

Роль вітаміну D у розвитку та лікуванні БА залишається активною областю досліджень. Висловлено припущення, що дефіцит вітаміну D спричиняє збільшення захворюваності на БА. Механістичні дослідження на тваринних моделях і дослідження людини *in vitro* показали, що вітамін D бере участь у розвитку та дозріванні легень плода, а також у функціонуванні імунних клітин [34,60]. Оскільки БА починається в ранньому віці, передбачається, що рівень вітаміну D в матері може відігравати роль у розвитку БА та алергії в дитини.

У метааналізі, проведеному S. Shen та співавт. [69], виявлено зв'язок між антенатальними концентраціями 25(OH)D у матері та розвитком

БА в дитини. У цьому ж дослідженні встановлено статистично значущий зворотний зв'язок між споживанням вітаміну D жінками під час вагітності та розвитком БА в дитини через три роки після народження. Водночас у метааналізі Feng et al. [20] повідомлено про відсутність достовірних зв'язків між рівнем 25(OH)D в крові матері та розвитком астми в дитини і наявність достовірного зв'язку між рівнем 25(OH)D пуповинної крові та розвитком хрипів у дитини ($p < 0,001$).

Ряд наукових досліджень присвячено вивченню поширеності БА в дітей та залежності загострень захворювання від дефіциту вітаміну D [19,39,74]. Так, у дослідженні Veena Anand (2021) показано значний рівень поширеності дефіциту вітаміну D серед дітей з БА, однак рівні вітаміну D не завжди пов'язані з ступенем контролю БА [74]. N. Esfandiari та співавт. (2016) доведено, що наявність БА пов'язана зі зниженим рівнем вітаміну D (OR=1,068, 95% CI: 1,027–1,110; $p=0,001$). У групах з БА і без неї поширеність дефіциту вітаміну D становила 73,6% і 49,1%. При цьому нормальний рівень вітаміну D виявлено у 7,5% і 32,1% ($p=0,005$) дітей відповідно. Ризик розвитку БА в дітей з дефіцитом вітаміну D був у 6,3 раза вищим, ніж у дітей з нормальним рівнем вітаміну D. Водночас авторами не виявлено зв'язків між рівнем вітаміну D і тяжкістю перебігу БА [19].

Вченими зі США та Перу вивчено асоціації між дефіцитом вітаміну D і поширеністю БА в когорті дітей та підлітків віком від 9 до 19 років, які проживають у Перу [61]. Виявлено зворотну залежність між ризиками розвитку БА та рівнями сироваткового 25(OH)D при його концентрації менше 27,5 нг/мл і відсутність взаємозв'язку між цими ж показниками при концентрації останнього більше 27,5 нг/мл. У загальній популяції дослідження зниження концентрації сироваткового 25(OH)D на 10 нг/мл не було значною мірою пов'язане з відносним ризиком розвитку БА. Однак при дефіциті вітаміну D (<20 нг/мл) таке зменшення виявилось пов'язаним з 1,6-кратним збільшенням ризиків розвитку БА.

До метааналізу 2017 року включено 23 дослідження за участю 13160 дітей віком до 18 років. У 5 дослідженнях середні рівні 25(OH)D у дітей із БА виявилися значно нижчими порівняно з дітьми без неї. В інших 5 дослідженнях середні рівні 25(OH)D не відрізнялися залежно від наявності БА в дитини. Загалом

дефіцит вітаміну D спостерігався у 28,5% дітей з БА, ще у 26,7% дітей з БА відмічалася недостатність цього вітаміну. У 10 дослідженнях середні рівні 25(OH)D були значно нижчими в дітей з БА порівняно з дітьми без неї. Інші автори заперечують залежність ризику виникнення нападів БА в дітей від рівня вітаміну D [39].

У численних наукових дослідженнях визначено зв'язок між дефіцитом вітаміну D і тяжкістю БА в дітей [9,14,67]. Так, у роботі M. Dogru доведено зв'язок тяжкості БА (у тому числі формування неконтрольованої БА), кількості загострень і потреби в системних глюкокортикоїдах із рівнем вітаміну D [14].

У роботі A. Sharif показано, що в 59,2% пацієнтів з БА та в 44,6% пацієнтів контрольної групи рівень 25(OH)D був нижчим за 30 нг/мл ($p < 0,001$) [67]. При цьому в групі дітей з БА на тлі низьких показників рівня вітаміну D, за даними спірометрії, 62,7% пацієнтів мали тяжку форму захворювання, а 37,3% – легку. Середнє значення 25(OH)D у підгрупі з легкою БА становило $28,05 \pm 16,98$ нг/мл, у групі з тяжкою БА – $21,41 \pm 15,20$ нг/мл. Виявлено статистично значущий зв'язок між рівнями 25(OH)D і тяжкістю БА ($p < 0,002$). У дослідженні van Oeffelen A. вказано на залежність тяжкості БА від рівня вітаміну D тільки в дітей дошкільного віку. У дітей молодшого шкільного віку і старших такої залежності не виявлено [73].

У метааналізі 2019 року показано, що існує позитивна кореляція між рівнем вітаміну D та основними показниками функції легень (об'єм форсованого видиху за 1 хвилину – ОФВ₁), форсована життєва ємність легень – (ФЖЄЛ) як у дітей, так і в дорослих з БА [46]. Виявлено позитивний зв'язок між вітаміном D та ОФВ₁ ($r=0,12$), ФЖЄЛ ($r=0,17$), ОФВ₁/ФЖЄЛ ($r=0,4$) та рівнем контролю астми (АСТ) ($r=0,33$).

У частині досліджень повідомлено про зворотну кореляцію між рівнями вітаміну D і загальним IgE в дітей, які страждають на БА [2,64,18], але не з кількістю еозинофілів [8]. Іншими дослідниками такий зв'язок заперечено [6,13,70].

Отже, зараз не існує єдиної думки про роль дефіциту вітаміну D у виникненні розвитку АР, БА в дітей та дорослих. Проте більшість авторів показують, що низький сироватковий рівень 25(OH)D має зв'язок із ризиком розвитку бронхолегеневих алергічних захворювань та визначає більш виражені симптоми патології, збільшення частоти та тяжкості її загострень.

Останніми роками в науковій літературі велику увагу приділено виявленню зв'язків рівня вітаміну D і ризиком розвитку АД.

Оскільки в ряді досліджень доведено зв'язок ультрафіолетового світла з симптомами АД у дітей, можна зробити припущення про вплив вітаміну D на перебіг алергічних захворювань шкіри. Вищий рівень поширеності АД реєструється в дітей, народжених восени та взимку, порівняно з тими, що народилися навесні та влітку [38,41,53].

У 2016 р. M.J. Kim та співавт. опубліковано метааналіз і систематичний огляд 11 статей, 7 обсерваційних досліджень та 4 клінічні випробування. Порівняно зі здоровими дітьми в пацієнтів з АД рівень вітаміну D був статистично нижчим [40]. Іншими авторами виявлено, що сироватковий рівень 25(OH)D нижчий у пацієнтів із тяжкою і середньотяжкою формами АД порівняно з легким перебігом захворювання [16,45,55].

M. Dogru та співавт. (2018) вивчено забезпеченість вітаміном D у 69 дітей з АД та 70 здорових дітей контрольної групи. Середній рівень 25(OH)D був нижчим у групі пацієнтів з АД порівняно з контрольною групою і становив $19,86 \pm 6,7$ нг/мл і $24,07 \pm 9,08$ нг/мл відповідно ($p=0,002$). Дефіцит вітаміну D був більш вираженим у дітей з тяжкою ($p=0,005$) і середньотяжкою ($p=0,018$) формами АД порівняно зі здоровими дітьми. Виявлено негативну кореляцію між рівнями 25(OH)D і тяжкістю АД ($r=-0,480$; $p=0,001$). У пацієнтів, що були повторно оцінені через 4 роки, рівні 25(OH)D були вищими в групі ремісії порівняно з групою персистуючого перебігу АД ($p<0,05$) [16].

У ретроспективному дослідженні випадок-контроль (2019) доведено, що дефіцит вітаміну D є визначальним фактором тяжкості захворювання в малайзійських дітей з АД [45]. Рівні вітаміну D були значно нижчими в дітей з тяжкою формою АД порівняно з дітьми з АД легкого та середнього ступенів тяжкості (16,0 нг/мл проти 26,3 нг/мл; $p=0,021$). А імовірність дефіциту вітаміну D у дітей з тяжкою формою АД була в 3,82 раза вищою, ніж у дітей з нетяжкою формою АД.

Тяжкість перебігу АД, що оцінюється за шкалою SCORAD, показала зворотний зв'язок із рівнями 25(OH)D сироватки крові в дослідженні Munawwarah Laily [55]. Середній індекс SCORAD у дітей з АД становив 32,0 (із діапазоном від 10,9 до 71,4), а середній рівень 25(OH)D — 41,1 нг/мл (з діапазоном 10–137 нг/мл). Спо-

стерігалася помірна кореляція між рівнем 25(OH)D у сироватці та індексом SCORAD ($r=-0,591$), при цьому більш високий індекс SCORAD був пов'язаний з нижчим рівнем 25(OH)D у сироватці ($p=0,01$).

Проте існують і протилежні дані. Наприклад, вище споживання вітаміну D протягом першого року життя дитини корелювало з підвищеним ризиком розвитку АД протягом перших шести років. Незалежно від сімейного анамнезу це захворювання було найбільш поширене в дітей з найвищим споживанням вітаміну D у дозі від 13,2 мкг до 25,1 мкг (520–1000 МО) [4]. Іншими дослідниками не виявлено асоціації між розвитком АД у дітей, ступенем його тяжкості та дефіцитом вітаміну D [11].

У дослідженні H. Ibrahim [36] оцінено взаємозв'язок між рівнем вітаміну D₃ та сенсibiliзацією до кліщів домашнього пилу в патогенезі АД. Встановлено високу негативну кореляцію рівня вітаміну D₃ як зі специфічним IgE для кліщів домашнього пилу ($r=-0,62$; $p<0,001$), так і з рівнем загального IgE ($r=-0,55$; $p<0,001$). Іншими дослідниками [35] виявлено статистично значущу ($p=0,0001$) нелінійну залежність між рівнями 25(OH)D і загального IgE. Найнижчі концентрації IgE встановлено в осіб зі значеннями 25(OH)D у межах від 100 нмоль/л до 125 нмоль/л. А підвищення рівнів IgE відмічено в учасників дослідження як із низькими показниками 25(OH)D (<25 нмоль/л), так і з високими значеннями (>135 нмоль/л).

Ряд наукових праць присвячено вивченню вітаміну D в дітей з харчовою алергією [23,26,78,80]. Встановлено залежність загострень захворювання від дефіциту вітаміну D, у тому числі при харчовій алергії без підвищення рівня загального IgE [26,23].

Дослідженнями встановлено, що вітамін D підтримує цілісність слизового бар'єру, запобігаючи впливу харчових алергенів на імунну систему кишечника і знижуючи проникність слизової оболонки кишечника для алергенів [80]. Відомо, що бар'ерна функція слизової оболонки кишечника має важливе значення для профілактики харчової алергії. Нестача вітаміну D призводить до пошкоджень цього бар'єру. Пошкоджена слизова оболонка кишечника дає змогу незначним дозам харчових білків проникати у кровотік, що стимулює В-лімфоцити виробляти більше IgE, а потім посилює алергічну імунну відповідь Th₂-типу, викликаючи порушення вродженого епітеліального захисту [78].

За опублікованими даними, дефіцит вітаміну D також корелює з вираженістю харчової сенсibilізації. S.A. Lee та співавт. [44] при обстеженні 157 хворих на АД у віці від 0 до 15 років виявлено, що серед 36 пацієнтів із харчовою сенсibilізацією середні рівні сироватки 25(OH)D₃ були значно вищими ($p < 0,05$) у пацієнтів із легким перебігом АД ($21,2 \pm 5,18$ нг/мл) порівняно з рівнями в пацієнтів із помірним ($17,9 \pm 4,02$ нг/мл) або тяжким перебігом ($13,3 \pm 5,11$ нг/мл) захворювання.

У національному обстеженні здоров'я та харчування у США серед 3136 дітей оцінено взаємозв'язок між 17 алергенами та дефіцитом вітаміну D. Порівняно з дітьми з нормальним рівнем вітаміну D в дітей з дефіцитом цього вітаміну частіше виникає алергія на арахіс, амброзію та дуб [68].

У дослідженні R. Segovia–Ortí показано, що статус вітаміну D пов'язаний із сенсibilізацією до пилових кліщів та лупи кішок і собак [66].

У великомасштабному когортному дослідженні, проведеному в Австралії, здійснено порівняння даних 5276 дітей і виявлено, що діти з дефіцитом вітаміну D більш ніж удвічі частіше страждають на множинні харчові алергії порівняно з дітьми без дефіциту цього вітаміну. Імовірність харчової алергії в дітей з дефіцитом вітаміну D в 6 разів вища, ніж у звичайних дітей, і у них частіше буває алергія на арахіс та яйця [1]. Навпаки, якщо діти з харчовою алергією не уникають продуктів, що викликають алергію, у них також значно зростає ризик розвитку дефіциту вітаміну D [54].

Проте в окремих дослідженнях показано відсутність значущих зв'язків між рівнем вітаміну D та IgE-опосередкованою харчовою алергією й окремими алергенами [27,77].

Деякі дослідження присвячено вивченню прямого зв'язку між збільшенням географічної широти та випадками анафілаксії, призначенням адреналіну або госпіталізацією, пов'язаною з харчовою алергією [10,42,56].

У корейському дослідженні [41] виконано порівняння захворюваності на харчову анафілаксію та рівня вітаміну D в сироватці між двома регіонами з високим і низьким рівнем сонячної радіації. S. Kim та співавт. [41] обстежено рівні вітаміну D в сироватці 2814 пацієнтів із харчовою анафілаксією та 15367 осіб контрольної групи. Після стратифікації за віком, статтю та районом проживання в регіонах із нижчим рівнем сонячної радіації виявлено вищу частоту

харчової анафілаксії та нижчі значення вітаміну D (16,5 нг/мл проти 17,8 нг/мл).

S. Samargo та співавт. [10] вивчено регіональні показники призначення автоінжекторів адреналіну у США і виявлено сильний градієнт із півночі на південь. R. Mullins та співавт. [56] оцінено призначення автоінжекторів адреналіну та частоту госпіталізацій з приводу анафілаксії в Австралії. У дітей від народження до 4 років відмічено зниження призначення адреналіну в міру зменшення абсолютної широти. Аналогічний градієнт встановлено і щодо частоти госпіталізацій у зв'язку з анафілаксією.

Проте в цих же роботах вказано на труднощі доказів того, що харчова алергія пов'язана з рівнем вітаміну D, а не будь-яким іншим географічним, сезонним або сонячним фактором.

Ряд наукових праць присвячено вивченню асоціацій генетичних поліморфізмів генів, що беруть участь у метаболізмі вітаміну D, та ризиком розвитку алергічних захворювань, тяжкістю їхнього перебігу [30,37].

Встановлено дані про кореляцію тяжкості АД і поліморфізмом гена VDR [30]. Досліджено частоту чотирьох найпоширеніших поліморфізмів цього гена в пацієнтів з АД та їхнє потенційне функціональне значення. Гаплотипи VDR частіше зустрічалися в пацієнтів із тяжким перебігом АД. Цей факт свідчить про те, що VDR сприяє контролю АД та може впливати на регуляцію функції епідермального бар'єру і/або місцевої імунної відповіді.

Єгипетськими вченими вивчено поліморфізми генів вітамін-D-зв'язуючого білка та VDR у 51 дитини з БА і в 33 здорових осіб. Наявність двох поліморфізмів — GC (rs2282679) та VDR (rs2228570) — показала достовірний зв'язок із ризиком БА ($p = 0,02$ і $p = 0,002$ відповідно). Аallel «G» поліморфізму GC (rs2282679) підвищувала схильність до розвитку БА у 2,22 раза, а аallel «F» VDR (rs2228570) — у 2,68 раза. Крім того, гаплотип «GG» поліморфізму гена вітамін-D-зв'язуючого білка визначав тяжчий перебіг БА, знижені показники ОФВ₁ і підвищені значення загального IgE порівняно з носіями генотипів «GT» і «TT» [37].

Нами проведено аналіз рівня вітаміну D₃ в сироватці крові 57 дітей віком від 8 до 16 років з алергічними станами. Серед обстежених пацієнтів діагноз AP встановлено у 29 (50,9%) дітей, БА — у 16 (28,1%) дітей, АД — у 12 (21,1%) дітей. Серед них — 31 (54,4%) дівчинка та 26 (45,6%) хлопчиків. Обстеження пацієнтів про-

ведено на базі клініки сімейної та функціональної медицини алергоцентру «FхMed» і клінічних базах кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ, Україна). У результаті дослідження встановлено, що зниження рівня вітаміну D₃ виявлено в 13 (48,3%) дітей з АР, 7 (43,8%) пацієнтів із БА та в 7 (58,3%) дітей з АД.

Таким чином, незважаючи на суперечності отриманих результатів у дослідженнях, присвячених вивченню ролі вітаміну D при алергії, у більшості випадків встановлено несприятливий вплив дефіциту вітаміну D на алергічний процес.

Дані проведеного огляду дають змогу зробити висновок, що більшість наукових досліджень свідчать про недостатній рівень 25(OH)D у сироватці крові дітей з БА, АР, АД і харчовою алергією.

У ряді опублікованих досліджень проведено паралелі між статусом вітаміну D та ризиком розвитку і загострення алергічного захворювання або показниками тяжчого перебігу. Але є автори, які заперечують такий зв'язок, тому можна констатувати суперечливість даних літератури щодо впливу рівня вітаміну D на розвиток і прогресування алергічних захворювань.

Отже, спектр життєво важливих біологічних ефектів вітаміну D є надзвичайно широким, а поширеність його дефіциту досить висока. Саме тому компенсація дефіциту вітаміну D може бути важливою профілактичною та лікувальною стратегією в поліпшенні якості життя дітей з різними формами алергічної патології.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL et al. (2013). Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 131: 1109–1116.
- Amorim C, Oliveira JM, Rodrigues A, Furlanetto KC, Pitta F. (2020). Vitamin D: association with eosinophil counts and IgE levels in children with asthma. *Jornal brasileiro de pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.* 47 (1): e20200279.
- Aryan Z, Rezaei N, Camargo CA. (2017). Vitamin D status, aeroallergen sensitization, and allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Rev Immunol.* 36 (1): 41–53.
- Bäck O, Blomquist HK, Hernell O, Stenberg B. (2009). Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta dermato-venereologica.* 89 (1): 28–32.
- Bartels LE, Jørgensen SP, Agnholt J, Kelsen J, Hvas CL, Dahlerup JF. (2007). 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and dexamethasone increase interleukin-10 production in CD4+ T cells from patients with Crohn's disease. *International immunopharmacology.* 7 (13): 1755–1764.
- Bener A, Ehlal MS, Tulic MK, Hamid Q. (2012). Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *International archives of allergy and immunology.* 157 (2): 168–175.
- Biggs L, Yu C, Fedoric B, Lopez AF, Galli SJ, Grimbaldston MA. (2010). Evidence that vitamin D (3) promotes mast cell-dependent reduction of chronic UVB-induced skin pathology in mice. *The Journal of experimental medicine.* 207 (3): 455–463.
- Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM et al. (2009). Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 179 (9): 765–771.
- Bugadze L, Manjavidze N, Jorjoliani L. (2018). Asthma control status and lung function in relation to vitamin d level in children with bronchial asthma. *Georgian medical news.* 283: 115–118.
- Camargo CA, Jr Clark S, Kaplan MS, Lieberman P, Wood RA. (2007). Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 120 (1): 131–136.
- Chiu YE, Havens PL, Siegel DH, Ali O, Wang T, Holland KE, Galbraith SS, Lyon VB, Drolet BA. (2013). Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 69 (1): 40–46.
- Chun RF, Lauridsen AL, Suon L, Zella LA, Pike JW, Modlin RL, Martineau AR, Wilkinson RJ, Adams J, Hewison M. (2010). Vitamin D-binding protein directs monocyte responses to 25-hydroxy- and 1,25-dihydroxyvitamin D. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 95 (7): 3368–3376.
- Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, Saglani S. (2011). Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 184 (12): 1342–1349.
- Dogru M, Kirmizibekmez H, Yesiltepe Mutlu RG, Aktas A, Ozturkmen S. (2014). Clinical effects of vitamin D in children with asthma. *International archives of allergy and immunology.* 164 (4): 319–325.
- Dogru M, Suleyman A. (2016). Serum 25-hydroxyvitamin D₃ levels in children with allergic or nonallergic rhinitis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology.* 80: 39–42.
- Dogru M. (2018). Is vitamin D level associated with the natural course of atopic dermatitis? *Allergologia et immunopathologia.* 46 (6): 546–551.
- EAACI. (2016, Aug). Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, 11–15 June 2016. Vienna, Austria. *Allergy.* 71 (102): 3–633.
- Elnady, HG, Abdel Hameed E, Fouda E, Abdel Shaheed A, Refaat E, Badawy E. (2011). Serum Vitamin D levels and markers of childhood asthma severity in Greater Cairo. *Intensive Care Med.* 37 (2): S355–356.
- Esfandiari N, Alaei F, Fallah S et al. (2016). Vitamin D deficiency and its impact on asthma severity in asthmatic children. *Ital J Pediatr.* 42: 108.
- Feng H, Xun P, Pike K, Wills AK, Chawes BL, Bisgaard H, Cai W, Wan Y, He K. (2017). In utero exposure to 25-hydroxyvitamin D and risk of childhood asthma, wheeze, and respiratory tract infections: A meta-analysis of birth cohort studies. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 139 (5): 1508–1517.
- Ferreira GB, Overbergh L, Verstuyf A, Mathieu C. (2013). 1α,25-Dihydroxyvitamin D₃ and its analogs as modulators of human dendritic cells: a comparison dose-titration study. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 136: 160–165.
- Foong RE, Zosky GR. (2013). Vitamin D deficiency and the lung: disease initiator or disease modifier? *Nutrients.* 5 (8): 2880–2900.
- Foong RX, Meyer R, Dziubak R, Lozinsky AC, Godwin H, Reeve K et al. (2017). Establishing the prevalence of low vitamin D in non-immunoglobulin-E mediated gastrointestinal food allergic children in a tertiary centre. *World Allergy Organ J.* 10 (1): 4.

24. Global Health Metrics. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 396 (10258): 1204–1222.
25. Gorman S, Judge MA, Hart PH. (2010). Immune-modifying properties of topical vitamin D: focus on dendritic cells and T cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 121: 247–249.
26. Guo H, Zheng Y, Cai X, Yang H, Zhang Y, Hao L, Jin Y, Yang G. (2018). Correlation between serum vitamin D status and immunological changes in children affected by gastrointestinal food allergy. *Allergologia et immunopathologia*. 46 (1): 39–44.
27. Guo Y, Yu L, Deng YH et al. (2020). Associations between serum 25-hydroxyvitamin D levels and allergic sensitization in early childhood. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 48: 84–89.
28. Hartmann B, Heine G, Babina M, Steinmeyer A, Zügel U, Radbruch A, Worm M. (2011). Targeting the vitamin D receptor inhibits the B cell-dependent allergic immune response. *Allergy*. 66 (4): 540–548.
29. Haziroglu Okmen Z, Celiksoy MH, Topal E. (2021). The Effect of Serum Vitamin D Level on Allergic Rhinitis Symptoms in Children. *Pediatric allergy, immunology, and pulmonology*. 34 (4): 132–140.
30. Heine G, Hoefer N, Franke A, Nöthling U, Schumann RR, Hamann L, Worm M. (2013). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with severe atopic dermatitis in adults. *British Journal of Dermatology*. 168 (4): 855–858.
31. Hendaus MA, Jomha FA, Ehlayel M. (2016). Allergic diseases among children: nutritional prevention and intervention. *Ther Clin Risk Manag*. 7 (12): 361–372.
32. Holick MF. (2017). The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 18: 153–165.
33. Hoe E, Nathanielsz J, Toh ZQ, Spry L, Marimla R, Balloch A, Mulholland K, Licciardi PV. (2016). Anti-Inflammatory Effects of Vitamin D on Human Immune Cells in the Context of Bacterial Infection. *Nutrients*. 8 (12): 806.
34. Hornsby E, Pfeffer PE, Laranjo N, Cruikshank W, Tuzova M, Litonjua AA, Weiss ST, Carey VJ, O'Connor G, Hawrylowicz C. (2018). Vitamin D supplementation during pregnancy: Effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 141 (1): 269–278.e1.
35. Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, Power C. (2009). Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE — a significant but nonlinear relationship. *Allergy*. 64 (4): 613–620.
36. Ibrahim HM, El-Taieb MA, Hassan MH, Mohamed A, Kotop EA, Abd-Allah OH, Hegazy EM. (2020). Relations between vitamin D₃, total and specific IgE for house dust mites in atopic dermatitis patients. *Scientific reports*. 10 (1): 21000.
37. Ismail MF, Elnady HG, Fouda EM. (2013). Genetic variants in vitamin D pathway in Egyptian asthmatic children: a pilot study. *Human Immunology*. 74 (12): 1659–1664.
38. Kangmo Ahn, Jihyun Kim, Hyunyoung Jeon, Hyunmi Kim, Youngshin Han, Kwon Jung, Sumi Eo, Mijin Ahn, Young-Min Kim. (2016). Ultraviolet Sun Exposure Is Associated with the Acute Symptoms of Atopic Dermatitis in Young Children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 137 (2): AB153.
39. Kavitha TK, Gupta N, Kabra SK, Lodha R. (2017). Association of Serum Vitamin D Levels with Level of Control of Childhood Asthma. *Indian Pediatr*. 54 (1): 29–32.
40. Kim MJ, Kim SN, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. (2016). Vitamin D Status and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 8 (12): 789.
41. Kim SH, Ban GY, Park HS, Kim SC, Ye YM. (2016). Regional differences in vitamin D levels and incidence of food-induced anaphylaxis in South Korea. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 116 (3): 237–243.e1.
42. Kim YM, Kim J, Lee JY, Kim M, Kim H, Jung K, Eo S, Ahn M, Ahn K. (2017). Impact of solar ultraviolet radiation on atopic dermatitis symptoms in young children: A longitudinal study. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 28 (6): 551–556.
43. Kolokotroni O, Middleton N, Kouta C, Raftopoulos V, Yiallourou PK. (2015). Association of Serum Vitamin D with Asthma and Atopy in Childhood: Review of Epidemiological Observational Studies. *Mini Rev Med Chem*. 15 (11): 881–899.
44. Lee SA, Hong S, Kim HJ, Lee SH, Yum HY. (2013). Correlation between serum vitamin d level and the severity of atopic dermatitis associated with food sensitization. *Allergy, asthma & immunology research*. 5 (4): 207–210.
45. Lee YW, Choon SE, Izham S. (2019). Serum 25-Hydroxyvitamin D deficiency in Malaysian children with severe atopic dermatitis. *The Medical journal of Malaysia*. 74 (4): 259–265.
46. Liu J, Dong YQ, Yin J, Yao J, Shen J, Sheng GJ, Li K, Lv HF, Fang X, Wu WF. (2019). Meta-analysis of vitamin D and lung function in patients with asthma. *Respiratory research*. 20 (1): 161.
47. Marino R, Misra M. (2019). Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. *Nutrients*. 11 (7): 1460. doi: 10.3390/nu11071460. PMID: 31252594; PMCID: PMC6683065.
48. Marushko YuV, Hyshchak TV. (2021). Prevention of vitamin D deficiency in children. The state of the problem in the world and in Ukraine. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 4: 116. [Марушко ЮВ, Гишчак ТВ. (2021). Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей. Стан проблеми у світі та Україні. Сучасна педіатрія. Україна. 4 (116): 36–45].
49. Marushko YuV, Esipova SI, Gishchak TV. (2021). Influence of vitamin D provision on the course of acute respiratory infections in children. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 7 (119): 73–80. [Марушко ЮВ, Єсіпова СІ, Гишчак ТВ. (2021). Вплив забезпечення вітаміном D на перебіг гострих респіраторних інфекцій у дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 7 (119): 73–80.
50. Marushko Y, Hyshchak T, Chabanovych O. (2021). Features of the combined course of acute tonsillitis and pharyngitis in children with allergic rhinitis and the possibility of local therapy. *Pediatrics Eastern Europe*. 9 (4): 686–697. [Марушко ЮВ, Гишчак ТВ, Чабанович ОВ. (2021). Особенности сочетанного течения острого тонзиллита и фарингита у детей с аллергическим ринитом и возможности местной терапии. Педиатрия Восточная Европа: 686–697].
51. Marushko YuV, Moskovenko OD, Halushko BL. (2021). Cetirizine is an effective and safe antihistamine (literature review, results of clinical researches). *Modern Pediatrics. Ukraine*. 8 (120): 55–61. [Марушко ЮВ, Московенко ОД, Галушко БЛ. (2021). Цетиризин — эффективный та безпечний антигістамінний препарат (огляд літератури, результати клінічних досліджень). Сучасна педіатрія. Україна. 8 (120): 55–61].
52. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. (2020). Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients*. 12: 1248.
53. Mesquita K de C, Igreja AC, Costa IM. (2013). Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies. *Brazilian Annals of Dermatology*. 88 (6): 945–953.
54. Meyer R, De Koker C, Dziubak R et al. (2015). A practical approach to vitamin and mineral supplementation in food allergic children. *Clin Transl Allergy*. 5: 11.
55. Munawwarah L, Evalina R, Sofyani S. (2018). Serum 25-hydroxyvitamin-D level and atopic dermatitis severity in children. *Paediatrica Indonesiana*. 57 (5): 234–238.
56. Mullins RJ, Clark S, Camargo CA. (2009). Regional variation in epinephrine autoinjector prescriptions in Australia: more evidence for the vitamin D-anaphylaxis hypothesis. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 103 (6): 488–495.
57. Muthian G, Raikwar HP, Rajasingh J, Bright JJ. (2006). 1,25 Dihydroxyvitamin-D3 modulates JAK-STAT pathway in IL-12/

- IFN γ axis leading to Th1 response in experimental allergic encephalomyelitis. *Journal of neuroscience research*. 83 (7): 1299–1309.
58. Oktaria V, Dharmage SC, Burgess JA, Simpson JA, Morrison S, Giles GG, Abramson MJ, Walters EH, Matheison MC. (2013). Association between latitude and allergic diseases: a longitudinal study from childhood to middle-age. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 110 (2): 80–85.
 59. Pawankar R. (2014). Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J*. 7: 1–3.
 60. Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. (2018). Vitamin D in Asthma: Mechanisms of Action and Considerations for Clinical Trials. *Chest*. 153 (5): 1229–1239.
 61. Pollard SL, Lima JJ, Romero K, Tarazona-Meza C, Mougey E, Tomaino K, Malpartida-Guzmán G, Hansel NN, Checkley W, GASP Study Investigators. (2017). Associations between serum 25(OH)D concentrations and prevalent asthma among children living in communities with differing levels of urbanization: a cross-sectional study. *Asthma research and practice*. 3: 5.
 62. Saad K, Abdelmoghny A, Aboul-Khair MD, Abdel-Raheem YF, Gad EF, Hammour AE, Hawary B, Zahran AM, Alblihed MA, Elhoufey A. (2020). Vitamin D Status in Egyptian Children with Allergic Rhinitis. *Ear Nose Throat J*: 508–512.
 63. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, Ploder M, Tamandl D, Friedl J, Zügel U, Steinmeyer A, Pollak A, Roth E, Boltz-Nitulescu G, Spittler A. (2006). Vitamin D₃ down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *European journal of immunology*. 36 (2): 361–370.
 64. Santos H, Silva S, Paula E, Pereira-Ferrari L, Mikami L, Riedi CA, Chong-Neto HJ, Rosário NA. (2018). Vitamin D receptor gene mutations and vitamin d serum levels in asthmatic children. *mutações do gene do receptor de vitamina d e níveis séricos de vitamina d em crianças com asma*. *Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo*. 36 (3): 269–274.
 65. Schaubert J. (2006). Control of the innate epithelial antimicrobial response is cell-type specific and dependent on relevant microenvironmental stimuli. *Immunology*. 118: 509–519.
 66. Segovia-Ortí R, Barceló Bennisar A, De Sotto-Esteban D et al. (2021). Association between vitamin D status and allergen sensitization in pediatric subjects in the Balearic Islands. *Pediatr Allergy Immunol*. 32: 1183–1189.
 67. Sharif A, Haddad Kashani H, Sharif MR. (2020). Association of 25-hydroxy vitamin D with asthma and its severity in children: a case-control study. *Clinical and molecular allergy: CMA*. 18: 7.
 68. Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML. (2011). Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 127 (5): 1195–1202.
 69. Shen SY, Xiao WQ, Lu JH, Yuan MY, He JR, Xia HM, Qiu X, Cheng KK, Lam K. (2018). Early life vitamin D status and asthma and wheeze: a systematic review and meta-analysis. *BMC pulmonary medicine*. 18 (1): 120.
 70. Tamašauskienė L, Gasiūnienė E, Lavinskienė S, Sakalauskas R, Šitkauskienė B. (2015). Evaluation of vitamin D levels in allergic and non-allergic asthma. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 51 (6): 321–327.
 71. Thomsen SF. (2015). Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J*: 2.
 72. Tolppanen AM, Sayers A, Granell R, Fraser WD, Henderson J, Lawlor DA. (2013). Prospective association of 25-hydroxyvitamin d3 and d2 with childhood lung function, asthma, wheezing, and flexural dermatitis. *Epidemiol*. 24 (2): 310–319.
 73. Van Oeffelen AA, Bekkers MB, Smit HA, Kerkhof M, Koppelman GH, Haveman-Nies A, van der ADL, Jansen EH, Wijga AH. (2011). Serum micronutrient concentrations and childhood asthma: the PIAMA birth cohort study. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 22 (8): 784–793.
 74. Veena Anand, Induprabha Yadev, Bindusha Sasidharan Anand et al. (2021). Vitamin D in Asthma Childhood Asthma and Vitamin D-case Control Study in an Academic Tertiary Care Hospital. *J Pediatr Res*. 8 (2): 188–194.
 75. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB et al. (2010). Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet (London, England)*. 376 (9736): 180–188.
 76. Willits EK, Wang Z, Jin J, Patel B, Motosue M, Bhagia A et al. (2017). Vitamin D and food allergies in children: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc*. 38 (3): 21–28.
 77. Willits EK, Wang Z, Jin J et al. (2017). Vitamin D and food allergies in children: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc*. 38: 21–28.
 78. Wollenberg A, Seba A, Antal AS. (2014). Immunological and molecular targets of atopic dermatitis treatment. *The British journal of dermatology*. 170 (1): 7–11.
 79. World Health Organization. (2017). Asthma key facts.
 80. Wu J, Zhong Y, Shen X, Yang K, Cai W. (2018). Maternal and early-life vitamin D deficiency enhances allergic reaction in an ovalbumin-sensitized BALB/c mouse model. *Food & nutrition research*: 62. doi: 10.29219/fnr.v62.1401.
 81. Yang AR, Kim YN, Lee BH. (2016). Dietary intakes and lifestyle patterns of Korean children and adolescents with atopic dermatitis: Using the fourth and fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV, V), 2007–11. *Ecology of food and nutrition*. 55 (1): 50–64.
 82. Yoo B, Park Y, Park K, Kim H. (2015). A 9-year Trend in the Prevalence of Allergic Disease Based on National Health Insurance Data. *Journal of preventive medicine and public health = Ye-bang Uihakhoe chi*. 48 (6): 301–309.

Відомості про авторів:

Марушко Юрій Володимирович — д.мед.н, проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13. <http://orcid.org/0000000180669369>.

Єсіпова Світлана Іванівна — к.мед.н, доц. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-8872-936X>.

Гишак Тетяна Віталіївна — д.мед.н, проф. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13. <http://orcid.org/0000000279207914>.

Бойко Наталія Сергіївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13. <http://orcid.org/0000-0001-6162-1407>.

Стаття надійшла до редакції 08.07.2022 р., прийнята до друку 20.10.2022 р.

D₃



Сонячний вітамін!



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Виробник. АТ «Київський вітамінний завод». Місцезнаходження.
Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Інформацію надано скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Ю.В. Шевчук, Ю.В. Дєєва, О.В. Діхтярук, Я.В. Бондаренко

Результати аналізу епідеміологічного дослідження медичних даних щодо ефективності Назірус Синус сироп у комплексній терапії гострого вірусного та поствірусного риносинуситу в дітей

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 6(126): 110-118. doi 10.15574/SP.2022.126.110

For citation: Shevchuk YuV, Dieieva YuV, Dikhtiaruk OV, Bondarenko YaV. (2022). Results of the analysis of epidemiological study of medical data on the effectiveness of Nasirus Sinus syrup in the complex therapy of acute viral and postviral rhinosinusitis in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(126): 110-118. doi 10.15574/SP.2022.126.110.

У педіатричній практиці поширеність риносинуситу (РС) залежить від віку: так, у віковій категорії 6–7 років на гострий РС щонайменше 1 раз на рік страждає 8,5% дітей, а у віці 13–14 років — 14,6%. Гострий РС є однією з найпоширеніших причин призначення антибіотиків, тому правильне його лікування вкрай актуальне з огляду на глобальну кризу антибіотикорезистентності. Тактика лікування гострого РС залежить від форми, характеру запального процесу та наявності ускладнень.

Мета — вивчити ефективність застосування дієтичної добавки на рослинній основі Назірус Синус сироп у комплексній терапії дітей віком 3–11 років із гострим вірусним і поствірусним РС.

Матеріали та методи. Проаналізовано медичні дані 1176 дітей віком 3–11 років, які отримували амбулаторну терапію з клінічним діагнозом «Гострий вірусний РС» і «Гострий поствірусний РС» (МКХ-10: J01.9). Відмінністю таких пацієнтів був лише термін захворювання.

Результати. Встановлено, що застосування дієтичної добавки на рослинній основі Назірус Синус сироп у комплексній терапії дітей 3–11 років із гострим РС сприяє зменшенню суб'єктивних (закладеність носа, утруднення носового дихання, наявність кашлю, хрипіння) та об'єктивних (гіперемія слизових, постназальне затікання, ринорея, хрипи, гугнявість) проявів гострого РС у коротші терміни порівняно з контрольною групою. Оцінка тяжкості перебігу гострого вірусного та поствірусного РС за Major Sinusitis Severity за абсолютними числами в основній групі достовірно відрізнялася від контрольної.

Висновки. Отримані дані додавання дієтичної добавки на рослинній основі Назірус Синус сироп до комплексної терапії гострого вірусного та поствірусного РС у дітей віком 3–11 років свідчать про зменшення прояву симптомів вже на 3-тю добу терапії, що достовірно показує позитивну динаміку на 5 і 7-му добу. Отже, Назірус Синус сироп рекомендують застосовувати в комплексній терапії РС у дітей.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гострий вірусний риносинусит, діти, фітопрепарати, Назірус Синус сироп.

Results of the analysis of epidemiological study of medical data on the effectiveness of Nasirus Sinus syrup in the complex therapy of acute viral and postviral rhinosinusitis in children

Yu. V. Shevchuk, Yu. V. Dieieva, O. V. Dikhtiaruk, Ya. V. Bondarenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

In pediatric practice, the prevalence of rhinosinusitis (RS) depends on age: so, in the age category of 6–7 years old, acute RS at least 1 time per yearold affects 8.5% of children, and at the age of 13–14 years old — 14.6%. Acute RS is one of the most common reasons for prescribing antibiotics, so correct treatment is extremely important, given the global crisis of antibiotic resistance. The tactics of treatment of acute RS depends on the form, nature of the inflammatory process and the presence of complications.

Purpose — to study the effectiveness of the plant-based dietary supplement Nasirus Sinus syrup in the complex therapy of children 3–11 years old with acute viral and postviral RS.

Materials and methods. Were analyzed medical data of 1176 children 3–11 years old who received outpatient therapy with a clinical diagnosis of «Acute viral RS» and «Acute post-viral RS» (ICD-10: J01.9). The difference between these patients was only the duration of the disease.

Results. It has been established that the use of a plant-based dietary supplement Nasirus Sinus syrup in the complex therapy of children 3–11 years with acute RS helps to reduce subjective (nasal congestion, difficulty in nasal breathing, cough, snoring) and objective (mucous membrane hyperemia, postnasal drainage, rhinorrhea, wheezing, goopiness) manifestations of acute RS in a shorter time compared to the control group. The assessment of the severity of acute viral and postviral RS by Major Sinusitis Severity in absolute numbers in the main group was significantly different from the control group.

Conclusions. When using the complex therapy of acute viral and postviral RS in children 3–11 years with the inclusion of a plant-based dietary supplement Nasirus Sinus syrup, the results indicate a decrease in the manifestation of symptoms already on the 3rd day of therapy, reliably demonstrates positive dynamics on the 5th and 7th days. Nasirus Sinus syrup should be recommended for use in children in the complex therapy of RS.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: acute rhinosinusitis, children, herbal medicine, Nasirus Sinus syrup.

На сьогодні широко вживають термін «риносинусит» (РС), що найбільш чітко характеризує запальні процеси, що вражують не тільки слизову оболонку носа, але й поширюються на приноскові пазухи. Це пов'язано з морфофункціональною спільністю слизових оболонок носової порожнини і приноскових пазух та їхнім одночасним ураженням. Відповідно до European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS 2020), у якому надано чітке визначення терміну РС, зокрема в дітей, гострий РС, крім запалення, характеризується двома або більше суб'єктивними симптомами: закладеністю носа чи виділеннями з носа в поєднанні з болем або тиском у ділянці приноскових пазух чи втратою/зниженням нюху [3]. Часто РС супроводжується додатковими симптомами (лихоманкою, втомою, головним болем).

Риносинусит у дітей може мати інакший перебіг, ніж у дорослих. Найчастіше в дітей буває кашель, неприємний запах із рота, дратівливість, слабкість і припухлість навколо очей, а також густі жовто-зелені виділення з носа.

У педіатричній практиці поширеність цієї хвороби залежить від віку: так, у віковій категорії 6–7 років на гострий РС щонайменше 1 раз на рік страждає 8,5% дітей, а у віці 13–14 років – 14,6% [1]. Гострий РС є однією з найпоширеніших причин призначення антибіотиків, тому правильне його лікування є вкрай актуальним з огляду на глобальну кризу антибіотикорезистентності [7].

Межа між формами гострого РС переважно визначається тривалістю захворювання, а не специфічними симптомами. Гострий вірусний РС (застуда) триває менше 10 діб, а в разі гострого поствірусного РС через 10 діб симптоми зберігаються і можуть тривати до 12 тижнів без значної позитивної або негативної динаміки. У разі бактеріального РС можна спостерігати картину двофазного перебігу зі збереженням або погіршенням симптомів до кінця 10-добового періоду, що зазвичай відповідає стадії приєднання вторинної бактеріальної флори. Важливим фактором є наявність ускладнень.

За визначеннями EPOS 2020, гострий РС може самостійно минути без залишкових симптомів протягом 12 тижнів. Основною причиною гострого РС є переважно віруси: риновіруси, віруси парагрипу 1 і 2, коронавірус, аденовірус і віруси грипу (Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я

(МОЗ) України, 2015). В основі розвитку РС є обструкція співусті між синусами і порожниною носа, порушення дренажної функції, стаз мокротиння з подальшим приєднанням або активізацією бактеріальної флори [8,10]. Патогенез гострого РС передбачає безпосереднє руйнування вірусами війчастого респіраторного епітелію, а також потужне виділення прозапальних маркерів, які зумовлюють погіршення мукоциліарного кліренсу, зниження рухомості війок війчастого епітелію дихальних шляхів і зміни кількісного та якісного складу мокротиння, унаслідок чого з'являється стаз мокротиння та обструкція пазухи, що в кінцевому підсумку призводить до гострого РС [3].

Проте проблема диференційної діагностики вірусної та бактеріальної інфекцій є важливою і не завжди може бути легко проведена, навіть у разі виконання лабораторних досліджень із визначенням прозапальних цитокінів і нейтрофілів [4]. Усе це призводить до хибно встановленого діагнозу і, відповідно, неправильної терапії, що не сприяє одужанню. Отже, оскільки гострий вірусний та поствірусний РС є одним із найпоширеніших інфекційних захворювань, що значно знижує якість життя хворих, а також створює соціально-економічну проблему для суспільства, на сьогодні вивчення препаратів, здатних впливати на перебіг захворювання цієї патології, є вкрай важливим [6].

Сучасна концепція лікування гострого вірусного та поствірусного РС полягає в зменшенні тяжкості симптомів, мінімізації тривалості захворювання, а також у попередженні розвитку ускладнень. Лікування пацієнтів із гострим РС має бути комплексним і передбачати ерадикацію збудника, елімінацію запалення, відновлення прохідності співусті навколоносових пазух, поліпшення евакуації виділень, імуномодуляторну терапію тощо, тому доцільно застосовувати у складі комплексного лікування засоби, що нормалізують мукоциліарний кліренс, зменшують вираженість запалення, набряк. З огляду на те, що в Україні лікування 80% випадків гострого РС відбувається під наглядом лікаря первинної ланки, слід обирати діючі засоби з акцентом на високий ступінь безпечності застосування [16].

Незважаючи на наявність європейських рекомендацій лікування гострого РС, єдиної думки фахівців щодо його лікування сьогодні не існує. Однак все частіше в сучасній літературі зустрічаються дані про застосування фітоте-

рапевтичних препаратів у лікуванні гострого РС. В останній редакції консенсусу EPOS 2020 значна увага приділяється фітотерапії, причому порівняно з попередньою редакцією (2012) клас доказовості фітопрепаратів підвищився. Препаратам на основі ехінацеї не надають переваг у лікуванні застуди, хоча деякі продукти ехінацеї можуть мати незначну користь. Однак деякі рослинні препарати, такі як комбінація екстрактів п'яти лікарських трав (корінь генціани, квіти первоцвіту, трава шавлю, квіти бузини і трава вербени), цинеол (евкаліптол), екстракт *Pelargonium sidoides*, екстракт *Andrographis paniculata*, здається, виявляють значний вплив на симптоми застуди.

Дієтична добавка Назірус Синус (виробництва ПрАТ «Ліктрави»), як у вигляді сиропу для дітей, так і у вигляді капсул, що застосовуються в осіб від 12 років, є відносно новим препаратом на фармацевтичному ринку України, проте він посів певне місце у вітчизняній схемі комплексної терапії гострого РС. Препарат містить підбрану композицію рослинних екстрактів, які є джерелом біологічно активних речовин. 5 мл сиропу Назірус Синус містить: 100 мг соку плодів бузини чорної (*Sambuci fructus*), 70 мг екстракту трави чебрецю (*Thymi herba*), 58,8 мг екстракту квіток бузини чорної (*Sambuci flos*), 26,3 мг екстракту трави вербени (*Verbenae herba*), 11,1 мг екстракту квіток дивини густоквіткової (*Verbasci flos*), 0,1 мг натуральної евкаліптової олії (*Eucalypti aetheroleum*), 2,5 мг цинку у формі глюконату цинку (25% рекомендованої добової дози), 37 мг вітаміну С (аскорбіновакислота) і допоміжні речовини. Така комбінація рослинних екстрактів, цинку та вітаміну С — це джерело біологічно активних сполук, що сприяють полегшенню дихання при сезонних застудних захворюваннях дихальних шляхів, фізіологічному очищенню дихальних шляхів, нормальному функціонуванню слизової оболонки дихальних шляхів, підвищенню імунітету. В основі розвитку РС є обструкція природних співусть між синусами і порожниною носа, порушення дренажної функції, стаз мокротиння з подальшим приєднанням або активізацією бактеріальної флори [8,10]. Патогенез гострого РС передбачає безпосереднє руйнування вірусами війчастого респіраторного епітелію, а також потужне виділення прозапальних маркерів, які зумовлюють погіршення мукоциліарного кліренсу, зниження рухомості війок війчастого епітелію дихальних шляхів і зміни кількісно-

го та якісного складу мокротиння, унаслідок чого з'являється стаз мокротиння та обструкція пазухи, що в кінцевому підсумку призводить до гострого РС [15].

Отже, з огляду на рекомендації консенсусу EPOS 2020 та акцент на потребу в дієвій та безпечній терапії пацієнтів із гострим РС слід звернути увагу на дієтичну добавку Назірус Синус (ПрАТ «Ліктрави»), яка являє собою ретельно підбрану композицію рослинних екстрактів, цинку і вітаміну С, спрямованих на підтримку оптимального функціонування слизових оболонок дихальної системи. Застосування цієї комбінації діючих речовин від появи перших проявів гострого РС (закладеності носа та ринореї) здатне розрідити секрет, відновити мукоциліарний кліренс, зменшити запалення та набряк і попередити розвиток ускладнень.

Сироп Назірус Синус містить натуральний концентрований малиновий сік і має приємний малиновий смак, що дає змогу досягти високої прихильності дітей до його вживання. Сироп Назірус Синус рекомендований до застосування дітьми віком від 3 років. Додатковою перевагою сиропу Назірус Синус є відсутність спирту у складі.

Meta дослідження — вивчити ефективність застосування дієтичної добавки на рослинній основі Назірус Синус сироп у комплексній терапії дітей віком 3–11 років із гострим вірусним і поствірусним РС.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано медичні дані 1176 дітей, яких лікували амбулаторно, віком 3–11 років із клінічним діагнозом «Гострий вірусний РС» і «Гострий поствірусний РС» (МКХ-10: J01.9). Відмінністю цих пацієнтів був лише термін захворювання.

Критерієм залучення був встановлений діагноз «Гострий вірусний РС» і «Гострий поствірусний РС» тривалістю не більше 14 днів, що базується на основі не менше двох основних симптомів: закладеність носа / утруднене носове дихання / виділення з носа (назовні, у носоглотку), ± біль/тиск у ділянці обличчя, ± зниження або втрата нюху ± кашель; тривалість початку симптомів — 1–14 днів.

Критеріями вилучення були вік до 3 років і понад 11 років, алергічний риніт, гострий бактеріальний РС (необхідна антибактеріальна терапія), супутній середній отит, бронхіт та інші тяжкі гострі захворювання, що потребують госпіталізації і/або призначення антибіотиків.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за віком і статтю

Вік	Основна (1) група (n=604)		Контрольна (2) група (n=572)	
	чоловіча (n=326)	жіноча (n=278)	чоловіча (n=325)	жіноча (n=247)
3–6 років	147	182	138	159
7–11 років	179	96	187	88

Залежно від призначеного лікування дітей поділено на дві практично рівнозначні групи в довільному порядку. У результаті вирівнювання розміру груп подальші дослідження здійснено щодо даних 1176 пацієнтів. До основної (1) групи (n=604) залучено пацієнтів, які отримували стандартне лікування (протокол МОЗ України від 11.02.2016 № 85, що включає анальгетики, сольові розчини для носа, деконгестанти) та дієтичну добавку Назірус Синус сироп — по 2,5 мл 2 або 3 рази на добу відповідно до віку пацієнтів. Пацієнти віком 3–5 років отримували препарат двічі, а пацієнти віком 6–11 років — тричі на добу. До контрольної (2) групи (n=572) залучено пацієнтів, які отримували лише стандартне лікування (протокол МОЗ України від 11.02.2016 № 85, що включає анальгетики, сольові розчини для носа, деконгестанти) і не застосовували жодних фітопрепаратів.

Розподіл пацієнтів за віком, статтю і групами наведено в таблиці 1.

Клінічне обстеження всіх хворих передбачало стандартне оториноларингологічне обстеження, в окремих випадках — відеоендоскопію носової порожнини та носоглотки, вимірювання температури тіла, загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, визначення С-реактивного білка.

Дизайн дослідження. Аналіз проведено на основі дослідження медичних даних двох груп пацієнтів у 2021 р. як на кафедрі оториноларингології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, так і лікарями з усієї України. На першому етапі відібрано медичні дані пацієнтів, які проходили лікування гострого вірусного та поствірусного РС. Для аналізу медичних даних застосовано епідеміологічні методи. Проаналізовані та відібрані в рамках дослідження дані підтверджують, що лікування хворих на гострий вірусний та поствірусний РС проведено з призначенням препаратів, рекомендованих міжнародним протоколом EPOS 2020 та протоколом МОЗ України від 11.02.2016 № 85, зокрема, із застосуванням препаратів симптоматичного лікування: іригаційна терапія сольовим розчином, топічні назальні деконгестанти,

із додаванням дієтичної добавки Назірус Синус і без додаткових фітопрепаратів.

Критерії оцінки. За трибальною шкалою (0;1;2) проаналізовано скарги пацієнта, оцінені лікарем під час кожного з візитів, зокрема, гіпертермію, закладеність носа, ринорею, кашель, храп/сопіння, головний біль / біль у ділянці обличчя. Також за трибальною шкалою проведено оцінку лікарем об'єктивних симптомів (гіперемія задньої стінки глотки, постназальне затікання, наявність виділень у порожнині носа, наявність хрипів, гугнявість). Додатково визначено тривалість збереження основних симптомів, оцінених пацієнтом або батьками: терміни нормалізації температури тіла, відновлення носового дихання, відсутність виділень із носа, кашлю, зникнення больових відчуттів, а також храпу/сопіння. У ході лікування пацієнтами описано свої симптоми під час кожного візиту до лікаря, який оцінював п'ять симптомів Major Symptom Score (MSS) — за шкалою вираженості основного симптому і відповіді на лікування. MSS об'єднує п'ять найважливіших симптомів РС, заснованих на експертних клінічних рекомендаціях (нежить/виділення з передніх відділів носа, стікання слизу по задній стінці глотки, закладеність носа, головний біль, біль у ділянці обличчя / відчуття тяжкості). Цю шкалу застосовано як основний критерій ефективності в більшості клінічних випробувань [2,14]. Також ця шкала свідчить про тяжкість перебігу захворювання під час першого візиту (нетяжкий — до 7 балів, середньої тяжкості — 7–13 балів, тяжкий — 14–20 балів). Значення MSS розраховано як суму п'яти оцінок кожного із симптомів. Лікарем оцінено загальну відповідь на лікування під час кожного візиту з використанням чотирибальної оціночної шкали: 0 — симптоми зникли/вилікувані; 1 — симптоми зменшилися порівняно з першим візитом; 2 — симптоми не змінилися порівняно з першим візитом; 3 — симптоми погіршилися порівняно з першим візитом. Пацієнтів, у яких симптоми захворювання минули або їхня інтенсивність зменшилася (оцінка — 0 і 1 бал), класифіковано як пацієнтів із позитивним ефектом лікуван-



Рис. 1. Розподіл пацієнтів за тяжкістю захворювання (%)

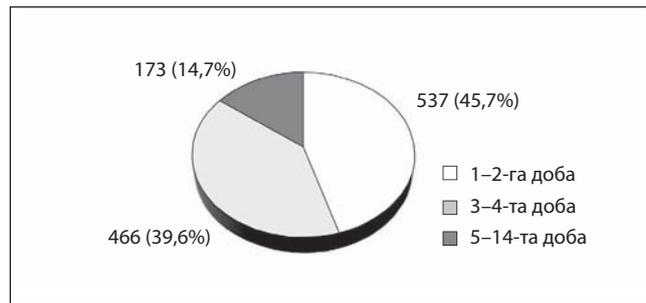


Рис. 2. Розподіл пацієнтів за терміном їх звернення від початку захворювання (%)

ня, тоді як пацієнтів із відсутністю позитивної динаміки або погіршенням симптомів (оцінка – 2 і 3 бали) – як пацієнтів без ефекту від лікування. Крім того, проаналізовано наявність або відсутність побічної дії препаратів під час лікування. Також за чотирирівневою шкалою оцінено ефективність терапії, як на думку лікаря, так і на думку пацієнта (батьків).

Статистичний аналіз проведено за допомогою «MS Excel» з використанням статистичного пакету аналізу та Jamovi методом Descriptive Statistics. Відмінності між групами оцінено за допомогою парного t-критерію Стьюдента з двостороннім 95% довірчим інтервалом (95% ДІ) і значенням $p < 0,05$, що свідчить про статистичну значущість відмінностей.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Попередньо перед візитом до лікаря з цього епізоду захворювання займалися самолікуванням 242 (20,9%) пацієнти обох груп з 1176, переважно застосовували ізотонічні сольові розчини, рідше – деконгестанти.

Легкий перебіг захворювання під час первинного звернення відмічався у 592 (50,3%) пацієнтів обох груп, середньої тяжкості – у 510 (43,4%) дітей, тяжкий – у 74 (6,3%) осіб (рис. 1).

На 1–2-гу добу захворювання до лікаря звернулося 537 (45,7%) пацієнтів, на 3–4-ту добу – 466 (39,6%), на 5–14-ту добу – 173 (14,7%) пацієнти (рис. 2).

Переважає більшість 1158 (98,5%) дітей в обох групах була організованою та відвідувала дитячий садок або школу.

Наведено аналіз основних 6 скарг пацієнтів, проведений лікарем під час візитів. Під час первинного візиту не відмічалася статистичної достовірності між основною (1) і контрольною (2) групами, сума балів за симптомами становила відповідно 6,35 бала і 6,41 бала. Під час повторного візиту відмічалася статистично достовірною різниця вираженості симптомів в основній (1) і контрольній (2) групах. Так, сума балів за 6 симптомами становила відповідно 2,98 бала і 3,26 бала. Під час третього візиту також зберігалася статистично достовірною різниця і сума балів становила відповідно 0,86 бала в основній (1) та 1,06 бала в контрольній (2) групах. Такі результати вказали на достовірне прискорення перебігу гострого РС у дітей на тлі застосування сиропу Назірус Синус. Оцінку скарг пацієнтів, проведеної лікарем, наведено в таблиці 2.

У ході дослідження проаналізовано об'єктивний статус пацієнтів за п'ятьма основними симптомами, який проводився під час візитів до лікаря. Під час первинного візиту не визначалася статистична достовірність між основною та контрольною групами, сума балів за симптомами становила 5,5 бала та 5,52 бала відповідно. Під час повторного візиту на п'яту добу терапії відзначалася статистично достовірною відмінністю симптомів в основній та контрольній групах, особливо за симптомами постназальне затікання, виділення слизу з порожнини носа, гугнявість. Так, сума балів за п'ятьма об'єктивними симптомами становила 2,65 бала в основній та 2,88 бала в контрольній групах. На сьому добу терапії різниця була статистично достовірною та сума балів становила відповідно 0,81 бала в основній та 1,1 бала в контрольній групах. Отримані результати свідчать про достовірне поліпшення об'єктивного стану пацієнтів основної групи та покращення результатів лікування. Оцінку об'єктивних симптомів,

Таблиця 2

Оцінка скарг пацієнта, проведена лікарем, в основній (1) і контрольній (2) групах, бали

Скарга пацієнта	Візит 1 (доба 0)			Візит 2 (доба 5)			Візит 3 (доба 7) (опційно)		
	1	2	p _{1,2}	1	2	p _{1,2}	1	2	p _{1,2}
Гпертермія	1,05	1,10	p>0,05	0,38	0,45	p<0,05	0,12	0,14	p>0,05
Закладеність носа	1,59	1,52	p>0,05	0,82	0,89	p<0,05	0,19	0,25	p<0,05
Ринорея	1,34	1,42	p>0,05	0,73	0,76	p<0,05	0,18	0,23	p<0,05
Кашель	1,02	1,09	p>0,05	0,54	0,58	p<0,05	0,16	0,21	p<0,05
Храп/сопіння/апноє сну	0,81	0,80	p>0,05	0,33	0,39	p<0,05	0,11	0,12	p>0,05
Головний біль / біль у ділянці обличчя	0,54	0,48	p>0,05	0,18	0,19	p>0,05	0,10	0,11	p>0,05
Сума балів за оцінкою скарги пацієнта	6,35	6,41	p>0,05	2,98	3,26	p<0,05	0,86	1,06	p<0,05

Таблиця 3

Оцінка лікарем об'єктивних симптомів у пацієнтів основної (1) і контрольної (2) груп, бали

Об'єктивний симптом	Візит 1 (доба 0)			Візит 2 (доба 5)			Візит 3 (доба 7) (опційно)		
	1	2	p _{1,2}	1	2	p _{1,2}	1	2	p _{1,2}
Гперемія	1,26	1,29	p>0,05	0,63	0,62	p>0,05	0,17	0,25	p<0,05
Постназальне затікання	1,40	1,42	p>0,05	0,72	0,79	p<0,05	0,22	0,31	p<0,05
Наявність виділень у порожнині носа	1,41	1,40	p>0,05	0,78	0,84	p>0,05	0,2	0,24	p>0,05
Наявність хрипів	0,68	0,66	p>0,05	0,25	0,26	p>0,05	0,12	0,13	p>0,05
Гугнявість	0,75	0,75	p>0,05	0,27	0,37	p<0,05	0,10	0,18	p<0,05
Сума балів за оцінкою скарги пацієнта	5,5	5,52	p>0,05	2,65	2,88	p<0,05	0,81	1,11	p<0,05

Таблиця 4

Оцінка тяжкості перебігу риносинуситу за Major Sinusitis Severity за абсолютними числами в основній (1) і контрольній (2) групах, бали

Критерій	Візит 1 (доба 0)		Візит 2 (доба 5)		Візит 3 (доба 7)	
	1	2	1	2	1	2
	вираженість 0, 1, 2, 3, 4		вираженість 0, 1, 2, 3, 4		вираженість 0, 1, 2, 3, 4	
Виділення з носа	2,48	2,50	1,42	1,99	0,41	0,88
Закладеність носа	4,17	4,15	2,50	2,87	1,33	2,12
Постназальне затікання	2,03	2,05	0,96	1,21	0,3	0,85
Головний біль	0,75	0,77	0,26	0,28	0,09	0,18
Біль у ділянці обличчя	0,31	0,32	0,08	0,09	0,01	0,03
Сума за MSS	9,74	9,79	5,22	6,44	2,14	4,06
p _{1,2} за сумою MSS	p>0,05		p<0,05		p<0,05	

виявлених лікарем у пацієнтів, наведено в таблиці 3.

Оцінку тяжкості перебігу гострого РС за MSS за абсолютними числами, визначену лікарем, наведено в таблиці 4. Середнє значення MSS на 0-ву добу лікування становило 9,74 для основної (1) і 9,79 для контрольної (2) груп. Значення MSS поступово поліпшувалося в обох групах протягом як 5-добового періоду, так і 7-добового періоду лікування в середньому від 5,22 бала до 2,14 бала для основної (1) групи і від 6,44 бала до 4,06 бала для контрольної (2) групи. Як показали проаналізовані дані, статистично значуща (p<0,05) різниця між досліджуваними групами виявлялася вже на 5-ту добу лікування.

Ці дані вказали на швидше відновлення та зменшення симптомів у пацієнтів основної (1) групи порівняно з дітьми контрольної (2) групи.

Суму оцінок кожного із симптомів (MSS) за середнім балом у пацієнтів досліджуваних груп наведено в таблиці 5.

На рисунку 3 зображено поступове полегшення симптомів РС у пацієнтів залежно від доби лікування. Дані на 7-му добу лікування вказали на те, що різниця між групами становила 1,92 бала, що свідчить на користь сиропу Назірус Синус і може створювати умови для прискорення одужання на 2 доби в пацієнтів основної (1) групи порівняно з контрольною (2).

Таблиця 5

Сумарна оцінка (Major Sinusitis Severity) за середнім балом у пацієнтів основної (1) і контрольної (2) груп

Група	Сума оцінок MSS		
	доба 0	доба 5	доба 7
Основна (1)	9,74	5,22	2,14
Контрольна (2)	9,79	6,44	4,06
p _{1,2}	p>0,05	p<0,05	p<0,05

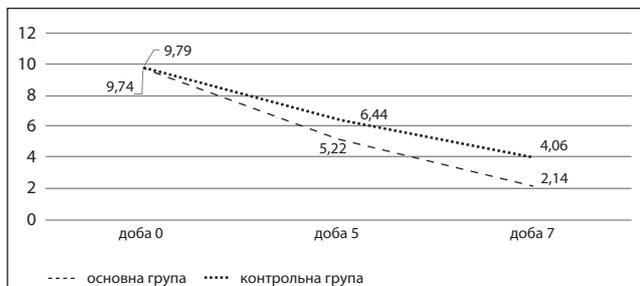


Рис. 3. Динаміка симптомів риносинуситу в пацієнтів залежно від тривалості лікування за середнім балом (Major Sinusitis Severity)

Таблиця 6

Оцінка ефективності терапії із застосуванням сиропу Назірус Синус, на думку лікаря та пацієнта, в основній (1) групі

Шкала оцінки	На думку лікаря	На думку пацієнта (батьків)
Без ефекту	4 (0,6%)	2 (0,3%)
Задовільно	24 (4,0%)	8 (1,3%)
Добре	205 (34,0%)	256 (42,4%)
Відмінно	371 (61,4%)	338 (56,0%)

Під час дослідження запропоновано лікарям і пацієнтам (батькам) оцінити своє враження від терапії із застосуванням сиропу Назірус Синус за чотирибальною шкалою. Високі оцінки отримані від 95,4% лікарів і від 96,4% пацієнтів (батьків). В оцінці основної групи для дітей віком 3–11 років важливим було швидше поліпшення симптомів, зручний комплаєнс застосування, пришвидшення одужання. Оцінку ефективності терапії в основній (1) групі, на думку лікаря та пацієнта (батьків), наведено в таблиці 6.

Також у ході дослідження проаналізовано оцінку симптомів пацієнтом (батьками) у динаміці (за 1, 3, 5, 7, 10 та 14 днів від початку лікування). Крім візитів, для оцінки динаміки одужання використано спілкування телефоном. Оцінку динаміки симптомів пацієнтом (батьками) наведено в таблиці 7. Цей параметр, суб'єктивна оцінка пацієнта (батьків), водночас показує динаміку поліпшення якості життя пацієнта. Так, носове дихання переважно відновилося на 3 і 5-ту добу терапії: на 3-тю добу – у 50,0% дітей основної (1) групи та в 47,4% пацієнтів контрольної (2) групи. Виділення з носа в переважній більшості пацієнтів зникали на 3–5–7-му добу в обох групах, зокрема, на 5-ту добу – у 45,1% пацієнтів основної (1) і в 46,9% контрольної (2) групи, що може бути пов'язано з особливістю секретолітичної дії препарату Назірус Синус. Найчастіше кашель зникав на 3–5-ту добу, так відбулося в 56,6% дітей основної (1) і в 59,1% пацієнтів контрольної (2) групи. Головний біль або біль у ділянці обличчя зникав на 1-шу добу лікування у 26,5% пацієнтів основної (1) групи, водночас цей показник зберігався до 3 днів у 26,9% пацієнтів контрольної (2) групи. Храп/сопіння/апноє сну зазвичай зникали через 3 доби (39,5% пацієнтів основної (1) та 38,74% контрольної (2) групи). Також звертало на себе увагу повне клінічне одужання пацієнтів основної (1) групи на 7–10-ту добу і повну відсутність симптомів на 14-ту добу, крім сопіння у 2 пацієнтів. Отримані результати засвідчили позитивну динаміку терапії вже на 3-тю добу лікування гострого РС у пацієнтів основної (1) групи, у якій додавали до комплексного лікування сироп Назірус Синус, та якнайшвидше поліпшення симптомів. Результати оцінки сим-

Таблиця 7

Оцінка симптомів пацієнтом (батьками) у динаміці в основній (1) і контрольній (2) групах (кількість пацієнтів основної групи – 604, контрольної – 572)

Скарга	Через 1 добу		Через 3 доби		Через 5 днів		Через 7 днів		До 10 днів		До 14 днів	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Як швидко відновилося носове дихання	26 (4,3%)	18 (3,1%)	302 (50,0%)	271 (47,4%)	220 (36,4%)	239 (41,5%)	40 (6,6%)	28 (4,9%)	2 (0,3%)	6 (1,0%)	0	0
Як швидко зникли виділення з носа	12 (1,9%)	23 (4,1%)	192 (31,8%)	151 (26,4%)	273 (45,1%)	268 (46,9%)	106 (17,5%)	109 (19,1%)	12 (1,9%)	14 (2,4%)	0	2 (0,4%)
Коли зник кашель	67 (11,0%)	33 (5,77%)	188 (31,1%)	180 (31,5%)	142 (23,5%)	158 (27,6%)	83 (13,7%)	87 (15,23%)	22 (3,64%)	21 (3,7%)	0	2 (0,4%)
Як швидко зник головний біль / біль у ділянці обличчя	160 (26,5%)	83 (14,5%)	96 (15,9%)	154 (26,9%)	66 (10,91%)	72 (12,5%)	14 (2,3%)	18 (3,3%)	2 (0,3%)	4 (0,7%)	0	0
Як швидко зник храп/сопіння/апноє сну	118 (19,5%)	76 (13,3%)	121 (20,0%)	145 (25,4%)	62 (10,2%)	67 (11,7%)	42 (7,4%)	49 (8,57%)	2 (0,4%)	2 (0,4%)	2 (0,4%)	2 (0,4%)

птомів пацієнтом (батьками) в динаміці наведено в таблиці 7.

Проведене нами епідеміологічне дослідження свідчить про доцільність додавання дієтичної добавки Назірус Синус сироп у хворих на гострий РС до комплексної терапії. Застосування сиропу Назірус Синус підвищує якість життя пацієнтів із гострим РС та сприяє пришвидшенню усунення симптомів порівняно з групою, що не застосовує додаткових препаратів; а це дає змогу рекомендувати його для використання в щоденній практиці лікарів педіатрів, оториноларингологів, лікарів загальної практики та сімейної медицини, що працюють із дітьми. Сучасна стратегія лікування при гострому вірусному РС полягає в зменшенні тяжкості симптомів, мінімізації тривалості захворювання, мінімізації і попередженні можливих ускладнень, а також у попередженні хронізації захворювання. Корисні властивості фітотерапевтичних препаратів при РС досі досліджуються [11–13]. Проведений аналіз підтверджує результати дослідження з рослинним препаратом Назірус Синус. Аналіз показав, що щоденне застосування Назірус Синус протягом 7–10 днів є безпечною та ефективною допоміжною терапією при неускладненому гострому РС. Препарат сприяє достовірному зменшенню симптомів і підвищує якість життя порівняно з групою, яка не отримує фітопрепарат у комплексному лікуванні. Терапія рослинним препаратом може використовуватися для полегшення симптомів гострого РС, а також по-

передити виникнення ускладнень у цієї групи пацієнтів.

Висновки

Тактика лікування пацієнтів, зокрема дитячого віку, хворих на гострий РС, залишається актуальною проблемою, яка потребує подальшого вирішення, що пов'язано зі значною поширеністю вказаної патології.

Лікування гострого вірусного та поствірусного РС не потребує призначення антибіотиків і топічних глюкокортикостероїдів у переважній більшості випадків.

Застосування дієтичної добавки Назірус Синус сироп у комплексній терапії РС сприяє зменшенню проявів симптомів вже на 3-тю добу, достовірно показує позитивну динаміку на 5 і 7-му добу лікування.

Застосування дієтичної добавки Назірус Синус сироп у комплексній терапії гострого вірусного і поствірусного РС достовірно сприяє покращенню стану пацієнта та прискоренню терміну одужання у середньому на 2 доби.

Застосування дієтичної добавки Назірус Синус сироп у комплексній терапії гострого вірусного та поствірусного РС позитивно оцінюється як лікарями, так і пацієнтами або їхніми батьками.

У разі застосування дієтичної добавки Назірус Синус сироп у комплексній терапії гострого вірусного та поствірусного РС побічних ефектів не виявлено.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Ait-Khaled N et al. (2007). Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and dermatitis in 13-to-14-year-old children in Africa: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *Allergy*. 62: 247–258. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01325.x>.
2. Benninger MS, Senior BA. (1997) The development of the rhinosinusitis disability index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 123: 1175–1179.
3. Fokkens WJ. (2020). European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 58 (29): 1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
4. Jaime F, Valls-Mateus M, Mullol J. (2020). Common Cold and Acute Rhinosinusitis: Up-to-Date Management in 2020. *Current Allergy and Asthma Reports*. 20: 28. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00917-5>.
5. Jund R, Mondigler M, Stammer H, Stierna P, Bachert C. (2015). Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Acta Otolaryngologica*. 135: 42–50.
6. Koch AK, Klose P, Lauche R, Cramer H, Baasch J, Dobos GJ, Langhorst J, Forsch A (2016). Systematic Review of Phytotherapy for Acute Rhinosinusitis. *Komplementmed*. 23 (3): 165–169.
7. Laiko AA, Kosakovskiy AL, Zabolotna DD. (2013). *Dytiacha atorynolarynholohiia*. Natsionalnyi pidruchnyk. Kyiv: 576. [Лайко АА, Косаковський АЛ, Заболотна ДД. (2013). Дитяча оториноларингологія. Національний підручник. Київ: 576].
8. Leung AKC, Kellner JD. (2004, Mar–Apr). Acute sinusitis in children: diagnosis and management. *J Pediatr Health Care*. 18 (2): 72–76. doi: 10.1016/j.pedhc.2003.08.007. PMID: 15007290.
9. Naumenko OM, Dieieva YuV, Dikhtiaruk OV, Marchenko YaV. (2020). Rezultaty analizu epidemichnoho doslidzhennia medychnykh danykh shchodo efektyvnosti preparatu Eazirus sinus u kompleksnii terapii hostroho virusnoho rynosynusytu u doroslykh Zdorov'ia Ukrainy. 18 (487): 54–55. [Науменко ОМ, Деева ЮВ, Діхтярук ОВ, Марченко ЯВ. (2020). Результати аналізу епідемічного дослідження медичних даних щодо ефективності препарату Еазірус синус у комплексній терапії гострого вірусного риносинуситу у дорослих. *Здоров'я України*. 18 (487): 54–55].

10. Pawełczyk M, Kowalski ML. (2017). The role of human parainfluenza virus infections in the immunopathology of the respiratory tract. *Curr Allergy Asthma Rep.* 17 (03): 16.
 11. Popovych VI. (2020). Hostryi ta khronichniy rynosynusyt: porivniannia rekomendatsii EPOS 2012 r. ta 2020 r. Fokus na fitoterapiiu. *Ukrainskyi medychnyi chasopys.* 1; 2(136): 48–52 [Попович ВІ. (2020). Гострий та хронічний риносинусит: порівняння рекомендацій EPOS 2012 р. та 2020 р. Фокус на фітотерапію. *Український медичний часопис.* 1; 2(136): 48–52].
 12. Pukhlik SM. (2022). Rol fitoterapii u likuvanni hostroho rynosynusytu. *Zdorov'ia Ukrainy. Tematychnyi nomer «Pediatriia».* 3(64)–4(65). [Пухлік СМ. (2022). Роль фітотерапії у лікуванні гострого риносинуситу. *Здоров'я України. Тематичний номер «Педіатрія».* 3(64)–4(65)].
 13. Rider TH, Zook ChE, Boettcher TL et al. (2011). Broad-Spectrum Antiviral Therapeutics. *PLOS ONE.* URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0022572>.
 14. Seliuk MN, Kozachok NN, Omeliashko MY, Seliuk OV. (2016). Ratsionalnaia antybyotykoterapiia ostrыkh rynosynusytov v ambulatornoi praktyke. *Simeina medytsyna: Naukovo-praktychnyi zhurnal.* 3 (65): 115–119. [Селюк МН, Козачок НН, Омеляшко МІ, Селюк ОВ. (2016). Рациональная антибиотикотерапия острых риносинуситов в амбулаторной практике. *Сімейна медицина: Науково-практичний журнал.* 3 (65): 115–119].
 15. Shevchuk YuV, Bondarenko YaV. (2021). Mistse roslыnnykh sekretolitykiv u kompleksnii terapii rynosynusytiv u ditei. *Dytiachyi likar.* 4: 26–33. [Шевчук ЮВ, Бондаренко ЯВ. (2021). Місце рослинних секретолітиків у комплексній терапії риносинуситів у дітей. *Дитячий лікар.* 4: 26–33].
 16. Tokarieva NM, Ahafonova OO, Petrenko LL. (2021). Fitoterapiia pry hostrykh rynosynusytakh u ditei. *Zdorove rebenka.* 16: 2. [Токарева НМ, Агафонова ОО, Петренко ЛЛ. (2021). Фітотерапія при гострих риносинуситах у дітей. *Здоров'я ребенка.* 16: 2].
-

Відомості про авторів:

Шевчук Юрій Вікторович — к.мед.н., доц. каф. оториноларингології НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Шовковична, 39/1; тел. (044) 235-20-96.
Дева Юлія Валеріївна — д.мед.н., проф., зав. каф. оториноларингології НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Шовковична, 39/1; тел. (044) 235-20-96.
Діхтярук Олександр Вікторович — к.мед.н., доц. каф. оториноларингології НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Шовковична, 39/1; тел. (044) 235-20-96.
Бондаренко Ярослава Володимирівна — аспірант каф. оториноларингології НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Шовковична, 39/1; тел. (044) 235-20-96.
Стаття надійшла до редакції 16.07.2022 р., прийнята до друку 20.10.2022 р.

НАЗІРУС СИНУС

Допоможи пазухам носа
позбутися пластиліну

без спирту
з натуральним
соком малини
з 3-х років

6+

НАЗІРУС
СИНУС

зменшенню набряку
в закладеності носа
розрідженню слизу
полегшенню дихання

Лимонно-м'ятний смак
10 саше

30

12+

НАЗІРУС
СИНУС

30 капсул

НАЗІРУС
СИНУС

3+

Сироп 100 г

НАЗІРУС
СИНУС

3+

Сироп 100 г

Назірус Синус сприяє:

розрідженню слизу • зменшенню запалення • полегшенню дихання

Реклама дієтичних добавок до раціону харчування: Назірус Синус, 30 капсул. Виробник: ПрАТ «Ліктрави», ТОВ «Нутрімед», Україна ТУ У 10.8-00481181-020:2019. Назірус Синус, сироп 100 мл. Виробник: Фітофарм Кленна С. А., Польща, Кленна 1, 63-040, Нове М'ясто над Вартою, Польща. Протокол випробувань харчової продукції № 8/2167 від 19 серпня 2019 р. Висновок ДСЄЕ № 12.2-182/21946 від 01.10.2019 р., Назірус Синус, порошок для орального розчину у саше по 5 г/г № 10 в упаковці. Виробник: Мастер Фарм С. А., вул. Версальська 8, 91-203 Лодзь, Польща. Імпортер: ПрАТ «Ліктрави», Україна. Протокол випробувань харчової продукції № 3/28-А-373-21-952/612 від 11.05.2021 р. Не є лікарським засобом. Перед застосуванням потребує консультації лікаря. Є протипоказання. Повна інформація міститься в листках-вкладишах.

 ЛІКТРАВИ

УДК 615.233:616.31-074:612.017-092.4

Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак, С.І. Єсіпова, О.В. Долинна, Т.В. Іовіца
Ефективність і безпечність застосування інгаляцій
6% N-ацетилцистеїну в 3% розчині NaCl
у клінічній практиці (огляд літератури)

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 6(126): 120-126. doi 10.15574/SP.2022.126.120

For citation: Marushko YuV, Hyshchak TV, Yesipova SI, Dolynna OV, Iovitsa TV. (2022). Efficacy and safety of inhalation 6% N-acetylcysteine in 3% NaCl solution in clinical practice (literature review).

Modern Pediatrics. Ukraine. 6(126): 120-126. doi 10.15574/SP.2022.126.120.

Узагальнено дані літератури з використання N-ацетилцистеїну та його комбінації з 3% розчином NaCl (ФЛУ-АЦИЛ бронхо) у клінічній практиці. Дані досліджень свідчать, що N-ацетилцистеїн на сьогодні є ефективним у лікуванні респіраторних захворювань завдяки мультимодальному впливу на органи дихання та імунну систему. Гіпертонічний (3%) розчин NaCl потенціює дію N-ацетилцистеїну в разі інгаляційного введення і дає змогу досягти гарних результатів лікування гострих і хронічних захворювань органів дихання за оптимальний час.

Одним із добре відомих в Україні засобів для швидкої і продуктивної евакуації в'язкого мокротиння є ФЛУ-АЦИЛ бронхо, стерильний розчин для небулайзера та інстиляцій. Одна ампула 5 мл містить 300 мг NAC, що чинить муколітичну дію при безпосередньому контакті зі слизом, та 150 мг гіпертонічного розчину NaCl, який забирає воду з внутрішньоклітинного простору в позаклітинний шляхом осмосу та збільшує частку води в бронхіальному секреті, розріджує його і таким чином полегшує його видалення. Поєднання NAC з гіпертонічним розчином NaCl створює синергію і дає змогу отримати оптимальні результати лікування за мінімальних побічних явищ. Ця комбінація проявляє муколітичну, протибіоплівкову, протівірусну, антиоксидантну, протизапальну та імуномодулюючу дію, завдяки чому є перспективною в умовах пандемії SARS-CoV-2.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: N-ацетилцистеїн, лікування, інгаляції.

Efficacy and safety of inhalation 6% N-acetylcysteine in 3% NaCl solution in clinical practice (literature review)

Yu.V. Marushko, T.V. Hyshchak, S.I. Yesipova, O.V. Dolynna, T.V. Iovitsa

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article summarizes the literature on the use of N-acetylcysteine and its combination with 3% NaCl solution (FLU-ACYL broncho) in clinical practice. Studies show that N-acetylcysteine is currently effective in the treatment of respiratory diseases due to its multicomponent effects on the respiratory system and the immune system. Hypertonic (3%) NaCl solution potentiates the action of N-acetylcysteine by inhalation and allows to achieve good results in the treatment of acute and chronic respiratory diseases in the optimal time.

One of the well-known in Ukraine products for fast and effective evacuation of viscous sputum is FLU-ACIL broncho, sterile solution for nebulizer and instillation. One 5 ml ampoule contains 300 mg of NAC, which has a mucolytic effect in direct contact with mucus, and 150 mg of hypertonic NaCl solution, which draws water from the intracellular space into the extracellular space by osmosis and increases the proportion of water in the bronchial secretion, dilutes it and thus facilitates its removal. The combination of NAC with hypertonic NaCl solution creates synergy and allows to obtain optimal treatment results with minimal side effects. This combination has mucolytic, anti-film, antiviral, antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory effects, making it promising in a pandemic SARS-CoV-2.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: N-acetylcysteine, treatment, inhalation.

N-ацетилцистеїн (NAC) відомий як муколітик понад 50 років, але досі його застосування в клінічній практиці не втратило актуальності. І навіть більше, останнім часом зацікавленість клініцистів і науковців до цієї сполуки зростає. Це обумовлено як високою ефективністю, так і широким спектром дії (мультимодальністю) NAC, що дає змогу застосувати його при різних патологічних станах.

Передусім важливе значення має потужна муколітична дія цієї сполуки. Дія NAC на в'язкі секрети обумовлена прямим муколітичним ефектом, який полягає в здатності NAC розривати зв'язок між двома атомами сірки (дисульфідні зв'язки) у мукополісахаридах мокротиння, що призводить до порушення його структури

та зниження в'язкості [1,2]. NAC розріджує мокротиння, полегшує його виділення, сприяє відхаркуванню і зменшує вираженість запальних явищ. Тому показаннями для застосування NAC як муколітичного засобу є захворювання дихальних шляхів, що супроводжуються порушенням евакуації секрету.

На сьогодні накопичено значну доказову базу, що підтверджує ефективність і безпечність застосування NAC як муколітичного засобу, зокрема в дітей. Так, оцінку ефективності та безпечності застосування NAC у лікуванні гострих інфекцій верхніх та нижніх дихальних шляхів у дітей без хронічних бронхолегеневих захворювань наведено в Кокранівському систематичному огляді (останнє оновлення у 2013 р.).

Показано, що NAC має високий профіль безпечності в дітей віком від 2 років [3] і є ефективним муколітиком навіть при невідкладних станах зі значними порушеннями вентиляції [4].

Проте інтерес саме до цього муколітичного засобу обумовлений також наявністю в NAC низки додаткових терапевтичних ефектів, що посилює його ефективність у лікуванні бронхолегеневих захворювань. Зокрема, підтверджено антиоксидантні і протизапальні властивості NAC [5]. Антиоксидантний потенціал NAC складається з двох компонентів. По-перше, показано, що препарат володіє прямим антиоксидантним ефектом, оскільки вступає в хімічну реакцію і нейтралізує вільні радикали. Доведено здатність NAC відновлювати ключові клітинні молекули, пошкоджені окисненням [6,7]. По-друге, встановлено, що NAC має потужний антиоксидантний ефект, пов'язаний з вивільненням у процесі метаболізму амінокислоти L-цистеїн, що надалі перетворюється на глутатіон, — найважливіший внутрішньоклітинний антиоксидант. Активність NAC загалом прирівнюють до активності глутатіону [8].

Виражений антиоксидантний ефект збільшує значення NAC у лікуванні запальних захворювань дихальних шляхів, оскільки оксидативний стрес, зумовлений надмірним утворенням вільних радикалів при запаленні, розглядається як найважливіший патогенетичний механізм ушкодження респіраторної системи [9,10].

На окрему увагу заслуговує наявність у NAC здатності перешкоджати утворенню та руйнуванню бактеріальних біоплівки, що стає особливо актуальним в епоху антибіотикорезистентності [1–13].

Зростає кількість доказів, які підтверджують протимікробну та антибіоплівкову активність NAC щодо багатьох респіраторних патогенів, у тому числі збудників таких родів і окремих видів: *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Acinetobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* і *Klebsiella* [5,14,15]. Доведено, що NAC пригнічує утворення біоплівок бактеріями і грибами, а також дозозалежно руйнує зрілі біоплівки. Унаслідок руйнування матриксу біоплівки NAC сприяє проникненню антибактеріальних препаратів у глибокі шари біоплівок та суттєво підвищує ефективність лікування бактеріальних інфекцій [12]. У ряді клінічних досліджень показано, що в разі застосування NAC у комплексі з антибактеріальними препаратами підвищується

ефективність терапії при інфекціях дихальних шляхів і ЛОР-органів [11,16].

Як виявилось, ефективність застосування NAC при бронхоекстатичній хворобі багато в чому обумовлена впливом препарату на біоплівки [11]. А при туберкульозі додавання NAC до терапії сприяє зменшенню розмірів інфільтратів [17] і зниженню смертності від усіх причин протягом 90 днів після госпіталізації [18].

Завдяки комплексному впливові на організм сьогодні NAC розглядають як потенційну додаткову терапію при коронавірусній хворобі, враховуючи сприятливе співвідношення ризику та користі та його вплив на синтез глутатіону, поліпшення імунної функції та модуляцію запальної реакції [10,19].

В експериментальних дослідженнях *in vitro* показано, що NAC не тільки підвищує антиоксидантну здатність організму, що має важливе значення для боротьби з вірусними агентами, але й безпосередньо перешкоджає реплікації деяких вірусів, а також пригнічує експресію прозапальних цитокінів у клітинах, інфікованих вірусами. Передусім це підтверджено щодо вірусів грипу [20,21], респіраторно-синцитіального вірусу [6], ВІЛ [22] і SARS-CoV-2 [19,23].

К.К. Wong та співавтори [19] запропоновано декілька лікувальних механізмів NAC при інфекції SARS-CoV-2 (рис.).

NAC може виступати в якості потенційного терапевтичного підходу для блокування активності NF-κB і усунення синдрому цитокінового шторму та респіраторного дистресу в пацієнтів, які страждають на пневмонію при інфекції SARS-CoV-2 [21,24–28]. Крім того, NAC може бути корисним як агент, що пригнічує активність еластази і, як наслідок, знижує рівень D-димеру, вірогідність емфізематозних ускладнень і легеневої кровотечі при тяжкому перебігу інфекції SARS-CoV-2 [29,30].

В огляді К.К. Wong та співавторів [19] наведено дані про антиоксидантний ефект N-ацетилцистеїну, який послаблює окисний стрес і запальну реакцію при COVID-19, через посилення сигнальних функцій толл-подібного білка рецептора 7 і мітохондріального протівірусного сигнального білка.

Ефективність NAC при інфекції SARS-CoV-2 вже підтверджено в окремих клінічних випадках [31,32] і буде показано найближчим часом із певним рівнем доказовості, оскільки в цьому напрямку проводиться низка клінічних досліджень [21,33,34].

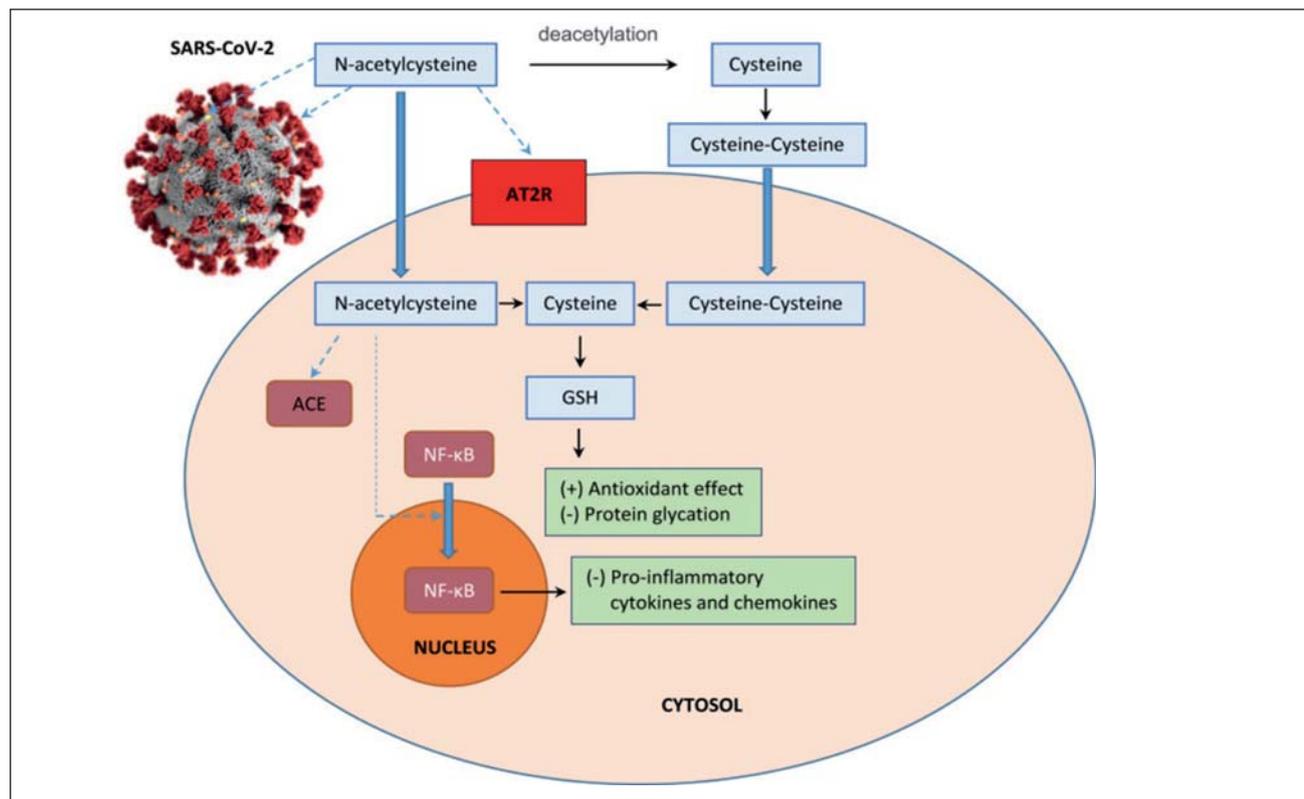


Рис. Схематичне зображення можливих ефектів N-ацетилцистеїну при інфекції SARS-CoV-2. (За даними К.К. Wong та співавторів [19]). N-ацетилцистеїн може пригнічувати білок оболонки (E) і білок spike (S) вірусу, знижувати зв'язування з рецептором ангіотензину II (AT2R), інгібувати ангіотензин-перетворюючий фермент (ACE), індукувати ендогенний синтез глутатіону (GSH), знижувати глікацію внутрішньоклітинних білків, а також запобігати ядерній транслокації NF-κB, яка пригнічує продукцію прозапальних медіаторів і цитокінів

Крім традиційних ентерального і парентерального застосування, існують схеми місцевого застосування розчинів NAC. Серед них інтраназальне введення розчинів NAC у лікуванні риніту (як інфекційного, так і алергічного) і синуситу. Переваги місцевої терапії пояснюються муколітичною активністю NAC, здатністю відновлювати поверхневу циліарну активність назального епітелію та модуляцією запальної відповіді, яка є центральною в механізмі імунного захисту слизової оболонки носа [35–37].

Слід також враховувати гарний ефект ендотрахеального введення NAC при бронхоскопічній санації в пацієнтів із в'язким харкотинням [4].

Водночас серед методів, здатних оптимально підводити NAC у вогнище запалення в дихальній системі, актуальним є інгаляційний. Основною перевагою аерозольтерапії є можливість досягнення швидкої та ефективною лікувальною дії із застосуванням відносно невеликої дози лікарського препарату, а також значного зниження негативного системного ефекту та лікарських взаємодій [38,39].

Виявлено, що небулайзерні інгаляції NAC можуть послабити легеневий фіброз [40], а інгаляції NAC у комбінації з гепарином і альбутеро-

лом сприяють скороченню тривалості штучної вентиляції легень [41].

Ефективність NAC як муколітика в разі інгаляційного застосування підтверджено в значній кількості хворих із порушеною бронхіальною секрецією, з в'язким густим мокротинням; засіб визнано високоефективним і таким, що значно полегшує відходження мокротиння [2,4,42]. При легеневій патології інгаляційному шляху введення NAC надають перевагу порівняно з іншими шляхами [43,44].

Схеми перорального та внутрішньовенного введення NAC пов'язані з такими побічними явищами, як діарея, нудота, блювання та реакції гіперчутливості від легкого до помірного ступеня, такі як кропив'янка, висип та ангіоневротичний набряк [45]. Блювання після внутрішньовенного застосування зареєстровано приблизно в 11% пацієнтів у разі застосування в дозах 150 мг/кг, крім того, в одного пацієнта виникла анафілактична реакція [2]. Пацієнтам з атопією в анамнезі (астма та алергія) рекомендовано отримувати профілактичний антигістамінний препарат за 15 хвилин до введення NAC для усунення надмірного ризику побічних реакцій [46].

Оскільки НАС володіє антикоагулянтними властивостями, то його слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями згортання крові [47]. Необхідно бути обережним із застосуванням НАС пацієнтам, які отримують нітрогліцерин, оскільки це може спричинити гіпотензію [48]. При цьому наявність побічних явищ при інгаляції НАС прямо корелює з концентрацією інгаляційного розчину. Показано, що 3 мл 20% НАС з 3 мл нормального фізіологічного розчину викликає бронхоспазм. Зменшення концентрації НАС до 4% сприяє значному поліпшенню переносимості лікарського засобу [49].

Незначним обмеженням застосування інгаляційної форми НАС є сірчаний запах розчину, що може спричинити відмову деяких пацієнтів від інгаляційної терапії НАС, хоча такі ситуації зустрічаються рідко.

Визнано, що небулайзерний НАС у дітей з бронхіолітом є ефективним завдяки зниженню тяжкості захворювання протягом 3–5 діб і призводить до більш ранньої виписки пацієнтів [50].

Нещодавно проведено дослідження, в якому порівнювали ефективність інгаляції амброксолу (група контролю) та аерозолу НАС (основна група) у лікуванні дітей із пневмонією, а також вплив цих засобів на імунну функцію та прогноз захворювання [51]. Встановлено, що час зникнення клінічних симптомів у дітей, які отримували інгаляційну терапію аерозолем НАС, був значно коротшим, ніж у контрольній групі, а загальний клінічний показник ефективності становив 94,83%, що було вище, ніж у контрольній групі (82,26%), ($p < 0,05$). Частота побічних реакцій у дослідній групі була достовірно нижчою, ніж у контрольній ($p < 0,05$). Рівень IgA та IgG в експериментальній групі був значно вищим, ніж у контрольній групі ($p < 0,01$).

Одним із добре відомих в Україні засобів для швидкої і продуктивної евакуації в'язкого мокротиння є ФЛУ-АЦИЛ бронхо, стерильний розчин для небулайзера та інстиляцій. Одна ампула 5 мл містить 300 мг НАС, що чинить муколітичну дію при безпосередньому контакті зі слизом, та 150 мг гіпертонічного розчину NaCl, який забирає воду з внутрішньоклітинного простору в позаклітинний шляхом осмосу та збільшує частку води в бронхіальному секреті, розріджує його і таким чином полегшує його видалення. Поєднання НАС з гіпертонічним

розчином NaCl створює синергію і дає змогу отримати оптимальні результати лікування за мінімальних побічних явищ.

Гіпертонічний розчин NaCl, так само як і НАС, давно зарекомендував себе як муколітичний засіб [52–55]. Існує велика доказова база доцільності застосування цього засобу з огляду на зменшення кількості загострень захворювання, скорочення термінів лікування, поліпшення переносимості базисної терапії, підвищення ефекту від призначеної терапії. Виявлено антибактеріальну, протинабрякову дію гіпертонічного сольового розчину та його додаткову здатність руйнувати біоплівки, утворені синьогнійною паличкою [56].

Показано, що гіпертонічний розчин NaCl пригнічує віруси [57]. У дослідженні з вивчення впливу гіпертонічного сольового розчину на SARS-CoV-2 *in vitro* встановлено, що 1,2% розчин NaCl пригнічує реплікацію вірусу на 90% ($p < 0,0005$) і 1,5% розчин NaCl інгібує реплікацію вірусу на 100% ($p < 0,0005$) у клітинах Vero CCL-81 порівняно з 0,6% розчином NaCl [58].

Інгаляційне введення ФЛУ-АЦИЛ бронхо показало гарну ефективність для профілактики загострень у пацієнтів із хронічним бронхітом [59]. Досліджували 60 пацієнтів віком 25–55 років із хронічним бронхітом у період ремісії, які мали в анамнезі мінімум одне загострення на рік протягом останніх трьох років. Порівнювали ефективність десятиденних інгаляцій ФЛУ-АЦИЛ бронхо і амброксолу. Позитивного результату застосування ФЛУ-АЦИЛ бронхо досягли у 100% хворих після 10-добового курсу інгаляцій. Позитивного ефекту щодо характеру та структури мокротиння у хворих, які застосовували ФЛУ-АЦИЛ бронхо, досягли упродовж перших 3 діб лікування, що достовірно швидше, ніж у групі амброксолу (переважно з 3–4-ї доби терапії), ($p < 0,01$). У групі ФЛУ-АЦИЛ бронхо 100% пацієнтів мали позитивний ефект щодо симптомів кашлю протягом 10-добового курсу інгаляцій, при цьому у 40% із них — уже протягом перших 5 діб терапії. За даними Шкали задишки, кашлю і мокротиння (Breathlessness, cough and sputum scale — BCSS) та Шкали оцінки симптомів хронічного бронхіту (Chronic Bronchitis Symptoms Assessment Scale — CBSAS), у пацієнтів після 10-добового курсу застосування ФЛУ-АЦИЛ бронхо відмітили триваліший посттерапевтичний позитивний ефект щодо респіраторних симптомів порівняно з групою

амброксолу при достовірно кращих показниках об'єму форсованого видиху за першу секунду, пікової об'ємної швидкості видиху, приросту максимальної об'ємної швидкості ($p < 0,05$). Після 10-добового курсу інгаляцій ФЛУ-АЦИЛ бронхо тривалість ремісії становила $70,4 \pm 5,99$ доби, що достовірно більше, ніж у групі амброксолу ($55,5 \pm 7,62$ доби) ($p < 0,01$). Отже, автори зазначають, що ФЛУ-АЦИЛ бронхо є засобом із високою клінічною ефективністю в пацієнтів із хронічним бронхітом, і вказують на доцільність застосування 10-добового курсу ФЛУ-АЦИЛ бронхо 1 раз на 3 місяці з метою цілорічної профілактики загострень хронічного бронхіту (1 раз на 3 місяці, 4 рази на рік).

Профілактичний ефект ФЛУ-АЦИЛ бронхо щодо розвитку загострень хронічного бронхіту може бути зумовлений подвійною антимікробною дією препарату. З одного боку, ацетилцистеїн має доведені механізми інгібування утворення біоплівки, з іншого — гіпертонічний сольовий розчин формує несприятливі умови для утворення біоплівки і сприяє їхній механічній евакуації, що знижує вірогідність бактеріальної колонізації бронхів та розвитку загострень хронічного бронхіту.

Отже, сучасні дані літератури свідчать про широкі можливості застосування НАС при різних захворюваннях як бронхолегеневої, так і інших систем організму. При цьому 6% розчин НАС в інгаляційній формі, у тому числі в комбінації з гіпертонічним (3%) розчином NaCl, показує гарну ефективність і високий профіль безпечності, тому може бути препаратом вибору в пацієнтів із хронічним і гострим бронхітом, а також застосовуватися в дітей при респіраторних інфекціях із кашлем вже з дворічного віку.

Ми також маємо досвід застосування ФЛУ-АЦИЛ бронхо в дітей (віком від 2 до 18 років) у лікуванні різних захворювань дихальних шляхів (при гострих респіраторних вірусних інфекціях, грипі, бронхітах тощо) та відмічаємо разом із пацієнтами (або їхніми батьками) полегшення стану вже після перших інгаляцій. На сьогодні продовжуємо накопичувати клінічні спостереження та досліджувати позитивні ефекти ФЛУ-АЦИЛ бронхо в дітей, а результати плануємо опублікувати найближчим часом.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Wei J, Pang CS, Han J, Yan H. (2019). Effect of Orally Administered N-Acetylcysteine on Chronic Bronchitis: A Meta-analysis. *Advances in therapy*. 36 (12): 3356–3367.
- Šalamon Š, Kramar B, Marolt TP et al. (2019). Medical and Dietary Uses of N-Acetylcysteine. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 8 (5): 111.
- Chalumeau M, Duijvestijn YC. (2013). Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic bronchopulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 5: CD003124.
- Brodier EA, Raithatha M, Kannan S, Karunasekara N. (2020). Use of nebulised N-acetylcysteine as a life-saving mucolytic in intensive care: A case report. *J Intensive Care Soc.* 21 (4): 296–298.
- Landini G, Di Maggio T, Sergio F, Docquier J-D, Rossolini GM, Pallecchi L. (2016). Effect of High N-Acetylcysteine Concentrations on Antibiotic Activity against a Large Collection of Respiratory Pathogens. *Antimicrob Agents Chemother.* 60 (12): 7513–7517.
- Mata M, Sarrion I, Armengot M et al. (2012). Respiratory syncytial virus inhibits ciliogenesis in differentiated normal human bronchial epithelial cells: effectiveness of N-acetylcysteine. *PLoS One.* 7 (10): e48037–e48037.
- Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M. (2013, Aug). The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim Biophys Acta.* 1830 (8): 4117–4129.
- Zinatullina KM, Orekhova AV, Kasaikina OT, Khrameeva NP, Berezin MP, Rusina IF. (2021). N-Acetylcysteine is an effective analog of glutathione in reactions with reactive oxygen species. *Russ Chem Bull.* 70 (10): 1934–1938.
- Aldini G, Altomare A, Baron G et al. (2018). N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radic Res.* 52 (7): 751–762.
- Poe FL, Corn J. (2020). N-Acetylcysteine: A potential therapeutic agent for SARS-CoV-2. *Med Hypotheses.* 143: 109862.
- Blasi F, Page C, Rossolini GM et al. (2016). The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir. Med.* 117: 190–197.
- Rasmussen K, Nikrad J, Reilly C, Li Y, Jones RS. (2016). N-Acetyl-L-cysteine effects on multi-species oral biofilm formation and bacterial ecology. *Lett Appl Microbiol.* 62 (1): 30–38.
- Marushko YuV, Hyshchak TV. (2016). Utvorennia bioplivok pry respiratornii patolohii. Vplyv ambroksolu na bioplivku dykhalnykh shliakhiv (ohliad literatury). *Zdorove rebenka.* 2: 88–94. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2016). Утворення біоплівки при респіраторній патології. Вплив амброксолу на біоплівку дихальних шляхів (огляд літератури). *Здоров'я ребенка.* 2: 88–94].
- Rodríguez-Beltrán J, Cabot G, Valencia EY et al. (2015). N-Acetylcysteine Selectively Antagonizes the Activity of Imipenem in *Pseudomonas aeruginosa* by an OprD-

- Mediated Mechanism. *Antimicrob Agents Chemother.* 59 (6): 3246–3251.
15. Domenech M, Garcia E. (2017). N-Acetyl-L-Cysteine and Cysteamine as New Strategies against Mixed Biofilms of Nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae* and Nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 61 (2): e01992–16.
 16. Babić I, Baudoin T, Trotić R, Bedeković V. (2017). Therapeutic efficacy of azithromycin and acetylcysteine in chronic otitis media with effusion. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 274 (3): 1351–1356.
 17. Mahakalkar SM, Nagrale D, Gaur S, Urade C, Murhar B, Turankar A. (2017). N-acetylcysteine as an add-on to Directly Observed Therapy Short-I therapy in fresh pulmonary tuberculosis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blinded study. *Perspectives in Clinical Research.* 8 (3): 132–136.
 18. Jeeraaumponwat T. (2019). N-acetylcysteine and mortality in hospitalized pulmonary tuberculosis infection. *European Respiratory Journal.* 54 (63): PA2958.
 19. Wong KK, Lee SWH, Kua KP. (2021). N-Acetylcysteine as Adjuvant Therapy for COVID-19 — A Perspective on the Current State of the Evidence. *J Inflamm Res.* 14: 2993–3013.
 20. Wu H, Song W, Gao X et al. (2014). Proteomics study of N-acetylcysteine response in H1N1-infected cells by using mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 28 (7): 741–749.
 21. Zhang RH, Li CH, Wang CL, et al. (2014). N-acetyl-L-cystine (NAC) protects against H9N2 swine influenza virus-induced acute lung injury. *Int Immunopharmacol.* 22 (1): 1–8.
 22. Scheffel MJ, Scurti G, Wyatt MM, Garrett-Mayer E, Paulos CM, Nishimura MI. (2018). N-acetyl cysteine protects anti-melanoma cytotoxic T cells from exhaustion induced by rapid expansion via the downmodulation of Foxo1 in an Akt-dependent manner. *Cancer Immunol Immunother.* 67: 691–702.
 23. Shi Z, Puyo CA. (2020). N-Acetylcysteine to Combat COVID-19: An Evidence Review. *Ther Clin Risk Manag.* 16: 1047–1055.
 24. Horowitz RI, Freeman PR, Bruzzese J. (2020). Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: a report of 2 cases. *Respiratory Medicine Case Rep.* 30: 101063.
 25. Andreou A, Trantza S, Filippou D, Sipsas N, Tsiodras S. (2020). COVID-19: The Potential Role of Copper and N-acetylcysteine (NAC) in a Combination of Candidate Antiviral Treatments Against SARS-CoV-2. *In Vivo.* 34 (3): 1567–1588.
 26. Zhou N, Yang X, Huang A, Chen Z. (2021). The Potential Mechanism of N-acetylcysteine in Treating COVID-19. *Curr Pharm Biotechnol.* 22 (12): 1584–1590.
 27. De Flora S, Balansky R., La Maestra S. (2020). Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *The FASEB Journal.* 34 (10): 13185–13193.
 28. Jorge-Aarón RM, Rosa-Ester MP. (2020). N-acetylcysteine as a potential treatment for COVID-19. *Future Microbiology.* 15: 959–962.
 29. Singh P, Schwartz RA. (2020). Disseminated intravascular coagulation: a devastating systemic disorder of special concern with COVID-19. *Dermatol Ther.* 33 (6): e14053.
 30. George PM, Wells AU, Jenkins RG. (2020). Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med.* 8 (8): 807–815.
 31. Ibrahim H, Perl A, Smith D, Lewis T, Kon Z, Goldenberg R, Yarta K, Staniloae C, Williams M. (2020, Oct). Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin Immunol.* 219: 108544.
 32. Liu Y, Wang M, Liu G, et al. (2020). Experience of N-acetylcysteine airway management in the successful treatment of one case of critical condition with COVID-19: a case report. *Medicine.* 99 (42): e22577.
 33. Assimakopoulos SF, Aretha D, Komninos D, Dimitropoulou D, Lagadinou M et al. (2021). N-acetyl-cysteine reduces the risk for mechanical ventilation and mortality in patients with COVID-19 pneumonia: a two-center retrospective cohort study. *Infect Dis (Lond).* 53 (11): 847–854.
 34. Taher A, Lashgari M, Sedighi L, Rahimi-Bashar F, Poorolajal J, Mehroooya M. (2021). A pilot study on intravenous N-Acetylcysteine treatment in patients with mild-to-moderate COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Pharmacol Rep.* 73 (6): 1650–1659.
 35. Maffezzoni E, Notargiacomo M, Agostini S, Gelardi M. (2020). Efficacy of a nasal spray containing N-acetylcysteine in hypertonic solution in the treatment of nonallergic chronic rhinitis with goblet cell metaplasia. *J Biol Regul Homeost Agents.* 34 (6): 2345–2352.
 36. Macchi A, Terranova P, Castelnuovo P. (2012). Recurrent acute rhinosinusitis: a single blind clinical study of N-acetylcysteine vs ambroxol associated to corticosteroid therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 25 (1): 207–217.
 37. Kim D, Kim YH, Kwon S. (2018). Enhanced nasal drug delivery efficiency by increasing mechanical loading using hypergravity. *Sci Rep.* 8 (1): 168.
 38. McCarthy SD, González HE, Higgins BD. (2020). Future Trends in Nebulized Therapies for Pulmonary Disease. *Journal of Personalized Medicine.* 10 (2): 37.
 39. Dhanani J, Fraser JF, Chan HK, Rello J, Cohen J, Roberts JA. (2016). Fundamentals of aerosol therapy in critical care. *Crit. Care.* 20: 269.
 40. Hagiwara SI, Ishii Y, Kitamura S. (2000). Aerosolized administration of N-acetylcysteine attenuates lung fibrosis induced by bleomycin in mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 162: 225–231.
 41. McGinn KA, Weigartz K, Lintner A, Scalese MJ, Kahn SA. (2019). Nebulized Heparin With N-Acetylcysteine and Albuterol Reduces Duration of Mechanical Ventilation in Patients With Inhalation Injury. *J Pharm Pract.* 32 (2): 163–166.
 42. Otu A, Langridge P, Denning DW. (2018). Nebulised N-Acetylcysteine for Unresponsive Bronchial Obstruction in Allergic Brochopulmonary Aspergillosis: A Case Series and Review of the Literature. *J. Fungi.* 4: 117.
 43. Laguna TA, McNamara J, Zhang L, Demirel N. (2017). The effect of long term use of inhaled N-acetylcysteine on cystic fibrosis lung disease. C67. *Suppurative Lung Diseases In Children: A6142.* URL: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A6142.
 44. Schauble AL, Bisaccia EJ, Lee G, Nazr SZ. (2019). N-acetylcysteine for management of distal intestinal obstruction syndrome. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics: JPPT: The Official Journal of PPAG.* 24 (5): 390–397.
 45. Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HKR, et al. (2014). Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet.* 383 (9918): 697–704.

46. Daoud A, Dalhoff KP, Christensen MB, Bøgevig S, Petersen TS. (2020). Two-bag intravenous N-acetylcysteine, antihistamine pretreatment and high plasma paracetamol levels are associated with a lower incidence of anaphylactoid reactions to N-acetylcysteine. *Clin Toxicol.* 58 (7): 698–704.
47. Schwalfenberg GK. (2021). N-Acetylcysteine: A Review of Clinical Usefulness (an Old Drug with New Tricks). *J Nutr Metab.* 2021: 9949453.
48. Sansone RA, Sansone LA. (2011). Getting a knack for NAC: N-Acetyl-Cysteine. *Innovations in Clinical Neuroscience.* 8 (1): 10–14.
49. Masoompour SM, Anushiravani A, Tafaraj Norouz A. (2015). Evaluation of the Effect of Nebulized N-Acetylcysteine on Respiratory Secretions in Mechanically Ventilated Patients: Randomized Clinical Trial. *Iran J Med Sci.* 40 (4): 309–315.
50. Naz F, Raza AB, Ijaz I, Kazi MY. (2014). Effectiveness of nebulized N-acetylcysteine solution in children with acute bronchiolitis. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan.* 24 (6): 408–411.
51. Liu H, Wang W, Gao X. (2020). Comparison of the efficacy of ambroxol hydrochloride and N-acetylcysteine in the treatment of children with bronchopneumonia and their influence on prognosis. *Exp Ther Med.* 20 (6): 130.
52. Pogrebniak OO. (2016). Hipertonichniy rozchyn natriiu khlorydu — prostyi ta efektyvnyi zasib u likuvanni osnovnykh zakhvoriuvan orhaniv dykhannia. *Liky Ukrainy.* 5–6 (201–202): 10–16. [Pogrebniak OO. (2016). Гіпертонічний розчин натрію хлориду — простий та ефективний засіб у лікуванні основних захворювань органів дихання. *Ліки України.* 5–6 (201–202): 10–16].
53. Heikkilä P, Korppi M. (2021). Hypertonic saline in bronchiolitis: an updated meta-analysis. *Archives of disease in childhood.* 106 (1): 102.
54. Huiberts A, Zweijpenning S, Pennings LJ et al. (2019). Outcomes of hypertonic saline inhalation as a treatment modality in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Eur. Resp. J.* 54 (1): 1802143.
55. Wark P, McDonald VM. (2018). Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 9 (9): CD001506.
56. Michon A-L, Jumas-Bilak E, Chiron R, Lamy B, Marchandin H. (2014). Advances toward the Elucidation of Hypertonic Saline Effects on *Pseudomonas aeruginosa* from Cystic Fibrosis Patients. *PLoS ONE.* 9 (2): e90164.
57. Stathis C, Victoria N, Loomis K, Nguyen SA, Eggers M, Septimus E, Safdar N. (2021). Review of the use of nasal and oral antiseptics during a global pandemic. *Future Microbiol.* 16 (2): 119–130.
58. Machado RRG, Glaser T, Araujo DB et al. (2021, Sep 3). Inhibition of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication by Hypertonic Saline Solution in Lung and Kidney Epithelial Cells. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 4 (5): 1514–1527.
59. Kochuieva MM, Hrek II, Rohozhyn AV, Kochuiev HI. (2021). Zastosuvannia inhaliatsiinykh zasobiv dlia znyzhennia chastoty zahostren khronichnoho bronkhitu. *Ukr. Med. Chasopys.* 4 (144); VII/VIII: 2–6. [Кочуева ММ, Грек ІІ, Рогожин АВ, Кочуєв ГІ. (2021). Застосування інгаляційних засобів для зниження частоти загострень хронічного бронхіту. *Укр. Мед. Часопис.* 4 (144); VII/VIII: 2–6].

Відомості про авторів:

Марушко Юрій Володимирович — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, <https://orcid.org/0000-0002-7920-7914>.

Гишак Тетяна Віталіївна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, <https://orcid.org/0000-0002-7920-7914>.

Єсіпова Світлана Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, <https://orcid.org/0000-0002-8872-936X>.

Долинна Ольга Віталіївна — к.мед.н., доц. каф. терапії №2 НМУ імені О. О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, <https://orcid.org/0000-0002-3831-4713>.

Іовіца Тетяна Володимирівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, <https://orcid.org/0000-0001-7952-2650>.

Стаття надійшла до редакції 17.07.2022 р., прийнята до друку 20.10.2022 р.

ВІД В'ЯЗКОГО МОКРОТИННЯ ЗВІЛЬНЯЄ ФЛУ-АЦИЛ БРОНХО ПОДВІЙНА ДІЯ!

N-АЦЕТИЛЦИСТЕЇН

**3% ГІПЕРТОНІЧНИЙ
РОЗЧИН NaCl**



ПРЯМА ДОСТАВКА* НЕБУЛАЙЗЕРОМ

ПОДВІЙНА МУКОЛІТИЧНА ДІЯ

ВИЩА ДОЗА АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ
В БРОНХАХ**

* Під висловом «пряма доставка» слід розуміти доставку активних компонентів засобу за допомогою небулайзера безпосередньо в просвіт дихальних шляхів.

** Йдеться про більшу кількість ацетилцистеїну на поверхні слизової оболонки бронхів при використанні ФЛУ-АЦИЛ бронхо у порівнянні зі застосуванням пероральних муколітиків.

Джерела інформації: 1. Інструкція із застосування медичного виробу ФЛУ-АЦИЛ бронхо, стерильний розчин для небулайзера та інстиляцій. Номер звіту ДСЄЕ №12.2-18-3/27698.

Коротка інформація з безпеки медичного виробу «ФЛУ-АЦИЛ бронхо». Висновок ДСЄЕ № 12.2-18-3/27698. Склад: 1 ампула 5 мл (мл) містить: діючі речовини: N-ацетилцистеїн 300 мг (мг), натрію хлорид 150 мг (мг); допоміжні речовини: натрію гідроксид, натрію едетат, вода для ін'єкцій. Виробник: Фарма Лайн С.р.л., Віа Бертані 2, 20154 Мілан, Італія Pharma Line S.r.l., Via Bertani 2, 20154 Milan, Italy; тел.: +390376329660. Уповноважений представник: ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА» вул. Перемоги, 9, оф. 20, м. Київ, 03170, Україна, тел.: +38 (044) 422 50 70. Показання до застосування: ФЛУ-АЦИЛ бронхо, стерильний розчин для небулайзера та інстиляцій - медичний засіб у ампулах одноразового застосування, показаний під час лікування респіраторних захворювань, що супроводжуються гіперсекрецією щільного та в'язкого мокротиння: гострий бронхіт, хронічний бронхіт та його ускладнення, емфізема легень, муковісцидоз, бронхокататична хвороба, синусит, секреторний отит. Протипоказання, підвищена чутливість до активних компонентів засобу чи будь-яких допоміжних речовин, дитячий вік до 2 років. Виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки у стадії загострення, кровохаркання, легенева кровотеча. У період вагітності або годування груддю застосування ФЛУ-АЦИЛ бронхо, стерильного розчину для небулайзера та інстиляцій можливе тільки у разі, якщо передбачувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода або дитини та під безпосереднім наглядом лікаря. Особливі заходи безпеки: використання ФЛУ-АЦИЛ бронхо, стерильного розчину для небулайзера та інстиляцій у дітей має відбуватися під наглядом дорослих! Останню інгаляцію робити не пізніше ніж за 3-4 год до сну (орієнтовно до 18:00), щоб перед сном встигнути евакуювати мокротиння. Для посилення гідратації і муколітичного ефекту бажано випити достатню кількість рідини. При відкритті ампули ФЛУ-АЦИЛ бронхо, стерильного розчину для небулайзера та інстиляцій, виділяється сірчаний запах, який ніяк не впливає на застосування медичного виробу. Розчин N-ацетилцистеїну при зберіганні у відкритих ампулах або його переміщенні в аерозольне обладнання в рідкісних випадках може набувати легкого рожевого кольору, що не впливає на ефективність і переносимість засобу. Прийом N-ацетилцистеїну, в основному на початку застосування, може розрідити секрет бронхіальних залоз і збільшити його об'єм. Якщо пацієнт не може ефективно відкашлювати мокротиння, слід виконати постуральний дренаж або бронхоаспірацію, щоб уникнути застою мокротиння. Пацієнтам, хворим на бронхіальну астму, у період терапії ФЛУ-АЦИЛ бронхо, стерильним розчином для небулайзера та інстиляцій, необхідно перебувати під контролем лікаря. У разі розвитку бронхоспазму застосування N-ацетилцистеїну слід негайно припинити і розпочати відповідне лікування. Застосування у період вагітності або годування груддю, застосування ФЛУ-АЦИЛ бронхо, стерильного розчину для небулайзера та інстиляцій можливе тільки у разі, якщо передбачувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода або дитини та під безпосереднім наглядом лікаря. Спосіб застосування засобу. Див. інструкцію. Термін придатності, 24 місяці від дати виготовлення. Термін придатності, зазначений на упаковці, відноситься до невідкритої упаковки, що правильно зберігається. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження та демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Даний матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «УА «Про-Фарма»». ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування медичного виробу ФЛУ-АЦИЛ бронхо інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням медичного виробу, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом діючої Інструкції для медичного застосування. ©2021 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА»». Всі права захищені. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА»», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» зателефонуйте нам +38 044 422 50 72, +38 067 233 90 54, або напишіть phv@pro-pharma.com.ua. Матеріал затверджено: червень 2021. Матеріал придатний до: 17.06.2023.

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), завіренням круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, 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.

Оригінали супровідних документів у вигляді сканованих копій вищезазначених документів і першої (титульної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (*.pdf) надсилаються на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською 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, англійською та російською 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 має бути 250–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) 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.

Наприклад: «Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів)»; «Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

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 одразу 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. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Оформлення списку літератури. 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.**

Літературні джерела наводяться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за англійським алфавітом. 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.

Кириличні джерела (на українській та російській мовах) наводяться латиницею у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Приклади оформлення літературних джерел:

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53.

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53. [Автор AA, Автор BB, Автор CC. (2005). Назва журналу. 10(2);3:49–53].

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256. [Автор AA, Автор BB, Автор CC. (2005). Назва книжки. Місто: Видавець: 256].

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишається незмінними по всьому тексту. 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.

Стаття закінчується відомостями про всіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса, робочий телефон, адресу електронної пошти та ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) 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

ГРУПА КОМПАНІЙ
«МедЕксперт»
медичні видання,
конференції і семінари,
маркетингові дослідження
med-expert.com.ua

Група компаній
ME
МедЕксперт

Контакти редакції
Відповідальний редактор:
Шейко Ірина
Олександрівна
+3 044 498-08-80
+3 097 110-34-20
pediatr@med-expert.com.ua

ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

Видавництво ТОВ «Група компаній МедЕксперт» випускає журнали для лікарів різних спеціальностей. Ми створюємо видання європейського зразка з інноваційним для України підходом до формування наповнення кожного випуску і висвітлення профільної тематики. Нашими експертами є не лише визнані українські вчені, але й провідні фахівці країн Балтії, Польщі, Великої Британії, Молдови, Франції, Італії, Туреччини, Ізраїлю, Китаю та інших. Усі наші журнали видаються великими накладками, доступні для читачів і мають авторитет у фаховому середовищі. Кожен з них надійно закріпив за собою позиції кращого у спеціалізованих рейтингах.

**«Сучасна педіатрія.
Україна»**



**«Хірургія
дитячого віку.
Україна»**



**«Український
журнал
Перинатологія
і педіатрія»**



**«Український
журнал
Здоров'я
жінки»**



Всі журнали включені у категорію «Б» Переліку наукових фахових видань України, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.

Визнанням авторитетності наших журналів є те, що всі вони входять у міжнародні наукометричні бази. Статтям присвоюється цифровий ідентифікатор об'єкта DOI.