

ISSN: 2706-8757

Український журнал ПЕРИНАТОЛОГІЯ і Педіатрія

2 (90) 2022

Наш підписний індекс 22811



АКУШЕРСТВО

ГІНЕКОЛОГІЯ

ПЕРИНАТОЛОГІЯ

ПЕДІАТРІЯ

КИЇВ 2022

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАМН УКРАЇНИ»

Д.О. БАХТІЯРОВА

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ
ПЕРИНАТОЛОГІЯ І ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний журнал

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР:	Антипкін Юрій Геннадійович — академік НАН, НАМН України, д.мед.н., професор, директор ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ Давидова Юлія Володимирівна — д.мед.н., професор, магістр держ. управління, керівник відділу акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, професор, заст. директора ДУ «ІПАГ» М
ЗАСТУПНИКИ:	Дронова Вікторія Леонідівна — д.мед.н., професор, заст. директора ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ Квашніна Людмила Вікторівна — д.мед.н., професор, завідувач відділення медичних проблем здорової дитини та пренатальних станів ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ Омельченко Людмила Іванівна — д.мед.н., професор, заст. директора ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
НАУКОВІ КОНСУЛЬТАНТИ:	Венцівський Борис Михайлович — чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., професор, зав. кафедри акушерства та гінекології №1 НМУ імені О.О. Богомольця Авраменко Тетяна Василівна — д.мед.н., професор, зав. відділення акушерської ендокринології та вад розвитку плода ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР:	Марушко Ростислав Володимирович — д.мед.н., зав. наукового відділення медико-інформаційних технологій у педіатрії, акушерстві та гінекології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ:	Бахтіярова Дана Олегівна
ВЕРСТКА ТА ДИЗАЙН:	Щербатих Володимир Станіславович
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР:	Шейко Ірина Олександрівна

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Березенко В.С. (м. Київ, Україна)	Зайченко Г.В. (м. Київ, Україна)	Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)
Булаченко О.В. (м. Вінниця, Україна)	Зелінська М. (м. Вроцлав, Польща)	Няньковський С.Л. (м. Львів, Україна)
Волоха А.П. (м. Київ, Україна)	Знаменська Т.К. (м. Київ, Україна)	Огородник А.О. (м. Київ, Україна)
Волосянко А.Б. (м. Івано-Франківськ, Україна)	Камінський В.В. (м. Київ, Україна)	Рудзевичене О. (м. Вільнюс, Литва)
Гнатейко О.З. (м. Львів, Україна)	Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)	Слепов О.К. (м. Київ, Україна)
Говсєєв Д.О. (м. Київ, Україна)	Лаббе Андре (Клермон-Ферран-д'Естенд, Франція)	Уманець Т.Р. (м. Київ, Україна)
Гордієнко І.Ю. (м. Київ, Україна)	Лазоришинець В.В. (м. Київ, Україна)	Хусаїн Ш. (Лондон, Великобританія)
Губертус фон Фосс (м. Мюнхен, Німеччина)	Лапшин В.Ф. (м. Київ, Україна)	Ципкун А.Г. (м. Київ, Україна)
Дронов О.І. (м. Київ, Україна)	Ліві П. (Флоренція, Італія)	Чернишов В.П. (м. Київ, Україна)
Дубров С.О. (м. Київ, Україна)	Лиманська А.Ю. (м. Київ, Україна)	
Задорожна Т.Д. (м. Київ, Україна)	Медведев М.В. (м. Дніпро, Україна)	

Наказом МОН України від 07.03.2020 р. №409 журнал «Український журнал Перинатологія і Педіатрія» включено до категорії Б Переліку наукових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових фахових ступенів доктора і кандидата наук

«Український журнал Перинатологія і Педіатрія» реферується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕДЕКСПЕРТ»

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 24103-13943 ПР від 02.08.2019 р.

Видається з 1999 р.

Періодичність виходу — щоквартально

Рекомендовано вченою радою ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

Протокол №3 від 29.04.2022

Підписано до друку 29.04.2022 р.

Адреса для листування:
ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕДЕКСПЕРТ»,
Журнал «Український журнал
Перинатологія і Педіатрія»
а/с 80, м. Київ-211, Україна, 04211
E-mail: pediatr@med-expert.com.ua;
seminar@med-expert.com.ua
<http://med-expert.com.ua/>

Формат 60x90/8. Папір офсетний.
Ум. друк. арк. 17. Об л.-вид. арк. 13,95
Загальний наклад 5000 прим.
Зам. №30.04/01 від 30.04.2022
Видруковано у друкарні «Аврора-принт»,
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
A00 № 777897 від 06.07.2009 р.
вул. Причальна, 5, м. Київ, тел. (044) 550-52-44

Усі статті рецензовані. Цілковите або часткове копіювання у будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець

«Український журнал Перинатологія і Педіатрія» включено до наукометричних, реферативних та пошукових баз даних: «Бібліометрика української науки», «Наукова періодика України» (Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського), EuroPub, Sherpa Romeo, Google Scholar, CrossRef, «Джерело». Статтям журналу «Український журнал Перинатологія і Педіатрія» надається DOI

©ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 2022
©Бахтіярова Д.О., 2022

Увага! Здійснити передплату видання «Український журнал Перинатологія і Педіатрія» можна у будь-якому відділенні поштового зв'язку України
Передплатний індекс 22811

Київ 2022

NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE
STATE INSTITUTION «INSTITUTE OF PEDIATRICS, OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
NAMED AFTER ACADEMICIAN O. LUKYANOVA OF THE NAMS OF UKRAINE»
D.O. BAKHTIYAROVA

UKRAINIAN JOURNAL
OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Scientific and Practical journal

EDITOR-IN-SHEAF

Antypkin Yuriy Gennadyovich – Academician of the NAS, NAMS of Ukraine, Russian Academy of Medical Sciences, Professor of the Medical Sciences, Professor, Adviser Director of SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Davidova Yuliya Volodimyrivna – Professor of the Medical Sciences, Professor, the Master of Public Administration, the Head of obstetrical problems of an extragenital pathology department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

DEPUTY HEAD EDITOR:

Dronova Victoria Leonidivna – Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Kvashnina Lyudmila Viktorivna – Professor of the Medical Sciences, Professor, Head of the medical problems of healthy child and premorbid conditions department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Omelchenko Lyudmila Ivanivna – Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

SCIENTIFIC ADVISERS:

Ventskiy Borys Mykhailovych – Corresponding member of NAMS of Ukraine, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Obstetrics and gynecology No.1 of A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Avramenko Tetyana Vasilyvna – Professor of the Medical Sciences, Professor, the Head of the endocrinology obstetric and fetal malformations department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

ACADEMIC SECRETARY:

Marushko Rostislav Volodymyrovich – doctor of medical sciences, head of the department of medical information technologies in pediatrics, obstetrics and gynecology, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

PROJECT DIRECTOR

Bakhtiarova Dana Olegivna

LAYOUT AND DESIGN

Shcherbatykh Volodymyr Stanislavovych

EXECUTIVE EDITOR

Sheiko Irina Olexandrivna

EDITORIAL BOARD:

Berezhenko V.S. (Kyiv, Ukraine)

Bulavenko N.V. (Vinnytsia, Ukraine)

Volokha A.P. (Kyiv, Ukraine)

Volosyanko A.B. (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Gnateiko O.Z. (Lviv, Ukraine)

Govseev D.O. (Kyiv, Ukraine)

Gordienko I.Yu. (Kyiv, Ukraine)

Hubertus Von Voss (Munhen, Germany)

Dronov O.I. (Kyiv, Ukraine)

Dubrov S.O. (Kyiv, Ukraine)

Zadorozhna T.D. (Kyiv, Ukraine)

Zaichenko G.V. (Kyiv, Ukraine)

Znamenska T.K. (Kyiv, Ukraine)

Zelinska M. (Wroclaw, Poland)

Kaminskiy V.V. (Kyiv, Ukraine)

Kyrylova L.G. (Kyiv, Ukraine)

Korenev M.M. (Kharkiv, Ukraine)

Labbe A. (Clermont-Ferrand-d'Estend, France)

Lazorishineta V.V. (Kyiv, Ukraine)

Lapshyn V.F. (Kyiv, Ukraine)

Livi P. (Florence, Italy)

Limanska A.Yu. (Kyiv, Ukraine)

Medvedev M.V. (Dnipro, Ukraine)

Nakonechna A. (Great Britain)

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

Ogorodnyk A.O. (Kyiv, Ukraine)

Rudzeviciene O. (Vilnius, Lithuania)

Sliepov O.K. (Kyiv, Ukraine)

Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)

Husain S. (London, Great Britain)

Tsyapkun A.G. (Kyiv, Ukraine)

Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)

By the orders of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 409 from Marth 7, 2020 the journal «Ukrainian journal of Perinatology and Pediatrics» is included in the List of specialized scientific editions of Ukraine in the field of medical sciences, category B.

The «Ukrainian journal of Perinatology and Pediatrics» abstracted by the Institute of Information Recording Problems of Ukraine

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC
Certificate of State Registration KB 24103-13943 ІП from 02.08.2019

Published since 1999 y.
Publishing frequency – 4 Times/Year

Recommended by the Academic Council SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Protocol No. 3 from 29.04.2022

Passed for printing 29.04.2022

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC,

«Ukrainian journal of Perinatology

and Pediatrics»,

p/b 80, Kyiv, 04211, Ukraine,

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

seminar@med-expert.com.ua

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

Format 60x90/8. Offset paper.

Conventional printed sheet. 13,95.

Total circulation is 5 000 copies.

Ord. No. 30.04/01 from 30.04.2022

Printed in the «Aurora-print» printing house,

5, Prichalnaya Str., Kyiv, tel. (044) 550-52-44

Certificate A00 No. 777897 from 06.07.2009 y.

All articles reviewed. Total or partial copy

of materials published in this publication

at any way is available only by the letter of

permission of the journal staff. Advertiser is

responsible for the content

of advertising materials.

«Ukrainian journal of Perinatology and Pediatrics» was indexed and/or presented in:

Scientific Periodicals of Ukraine, Bibliometrics of Ukrainian Science (the Vernadsky National Library), EuroPub, Sherpa Romeo, Google Scholar, CrossRef, WorldCat, Ukrainian abstract journal «Dzherelo».

©SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», 2022
©Bakhtiarova D.O., 2022

**Attention! Subscribe to the «Ukrainian journal of Perinatology and Pediatrics»
you can at every post offices of Ukraine
Subscription index 22811**

Kyiv 2022

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРИНАТОЛОГІЯ І ПЕДІАТРІЯ
Науково-практичний журнал

UKRAINIAN JOURNAL OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS
Scientific and Practical journal

2 (90) 2022

ЗМІСТ

CONTENT

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ORIGINAL ARTICLES

*Туманова Л.Є., Коломієць О.В.
Рябенко О.П.*

5 *Tumanova L.E., Kolomiets E.V.
Ryabenko O.P.*

**Особливості CD3+- і CD3+CD4+-
клітин периферичної крові
на різних термінах вагітності
в жінок із безплідністю в анамнезі**

**Features of CD3 +- and CD3+CD4
+-peripheral blood cells at different
pregnancy stages in women with
anamnese infertility**

*Крецу Н.М., Колоскова О.К.,
Шахова О.О.*

12 *Kretsu N.M., Koloskova O.K.,
Shakhova O.O.*

**Міокардіальна дисфункція
як складова поліорганної
невідповідності при
неонатальному сепсисі**

**Myocardial dysfunction as a
component of multiple organ
discrepancy
with neonatal sepsis**

*Авраменко І.Ю., Косминіна Н.С.,
Стасів М.В., Міщук В.Р.*

17 *Avramenko I.Yu., Kosmynina N.S.,
Stasiv M.V., Mishchuk V.R.*

**COVID-19 у дітей:
синдром мультисистемної
запальної відповіді (українська)**

**COVID-19 in children:
multisystem inflammatory
syndrome (Ukrainian)**

*Авраменко І.Ю., Косминіна Н.С.,
Стасів М.В., Міщук В.Р.*

24 *Avramenko I.Y., Kosmynina N.S.,
Stasiv M.V., Mishchuk V.R.*

**COVID-19 у дітей:
синдром мультисистемної
запальної відповіді (англійська)**

**COVID-19 in Children:
Multisystem Inflammatory
Syndrome (English)**

*Кирилова Л.Г., Юзва О.О.,
Мірошников О.О.*

31 *Kyrylova L.G., Yuzva O.O.,
Miroshnikov O.O.*

**Особливості обміну омега-3/
омега-6 жирних кислот
у дітей з епілептичними
енцефалопатіями та розладами
аутистичного спектра**

**Features of omega-3/omega-6
fatty acid metabolism
in children with epileptic
encephalopathies and autism
spectrum disorders**

Лісецька І.С., Рожко М.М.
**Визначення ендогенної
інтоксикації в осіб підліткового
та юнацького віку, що палять**

39 *Lisetska I.S., Rozhko M.M.*
**Determination of endogenous
intoxication in teenagers and
young adults who smoke**

Ющенко Л.О., Мантак Г.І.,
Олійник В.С.
**Клінічна та лабораторно-
інструментальна характеристика
мультисистемного запального
синдрому в дітей**

ОГЛЯДИ

Ошлянська О.А.,
Охотнікова О.М., Квашніна Л.В.
**Ревматичні хвороби
в дітей під час пандемії
COVID-19: що має знати
педіатр та сімейний лікар**

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Мальська А.А., Куриляк О.Б.
**Тетрада Фалло
та гіпертрофічна кардіоміопатія.
Нетипове поєднання**

Дронова В.Л., Дронов О.І.,
Мокрик О.М., Бакунець П.П.,
Бакунець Ю.П., Теслюк Р.С.
**Рак апендикулярного
відростка: актуальність, клініка,
діагностика, лікування, прогноз.
Результати власного клінічного
спостереження**

МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

Tidy J., Seckl M., Hancock B.W.
**Менеджмент гестаційного
трофобластичного захворювання**

44 Yushchenko L.O., Mantak G.I.,
Oliylyk V.S.
**Clinical and laboratory-
instrumental characteristic
of multisystem inflammatory
syndrome in children**

REVIEWS

51 Oshlianska O.A.,
Okhotnikova O.M., Kvashnina L.V.
**Rheumatic diseases in children
during the COVID-19 pandemic:
what the pediatrician and family
physician should know**

CLINICAL CASE

59 Malska A.A., Kuryliak O.B.
**Tetralogy of Fallot and
hypertrophic cardiomyopathy.
Unusual association**

65 Dronova V.L., Dronov O.I.,
Mokryk O.M., Bakunets P.P.,
Bakunets Y.P., Tesluk R.S.
**Appendicular cancer:
relevance, diagnosis,
treatment, prognosis.
Results of an in-house clinical
observation**

THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

71 Tidy J., Seckl M., Hancock B.W.
**Management of Gestational
Trophoblastic Disease**

УВАГА!

Передплатити журнал «Український журнал Перинатологія і Педіатрія»
можна в будь-якому відділенні «Укрпошти».

Передплатний індекс «Український журнал Перинатологія і Педіатрія» — **22811**

УДК 618.2/3:618.177-071.3:616.12+616.155

Л.Є. Туманова¹, О.В. Коломієць¹, О.П. Рябенко²

Особливості CD3⁺- і CD3⁺CD4⁺-клітин периферичної крові на різних термінах вагітності в жінок із безплідністю в анамнезі

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ²Репродуктивна клініка «Надія», м. Київ, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 2(90): 5-11; doi 10.15574/PP.2022.90.5

For citation: Tumanova LE, Kolomiets EV, Ryabenko OP. (2022). Features of CD3⁺- and CD3⁺CD4⁺-peripheral blood cells at different pregnancy stages in women with anamnese infertility. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(90): 5-11. doi 10.15574/PP.2022.90.5.

Безплідний шлюб є складною соціально-економічною проблемою. Частота безпліддя в Україні становить 17–20%, що спонукає до подальшого вивчення його механізмів, у тому числі імунних, для розробки відповідних методів корекції.

Мета — охарактеризувати фенотипічні особливості Т-клітин та їх субпопуляції Т-хелперів (CD3⁺CD4⁺) з експресією внутрішньоклітинних цитокінів у жінок із безплідністю в анамнезі на різних етапах вагітності.

Матеріали та методи. За допомогою клітинного цитофлуориметра і відповідних тест-систем визначали відносні рівні імунокомпетентних клітин (кл) крові, у тому числі з внутрішньоклітинною експресією цитокінів CD3⁺CD4⁺-кл, у 436 невагітних (референтна група n) та 514 вагітних жінок на першому та другому триместрах із безплідністю в анамнезі. Аналізували особливості показників у вагітних на різних термінах у групах: а — 4–7 тижнів (140 жінок); б — 8–9 тижнів (163 жінок); с — 10–12 тижнів (133 жінок); д — 13–18 тижнів (63 жінок); е — 19–28 тижнів (15 жінок) порівняно з групою n та між собою.

Результати. Перші 12 тижнів вагітності в жінок із безплідністю в анамнезі характеризуються високим рівнем у крові Т-хелперів (CD3⁺CD4⁺-кл) та їх активацією за даними експресії маркерів CD25 і HLA-DR, а протягом 18 тижнів — і внутрішньоклітинною секрецією прозапальних цитокінів — IFN- γ та TNF- α , висока експресія протизапального IL-4 спостерігалася протягом усіх 27 тижнів спостереження.

Відсоток жінок із високими рівнями в крові CD3⁺CD4⁺IFN- γ - та CD3⁺CD4⁺TNF- α -л найбільший протягом перших 12 тижнів, з 13-го тижня ці показники для TNF- α , а з 20-го — для IFN- γ не відрізняються від невагітних. З початку вагітності достовірно зменшується відносна кількість жінок із низькою експресією IL-4 і IL-10 Т-хелперами; у терміни 13–18 тижнів відсоток таких вагітних суттєво підвищується до показника референтної групи, і такі жінки найбільш вразливі через можливу слабку реакцію протизапальної ланки для стану толерантності.

Висновки. Особливості рівнів клітин імунної системи периферичної крові за даними їх CD-фенотипів та внутрішньоклітинної експресії цитокінів вказують на їхню участь у механізмах вагітності на різних її етапах, а індивідуальний аналіз дає змогу передбачати негативні прогнози та поліпшити перебіг вагітності в жінок із безплідністю в анамнезі.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: CD-фенотип імунокомпетентних клітин, внутрішньоклітинні цитокіни, вагітні, безплідність в анамнезі.

Features of CD3⁺- and CD3⁺CD4⁺-peripheral blood cells at different pregnancy stages in women with anamnese infertility

L.E. Tumanova¹, E.V. Kolomiets¹, O.P. Ryabenko²¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv²Reproductive Clinic «Nadiya», Kyiv, Ukraine

Infertile marriage is a complex socio-economic problem; the frequency of infertility in Ukraine is 17–20%, which prompts further study of its mechanisms, including immune ones, in order to develop appropriate methods of correction.

Purpose — to characterize the phenotypic features of T-cells and their subpopulation of T-helpers (CD3⁺CD4⁺) with the expression of intracellular cytokines in women with a history of infertility at different stages of pregnancy.

Materials and methods. Relative levels of immunocompetent cells (cl) of blood, including intracellular expression of cytokines CD3⁺CD4⁺-cells, in 436 non-pregnant (the reference group n) and 514 pregnant women with infertility at the first trimester and the second trimester of pregnancy were determined using a cellular cytofluorimeter and the corresponding test systems. Characteristics of indicators in pregnant women at the different terms in groups were analyzed: a — 4–7 weeks (140 women); b — 8–9 weeks (163 women); c — 10–12 weeks (133 women); d — 13–18 weeks (63 women); e — 19–28 weeks (15 women) compared to the group n and among themselves.

Results. The first 12 weeks of pregnancy in women with a history of infertility are characterized by high blood levels of T-helpers (CD3⁺CD4⁺-cl), and their activation according to the expression of markers CD25 and HLA-DR, and for 18 weeks — intracellular secretion of pro-inflammatory cytokines IFN- γ and TNF- α , high expression of anti-inflammatory IL-4 was observed throughout the 27 weeks of follow-up. The percentage of women with high levels in the blood of CD3⁺CD4⁺IFN- γ - and CD3⁺CD4⁺TNF- α -L is the highest during the first 12 weeks, from 13th week these indicators for TNF- α , and with 20th — for IFN- γ do not differ from non-pregnant ones. Since the beginning of pregnancy, the relative number of women with low expression of IL-4 and IL-10 T-helpers has significantly decreased; within 13–18 weeks, the percentage of such pregnant women is significantly increased to the reference group, and such women are the most vulnerable due to the possible weak reaction of the anti-inflammatory link to the state of tolerance.

Conclusions. The characteristics of peripheral blood immune system cell levels according to their CD phenotypes and intracellular cytokine expression indicate their participation in pregnancy mechanisms at different stages and individual analysis allows for negative predictions and improvement of pregnancy course in women with a history of infertility.

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 the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: CD-phenotype of immunocompetent cells, intracellular cytokines, pregnant women, history of infertility.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Безплідний шлюб є складною соціально-економічною проблемою і діагностується в понад 15% подружніх пар. Частота безплідності в Україні становить 17–20%. Україна посідає 211-те місце з 222 за показником фертильності, а в окремих регіонах України частота безплідності наближається до критичного рівня – 20%, що негативно впливає на демографічні показники [8].

Вагомими причинами безплідності в жінок можна вважати генетичні, ендокринні порушення, хронічні інфекції, проблеми гемостазу тощо. Останніми роками значна увага дослідників спрямована на визначення ролі різних складових імунної системи в нормальному перебігу вагітності. Часто це значення антифосфоліпідного синдрому, антитіл до β -хоріонічного гонадотропіну людини, тиреоїдних гормонів, генітальних та екстрагенітальних інфекцій, наявності в жінки загальних із чоловіком HLA [5]. Між тим, важливою ланкою імунної відповіді є цитокінова, про- та протизапальні медіатори забезпечують кооперативну взаємодію імункомпетентних клітин (кл), а також їхній зв'язок з ендокринною та нервовою системами. Порушення гомеостазу, у тому числі завдяки змінам балансу активності CD4⁺-кл – Т-лімфоцитів хелперів (Т-х), до яких належать субпопуляції Т-х1, Т-х2, Т-х17 і Т-регуляторні (Т-рег), впливає на фетоплацентарну дисфункцію та спричиняє перинатальні ускладнення [16].

Т-х1 продукують прозапальні цитокіни – інтерферон гамма (IFN- γ), який є маркером цієї субпопуляції Т-х кл, а також інтерлейкін-2 (IL-2), фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α). Т-х2 секретують інтерлейкін-4 (IL-4) (маркер Т-х2 субпопуляції), інтерлейкін-5, інтерлейкін-10 (IL-10) тощо [6,16].

Цитокіни, що виробляються Т-х1 та Т-х2, негативно впливають на функціональний стан протилежних клонів: IL-2 пригнічує проліферацію лімфоцитів, індуковану IL-4, і навпаки. Продукти Т-х2 – IL-4 та IL-10 пригнічують активність Т-х по секреції IL-2 та експресію рецепторів до нього на Т- і В-лімфоцитах та природних кілерних клітинах. IFN- γ блокує індукцію синтезу антитіл IgE і скасовує пригнічення функції цитотоксичних лімфоцитів, викликане протизапальним IL-4 [5,10].

CD4⁺Т-клітини – головні регулятори імунної відповіді та толерантності, тому їхня важливість під час вагітності очевидна для взаємозв'язку плода й матері. Особливу роль грають

регуляторні Т-кл, які обмежують прозапальні та кілерні Т-кл реакції [12,15].

На цей час відомо, що нормальний перебіг вагітності багато в чому визначається співвідношенням імуностимулюючих та імуносупресивних факторів в ендометрії та трофобласті, у регуляції цього балансу важливу роль відіграє цитокінова мережа. Від ранніх термінів вагітності важливою є функція Т-рег, цитокіни яких визначаються і в децидуальній тканині, і в клітинах плаценти. Медіатори Т-х2 блокують реакції клітинного імунітету, сприяють розвитку та інвазії трофобласта, а також стимулюють стероїдогенез. На стан місцевого імунітету може впливати статевий контакт – сперма індукує викид IL-10 та інгібує IFN- γ . Фактор некрозу пухлин – TNF- α як ініціатор продукції цитокінів запального каскаду здатний підвищувати також рівень експресії гена протизапального IL-10, який у нормі пригнічує продукцію TNF- α та інших прозапальних цитокінів [7]. Гіперпродукція TNF- α може призводити до зростання кількості апоптотичних клітин трофобласта, так само як і стимулювати екскрецію арахідонової кислоти і продукцію простагландинів міометрієм, що сприятиме ускладненню вагітності [2].

Отже, значущість цитокінів та їхнього балансу не викликає питань для прогнозу перебігу вагітності, і важливу роль відіграють CD3⁺CD4⁺-клітини – Т-х1 і Т-х2, а також Т-рег (CD3⁺CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺). Достовірна верифікація Т-х клонів CD4⁺ можлива тільки за допомогою комплексного вивчення спектра продукції відповідних цитокінів, особливостей поверхневого фенотипу та факторів транскрипції, однак найважливішими ознаками Т-х1, Т-х2 і Т-рег лімфоцитів є їхня здатність продукувати відповідно IFN- γ , IL-4 та IL-10.

Мета дослідження – охарактеризувати фенотипічні особливості Т-кл і їх субпопуляції Т-х (CD3⁺CD4⁺) з експресією внутрішньоклітинних цитокінів у жінок із безплідністю в анамнезі на різних етапах вагітності.

Матеріали та методи дослідження

За допомогою клітинного цитофлуориметра і відповідних тест-систем визначали відносні рівні імункомпетентних клітин крові у 436 невагітних (референтна група n) та 514 вагітних жінок із безплідністю в анамнезі на першому та другому триместрах вагітності. Аналізували особливості показників у вагітних на різних термінах у групах: а – 4–7 тижнів (140 жінок);

b – 8–9 тижнів (163 жінки), c – 10–12 тижнів (133 жінки); d – 13–18 тижнів (63 жінки); e – 19–28 тижнів (15 жінок) тижнів порівняно з групою n та між собою.

Для визначення фенотипу лімфоцитів периферичну кров інкубували з моноклональними антитілами, міченими FITS, PE та PeCy⁵ відповідно до інструкції виробника «BD bioscience USA», після чого лізували «LysingSolution» (BD bioscience USA) та аналізували на приладі «FacScan» за допомогою програми «CellQuest BD bioscience USA». Використовували комбінації моноклональних антитіл проти таких поверхневих маркерів: CD3/CD4/CD5/CD8/CD25/CD56/CD69/CD138a/HLA-DR. Контролі у вигляді неспецифічних мічених антитіл, рекомендовані виробником, використовували для формування гейтів. Абсолютну кількість лімфоцитів визначали за допомогою «TruCount tubes» (BD bioscience USA). Лімфоцит містив як мінімум 15 000 клітин.

Для визначення внутрішньоклітинних цитокінів зразки крові 100 мкл розводили 300 мкл RPMI1640, що містила 5 нг/мл PMA (форболміростатацетат) 5 мкг Брефелдіну А та 1 мкг іономіцину та інкубували 4 години у CO₂ інкубаторі Revco (USA). Після інкубації еритроцити лізували «LysingSolution» (BD bioscience USA), клітини пермабілізували «PermeabilizingSolution» (BD bioscience USA) та розводили у 100 мкл PBS, що містив 1% бичачого альбуміну. Клітини фарбували антитілами проти поверхневих молекул (CD3 та CD4) та антитілами проти внутрішньоклітинних цитокінів (IFN- γ , TNF α , IL4, IL10,) одну годину за температури +4°C. Після відмивки зразки аналізували методом проточної цитометрії на приладі «FacScan» за допомогою програми «CellQuest BD bioscience USA».

Отримані дані обробили статистично на персональному комп'ютері за допомогою пакету програм «SPSS for Windows. Версія 11» та «MedStat». Для статистичної обробки використовували параметричні критерії статистики – тест Стьюдента або непараметричні – критерій Уїлкоксона. Порівняння різниці долі для двох груп розраховували з використанням кутового перетворення Фішера (з поправкою Єтса). Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Відмічалася достовірне зниження відносного рівня лімфоцитів (Лімф) (у всіх групах $p < 0,001$) та підвищення – гранулоцитів (Гран)

у вагітних (у всіх групах $p < 0,001$) порівняно з невагітними, а також груп b, d і e відносно a ($p < 0,05$) (Лімф), а в групі e спостерігалася тільки тенденція до вищого рівня гранулоцитів ($p = 0,081$), (рис. 1). Достовірної різниці між групами a і c не виявлено – відповідно, $p = 0,668$ (Лімф) та $p = 0,140$ (Гран).

Відносний рівень моноцитів крові на перших 7 тижнях вагітності показав тенденцію до підвищення ($p = 0,093$), тоді як з 8 до 19-го тижня спостерігалася достовірне зниження цього рівня (відповідно $p = 0,034$, $p = 0,018$ та $p < 0,001$ у групах b, c, d), у групі e різниця була недостовірною ($p = 0,651$).

Аналіз показав достовірне підвищення рівня Т-кл (CD3+) у вагітних усіх груп до 19-го тижня вагітності (a-d) із високою кількістю CD3+CD56+-кл (Т-лімфоцитів із маркерами NK); у групі e відмічалася тенденція до зниження середніх показників CD3+-кл порівняно з першими тижнями вагітності (a), (табл.).

Середній відсоток Т-х (CD3+CD4+-кл) та їх активація за даними експресії на них маркерів CD25 і HLA-DR також були підвищеними в перші 18 тижнів (a-d), (табл.). У групі e середній рівень Т-х із маркерами активації на поверхні – CD25 ($p = 0,018$) та HLA-DR ($p < 0,001$) – був достовірно нижчим, ніж у групі a, останній показник не відрізнявся від норми ($p = 0,197$), (табл.). Експресія на цих клітинах маркера NK (CD56+-кл) достовірно була підвищеною ($p = 0,040$), так само як тенденція до підвищення CD158a ($p = 0,080$), тільки в групі d, тобто в термін від 13 до 18-го тижня вагітності.

Слід звернути увагу на достовірне зниження відносного рівня CD3+CD4+CD25hi CD127lo-клітин на 8–9-му тижні вагітності порівняно як

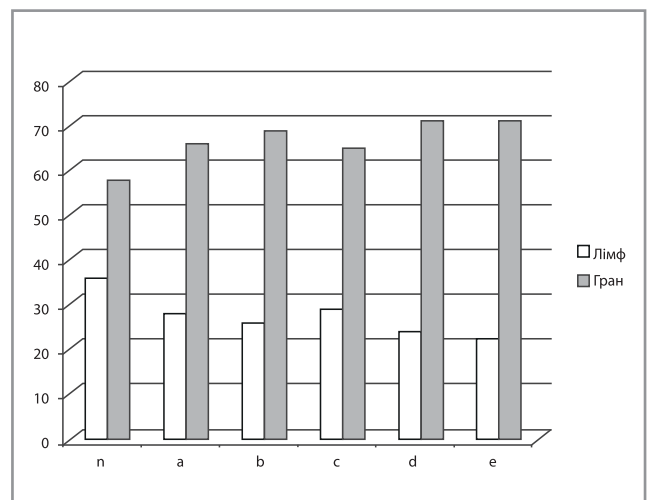


Рис. 1. Відносний рівень лімфоцитів (Лімф) та гранулоцитів (Гран) у невагітних (n) та вагітних жінок груп a–e

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця

Середні відносні рівні Т-лімфоцитів (CD3+- та Т-хелперів / індукторів (CD3+ CD4+) з експресією маркерів активації та внутрішньоклітинних цитокінів у невагітних жінок (n) та пацієток на різних термінах вагітності (a-e)

Показник	Група пацієток					
	n (436)	a (140)	b (163)	c (133)	d (63)	e (15)
CD3+	72,5 [67,4; 77,3]	75,4* [71,2; 79,2]	75,9* [71,5; 79,3]	75,4* [71,1; 79,9]	75,1* [71,3; 80,0]	74,8 [71,6; 78,8]
...HLA-DR+	10,5 [7,6; 14,4]	10,2 [7,9; 14,5]	10,9 [7,8; 14,2]	11,3 [8,6; 15,7]	11,3 [8,1; 13,9]	7,9 [6,5; 12,3]
...CD56+	1,5 [1,5; 6,2]	4,5* [1,8; 9,7]	4,6* [1,8; 7,9]	4,8* [1,5; 9,1]	4,3* [1,5; 8,4]	1,5* [1,5; 1,5]
...CD158a+	3,4 [1,2; 5,0]	3,1 [1,3; 4,9]	3,2 [1,5; 5,1]	3,1 [1,3; 5,4]	2,8 [1,2; 3,1]	3,9 [1,8; 4,6]
...CD5-	7,1 [3,8; 12,2]	7,7 [4,1; 12,2]	8,7* [4,8; 14,7]	7,6 [4,3; 14,2]	6,7 [4,0; 10,4]	7,9 [6,4; 11,3]
...CD4-CD8-	2,1 [0,5; 4,7]	1,7 [0; 3,6]	2,5 [0,6; 4,5]	1,9 [0,1; 4,3]	2,9 [0,1; 4,8]	3,4 [2,3; 5,3]
CD3+CD4+	44,4 [38,4; 49,5]	46,7* [40,6; 50,7]	46,5* [41,8; 50,8]	46,6* [41,5; 51,4]	45,1 [41,0; 49,4]	44,9 [41,4; 48,4]
...HLA-DR+	5,7 [0; 8,5]	6,8* [5,4; 8,8]	6,7* [5,4; 8,9]	6,8* [5,0; 9,2]	6,3* [4,8; 9,1]	3,5 [2,0; 5,2]
...CD69+	3,0 [1,7; 5,8]	2,9 [1,9; 5,7]	2,8 [1,8; 4,8]	3,4 [2,1; 5,4]	3,7 [1,8; 7,1]	3,4 [2,3; 5,3]
...CD25+	8,1 [3,4; 26,5]	18,5* [5,6; 27,5]	21,3* [9,9; 26,5]	17,8* [4,5; 26,5]	20,1* [4,3; 32,1]	6,8 [5,4; 7,0]
...CD56+	1,8 [0,9; 3,7]	1,9 [0,9; 3,6]	1,8 [0,9; 3,4]	2,1 [0,9; 4,3]	2,2* [1,4; 4,9]	2,2 [1,4; 2,7]
...CD158a+	1,6 [0,7; 3,8]	1,6 [0,7; 3,1]	1,9 [0,7; 3,6]	1,7 [0,6; 3,3]	1,0 [^] [0,5; 3,1]	2,3 [0,9; 3,3]
...CD25hi CD127lo	4,9 [2,3; 7,3]	4,3 [2,6; 6,5]	3,1* [2,0; 5,7]	3,9 [2,4; 6,9]	5,2 [2,8; 6,9]	2,9 [2,0; 5,3]
...IFN-γ+	23,4 [8,5; 39,6]	27,6* [21,2; 39,6]	30,3* [22,1; 38,0]	31,0* [22,5; 40,7]	27,2* [18,5; 38,3]	30,2 [18,8; 34,1]
...IL-4+	5,6 [2,5; 9,3]	7,5* [5,2; 10,1]	6,9* [5,1; 11,1]	7,6* [5,6; 11,3]	7,3* [5,1; 10,0]	9,2* [7,4; 11,4]
...IFN-γ+IL-4+	1,8 [0,6; 3,8]	2,8* [1,6; 4,5]	2,6* [1,6; 4,1]	3,2* [1,9; 4,7]	3,0* [1,5; 4,8]	3,4 [2,0; 5,6]
...IFN-γ+IL-4-	20,7 [7,9; 28,9]	25,3* [18,3; 34,9]	27,5* [19,7; 34,6]	26,8* [18,9; 36,1]	23,4* [16,3; 33,2]	25,8 [15,4; 29,7]
...IL-4+IFN-γ-	3,5 [1,3; 5,9]	4,2* [2,9; 6,1]	4,1* [2,9; 6,4]	4,5* [2,8; 6,4]	4,0 [2,2; 5,8]	5,7*# [5,3; 6,3]
...TNF-α+	50,1 [21,0; 65,2]	58,7* [45,6; 70,2]	62,3* [50,8; 70,8]	59,8* [41,1; 69,5]	55,0* [42,7; 67,3]	56,4 [39,8; 63,8]
...IL-10+	4,7 [0,0; 9,3]	6,2* [3,0; 10,6]	5,1 [0,4; 10,3]	6,3* [2,4; 10,5]	5,8 [1,2; 9,6]	8,5* [5,3; 14,8]
...TNF-α+IL-10+	3,0 [0,0; 5,7]	3,9* [1,6; 8,2]	3,8* [0,3; 6,7]	3,9* [1,5; 7,4]	3,4 [0,9; 6,4]	3,9 [1,9; 8,8]
...TNF-α+IL-10-	44,7 [18,2; 56,9]	53,6* [39,9; 64,6]	54,4* [44,2; 65,7]	53,4* [38,7; 61,7]	51,1* [37,5; 58,6]	45,4 [37,9; 55,3]
...IL-10+ TNF-α-	0,5 [0,0; 3,0]	1,2* [0,2; 3,1]	0,5 [0,0; 3,3]	1,0* [0,2; 3,2]	1,0 [0,1; 2,3]	3,2*#& [2,1; 4,1]

Примітки: * – різниця достовірна з групою n; ^ – тенденція до достовірної різниці з групою n; # – різниця достовірна з групою a; & – тенденція до достовірної різниці з групою a.

із референтною групою n ($p < 0,001$), так і з групою a ($p = 0,001$), (табл.).

Спостерігалось достовірне підвищення рівня Т-х із внутрішньоклітинною секрецією IFN-γ+, атакоюжяк IFN-γ+, такі IL-4 – CD3+CD4+IFN-γ+ та CD3+CD4+IFN-γ+IL-4+, так само як і без IL-4 – IFN-γ+IL-4- лімфоцитів – у жінок груп a-d (табл.).

Середній рівень Т-х з експресією іншого прозапального цитокіну TNF-α – CD3+CD4+TNF-α +-, так само як і CD3+CD4+TNF-α+IL-10-кл, був достовірно підвищеним у тих самих групах a-d (табл.).

Відносна кількість Т-лімфоцитів із внутрішньоклітинною секрецією протизапального

IL-4 – CD3+CD4+IL-4+ і CD3+CD4+IL-4+IFN-γ- достовірно перевищувала рівень референтної групи в жінок усіх груп (a-e), (табл.).

Експресія іншого протизапального IL-10 – CD3+CD4+IL-10+ -кл і ...IL-10+TNF-α- – у групах a, c і d, а останній – і в групі e перевищувала рівень у невагітних жінок (табл.).

Важливо, що з 20-го тижня середні рівні CD3+CD4+IL-4+IFN-γ- перевищували не тільки рівень референтної групи, але й показники перших тижнів вагітності ($p = 0,039$), а для експресії іншого протизапального ...IL-10+TNF-α- спостерігалась тенденція до вищого рівня ($p = 0,076$). Іншої достовірної різниці під час

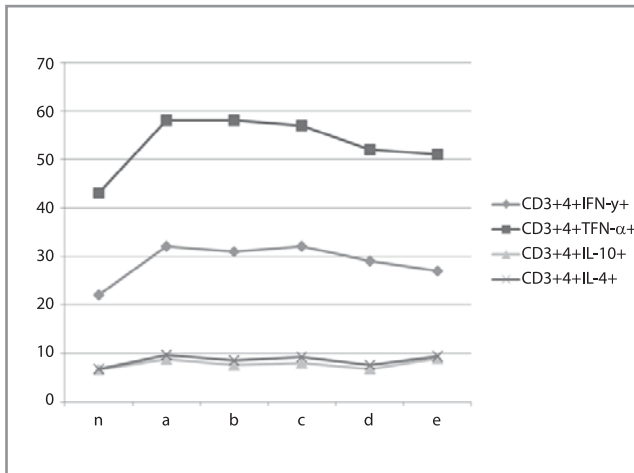


Рис. 2. Середні відносні рівні CD3+CD4+-клітин з експресією внутрішньоклітинних цитокінів у невагітних жінок (n) та пацієток на різних термінах вагітності (а–е)

порівняння середніх показників груп між собою не виявлено.

Аналіз динаміки змін середніх показників показав синхронне зростання протягом перших 18 тижнів вагітності внутрішньоклітинної експресії CD3+CD4+-лімфоцитами прозапальних цитокінів — IFN- γ і TNF- α (рис. 2). Середні показники протизапальних змінювалися не так суттєво, хоча у всіх групах відмічалось достовірне підвищення від норми CD3+CD4+IL-4+-л (рис. 2).

Індивідуальний аналіз показав, що відсоток жінок із високим рівнем Т-х з прозапальними медіаторами (вище за 2 квартилі референтних значень) був високим на початку вагітності в групах а і b; надалі їхня кількість зменшувалась і не відрізнялася від відсотка серед невагітних — у групах с-е для TNF- α + і тільки в групі е для IFN- γ +-кл (рис. 3).

З урахуванням різноспрямованих даних літератури щодо можливого як позитивного, так і негативного впливу на вагітність IL-4 та IL-10 [2,7,11], нами проведено індивідуальний аналіз відсотка жінок не тільки з низьким, але і з високим рівнем Т-х з експресією цих протизапальних медіаторів (нижчими за 1, та вищими за 2 квартилі референтних значень).

Не виявлено достовірної різниці відносної кількості пацієток із високими показниками CD3+CD4+IL-4+- і CD3+CD4+IL-10+-кл як порівняно з референтною групою n, так і в динаміці вагітності ($p > 0,05$), тільки тенденція до вищого їх числа в групах b і c для IL-4+-л (відповідно, $p = 0,062$ і $0,097$), (рис. 4). Водночас із початку вагітності достовірно зменшувався відсоток жінок із низькою експресією IL-4 і IL-10 клітинами CD3+CD4+ (групи а-с);

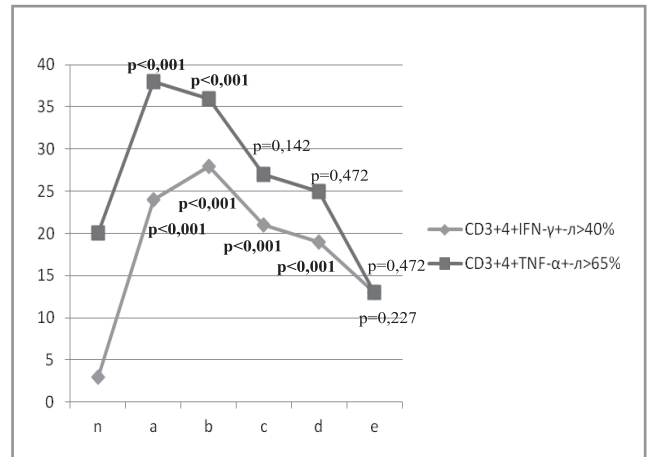


Рис. 3. Відносна кількість жінок (%) із високою експресією прозапальних цитокінів IFN- γ та TNF- α CD3+CD4+-клітинами у невагітних (n) та у пацієток на різних термінах вагітності (а–е), (p — порівняно з n)

у період 13–18 тижнів кількість таких вагітних збільшувалась і не відрізнялася від референтної групи n, надалі знову знижувалась і частка жінок, у яких рівень CD3+CD4+IL-10+-кл був нижчим за 3%, знову достовірно нижче, ніж у невагітних (рис. 4).

Проведені дослідження підтвердили зростання в крові вагітних жінок із безплідністю в анамнезі відносної кількості Т-лімфоцитів, у тому числі з експресією маркерів NK (CD56+), а також субпопуляції CD3+CD4+-кл з їх високою активацією за даними зростання експресії відповідних маркерів — CD25 і HLA-DR. Тобто у перші два триместри зростає потенціал Т-кілерів та Т-х, спрямований на антигени плода, і важливим є функціональна активність Т-х1, Т-х2 і Т-рег протягом різних термінів вагітності.

Аналіз внутрішньоклітинних цитокінів, що секретуються Т-х, показав підвищення протягом перших 18 тижнів вагітності середніх від-

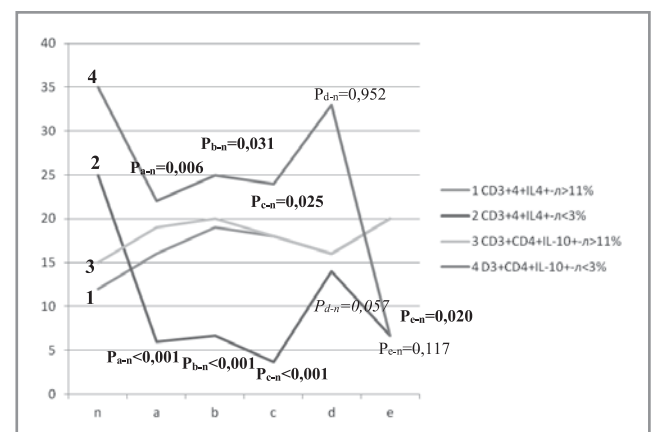


Рис. 4. Відносна кількість жінок (%) у групах із високою (1, 3) та низькою (2, 4) експресією протизапальних цитокінів CD3+CD4+-клітинами у невагітних (n) та пацієток на різних термінах вагітності (а-е), (p — порівняно з n)

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

носних рівнів як клітин із прозапальними IFN- γ і TNF- α , так і протизапального IL-4, який залишався високим і надалі в останній групі спостереження (до 28-го тижня). Середні показники іншого протизапального IL-10 змінилися тільки в групах а, с, d, тобто в періодах 4–7 тижнів, 10–12 тижнів та 19–28 тижнів достовірно були підвищені рівні як CD3+CD4+IL-10+, так і CD3+CD4+IL-10+TNF- α -клітин.

Слід зазначити, що, за даними інших дослідників, прогестерон у різних дозах може знижувати продукцію не тільки IFN- γ і TNF- α , але й IL-10 і таким чином викликати девіацію про-/протизапального балансу [13]; можливо, цим пояснюється відсутність чіткої динаміки цього протизапального цитокіну.

З 20-го тижня вагітності середні рівні CD3+CD4+IL-4+IFN- γ -кл достовірно перевищували не тільки рівень референтної групи, але й показники перших 4–7 тижнів вагітності, а для експресії іншого протизапального за даними CD3+CD4+IL-10+TNF- α -кл спостерігалася тенденція до вищого рівня ($p=0,076$). Вважаємо це позитивним станом для прогнозування позитивного перебігу, спираючись на ряд публікацій. Так, за даними деяких дослідників, у динаміці вагітності, ускладненої загрозою переривання в першому триместрі, змінюється характер цитокінового профілю у вигляді активації T-x1 в першому триместрі з подальшим пригніченням їхньої функції у другому триместрі на тлі підвищення продукції протизапальних цитокінів T-x2 [1,3]. До того ж, посилення продукції прозапальних цитокінів T-x1 та зниження протизапального IL-10 у навколоплідних водах жінок із передчасними пологами порушує баланс у між- та внутрішньоклітинній цитокіновій мережі й, очевидно, позначається на багатьох процесах, що відбуваються у всій системі «мати—плацента—плід» [3].

Проведений нами індивідуальний аналіз виявив, що кількість вагітних із високими рівнями в крові T-x із внутрішньоклітинною експресією IFN- γ та TNF- α була найбільшою протягом перших 12 тижнів, з 13-го тижня цей показник для TNF- α , а з 20-го — для IFN- γ не відрізнявся від невагітних.

Відповідно до високої частки вагітних із підвищеною секрецією прозапальних, кількість пацієнток із низькою секрецією протизапальних цитокінів IL-4 і IL-10 достовірно зменшувалася протягом тих самих 12 тижнів, що дало змогу утримувати задовільний ба-

ланс, із різким підвищенням їхньої кількості в період 13–18 тижнів (до норми) на тлі значної частки вагітних із високою експресією IFN- γ , що є небезпечним для таких жінок, із подальшим поверненням до низького їх відсотка для IL-10+клітин із 19-го тижня. Можливо, період 13–18 тижнів вагітності з найбільшою кількістю жінок із найнижчими показниками — <3% клітин з експресією протизапальних цитокінів T-x2 (IL-4) і T-reg (IL-10) (хоча середні показники в цій групі не привертають особливої уваги) є небезпечним для пацієнток і потребує особливого спостереження.

З іншого боку, можна сподіватися на внутрішню регуляцію цих механізмів відповідно T-x2-концепції вагітності, яка підтверджена як у численних лабораторних дослідженнях, так і в акушерській практиці. Показано, що культуральна рідина клітин трофобласта пригнічувала секрецію *in vitro* IL-2, IFN- γ та TNF- α лімфоцитами, виділеними з периферичної крові, тоді як продукція IL-4 та IL-10 не відрізнялася від контрольних значень, що вказує на здатність розчинних факторів клітин трофобласта змінювати T-x1/T-x2 баланс убик переважання T-x2-механізмів, які підтримують стан толерантності до чужих антигенів [9,14].

Отримані результати свідчать про актуальність і важливість отриманих даних для уявлення про комплекс змін функціональної активності T-x та визначення прогностичних маркерів перебігу вагітності та предикторів її ускладнень у жінок із безплідністю в анамнезі.

Висновки

На тлі зниження відносного рівня лімфоцитів протягом перших двох триместрів вагітності відбулося достовірне підвищення рівня T-кл (CD3+) і експресії маркерів NK (CD56+) у крові жінок із безплідністю в анамнезі.

Перші 12 тижнів вагітності характеризувалися високим відсотком CD3+CD4+кл із підвищенням їх активації за даними зростання експресії рецептора до IL-2 (CD25+) і антигенів гістосумісності II класу — HLA-DR.

Спостерігалася достовірне синхронне підвищення середніх рівнів T-x із внутрішньоклітинною секрецією прозапальних цитокінів — CD3+CD4+IFN- γ + та CD3+CD4+TNF- α +л протягом перших 18 тижнів вагітності з одночасним зростанням лімфоцитів із протизапальним цитокіном — CD3+CD4+IL-4+кл протягом усіх 27 тижнів спостереження.

Індивідуальний аналіз показав, що кількість вагітних із високими рівнями в крові CD3+CD4+IFN- γ + та CD3+CD4+TNF- γ +-л була найбільшою протягом перших 12 тижнів, із 13-го тижня відсоток жінок із високою експресією TNF- γ , а з 20-го — IFN- γ не відрізнявся від невагітних.

З початку вагітності достовірно зменшувався відсоток жінок із низькою експресією IL-4 і IL-10 клітинами CD3+CD4+ (групи а-с); у

період 13–18 тижнів відносна кількість таких вагітних суттєво підвищувалася і не відрізнялася від референтної групи, надалі знову знижувалася й частка жінок, у яких рівень CD3+CD4+IL-10+-кл був меншим за 3%, знову достовірно нижче, ніж у невагітних, а це можна вважати прогнозопозитивною ознакою.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Arslan E, Colakoğlu M, Celik C, Gezgin K, Acar A, Capar M, Aköz M, Akyurek C. (2004). Serum TNF-alpha, IL-6, lupus anticoagulant and anticardiolipin antibody in women with and without a past history of recurrent miscarriage. Arch Gynec Obstet. 4 (270): 227–229.
- Barkovskiy DE. (2019). Izmeneniya T-helper-assotsirovannykh tsitokinov pri ugroze nevyinashivaniya beremennosti. Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal. 3: 169–191. [Барковский Д.Е. (2019). Изменения Т-хелпер-ассоциированных цитокинов при угрозе невынашивания беременности. Запорожский медицинский журнал. 3: 169–191]. doi: 10.14739/2310-1210.2019.
- Bulmer JN, Williams PJ, Lash GE. (2010). Immune Cells in the Placental Bed. Int J Dev Biol. 54: 281–294. doi: 10.1387/ijdb.082763jb.
- Chaouat G, Ledee-Bataille N, Dubanchet S. (2004). Th1/Th2 paradigm in pregnancy: paradigm lost? Cytokines pregnancy/early abortion: reexamining the Th1/Th2 paradigm. Int. Arch. Allergy Immunol. 13: 93–119.
- Chernobay LV, Tischenko AN, Lazurenko VV i dr. (2016). Rol narusheniya tsitokinovogo profilya v snizhenii fertylnosti. Miznarodniy medichnyi zhurnal. 2: 38–43. [Чернобай ЛВ, Тищенко АН, Лазуренко ВВ и др. (2016). Роль нарушения цитокинового профиля в снижении фертильности. Міжнародний медичний журнал. 2: 38–43]. URL: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/114004/08-Chernobai.pdf?sequence=1>.
- Hellberg S, Raffetseder J, Rundquist O, Magnusson R. (2021). Progesterone Dampens Immune Responses in In Vitro Activated CD4+T Cells and Affects Genes Associated With Autoimmune Diseases That Improve During Pregnancy. Front. Immunol. doi: 10.3389/fimmu.2021.672168.
- Krukier II, Levkovich MA, Mihelson AF i dr. (2019). Vliyaniye disbalansa tsitokinov okolooplodnykh vod i syvorotki krovi zhenshiny na razvitiye prezhdvremennykh rodov. Doktor Ru. 4 (159): 19–22. [Крукиер ИИ, Левкович МА, Михельсон АФ и др. (2019). Влияние дисбаланса цитокинов околоплодных вод и сыворотки крови женщины на развитие преждевременных родов. Доктор Ру. 4 (159): 19–22]. doi: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-19-22.
- Levkovich MA, Nefedova DD, Tsaturyan LD, Berdichevskaya YeM. (2016). Immunologicheskiye aspekty problemy nevyinashivaniya beremennosti. Sovrem. probl. nauki i obrazovaniya. 3: 186. [Левкович МА, Нефедова ДД, Цатурян ЛД, Бердичевская ЕМ. (2016). Иммунологические аспекты проблемы невынашивания беременности. Соврем. пробл. науки и образования. 3: 186].
- Lissauer D, Eldershaw S, Inman Ch et al. (2015). Progesterone promotes maternal-fetal tolerance by reducing human maternal T-cell polyfunctionality and inducing a specific cytokine profile. Eur J Immunol. 45: 2858–2872. doi: 10.1002/eji.201445404.
- Liu F, Guo J, Tian T, Wang H, Dong F, Huang H, Dong M. (2011). Placental trophoblasts shifted Th1/Th2 balance toward Th2 and inhibited Th17 immunity at fetomaternal interface. APMIS. 119: 597–604.
- Makarkov AI, Buyanova SN, Ivanova OG, Linnik AP. (2012). Osobennosti T-kletchnoy immunoregulyatsii pri nevyinashivani beremennosti: evolyutsiya paradigmy. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 5: 10–16. [Макарьков АИ, Буянова СН, Иванова ОГ, Линник АП. (2012). Особенности Т-клеточной иммунорегуляции при невынашивании беременности: эволюция парадигмы. Российский вестник акушера-гинеколога. 5: 10–16]. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/2/downloads/ru/031726-6122201321>.
- Moskalev AV, Gumilevskiy BYu, Apchel AV, Tsyigan VN. (2019). T-limfotsity — «tsenzornyye» kletki immunnogo sistema. Vestnik rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii. 2 (21): 191–197. [Москалев АВ, Гумилевский БЮ, Апчел АВ, Цыган ВН. (2019). Т-лимфоциты — «цензорные» клетки иммунной системы. Вестник российской военной-медицинской академии. 2 (21): 191–197]. doi: 10.17816/brmma25943.
- Sallusto F. (2016). Heterogeneity of Human CD4(+) T Cells Against Microbes. Annu Rev Immunol. 34: 317–334. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112056.
- Veropotvelyan PN, Veropotvelyan NP, Guzhevskaya IV. (2013). Tsitokiny v sisteme mat-platsenta-plod pri fiziologicheskom i patologicheskom techenii beremennosti. Zdorove zhenschiny. 1 (77): 126–129. [Веропотвелян ПН, Веропотвелян НР, Гужевская ИВ. (2013). Цитокины в системе мать—плацента—плод при физиологическом и патологическом течении беременности. Здоровье женщины. 1 (77): 126–129].
- Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. (2020). T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. Front. Immunol. doi: 10.3389/fimmu.2020.02025.
- Yuzko OM, Yuzko TA, Rudenko NH. (2013). Stan ta perspektyvy vykorystannia dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii pry likuvanni bezpliddia v Ukraini. Helth of women. 8: 26–30. [Юзько ОМ, Юзько ТА, Руденко НГ. (2013). Стан та перспективи використання допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя в Україні. Здоровье женщины. 8: 26–30]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2013_8_8.

Відомості про авторів:

Туманова Лариса Євгенівна — д.мед.н., проф., керівник відділення лікування та профілактики гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-4202-943X>.

Коломієць Олена Володимирівна — к.мед.н., ст.н.с. відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: +38(044)483-22-31. <https://orcid.org/0000-0003-4511-1663>.

Рябенко Олена Павлівна — к.мед.н. зав. жіночої консультації Репродуктивної клініки «Надія». Адреса: м. Київ, вул. М. Кривоноса, 19а.

Стаття надійшла до редакції 27.01.2022 р.; прийнята до друку 28.04.2022 р.

УДК 616.127-008.6-06:616.94-053.31]-036.1-07-08

Н.М. Крецу, О.К. Колоскова, О.О. Шахова

Міокардіальна дисфункція як складова поліорганної невідповідності при неонатальному сепсисі

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 2(90): 12-16; doi 10.15574/PP.2022.90.12

For citation: Kretsu NM, Koloskova OK, Shakhova OO. (2022). Myocardial dysfunction as a component of multiple organ discrepancy with neonatal sepsis. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(90): 12-16. doi 10.15574/PP.2022.90.12

Актуальним у сучасній неонатальній практиці залишається питання формування міокардіальної дисфункції при неонатальному сепсисі. Встановлено, що наявність міокардіальної дисфункції при неонатальному сепсисі призводить до дворазового збільшення показника малюкових втрат, а підтримання достатнього серцевого викиду є надзвичайно важливим предиктором виживання хворих на неонатальний сепсис.

Мета — вивчити клініко-параклінічні маркери міокардіальної дисфункції за альтернативного терміну дебюту неонатального сепсису для своєчасної верифікації та раціональної корекції кардіоваскулярних порушень.

Матеріали та методи. З урахуванням різних термінів маніфестації неонатального сепсису при ранньому та пізньому його варіантах проведено порівняльний аналіз клініко-параклінічних маркерів генералізованого інфекційно-запального процесу в 26 новонароджених на етапі пологодопоміжних закладів (ретроспективний аналіз) та у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених і виходжування новонароджених (проспективне спостереження). За результатами аналізу медичних карт новонароджених діагноз «Ранній неонатальний сепсис» встановлено 14 (53,8%) новонародженим, які увійшли до I клінічної групи дослідження, а діагноз «Пізній неонатальний сепсис» — 12 (46,2%) новонародженим, які увійшли до II клінічної групи.

Результати. Після народження загальний стан хворих I групи оцінювався як середньої тяжкості (в 1 (7,1%) дитини) і тяжкий (у 13 (92,9%) новонароджених), а у II групі — відповідно у 2 (16,7%) дітей ($p > 0,05$) і в 10 (83,3%) новонароджених ($p > 0,05$). Проведена оцінка кардіоваскулярної складової в новонароджених груп порівняння за констеляційною шкалою nSOFA у середніх значеннях достовірно не відрізнялася, проте свідчила про тенденцію до глибших порушень за пізнього неонатального сепсису.

Висновки. Сепсис-індукована міокардіальна дисфункція проявляється підвищенням вмісту кардіоспецифічних маркерів (креатинфосфокіназа, фракція МВ, тропонін I). Зростання вмісту тропоніну I у крові понад норму при пізньому неонатальному сепсисі володіє високою чутливістю (83,3%) у формуванні міокардіальної дисфункції.

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: новонароджені, неонатальний сепсис, міокардіальна дисфункція.

Myocardial dysfunction as a component of multiple organ discrepancy with neonatal sepsis

N.M. Kretsu, O.K. Koloskova, O.O. Shakhova

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The formation of myocardial dysfunction in neonatal sepsis remains a topical issue in current neonatal practice. Myocardial dysfunction with neonatal sepsis is found to promote a double increase of neonatal loss rate, and maintenance of an adequate cardiac output is very important predictor for survival of patients with neonatal sepsis.

Purpose — to study clinico-paraclinical markers of myocardial dysfunction in case of an alternative term of neonatal sepsis debut for timely verification and rational correction of cardiovascular disorders.

Materials and methods. Considering various terms of neonatal sepsis manifestation with its early and late variants, a comparative analysis of clinical-paraclinical markers of generalized infectious-inflammatory process was made in 26 neonates at the stage of obstetrical aid (retrospective analysis) and in the intensive care departments for neonates and their resuscitation (prospective follow-up). According to the results of the analysis of medical records of newborns, the diagnosis of early neonatal sepsis was established in 14 (53.8%) newborns who were included in the clinical group I of the study, and the diagnosis of late neonatal sepsis was established in 12 (46.2%) newborns who were included in the clinical group II.

Results. After birth general condition of patients from the group I was assessed as of moderate severity — in 1 (7.1%) and severe — in 13 (92.9%) neonates; in the group II the 2 neonates (16.7%) were in the condition of moderate severity ($p > 0.05$) and 10 (83.3%) neonates were in severe condition ($p > 0.05$). Assessment of cardiovascular constituent in the neonatal groups of comparison according to the constellation scale nSOFA in the means values did not differ reliably, though it was indicative of a tendency to deeper disorders in case of late neonatal sepsis.

Conclusions. Sepsis-induced myocardial dysfunction is manifested by increase in the content of cardio-specific markers (creatin phosphokinase, MB fraction, troponin I). An increased content of troponin I in the blood higher than that of the norm in case of late neonatal sepsis possesses a high inclination (83.3%) to the formation of myocardial dysfunction.

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 the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: neonates, neonatal sepsis, myocardial dysfunction.

Вступ

Сучасні дослідження переконливо доводять роль декількох факторів, пов'язаних зі зростанням показника летальності вна-

слідок сепсису в дітей молодшого віку, зокрема, недоношеність, мала маса при народженні, гестаційний вік <28 днів, ранній початок сепсису новонароджених, госпітальні інфекції та сепсис

у країнах із середнім і низьким рівнем доходу [5]. Установлено, що міокардіальна дисфункція (МД) при неонатальному сепсисі (НС) призводить до дворазового збільшення показника малярових втрат [11], а підтримання достатнього серцевого викиду є надзвичайно важливим фактором виживання хворих на НС [9].

Останніми роками доведена роль факторів формування МД за НС, серед яких, зокрема, дисрегуляція механізмів уродженого імунного захисту з підвищенням активності його рецепторів, розташованих у міокарді безпосередньо, гіперпродукція прозапальних цитокінів, порушення синтезу монооксиду нітрогена, наявність окислювального стресу, кальцієвий дисметаболізм [3,6,8]. Щодо запальної гіпотези, то добре відома роль NF- κ B-залежного каскаду зі стимуляцією транскрипційних процесів, які завершуються синтезом прозапальних цитокінів, що відбувається в процесі перебігу НС у міокардіоцитах хворих і негативно відбивається на скоротливій здатності міокарда [7,12]. Надмірне запалення в легенях підвищує ризик бронхолегеневої дисплазії, тоді як запалення серця пов'язане з розвитком шлуночкової недостатності [13]. Зокрема, у дослідженні [2] на експериментальній моделі НС доведена присутність МД різного ступеня виразності в усіх піддослідних тварин. При цьому запалення чинить прямий ушкоджувальний вплив на тканини не тільки серця, але й кишечника, підвищує проникність його стінок, що спричиняє транслокацію бактерій, зокрема внаслідок ішемії – реперфузії [1].

Сепсис-індукована МД є ключовим компонентом синдрому мультиорганної недостатності, який визначає НС, і оцінюється з використанням системи констеляції nSOFA [15]. Цей підхід дає змогу оперативно визначати ризик смертності при індукованій НС дисфункції органів [4]. Логічно вважати, що контроль за вмістом у крові кардіоспецифічних маркерів міокардіальної дисфункції в комплексі з клінічними маркерами системи nSOFA, які відображають виразність МД, дасть змогу поліпшити результати НС.

Мета дослідження – вивчити клініко-параклінічні маркери міокардіальної дисфункції за

альтернативного терміну дебюту неонатального сепсису для своєчасної верифікації та раціональної корекції кардіоваскулярних порушень.

Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз 26 медичних карт новонароджених на етапі пологодопоміжних закладів, які в подальшому були переведені для лікування в ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці (проспективне спостереження) із проявами генералізованого інфекційно-запального процесу. Критеріями залучення були: вік 0–28 днів позаутробного життя; наявність факторів схильності до інфекційно-запального процесу з боку матері та/або новонародженого, з урахуванням специфічних факторів схильності; наявність одного чи декількох локусів інфекції; розвиток клінічних проявів органної дисфункції, асоційованих з інфекційно-запальним процесом. Критеріями вилучення були: інші патологічні стани періоду новонародженості, які супроводжуються поліорганною дисфункцією, а також уроджені вади серця та міокардіопатія іншого (неінфекційного) походження.

Так, з аналізу медичних карт новонароджених виявлено, що діагноз «Ранній неонатальний сепсис» встановлено 14 (53,8%) новонародженим, які увійшли до I клінічної групи дослідження, а діагноз «Пізній неонатальний сепсис» – 12 (46,2%) новонародженим ($p > 0,05$), які увійшли до II клінічної групи. Загальну характеристику груп наведено в таблиці 1.

Під час порівняння груп новонароджених із раннім і пізнім НС не встановлено статистично вірогідних розбіжностей також і за гестаційним терміном, антропометричними показниками при народженні, а також за методом пологорозрішення, що, імовірно, можна пов'язати з малим розміром груп дослідження.

Для визначення органної дисфункції та прогнозування летальності використано неонатальну шкалу послідовної оцінки органної недостатності (Sequential Organ Failure Assessment, nSOFA) [10,14]. Усім новонародженим, окрім клінічного обстеження, одразу після госпіталізації на базі біохімічної лабораторії ОКНП

Таблиця 1

Загальна характеристика новонароджених дітей досліджуваних груп (M \pm m)

Показник	I група (n=14)	II група (n=12)	p
Термін гестації, тиж.	33,0 \pm 1,11	33,6 \pm 0,91	p>0,05
Хлопчики	7 (50%)	6 (50%)	p>0,05
Дівчатка	7 (50%)	6 (50%)	
Маса тіла при народженні, г	2044,3 \pm 235,4	1995,8 \pm 182,4	p>0,05
Довжина тіла при народженні, см	43,2 \pm 1,92	43,0 \pm 1,23	p>0,05
Кесарів розтин	7 (50%)	6 (50%)	p>0,05

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2
Клінічні маркери неонатального сепсису
в обстежуваних дітей (%)

Фактор ризику	I група (n=14)	II група (n=12)	p
Уроджена пневмонія	64,3	25,0	p<0,05
Гнійний менінгіт	35,7	16,7	p>0,05
Некротичний ентероколіт	21,4	25,0	p>0,05
Зниження толерант- ності до годування	71,4	50,0	p>0,05
Неонатальна жовтяниця	50,0	33,3	p>0,05
Остеомієліт	-	8,3	p>0,05
Геморагічний синдром	21,4	16,7	p>0,05

«Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» з використанням біохімічного аналізатора «НТІ BioChem FC-200» (США) та реактивів фірми «Cormay» (Польща) проведено біохімічне визначення маркерів ішемічного ураження міокарда в сироватці крові: активність креатинфосфокінази, фракції МВ (МВ-КФК, норма – 24 ОД/л) і за допомогою імунохемилюмінесцентного аналізу в навчально-науковій лабораторії Буковинського державного медичного університету (БДМУ) визначено вміст у сироватці крові тропоніну I (аналізатор Maglumi IAA (CLIA), виробництва «Shenzhen New I.V.E.Co», КНР; норма – до 0,10 нг/мл).

Аналіз проведено в паралельних групах із використанням простої випадкової вибірки за інформованої згоди батьків пацієнтів. Статистичну обробку результатів дослідження здійснено за допомогою методів варіаційної статистики з обчисленням середньої арифметичної величини (M) і стандартної похибки середньої (m). Для оцінки кореляційних взаємозв'язків між клініко-параклінічними показниками застосовано метод Спірмена з обчисленням сили зв'язку (r) та його вірогідності (P). Показники клініко-епідеміологічного ризику оцінено за обчисленням відношення шансів події (ВШ) і відносного ризику (ВР) з урахуванням їх 95% довірчих інтервалів (95% ДІ), а також показників специфічності, чутливості та атрибутивного ризику (АР). Статистичну обробку результатів досліджень здійснено за допомогою пакету статистичного аналізу «Statistica 8.0» (StatSoft, США) при відомому числі спостережень (n). Критичний рівень значущості «P» при перевірці статистичних гіпотез у цьому дослідженні прийнято при p<0,05.

Дослідження проведено з урахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень та положень GCH ICH і наказу МОЗ України від 23.09.2009 № 690

зі змінами, внесеними згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 12.07.2012 № 523, з дотриманням етичних принципів та рекомендацій, наведених у Белмонтській доповіді, із залученням людей як суб'єктів. Протокол обстеження дітей, обсяг обстеження, карта інформованої згоди затверджено етичною комісією БДМУ (протокол № 7 від 19.04.2018).

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінка клінічних даних (табл. 2) дала підстави вважати, що найчастіше в новонароджених визначалися ті органи порушення, які могли зумовлюватися як інфекційними захворюваннями, так і іншими неінфекційними патологічними станами раннього неонатального періоду. Проте встановлено, що в новонароджених I клінічної групи достовірно частіше спостерігалися клінічні прояви, які асоціювалися з ранньою неонатальною інфекцією та відображали дисфункцію дихальної системи (ВШ – 1,8, ВР – 1,4, АР – 0,5).

На рис. 1 наведено етіологічну картину в групах порівняння. Відсоток причинних мікроорганізмів вираховувався від кількості осіб у групах, у яких були позитивні бактеріологічні дослідження.

Одним із важливих прогностичних критеріїв є стан дитини одразу після народження і особливості перебігу ранньої неонатальної адаптації, яка проводилась з урахуванням оцінки за шкалою Апгар. Так, після народження загальний стан хворих I групи оцінювався як середньої тяжкості і тяжкий – відповідно в 1 (7,1%) і 13 (92,9%) новонароджених; у II групі – відповідно у 2 (16,7%) новонароджених (p>0,05) і в 10 (83,3%) дітей (p>0,05). Оцінка за шкалою Апгар становила 5,9±0,27 бала на 1-й хвилині та 6,4±0,46 бала на 5-й хвилині у I групі та відповідно 5,3±0,39 (p>0,05) і 5,9±0,53 (p>0,05) бала у II групі. З урахуванням тяжкості стану, 8 (57,1%) новонародженим I групи в пологовій залі одразу після народження проводилися реанімаційні заходи, і в середньому на 12,1±2,39 хвилині діти були переведені під нагляд до відділення інтенсивної терапії (ВІТН); у II групі потребували первинних реанімаційних заходів 9 (75%), (p>0,05) немовлят із наступним переведенням до ВІТН на 19,3±9,31 хвилині (p>0,05).

Погіршення стану новонароджених асоціювалося з розвитком поліорганної дисфункції, виразність якої оцінювалася за бальною шкалою nSOFA.

За наведеними даними (рис. 2), хворі II клінічної групи відрізнялися від немовлят із раннім НС тим, що в II групі переважали гематологічні порушення у вигляді наростання тромбоцитопенії. Натомість найбільш глибокі інфекційно-запальні ураження у I групі були представлені респіраторним дистресом. Оцінка кардіоваскулярної складової в новонароджених груп порівняння за констеляційною шкалою nSOFA у середніх значеннях достовірно не відрізнялася, проте свідчила про тенденцію до глибших порушень при пізньому НС.

Стосовно оцінки тяжкості стану одразу при госпіталізації до ВІТН обласної дитячої клінічної лікарні (рис. 3), то відмічалася деяка стабілізація респіраторних порушень, проте в новонароджених II клінічної групи й надалі високою залишалась бальна оцінка кардіоваскулярної функції, що, імовірно, свідчило про більш глибоке пошкодження кардіоміоцитів у цій когорті.

Окремо слід відмітити, що 35,7% новонароджених I групи вже на етапі пологодопоміжних закладів потребували інотропної підтримки, яка тривала $5,0 \pm 1,14$ доби з середньотерапевтичною дозою добутаміну $6,0 \pm 1,0$ мкг/кг/хв, відповідно у II групі тривалість дотації становила $3,6 \pm 0,71$ дня із середньотерапевтичною дозою добутаміну $4,6 \pm 0,33$ мкг/кг/хв ($p > 0,05$), що відображало тяжкість порушення функції серцево-судинної системи в когорті обстежуваних новонароджених у перші дні життя.

Оскільки клінічна діагностика кардіоваскулярних порушень у перші дні життя дитини значно ускладнена, що пов'язано передусім з особливостями адаптації новонароджених, різноманітням форм серцевої патології, їх малосимптомністю, а також відсутністю цілеспрямованого скринінгу в практиці, надзвичайно важливим залишається пошук маркерів, які можна було б використовувати для своєчасної верифікації цих порушень.

Так, у таблиці 3 наведено показники активності кардіоспецифічних ферментів у сироватці крові обстежуваних новонароджених груп порівняння.

З огляду на отримані дані проведено клініко-епідеміологічний аналіз показників ризику кардіоваскулярних порушень у хворих із різними термінами і закономірностями формування НС. Як розподільчу точку використано лабораторні норми досліджуваних кардіоспецифічних маркерів відповідно до референсних значень лабораторій. Показано, що перевищення нормальних значень кардіоспецифічного тропоніну I асо-

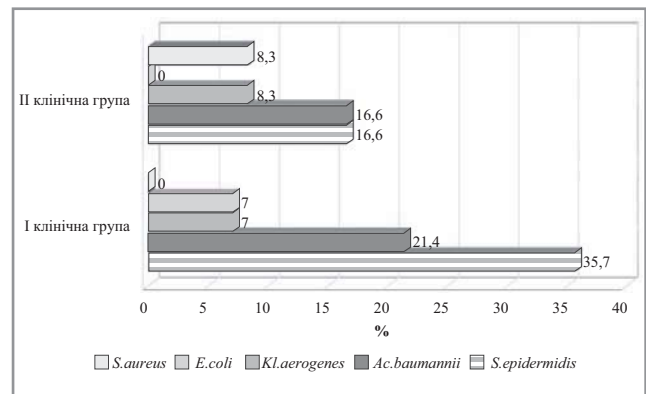


Рис. 1. Структура збудників неонатального сепсису в обстежуваних новонароджених

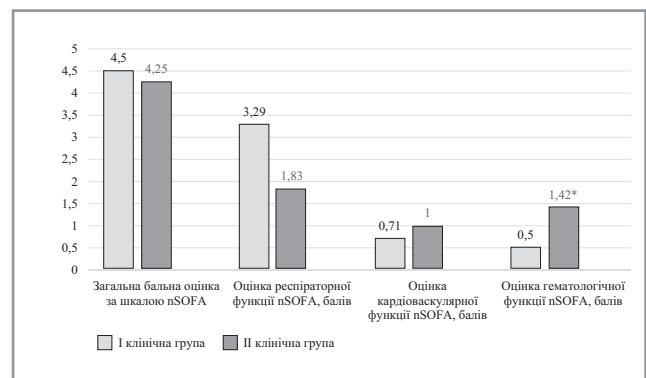


Рис. 2. Результати оцінки поліорганної дисфункції за шкалою nSOFA у клінічних групах порівняння на етапі пологодопоміжного закладу

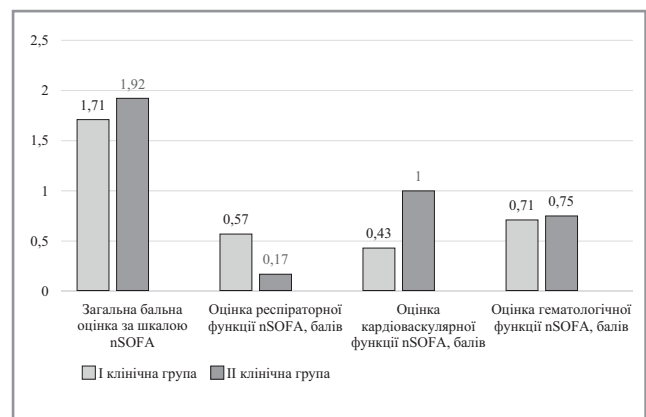


Рис. 3. Результати оцінки поліорганної дисфункції за шкалою nSOFA у клінічних групах порівняння на етапі відділення інтенсивної терапії новонароджених обласної дитячої клінічної лікарні

Таблиця 3

Активність біохімічних маркерів ураження кардіоваскулярної системи в новонароджених груп порівняння

Показник	I група (n=14)	II група (n=12)	p
Креатинфосфокіназа, фракція МВ, Од/л, ±m	57,28±4,79	62,14±2,45	p>0,05
Тропонін I, нг/мл, ±m	0,34±0,13	0,47±0,15	p>0,05

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ціювалося з пізнім НС (чутливість — 83,3% (95% ДІ: 74,48–90,05), специфічність — 64,3% (95% ДІ: 54,07–73,66), шанси якого при зазначених лабораторних значеннях зростали таким чином: ВШ — 8,98 (95% ДІ: 4,61–17,48), ВР — 3,39 (95% ДІ: 2,57–4,48), АР — 0,49. Залучення серцево-судинної системи до інфекційно-запального процесу при НС з розвитком міокардіальної дисфункції закономірно підтверджував статистично вірогідний кореляційний зв'язок підвищеного рівня тропоніну І у сироватці крові з кардіологічною складовою констеляційної шкали nSOFA ($r=0,44$, $p=0,04$).

Висновки

У новонароджених за альтернативного терміну дебюту НС оцінка мультиорганної дисфункції за констеляційною шкалою nSOFA свідчить про переважання ураження респіраторної системи при ранньому НС та про переважання кардіоваскулярної і гематологічної складових при пізньому НС.

Міокардіальна дисфункція у хворих на пізній НС визначається статистично вірогідним переважанням вмісту кардіоспецифіч-

них маркерів (креатинфосфокіназа, фракція МВ, тропонін І) у сироватці крові та наявністю статистично вірогідною кореляцією підвищеного рівня тропоніну І із кардіологічною складовою констеляційної шкали nSOFA ($r=0,44$, $p=0,04$).

При пізньому НС значно зростають шанси формування МД, що відображається зростанням понад норму тропоніну в крові: ВШ — 8,98 (95% ДІ: 4,61–17,48); ВР — 3,39 (95% ДІ: 2,57–4,48); АР — 0,49.

Перевищення рівня тропоніну в сироватці крові $>0,1$ нг/мл є доволі чутливим маркером МД при пізньому НС: чутливість — 83,3% (95% ДІ: 74,48–90,05); специфічність — 64,3% (95% ДІ: 54,07–73,66).

Перспективи подальших досліджень

Своєчасність верифікації МД при НС є неодмінною умовою раціональної терапії, яка має бути спрямована на попередження розвитку септичного шоку і летального наслідку.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці цієї статті.

References/Література

- Denning NL et al. (2020). Extracellular CIRP as an endogenous TREM-1 ligand to fuel inflammation in sepsis. *JCI Insight*. 5: e134172. doi: 10.1172/jci.insight.134172.
- Denning NL, Aziz M, Diao L, Prince JM, Wang P. (2020). Targeting the eCIRP / TREM-1 interaction with small molecule inhibitor improves cardiac dysfunction in neonatal sepsis. *Mol Med*. 26 (1): 121. doi: 10.1186/s10020-020-00243-6.
- Drosatos K et al. (2015). Pathophysiology of sepsis-related cardiac dysfunction: driven by inflammation, energy mismanagement, or both? *Curr Heart Fail Rep*. 12: 130–140. doi: 10.1007/s11897-014-0247-z.
- Fleiss N, Coggins SA, Lewis AN, Zeigler A, Cooksey KE, Walker LA, Husain AN, de Jong BS, Wallman-Stokes A, Alrifai MW, Visser DH, Good M, Sullivan B, Polin RA, Martin CR, Wynn JL. (2021). Evaluation of the Neonatal Sequential Organ Failure Assessment and Mortality Risk in Preterm Infants With Late-Onset Infection. *JAMA Netw Open*. 4 (2): e2036518. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36518.
- Gan MY, Lee WL, Yap BJ, Seethor STT, Greenberg RG, Pek JH, Tan B, Hornik CPV, Lee JH, Chong SL. (2022). Contemporary Trends in Global Mortality of Sepsis Among Young Infants Less Than 90 Days: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 10: 890767. doi: 10.3389/fped.2022.890767.
- Lv X, Wang H. (2016). Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Mil Med Res*. 3: 30.
- Martin L et al. (2016). The synthetic antimicrobial peptide 19–2.5 attenuates septic cardiomyopathy and prevents down-regulation of SERCA2 in polymicrobial sepsis. *Sci Rep*. 6: 37277. doi: 10.1038/srep37277.
- Martin L et al. (2019). The septic heart: current understanding of molecular mechanisms and clinical implications. *Chest*. 155: 427–437. doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1037.
- McGovern M, Miletin J. (2018). Cardiac Output Monitoring in Preterm Infants. *Front Pediatr*. 6: 84. doi: 10.3389/fped.2018.00084.
- Mironov PI, Lekmanov AU. (2021). Otsenka validnosti shkalyi nSOFA u novorozhdennykh s sepsisom. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 18 (2): 56–61. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-56-61. [Міронов ПІ, Лекманов АУ. (2021). Оцінка валідності шкали nSOFA у новорожdenних с сепсисом. *Вестник анестезіології і реаніматології*. 18 (2): 56–61].
- Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailen M, Gil-Cebrian J, Huerτος-Ranchal MJ. (2011). 11 Sepsis-induced Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev*. 1: 163–183. doi: 10.2174/157340311798220494.
- Sun X et al. (2015). The activation of EGFR promotes myocardial tumor necrosis factor-alpha production and cardiac failure in endotoxemia. *Oncotarget*. 6: 35478–35495. doi: 10.18632/oncotarget.6071.
- Sun XQ, Abbate A, Bogaard HJ. (2017). Role of cardiac inflammation in right ventricular failure. *Cardiovasc Res*. 113: 1441–1452. doi: 10.1093/cvr/cvx159.
- Wynn JL, Kelly MS, Benjamin DK et al. (2017). Timing of multiorgan dysfunction among hospitalized infants with fatal fulminant sepsis. *Am J Perinatol*. 34: 633–639. doi: 10.1055/s-0036-1597130.
- Wynn JL, Polin RA. (2020). A neonatal Sequential Organ Failure Assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 88 (1): 85–90. doi: 10.1038/s41390-019-0517-2.

Відомості про авторів:

Крецу Наталія Минодорівна — асистент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0003-0241-0700>.

Колоскова Олена Костянтинівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0002-4402-8756>.

Шахова Ольга Олександрівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0002-6420-1536>.

Стаття надійшла до редакції 03.02.2022 р.; прийнята до друку 27.04.2022 р.

УДК 616.988:578.834-036.21

І.Ю. Авраменко, Н.С. Косминіна, М.В. Стасів, В.Р. Міщук

COVID-19 у дітей: синдром мультисистемної запальної відповіді

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 2(90): 17-23; doi 10.15574/PP.2022.90.17

Для цитування: Авраменко ІЮ, Косминіна НС, Стасів МВ, Міщук ВР. (2022). COVID-19 у дітей: синдром мультисистемної запальної відповіді. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2(90): 17-23. doi 10.15574/PP.2022.90.17.

На відміну від дорослих, діти не так часто інфікуються SARS-CoV-2, захворювання має легкий перебіг, а летальні випадки є поодинокими. Проте в дітей описано нове захворювання, асоційоване із SARS-CoV-2, — мультисистемний запальний синдром (MIS-C). Більшість дітей з MIS-C у світі — чорношкірі або азійської національності.

Мета — проаналізувати особливості перебігу MIS-C у дітей Львівської області.

Матеріали та методи. Проаналізовано медичну документацію 16 дітей за період із вересня 2020 року до січня 2021 року, яких лікували в Коштовому некомерційному підприємстві Львівської обласної ради «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ», із діагнозом MIS-C, асоційованим із SARS-CoV-2.

Результати. MIS-C діагностувався в 16 дітей (середній вік — $8,2 \pm 0,065$ року, дівчатка:хлопчики — 1:0,6). Жоден із пацієнтів не був «першоджерелом SARS-CoV-2» у сім'ї, а захворів на коронавірусну хворобу після контакту з хворими родичами. Захворювання виникло в 4 (25%) дітей на тлі гострого перебігу коронавірусної хвороби, ще в 4 (25%) дітей — упродовж першого місяця, у 8 (50%) дітей — більш як через місяць після гострої інфекції SARS-CoV-2. У всіх дітей відмічалися фебрильна гарячка і загальна слабкість. Окрім цього, у переважній більшості пацієнтів клінічний перебіг MIS-C характеризувався типовими висипаннями на шкірі й кон'юнктивітом (13 дітей — 81,5%), пастозністю обличчя і набряками дистальних частин кінцівок (11 дітей — 68,75%). Біль у м'язах спостерігався в 9 (56%) дітей, гіперестезія — у 4 (25%) дітей і шлунково-кишкові симптоми — у 8 (50%) пацієнтів. Міокардит діагностувався в 4 (25%) дітей, поширені лінійно-коронарні артерії (2 дітей — 12,5%) та малі аневризми (1 дитина — 6,25%) — у 3 (18,75%) пацієнтів. Усі ці зміни нормалізувалися за 1 місяць після виписки зі стаціонару.

Висновки. MIS-C виникає до 48-го дня після перенесеної гострої коронавірусної хвороби і характеризується типовою клінічною картиною. Лікування людським імуноглобуліном у дозі 1–2 г/кг, глюкокортикостероїдами в дозі 1–2 мг/кг, аспірином 3–5 мг/кг на тлі антибактеріальної терапії є ефективним для превенції змін у коронарних артеріях і для одужання всіх пацієнтів.

Дослідження проведено відповідно до вимог із біоетики, викладених у Гельсінській декларації, та ухвалено комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: COVID-19, педіатричний синдром мультисистемної відповіді, педіатричне мультисистемне запальне захворювання, асоційоване з COVID-19, MIS-C, асоційований з COVID-19.

COVID-19 in children: multisystem inflammatory syndrome

I. Yu. Avramenko, N. S. Kosmylina, M. V. Stasiv, V. R. Mishchuk

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Unlike adults, children are less likely to get infected SARS-CoV-2, their disease has a mild form and fatal cases are rather rare. However, a new disease associated with SARS-CoV-2, the multisystem inflammatory syndrome (MIS-C), has been described in children. Most children with MIS-C in the world are blacks or asians.

Purpose — to analyze of peculiarities of MIS-C in children of Lviv region.

Materials and methods. We have analyzed medical records of 16 children who were treated in Communal Non-Commercial Establishment of Lviv Regional Council «Lviv Regional Children Clinical Hospital «OKHMATDYT» in the period from September 2020 to January 2021 with the diagnosis of MIS-C, associated with SARS-CoV-2.

Results. MIS-C was diagnosed in 16 children (average age was $8,2 \pm 0,065$ years, girls:boys = 1:0.6). None of our patients was the «primary source of SARS-CoV-2» in the household but contracted coronavirus disease after a contact with the sick relatives. The disease occurred in 4 (25%) children against the background of acute coronavirus disease, in 4 (25%) more children during the first month and 8 (50%) children more than a month after acute SARS-CoV-2 infection. All children has febrile fever and general weakness. Besides, in most of the patients clinical progression of MIS-C was characterized by typical skin rashes and conjunctivitis (13 children — 81,5%), facial swelling and edema of distal parts of extremities (11 children — 68,75%). Muscle pain was present in 9 (56%) children, hyperesthesia — in 4 (25%) children, gastrointestinal symptoms — in 8 (50%) our patients. Myocarditis was diagnosed in 4 (25%) children, linear dilatation of coronary arteries (2 children — 12,5%) and small aneurysms (1 child — 6,25%) — in 3 (18,75%) our patients. All these changes returned to normal 1 month after discharge from the hospital.

Conclusions. MIS-C response before the 48th day after acute coronavirus disease and is characterized by typical clinical course. Treatment with human immunoglobulin at the dose of 1–2 g/kg, glucocorticosteroids at the dose of 1–2 mg/kg, aspirin 3-5 mg/kg against the background of antibacterial therapy is effective for the prevention of changes in the coronary arteries and for the recovery of all patients.

The research was conducted in accordance with the principles of bioethics set out in the WMA Declaration of Helsinki and Universal Declaration on Bioethics and was approved by the Commission on Ethics of Scientific Research, Experimental Developments and Scientific Works of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. The informed consent of the patients was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: COVID-19, pediatric inflammatory multisystem syndrome, pediatric multisystem inflammatory disease, COVID-19 related, MIS-C associated with COVID-19.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вступ

У світі 2019–2020 роки увійдуть в історію медицини, а може, й людства як роки пандемії, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2 [5]. Захворювання характеризується гострими респіраторними симптомами, перебіг є надзвичайно поліморфним: від безсимптомного або доволі легкого до тяжкого зі смертельними наслідками. Порівняно з дорослими діти не так часто інфікуються SARS-CoV-2, захворювання має легкий перебіг, а летальні випадки – поодинокі [13]. Однак у літературі з'явилися повідомлення про нове тяжке захворювання в педіатричній популяції, асоційоване із SARS-CoV-2, яке назвали «педіатричний мультисистемний запальний синдром», або «мультисистемний запальний синдром у дітей» (MIS-C). Це захворювання характеризується різними фенотипами: хвороба Кавасаки (повна або неповна форма), тривала лихоманка з ознаками запалення, синдром токсичного шоку [9]. Перші випадки хвороби Кавасаки, асоційованої з SARS-CoV-2, були описані в Англії, Італії, Франції, у регіонах із найбільшою кількістю інфікованих. Причому більшість дітей з MIS-C були чорношкірими або азійської національності [15]. Тому видається цікавим проаналізувати випадки MIS-C в українських дітей.

Мета дослідження – проаналізувати особливості перебігу MIS-C у дітей Львівської області.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано медичні карти стаціонарного хворого 16 дітей віком від 1 до 15 років (середній вік – $8,2 \pm 0,065$ року) за період із вересня 2020 року до січня 2021 року, які лікувалися в Комунальному некомерційному підприємстві Львівської обласної ради «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ» (КНП ЛОР «ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ») із діагнозом MIS-C, асоційованим із SARS-CoV-2. Серед них було 10 дівчаток і 6 хлопчиків (дівчатка:хлопчики – 1:0,6).

Клінічне дослідження включало огляд, моніторинг температури тіла, частоти дихання, частоти серцевих скорочень, моніторинг насичення артеріальної крові киснем та діурезу.

У лабораторії ДУ «Львівський обласний центр контролю та профілактики захворювань МОЗ України», у взятому з носа та горла матеріалі за допомогою ампліфікатора «CFX96 Touch» («Bio-Rad», США) із використанням «K653», набору реагентів для виявлення РНК

коронавірусу SARS-CoV-2 методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі (науково-виробниче підприємство «Хема», Україна), виявлено РНК вірусу SARS-CoV-2. За допомогою автоматичного аналізатора «ELx800» («Bio Tek Instruments Inc», США), із застосуванням імуноферментних тест-систем, для якісного та напівкількісного визначення антитіл до імуноглобулінів класу G (IgG) для коронавірусу SARS-CoV-2 (ТОВ «Віротест Біореагент»), у венозній крові визначено специфічні до SARS-CoV-2 антитіла методом імуноферментного аналізу.

Решту загальноприйнятих лабораторних досліджень проведено на базі лабораторії КНП ЛОР «ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ»: загальний аналіз крові (гематологічний аналізатор «H18 LIGHT» та реактиви фірми «SFRI», Франція), загальний аналіз сечі (метод мікроскопії), С-реактивний білок (СРБ) – латекс-тест («C-reactive protein – slide» фірми «BioSystem S. A.», Іспанія), біохімічний аналіз крові (автоматичний біохімічний аналізатор «DS-161» фірми «Sinnova», КНР), із визначенням креатиніну («Liquick Cor – CREATININE» фірми «PZ Cormay», Польща), трансаміназ («Liquick Cor – ASAT», «Liquick Cor – ALAT» фірми «PZ Cormay», Польща).

Рентгенографію органів грудної клітки в прямій проєкції проведено на апараті «Axiom Isonos R 100» фірми «Siemens» (Німеччина).

Трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ) аланінамінотрансферази (АЛТ) проведено на апараті «Esaote My Lab 25 Gold» (Італія) в усіх стандартних проєкціях. Дисфункцію міокарда лівого шлуночка діагностовано при зниженні фракції викиду (ФВ) <55% або сегментарних порушеннях скоротливості. Зворотний потік на мітральному клапані в систолу свідчив про мітральну недостатність [12]. Для оцінки розмірів коронарних артерій та їхньої дилатації чи аневризми використано педіатричний інтернет-калькулятор (Ped(z): <https://www.pedz.de/de/pedz/mmode.html>). Дилатацію коронарних артерій діагностовано при z-score 2–2,5, а малі аневризми – при z-score 2,5-5 [16].

Усі результати статистично опрацьовано за допомогою програмного забезпечення «Excel» із пакетів «Microsoft Office 2016», № ліцензії 00202-50473-09342-AA974. Кількісні ознаки наведено як $M \pm m$ (середнє арифметичне \pm стандартна похибка середнього арифметичного). 95% довірчі інтервали розраховано за методом Вальда, а коли частота ознаки на-

ближалася до 0% або до 100% — методом кутового перетворення Фішера. Вірогідність різниці між групами визначено за допомогою методу χ^2 Пірсона або методу Фішера [2].

Дослідження проведено відповідно до вимог із біоетики, викладених у Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» та «Загальної декларації з біоетики та прав людини» (ЮНЕСКО). Дослідження ухвалено комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, протокол № 8 від 23 листопада 2020 року. Батьки пацієнтів висловили згоду на обстеження їхніх дітей та публікацію результатів дослідження, що зафіксовано письмово.

Результати дослідження та їх обговорення

За віком пацієнти, які лікувалися в КНП ЛОР «ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ», із діагнозом MIS-C, асоційованим із SARS-CoV-2, були поділені таким чином: 4 (25%) дитини — віком 1–5 років, 7 (44%) дітей — віком 6–10 років, 5 (31%) дітей — віком 11–15 років. Усі пацієнти мали причинно-наслідковий зв'язок із коронавірусною інфекцією. У 4 (25%) дітей на момент госпіталізації була позитивна ПЛР до SARS-CoV-2. У решти (12 дітей — 75%) відмічались підвищений рівень IgG до SARS-CoV-2 ($3,78 \pm 0,727$) і коронавірусна інфекція в анамнезі. Жоден із пацієнтів не був «першоджерелом SARS-CoV-2» у сім'ї, а захворів на коронавірусну хворобу після контакту з хворими родичами. Встановлено, що MIS-C виник у 4 (25%) дітей на тлі гострого перебігу коронавірусної хвороби, ще в 4 (25%) дітей — протягом 1-го місяця, у 8 (50%) дітей — за місяць після перенесеної інфекції SARS-CoV-2. Захворювання дебютувало фебрильною гарячкою в 16 (100%) пацієнтів, і на 2-й день хвороби госпіталізували 3 (18%) дітей, на 5–7-й день — 12 (75%) дітей, на 10-й день хвороби з центральної районної лікарні перевели 1 (6,25%) дівчинку. Антибактеріальну терапію на догоспітальному етапі отримувало 7 (43,75%) дітей.

Серед пацієнтів 3 (18,75%) дитини мали ожиріння, причому в 1 дівчинки паралельно діагностували аскаридоз; 1 (6,25%) хлопчик відставав у фізичному розвитку й у віці 10 років мав масу тіла 20 кг ($-3,96$ z-score); 1 (6,25%) дівчинка протягом останніх 3 років лікувалася

з приводу епілепсії; ще 1 (6,25%) дитина мала патологію зору — астигматизм. Клінічні прояви в пацієнтів, окрім гарячки, включали симптоми з боку практично всіх органів і систем. У всіх дітей відмічалася загальна слабкість. Біль у м'язах спостерігався в 9 (56,25%) пацієнтів. У 4 (25%) дітей виявлялася гіперестезія. Серед шлунково-кишкових симптомів у 8 (50%) дітей спостерігався біль у животі, у 8 (50%) дітей — нудота і блювання, а в 6 (37,5%) пацієнтів — діарея. Причому 1 (6,25%) хлопчика скерували для консультації хірурга з підозрою на гостру хірургічну патологію, а в подальшому диференційний діагноз провели з виразково-некротичним колітом. Зміни з боку шкіри та слизових характеризувалися поліморфними висипаннями та кон'юнктивітом (який з'являвся на 4–6-й день хвороби) у 13 (81,25%) дітей, гіперемією губ і язика — у 4 (25%) дітей. В 11 (68,75%) пацієнтів на тлі висипання відмічались пастозність обличчя, набряки кистей і стоп. Тільки в 6 (37,5%) дітей можна було пропальпувати мінімально збільшені шийні лімфатичні вузли. У 4 (25%) дітей відзначалися задишка і кашель. Симптоми з боку нервової системи проявлялися у вигляді головного болю в 4 (25%) пацієнтів, і 9 (56,25%) дітей були патологічно сонливі (табл. 1). В 1 (6,25%) дівчинки був критично тяжкий перебіг захворювання із синдромом токсичного шоку.

У жовтні 2020 року з'явилися перші публікації щодо системного аналізу клінічних, лабораторних особливостей та лікування MIS-C [1,3,7]. Дослідження охопили проміжок часу від січня до липня 2020 року й доволі великі групи пацієнтів. Це дало змогу порівняти наші результати зі світовими (табл. 1). У 2020 р. ми отримали 15-кратне збільшення кількості випадків хвороби Кавасаки в дитячій популяції Львівської області. Відомо, що типову хворобу Кавасаки зазвичай діагностують у дітей віком до 5 років. Натомість у нашому дослідженні було тільки 4 (25%) дитини такого віку.

Звичайно наша когорта в рази менша й, можливо, у подальшому, маючи більшу групу спостереження, наші результати зміняться. Але наші пацієнти порівняно з даними, опублікованими М. Ahmed та співавт. [1], частіше ($p < 0,05$) скаржилися на біль у м'язах, особливо в шиї та в потиличних, що навіть у кількох випадках розцінили як ригідність. У достовірно більшій кількості дітей фіксувалися зміни шкіри й слизових ($p < 0,05$) [7]. Характерно, що в нашій групі частіше спостерігався кон'юнктивіт та полімор-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Клінічні прояви мультисистемного запального синдрому в дітей, які лікувалися у Львівській обласній дитячій клінічній лікарні «ОХМАТДИТ», порівняно з даними системних літературних оглядів

Показник	КНП ЛОР «ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ»	Ahmed M. та співавт. (системний огляд) [1]	Aronoff S.C. та співавт. (системний огляд) [3]	Godfred-Cato S. та співавт. [7]
Кількість дітей, n (%)	16 (100%)	662 (52,3%)	505	570 (55,4%)
Вік, років	8,2±0,065	9,3	8	8
Супутні захворювання, %	37,5 (13,78–61,22)	48 (44,23–51,84)		34 (29,9–38,17)
Біль у м'язах / слабкість, %	100 (94,12–100,00)	13,4 (10,85–16,04)*		
Шлунково-кишкові симптоми, %	50 (25,5–74,5)		79,1 (75,46–82,56)*	90,9 (88,37–93,39)*
Біль у животі, %	50 (25,5–74,5)	73,7 (70,36–77,07)*		61,9 (57,69–66,16)
Діарея, %	37,5 (13,78–61,22)			53,2 (48,81–57,51)
Нудота, блювання, %	50 (25,5–74,5)	68 (64,42–71,53)		61,8 (57,52–65,99)
Шкіра і слизові, %	93,75 (77,21–100,00)			70,9 (66,91–74,84)*
Висипання, %	81,25 (59,2–95,94)	56,2 (52,41–59,97)*	60,2 (55,93–64,47)	55,3 (50,93–59,6)*
Кон'юнктивіт, %	81,25 (59,2–95,94)	51,8 (48,01–55,62)*	52,2 (47,92–56,63)*	48,4 (44,06–52,78)*
Гперемія губ, язика, %	25 (3,78–46,22)	32,6 (29,06–36,2)	43,5 (39,24–47,89)	
Набряки рук і стоп, %	68,75 (46,04–91,46)	19,3 (16,33–22,34)*	47,5 (43,17–51,88)	
Лімфаденопатія, %	37,5 (13,78–61,22)		30,4 (26,48–34,51)	13,3 (10,37–16,3)*
Задишка, %	25 (3,78–46,22)	18,3 (15,33–21,22)		26,1 (22,31–29,97)
Патологічна сонливість, %	56,25 (31,94–80,56)	19,5 (16,47–22,5)*		32,6 (28,54–36,72)
Шок, гіпотонія, %	37,5 (13,78–61,22)	60,1 (56,39–63,85)	72,7 (68,79–76,56)*	49,5 (45,11–53,83)

Примітка: * — достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно з КНП ЛОР «ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ».

фні висипання [1,3,7]. Кількість пацієнтів із набряками кистей і стоп була достовірно більшою, ніж у дослідженні M. Ahmed та співавт., і суттєво не відрізнялася від даних, наведених S.C. Aronoff та співавт. [1,3]. Достовірно менше в наших пацієнтів було симптомів ураження шлунково-кишкового тракту [1,3,7]. Слід припустити, що це може бути пов'язано з однорідністю пацієнтів нашої групи, у яких клінічний перебіг захворювання подібний до повної або неповної форми хвороби Кавасакі. Натомість проведений системний аналіз міг включати дітей не тільки з фенотипом хвороби Кавасакі, але й зі стійкою лихоманкою, міокардитом і синдромом токсичного шоку. Ще одним доказом на користь цієї гіпотези є достовірно нижчий відсоток дітей із шоком у нашому дослідженні порівняно з даними M. Ahmed та співавт. [1].

За результатами лабораторного обстеження (табл. 2), у 12 (75%) дітей спостерігався лейкоцитоз, середня кількість нейтрофілів становила $18,63 \pm 2,21 \times 10^9/\text{л}$, а лімфоцитів — $2,31 \pm 0,49 \times 10^9/\text{л}$. Причому в 7 (43,75%) пацієнтів їхня кількість була нижчою за $1,5 \times 10^9/\text{л}$, з них у 4 (25%) дітей — $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$

($0,29 - 0,62 \times 10^9/\text{л}$). СРБ як біомаркер запалення був підвищеним у 14 (87,5%) дітей (середнє значення — $151,63 \pm 10,083$ мг/л). Знижений рівень гемоглобіну спостерігався в 7 (43,75%) пацієнтів (середнє значення — $93,71 \pm 1,16$ г/л). У 10 (62,5%) дітей кількість тромбоцитів була $< 150 \times 10^9/\text{л}$ ($148,27 \pm 22,522 \times 10^9/\text{л}$). У 6 (37,5%) дітей визначався підвищений рівень креатиніну в сироватці крові (> 120 ммоль/л), концентрація АЛТ була незначно підвищеною в 5 (31,25%) дітей, а підвищений рівень аспартатамінотрансферази (АСТ) спостерігався в 9 (56,25%) пацієнтів.

Якщо порівняти з даними американських та європейських метааналізів, то, на відміну від показників, наведених M. Ahmed та співавт., у нашій групі дітей спостерігався достовірно вищий лейкоцитоз і достовірно нижчий рівень тромбоцитів ($p \leq 0,05$) [1]. Натомість, порівнюючи з величинами, вказаними S.C. Aronoff та співавт., у дітей нашої групи на тлі достовірно вищої кількості лейкоцитів та СРБ абсолютне число лімфоцитів було втричі більшим ($p \leq 0,05$) [3]. Можливо, у цій ситуації важливо, на який день захворювання і на який день гарячки бу-

Таблиця 2

Клініко-біохімічні лабораторні показники в дітей з мультисистемним запальним синдромом, які лікувалися у Львівській обласній дитячій клінічній лікарні «ОХМАТДИТ»

Показник	M±m	n	%	
Лейкоцити	у нормі (5,5–12,0×10 ⁹ /л)	9,07±0,71	4	25,00
	лейкоцитоз (>12,0×10 ⁹ /л)	25,49±2,41*	12	75,00
Лімфопенія (<1,5×10 ⁹ /л)	0,82±0,18*	7	43,75	
Гемоглобін (<100 г/л)	93,71±1,16*	7	43,75	
Тромбоцити (<150×10 ⁹ /л)	102,8±13,07	10	62,50	
Креатинін (<120 μмоль/л)	145,8±8,93*	6	37,50	
АЛТ (<30 Од/л)	49,96±8,64	5	31,25	
АСТ (<30 Од/л)	61,43±9,71*	9	56,25	
СРБ (мг/л)	151,63±10,083*	14	87,50	

Примітки: M±m — середнє арифметичне ± стандартна похибка середнього арифметичного; n — абсолютна кількість пацієнтів; % — відсоткове значення; * — достовірна різниця (p<0,05) порівняно з референсним значенням аналізу.

Таблиця 3

Зміни ехокардіографічних показників у дітей з мультисистемним запальним синдромом, які лікувалися у Львівській обласній дитячій клінічній лікарні «ОХМАТДИТ», порівняно з даними J. Bordet та співавторів

Показник	КНП ЛОР «ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» (n=16)	J. Bordet та співавт. (n=32)
ФВ лівого шлуночка (%)	60,8 (26–74)*	54,8
Дисфункція лівого шлуночка	6 (37,5%)*	13 (41,9%)
Мітральна недостатність	4 (25%)*	16 (51,5%)
Дилатація / малі аневризми коронарних артерій	3 (18,75%)*	5 (16,1%)

Примітка: * — різниця недостовірна (p>0,05) порівняно з даними J. Bordet та співавт. [4].

ли визначені ці показники. Часто в перші 5 днів ми не спостерігали зростання кількості гранулоцитів та фіксували відсутність СРБ. Але вже з 5-го дня гарячкового періоду, особливо за появи висипання, кон'юнктивіту та набряку кистей і стоп, різко наростає лейкоцитоз із нейтрофіліозом, СРБ і знижується кількість тромбоцитів.

Насичення артеріальної крові киснем (SpO₂) у 6 (37,5%) пацієнтів на момент госпіталізації становило <93%, а середнє значення в дітей досліджуваної групи — 87,38±1,23%. У 4 (25%) пацієнтів рентгенологічно підтверджена пневмонія. Половина з них на той момент мала позитивну ПЛР до SARS-CoV-2, тобто гострий перебіг коронавірусної хвороби.

При ЕхоКГ визначалися по 4 (по 25%) випадки зниженої (26–55%) ФВ лівого шлуночка та недостатності мітрального клапана. Міокардит діагностувався в 4 (25%) дітей. Поширені лінійно коронарні артерії (2 дитини — 12,5%) та малі аневризми (1 дитина — 6,25%) відмічалися в 3 (18,75%) наших пацієнтів (табл. 3). Усі ці зміни нормалізувалися за один місяць після виписки зі стаціонару. ЕхоКГ-зміни, виявлені в наших пацієнтів, суттєво не відрізнялися від даних J. Bordet та співавт. [4]. Обмеженням ЕхоКГ є візуалізація тільки початкових сегментів коронарних артерій, тому ми плануємо провести дослідження методом комп'ютер-

ної томографії за 6 міс після одужання, незважаючи на відсутність ЕхоКГ-змін під час контрольного обстеження дітей за місяць після виписки зі стаціонару.

Перші випадки коронавірусної інфекції зафіксовані в Україні наприкінці березня 2020 року. Відтоді їхня кількість невпинно зростала, й перший пік захворюваності на SARS-CoV-2, як в Україні, так і у Львівській області, зареєстрований наприкінці листопада 2020 року. Перший пацієнт, у якого діагностували MIS-C, надійшов до нашої лікарні 1 вересня 2020 року. Тому не можна пов'язати в часі появу MIS-C тільки з пандемією і піком захворюваності на SARS-CoV-2. Враховуючи, що не було змоги провести вірусологічне дослідження, можна припустити, що поява MIS-C у Львівській області пов'язана з певним серотипом вірусу SARS-CoV-2, який, власне, й провокує «неадекватну» імунну відповідь, що спричиняє запалення й системний васкуліт [10]. З іншого боку, MIS-C, подібно до хвороби Кавасакі (етіологія якої не встановлена до сьогодні), призводить до системного васкуліту внаслідок ураження ендотелію, що теж може бути спричинено певним типом вірусу або суперантигеном [14]. Окрім цього, не можна заперечити вплив на формування саме такого типу імунної відповіді комбінованого вірусного навантаження в кожній конкретній популяції. Адже інші віру-

Таблиця 4

Лікувальна тактика пацієнтів із мультисистемним запальним синдромом:
Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ» та дані J. Bordet і співавторів

Показник	КНП ЛОР «ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» (n=16)	J. Bordet та співавт. (n=32)
Механічна вентиляція	1 (6,25%)*	5 (15,6%)
Екстракорпоральна оксигенація	1 (6,25%)	
Інотропна підтримка	1 (6,25%)*	9 (28,1%)
Імуноглобуліни	15 (93,75%)	24 (75%)
Стероїди	16 (100%)	14 (43,8%)
Аспірин	16 (100%)	23 (71,9%)
Антибіотики	16 (100%)	26 (81,3%)
Гепарин	1 (6,25%)	11 (34,4%)

Примітка: * — достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно з даними J. Bordet та співавт. [4].

си, які циркулюють у цьому середовищі, теж можуть мати перехресну реакцію із SARS-CoV-2, що спричинить симптоми MIS-C [4].

Стандартну терапію внутрішньовенно імуноглобуліном (IVIG) у дозі 2 г/кг призначали 7 (43,75%) пацієнтам, IVIG у дозі 1 г/кг — 8 (50%) дітям, 1 (6,25%) дівчинку не лікували IVIG у зв'язку з відсутністю згоди матері. Аспірин отримували всі наші пацієнти: 10 (62,5%) дітей — у дозі 30–50 мг/кг із подальшим зниженням дози до 3–5 мг/кг, решта (6 дітей — 37,5%) — відразу розпочали лікування аспірином у дозі 3–5 мг/кг. Усім дітям парентерально призначали глюкокортикостероїди (ГКС) та антибіотики. А 1 (6,25%) дівчинка в дуже тяжкому стані зі зниженою ФВ до 26% потребувала механічної вентиляції легень, екстракорпоральної оксигенації та інотропної підтримки і отримувала низькомолекулярний гепарин (табл. 4).

Призначаючи лікування нашій групі пацієнтів, ми керувалися рекомендаціями американської кардіологічної асоціації щодо лікування хвороби Кавасакі. Тому початково половина наших пацієнтів отримували стандартну терапію IVIG у дозі 2 г/кг та аспірином у дозі 30–50 мг/кг із подальшим зниженням дози до 3–5 мг/кг для превенції змін у коронарних артеріях. Враховуючи великий об'єм інфузії та зміни з боку серця, повна доза IVIG вводилася за 24–48 год. Але, керуючись клініко-лабораторними показниками та відсутністю на той час досліджень щодо лікування MIS-C, асоційованого з SARS-CoV-2, ми прийняли рішення щодо введення IVIG у дозі 1 г/кг протягом 24 год за умови задовільної динаміки, лабораторних та ЕхоКГ-показників. Тобто ліквідація гарячки та інших симптомів і тенденція до зниження маркерів запалення в дітей без будь-яких ЕхоКГ-змін визначали дозу IVIG в 1 г/кг/24 год. Натомість навіть за відсутності

ЕхоКГ-змін подальша гарячка або симптоми MIS-C були показаннями до продовження лікування IVIG (2 г/кг/48 год). Відповідно до рекомендацій американської асоціації кардіологів щодо лікування хвороби Кавасакі, вводили IVIG із 5-го по 10-й день лихоманки. Жоден із наших пацієнтів не потребував повторного введення IVIG.

У подальшому, згідно з рекомендаціями американських та англійських колег стосовно лікування MIS-C [8], половина наших пацієнтів отримувала аспірин відразу в дозі 3–5 мг/кг. Аналогічно до англійських рекомендацій всім дітям проводили антибіотикотерапію. Низькомолекулярний гепарин призначили єдиній найтяжчій нашій пацієнтці, ФВ у якої знизилася до 26%, а тяжкість стану потребувала екстракорпоральної оксигенації.

І останнє. Застосування ГКС й надалі залишається контроверсійним. У 2014 р. опубліковані результати метааналізу та останніх досліджень показали позитивний вплив ГКС поєднано з IVIG для профілактики утворення аневризми коронарних артерій у тяжких випадках хвороби Кавасакі за високого ризику резистентності організму до IVIG [6]. Однак інша група дослідників, проаналізувавши 80 історій хворіб пацієнтів з аневризмами в коронарних артеріях, зробила висновок: застосування ГКС у гострому періоді хвороби Кавасакі негативно впливає на реконструкцію коронарних артерій [11]. У 2016 р. в Китаї проаналізували 2331 історію хвороби дітей з хворобою Кавасакі. Терапію ГКС визнали незалежним фактором ризику виникнення аневризми і великих аневризми коронарних артерій [12]. Тому, спираючись на результати цих досліджень та враховуючи відсутність резистентності до IVIG у нашій групі, ми вирішили застосовувати стандартні дози ГКС, а не пульс-терапію.

Порівнюючи призначене нами лікування із запропонованим у J. Bordet та співавт. [4], слід зазначити, що наші пацієнти достовірно рідше ($p < 0,05$) потребували механічної вентиляції та інотропної підтримки на тлі лікування IVIG, аспірином, антибіотиками та стандартними дозами ГКС.

Висновки

Синдром мультисистемної запальної відповіді, за результатами нашого дослідження, виник до 48-го дня після перенесеної гострої коронавірусної хвороби і в 12 (75%) дітей, які лікувалися стаціонарно, спостерігався на тлі підвищеної концентрації антитіл до

SARS-CoV-2 класу IgG, а в 4 (25%) дітей — на тлі гострого перебігу коронавірусної хвороби. Клінічний перебіг захворювання в більшості дітей характеризувався фебрильною гарячкою і загальною слабкістю, типовими висипаннями на шкірі, кон'юнктивітом, пастозністю обличчя і набряками дистальних частин рук та ніг. Диференційований підхід до лікування людським імуноглобуліном у дозі 1–2 г/кг, ГКС у дозі 1–2 мг/кг, аспірином 3–5 мг/кг на тлі антибактеріальної терапії виявився ефективним для превенції змін у коронарних артеріях й одужання пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S et al. (2020, Sep). Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 26: 100527. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100527.
- Antomonov MY. (2018). Mathematical processing and analysis of medical and biologic data. 2-d ed. Kyiv: IIC Medinform: 579. [Антомонов МЮ. (2018). Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. 2-е изд. Киев: МИЦ Мединформ: 579].
- Aronoff SC, Hall A, Del Vecchio MT. (2020, Dec 31). The Natural History of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 9 (6): 746–751. doi: 10.1093/jpids/piaa112.
- Bordet J, Perrier S, Olexa C, Gerout AC et al. (2021, Mar). Paediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19: filling the gap between myocarditis and Kawasaki? *Eur J Pediatr*. 180 (3): 877–884. doi: 10.1007/s00431-020-03807-0.
- Dong E, Du H, Gardner L. (2020, May). An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 20 (5): 533–534. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.
- Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. (2014, Jan). Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 99 (1): 74–83. doi: 10.1136/archdischild-2012-302841.
- Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME et al. (2020, Aug 14). California MIS-C Response Team. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 69 (32): 1074–1080. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e2.
- Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M et al. (2020, Nov). American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 72 (11): 1791–1805. doi: 10.1002/art.41454.
- Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS et al. (2020, May 23). COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*: 101232. doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232.
- Koné-Paut I, Cimaz R. (2020, Jun). Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVID-19 pandemic. *RMD Open*. 6 (2): e001333. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001333.
- Millar K, Manlhiot C, Yeung RS, Somji Z, McCrindle BW. (2012, Jan 12). Corticosteroid administration for patients with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease may be associated with impaired regression. *Int J Cardiol*. 154 (1): 9–13. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.08.070.
- Negishi K, Negishi T, Kurosawa K, Hristova K et al. (2015, Apr). Practical guidance in echocardiographic assessment of global longitudinal strain. *JACC Cardiovasc Imaging*. 8 (4): 489–492. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.06.013.
- Parri N, Lenge M, Buonsenso D. (2020, Jul 9). Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*. 383 (2): 187–190. doi: 10.1056/NEJMc2007617.
- Shirato K, Imada Y, Kawase M, Nakagaki K, Matsuyama S, Taguchi F. (2014, Dec). Possible involvement of infection with human coronavirus 229E, but not NL63, in Kawasaki disease. *J Med Virol*. 86 (12): 2146–2153. doi: 10.1002/jmv.23950.
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafourou M et al. (2020, Jul 21). PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 324 (3): 259–269. doi: 10.1001/jama.2020.10369.
- Zhao CN, Du ZD, Gao LL. (2016, Apr). Corticosteroid Therapy Might be Associated with the Development of Coronary Aneurysm in Children with Kawasaki Disease. *Chin Med J*. 20; 129 (8): 922–928. doi: 10.4103/0366-6999.179801.

Відомості про авторів:

Авраменко Ірина Юрївна — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-7812-6602>.

Косминіна Неля Станіславівна — к.мед.н., асистент каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0003-0422-7002>.

Стасів Марія Володимирівна — асистент каф. дитячих інфекційних хвороб Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-7110-0557>.

Мішук Володимир Ростиславович — к.мед.н., доц. каф. анестезіології та інтенсивної терапії Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0003-0542-0891>.

Стаття надійшла до редакції 23.01.2022 р.; прийнята до друку 28.04.2022 р.

UDK 616.988:578.834-036.21

I.Y. Avramenko, N.S. Kosmylnina, M.V. Stasiv, V.R. Mishchuk

COVID-19 in Children: Multisystem Inflammatory Syndrome

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 2(90): 24-30; doi 10.15574/PP.2022.90.17

For citation: Avramenko IY, Kosmylnina NS, Stasiv MV, Mishchuk VR. (2022). COVID-19 in Children: Multisystem Inflammatory Syndrome. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(90): 24-30. doi 10.15574/PP.2022.90.17

Unlike adults, children are less likely to get infected SARS-CoV-2, their disease has a mild form and fatal cases are rather rare. However, a new disease associated with SARS-CoV-2, the multisystem inflammatory syndrome (MIS-C), has been described in children. Most children with MIS-C in the world are blacks or asians.

Purpose — to analyze of peculiarities of MIS-C in children of Lviv region.

Materials and methods. We have analyzed medical records of 16 children who were treated in Communal Non-Commercial Establishment of Lviv Regional Council «Lviv Regional Children Clinical Hospital «OKHMATDYT» in the period from September 2020 to January 2021 with the diagnosis of MIS-C, associated with SARS-CoV-2.

Results. MIS-C was diagnosed in 16 children (average age was 8.2 ± 0.065 years, girls:boys = 1:0.6). None of our patients was the «primary source of SARS-CoV-2» in the household but contracted coronavirus disease after a contact with the sick relatives. The disease occurred in 4 (25%) children against the background of acute coronavirus disease, in 4 (25%) more children during the first month and 8 (50%) children more than a month after acute SARS-CoV-2 infection. All children has febrile fever and general weakness. Besides, in most of the patients clinical progression of MIS-C was characterized by typical skin rashes and conjunctivitis (13 children — 81.5%), facial swelling and edema of distal parts of extremities (11 children — 68.75%). Muscle pain was present in 9 (56%) children, hyperesthesia — in 4 (25%) children, gastrointestinal symptoms — in 8 (50%) our patients. Myocarditis was diagnosed in 4 (25%) children, linear dilatation of coronary arteries (2 children — 12.5%) and small aneurysms (1 child — 6.25%) — in 3 (18.75%) our patients. All these changes returned to normal 1 month after discharge from the hospital.

Conclusions. MIS-C response before the 48th day after acute coronavirus disease and is characterized by typical clinical course. Treatment with human immunoglobulin at the dose of 1–2 g/kg, glucocorticosteroids at the dose of 1–2 mg/kg, aspirin 3–5 mg/kg against the background of antibacterial therapy is effective for the prevention of changes in the coronary arteries and for the recovery of all patients.

The research was conducted in accordance with the principles of bioethics set out in the WMA Declaration of Helsinki and Universal Declaration on Bioethics and was approved by the Commission on Ethics of Scientific Research, Experimental Developments and Scientific Works of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. The informed consent of the patients was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: COVID-19, pediatric inflammatory multisystem syndrome, pediatric multisystem inflammatory disease, COVID-19 related, MIS-C associated with COVID-19.

Introduction

In the whole world 2019–2020 will go down in history of medicine, and perhaps of all mankind, as the years of the pandemic caused by the coronavirus SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2) [5]. The disease is characterized by acute respiratory symptoms, its being course extremely polymorphic: from asymptomatic or fairly mild to severe with fatal consequences. Compared to adults, children are less likely to contact SARS-CoV-2, the disease is mild and fatalities are rare [13]. However, a new serious disease in the pediatric population, associated with SARS-CoV-2, has been reported in literature as «Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome» or «Multisystem Inflammatory Syndrome in Children» (MIS-C). This disease is characterized by different phenotypes: Kawasaki disease (complete or incomplete form), prolonged fever with signs of inflammation, toxic shock syndrome [9]. The first cases of Kawasaki disease associated with SARS-CoV-2 were described in England, Italy, France, in the regions with the highest number of the infected. This being said, most children with MIS-C were blacks or Asians [15]. This

is why it seems challenging to analyze cases of MIS-C in the Ukrainian children.

Purpose of the research — to analysis of peculiarities of MIS-C in children of Lviv region.

Materials and methods of research

We have analyzed in-patient medical records of 16 children age from one to 15 years (average age 8.2 ± 0.065 years) for the period from September 2020 till January 2021, who were treated in Communal Non-Commercial Establishment of Lviv Regional Council «Lviv Regional Children Clinical Hospital «OKHMATDYT» (CNE LRC LRCKH «OHMATDYT») with the diagnosis of MIS-C, associated with SARS-CoV-2. Among them there were 10 girls and 6 boys (girls:boys = 1:0.6).

Clinical study included examination, monitoring of body temperature, respiratory rate, heart rate, monitoring of arterial oxygen percent saturation and diuresis.

SARS-CoV-2 virus RNA was detected on the material sampled from the nose and throat material using an amplifier CFX96 Touch (Bio-Rad, USA) using K653, a set of reagents for detecting SARS-

CoV-2 coronavirus RNA by polymerase chain reaction (PCR) in real time (research and production enterprise «Hema», Ukraine) in the laboratory of State Establishment «Lviv Regional Center for Disease Control and Prevention of the Ministry of Public Health of Ukraine». SARS-CoV-2 specific antibodies of class G (IgG) were determined in venous blood carried out by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a ELx800 *Automated* Microplate Reader (BioTek Instruments Inc, USA) and enzyme immunoassay systems for the qualitative and semi-quantitative determination of IgG antibodies for the SARS-CoV-2 coronavirus («Vitrotest Bioreagenta» LLC).

The rest of the generally adopted laboratory tests were conducted in the laboratory of CNE LRC LRCCH «OKHMATDYT»: complete blood count (H18 LIGHT hematology analyzer and reagents, SFRI, France), common urine analysis (urine microscopy method), C-Reactive Protein (CRP) – latex test (C-reactive protein (CRP) – slide, BioSystem S.A., Spain), biochemical blood analysis (DS-161 Auto Biochemistry Analyzer, Sinnowa, China) to determine creatinine (Liquick Cor – CREATININE, PZ Cormay, Polska), transaminases (Liquick Cor – ASAT, Liquick Cor – ALAT, PZ Cormay, Polska).

Frontal projection chest X-ray examination was made using Axiom Iconos R 100 apparatus of Siemens Company (Germany).

Transthoracic echocardiography (EchoCG) was made using Esaote My Lab 25 Golg apparatus (Italy) in all standard projections. Left ventricle myocardial dysfunction was diagnosed with the ejection fraction (EF) reduction below 55% or segmental contractility abnormalities. Backflow on the mitral valve into systole indicated mitral insufficiency [12]. To assess dimensions of the coronary arteries and their dilatation or aneurysm we used pediatric internet calculator (Ped(z): <https://www.pedz.de/de/pedz/mmode.html>). Dilatation of coronary arteries was diagnosed at z-score 2–2.5, and small aneurysms – at z-score 2.5–5 [16].

All results were statistically processed using Excel software of Microsoft Office 2016, PRODUCT ID: 00202-50473-09342-AA974. Quantitative characteristics are shown as $M \pm m$ (arithmetic mean \pm arithmetic mean standard error). 95% confidence intervals were calculated using Wald test, and when frequency of indication approached 0% or 100% – using the ϕ method (angular phi transformation) known also under the name of Fisher's angular transformation method. The probability

of difference between the groups was determined using χ^2 Pearson's method or Fisher method [2].

The research was conducted in accordance with the principles of bioethics set out in the WMA Declaration of Helsinki – «Ethical principles for medical research involving human subjects» and «Universal Declaration on Bioethics and Human Rights» (UNESCO). The research was approved by the Commission on Ethics of Scientific Research, Experimental Developments and Scientific Works of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, minutes No. 8 of November 23, 2020. Parents of all the patients gave their consent in writing to examination of their children and publishing results of the studies.

Results of research and discussion

Patients who were treated at CNE LRC LRCCH «OKHMATDYT» with the diagnosis MIS-C associated with SARS-CoV-2 were divided by age as follows: 4 (25%) children were aged 1–5 years, 7 (43.75%) children aged 6–10 years and 5 (31.25%) children were in the age group from 11 to 15 years. All patients had a cause and effect relationship with coronavirus infection. 4 (25%) children had positive PCR for SARS-CoV-2 at admission to the hospital. In the remaining (12 (75%) children) there was recorded the increased IgG levels to SARS-CoV-2 (3.78 ± 0.727) and the coronavirus infection in past medical history. None of our patients was the «primary source of SARS-CoV-2» in the household but contracted coronavirus disease after a contact with sick relatives. It was established, that MIS-C occurred in 4 (25%) children against the background of acute progression of coronavirus disease, in 4 more children (25%) during the 1st month and in 8 (50%) children one month after coming through contracted SARS-CoV-2 infection. The disease debuted with febrile fever in 16 (100%) patients, and on the 2nd day of the disease 3 (18.75%) children were hospitalized, on the 5–7th day – 12 (75%) and on the 10th day of the disease 1 (6.25%) girl was transferred from the central district hospital. 7 (43.75%) of children received antibacterial therapy at the pre-hospital phase.

Among our patients, 3 (18.75%) were obese with 1 (6.25%) girl diagnosed simultaneously with ascariasis; 1 (6.25%) boy was behind in physical growth and development and at the age of 10 weighed 20 kg (-3.96 z-score); 1 (6.25%) girl had been treated for epilepsy during the last 3 years and another 1 (6.25%) girl had a visual pathology – astigmatism. Clinical manifestations in

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

our patients, aside from fever, included symptoms on the part of practically all organ systems. General weakness was noted in all (100%) children. Muscle pain was observed in 9 (56.25%) children of our patients. Hyperaesthesia was established in one quarter (25%) of our patients. As to the gastrointestinal symptoms, 8 (50%) children had abdominal pain, 8 (50%) – complained of nausea and vomiting, and 6 (37.5%) children had diarrhea. What is more, 1 (6.25%) boy was referred for the consultation to a surgeon with suspected acute surgical pathology with subsequent differential diagnosis of ulcerative necrotic colitis. Changes in the skin and mucous membranes were characterized by polymorphic rashes and conjunctivitis (that appeared on the 4th – 6th day of the disease) in 13 (81.25%) children, hyperemia of lips and tongue in 4 (25%) children. In 11 (68.75%) patients facial swelling of face and edemas of hands and feet were observed against the background of rashes. Only in 6 (37.5%) children minimally enlarged cervical lymph nodes could be palpat-

ed. The 4 (25%) children had shortness of breath and cough. Symptoms on the part of the nervous system were manifested as headache in 4 (25%) of our patients and 9 (56.25%) children were pathologically drowsy (Table 1). The 1 (6.25%) girl had a critically severe progression of the disease with toxic shock syndrome.

The first publications on the system analysis of clinical, laboratory particularities and treatment of MIS-C appeared in October 2020 [1,3,7]. The studies cover the period of time from January to July 2020 and quite large groups of patients. This gave us the opportunity to compare our results with the world results (Table 1). In 2020 we had a 15-fold increase in the number of cases of Kawasaki disease in the children population of Lviv region. It is known that a typical Kawasaki disease is usually diagnosed in children under 5 years of age. In contrast, in our study, children of this age accounted for only 25%.

Of course, our cohort is several-fold smaller and, perhaps, in the future, having a larger study

Clinical manifestations of MIS-C in children treated at the «Lviv Regional Children Clinical Hospital «OKHMATDYT» in comparison with the data of literature system reviews

Table 1

Indicator	CNE LRC LRCKH «OKHMATDYT»	M. Ahmed (syst. rev.) [1]	S.C. Aronoff (syst. rev.) [3]	S. Godfred-Cato [7]
Total, n (%)	16 (100%)	662 (52.3%)	505	570 (55.4%)
Age, years	8.2±0.065	9.3	8	8
Comorbidities, %	37.50% (13.78–61.22)	48% (44.23–51.84)		34% (29.9–38.17)
Muscle pain / weakness, %	100% (94.12–100.00)	13.4% (10.85–16.04)*		
Gastrointestinal symptoms, %	50% (25.5–74.5)		79.1% (75.46–82.56)*	90.9% (88.37–93.39)*
Abdominal pain, %	50% (25.5–74.5)	73.7% (70.36–77.07)*		61.9% (57.69–66.16)
Diarrhea, %	37.5% (13.78–61.22)			53.2% (48.81–57.51)
Nausea and vomiting, %	50% (25.5–74.5)	68% (64.42–71.53)		61.8% (57.52–65.99)
Skin and mucous membranes, %	93.75% (77.21–100.00)			70.9% (66.91–74.84)*
Rash, %	81.25% (59.2–95.94)	56.2% (52.41–59.97)*	60.2% (55.93–64.47)	55.3% (50.93–59.6)*
Conjunctivitis, %	81.25% (59.2–95.94)	51.8% (48.01–55.62)*	52.2% (47.92–56.63)*	48.4% (44.06–52.78)*
Lips and tongue hyperemia, %	25% (3.78–46.22)	32.6% (29.06–36.2)	43.5% (39.24–47.89)	
Edema of the limbs, %	68.75% (46.04–91.46)	19.3% (16.33–22.34)*	47.5% (43.17–51.88)	
Lymphadenopathy, %	37.5% (13.78–61.22)		30.4% (26.48–34.51)	13.3% (10.37–16.3)*
Difficulties breathing, %	25% (3.78–46.22)	18.3% (15.33–21.22)		26.1% (22.31–29.97)
Pathological drowsiness, %	56.25% (31.94–80.56)	19.5% (16.47–22.5)*		32.6% (28.54–36.72)
Shock syndrome, hypotension, %	37.5% (13.78–61.22)	60.1% (56.39–63.85)	72.7% (68.79–76.56)*	49.5% (45.11–53.83)

Note: * — significant difference (p<0.05) in comparison with Non-Commercial Establishment of Lviv Regional Council «Lviv Regional Children Clinical Hospital «OKHMATDYT».

Table 2

Clinical and biochemical laboratory parameters in children with MIS-C treated at the «Lviv Regional Children Clinical Hospital «OKHMATDYT»

Indicator		M±m	N	%
WBC	normal (5.5–12.0×10 ⁹ /l)	9.07±0.71	4	25
	leukocytosis (>12.0×10 ⁹ /l)	25.49±2.41*	12	75
Lymphopenia (<1.5×10 ⁹ /l)		0.82±0.18*	7	43.75
Hb (<100 g/l)		93.71±1.16*	7	43.75
Platelet (<150×10 ⁹ /l)		102.8±13.07	10	62.5
Creatinine (>120 μmol/l)		145.8±8.93*	6	37.5
ALAT (>30 U/l)		49.96±8.64	5	31.25
ASAT (>30 U/l)		61.43±9.71*	9	56.25
CRP (mg/l)		151.63±10.083*	14	87.5

Note: M±m — arithmetic mean ± standard arithmetic mean error; n — absolute number of patients; % — percentage value; * — significant difference (p<0.05) in comparison with the reference value of the analysis.

group our results will change. However, our patients, compared with the data published by M. Ahmed et al [1], more often (p<0.05) complained of muscle pain, especially of cervical and occipital muscles, that in several cases was interpreted as stiffness. Changes in the skin and mucous membranes (p<0.05) were recorded in a considerably larger number of children [7]. It is characteristic, that conjunctivitis and polymorphic rashes were more common in our group [1,3,7]. The number of patients with edema of the hands and feet was definitely larger than in the study of M. Ahmed et al and did not differ significantly from the data presented by S.C. Aronoff et al [1,3]. Significantly fewer of our patients had symptoms of gastrointestinal tract lesions [1,3,7]. We assume, that this can be connected with uniformity of patients in our group in whom the clinical course of the disease is similar to the complete or incomplete form of Kawasaki disease. On the other hand, the systemic analyses could include children not only with phenotype of the Kawasaki disease, but also with persistent fever, myocarditis, and toxic shock syndrome. Another proof in favor of this hypothesis is a definitely lower percentage of children with shock in our study in compared with the data of M. Ahmed et al. [1].

At laboratory examination (Table 2) in 12 (75%) children showed leukocytosis, the average number of neutrophils attained 18.63±2.21×10⁹/l and lymphocytes — 2.31±0.49×10⁹/l. This being said, in 7 (43.75%) patients their number was lower than 1.5×10⁹/l, in 4 (25%) of which this number was less than 1.0×10⁹/l (0.29–0.62×10⁹/l). CRP, as an inflammation biomarker, was increased in 14 (87.5%) children (mean value 151.63±10.083 mg/l). A lower than normal level of hemoglobin (Hb) was observed in 7 (43.75%) patients (mean value 93.71±1.16 g/l). In 10 (62.5%)

children the platelet count was below 150×10⁹/l (148.27±22.522×10⁹/l). Increased level serum creatinine level (over 120 μmol/l) was found in 6 (37.5%) children, alanine aminotransferase (ALAT) was slightly increased in 5 (31.25%), but the increased aspartate aminotransferase (ASAT) level was observed in 9 (56.25%) patients.

Compared with the data of the American and European meta-analyses, in contrast to the indices given by M. Ahmed et al., there was a significantly higher leukocytosis and a significantly lower level of platelets (p≤0.05) was observed in our group of children [1]. In contrast, compared to the values shown by S.C. Aronoff et al., against the background of significantly higher numbers of leukocytes and CRP the absolute number of lymphocytes was three times higher (p≤0.05) in children of our group [3]. Perhaps in this situation it is important on which day of the disease and on which day of fever these indices have been determined. In the first 5 days we often did not observe any increase in the number of granulocytes and registered absence of CRP. However, starting from the 5th day of the fever period, especially with the appearance of rashes, conjunctivitis and edema of the hands and feet, leukocytosis with neutrophilia, CRP increased sharply, and platelets count decreased.

Arterial blood oxygen saturation (SpO₂) in 6 (37.5%) patients at admission to the hospital was below 93%, and the mean value in children of the study group was 87.38%±1.23. The 4 (25%) of our patients had radiologically confirmed pneumonia. At that time half of them had a positive PCR to SARS-CoV-2, that is an acute progression of coronavirus disease.

EchoCG revealed 4 (25%) cases of reduced (26–55%) left ventricular ejection fraction (EF) and mitral valve insufficiency (MI). Myocarditis

Table 3

Changes in echocardiographic parameters in children with MIS-C treated at the «Lviv Regional Children Clinical Hospital «OKHMATDYT» compared with J. Bordet and co-authors

Indicator	CNE LRC LRCCH «OHMADYT» (n=16)	Jeanne Bordet et al. (n=32)
Left ventricular ejection fraction, %	60.8 (26–74)*	54.8
Left ventricular dysfunction	6 (37.5%)	13 (41.9%)
Mitral valve regurgitation	4 (25%)	16 (51.5%)
Dilatation / aneurysms of coronary arteries	3 (18.75%)	5 (16.1%)

Note: * — the difference is insignificant ($p > 0.05$) compared to the data of J. Bordet et al. [4].

was diagnosed in 4 (25%) children. Linear dilatation of coronary arteries (2–12.5%) and small aneurysms (1–6.25%) were identified in 3 (18.75%) of our patients (Table 3). All these changes returned back to normal one month after discharge of the patients from hospital. EchoCG changes found in our patients did not differ significantly from the data of J. Bordet et al. [4]. The limitation of EchoCG is visualization of only initial segments of the coronary arteries, and this is why we plan to conduct the study using a computerized tomography 6 months after recovery, despite the absence of EchoCG changes in the follow-up examination of children a month after discharge from the hospital.

The first cases of coronavirus infection were registered in Ukraine in the end of March 2020. Since that time their number has been steadily growing and the first peak incidence of SARS-CoV-2 in both, Ukraine and Lviv region, was registered in the end of November 2020. The first patient diagnosed with MIS-C was admitted to our hospital on September 1, 2020. This is why we cannot attribute occurrence of MIS-C in time only to the pandemic and the peak incidence of SARS-CoV-2. Bearing in mind that we had no opportunity to conduct a virological study, we can assume that the occurrence of MIS-C in Lviv region can be associated with a certain serotype of SARS-CoV-2 virus, which actually provokes an «inadequate» immune response, which ultimately causes inflam-

mation and systemic vasculitis [10]. On the other hand, MIS-C, like Kawasaki disease (whose etiology as of today has not been established), leads to widespread vasculitis in the result of damage to endothelium, which can also be caused by a certain type of virus or super antigen [14]. Besides that, there is no denying influence on the formation of exactly such type of immune response of the combined viral load in each specific population. After all, other viruses circulating in this environment can also cross-react with SARS-CoV-2, which will cause MIS-C symptoms [4].

Standard Ig (IVIG) intravenous therapy at the dose of 2 g/kg was performed on 7 (43.75%) patients, 8 (50%) children received IVIG at the dose of 1 g/kg and one (6.25%) girl was not treated with IVIG because her mother did not give her consent. All our patients were administered aspirin: 10 (62.5%) children at the dose of 30–50 mg/kg with subsequent reduction of the dose to 3–5 mg/kg, the remaining children (6 children – 37.5%) began treatment immediately with aspirin at the dose 3–5 mg/kg. Parenteral administration of glucocorticosteroids (GCS) and antibiotics was prescribed to all children. The 1 (6.25%) girl in a very grave condition, with EF reduced to 26%, required mechanical lung ventilation, extracorporeal oxygenation and inotropic support and was administered low molecular weight heparin (Table 4).

Prescribing treatment to our group of patients, we followed recommendations of the American

Table 4

Therapeutic tactics of patients with MIS-C: «Lviv Regional Children Clinical Hospital «OKHMATDYT» and data published by J. Bordet et al.

Indicator	CNE LRC LRCCH «OHMADYT» (n=16)	Jeanne Bordet et al. (n=32)
Mechanical lung ventilation	1 (6.25%)*	5 (15.6%)
Extracorporeal oxygenation	1 (6.25%)	
Inotropic support	1 (6.25%)*	9 (28.1%)
Immunoglobulins	15 (93.75%)	24 (75%)
Glucocorticosteroids	16 (100%)	14 (43.8%)
Aspirin	16 (100%)	23 (71.9%)
Antibiotics	16 (100%)	26 (81.3%)
Heparin	1 (6.25%)	11 (34.4%)

Note: * — significant difference ($p < 0.05$) compared with J. Bordet et al. [4].

Heart Association on treatment of Kawasaki disease. This is why initially half of our patients received standard IVIG therapy at the dose of 2 g/kg and aspirin at the dose of 30–50 mg/kg with subsequent reduction of the dose to 3–5 mg/kg in order to prevent changes in the coronary arteries. Taking into account the large volume of infusion and changes in the heart, the full IVIG dose was administered in 24 to 48 hours. However, guided by the clinical and laboratory indices and absence at the time of the studies pertaining to treatment of MIS-C associated with SARS-CoV-2, we decided to administer IVIG at the dose of 1 g/kg during 24 hours with satisfactory changes in the laboratory and EchoCG indices. That is, abatement of fever and other symptoms and the tendency towards reduction of inflammation markers in children in the absence of any EchoCG changes the IVIG dose was determined at 1 g/kg/24 h. At the same time, even in the absence of EchoCG changes, the continued fever or MIS-C symptoms were indications for the continued IVIG treatment (2 g/kg/48 h). Following recommendations of the American Heart Association treatment of Kawasaki disease by IVIG injection was carried out from the 5th to the 10th days of fever. None of our patients required repeated IVIG injection.

Following subsequently recommendations elaborated by the American and British colleagues for treatment of MIS-C [4], half of our patients received aspirin immediately at the dose of 3–5 mg/kg. Similarly to the British recommendations, all children underwent antibiotic therapy. Low-molecular-weight heparin was prescribed to our only girl in the gravest condition whose EF dropped to 26%, and her condition required extracorporeal oxygenation.

One last thing. The use of GCS remains to be controversial. In 2014 there were published results of the meta-analysis and recent studies that demonstrated a positive effect of GCS in combination with IVIG preventing formation of coronary artery aneurysms in severe cases of Kawasaki

disease with a high risk of resistance of the organism to IVIG [6]. However, another group of researchers, having analyzed 80 case histories of patients with coronary artery aneurysms arrived at the conclusion that the use of GCS in the acute period of Kawasaki disease has an adverse effect on reconstruction of coronary arteries [11]. In 2016, 2331 case histories of children with Kawasaki disease were analyzed in China. GCS therapy is recognized as an independent factor of the risk of occurrence of aneurysms and large coronary artery aneurysms [12]. Therefore, relying on the results of these studies and bearing in mind absence of resistance to IVIG in our group, we decided to use standard doses of GCS instead of pulse therapy.

Comparing treatment with the data published by Jeanne Bordet et al. [4], it should be noted that our patients significantly less often ($p < 0.05$) required mechanical ventilation and inotropic support against the background of treatment with IVIG, aspirin, antibiotics and standard doses of GCS.

Conclusions

The MIS-C response according to the results of our study appeared before the 48th day after acute coronavirus disease and in 12 (75%) of children treated as inpatients was observed against the background of increased concentrations of antibodies to SARS-CoV-2 of Ig G class and 4 (25%) children against the background of acute course of coronavirus disease. Clinical course of the disease in most children is characterized by febrile fever and general weakness, typical skin rashes, conjunctivitis, swollen and edema of distal parts of the arms and legs. Differentiated approach to treatment with human immunoglobulin at the dose of 1–2 g/kg, glucocorticosteroids at the dose of 1–2 mg/kg, aspirin 3–5 mg/kg against the background of antibacterial therapy appeared to be effective for the prevention of changes in the coronary arteries and for recovery of patients.

No conflict of interests was declared by the authors.

References/Література

- Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S et al. (2020, Sep). Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 26: 100527. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100527.
- Antononov MY. (2018). Mathematical processing and analysis of medical and biologic data. 2-d ed. Kyiv: IIC Medinform: 579.
- Aronoff SC, Hall A, Del Vecchio MT. (2020, Dec 31). The Natural History of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 9 (6): 746–751. doi: 10.1093/jpids/piaa112.
- Bordet J, Perrier S, Olexa C, Gerout AC et al. (2021, Mar). Paediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19: filling the gap between myocarditis and Kawasaki? *Eur J Pediatr*. 180 (3): 877–884. doi: 10.1007/s00431-020-03807-0.
- Dong E, Du H, Gardner L. (2020, May). An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 20 (5): 533–534. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

6. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. (2014, Jan). Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 99 (1): 74–83. doi: 10.1136/archdischild-2012-302841.
7. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME et al. (2020, Aug 14). California MIS-C Response Team. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 69 (32): 1074–1080. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e2.
8. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M et al. (2020, Nov). American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 72 (11): 1791–1805. doi: 10.1002/art.41454.
9. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS et al. (2020, May 23). COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*: 101232. doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232.
10. Koné-Paut I, Cimaz R. (2020, Jun). Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVID-19 pandemic. *RMD Open*. 6 (2): e001333. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001333.
11. Millar K, Manlihot C, Yeung RS, Somji Z, McCrindle BW. (2012, Jan 12). Corticosteroid administration for patients with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease may be associated with impaired regression. *Int J Cardiol*. 154 (1): 9–13. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.08.070.
12. Negishi K, Negishi T, Kurosawa K, Hristova K et al. (2015, Apr). Practical guidance in echocardiographic assessment of global longitudinal strain. *JACC Cardiovasc Imaging*. 8 (4): 489–492. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.06.013.
13. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. (2020, Jul 9). Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*. 383 (2): 187–190. doi: 10.1056/NEJMc2007617.
14. Shirato K, Imada Y, Kawase M, Nakagaki K, Matsuyama S, Taguchi F. (2014, Dec). Possible involvement of infection with human coronavirus 229E, but not NL63, in Kawasaki disease. *J Med Virol*. 86 (12): 2146–2153. doi: 10.1002/jmv.23950.
15. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M et al. (2020, Jul 21). PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 324 (3): 259–269. doi: 10.1001/jama.2020.10369.
16. Zhao CN, Du ZD, Gao LL. (2016, Apr). Corticosteroid Therapy Might be Associated with the Development of Coronary Aneurysm in Children with Kawasaki Disease. *Chin Med J*. 20; 129 (8): 922–928. doi: 10.4103/0366-6999.179801.

About authors:

Iryna Avramenko — MD, PhD, Associate professor of Department of Pediatrics and Medical Genetics of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. Address: Pekarska Str, 69, Lviv, Ukraine, 79010. <https://orcid.org/0000-0002-7812-6602>.

Nelya Kosmylina — MD, PhD, Assistant, Department of Pediatrics and Medical Genetics of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. Address: Pekarska Str, 69, Lviv, Ukraine, 79010. <https://orcid.org/0000-0003-0422-7002>.

Maria Stasiv — Assistant of Department of Pediatric Infectious Diseases of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. Address: Pekarska Str, 69, Lviv, Ukraine, 79010. <https://orcid.org/0000-0002-7110-0557>.

Volodymyr Mishchuk — MD, PhD, Associate professor of Department of anesthesiology and intensive care FPGE of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. Address: Pekarska Str, 69, Lviv, Ukraine, 79010. <https://orcid.org/0000-0003-0542-0891>.

Article received: Jan 23, 2022. Accepted for publication: Apr 28, 2022.

УДК 616.9-056.7-0532; 511-018.84

Л.Г. Кирилова, О.О. Юзва, О.О. Мірошников
**Особливості обміну омега-3/омега-6 жирних кислот
у дітей з епілептичними енцефалопатіями
та розладами аутистичного спектра**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 2(90): 31-38; doi 10.15574/PP.2022.90.31

For citation: Kyrylova LG, Yuzva OO, Miroshnikov OO. (2022). Features of omega-3/omega-6 fatty acid metabolism in children with epileptic encephalopathies and autism spectrum disorders. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(90): 31-38. doi 10.15574/PP.2022.90.31

Мета — дослідити рівні жирних кислот сироватки крові дітей з розладами аутистичного спектра (РАС); порівняти їх залежно від клінічного перебігу захворювання та даних електроенцефалографії (ЕЕГ).

Матеріали та методи. Обстежено 101 дитину віком 2–6 років (середній вік — $4,02 \pm 0,95$ року) з клінічними проявами РАС, яка перебувала на лікуванні у відділенні психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Відповідно до клінічних особливостей перебігу епілептичних енцефалопатій та РАС, даних ЕЕГ сформовано три групи: 1-ша — 35 дітей з клінічними проявами РАС, але без епілептичних нападів та епілептиформних змін на ЕЕГ; 2-га — 32 дитини з когнітивною дезінтеграцією, тобто клінічними проявами РАС, у яких не відмічено або відмічено одноразово в анамнезі епілептичні напади, але з епілептиформними змінами на ЕЕГ; 3-тя — 34 дитини з клінічними проявами РАС, у яких відмічено епілептичні напади з епілептиформними змінами на ЕЕГ. У всіх дітей визначено рівень поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) крові методом газорідної хроматографії.

Результати. Під час аналізу показників концентрації ПНЖК виявлено, що в сироватці крові відмічається достовірно низький рівень омега-3 та насичення омега-6 в усіх групах дітей. При оцінці показників концентрації основних метаболітів есенціальних жирних кислот спостерігається дисбаланс за рахунок дефіциту есенціальної ліноленової кислоти та її метаболіту — докозапентаєнової кислоти, особливо в дітей з РАС та епілептиформними змінами на ЕЕГ (2-га група), ($p < 0,01$). Серед омега-6 ПНЖК відмічається високий вміст есенціальної лінолевої кислоти та її метаболіту — арахідонової кислоти, що і зумовлює сумарний надлишок цієї групи ПНЖК, більш виражений у 1 і 2-й групах.

Індекс ненасиченості жирних кислот (ІНН) у дітей 1-ї групи становив 10,1; у дітей 2-ї групи — 9,8, а в дітей 3-ї групи — 9,3. Отримані результати оцінки ІНН відображають нижчий рівень ІНН у дітей 3-ї групи, в яких є прояви РАС та епілептичні напади, порівняно з іншими групами ($p < 0,05$, $r = 0,99$).

Висновки. Отримані дані є достовірним підтвердженням того, що в дітей з РАС, епілептичними судомами та епілептиформними змінами на ЕЕГ спостерігаються вищі показники омега-6 ПНЖК та арахідонової кислоти і дефіцит омега-3 ПНЖК та докозагексаєнової кислоти. Найбільш виражений дисбаланс відмічається як у співвідношеннях омега-6 / омега-3, так і арахідонової / докозагексаєнової кислот у групі дітей з РАС та епілептиформними змінами на ЕЕГ. Ці результати можуть бути підтвердженням теорії щодо зміни властивостей фосфоліпідної мембрани та іонних каналів нервових клітин і потребують подальшого дослідження із залученням електронної мікроскопії.

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: розлади аутистичного спектра, епілептичні напади, есенціальні жирні кислоти, мононенасичені жирні кислоти, ненасичені жирні кислоти, індекс ненасиченості жирних кислот.

Features of omega-3/omega-6 fatty acid metabolism in children with epileptic encephalopathies and autism spectrum disorders

L.G. Kyrylova, O.O. Yuzva, O.O. Miroshnikov

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Purpose — to study the level of the serum fatty acids in children with autism spectrum disorders (ASD); to compare omega-6/omega-3 ratio depending of the clinical manifestation epileptic encephalopathy (EE) and ASD and electroencephalography data (EEG).

Results. Indicators of fatty acid concentration indicate that the serum of children showed a significantly low level of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) and saturation of omega-6 PUFA in all groups of children. The level of concentration of the main metabolites of essential fatty acids reflects the imbalance due to deficiency of essential linolenic acid and its metabolite — docosapentaenoic acid, especially in children with ASD and epileptiform changes in the EEG (group 2), ($p < 0,01$). Among the omega-6 PUFA found a high content of essential linoleic acid and its metabolite — arachidonic acid, which causes the total excess of this group of PUFA, more pronounced in the groups 1 and 2.

The level of index of unsaturated fatty acids in children from the group 1 was 10.1, in children from the group 2 — 9.8, and in the group 3 — 9.3. The obtained results of the assessment of the unsaturation index reflect the lower level of index of unsaturated fatty acids in children of the group 3 who have manifestations of ASD and epileptic seizures compared to other groups ($p < 0,05$, $r = 0,99$).

Conclusions. The data is a reliable evidence that children with ASD, epileptic seizures and epileptiform changes in the EEG have higher levels of omega-6 PUFA and arachidonic acid and omega-3 and docosahexaenoic acid deficiency. The most pronounced imbalance in both the ratio of omega-6 / omega-3 and arachidonic acid / docosahexaenoic acid in the group of children with ASD and epileptiform changes in the EEG. These results may support the theory of changes in the properties of the phospholipid membrane and ion channels of nerve cells and require further study using electron microscopy.

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: autism spectrum disorders, epileptic seizures, essential fatty acids, monounsaturated fatty acids, unsaturated fatty acids, fatty acid unsaturation index.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У сучасному суспільстві протягом останнього десятиліття зростає кількість хворих із розладами аутистичного спектра (РАС), що викликає занепокоєння серед багатьох фахівців. Зокрема, поширеність РАС серед дітей США зростає з 8,08 випадку на 1000 дітей у 2004 р. до 20,53 випадку на 1000 дітей у 2014 р., що становить близько 2% дитячого населення [11]. Більшість науковців пояснюють таке зростання поліпшенням діагностики, зокрема, уточненням і розширенням існуючих діагностичних критеріїв захворювання та збільшенням обізнаності медичних працівників, педагогів та батьків щодо проявів РАС [4]. Останніми роками підходи до РАС змінилися в бік визначення цього захворювання як гетерогенної групи порушень розвитку нервової системи, які мають різноманітну етіологію, але характеризуються загальним комплексом симптомів, пов'язаних із порушеннями соціальної взаємодії, комунікації та поведінки (зокрема, стереотипність і обмеженість дій або інтересів) [1].

Взаємозв'язок РАС та епілепсії в дітей є предметом пильної уваги та дискусії відомих дослідників у галузі психоневрології дитячого віку. Останні дані підтверджують факт невизначеності стосовно того, що є основним захворюванням, а що коморбідним станом. Зокрема, питання щодо коморбідності епілепсії при РАС залишається відкритим серед спеціалістів із психоневрології дитячого віку [9,17,33]. В останній класифікації DSM-V терміни «первазивні розлади розвитку» (PDD) і «розлади аутистичного спектра» (ASD) вживаються як синоніми та описують гетерогенну групу порушень розвитку нервової системи, які мають різноманітну етіологію, але характеризуються спільними симптомами, пов'язаними з порушеннями соціальної взаємодії, спілкування і поведінки (зокрема, стереотипність дій або інтересів) [1,3]. Спеціалісти задаються запитанням: «Розлади аутистичного спектра — це хвороба як нозологічна одиниця чи синдром або прояв іншої хвороби?» [15].

Прояви РАС у дітей з епілептичними нападами зустрічаються досить часто. У діагностиці епілептичних енцефалопатій виділяють два типи: I тип виникає в дітей з епілептичними синдромами, при яких розлади когнітивної сфери, інтелекту, мовлення і поведінки з аутистикоподібними проявами формуються внаслідок частих епілептичних нападів; II тип характеризується психічними і соціаль-

ними порушеннями, у тому числі РАС, за відсутності епілептичних нападів. II тип епілептичних енцефалопатій визначається як когнітивна епілептиформна дезінтеграція — синдром набутих порушень вищих психічних функцій у дітей, асоційований з епілептиформною активністю на ЕЕГ за відсутності в них епілептичних нападів або з поодинокими нападами в анамнезі [24,25].

Слід зазначити, що можливим є III тип енцефалопатій з РАС, зокрема, генетично детерміновані з нерозпізнаними нападами або безсудомними формами. Зокрема, ми у своїй практиці неодноразово зустрічали дітей з регресивним перебігом РАС, у яких батьки та медичний персонал або не відмічали нападів, або не надавали їм уваги. Під час огляду встановлено, що в дитини мають місце такі напади, як абсанси. Це спостереження наводять на думку стосовно необхідності детального вивчення анамнезу та опитування батьків дітей з РАС.

Патофізіологічні зміни, які зумовлюють поєднання РАС та епілепсії в дітей, недостатньо зрозумілі. На сьогодні обидва розлади вважаються наслідком порушеного функціонування нейрональних систем та іонних каналів [2,10].

Мета дослідження — визначити ліпідний спектр сироватки крові дітей з РАС; порівняти отримані показники залежно від клінічного перебігу захворювання та даних електроенцефалографії (ЕЕГ).

Матеріали та методи дослідження

В основу роботи покладено результати обстеження, лікування та динамічного спостереження 121 дитини, батьки якої звернулися по медичну допомогу з приводу затримки або регресу психо-мовленнєвого розвитку, порушень комунікації, соціальної взаємодії та поведінки, епілептичними нападами або змінами на ЕЕГ епілептиформного характеру протягом 2019–2021 рр. Обстеження усіх пацієнтів проведено за умови підписання батьками інформованої згоди з дотриманням принципів біоетики та деонтології та норм Гельсінської декларації (2004) «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», Конвенції Ради Європи про захист прав та гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини: конвенції про біомедицину. Обстеження та лікування дітей проведено на базі відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями

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

Критерії залучення до дослідження: згода батьків пацієнта на участь у дослідженні; вік дитини від 2 до 6 років включно; наявність у дитини затримки або регресу розвитку психо-мовленнєвих навичок, порушень комунікації, соціальних функцій та поведінки; наявність або відсутність епілептичних нападів або епілептиформних змін на ЕЕГ.

Критерії вилучення: відсутність згоди батьків пацієнта на участь у дослідженні; вік до 24 міс або понад 6 років; розумова відсталість без ознак РАС; синдром Аспергера; наявність сенсорних порушень (глухота, амавроз); наявність вродженої вади розвитку або прогресуючого захворювання нервової системи, що підтверджена методами нейровізуалізації або генетичного тестування; участь дитини в інших дослідженнях.

Сформовано три групи пацієнтів, які різнилися між собою залежно від клінічних проявів і змін на ЕЕГ.

Обстежених пацієнтів з епілептичною енцефалопатією та проявами РАС поділено на три групи:

а) 1-ша група – хворі діти з клінічними проявами РАС, але без епілептичних нападів та епілептиформних змін на ЕЕГ (n=35);

б) 2-га група – хворі діти з когнітивною дезінтеграцією, тобто з клінічними проявами РАС, у яких не відмічено або відмічено одноразово в анамнезі епілептичні напади, але з епілептиформними змінами на ЕЕГ (n=32);

в) 3-тя група – хворі діти з клінічними проявами РАС, епілептичними нападами та епілептиформними змінами на ЕЕГ (n=34);

Для оцінки рівня дисбалансу жирних кислот використано аналіз індексу ненасиченості (ІНН) жирних кислот. ІНН жирних кислот, або індекс подвійних зв'язків вважається інтегральним показником, який відображує насиченість клітинної мембрани омега-3 та омега-6 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК). Він може відображати рідинність клітинної мембрани. Використання показника ІНН значно поширене в кардіології для дослідження кардіоцитів при хронічних захворюваннях серця. В неврології, зокрема при епілептичних енцефалопатіях та РАС, ІНН жирних кислот розраховано вперше.

Для оцінки тяжкості проявів РАС, когнітивної недостатності, регресу мовлення та по-

ведінкових навичок використано опитувальну шкалу CARS для всіх дітей, яким встановлено діагноз РАС. Залежно від результатів тестування виділено групи з тяжким і легким перебігом епілептичної енцефалопатії та РАС. У 20 дітей діагностовано затримку психо-мовленнєвого розвитку з когнітивним зниженням, у яких були структурні зміни на магнітно-резонансній томографії або клінічні прояви яких не відповідали критеріям РАС.

Серед дітей з РАС було 60 (63,2±7,1%) хлопчиків і 41 (40,5±5,42%) дівчинка. Відомо, що РАС є більш поширеним серед хлопчиків, отже, отримані нами дані збігаються з даними закордонних досліджень [9].

Дослідження проведено згідно з принципами біоетики та погоджено в локальному етичному комітеті. В обстежених дітей відібрано до 4 мл цільної крові, яку перенесли в пробірку та центрифугували протягом 7–10 хв при 3000 об/хв. Відділену від формених елементів сироватку відібрано в стерильну пробірку та заморожено за температури -18–20°C. Далі визначено концентрації жирних кислот крові методом газорідинної хроматографії за методом Блая–Дайєра. Для статистичної обробки отриманих даних використано програму «Excel».

Результати дослідження та їх обговорення

Під час аналізу розподілу за віковим складом усі групи були майже одного віку, середній вік становив 4,02±0,95 року. Серед дітей переважали хлопчики, середнє співвідношення дівчаток до хлопчиків становило 1:3 (p<0,05).

Віковий діапазон обстежених дітей обумовлений тим, що батьки звертаються з приводу когнітивних і поведінкових порушень здебільшого після досягнення дитиною 3-річного віку, хоча початок патології припадає на період раннього віку.

Клітинна мембрана нейрона з усіма його іонними каналами забезпечує функціонування нервової системи з формуванням моторних, когнітивних і поведінкових реакцій. Біліпідний фосфоліпідний шар складається з жирних кислот. Найменше порушення співвідношення яких може призвести до порушення функціональної активності як самої клітини, так і іонних каналів, що занурені у фосфоліпідний матрикс. Під час аналізу ліпідного спектра крові обстежених дітей виявлено близько 40 жирних кислот, які належать до таких основних класів: насичені, мононенасичені та полі-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

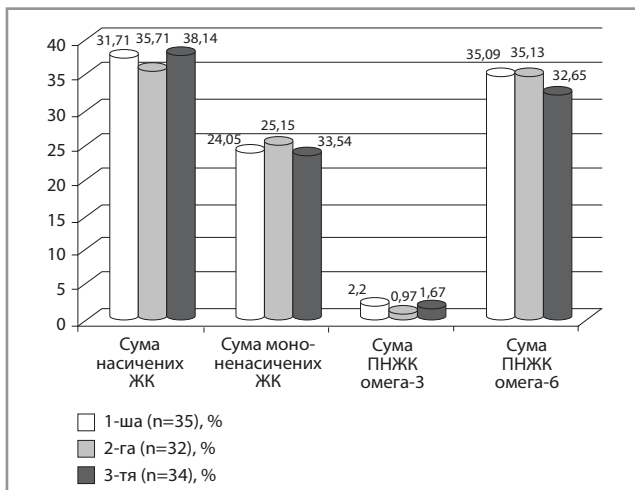


Рис. 1. Розподіл окремих класів жирних кислот у дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра

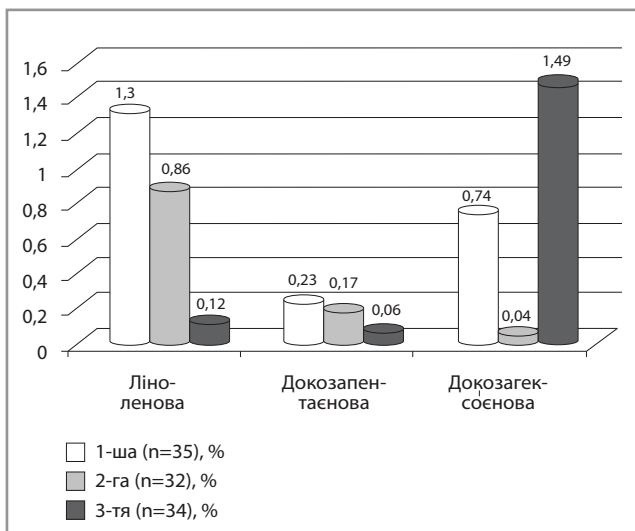


Рис. 2. Співвідношення концентрацій основних омега-3 поліненасичених жирних кислот у дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра

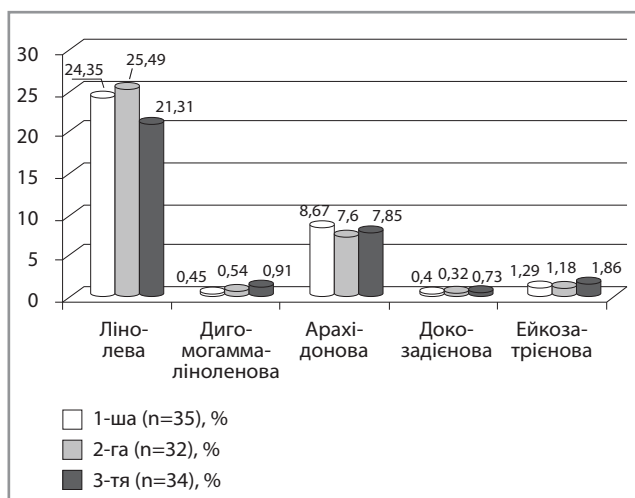


Рис. 3. Співвідношення концентрацій основних омега-6 поліненасичених жирних кислот у дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра

ненасичені жирні кислоти. ПНЖК розподілені на омега-3 та омега-6 класи відповідно до ліпідної формули. Показники насичених жирних кислот, відсоткова концентрація яких в аналізі становила менше 0,5%, не враховувалися при обрахунках, і їх загальний вміст не перевищував 10% від загальної суми жирних кислот.

Під час аналізу показників концентрації жирних кислот виявлено, що в сироватці крові відмічався достовірно низький рівень омега-3 ПНЖК і насичення омега-6 ПНЖК в усіх групах дітей.

Дані розподілу окремих класів жирних кислот наведено на рис. 1.

На рис. 1 відображено показники концентрації основних класів жирних кислот. Найбільша частка припадає на насичені жирні кислоти, серед яких основним представником є пальмітинова кислота, та мононенасичені (переважно олеїнова) жирні кислоти. Отримані показники є типовими, оскільки ці жирні кислоти є основним енергетичним субстратом в організмі.

Співвідношення концентрацій ПНЖК викликає більшу увагу, оскільки багато міжнародних досліджень стверджують про дисбаланс у цьому сегменті ліпідного профілю в дітей з РАС [27–29]. Проте аналіз рівня ПНЖК у дітей з РАС, епілептиформними змінами та когнітивною дезінтеграцією раніше не проводили. Для оцінки балансу омега-3 / омега-6 ПНЖК враховано рівні есенціальних жирних кислот — лінолевої та ліноленової та їх основних метаболітів. Результати порівняння наведено на рис. 2 та 3.

При оцінці показників концентрації основних метаболітів есенціальних жирних кислот виявлено дисбаланс за рахунок дефіциту есенціальної ліноленової кислоти та її метаболіту — докозапентаєнової кислоти, особливо в дітей з РАС та епілептиформними змінами на ЕЕГ (2-га група), ($p < 0,01$). Також слід звернути увагу на різке зростання в дітей 3-ї групи рівня докозагексаєнової кислоти, що може бути наслідком руйнування клітинної мембрани у зв'язку з руйнівною генералізованою епілептиформною активністю та епілептичними нападами. Серед омега-6 жирних кислот виявлено високий вміст есенціальної лінолевої кислоти та її метаболіту — арахідонової кислоти, що і зумовлює сумарний надлишок цієї групи ПНЖК, більш виражений у 1 і 2-й групах.

Для оцінки дисбалансу основних ПНЖК також використовують сумарне співвідношен-

ня омега-6 / омега-3 жирних кислот і співвідношення основних метаболітів есенціальних жирних кислот — арахідонової та докозагексаєнової. Показники співвідношення арахідонової / докозагексаєнової кислот та омега-6 / омега-3 наведено на рис. 4.

Зокрема, співвідношення омега-6 / омега-3 жирних кислот у дітей 1-ї групи становило 15,6, у дітей 2-ї групи — 36,2, а в дітей 3-ї групи — 19,5 ($p < 0,002$). Співвідношення основних метаболітів арахідонової / докозагексаєнової кислот у 1-й групі становило 11,7, у 2-й групі — 8,94, у 3-й групі — 5,27 ($p < 0,05$). Подібні дані отримані в роботі Mostafa et al., показник арахідонової / докозагексаєнової кислот становив 4,8 у дітей з РАС та 2,5 у контрольній групі ($p < 0,01$) [22]. У подібному дослідженні Parletta et al. виявлено, що співвідношення омега-6 / омега-3 жирних кислот становило 14,66 у дітей з РАС та 7,79 у контрольній групі ($p < 0,0001$) [27]. У дослідженні Tostes et al. співвідношення арахідонової / докозагексаєнової кислот становило 4,5 у дітей з РАС та 2,4 у контрольній групі ($p < 0,001$) [29]. У нормі співвідношення омега-6 / омега-3 при аналізі літературних джерел становило 4:1, максимальне допустиме значення — 9:1. Отримані дані можуть свідчити про надлишок як основних омега-6 ПНЖК, так і їх метаболітів, а також про дефіцит омега-3 ПНЖК в обох групах.

Тобто залежно від тяжкості клінічного перебігу РАС і даних ЕЕГ у дітей відмічено різний ступінь дисбалансу ПНЖК. Найвищі показники співвідношення арахідонової / докозагексаєнової кислот виявлено в дітей 3-ї групи. Отримані дані можуть свідчити про високу активність прозапальних медіаторів і структурні порушення клітинної мембрани, імовірно, як наслідок тривалого епілептогенезу та функціонування іонних каналів, які вбудовані в ліпідному бішарі.

Для оцінки структурних особливостей клітинної мембрани проаналізовано ІНН жирних кислот, або індекс подвійних зв'язків. Цей індекс розраховують як сумарну еквівалентну концентрацію ненасичених жирних кислот відносно подвійних зв'язків за формулою:

$$ІНН = \sum P_j \times n / 100,$$

де P_j — концентрація ненасичених жирних кислот (%);

n — кількість подвійних зв'язків.

На нашу думку, у дітей з РАС, за умови виявлення дисбалансу ПНЖК за рахунок дефіциту омега-3 ПНЖК та надлишку омега-6 ПНЖК,

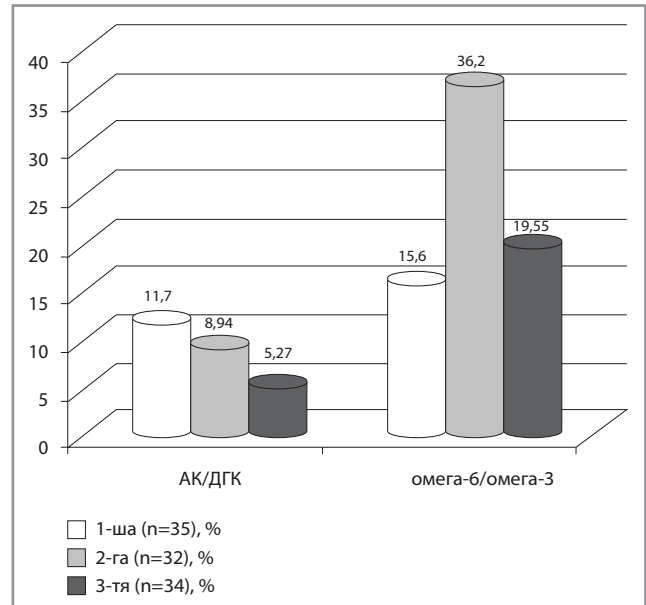


Рис. 4. Співвідношення арахідонової / докозагексаєнової кислот та омега-6 / омега-3 жирних кислот у дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра

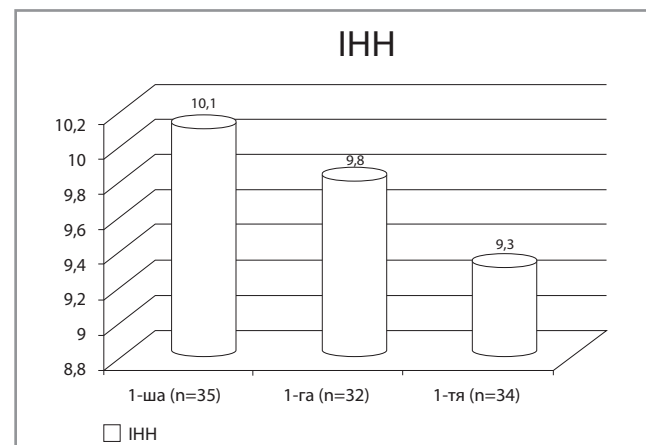


Рис. 5. Порівняння індексу ненасиченості жирних кислот у групах дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра

можна оцінювати функціональний стан клітинної мембрани, зокрема її рідинності, за допомогою ІНН.

За результатами оцінки ІНН жирних кислот отримані результати відображають нижчий рівень ІНН у дітей 3-ї групи, у яких є прояви РАС та епілептичні напади, порівняно з іншими групами ($p < 0,05$, $r = 0,99$). Результати наведено на рис. 5.

Отримані результати ІНН відображають зменшену рідинність біологічної мембрани в дітей з РАС та епілептичними нападами, що може бути в основі патологічного функціонування іонних каналів, функція яких порушується при «затвердінні» клітинної мембрани.

Досить часто трапляються ситуації, коли розвиток дитини з перших місяців життя має аутистичний (первазивний) характер, а епілептич-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ні напади з'являються згодом. Однак частіше спостерігається формування когнітивних і поведінкових змін, що виникають після дебюту епілептичних нападів. Особливо це характерно для епілептичних енцефалопатій, при яких тяжкі судомні напади в поєднанні з руйнівною епілептиформною активністю на ЕЕГ призводять до когнітивних і поведінкових порушень. До них, зокрема, належать епілептичні синдроми неонатального та дитячого віку (Отахара, Веста, Ленкса–Гасто, Драве та ін.) [26,30].

Останнім часом у дослідженнях звертають увагу на поєднання в дітей РАС із маніфестними клінічними або субклінічними електроенцефалографічними епілептичними змінами біоелектричної активності головного мозку. Взаємозв'язок РАС з епілептиформною дезінтеграцією в дітей знаходиться в процесі вивчення та привертає увагу дослідників у галузі психоневрології дитячого віку. Тому виділено термін «когнітивна епілептиформна дезінтеграція» — симптомокомплекс надбаних порушень вищої нервової діяльності в дітей, що асоціюється з вираженою епілептиформною активністю на ЕЕГ за відсутності в них епілептичних нападів (при цьому допускається можливість одиничних епілептичних нападів в анамнезі).

За даними К.Ю. Мухіна (2012), можна виділити три основні причини розвитку когнітивної епілептиформної дезінтеграції в дітей:

- генетично детерміновані порушення процесів дозрівання головного мозку;
- порушення нейрональних зв'язків, обумовлене постійною тривалою епілептиформною активністю на ЕЕГ;
- морфологічні зміни в мозку, обумовлені патологією пренатального розвитку.

Два перші механізми, що діють поєднано, є обов'язковими, а третього може і не бути [23,24].

Зв'язок епілептиформних змін на ЕЕГ і РАС розкривається в багатьох дослідженнях, але чіткої картини ніхто зобразити не може. Наприклад, одні дослідники описують високу частоту епілептиформних змін на ЕЕГ у хворих з РАС, інші пов'язують їх з інтелектуальною недостатністю або низьким показником IQ, ще інші стверджують, що тільки напади пов'язані з розладами когнітивної функції при РАС [26,30]. Часто поведінкові розлади (гіперактивність і дратівливість) пов'язані із судомними нападами, але не з епілептиформними змінами на ЕЕГ при РАС, на противагу цьому, інше

дослідження пов'язує агресивність і стереотипні рухи з високою частотою епілептиформних змін на ЕЕГ без клінічних судом [23–25].

У своєму дослідженні А. (Тако) Kumaraku et al. (2015) під час обстеження 72 хлопчиків і 20 дівчаток із попереднім діагнозом РАС виявили когнітивний регрес, що асоціювався з епілептиформними змінами на ЕЕГ в 15% з 76 дітей без клінічних проявів епілепсії. Середній вік розвитку когнітивного регресу був 23 місяці. Половина епілептиформних розрядів були центро-темпоральними. У дітей з епілептиформним регресом був нижчий рівень когнітивних показників порівняно з дітьми без епілептиформних змін на ЕЕГ [18].

Під час аналізу даних інтеріктальної ЕЕГ в період бадьорості та сну дітей з РАС з судомами в анамнезі або без них Valvo G. et al. (2013) виявили епілептиформні зміни на ЕЕГ у 154 із 220 дітей. Регресивні РАС мали зв'язок із патологічною епілептиформною активністю в головному мозку. Виявили достовірну асоціацію між регресивними РАС та скроневою локалізацією епілептиформної активності, а також між нерегресивними РАС (P-RAS) та локалізацією епілептиформної активності в каудальних відділах головного мозку. Крім того, в останніх дослідженнях встановили фенотип P-RAS, зокрема, це поєднання скроневої локалізації епілептиформної активності на ЕЕГ та макроцефалія. Також під час проведення магнітно-резонансної томографії в таких дітей виявили зменшення товщини кори правої скроневої долі [14,17].

Аналіз проведених досліджень підтверджує достовірність взаємозв'язку між епілептиформною активністю на ЕЕГ клінічними судомними нападами або без них і РАС у дітей. Проте етіологічні фактори та патогенетичні механізми на сьогодні піддаються дискусії в наукових колах.

На нашу думку, слід звернути увагу на роль порушення обміну ПНЖК як одного з етіопатогенетичних факторів РАС. Порівняно з іншими органами, окрім жирової тканини, у мозку людини найвищий відсоток вмісту ліпідів, близько 60% відносно маси сухої речовини, серед яких 20% становлять ПНЖК. До структурних одиниць фосфоліпідної мембрани належать арахідонова кислота (20:4 ω -6), докозагексаєнова (22:6 ω -3) та ейкозапентаєнова (20:5 ω -3), які є похідними від двох великих типів ПНЖК — омега-6 лінолевої (18:2 ω -6) та омега-3 ω -ліноленової (18:3 ω -3) кислот.

Омега-3 та омега-6 ПНЖК становлять найбільший відсоток серед ПНЖК у структурі ліпідів головного мозку, і саме достатнє надходження та баланс між ними важливий для цілісності мембрани та правильного функціонування нервової системи. ПНЖК мають надходити до організму з продуктами харчування, оскільки їх синтез *in vivo* відсутній [12,19].

Крім того, що ПНЖК входять до структурних одиниць клітинної мембрани нервової тканини, вони є модуляторами іонних каналів, ферментами та коферментами, а також впливають на функціонування рецепторів [6,13].

Порушення метаболізму арахідонової, ейкозапентаєнової та докозагексаєнової кислоти можуть виникати внаслідок генетичних та екологічних факторів. Нормальне функціонування головного мозку забезпечується через достатнє надходження ПНЖК. Крім того, важливим є співвідношення омега-6 / омега-3 ПНЖК, порушення якого виявлене при РАС. У разі зростання співвідношення омега-6 / омега-3, яке є свідченням наростання метаболітів лінолевої кислоти, може відбуватися зміна фосфоліпідного складу клітинної стінки. Зокрема, арахідонова кислота заміщує докозагексаєнову внаслідок дефіциту останньої, у результаті чого знижується рідинність клітинної мембрани. При змінах структури клітинної мембрани порушується її функція та функціонування іонних каналів. У дослідженні, проведеному Х. Yang та співавт. (2011), показано порушення рідинності клітинної мембрани в патогенезі хвороби Альцгеймера [32].

У хворих дітей з РАС та експериментах на тваринах виявлені порушення обміну продуктів метаболізму ПНЖК, зокрема простагландинів (ПГ). ПГ E2 – важливий медіаторний ліпід, який має місцеву дію і забезпечує аутокринну та паракринну регуляцію, взаємодіючи з багатьма медіаторними системами головного мозку [20].

Важлива роль простагландинів як факторів активації клітинного G-білка. ПГ E2 має здатність швидко проникати через клітинну стінку, виявляє медіаторний ефект, зв'язується з рецепторами – E-prostanoid (EP1–4). Рецептори EP з'єднані з G-білком іонних каналів клітинної стінки і зустрічаються в різних тканинах. До цього класу входить п'ять типів простаноїдів – EP, FP, DP, IP, TP залежно від рецептора [7,28]. Порушення функціонування клітинних іонних каналів є частою причиною виник-

нення спалахів деполяризації та виникнення епілептогенних вогнищ. G-білки становлять важливу частину сигнального каскаду, який впливає на передачу сигналу від мембранозв'язаних рецепторів. У нейронах використовується трансдукція сигналу від GABA-B-рецепторів або альфа-2-адренергічних рецепторів через так звані G-O-альфа-білки, які особливо поширені в центральній нервовій системі, і кодується геном GNAO1. Наукова стаття К. Nakamura та співавт. (2013) в американському журналі «Human Genetics» описує мутації *de novo* гена GNAO1 при синдромі Отахара та рухових розладах. У G-альфа-O-білках, альфа-субодиниці можуть безпосередньо інгібувати кальцієві канали та активують калієві канали. З активацією G-альфа-O-рецепторів іонних каналів і пов'язують збудливість нейронів [16].

Недостатнє надходження ліпідів із продуктами харчування може призвести до порушення ліпідного профілю, порушення проведення сигналів і порушення дозрівання головного мозку. Велика кількість досліджень підтверджує порушення метаболізму ліпідів як одного з основних біологічних компонентів у патофізіології РАС [35].

Висновки

Аналізуючи наукові дані, можна зробити висновки про наявність епілептиформних змін на ЕЕГ та можливість судомних нападів у дітей з РАС. Остання редакція класифікації психічних порушень розглядає РАС не тільки як основне захворювання, але як симптомокомплекс порушень при інших захворюваннях організму. Отримані нами дані є достовірним підтвердженням того, що в дітей з РАС, епілептичними судомами та епілептиформними змінами на ЕЕГ спостерігаються вищі показники омега-6 та арахідонової кислоти та дефіцит омега-3 та докозагексаєнової кислоти. Найбільш виражений дисбаланс відмічається як у співвідношеннях омега-6 / омега-3, так і арахідонової / докозагексаєнової кислот у групі дітей з РАС та епілептиформними змінами на ЕЕГ.

Отримані результати ІНН відображають зменшену рідинність біологічної мембрани в дітей з РАС та епілептичними нападами, що може бути в основі патологічного функціонування іонних каналів, функція яких порушується при «затвердінні клітинної мембрани».

Такі результати можуть бути підтвердженням теорії щодо зміни властивостей фосфоліпідної мембрани та іонних каналів нерво-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

вих клітин і потребують подальшого дослідження із залученням електронної мікроскопії.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Anagnostou E, Taylor MJ. (2011). Review of neuroimaging in autism spectrum disorders: what have we learned and where we go from here? *Mol Autism*. 2: 4.
- ASD. (2013). A Guide to DSM-5: Autism Spectrum Disorders. Medscape.com.
- ASD. (2015). Autistic spectrum disorders (epidemiology revise). National Academy of Sciences. US.
- Bell JG, MacKinlay EE, Dick JR et al. (2004). Essential fatty acids and phospholipase A2 in autistic spectrum disorders. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 71 (4): 201–204.
- Boland LM, Drzewiecki MM et al. (2009). Inhibitory effects of polyunsaturated fatty acids on Kv4 / KChIP potassium channels. *Am j Physiol*. 296: C1003-C1014.
- Breyer RM, Bagdassarian CK, Myers SA, Breyer MD. (2001). Prostanoid receptors: subtypes and signaling. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 41: 661–690.
- Brigandi S et al. (2015). Autistic Children Exhibit Decreased Levels of Essential Fatty Acids in Red Blood Cells. *Int J Mol Sci*. 16: 1061–1074.
- Canitano R, Zappella M. (2006). Autistic epileptiform regression. *Funct Neurol*. 21 (2): 97–101.
- Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. (2002). Minicolumnar pathology in autism. *Neurology*. 58: 428–432.
- CDC. (2014). CDC estimates 1 in 68 children has been identified with autism spectrum disorder. URL: <https://www.cdc.gov/media/releases/2014/p0327-autism-spectrum-disorder.html>.
- DeMar JC Jr, Lee HJ et al. (2006). Brain elongation of linoleic acid is a negligible source of the arachidonate in brain phospholipids of adult rats. *Biochim Biophys Acta*. 1761: 1050–1059.
- Guizy M, David M et al. (2008). Modulation of the atrial specific Kv1.5 channel by the n-3 polyunsaturated fatty acid, alpha-linolenic acid. *J Mol Cell Cardiol*. 44: 323–335.
- Hartley-McAndrew M et al. (2010). Autism spectrum disorders: correlation between aberrant behavior, EEG abnormalities and seizures.
- Kanemura H et al. (2013). Can EEG characteristics predict development of epilepsy in autistic children? *Eur J Pediatr Neurol*. 17: 232–237.
- Kazuyuki Nakamura, Hirofumi Kodera, Tenpei Akita et al. (2013). De Novo Mutations in GNAO1, Encoding a G α Subunit of Heterotrimeric G Proteins, Cause Epileptic Encephalopathy. *Am J Hum Genet*. 93 (3): 496–505.
- King BH. (2015). Promising forecast for autism spectrum disorders. *Journal of the American Medical Association*. 313 (15): 1518–1519.
- Kumaraku A et al. (2015). Epilepsy in autism spectrum disorders. *EJPN-journal*.
- Lawrence GD. (2010). The fats of life: essential fatty acids in health and disease. New Brunswick: Rutgers University Press.
- Legler DF, Bruckner M et al. (2010). Prostaglandin E2 at new glance: novel insights in functional diversity offer therapeutic chances. *Int J Biochem Cell Biol*. 42 (2): 198–201.
- Mazahery H, Stonehouse W et al. (2017). Relationship between Long Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Autism Spectrum Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control and Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. 9 (2): 155.
- Mostafa GA, Al-Ayadhi LY. (2015). Reduced levels of plasma polyunsaturated fatty acids and serum carnitine in autistic children: Relation to gastrointestinal manifestations. *Behav. Brain Funct*. 11: 4.
- Muhin KYu, Petruhin AS, Holin AA. (2011). Epilepticheskie entsefalopatii i shozhie sindromy u detey. M. ArtServis Ltd. 680: 396–426. [Мухин КЮ, Петрухин АС, Холін АА. (2011). Епилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М. АртСервис Лтд. 680: 396–426].
- Mukhin KYu. (2012). Cognitive epileptiform disintegration: definition, diagnosis, therapy. *Russian journal of child neurology*. 7 (1): 3–20.
- Mulligan CK, Trauner DA. (2014). Incidence and Behavioral Correlates of Epileptiform Abnormalities in Autism Spectrum Disorders. *J of Autism and Dev Disord*. 44 (2): 452–458.
- Nabbout R, Dulac O. (2003). Epileptic encephalopathies: a brief overview. *J Clin Neurophysiol*. 20 (6): 393–397.
- Partels N et al. (2016). Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Level and Correlation with Symptoms in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Autism Spectrum Disorder and Typically Developing Controls. *PLOS ONE*. 11: 5.
- Sugimoto Y, Narumiya S. (2007). Prostaglandin E receptors. *J Biol Chem*. 282 (16): 11613–11617.
- Tostes MH, Polonini HC et al. (2013). Fatty acid and phospholipase A2 plasma levels in children with autism. *Trends Psychiatry Psychother*. 35: 76–80.
- Tuchman R, Hirtz D, Mamounas LA. (2013). NINDS epilepsy and autism spectrum disorders workshop report. *Neurology*. 29; 81 (18): 1630–1636.
- Valvo G et al. (2015). Temporal lobe connects regression and macrocephaly to autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*: 1–9.
- Yang X et al. (2011). Effects of fatty acid unsaturation numbers on membrane fluidity and α -secretase-dependent amyloid precursor protein processing. *Neurochem Int*. 58 (3): 321–329.
- Yasuhara A. (2010). Corelation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD). *Brain Dev*. 32: 791–798.
- Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. (1999). Essential fatty acids are mediators of brain biochemistry and cognitive functions. *J Neurosci Res*. 56: 565–570.
- Young G, Conquer J. (2005). Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders. *Reprod Nutr Dev*. 45: 1–28.

Відомості про авторів:

Кирилова Людмила Григорівна — д.мед.н., керівник відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Юзва Олександр Олександрович — мол.н.с. відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Мірошников Олександр Олександрович — к.мед.н., ст.н.с. відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Стаття надійшла до редакції 06.02.2022 р.; прийнята до друку 28.04.2022 р.

УДК 616.099+613.96+613.86

І.С. Лісецька, М.М. Рожко

Визначення ендогенної інтоксикації в осіб підліткового та юнацького віку, що палять

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 2(90): 39-43; doi 10.15574/PP.2022.90.39

For citation: Lisetska IS, Rozhko MM. (2022). Determination of endogenous intoxication in teenagers and young adults who smoke. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(90): 39-43. doi 10.15574/PP.2022.90.39

Шкідлива звичка паління становить важливу соціально-медичну проблему, що набуло характеру епідемії, у тому числі в Україні. Викликає занепокоєння те, що до цієї шкідливої звички щорічно долучаються понад 500 тис. молоді. На сьогодні паління є модифікованим фактором ризику формування і прогресування багатьох захворювань, у тому числі стоматологічної патології, серед різних вікових груп, особливо серед осіб підліткового та юнацького віку. Ротова порожнина є першим бар'єром на шляху тютюнового диму з токсинами і канцерогенами, які входять до його складу. Відомо, що патогенез багатьох захворювань супроводжується неспецифічною генералізованою відповіддю організму у вигляді розвитку синдрому ендогенної інтоксикації (ЕІ), вираженість якого може бути критерієм тяжкості патологічного процесу та впливати на перебіг захворювання. Загальноприйнятим маркером ЕІ в біологічних рідинах серед метаболітів, що дає змогу оцінити тяжкість захворювання, є молекули середньої маси (МСМ) — клас, що об'єднує різні за хімічною структурою компоненти масою від 500 до 5000 Да з чітко вираженою високою біологічною активністю.

Мета — визначити ступінь ЕІ в ротовій рідині за рівнем МСМ в осіб підліткового та юнацького віку, що палять.

Матеріали та методи. Вивчено стоматологічний статус у 114 осіб підліткового та юнацького віку від 15 до 24 років, яких поділено на групи: до I групи залучено 26 осіб, що регулярно палять традиційні сигарети; до II групи — 22 особи, що регулярно палять електронні сигарети (Вейпи); до III групи — 23 особи, що регулярно палять пристрої для нагрівання тютюну (IQOS); до IV групи — 43 особи без шкідливої звички паління. Ступінь ЕІ визначено за показником МСМ у ротовій рідині експрес-методом за модифікованою методикою Габриелян Н.І. та співавт., 1984.

Результати. Під час аналізу показника в ротовій рідині пептидних залишків (МСМ₂₅₄) в осіб I групи виявлено МСМ₂₅₄ в 1,4 раза більше, ніж в осіб IV групи ($p < 0,001$). Аналогічну тенденцію простежено в інших групах — в осіб II та III груп МСМ₂₅₄ більше відповідно в 1,3 раза ($p < 0,05$) та 1,2 раза ($p < 0,001$). Виявлено також різницю нуклеотидних залишків (МСМ₂₈₀) у ротовій рідині осіб дослідних груп. Так, в осіб I групи відмічено МСМ₂₈₀ в 1,6 раза більше, ніж в осіб IV групи ($p < 0,001$), та в 1,3 раза більше ($p < 0,05$) в осіб II та III груп відповідно. Визначено зростання нуклеотидно-пептидного індексу залежно від наявності та виду шкідливої звички паління в учасників дослідження.

Висновки. Отримані результати свідчать про розвиток ЕІ в осіб підліткового та юнацького віку, що палять. На це вказує зростання рівня МСМ у ротовій рідині обстежених осіб, маркера розвитку ендотоксикозу. Встановлено, що ступінь ЕІ залежить від виду паління, а також від ступеня розвитку патологічного процесу.

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: підлітки, юнаки, ендогенна інтоксикація, молекули середньої маси, паління.

Determination of endogenous intoxication in teenagers and young adults who smoke

I.S. Lisetska, M.M. Rozhko

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

The harmful habit of smoking is an urgent and important socio-medical problem that has become an epidemic, including in Ukraine. It is a matter of concern that more than 500,000 young people join this bad habit every year. Today, smoking is a modified risk factor for the formation and progression of many diseases, including dental pathology among different age groups, especially among teenagers and young adults. The oral cavity is the first barrier to tobacco smoke with toxins and carcinogens that are part of it. It is known that the pathogenesis of many diseases is accompanied by a nonspecific generalized response of the organism in the form of endogenous intoxication (EI) syndrome, the severity of which may be a criterion for the severity of the pathological process and affect its course. Medium-weight molecules (MWM) are a common marker of EI in biological fluids among metabolites that can be used to assess the severity of disease. The universally accepted marker of EI in biological liquids among metabolites, which gives a possibility to assess the severity of the disease, is medium-weight molecules (MWM) — a class, which combines chemically differently structured components with a mass between 500 and 5000 Da and pronounced biologic activity.

Purpose — to determine the degree of EI in the oral fluid by the level of MWM in teenagers and young adults who smoke.

Materials and methods. It is studied the dental status of 114 teenagers and young adults aged 15 to 24 years, which was divided into groups: group I included 26 people who regularly smoke traditional cigarettes; group II — 22 people who regularly smoke electronic cigarettes (Vapes); group III — 23 people who regularly smoke tobacco heating devices (IQOS); group IV — 43 people without a bad habit of smoking. The degree of EI was determined by the rate of MWM in oral fluid by the express method according to a modified method Gabrielyan NI et al., 1984.

Results. The analyze of the rate in the oral fluid of peptide residues (MWM₂₅₄) in persons of the group I was exhibited 1.4 times more than in persons of the group IV ($p < 0,001$). There was a similar tendency in the other groups — the group I and the group II had 1.3 times more MWM₂₅₄ ($p < 0,05$) and 1.2 times more ($p < 0,001$). There was also a difference in the nucleotide fillings (MWM₂₈₀) in oral fluid of the study groups. Thus, in persons of the group I it was found MWM₂₈₀ 1.6 times more than in persons of the group IV ($p < 0,001$) and 1.3 times more ($p < 0,05$) in persons of the groups II and III respectively. The increase of nucleotide-peptide index was determined depending on the presence and type of malodorous behavior in the study participants.

Conclusions. The obtained results indicate the development of EI in teenagers and young adults who smoke, as indicated by the increase in the level of MWM in the oral fluid in the subjects, a marker of endotoxicosis. It was found that the degree of endogenous intoxication depends on the type of smoking, as well as the degree of development of the pathological process.

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 the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: teenagers and young adults, endogenous intoxication, medium weight molecules, smoking.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Важливою соціальною та медичною проблемою сьогодення залишається паління, яке за останні десятиріччя набуло характеру епідемії, у тому числі в Україні, та значно поширене серед різних верств населення й вікових груп. За споживанням сигарет Україна посідає 17-те місце у світі, 40% населення палить, що є найвищим показником серед країн Європи. Викликає занепокоєння те, що до цієї шкідливої звички щорічно долучаються понад 500 тис. молоді. Кожний третій підліток віком 12–14 років і кожний другий підліток віком від 15 років палить сигарети. Близько 80% осіб починають палити сигарети в підлітковому віці, до 18 років. Крім того, останніми роками серед осіб підліткового та юнацького віку зростає популярність альтернативних видів паління. Так, серед 15–17-річних підлітків України понад 50% палять електронні сигарети, а 7,5% пробували системи для нагрівання тютюну [2,10,12,13,18,19].

Відомо, що паління чинить шкідливий вплив на весь організм людини. Доведено зв'язок цієї звички з близько 40 захворюваннями (онкологічними, серцево-судинними, респіраторними, стоматологічними тощо), втратою працездатності та передчасною смертю, яким людство здатне запобігти. Паління є важливим модельованим фактором ризику виникнення захворювань ротової порожнини, викликаючи специфічні для курців захворювання, а також призводить до виникнення, поглиблення та прогресування стоматологічних захворювань, наприклад, захворювань тканин пародонту. Органи ротової порожнини є мішенями для токсичного впливу тютюнового диму, а ротова порожнина — це перший бар'єр на його шляху в організмі людини [3,5,9,13,17].

Численні дослідження свідчать, що патогенез багатьох захворювань супроводжується неспецифічною генералізованою відповіддю організму у вигляді розвитку синдрому ендогенної інтоксикації (ЕІ) — складного універсального поліетіологічного і поліпатогенетичного синдромокомплексу, вираженість якого може бути критерієм тяжкості патологічного процесу та впливати на перебіг захворювання. Синдром ЕІ характеризується накопиченням у тканинах і біологічних рідинах ендогенних токсичних субстанцій — надлишку продуктів нормального або патологічного обміну речовин, клітинного реагування. Крім того, ЕІ як ланка загального синдрому інтоксикації є складовою загального синдрому запальної відповіді. Розвиток ЕІ викликає гостре або хронічне пору-

шення гомеостазу, порушення мікроциркуляції з дисфункцією всіх органів і систем та призводить у подальшому до виникнення поліорганної недостатності. Характер та розвиток ендотоксикозу залежить від патогенетичних факторів ЕІ та стану біологічних бар'єрів, що стримують поширення токсинів, а також від механізмів їх переносу, депонування, біодеградації та виведення. Ендогенними токсичними субстанціями можуть бути різноманітні речовини, токсини, метаболіти, ферменти, перекисні продукти, біологічно активні речовини різних класів у концентраціях, що перевищують фізіологічні, тощо. Загальноприйнятим маркером ЕІ в біологічних рідинах серед метаболітів, що дає змогу оцінити тяжкість захворювання та дати йому прогноз і визначити ефективність лікування, є молекули середньої маси (МСМ) — клас, що об'єднує різні за хімічною структурою компоненти масою від 500 до 5000 Да з чітко вираженою високою біологічною активністю. При концентраціях, що перевищують фізіологічні, МСМ погіршують перебіг основного патологічного процесу, набуваючи роль вторинних токсинів, чинять негативний вплив на життєдіяльність організму [1,7,8,11,14–16].

Мета дослідження — визначити ступінь ЕІ в ротовій рідині за рівнем МСМ в осіб підліткового та юнацького віку, що палять.

Матеріали та методи дослідження

Вивчено стоматологічний статус у 114 осіб підліткового та юнацького віку від 15 до 24 років (50 осіб підліткового (від 15 до 18 років) та 64 особи юнацького (від 18 до 24 років) віку), (класифікація вікової періодизації запропонована ООН 1982 р. — Provisional Guidelines on Standard International Age Classifications), яких поділено на групи: до I групи залучено 26 осіб, що регулярно палять традиційні сигарети; до II групи — 22 особи, що регулярно палять електронні сигарети (Вейпи); до III групи — 23 особи, що регулярно палять пристрої для нагрівання тютюну (IQOSi); до IV групи — 43 особи без шкідливої звички паління. Усі учасники спостереження на період обстеження не скаржилися на порушення соматичного здоров'я і не перебували на диспансерному обліку в суміжних спеціалістів. Ступінь ЕІ визначено за показником МСМ у ротовій рідині експрес-методом за модифікованою методикою Н.І. Габриелян та співавт., 1984. Метод ґрунтується на прямій спектрографії депротейнізованої ротової рідини, отриманої після зсідання

Таблиця

Показники вмісту молекул середньої маси в ротовій рідині в групах порівняння, (M±m)

Група	МСМ ₂₅₄ , ум. од.	МСМ ₂₈₀ , ум. од.	Кс
I (n=26)	0,422±0,01	0,385±0,03	0,912
II (n=22)	0,376±0,02**	0,321±0,01**	0,854
III (n=23)	0,363±0,02*	0,314±0,01**	0,865
IV (n=43)	0,297±0,03*	0,243±0,02*	0,818

Примітки: *p<0,001; **p<0,05 – достовірність різниці значень стосовно групи порівняння.

білків трихлороцтовою кислотою. Рівень МСМ визначено в оптичних одиницях (опт. од.). Розраховано нуклеотидно-пептидний індекс (Кс), який вказує на співвідношення вмісту різних фракцій МСМ [1,7]. Для статистичної обробки матеріалу під час дослідження застосовано комп'ютерні програми на основі «Microsoft Excel», в якій згруповано матеріали за контингентом вивчення (розрахунок відносних та середніх величин, їхніх похибок, t-тесту). Частину завдань щодо розробки даних виконано з використанням ліцензованих пакетів статистичного аналізу «Microsoft Excel» та «Statistica 12.0», зокрема, програм описової статистики, парного і множинного кореляційно-регресійного аналізу та графічного зображення [4,6].

Дослідження проведено з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013), наказів Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 № 690, від 03.08.2012 № 616. Протокол клініко-лабораторних досліджень ухвалено комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 119/21 від 24.02.2021).

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що в осіб підліткового та юнацького віку зі шкідливою звичкою паління показники вмісту МСМ у ротовій рідині вищі порівняно з особами того ж віку, що не палять (табл.).

Під час аналізу показника в ротовій рідині пептидних залишків (МСМ₂₅₄) в осіб I групи МСМ₂₅₄ виявлено в 1,4 раза більше, ніж в осіб IV групи (p<0,001). Аналогічну тенденцію простежено в інших групах – в осіб II та III груп МСМ₂₅₄ більше відповідно в 1,3 раза (p<0,05) та 1,2 раза (p<0,001). Виявлено також різницю нуклеотидних залишків (МСМ₂₈₀) у ротовій рідині в осіб дослідних груп. Так, в осіб I групи МСМ₂₈₀ виявлено в 1,6 раза більше, ніж в осіб IV групи (p<0,001), та в 1,3 раза більше (p<0,05) в осіб II та III груп. Визначено зростання нуклеотидно-пептидного індексу залежно від наявності та виду шкідливої звички паління в учасників дослідження.

Крім того, встановлено, що вміст МСМ у ротовій рідині обстежених зростає зі збільшенням інтенсифікації запальних явищ у тканинах пародонту (рис.).

Зміни показників вмісту МСМ у ротовій рідині можуть бути ранніми маркерами розвитку ЕІ в осіб підліткового та юнацького віку, що па-

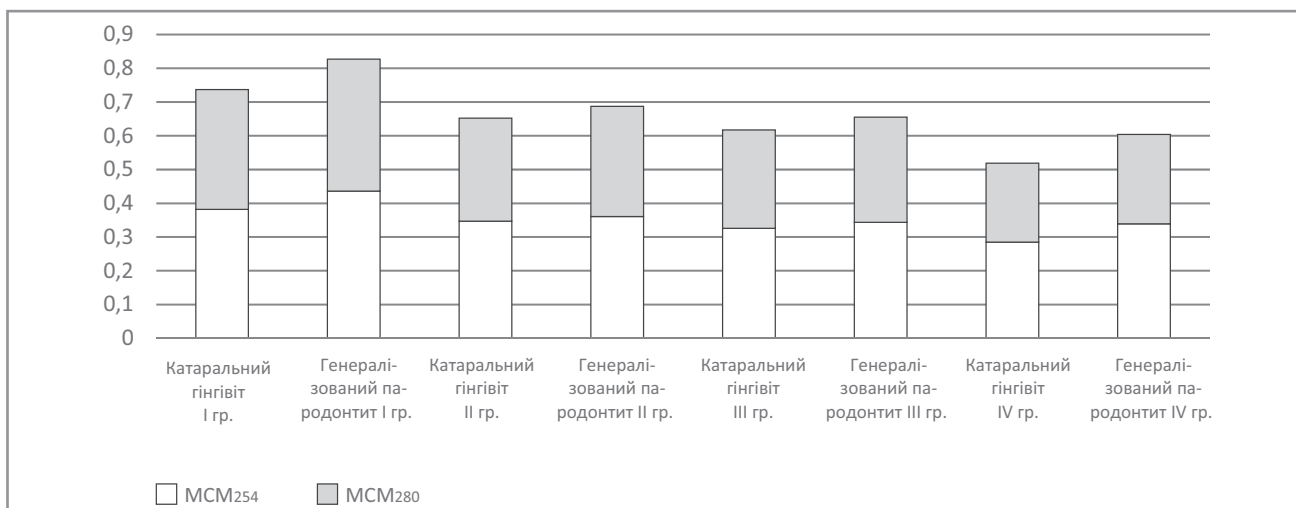


Рис. Показники вмісту молекул середньої маси в ротовій рідині в осіб підліткового та юнацького віку з хворобами тканин пародонту (бали)

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

лять, на різних етапах розвитку патологічного процесу в тканинах пародонту.

Висновки

Отримані результати свідчать про розвиток ЕІ в осіб підліткового та юнацького віку, що палять. На це вказує зростання рівня МСМ у ротовій рідині в обстежених осіб, маркера розвитку ендотоксикозу. Встановлено, що ступінь ЕІ залежить від виду паління, а також від ступеня розвитку патологічного процесу. Рівень МСМ у ротовій рідині є інформативним показником ЕІ, що може мати диференційно-діагностичне та прогностичне значення під час лікування.

Перспективи подальших досліджень. Визначення ступеня розвитку ЕІ в осіб підліт-

кового та юнацького віку, що палять як традиційні, так і альтернативні види сигарет може слугувати важливим критерієм щодо прогнозування ефективності лікувально-профілактичного комплексу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Це дослідження є фрагментом планової НДР: «Комплексне морфо-функціональне дослідження та обґрунтування застосування сучасних технологій для лікування та профілактики стоматологічних захворювань», № державної реєстрації 0121U109242.

Дослідження проведено без участі фармацевтичних компаній.

References/Література

- Borisenko AV, Grieg NO. (2010). Assessment of the level of endogenous intoxication of the body at the stages of complex treatment of patients with generalized periodontitis. *Modern dentistry*. 5: 44–47. [Борисенко АВ, Григ НІ. (2010). Оцінка рівня ендогенної інтоксикації організму на етапах комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит. *Сучасна стоматологія*. 5: 44–47].
- Chaplyak AP, Romanov OP, Nagy BYa. (2018). Problems of tobacco prevention among adolescents. *Economics and health law*. 2 (8): 142–143. [Чапляк АП, Романів ОП, Надь БЯ. (2018). Проблеми профілактики тютюнопаління серед підлітків. *Економіка і право охорони здоров'я*. 2 (8): 142–143].
- Chumakova YuG, Kosenko KN, Vishnevskaya AA. (2012). Smoking — as a risk factor for periodontal disease (literature review). *Bulletin of dentistry*. 6 (79): 86–95. [Чумакова ЮГ, Косенко КН, Вишневіська АА. (2012). Курение — как фактор риска заболеваний пародонта (обзор литературы). *Вісник стоматології*. 6 (79): 86–95].
- Decik OZ. (2011). Methodical approaches to generalization of scientific research results. *Galician Medical Bulletin*. 18 (2): 5–8. [Децик ОЗ. (2011). Методичні підходи до узагальнення результатів наукових досліджень. *Галицький лікарський вісник*. 18 (2): 5–8].
- Dobryanskaya OV. (2018). Smoking e-cigarettes as a risk factor for the health of modern adolescents. *Child health*. 5 (13): 456–461. [Добрянська ОВ. (2018). Куріння електронних сигарет як чинник ризику для здоров'я сучасних підлітків. *Здоров'я ребенка*. 5 (13): 456–461].
- Forthofer RN, Lee ES, Hernandez M. (2007). *Biostatistics: A Guide to Design, Biostatistics. Analysis and Discovery*. Amsterdam, etc.: Elsevier Academic Press: 502.
- Grieg NO. (2015). Endogenous intoxication as a risk factor in the complex treatment of generalized periodontitis. *Modern dentistry*. 1: 28–31. [Григ НІ. (2015). Ендогенна інтоксикація як фактор ризику в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту. *Сучасна стоматологія*. 1: 28–31].
- Havron Manchester United, Benzel IL, Fedin RM, Pinyazhko OR, Havron OP. (2018). Correction of lipoperoxidation and endogenous intoxication processes with the help of geranium marsh grass extract in the form of dental film under the conditions of experimental stomatitis. *Ukrainian Dental Almanac*. 1: 17–20. [Хаврона МЮ, Бензель ІЛ, Федін РМ, Пінязько ОР, Хаврона ОП. (2018). Корекція процесів ліпопероксидації та ендогенної інтоксикації за допомогою екстракту трави герані болотної у формі стоматологічної плівки за умов експериментального стоматиту. *Український стоматологічний альманах*. 1: 17–20].
- Ilchyshyn MP, Furdychko AI, Barilyak AY, Fedun IR, Gan IV. (2020). Features of the influence of tobacco heating systems (GLO and IQOS) on the condition of oral tissues. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. 5; 6 (28): 247–251. [Ільчишин МП, Фурдичко АІ, Барил'як АЯ, Федун ІР, Ган ІВ. (2020). Особливості впливу систем нагрівання тютюну (GLO та IQOS) на стан тканин порожнини рота. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 5; 6 (28): 247–251].
- Korolyova ND, Chorna VV, Humeniuk NI, Angelska VYU, Khlestova SS. (2019). Prevalence of smoking among medical students. *Environment and Health*. 3: 28–30. [Корольова НД, Чорна ВВ, Гуменюк НІ, Ангельська ВЮ, Хлєстова СС. (2019). Поширеність паління серед студентів-медиків. *Environment and Health*. 3: 28–30].
- Lis OB, Regeda MS. (2019). The degree of endogenous intoxication in the dynamics of the combined pathology — immobilization stress and adrenaline myocardial damage. *Bulletin of Scientific Research*. 1: 131–134. [Лис ОБ, Переда МС. (2019). Ступінь ендогенної інтоксикації в динаміці розвитку поєднаної патології — іммобілізаційного стресу та адреналінового ушкодження міокарда. *Вісник наукових досліджень*. 1: 131–134].
- Miech R, Johnston L, O'Malley PM, Bachman JG. (2019). Trends in Adolescent Vaping, 2017–2019. *N Engl J Med*. 381: 1490–1491.
- Picas OB. (2015). Cigarette smoking among the population and its role in the development of diseases. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 1 (126): 48–52. [Пікас ОБ. (2015). Куріння цигарок серед населення та його роль у розвитку захворювань. *Вісник проблем біології і медицини*. 1 (126): 48–52].
- Pupin TI, Dirik VT. (2016). Evaluation of the clinical course of inflammatory diseases of periodontal tissues by the content of medium molecular weight peptides in biological fluids in agricultural workers who work in open and closed conditions under the influence of pesticides. *Clinical dentistry*. 4: 11–14. [Пупін ТІ, Дирик ВТ. (2016). Оцінка клінічного перебігу запальних захворювань тканин пародонта за вмістом середньомолекулярних пептидів у біологічних рідинах у працівників агропромислових виробництв, які працюють в умовах відкритого та закритого ґрунту при впливі пестицидів. *Клінічна стоматологія*. 4: 11–14].

15. Schneider SA, Denisova MT, Noneva NO. (2017). Evaluation of endogenous intoxication of the body in patients with herpes-associated exudative erythema multiforme. *Journal of Education, Health and Sport*. 7 (2): 757–764. [Шнайдер СА, Денисова МТ, Нонева НО. (2017). Оцінка ендогенної інтоксикації організму у хворих на герпесасоційовану багатформну ексудативну еритему. *Journal of Education, Health and Sport*. 7 (2): 757–764].
16. Shchepansky BF. (2018). The state of endogenous intoxication under conditions of experimental bronchial asthma. *Clinical and experimental pathology*. 1 (63): 113–116. [Щепанський БФ. (2018). Стан ендогенної інтоксикації за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми. *Клінічна та експериментальна патологія*. 1 (63): 113–116].
17. Shcherba VV, Lavrin OY. (2016). Smoking: prevalence and effects on organs and tissues of the oral cavity (literature review). *Clinical dentistry*. 2: 27–33. [Щербя ВВ, Лаврін ОЯ. (2016). Тютюнокуріння: розповсюдженість та вплив на органи і тканини порожнини рота (огляд літератури). *Клінічна стоматологія*. 2: 27–33].
18. Tabachnikov SI, Ritkis IS, Vasilieva AY, Gurkova OV. (2013). Prevalence of smoking and tobacco dependence in different countries. New approaches to prevention, psychotherapy and correction. *Modern drugs and technologies*. 7 (103): 35–41. [Табачников СІ, Риткіс ІС, Васильєва АЮ, Гуркова ОВ. (2013). Поширеність тютюнопаління та тютюнової залежності у різних країнах світу. Нові підходи до профілактики, психотерапії та корекції. *Сучасні препарати та технології*. 7 (103): 35–41].
19. WHO. (2018). Oral health. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>.
20. WHO. (2022). Prevalence of tobacco smoking. Global Health Observatory (GHO) data. URL: <https://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>.

Відомості про авторів:

Мальська Андріана Андріївна — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а; тел. +38 (032) 260-01-88. <https://orcid.org/0000-0003-3484-153X>.

Куриляк Ольга Борисівна — к.мед.н., обласний дитячий кардіолог, КНП ЛОР ЛОДКЛ ОХМАТДИТ. Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31. <https://orcid.org/0000-0002-0441-6236>.

Стаття надійшла до редакції 18.01.2022 р.; прийнята до друку 27.04.2022 р.

УДК 616-071:616-074:616-072:616-036.11:578.834.1:613.956

Л.О. Ющенко, Г.І. Мантак, В.С. Олійник

Клінічна та лабораторно-інструментальна характеристика мультисистемного запального синдрому в дітей

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 2(90): 44-50; doi 10.15574/PP.2022.90.44

For citation: Yushchenko LO, Mantak GI, Oliynyk VS. (2022). Clinical and laboratory-instrumental characteristic of multisystem inflammatory syndrome in children. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(90): 44-50. doi 10.15574/PP.2022.90.44

Мета — удосконалити діагностику й тактику встановлення діагнозу мультисистемного запального синдрому в дітей на основі вивчення клінічного перебігу та визначення лабораторно-інструментальних особливостей.

Матеріали та методи. Проаналізовано 15 випадків мультисистемного запального синдрому в дітей, госпіталізованих до інфекційно-го боксованого відділення № 1 КНП «Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні Вінницької обласної ради» протягом 2021 р.

Результати. Найпоширенішим симптомом була лихоманка. Також у дітей відмічалися ураження шлунково-кишкового тракту (53,33%), нейрокогнітивні та вегетативні симптоми (86,67%). Артралгії, міалгії та біль у нижніх кінцівках спостерігалися у 33,33%, респіраторні симптоми — у 20,00% дітей. При об'єктивному обстеженні майже в половині дітей виявлялися ураження шкіри. У чверті пацієнтів відмічалися явища склериту та кон'юнктивіту. У загальному аналізі крові на момент госпіталізації виявлено лейкоцитоз у 53,33% дітей. Переважна більшість дітей мали підвищені рівні швидкості осідання еритроцитів, С-реактивного протеїну та фібриногену. D-димер був підвищеним у всіх дітей. У 46,67% дітей, за даними ультразвукового дослідження легень, спостерігалися: вільна рідина в плевральній порожнині до 7–10 мм, ознаки інтерстиціального набряку легень, посилення ехо-сигналів по аксиллярній лінії та зони консолідації в середніх відділах правої легені від 3 мм до 6 мм. Під час ультразвукового дослідження органів черевної порожнини в 60,0% дітей визначалося збільшення печінки, селезінки, вільна рідина та збільшені множинні мезентеріальні лімфатичні вузли.

Висновки. Діагноз мультисистемного запального синдрому слід встановлювати відповідно до основних критеріїв. Він потребує диференційної діагностики з багатьма інфекційними і системними захворюваннями. Найчастішими симптомами в пацієнтів, які перебували на лікуванні, були тривала лихоманка та нейрокогнітивні симптоми. Домінували ураження шлунково-кишкового тракту, шкіри та серцево-судинної системи. Характерними лабораторними змінами були підвищення показників на визначення активності запального процесу, коагулопатії та підтвердження перенесеної коронавірусної інфекції. Значущими особливостями серед ехосонаграфічних змін було збільшення паренхіматозних органів та ознаки випоту в порожнинах. Необхідно підвищити шляхи захисту дітей від коронавірусної інфекції.

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: мультисистемний запальний синдром, MIS-C, SARS-CoV-2, діти.

Clinical and laboratory-instrumental characteristic of multisystem inflammatory syndrome in children

L.O. Yushchenko, G.I. Mantak, V.S. Oliynyk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Purpose — to improve diagnostics and making multisystem inflammatory syndrome diagnosis in children based on the study of the clinical course and determination of laboratory and instrumental features.

Materials and methods. 15 cases of multisystem inflammatory syndrome in children who were hospitalized in the Infectious Diseases Boxed Department No. 1 of the Vinnytsya Regional Children's Clinical Hospital in 2021 were analyzed.

Results. The most common symptom was fever. Gastrointestinal disorders (53.33%), neurocognitive and vegetative symptoms (86.67%) were also found in children. Arthralgias, myalgias and pains in the lower extremities were in 33.33% of children, respiratory symptoms — in 20.00% of ones. Almost half of the children had skin rashes at physical examination. Scleritis and conjunctivitis was also noted in the quarter children. Leukocytosis was detected in 8 children (53.33%) in the results of blood count. Majority of children had elevated erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and fibrinogen. D-dimer was increased in all children. 46.67% of children, according to chest ultrasound had fluid in the pleural cavity up to 7–10 mm, signs of interstitial pulmonary edema, increased echo-signals along the axillary line and the consolidation zone in the middle right lung from 3 mm to 6 mm. 60.0% of children had enlarged liver, spleen, fluid in the abdomen and enlarged multiple mesenteric lymph nodes according abdominal ultrasound.

Conclusions. The diagnosis of multisystem inflammatory syndrome should be made according to the main criteria. It requires differential diagnosis with a number of infectious and systemic diseases. Prolonged fever and neurocognitive symptoms were the most common symptoms in hospitalized patients. Gastrointestinal and cardiovascular disorders, skin rashes prevailed. Typical laboratory changes were elevated markers of inflammation, evidence of coagulopathy and markers of previous coronavirus infection. Significant features among echosonographic changes were enlargement of parenchymal organs and signs of effusion in the cavities. Child protection from the impact of coronavirus infection should be improved.

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 the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: multisystem inflammatory syndrome, MIS-C, SARS-CoV-2, children.

Вступ

З 2019 р. спостерігається швидке поширення коронавірусу (SARS-CoV-2), який спричинив всесвітню пандемію. Спочатку вважали, що діти убережені від тяжкого перебігу хвороби, але в квітні 2020 р. випадки тяжкого запального синдрому з деякими ознаками, подібними до хвороби Кавасакі і/або токсичного шоку, з'явилися в дітей як імовірно постінфекційне ускладнення SARS-CoV-2 [6,9].

Мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C), що виникає після інфікування SARS-CoV-2, уперше описали у квітні 2020 р. у Великій Британії, і за ним швидко з'явилися описи подібних пацієнтів в інших європейських країнах та США. Багато пацієнтів із MIS-C мали ознаки інфекції SARS-CoV-2 за 2–6 тижнів до початку захворювання. У США станом на 31 травня 2022 року в Центрі контролю та профілактики захворювань (CDC) повідомили про 8525 пацієнтів із MIS-C [8]. У багатьох пацієнтів із діагнозом MIS-C була безсимптомна інфекція або легкі симптоми коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) до того, як їм встановили діагноз MIS-C [11].

14 травня 2020 року CDC опублікував рекомендацію, в якій описав таке визначення випадку для MIS-C: пацієнти віком до 21 року з лихоманкою; лабораторні ознаки запалення (один або більше показників із нижченаведеного: підвищений С-реактивний білок, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), фібриноген, прокальцитонін, D-димер, феритин, дегідрогеназа молочної кислоти або інтерлейкін 6, підвищені нейтрофіли, знижені лімфоцити та низький рівень альбуміну); ознаки клінічно тяжкого захворювання, що потребує госпіталізації, з ураженням двох та більше систем (серцево-судинної, нирок, дихальної, гематологічної, травної, шкіри або нервової); відсутність альтернативних можливих варіантів діагнозів; позитивний результат на поточну або нещодавню інфекцію SARS-CoV-2 за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), серологічного дослідження або тесту на антиген або контакт із підозрюваним або підтвердженим хворим на COVID-19 протягом 4 тижнів до появи симптомів. Серед додаткових коментарів зазначено, що деякі особи можуть відповідати повним або частковим критеріям хвороби Кавасакі, але про них слід повідомити, якщо вони відповідають визначенню випадку для MIS-C. У випадку дитячої смерті з ознаками інфекції SARS-CoV-2 слід розглядати можливість розвитку MIS-C [2,7,21].

15 травня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я також опублікувала критерії MIS-C: діти та підлітки до 19 років із лихоманкою понад 3 доби, які мають два з нижченаведених критеріїв: 1) висипання або двобічний негнійний кон'юнктивіт або ознаки запалення слизової шкіри (у ротовій порожнині, руках або ногах), 2) гіпотонія або шок, 3) ознаки дисфункції міокарда, перикардиту, вальвуліту або коронарних аномалій (у тому числі результати ехокардіографії (ЕхоКГ) або підвищення рівня тропоніну / NT-proBNP), 4) докази коагулопатії (подовження протромбінового, часткового тромбoplastинового часу, підвищення D-димеру), 5) гострі шлунково-кишкові порушення (діарея, блювання або біль у животі). А також підвищені маркери запалення, такі як ШОЕ, С-реактивний білок або прокальцитонін і відсутня інша очевидна мікробна причина запалення, у тому числі бактеріальний сепсис, стафілококовий або стрептококовий шоківий синдром. Водночас мають бути докази COVID-19 (ПЛР, тест на антиген або позитивний серологічний результат) або ймовірний контакт із пацієнтами з COVID-19 [21].

З середини травня 2020 року CDC відстежує випадки MIS-C у дітей. Виявлено такі епідеміологічні дані: MIS-C є досить рідкісним і розвивається менш ніж у 1% дітей приблизно за 3–5 тижнів після інфікування COVID-19; частота випадків MIS-C у пацієнтів віком до 21 року становить приблизно 2 на 100 тис.; середній вік пацієнтів із MIS-C — 9 років; діти, в яких розвивається цей синдром, здебільшого є цілком здоровими [8,18].

MIS-C може призводити до шоку та поліорганної недостатності, що потребує інтенсивної терапії [13,18]. Прогноз переважно сприятливий, і більшість дітей одужують. Летальність становить 1–2% [18].

Патофізіологія MIS-C не визначена, проте вважають, що він спричинений аномальною затримкою імунної відповіді на інфекцію SARS-CoV-2 [13,18].

За даними досліджень, рівень захворюваності на MIS-C є низьким у повністю вакцинованих дітей, що вказує на важливість вакцинації дітей проти COVID-19 [14].

Для лікування MIS-C використовують рекомендації Американської академії педіатрії (American Academy of Pediatrics — AAP) та Американського товариства з інфекційних хвороб (Infectious Diseases Society of America — IDSA); однак уніфікованих під-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1
Розподіл дітей з мультисистемним запальним синдромом за віком і статтю

Вік	Хлопчики (n=12)		Дівчатка (n=3)	
	n	%	n	%
До 3 років	1	6,67	1	6,67
4–6 років	3	25,00	0	0
7–11 років	4	26,67	2	13,33
Від 12 років	4	26,67	0	0

ходів щодо лікування MIS-C немає. З урахуванням стратегій лікування, наведених у рекомендаціях AAP та IDSA, важливо знати особливості захворювання в кожного пацієнта, щоб призначити відповідне лікування, керувати симптомами та знизити рівень смертності [1,4,6].

Невідомими залишаються довгострокові наслідки тяжкої форми хвороби, тому необхідними є подальші дослідження [18]. Рання діагностика та лікування мають вирішальне значення для успішного перебігу MIS-C [14,16].

Мета дослідження — удосконалити діагностику й тактику встановлення діагнозу MIS-C в дітей на основі вивчення клінічного перебігу та визначення лабораторно-інструментальних особливостей.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано усі випадки MIS-C — 15 дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційному боксованому відділенні № 1 КНП «Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні Вінницької обласної ради» за період з 1 січня по 31 грудня 2021 року. Серед пацієнтів переважали хлопчики (12 осіб — 80,00%), тоді як дівчаток було 3 (20,00%) особи. Вік дітей коливався в межах від 2 до 15 років (8,66±4,03 року). Діти молодшого шкільного віку становили 40,00% (6 осіб). Розподіл дітей за віком і статтю наведено в таблиці 1.

Діагноз встановлено на основі критеріїв визначення випадку (case definition) цієї патології згідно з рекомендаціями CDC [7]. Саме тому проведено аналіз скарг, анамнестичних даних (наявність контакту з підозрюваним чи підтвердженим випадком COVID-19 протягом 4 тижнів до появи симптомів), об'єктивне обстеження, лабораторні методи дослідження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічне дослідження з визначенням загального, прямого та непрямого білірубину, рівня білка, трансаміназ, сечовини, креатиніну, електrolітів, глюкози, показників на активність запального процесу (С-реактивний білок, прокальцитонін, серомукоїд, ревматоїдний фак-

тор, антистрептолізин-О, креатинкіназа-МВ), підтвердження коронавірусної інфекції (ПЛР, IgM та IgG до коронавірусу COVID-19 (SARS-CoV-2), оцінка згортальної системи (протромбіновий час, фібриноген, етаноловий тест, активований частковий протромбіновий час, час кровотечі за Бюркером, D-димер). У плані диференційної діагностики для виключення інших інфекційних захворювань проведено такі дослідження: ПЛР, IgM та IgG до герпесвірусних інфекцій 1, 2, 6, 7-го типів, Епштейна–Барра та цитомегаловірусу; РНГА з псевдотуберкульозним та кишковоіерсиніозним діагностикумами, РМА з діагностичними наборами 13 штамами лептоспір, імунохроматографічний метод дослідження грипу А та В, які були негативними в усіх пацієнтів та відповідали нормативним показникам. Серед інструментальних досліджень застосовано електрокардіографію (ЕКГ), ЕхоКГ, ультразвукове дослідження (УЗД) легень, органів черевної порожнини, заочеревинного простору, суглобів, рентгенографію органів грудної клітки, магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку, за потреби. Також, відповідно до показань, дітей оглянуто вузькими спеціалістами (хірургом, отоларингологом, офтальмологом, гематологом, алергологом, кардіоревматологом, неврологом). План обстеження та лікування дітей, згідно з принципами біоетики, погоджено з батьками, які підписували Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболювання. Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою системи програмного забезпечення «Microsoft Excel 2010», обрахунк здійснено шляхом використання стандартних статистичних програм.

Результати дослідження та їх обговорення

На момент госпіталізації оцінювали загальний стан пацієнтів: середньотяжкий — у 7 (46,67%) осіб; тяжкий — у 8 (53,33%) осіб. Майже половину (7 (46,67%) осіб) до госпіталізації до стаціонару оглянув сімейний лікар і призначив їм амбулаторне лікування. Слід зазначити, що з районних лікарень перевели 2 (13,33%) дитини, а 6 (40,00%) госпіталізували за самозверненням. Загальна середня тривалість симптомів до моменту госпіталізації в усіх пацієнтів перевищувала 3 доби (4,9±1,94 доби). Діти перебували на стаціонарному лікуванні від 3 до 11 днів, переважна більшість (9 (60,00%) осіб) провели в лікарні понад

тиждень, середнє значення ліжко-днів становило $6,67 \pm 2,35$.

У результаті аналізу скарг встановлено, що найпоширенішим симптомом, який спостерігали в усіх хворих, була лихоманка, середні значення найвищих показників, з урахуванням догоспітального та госпітального періоду спостереження, становили $39,34 \pm 0,6^\circ\text{C}$, тривалістю від 3 до 12 діб ($6,6 \pm 2,6$ доби). Водночас значна частка (13 (86,67%) осіб) дітей відмічали нейрокогнітивні та вегетативні симптоми, такі як головний біль і біль у грудях, млявість, відчуття оніміння в кінцівках, запаморочення. Усі пацієнти скаржилися на зниження апетиту, відмовлялися від вживання їжі та споживання рідини. У 7 (46,67%) дітей виявили висипання на шкірі. Половина пацієнтів (8 (53,33%) осіб) мали шлунково-кишкові симптоми: біль у животі (5 (33,33%) дітей), блювання (4 (26,67%) дитини), діарея (3 (20,00%) дитини). У 4 (26,67%) дітей було поєднання 2 симптомів: у 2 (13,33%) дітей – блювання і біль у животі, у 1 (6,67%) – біль у животі та діарея, у 1 (6,67%) – блювання та діарея, у 4 (26,67%) пацієнтів виявили ізольовано один із вказаних симптомів. Одного (6,67%) хлопчика з вираженим боєм у животі госпіталізували до хірургічного відділення з підозрою на гостру хірургічну патологію і за декілька діб перевели до інфекційного. Усіх пацієнтів із симптомом болю в животі оглянув хірург. Третина дітей (5 (33,33%) пацієнтів) скаржилася на артралгії, міалгії та біль у нижніх кінцівках без чіткої локалізації. Респіраторні симптоми у вигляді нежитю, утруднення носового дихання, болю в горлі спостерігали в 3 (20,00%) осіб.

З анамнезу відомо, що 4 (26,67%) дитини контактували з хворим на COVID-19. Двоє (13,33%) мали хронічні захворювання (хронічний пієлонефрит і хронічний аденоїдит). В 1 (6,67%) був обтяжений алергологічний анамнез. Жодний пацієнт не був вакцинований проти COVID-19.

При об'єктивному обстеженні майже в половині дітей (7 (46,67%) осіб) спостерігали ураження шкіри у вигляді висипання плямисто-папульозного характеру, рідше – петехіального. Висипання локалізувалося переважно на обличчі, шиї, тулубі, кінцівках, за 3–4 доби зменшувався та зникав протягом тижня. Причому у 2 (13,33%) дітей був тяжкий характер гострої алергічної реакції у вигляді кропив'янки та набряку Квінке. За результатами тестування

на можливі алергени чинник не встановлено. У чверті пацієнтів (4 (26,67%) особи) відмічали явища склериту та кон'юнктивіту, ураження слизових оболонок у вигляді яскраво-червоних губ та «полуничного» язика. У 2 (13,33%) пацієнтів був набряк навколо очей. У 7 хворих (46,67%) відмічали помірну гіперемію стінок зіву. Слід зазначити, що лімфоаденопатію виявили у 3 (20,00%) дітей. Лімфатичні вузли мали розміри $>0,5$ см, були множинними, рухливими, безболісними, не спаяними між собою та оточуючими тканинами, шкіра в їх проєкції не була зміненою. Аускультативно та перкуторно зміни над легеньми були відсутні. При аускультатії серця у 3 (20,00%) пацієнтів вислуховували короткий систолічний шум на верхівці. У 6 (40,00%) дітей живіт при пальпації був болючим, що вимагало спостереження хірурга.

При всебічному обстеженні та з урахуванням змін результатів додаткових методів дослідження у 8 (53,33%) дітей виявили симптоми ураження двох систем організму, у 6 (40,00%) – трьох систем, а в 1 (6,67%) пацієнта – чотирьох систем. Домінували ураження шлунково-кишкового тракту, шкіри та серцево-судинної системи (8 (53,33%), 7 (46,67%) та 5 (33,33%) дітей відповідно).

За даними загального аналізу крові, на момент госпіталізації 8 (53,33%) дітей мали лейкоцитоз, серед них 1 (6,67%) – гіперлейкоцитоз (лейкоцити сягали $54,58 \times 10^9/\text{л}$). Решта – 7 (46,67%) дітей мали нормальні показники рівня лейкоцитів. Ознак лейкопенії в жодній дитині не зафіксовано. На 3-тю добу перебування

Таблиця 2
Показники загального аналізу крові дітей з мультисистемним запальним синдромом на момент госпіталізації і на третю добу перебування в стаціонарі

Показник	На момент госпіталізації, $M \pm m$	Через 3 дні лікування, $M \pm m$
WBC, $10^9/\text{л}$	$14,69 \pm 12,35$	$13,09 \pm 4,66$
LYM, %	$16,17 \pm 9,90$	$25,50 \pm 8,29$
MID, %	$7,73 \pm 4,89$	$6,49 \pm 2,58$
GRA, %	$76,58 \pm 13,28$	$67,88 \pm 9,49$
RBC, $10^{12}/\text{л}$	$4,83 \pm 0,54$	$4,68 \pm 0,55$
HGB, г/л	$129,60 \pm 11,99$	$128,20 \pm 10,68$
HCT, %	$41,92 \pm 8,27$	$38,94 \pm 3,27$
MCV, фл	$82,80 \pm 6,47$	$81,70 \pm 6,96$
MCH, pg	$27,15 \pm 2,06$	$27,10 \pm 2,70$
MCHC, г/л	$326,26 \pm 15,08$	$332,57 \pm 25,00$
RDWc, %	$15,33 \pm 1,82$	$15,18 \pm 1,26$
PLT, $10^9/\text{л}$	$238,26 \pm 99,66$	$381,21 \pm 128,16$
ESR, мм/год	$27,30 \pm 14,09$	$21,57 \pm 9,26$

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

в стаціонарі відсоток дітей з лейкоцитозом збільшився та становив 73,33% (11 осіб), решта мали нормальні значення, випадків лейкопенії не було. Показники загального аналізу крові на момент госпіталізації та на 3-тю добу наведено в таблиці 2.

Рівень гранулоцитів (з урахуванням віку) на момент госпіталізації був підвищеним у 14 (93,33%) дітей та коливався у межах від 61,80% до 90,80%. Їх середні значення становили $76,58 \pm 13,28\%$ та мали тенденцію до зниження через 3 доби перебування в стаціонарі ($67,88 \pm 2,58\%$), але у 8 (53,33%) дітей залишалися високими. У решти 7 (46,67%) дітей гранулоцити залишалися біля верхньої межі норми. Лімфоцити були знижені від 4,60% до 14,90% у 9 (60,0%) дітей, решта мали нормальні рівні. Переважна більшість (14 осіб, 93,33%) мали підвищені рівні ШОЕ від 14 мм/год до 48 мм/год ($27,30 \pm 14,09$ мм/год) і через 3 дні – 13 (86,67%) пацієнтів зберігали аналогічні дані з незначним зниженням ($21,57 \pm 9,26$ мм/год).

Показники червоної крові (рівень еритроцитів, гемоглобіну, еритроцитарні індекси) та рівень тромбоцитів в усіх дітей відповідали віковим нормативним показникам. Електроліти, білок, білірубін та його фракції, цукор крові теж були в нормі. Тоді як С-реактивний білок коливався від 0,92 мг/л до 220 мг/л. При цьому тільки 2 (13,33%) дитини мали значення до 3 г/л, 5 (33,33%) – до 20 г/л, решта – 8 (53,33%) осіб мали показники понад 50 г/л. Прокальцитонін був підвищеним у 6 (40,00%) дітей та коливався від 0,567 нанограм/мл до 2,63 нанограм/мл (референтні значення – від 0 до 0,5 нанограм/мл). Показники аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази були в межах норми в усіх пацієнтів, крім 1 дитини, в якій відмічали їх зростання протягом тижня до максимальних значень (192 U/l та 292 U/l відповідно) та подальше повернення до нормальних показників у процесі лікування до моменту виписки зі стаціонару.

Деякі показники згортальної функції, зокрема, згортання крові за Бюркером та активований частковий тромбопластиновий час був у межах норми в усіх пацієнтів. Переважна більшість пацієнтів (11 (73,33%) осіб) мали нормальні рівні протромбінового часу з середніми показниками $14,76 \pm 1,57$ с; 4 (26,67%) дитини – незначно підвищені рівні протромбінового часу від 16,4 с до 17,4 с. Фібриноген виявився підви-

щеним у 9 (60,00%) пацієнтів та коливався від 4,28 г/л до 6,44 г/л, середні значення становили $4,69 \pm 1,30$ г/л. D-димер був підвищений в усіх дітей та коливався від 0,54 мкг/мл до 18,5 мкг/мл (референтні значення – від 0 мкг/мл до 0,5 мкг/мл).

Усім дітям провели ПЛР-дослідження до COVID-19, результат на момент госпіталізації був негативним. Зв'язок із перенесеною коронавірусною інфекцією підтверджували за рівнем IgG до COVID-19. У всіх пацієнтів результат був позитивним, значення коливалися в межах від 2,26 од. до 7,83 од., середні значення дорівнювали $6,12 \pm 1,39$ од. (референтний інтервал: до 0,9 од. – негативний, 0,9–1,1 од. – сумнівний, понад 1,1 од. – позитивний).

За даними УЗД легень виявили такі зміни: вільну рідину в плевральній порожнині до 7–10 мм мали 2 (13,33%) особи, ознаки інтерстиціального набряку легень – 1 (6,67%) особа, посилення ехо-сигналів по аксиллярній лінії – 2 (13,33%) особи, зони консолідації в середніх відділах правої легені від 3 мм до 6 мм – 2 (13,33%) особи. Інших змін при рентгенологічному обстеженні легень не виявлено.

Під час УЗД органів черевної порожнини в 9 (60,00%) пацієнтів визначили збільшення печінки. Збільшення селезінки, збільшені та множинні мезентеріальні лімфатичні вузли, вільну рідину в ділянці малого таза від 5 мм до 30 мм виявили з однаковою частотою у 26,67% (4 дитини) випадків. Вільна рідина в черевній порожнині зменшувалася в динаміці через 4 доби та не візуалізувалася на 7-му добу перебування в стаціонарі.

Ехосонографічні показники нирок були змінені в 4 (26,67%) осіб. У 2 (13,33%) дітей спостерігали малі аномалії без ознак запалення: аномалія розвитку обох нирок по типу розщеплення та аномалія розвитку по типу неповного роздвоєння справа. В 1 (6,67%) дитини ураження нирок мало місце у вигляді розширення чашково-мискової системи зліва до 8,6 мм та помірного ущільнення стінки миски зліва. Ще в 1 (6,67%) дитини обидві нирки були збільшені в розмірах та мали дифузні зміни в паренхімі. Водночас в останньої реєстрували рівень креатиніну до 96 ммоль/л і сечовини до 8,1 ммоль/л. Вказані зміни нормалізувалися за даними УЗД та біохімічного дослідження через 5 днів спостереження в стаціонарі. Усі інші діти мали нормальні ниркові проби.

Усім 5 (33,33%) дітям з артралгіями провели УЗД суглобів, але тільки в 2 (13,33%)

пацієнтів виявили зміни. Так, в 1 (6,67%) випадку виявили вільну рідину в правому колінному суглобі до 6,5 мм та набряк синовіальної оболонки, в іншому — потовщену синовіальну оболонку в колінних суглобах, без посилення кровотоку та вільної рідини, але в гомілко-востопному суглобі справа — рідину до 4 мм, потовщену синовіальну оболонку.

За даними ЕКГ визначили такі зміни. У 4 (26,67%) дітей виявили неповну блокаду правої ніжки пучка Гіса, у такої ж кількості дітей відмітили зміни міокарда обмінного характеру, у 2 (13,33%) випадках — ознаки перевантаження правого шлуночка, в 1 (6,67%) дитини — систолічне перевантаження лівого шлуночка, без ознак перевантаження правого шлуночка.

Усім пацієнтам провели ЕхоКГ, фракція викиду збережена в усіх випадках, структурних патологічних змін не виявили, у 3 (20,00%) дітей встановили аномалію прикріплення хорди. В 1 (6,67%) пацієнта провели МРТ додаткових пазух носа, де підтверджена картина етмоїдиту.

Слід зазначити, що у 8 (53,33%) дітей з MIS-C захворювання перебігало тяжко. Так, Ermias D. Belay та співавт. вказали, що 40-60% дітей залежно від віку мали тяжкий стан і потребували інтенсивної терапії [5]. Серед обстежених дітей переважали хлопчики (80%). Більшість науковців відзначили, що серед хлопчиків та дітей молодшого шкільного віку таке захворювання зустрічається частіше [5,20].

З аналізу скарг пацієнтів відмічено, що вони співпадають із результатами американських та європейських дослідників, які отримали подібний розподіл скарг [15,17,20]. Лихоманка є найпоширенішим симптомом серед обстежених дітей та підтверджується даними наукової літератури [1,4,7,8]. Середня тривалість лихоманки — від 4 до 6 діб. У нашому дослідженні діти мали підвищену температуру $6,6 \pm 2,6$ доби, що суттєво не відрізняється від даних із наукових джерел [17]. Серед найчастіших симптомів у наших хворих виділені: шлунково-кишкові, нейрокогнітивні, вегетативні, респіраторні симптоми та висипання. В обстежених дітей було ураження двох і більше систем (серцево-судинної, шлунково-кишкової, нервової, шкіри або нирок), що підтверджено лабораторно та інструментально. За даними наукової літератури, MIS-C у дітей є аутоімунним гіперзапальним станом, який залучає кілька систем організму [7,19,20]. Порівнюючи ураження систем організму з даними, наведеними в системному

огляді «UpToDate», слід відмітити значні коливання серед кількості випадків ураження тих чи інших систем, що підтверджує різноманітність і мультисистемність цього захворювання [17].

У всіх дітей відповідно до критеріїв залучення лабораторні показники відповідали вираженому запаленню. Цікаво, що в дослідженнях E. Whittaker та співавт. і ретроспективному аналізі, проведеному J.Y. Abrams та співавт., лабораторні маркери запалення корелювали з тяжкістю захворювання [3,17,20]. У всіх наших пацієнтів результати визначення IgG до SARS-CoV-2 були позитивними. Тоді як у жодної дитини не було позитивного ПЛР-тесту на SARS-CoV-2. За даними літератури, багато дітей мають негативний результат ПЛР, але мають позитивні серологічні дослідження, що ще більше підтверджує гіпотезу про те, що MIS-C пов'язаний з порушенням імунної регуляції, що виникає після гострої інфекції [10,12,17,20].

Висновки

Однією зі значущих проблем у дітей, яка виникла на тлі пандемії COVID-19, є розвиток MIS-C, діагноз якого слід встановлювати відповідно до основних критеріїв. Він потребує диференційної діагностики з багатьма інфекційними і системними захворюваннями та лише після їх виключення може вважатися правомірним.

Клінічні ознаки MIS-C характеризуються значним поліморфізмом, що може утруднювати вчасне встановлення діагнозу. MIS-C частіше спостерігають у хлопчиків, із переважною більшістю серед дітей молодшого шкільного віку. Найчастішими симптомами в пацієнтів, які перебували на лікуванні, були тривала лихоманка та нейрокогнітивні симптоми, також домінували ураження шлунково-кишкового тракту, шкіри та серцево-судинної системи. Характерними лабораторними змінами є підвищення лейкоцитів, гранулоцитів, ШОЕ, показників на визначення активності запального процесу, коагулопатії та підтвердження перенесеної коронавірусної інфекції. Значущими особливостями серед ехосонографічних змін є збільшення паренхіматозних органів та ознаки випоту в порожнинах.

Необхідно підвищити шляхи захисту дітей від коронавірусної інфекції та розглянути можливість вакцинації проти COVID-19, особливо дітей з груп ризику.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. AAP. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) interim guidance. URL: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/>.
2. AAP. (2021). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance. Last Updated 11/15/2021. URL: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/>.
3. Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, Bryant B, Datta SD, Campbell AP et al. (2021). Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health*. 5 (5): 323–331. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00050-X.
4. Algarni AS, Alamri NM, Khayat NZ, Alabdali RA, Alsubhi RS, Alghamdi SH. (2022). Clinical practice guidelines in multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) related to COVID-19: a critical review and recommendations. *World Journal of Pediatrics*. 18 (2): 83–90. doi: 10.1007/s12519-021-00499-w.
5. Belay ED, Abrams J, Oster ME, Giovanni J, Pierce T, Meng L et al. (2021). Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr*. 175 (8): 837–845. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0630.
6. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Laverigne V, Baden L, Cheng VC et al. (2020). Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. doi: 10.1093/cid/ciaa478.
7. CDC. (2021). Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). URL: https://www.cdc.gov/mis/misc/hcp/index.html?CDC_AA_refVal=https://www.cdc.gov/mishcp/index.html.
8. CDC. (2022). Health Department-Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States. URL: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>.
9. Dionne A, Son MBF, Randolph AG. (2022). An Update on Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 41 (1): e6–e9. doi: 10.1097/INF.0000000000003393.
10. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF et al. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 383: 334–346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680.
11. Godfred-Cato S, Abrams JY, Balachandran N, Jaggi P, Jones K, Rostad CA, Lu AT. (2022). Distinguishing Multisystem Inflammatory Syndrome in Children From COVID-19, Kawasaki Disease and Toxic Shock Syndrome. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 41 (4): 315–323. doi: 10.1097/INF.0000000000003449.
12. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J et al. (2020). COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 14; 69 (32): 1074–1080. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e2.
13. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K et al. (2020). COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *The Lancet Infectious diseases*. 20 (11): 276–E288. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4.
14. Mangat C, Bansal P. (2022). Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a clinical conundrum. *EMJ Rheumatol*. doi: 10.33590/emjrheumatol/22-00025.
15. Sánchez-Oro R, Bandpey MLF, Martínez EG, Prades MÁE, Muñoz EMA. (2021). Clinical and radiological findings for the new multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Radiologia*. 63 (4): 334–344. doi: 10.1016/j.rx.2021.03.001.
16. Son MBF, Friedman K. (2022). COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome. URL: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome>.
17. Son MBF, Friedman K. (2022). COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. URL: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?topicRef=129614&source=see_link.
18. Tuikkala H. (2021). Multisystemnyi zapalnyy syndrom u ditei (MIS-C), pov'язanyi z infektsiieiu COVID-19. EBM Guidelines. [Туйккала Х. (2021). Мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C), пов'язаний з інфекцією COVID-19. Клінічні настанови на засадах доказової медицини]. URL: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/multisystemnyj-zapalnyj-syndrom-u-ditej-mis-c-covid-19.pdf>.
19. Wesselsa PA, Binglerb MA. (2022). A comparison of Kawasaki Disease and multisystem inflammatory syndrome in children. *Progress in Pediatric Cardiology*: 65. doi: 10.1016/j.ppedcard.2022.101516.
20. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P et al. (2020). Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 324 (3): 259–269. doi: 10.1001/jama.2020.10369.
21. WHO. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. URL: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
22. Yousaf AR, Cortese MM, Taylor AW, Broder KR, Oster ME, Wong JM et al. (2022). Reported cases of multisystem inflammatory syndrome in children aged 12–20 years in the USA who received a COVID-19 vaccine. August, 2021: a surveillance investigation. *The Lancet*. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00028-1.

Відомості про авторів:

Ющенко Леся Олександрівна — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.

Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-0112-8260>.

Мантак Галина Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

<https://orcid.org/0000-0002-5387-8605>.

Олійник Вікторія Сергіївна — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.

Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0002-6822-4591>.

Стаття надійшла до редакції 18.02.2022 р., прийнята до друку 27.04.2022 р.

УДК 616.72-007.77-053.2:616.9:325.01

О.А. Ошлянська^{1,2}, О.М. Охотнікова¹, Л.В. Квашніна²

Ревматичні хвороби в дітей під час пандемії COVID-19: що має знати педіатр та сімейний лікар

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ
²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 2(90): 51-58; doi 10.15574/PP.2022.90.51

For citation: Oshlianska OA, Okhotnikova OM, Kvashnina LV. (2022). Rheumatic diseases in children during the COVID-19 pandemic: what the pediatrician and family physician should know. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(90): 51-58. doi 10.15574/PP.2022.90.51

Мета — ознайомити лікарів загальної практики та педіатрів щодо реальних ризиків і сучасних актуальних принципів спостереження дітей з ревматичними хворобами під час пандемії COVID-19.

Описано, які саме ризики першочергово слід розглянути у хворих на ревматичні захворювання під час пандемії COVID-19. Наведено дані літератури щодо безпечності лікування дітей з ревматичними хворобами, особливості їх ведення на тлі пандемії інфекції, викликані вірусом SARS-CoV-2. Узагальнено дані щодо мети та частоти призначень лабораторних досліджень залежно від отримуваної терапії.

Наголошено на провідних питаннях моніторингу дітей з ревматичними хворобами, адаптації цих пацієнтів в умовах пандемії COVID-19. Детально описано деякі відмінності спостереження пацієнтів, які отримують біологічну та базисну терапію. Зроблено акцент на питаннях щодо моніторингу лікування метотрексатом, який найчастіше призначають у дитячій ревматології. Висвітлено основні особливості інфекційного синдрому в дітей з ревматичними хворобами залежно від призначених медикаментозних засобів (біологічні препарати, засоби базисного лікування). Запропоновано тактику дії лікарів першої ланки надання медичної допомоги дітям із ревматичними хворобами в разі розвитку інфекційної інфекції. Відмічено, які саме зміни в лікуванні ревматичного захворювання слід застосувати в ревматичного пацієнта за умови розвитку інфекційного процесу. Наголошено на питаннях щодо ведення пацієнтів дитячого віку ревматичного профілю в разі контакту з хворим на COVID-19, безсимптомного носійства або захворювання на COVID-19. Викладено питання щодо вакцинації дітей з ревматичними хворобами, внесено нові дані узгоджених сучасних рекомендацій з календарної та додаткової вакцинопрофілактики дітей з ревматичними захворюваннями, у тому числі вакцинації проти COVID-19.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, ревматичні хвороби, ведення, вакцинація, COVID-19.

Rheumatic diseases in children during the COVID-19 pandemic: what the pediatrician and family physician should know

O.A. Oshlianska^{1,2}, O.M. Okhotnikova¹, L.V. Kvashnina²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

²SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Purpose — to familiarize general practitioners and pediatricians with the real risks and modern, relevant principles of the observation of children with rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic.

It was described which risks should be primarily considered in patients with rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic. It was described the data from the literature on the safety of treatment of children with rheumatic diseases and the peculiarities of their management against the background of the pandemic of infection, caused by the SARS-CoV-2 virus. It was generalized the data on the purpose and frequency of the laboratory tests depending on the received therapy is given.

It was focused on the leading issues of monitoring children with rheumatic diseases, adaptation of these patients in the conditions of the COVID-19 pandemic. It was described in detail some differences in the follow-up of patients receiving biological and basic therapy. Emphasis is placed on issues of the monitoring treatment with methotrexate, which is the most often prescribed in pediatric rheumatology. There were discussed the main features of the infectious syndrome in children with rheumatic diseases depending on the prescribed medications (biological drugs and basic treatment). There were proposed the tactics of the first-line doctors in providing medical care to children with rheumatic diseases in the event of the development of an intercurrent infection. It is noted which changes in the treatment of rheumatic disease should be applied to the rheumatic patient in case of the development of an infectious process. Emphasis is placed on the management of pediatric patients with a rheumatic profile in a case of the contact with a patient with COVID-19, asymptomatic carrier or disease of COVID-19. There were described the issues of the vaccination of children with rheumatic diseases. There were added a new data of agreed modern recommendations on calendar and additional vaccine prophylaxis of children with rheumatic diseases, including vaccination against COVID-19.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, rheumatic diseases, management, vaccination, COVID-19.

Ревматичні захворювання є важкими рідкісними системними мультиорганными хворобами з провідним автоімунним механізмом розвитку. До них належать загалом понад 200 відомих сьогодні нозологічних одиниць, у тому числі такі найбільш поширені, як ювенільний ідіопатичний артрит, системний червоний вовчак, ювенільна склеродермія, ювенільний дерматомиозит, васкуліти, перехресні синдроми

тощо. Принципи сучасного лікування ревматичних захворювань полягають у пригніченні надмірно активованої імунної відповіді та процесів автоімунного запалення, тому їх лікування передбачає тривале одночасне застосування кількох засобів медикаментозної терапії.

Серед медикаментів, які застосовуються під час лікування ревматичних хвороб у дітей, є нестероїдні протизапальні засоби — НПЗП

(ібупрофен, диклофенак натрію, індометацин, мелоксикам, піроксикам, німесулід тощо), кортикостероїди для системного використання (преднізолон, метилпреднізолон) та інтраартикулярного введення (триамцинолон), цитостатичні засоби (метотрексат, циклоспорин А, циклофосфамід, лефлюномід, азатиоприн, мікофенолату мофетил тощо), колхіцин, сульфосалазин, хінолінові препарати (хлорохін та гідроксихлорохін), препарати біологічної (інгібітори фактора некрозу пухлин — адаліумаб, голіумаб, інфліксимаб, етанерцепт; інгібітори інтерлейкіну (IL)-6 — тоцилізумаб; інгібітори IL-1 — анакінра, канакінумаб; інгібітори IL-17 — секукінумаб; інгібітори активації Т-лімфоцитів — абатацепт; інгібітори В-лімфоцитів — ритуксимаб, бєліумаб тощо) і таргетної терапії (інгібітори янус-кіназ — тофацитиніб тощо). Усі вони внаслідок власних механізмів дії за тривалого використання потенційно можуть негативно впливати на імунну відповідь дитячого організму. Імуномодуючі ефекти багатьох із вищеперелічених ліків певною мірою порушують життєво важливі ланки вродженої або адаптивної імунної відповіді, що іноді наближує ці штучно створені лікуванням вторинні імунні порушення в організмі дитини з генетично обумовленими первинними імунодефіцитами. Саме тому поширеним серед лікарів і загалом виправданим є уявлення, що призначення протиревматичної терапії потребує особливої уваги до дитини в разі розвитку інтеркурентного захворювання та необхідності активнішої їх профілактики. Проте це часто призводить до необґрунтованої ізоляції дітей з ревматичними хворобами, самостійної відміни лікування або до поліпрагмазії.

Мета дослідження — ознайомити лікарів загальної практики та педіатрів щодо реальних ризиків і сучасних актуальних принципів спостереження дітей з ревматичними хворобами під час пандемії COVID-19.

Безумовно, ця проблема привернула увагу широкого загалу клініцистів та набула нового висвітлення за останні два роки під час пандемії інфекції, викликаной вірусом SARS-CoV-2. З урахуванням потенціальної імунної недостатності пацієнтів, які отримують лікування з приводу ревматичного захворювання, від початку пандемії спостерігалися панічні настрої серед батьків хворих та подекуди серед лікарів щодо надмірної небезпеки COVID-19 для дітей з ревматичними хворобами, а це призводило до хаотичного порушення призначених ревматоло-

гами схем лікування. Проте, незважаючи на всі очікування тяжчого перебігу COVID-19 у хворих на ревматичну патологію, проведені протягом наступних двох років дослідження показали, що захворюваність на інфекцію, викликану SARS-CoV-2, у дітей з ревматичними хворобами (1,2%) суттєво не відрізнялася від популяційної, більшість пацієнтів не потребували госпіталізації, а протиревматичне лікування батьки припиняли переважно у зв'язку з побоюванням імуносупресії [14]. За даними подальших досліджень, COVID-19 перебігав легко серед більшості пацієнтів дитячого віку з ревматичними хворобами і безсимптомно в 23%. Загалом були госпіталізовані 7% хворих, з яких 0,5% хворих померли [27]. Доведено, що коморбідні стани вірогідно обтяжували прогноз COVID-19 у хворих на ревматичну патологію більшою мірою за отримуване лікування. Однак виявлено, що монотерапія цитостатичними препаратами та застосування високих доз кортикостероїдів були несприятливими щодо тяжкого перебігу, тоді як біологічні й таргетні лікарські засоби або їх комбінація з цитостатичними препаратами не призводили до суттєвого погіршення перебігу COVID-19 [17]. Вірогідно частіше тяжкий перебіг інфекції спостерігався в дітей із системним червоним вовчаком, васкулітом (OR (відношення шансів, ВШ) 4,3; 95% ДІ (довірчий інтервал): 1,7–11,0) та автозапальними хворобами (ВШ 3,0; 95% ДІ: 1,1–8,6), ніж при ювенільних артритих [21]. Проте, як відомо, серед ревматичних хворих дитячого віку переважну більшість становлять саме пацієнти з ювенільним ідіопатичним артритом. Так, в Україні серед 3 000 дітей, хворих на ревматичні хвороби, близько 2 700 дітей є пацієнтами з ювенільним артритом, тому педіатри та сімейні лікарі найчастіше стурбовані питаннями їх спостереження.

Відповідно до сучасних стандартів лікування [30], препаратом першого вибору, який призначається одразу після встановлення діагнозу ювенільного артрити і є ефективним у $\frac{3}{4}$ випадків, є *метотрексат*. Також, згідно з міжнародними рекомендаціями, він значно застосовується в пацієнтів із системним червоним вовчаком, ювенільним дерматоміозитом, автоімунними увейтами, системним і локальним склерозом та для підтримувальної терапії васкулітів у дітей [4,7,9,12,13,23]. Тому моніторинг безпечності використання саме метотрексату є основним питанням щодо ведення хворих лікарями першої ланки надання медичної допомоги населенню.

Головною пересторогою в застосуванні метотрексату в лікарів часто є побоювання розвитку його токсичного впливу. Хоча найвідомішим небажаним явищем використання метотрексату є гепатотоксичність, дослідження останніх років показали переоцінку токсичного впливу метотрексату на печінку. Якщо на початку його застосування в ревматології у зв'язку з частим виявленням патоморфологічних змін у печінці хворих, які його отримували (у вигляді жирової інфільтрації, некрозу гепатоцитів, перипортальних інфільтратів та фіброзування), рекомендувалася біопсія печінки вже після досягнення кумулятивної дози метотрексату 1500 мг, а потім кожні 2 роки всім хворим, які отримують метотрексат [22], то подальші роботи показали, що тривалість курсу і кумулятивна доза насправді не впливають на ризик ушкодження печінки [24]. У подальшому, за даними 39 досліджень та 20 метааналізів, у розвитку токсичних ефектів метотрексату була визнана провідна роль генетичних особливостей його метаболізму, серед яких поліморфізм 5,10-метилентетрагідрофолатредуктази (ген MTHFR) 677C>T (rs1801133) і 5-аміноімідазол, 4-карбоксамід рибонуклеотидформілтрансферази / IMP циклогідролази (генATIC) 347C>G (rs2372536) мали найвагоміше значення [5,10]. Значною мірою поліморфізм генів фолатного обміну корелював з ураженням легенів за використання метотрексату [29]. Також метааналіз досліджень, проведений у 2017 р., виявив зростання ризику уражень печінки за наявності пов'язаних із ревматичним захворюванням порушень функції нирок [10], хоча показав, що безпосередня нефротоксичність метотрексату незначна [3].

Однак особливу зацікавленість викликало питання, чи збільшується реальна частота розвитку гематотоксичності й цитопенічного синдрому за умови використання низьких доз метотрексату у хворих на ревматичні захворювання. Аналіз даних MEDLINE, PubMed і EMBASE, проведений до серпня 2016 року, показав, що серед усіх 1601 рандомізованих клінічних досліджень 30 включали групу монотерапії метотрексатом (3858 пацієнтів). Повідомлялося, що приблизно в половині досліджень відмічалася виявлення анемії різного генезу в 2,55% (95% ДІ: 0,60–5,47%), лейкопенії — в 1,17% (95% ДІ: 0,16–2,80%), тромбоцитопенії — в 1,1% (95% ДІ: 0,00–0,86%) [34]. Результати оцінки французької бази даних ревматичних пацієнтів, які отримували метотрексат протягом 2006–2016 рр., свідчили про 433 випадки роз-

витку нетяжкого цитопенічного синдрому, серед яких у 19,4% були помилки в застосуванні метотрексату, у 41,6% розвиток цитопенічного синдрому був обумовлений поліпрагмазією [25].

Саме з розвитком лейкопенії пов'язані очікування частішої захворюваності в дітей з ревматичними хворобами. Однак проведений протягом 2000–2013 рр. аналіз інфекційної захворюваності серед 76 966 пацієнтів із ревматичними хворобами, з яких метотрексат отримували 3,9–55,6% пацієнтів, за даними різних досліджень, показав, що ризик опортуністичних інфекцій залежав переважно від нозологічної одиниці. Найуразливішими були хворі на дерматоміозит (61,3/1000 людино-років; 95% ДІ: 56,6–66,2), системний червоний вовчак (43,1/1000 людино-років; 95% ДІ: 41,7–44,5), системний склероз (31,6/1000 людино-років; 95% ДІ: 28,3–35,1), тоді як хворі на артрити вірогідно рідше мали тяжкий інфекційний синдром [16]. Аналіз баз даних MEDLINE, EMBASE та CENTRAL 1980–2017 рр. за 12 рандомізованими клінічними дослідженнями (загальна кількість пацієнтів у яких становила 1146) загалом показав відсутність підвищеного ризику інфекцій (RR (BP, відносний ризик): 1,14; 95% ДІ: 0,98–1,34; $p=0,10$; $I^2=0\%$), а також серйозних інфекцій (BP: 0,76; 95% ДІ: 0,11–5,15; $p=0,78$; $I^2=0\%$) при ревматичних хворобах [18].

З урахуванням вищезазначеного слід відмітити, що в цілому застосування метотрексату є достатньо безпечним, не сприяє суттєвій імуносупресії, і діти, які його отримують, під час розвитку будь-якої тяжкої інфекційної інфекції, у тому числі COVID-19, потребують пропуску всього 1–2 його доз. Це правило не застосовується в пацієнтів, яким метотрексат щойно призначений, оскільки його ефект розвивається повільно.

На відміну від монотерапії метотрексатом, захворюваність дітей з ревматичними хворобами на тлі біологічної й таргетної терапії є загалом вищою порівняно з рівнем у популяції в цілому. Так, дані аналізу захворюваності на інфекційні захворювання 3654 хворих із німецького реєстру VIKER пацієнтів дитячого віку, які отримують біологічну терапію, показали, що 22,2% з них переносили хоча б одну інфекцію, 2,8% з яких були серйозні [34]. Тяжкі інфекції частіше спостерігалися в пацієнтів, які отримували інгібітори IL-1 (RR (відносний ризик, BP) 17,3; 95% ДІ: 12,5–24 та BP 4,3; 95% ДІ: 2,3–8,3) та IL-6 (BP 16,7; 95% ДІ: 13,9–20 та BP 2,8; 95% ДІ: 1,8–4,4), порівняно з когортою хворих дітей,

які отримували інгібітори фактора некрозу пухлин (ВР 8,7; 95% ДІ: 8,1–9,4 та ВР 1; 95% ДІ: 0,8–1,3). Найчастішими серед спостережених інфекцій були запальні захворювання верхніх дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту та сечовивідної системи, серед тяжких інфекцій лідерами були абсцеси, оперізуючий герпес і пневмонія. Наголошено, що збільшують ризик розвитку захворюваності дітей з ревматичною патологією на інтеркурентні інфекції застосування системних кортикостероїдів, молодший вік, супутні серцеві захворювання та висока активність ревматичного захворювання [1].

Повідомлено [33], що серйозні бактеріальні інфекції, які потребували госпіталізації, були частішими й дорівнювали 1,28 на 100 людино-років (95% ДІ: 0,76–2,02) у хворих, які отримували біологічні препарати та в 2,72 на 100 людино-років, коли пацієнти отримували цитостатичну терапію (95% ДІ: 1,36–4,86), інфекційний синдром у середньому починав розвиватися не раніше ніж за 3 місяці від початку лікування.

Інше подібне дослідження, що вивчало дані системи US Medicaid за 2000–2010 рр., показало, що лікування *кортикостероїдами* було одним із найбільш значущих факторів ризику тяжкої інфекції при ювенільних артритах [33]. На відміну від попередніх десятиліть [32], сьогодні в лікуванні ревматичних захворювань у дітей суттєво змінилася тактика системного використання кортикостероїдів. Найактуальнішим є загальний принцип призначення мінімально ефективної дози та мінімально можливої тривалості курсу, тому значно зменшилася частка пацієнтів, які роками отримують підтримувальні дози кортикостероїдів, і частота реєстрації тяжких небажаних явищ глюкокортикоїдної терапії у хворих на ювенільні артрити та системні захворювання сполучної тканини.

З огляду на вищезазначене слід звернути увагу на те, що *розвиток інтеркурентної інфекції в дитини, яка отримує лікування з приводу ревматичного захворювання, потребує відтермінування продовження біологічної терапії на період, узгоджений з ревматологом. Потребує також обговорення дозу кортикостероїдних препаратів у разі, якщо дитина їх отримує.* Якщо інтеркурентна інфекція розвинулася тоді, коли планувалося зниження дози системних кортикостероїдів, його не слід проводити в цей час. Необхідно збільшити дозу системних кортикостероїдів при тяжкому інфекційному захворюванні в дитини з ревматичною патоло-

гією, що потрібно узгодити з лікуючим ревматологом [30].

Імуносупресивний ефект медикаментозної терапії у хворих на ревматичні хвороби підвищує ризик активації цих хвороб, а також хронічних інфекцій у дітей, найбільш значущим з яких залишається туберкульоз. У статтях, опублікованих у MEDLINE та SCOPUS за 2010–2019 рр., дані про інфікування туберкульозом у дітей з ревматичними захворюваннями на біологічних препаратах є мізерними навіть у регіонах із найвищим рівнем туберкульозу [20], що потребує подальших поглиблених досліджень. Саме тому в країнах із високим рівнем захворюваності на туберкульоз *моніторинг і своєчасне виявлення латентного туберкульозу в дітей з ревматичними хворобами не можна припиняти.* Щорічне проведення реакції Манту з 2 ТО (або проведення квантиферонового тесту) є обов'язковим компонентом амбулаторного спостереження дітей з ревматичною патологією незалежно від отримуваної терапії [30].

Враховуючи дані всіх вищеписаних досліджень щодо безпечності застосування протиревматичної терапії, були дещо послаблені останні *рекомендації Американського коледжу ревматологів (ACR) стосовно моніторингу дітей з ревматичними захворюваннями* [30].

Так, у пацієнтів, які отримують протиревматичну терапію метотрексатом, сульфосалазином, лефлюномідом, інгібіторами ІЛ-6 чи ІЛ-1 (тоцилізумаб, канакінумаб тощо) та тофацитинібом і перебувають у стабільному стані, можна проводити дослідження загального аналізу крові та біохімічне дослідження крові з визначенням печінкових показників 1 раз на 3 місяці, а за використання хінолінових препаратів, інгібіторів фактора некрозу пухлин (адалімумаб, голімумаб, етанерцепт тощо) — навіть 1 раз на 6–12 місяців; причому за використання тоцилізумабу та тофацитинібу до нього слід додавати дослідження ліпідного профілю, у разі застосування хінолінових препаратів обов'язковим є також огляд окуліста (якщо цього не вимагають робити частіше особливості перебігу самого ревматичного захворювання, наприклад, у пацієнтів із певними варіантами ювенільного ідіопатичного артриту, васкулітами або з інших причин). У разі виявлення цитопенічного синдрому (нейтропенія $<500/\text{мм}^3$ або лімфопенія $<500/\text{мм}^3$, а за призначення тофацитинібу — ще анемія з вмістом гемоглобіну $<80 \text{ г/л}$) і/або зростання активності печінкових

ферментів у сироватці крові більше ніж у 3 рази за референтні значення лабораторії *слід тимчасово припинити лікування* метотрексатом, лефлюномідом, препаратами біологічної та таргетної терапії [30].

Останніми роками в умовах пандемії інфекції, викликані вірусом SARS-CoV-2, особливу увагу науковців та клініцистів привернула тактика ведення дітей з ревматичними хворобами в умовах швидкого зростання рівня захворюваності на COVID-19. Проаналізовані дані спеціально створених реєстрів показали, що захворюваність на COVID-19 була більшою тільки у разі ревматичної патології з підтвердженим імунодефіцитним станом (зниженням синтезу імуноглобулінів, комплементу, функції фагоцитів) [28]. Діти з ревматичними хворобами, які не мали імунної недостатності, були в ремісії на тлі отримуваного лікування базисними та біологічними препаратами, не показали більшу захворюваність, у них не наростала активність основного захворювання, вони не потребували частішої госпіталізації порівняно з іншими дітьми [20]. До 60% госпіталізованих пацієнтів мали коморбідність. Незалежним фактором ризику розвитку тяжкого COVID-19 у дітей з ревматичними хворобами, як і при інших інτερкурентних інфекціях, була висока активність запального процесу [6,8].

Саме тому вже перші опубліковані Європейським педіатричним ревматологічним товариством (PReS) рекомендації [26] наголосили на необхідності продовжувати терапію ревматичного захворювання під час спалаху інфекції, викликані вірусом SARS-CoV-2, у повному обсязі, не припиняти застосовувати ліки, у тому числі метотрексат та біологічну терапію.

Остання версія американських рекомендацій (ACR, 2021) [36] також підкреслила необхідність здійснення загальних профілактичних заходів у дітей з ревматичними хворобами, у тому числі соціальне дистанціювання, продовження планових календарних щеплень, якщо вони не протипоказані у зв'язку з терапією, продовження очного навчання. Зазначені рекомендації підкреслили можливість проведення більш рідкісної лабораторної оцінки в стабільних ревматичних пацієнтів та доцільність продовження планового звуження протиревматичної терапії.

За цими рекомендаціями, у пацієнтів із ревматичними захворюваннями, які *мали контакт із хворим на COVID-19*, доцільно продовжувати або розпочинати за необхідності лікуван-

ня НПЗП, гідроксихлорохіном, колхіцином, цитостатичними, біологічними, таргетними препаратами, глюкокортикоїдами. Доцільно тільки відкласти проведення високодозової кортикостероїдної терапії (якщо стан дитини дозволяє) [36].

У дітей з ревматичними хворобами, які мають *безсимптомний COVID-19* (виявлення позитивних результатів тесту полімеразної ланцюгової реакції / експрес-тестів за відсутності клінічних проявів COVID-19), необхідно продовжувати лікування всіма вищевказаними ліками, у тому числі циклофосамідом та ритуксимабом. Для запобігання недостатності надниркових залоз умовно не слід знижувати дозу отримуваної кортикостероїдної терапії до повної санації [36].

Дітям із ревматичними захворюваннями, які мають клінічні симптоми COVID-19, рекомендують продовжувати для контролю основного захворювання НПЗП, гідроксихлорохін та колхіцин, системні кортикостероїди та проводити їх інтраартикулярні введення. Цитостатичні, біологічні й таргетні ліки (крім інгібіторів ІЛ-1) слід тимчасово відкласти або призупинити, відновивши через 7–14 діб після зникнення лихоманки та респіраторних симптомів. Наголошують на необхідності застосування інших препаратів, які можуть сприяти подовженню інтервалу QT на електрокардіограмі, та забезпечити відповідний моніторинг серця у всіх пацієнтів, які потребують госпіталізації з приводу COVID-19 [36].

Лікування COVID-19 у дітей з ревматичними захворюваннями відповідає загальним принципам [2]. Немає доказів доцільності додаткового призначення гідроксихлорохіну та колхіцину, однак підтверджена ефективність використання ремдесивіру в пацієнтів віком від 12 років із масою тіла >40 кг, тоцилізумабу, анакінри. Розглядають можливість застосування інгібіторів янус-кінази для лікування COVID-19, а також використання моноклональних антитіл у хворих на ревматичні захворювання, які контактували з COVID-19-пацієнтами та не мають захисних антитіл. Введення плазми та довенних імуноглобулінів не призначають усім хворим, а застосовують тільки за наявності підтвердженої гіпогаммаглобулінемії [2].

Сучасні медичні уявлення стверджують, що найкращим захистом проти інфекцій є вакцинопрофілактика. Останні десятиліття в Україні спостерігалася масштабна антивакцинальна кампанія, яка призвела до суттєвого знижен-

ня частки щеплених за календарем дітей [35]. Особливі побоювання є й у лікарів, що пов'язано з можливістю загострення основного захворювання після щеплення. Проте, за нашими попередніми дослідженнями, вакцинація була тригером ревматичного захворювання та причиною його загострення суттєво рідше (4%), ніж інфекції (37%) [31].

Наприкінці 2021 р. були оновлені загальні Європейські рекомендації EULAR/PRES щодо вакцинопрофілактики в дітей з ревматичними хворобами [19]. У цих рекомендаціях наголосили на необхідності продовження вакцинації дітей з ревматичною патологією неживими вакцинами в ремісії хвороби згідно з Національними програмами імунізації. У цілому рекомендували дотримуватися правил введення живих атенуйованих вакцин відповідно до рекомендацій щеплення дітей з пригніченням імунітету. Зберегли актуальність попередні EULAR-рекомендації [15] щодо необхідності *утримуватися від застосування живих атенуйованих вакцин* у пацієнтів із високими дозами цитостатичної та кортикостероїдної терапії: якщо добова доза кортикостероїдів становить >2 мг/кг або >20 мг/добу тривалістю понад 2 тижнів; якщо дитині з ревматичною хворобою призначений циклоспорин у дозі 2,5 мг/кг/добу, сульфасалазин у дозі >40 мг/кг/добу або >2 г/добу, азатиоприн у дозі >3 мг/кг, циклофосфамід у дозі >2,0 мг/кг/добу, лефлуномід у дозі >0,5 мг/кг/добу, 6-меркаптопурин у дозі >1,5 мг/кг/добу або пацієнт отримує будь-який препарат біологічної терапії.

За можливості відтермінувати початок лікування ревматичного захворювання доцільно запропонувати вакцинацію хворої дитини перед початком терапії.

Конкретизовані в оновлених рекомендаціях принципи вакцинації дітей з ревматичними хворобами [19] додали, що:

1. Вакцинацію проти сезонного грипу наполегливо рекомендують усім пацієнтам, які отримують кортикостероїди та/або базисні цитостатичні засоби (сила 4 2b 4 C 8,5; 93% узгодження).

2. Пневмококову вакцинацію (PCV10 або PCV13) рекомендують усім нещепленим пацієнтам дитячого віку з ревматичними хворобами (сила 4 2b 4 C 8,8; 73% узгодження).

3. Вакцинацію проти правця проводять відповідно до Національних рекомендацій. Пацієнтам, які отримували анти-В-клітинну терапію (ритуксимаб, белімуаб тощо) протягом

останніх 6 місяців за необхідності планової або екстреної вакцинації рекомендують пасивну імунізацію (сила 4 2b 4 C 9,0; 80% узгодження).

4. Вакцинацію проти вірусу папіломи людини наполегливо рекомендують нещепленим пацієнткам з ювенільним системним червоним вовчаком (сила не визначена, 2b 4 C 9,5; 93% узгодження).

5. Бустерну вакцинацію проти кору, паротиту та краснухи можна проводити всім пацієнтам, які отримують метотрексат (сила не визначена 1 1 A 9,6; 100% узгодження), та можна розглянути в пацієнтів, які отримують низькодозові кортикостероїди, інгібітори фактора некрозу пухлин, інгібітори ІЛ-6 та ІЛ-1 (сила не визначена 4 4 C 9,1; 93% узгодження).

6. Вакцинацію проти вітряної віспи (VZV) наполегливо рекомендують пацієнтам із ревматичними хворобами, які отримують метотрексат, після контакту з хворим на вітряну віспу, якщо раніше ці діти не отримували щеплення та не хворіли на вітряну віспу (сила не визначена, 2b 4 C 9,1; 93% узгодження).

У пацієнтів із ревматичними хворобами, які раніше не хворіли на вітряну віспу та отримують терапію низькими дозами кортикостероїдів, інгібіторів фактора некрозу пухлин, інгібіторів ІЛ-6 чи ІЛ-1, можна розглянути вакцинацію проти вітряної віспи (сила не визначена, 4 4 D 9,14; 100% узгодження).

7. Слід уникати вакцинації проти жовтої лихоманки в пацієнтів з імунодепресією (сила та рівень доказовості не визначені, D 9; 93% узгодження).

Отже, діти з ревматичними хворобами мають продовжувати вакцинопрофілактику, при складанні її плану доцільно узгодити тактику і термін її проведення з ревматологом.

Українським складним питанням є вакцинація дітей з ревматичними хворобами проти інфекції, викликані SARS-CoV-2.

Узгоджені рекомендації Європейської протиревматичної ліги та Американського коледжу ревматологів EULAR/ACR (v.3, 15.12.2021) щодо вакцинації пацієнтів із ревматичними хворобами проти COVID-19, які стосувалися і дітей віком від 5 років [11], наголосили про необхідність прийняття узгоджених із пацієнтами та їхніми батьками рішень щодо вакцинації хворої на ревматичну патологію дитини проти COVID-19. Зазначили необхідність надавати перевагу вакцинації у хворих на ревматичні хвороби порівняно із загальною популяцією, вважати протипоказаннями до щеплення про-

ти COVID-19 тільки відомі попередні алергічні реакції на компоненти вакцини. При цьому передбачається, що очікувана відповідь на вакцинацію проти COVID-19 у дітей з ревматичними хворобами може бути меншою за інтенсивністю та тривалістю порівняно із загальною популяцією та існує теоретичний ризик загострення основного захворювання після вакцинації. Крім того, пацієнти повинні отримувати щеплення відповідно до вікових обмежень і/або схвалення FDA, EMA та Національними рекомендаціями. Для ще не вакцинованих пацієнтів із ревматичними хворобами можна вводити будь-яку з мРНК-вакцин. У разі застосування багатодозової вакцини пацієнти повинні отримати другу дозу тієї ж вакцини, навіть якщо відмічалися несерйозні небажані явища на попереднє введення. Для пацієнтів, які раніше завершили серію мРНК-вакцинації з двох доз, третю дозу рекомендують принаймні за 28 днів після завершення серії. Перевагу надають дозі мРНК-вакцини будь-якого типу («Pfizer» або «Moderna») [15].

У зазначених рекомендаціях підкреслили *необхідність переривання цитостатичних засобів базисної терапії на 1–2 тижні*, якщо дозволяє активність захворювання, після введення кожної дози вакцини [11].

Пацієнтам із високою активністю ревматичного захворювання та високим ризиком несприятливого перебігу COVID-19 пропонують замість щеплення отримувати терапію моно-

клональними антитілами (REGEN-COV) для профілактики COVID-19. Також рекомендують обов'язково вакцинувати членів сім'ї хворої дитини.

Отже, пацієнти з ревматичними хворобами можуть бути щеплені проти COVID-19 за умови згоди батьків, пацієнтів, наявності стійкої ремісії захворювання; терміни проведення вакцинації мають бути узгоджені з ревматологом.

Узагальнюючи вищезазначене, слід зробити висновок, що моніторинг безпечності та звітування про побічні ефекти препаратів, у тому числі тяжкі інфекції та летальні випадки, є одним з основних пріоритетів національних і міжнародних реєстрів пацієнтів із ревматичними хворобами та обов'язковим компонентом аналізу в багатоцентрових міжнародних спільних дослідницьких педіатричних консорціумах.

Залишається актуальним ретельний моніторинг дітей з ревматичними хворобами під час пандемії інфекції, викликані вірусом SARS-CoV-2. Проте лікування пацієнтів не слід припиняти на тривалий період навіть під час захворювання, оскільки ризик загострень або ускладнень ревматичної хвороби є значно вищим. Вакцинопрофілактика є одним із важливих шляхів зниження ризиків небажаних подій для дітей з ревматичними хворобами під час пандемій, особливо в умовах активної міграції населення.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Abinun M. (2018, Feb). Risks of serious infections in children treated with biologic response-modifying drugs. *Rheumatology*. 57 (2): 211–212. doi: 10.1093/rheumatology/kex228.
2. Alunno A, Najm A, Machado PM et al. (2022). 2021 update of the EULAR points to consider on the use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Ann Rheum Dis* 2022. 81: 34–40. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221366. URL: <https://www.nice.org.uk/terms-andconditions#notice-of-rights>.
3. Anders H-J, Vielhauer V. (2011, Jun 29). Renal co-morbidity in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 13 (3): 222. doi: 10.1186/ar3256. PMID: PMC3218868. PMID: 21722341.
4. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T et al. (2019, June). American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care & Research*. 71 (6): 703–716. doi: 10.1002/acr.23871.
5. Bath RK, Brar NK, Forouhar FA et al. (2014, Aug). A Review of Methotrexate-associated Hepatotoxicity. *Journal of Digestive Diseases*. 15: 10. doi: 10.1111/1751-2980.12184.
6. Calvo C, Udaondo C. (2021, Feb). Covid-19 in Children with Rheumatic Diseases in the Spanish National Cohort EPI-CO-AEP and Rheumatic Diseases EPI-CO-AEP Working Group. *The Journal of Rheumatology*. 48 (7): 1190–1192. doi: 10.3899/jrheum.201548.
7. Chung ShA, Langford CA, Maz M et al. (2021, Aug). American College of Rheumatology / Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care & Research*. 73 (8): 1088–1105. doi: 10.1002/acr.24634.
8. Clemente D, Udaondo C, de Inocencio J et al. (2021). Clinical characteristics and COVID-19 outcomes in a regional cohort of pediatric patients with rheumatic diseases. *Pediatric Rheumatology* 19: 162. doi: 10.1186/s12969-021-00648-5.
9. Constantin T, Foeldvari I, Anton J et al. (2018, Aug). Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 77 (8): 1107–1117. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213131.
10. Conway R et al. (2017, Sep). Risk of liver disease in methotrexate treated patients. *World J Hepatol*. 9 (26): 1092–1100. doi: 10.4254/wjh.v9.i26.1092.
11. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR et al. (2021, Aug). American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol*: 3. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41928>.
12. Enders FB, Bader-Meunier B, Baildam E et al. (2017). Consensus-based recommendations for the management of

- juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 76: 329–340. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209247.
13. Foeldvari I, Culpo R, Sperotto F et al. (2019, Aug). Consensus-based recommendations for the management of juvenile localised scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 78 (8): 1019–1024. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214697. PMID: PMC6691928. PMID: 30826775.
 14. Hausmann J, Kennedy K, Surangiwal S et al. (2022, Feb 14). Early impacts of the COVID-19 pandemic on children with pediatric rheumatic diseases. *Eur J Rheumatol.* doi: 10.5152/eujrheum.2022.21133.
 15. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M et al. (2011, Oct). EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 70 (10): 1704–1712. doi: 10.1136/ard.2011.150193.
 16. Hsu Ch-Y, Ko Ch-H, Wang J-L et al. (2019). Comparing the burdens of opportunistic infections among patients with systemic rheumatic diseases: a nationally representative cohort study. *Arthritis Research & Therapy.* 21: 211. doi: 10.1186/s13075-019-1997-5.
 17. Hyrich KL, Machado PM. (2021, Feb). Rheumatic disease and COVID-19: epidemiology and outcomes. *Nat Rev Rheumatol.* 17 (2): 71–72. doi: 10.1038/s41584-020-00562-2.
 18. Ibrahim A, Ahmed M, Conway R, Carey JJ. (2018, Dec 21). Risk of Infection with Methotrexate Therapy in Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 8 (1): 15. doi: 10.3390/jcm8010015.
 19. Jansen MHA, Rondaan C, Legger GE et al. (2022). EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. *Ann Rheum Dis.* 1–13. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222574.
 20. Kavadiachanda Ch, Adarsh MB, Ajmani S. (2021, Dec). Tuberculosis in Children with Rheumatic Diseases Treated with Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs. *Mediterr J Rheumatol.* 32 (4): 290–315. doi: 10.31138/mjr.32.4.290. PMID: PMC8802205. PMID: 35128322.
 21. Kearsley-Fleet L, Chang ML, Lawson-Tovey S et al. (2022, Mar 25). Outcomes of SARS-CoV-2 infection among children and young people with pre-existing rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis.* doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222241.
 22. Kevat S et al. (1988, May-Jun). Hepatotoxicity of methotrexate in rheumatic diseases. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 3 (3): 197–208. doi: 10.1007/BF03259882.
 23. Kowal-Bielecka O, Franssen J, Avouac J et al. (2016). Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 76: 8.
 24. Laharie D, Seneschal J, Schaefferbeke Th. (2010, Aug). Assessment of liver fibrosis with transient elastography and FibroTest in patients treated with methotrexate for chronic inflammatory diseases: a case-control study. 53 (6): 1035–1040. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.043. Epub 2010, Aug 12.
 25. Lalevée S, Lebrun-Vignes B, Simon C et al. (2019, Sep). Cytopenia induced by low-dose methotrexate: An analysis of 433 cases from the French pharmacovigilance database the French Network of Regional Centres of Pharmacovigilance database. *Eur J Intern Med.* 67: 97–101.
 26. Landewé RBM, Machado PM, Landewé FK. (2020). EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis.* 79: 851–858. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217877.
 27. News release. (2022). Researchers find lower risk of severe COVID-19 infection in most children with juvenile idiopathic arthritis. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA). Updated March 31, 2022. Accessed April 12, 2022. URL: <https://www.prnewswire.com/news-releases/researchers-find-lower-risk-of-severe-covid-19-infection-in-most-children-with-juvenile-idiopathic-arthritis-301514192.html>.
 28. Nicastro E, Verdoni L, Bettini LR et al. (2021). COVID-19 in Immunosuppressed Children. *RMD.* 7: e001687. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001687.
 29. Nokhatha ShAA, Harrington R, Conway R. (2020, Jul 21). Editor's pick: methotrexate and the lung in rheumatoid arthritis. URL: <https://www.emjreviews.com/rheumatology/article/editors-pick-methotrexate-and-the-lung-in-rheumatoid-arthritis/>.
 30. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ et al. (2022). 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for Non-pharmacologic Therapies, Medication Monitoring, Immunizations, and Imaging. *Arthritis & Rheumatology.* 74 (4): 570–585. doi: 10.1002/art.42036.
 31. Oshlianska OA. (2012). Peredumovy ta imunopatolohichni mekhanizmy rozvytku revmatychnykh khvorob u ditei z dysplaziiamy spoluchnoi tkanyny. Avtoref. dys. ... d.med.n. Kyiv: 31. [Ошлянська ОА. (2012). Передумови та імунопатологічні механізми розвитку ревматичних хвороб у дітей з дисплазіями сполучної тканини. Автореф. дис. ... д.мед.н. Київ: 31].
 32. Ross P. (2015). Corticosteroids in the Treatment of Childhood Rheumatic Diseases: A Historical Review. *Systemic Corticosteroids for Inflammatory Disorders in Pediatrics:* 11–18. doi: 10.1007/978-3-319-16056-6_2. URL: <https://www.researchgate.net/publication/300570634>.
 33. Thiele F, Klein A, Windschall D et al. (2021, Feb 16). Comparative risk of infections among real-world users of biologics for juvenile idiopathic arthritis: data from the German BIKER registry. *Rheumatol Int.* 41 (4): 751–762. doi: 10.1007/s00296-020-04774-3. PMID: PMC7952348. PMID: 33590331.
 34. Vanni KMM, Lyu H, Solomon DH et al. (2020, Apr). Cytopenias among patients with rheumatic diseases using methotrexate: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Rheumatology (Oxford).* 59 (4): 709–717. doi: 10.1093/rheumatology/kez343.
 35. VOOZ. (2022). Biuletyn okhopennia imunizatsiieiu. [BOOZ. (2022). Бюлетень охоплення імунізацією]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>.
 36. Wahezi DM, Lo MS, Rubinstein TB et al. (2021, June). American College of Rheumatology COVID-19 Clinical Guidance for Pediatric Patients with Rheumatic Disease During the COVID-19 Pandemic. 2. doi: 10.1002/art.41772.

Відомості про авторів:

Ошлянська Олена Анатоліївна — д.мед.н., проф., професор каф. педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика, керівник НПЦ дитячої ревматології та транзитивного супроводу дітей та підлітків з ревматичними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», гол.н.с. відділення медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-20. <https://orcid.org/0000-0002-9782-9709>.

Охотнікова Олена Миколаївна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6; тел. (044) 236-21-97. <https://orcid.org/0000-0003-2498-0560>.

Квашніна Людмила Вікторівна — д.мед.н., проф., зав. відділенням медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-16. <https://orcid.org/0000-0001-7826-4880>.

Стаття надійшла до редакції 07.02.2022 р.; прийнята до друку 27.04.2022 р.

УДК 616.12-007.2-053.1+616.127-007.61)-06-053.2

А.А. Мальська¹, О.Б. Куриляк²

Тетрада Фалло та гіпертрофічна кардіоміопатія. Нетипове поєднання

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна²Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ», Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 2(90): 59-64; doi 10.15574/PP.2022.90.59

For citation: Malska AA, Kuryliak OB. (2022). Tetralogy of Fallot and hypertrophic cardiomyopathy. Unusual association. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(90): 59-64. doi 10.15574/PP.2022.90.59

Тетрада Фалло (ТФ) — найпоширеніша ціанотична вроджена вада серця, яка характеризується широким анатомічним спектром і вираженістю клінічних проявів, що залежать від ступеня стенозу легеневої артерії, та може асоціюватися з хромосомними аномаліями. Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) — рідкісне генетичне захворювання, яке зазвичай успадковується за аутосомно-домінантним типом і має високий рівень ризику раптової серцевої смерті та асоціюється з порушеннями в локусах певних генів.

Клінічний випадок. Наведено рідкісний випадок поєднання ТФ та ГКМП у 9-місячної дитини, госпіталізованої до відділення реанімації Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ» з ядухо-ціанотичними нападами.

Дівчинку госпіталізовано до реанімації в ядухо-ціанотичному кризі із сатурацією 44%. При огляді визначалися виражена задишка, блідість і ціаноз губ. Аускультативно тони серця ритмічні, приглушені, частота серцевих скорочень — 202 уд./хв, визначався систолічний шум по лівому краю грудини 5/6 за шкалою Левіне. На електрокардіограмі визначалися ознаки систолічного перенавантаження та гіпертрофії правого шлуночка. Під час проведення 2D-ехокардіографічного обстеження визначалася гіпертрофія стінок лівого, правого шлуночків та міжшлуночкової перегородки та ознаки ТФ. На магнітно-резонансній томографії діагноз підтвердився. Після стабілізації загального стану дитину транспортовано в умовах ургентної санавіації для хірургічної корекції до Центру дитячої кардіохірургії в м. Києві, де рекомендовано продовжити медикаментозне лікування бета-блокаторами. Через 2 місяці дитину віком 1 рік прооперовано в плановому порядку — проведено радикальну корекцію ТФ, стан після операції задовільний.

Висновки. Поєднання ТФ та ГКМП є вкрай рідкісним. ТФ асоціюється з хромосомними аномаліями, тоді як ГКМП — із порушеннями в локусах певних генів. Прогноз для пацієнтів із ТФ та ГКМП асоціюється з високою післяопераційною смертністю, що пов'язано з прогресуванням обструкції вихідного тракту лівого шлуночка, розвитком шлуночкових аритмій та серцево-судинної недостатності в пізньому післяопераційному періоді.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: тетрада Фалло, гіпертрофічна кардіоміопатія, ядухо-ціанотичний криз, ехокардіографія, діти.

Tetralogy of Fallot and hypertrophic cardiomyopathy. Unusual association

A.A. Malska¹, O.B. Kuryliak²¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine²Lviv Regional Children's Clinical Hospital «OKHMATDYT», Ukraine

Tetralogy of Fallot (ToF) is the most widespread congenital heart defect characterized by a wide anatomic spectrum and clinical manifestations, which depend on the degree of stenosis of the pulmonary artery, and can be associated with chromosomal abnormalities.

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a rare genetic disorder that often occurs in the autosomal-dominant type and has a high risk of cardiac death and is associated with abnormalities in certain gene loci.

Clinical case. We present this rare association in a 9-month-old girl, without previous history of heart defect, who was admitted to intensive care unit with a clinical presentation of severe hypoxic spell.

A rare case of the combination of ToF and HCM has been reported in a 9-month-old child admitted to the reanimation department of the Lviv Regional Children's Clinical Hospital «OKHMATDYT» for malignant and cyanotic attacks.

The girl was hospitalized for reanimation in a jaundice-cyanotic crisis with a saturation rate of 44%. On examination, a pronounced scintilla, pallor and cyanosis of the lips were detected. Auscultatively, the heart tones were rhythmic, muffled, the heart rate — 202 beats per second, systolic murmur was detected on the left side of the chest 5/6 on the Levine scale. Electrocardiogram showed signs of systolic hypertension and hypertrophy of the right ventricle. 2D-echocardiographic examination revealed hypertrophy of the left and right ventricular walls and interventricular septum as well as signs of ToF. On the magnetic resonance imaging the diagnosis was confirmed. After the stabilization of the general condition the child was transported to the Center of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery in Kyiv for surgical treatment, where it was recommended to continue the medical treatment with beta-blockers. After 2 months, the 1-year-old child was operated on routinely - radical correction of ToF, the post-operative state was good.

Conclusions. Association of ToF and HCM is extremely rare. ToF is often associated with chromosomal aberration, while hypertrophic cardiomyopathy associates with certain gene loci. Surgical treatment of ToF associated with HCM differs greatly from surgical treatment of usual ToF and physiology of both conditions have to be considered prior to the surgery, as combination of ToF and HCM is associated with high postoperative mortality, as the LVOT progresses and increased risk of development of ventricular arrhythmias and heart failure develops.

The association between ToF and HCM is extremely rare. ToF is associated with chromosomal abnormalities, whereas HCM is associated with abnormalities in certain gene loci. The prognosis for patients with TF and HCM is associated with high postoperative mortality due to progression of obstruction of the left ventricular tract, development of ventricular arrhythmias and cardiovascular failure during the postoperative period.

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: Tetralogy of Fallot, hypertrophic cardiomyopathy, cyanotic spell, echocardiography, children.

Вступ

Тетрада Фалло (ТФ) — найпоширеніша ціанотична вроджена вада серця, яка характеризується широким анатомічним спектром і вираженістю клінічних проявів, що залежать від ступеня стенозу легеневої артерії (ЛА).

Іноді ТФ може поєднуватися з іншими вадами серця та хромосомними аномаліями, такими як синдром Дауна, синдром Ді-Джорджі, Аладжилія (VACTERL-асоціація) [1,4,5,7].

На противагу, гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) — рідкісне генетичне захворюван-

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

ня, яке зазвичай успадковується за аутосомно-домінантним типом і характеризується високим рівнем ризику раптової серцевої смерті.

Нижче наведено рідкісний випадок поєднання ТФ і ГКМП у 9-місячної дівчинки, госпіталізованої до відділення реанімації Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТ-ДИТ» з ядухо-ціанотичними нападами.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

9-місячна дівчинка надійшла до реанімації в критичному стані — ядухо-ціанотичному кризі із сатурацією (SpO₂) 44%.

З анамнезу життя відомо, що дитина народилася від I недоношеної вагітності на 34-му тижні гестації, перших пологів, шляхом кесаревого розтину, з масою тіла 1450 г і зростом 40 см. Дівчинка є другою дитиною з двійні, під час вагітності в матері діагностовано прееклампсію.

На момент огляду загальний стан дитини тяжкий, ознаки ядухо-ціанотичного кризу — виражена задишка, блідість і ціаноз губ. Дитина правильної будови тіла, зниженої відживи, фізичний розвиток нижчий за середній, маса тіла — 5,7 кг, ріст — 60 см. Тургор тканин знижений. Шкіра та видимі слизові бліді, чисті, ціаноз губ. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Сухий кашель, задишка, у легенях — жорстке дихання. Аускультативно тони серця ритмічні, приглушені, частота серцевих скорочень (ЧСС) — 202/хв, систолічний шум по лівому краю грудини 5/6 за шкалою Леві-

не. Артеріальний тиск (АТ) — 95/50 мм рт. ст. на обох кінцівках. SpO₂ — 44%. Під час пальпації живіт м'який, печінка виступає на 2 см нижче реберної дуги, селезінка не пальпується. Набряки не визначаються, сечовиділення вільне, діурез достатній.

На електрокардіографії — синусовий ритм із ЧСС — 150 уд./хв, PQ — 0,14 с, електрична вісь серця відхилена вправо. Висновок: ознаки систолічного перенавантаження та гіпертрофії правого шлуночка (рис. 1).

Дитині проведено рентгенографію органів грудної клітки та виявлено легеневі поля без видимих вогнищевих та інфільтративних тіней, збіднений судинний рисунок по периферії, серце розширене в поперечнику. Западання дуги ЛА, у вигляді «чобітка» та кардіоторакального індексу (КТІ) — 55% (рис. 2).

Під час 2D-ехокардіографічного обстеження візуалізовано лівий шлуночок кінцево-діастолічним розміром (КДР) — 2,4 см, гіпертрофію стінки правого — 0,7 см (Z-score: 7,68), лівого шлуночків — 0,9 (Z-score: 8,07) см, міжшлуночкової перегородки розміром 1,1 см (Z-score: 10,18), ліве передсердя розміром 1,5 см.

Візуалізовано підаортальний дефект міжшлуночкової перегородки розміром 1,1 мм. Хід магістральних судин правильний, аорта зміщена вправо на 30% (декстрапозиція аорти), (рис. 3).

Висхідна аорта діаметром 1,2/1,3 см, дуга — 1,2/1,1/1,0 см, низхідна аорта розміром 1,0 см, аортальний клапан, стулки його не змінені.

Гradient тиску на аортальному клапані не визначено. ЛА (РА) — 0,9 см у діаметрі, гіл-

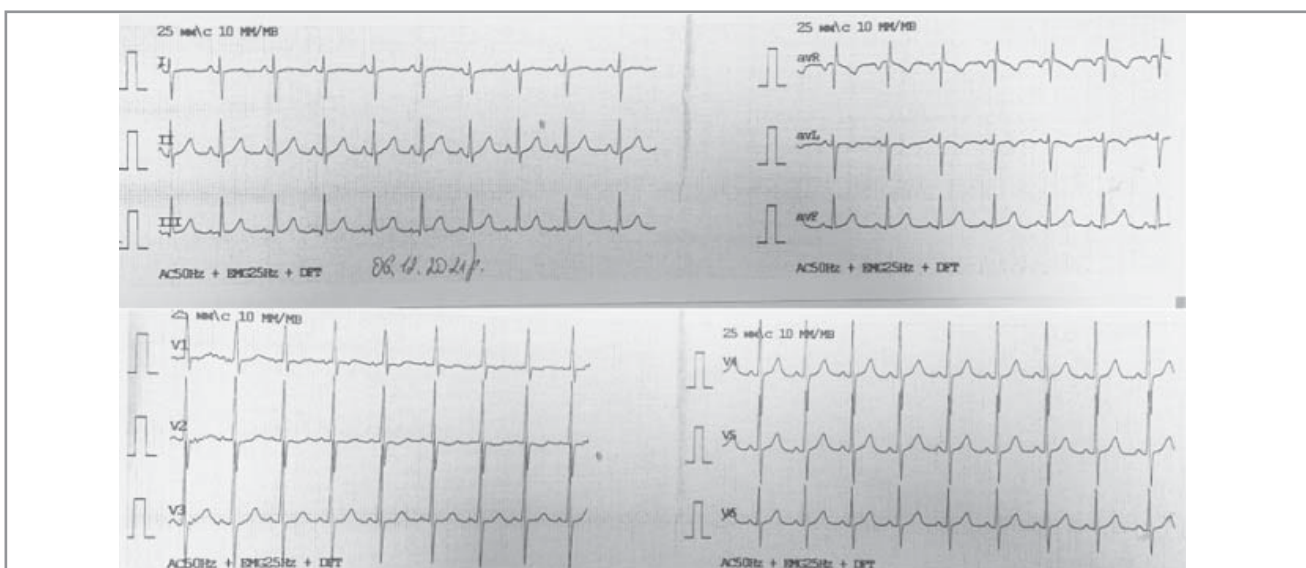


Рис. 1. Електрокардіограма. Ознаки систолічного перенавантаження та гіпертрофії правого шлуночка

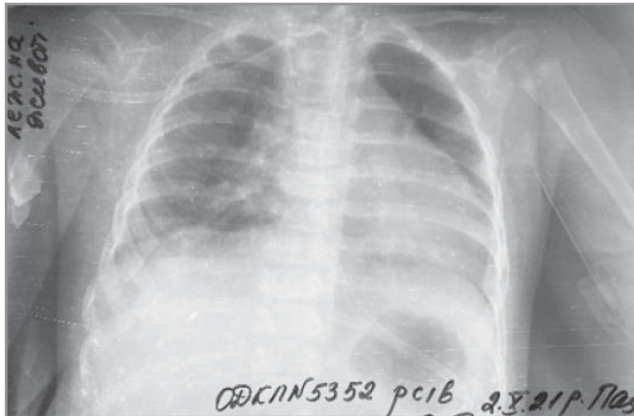


Рис. 2. Рентгенографія органів грудної клітки. Легеневі поля без видимих вогнищевих та інфільтративних тіней, збіднений судинний рисунок по периферії, серце розширене в поперечнику. Западання дуги ЛА, у вигляді «чобітка» та КТІ — 55%

ки — ліва (LPA) — 4,5 мм, права (RPA) — 4,0 мм, візуалізовано інфундибулярний стеноз і стеноз клапана ЛА з градієнтом тиску 102 мм рт. ст. на клапані (рис. 4).

Функція і структура атріовентрикулярних клапанів не порушена. Скоротливість міокарда добра. Фракція викиду — 68%.

Встановлено діагноз — «Тетрада Фалло з вираженим інфундибулярним стенозом і стенозом клапана ЛА та гіпертрофічна кардіоміопатія». Вроджену ваду серця діагностовано вперше у віці 9 міс.

Діагноз підтверджено за допомогою магнітно-резонансної томографії (рис. 5). Під час обстеження визначено гіпертрофію міокарда лівого та правого шлуночка та виявлено ознаки ТФ.

Проведене лікування — дитина перебувала на апараті штучної вентиляції легень протягом трьох днів, отримувала інфузію добутаміну, адреналіну та анаприліну в дозі 2 мг/кг/добу.

Після стабілізації загального стану та відновлення самостійного дихання, показників гемодинаміки (ЧСС — 124 уд./хв, АТ — 95/45 мм рт. ст., SpO₂ — 69%). Дитину транспортовано в умовах ургентної санавіації для хірургічної корекції до Центру дитячої кардіології та кардіохірургії в м. Києві.

У зв'язку з поєднанням ТФ і ГКМП рекомендовано медикаментозне лікування бета-блокаторами (бісопролол — 0,4 мг/кг/добу в 1–2 застосування) та відтермінування оперативного лікування на 2–3 місяці.

Через 2 місяці дитину віком 1 рік прооперовано в плановому порядку — проведено радикальну корекцію ТФ (ToF repair. No ventriculotomy). Стан на момент госпіталізації до кардіохірур-

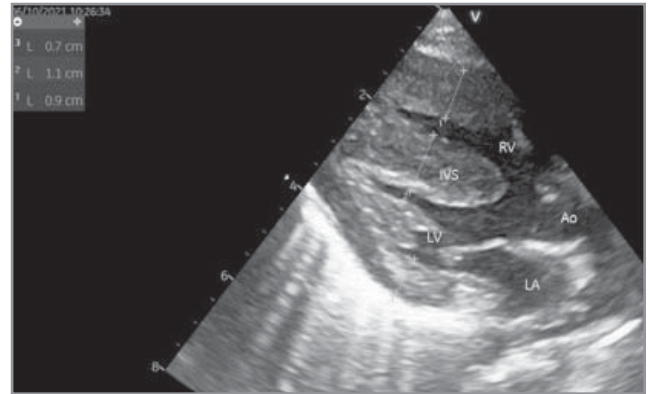


Рис. 3. 2D-ехокардіографія. Довга парастернальна вісь. Гіпертрофія задньої стінки лівого шлуночка (0,7 см), міжшлуночкової перегородки (1,1 см) та стінки правого шлуночка (0,9 см). Аорта вершинця (декстрапозиція аорти) — 30% і дефект міжшлуночкової перегородки 1,1 см

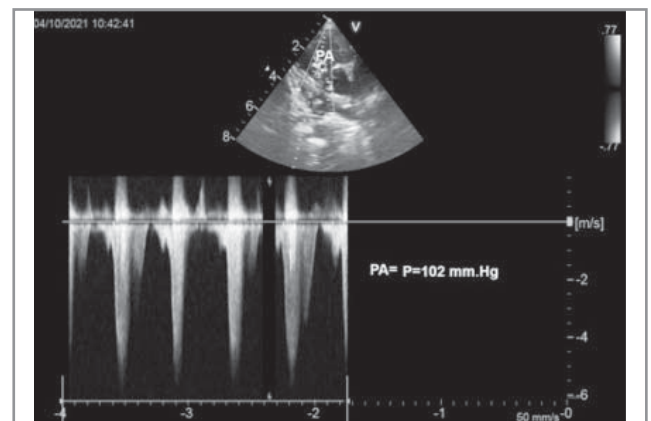


Рис. 4. 2D-ехокардіографія. Коротка парастернальна вісь. Інфундибулярний стеноз і стеноз клапана ЛА з градієнтом тиску 102 мм рт. ст. на клапані ЛА

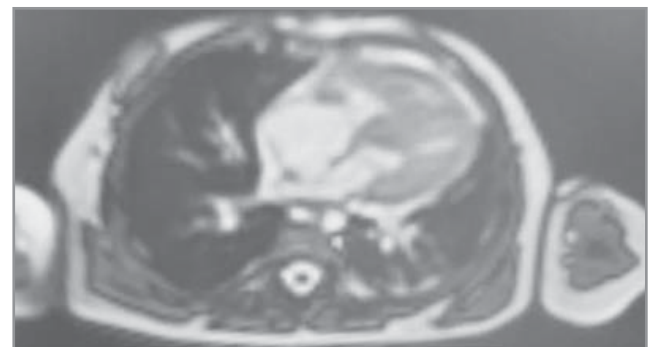


Рис. 5. Магнітно-резонансна томографія. Магнітно-резонансні ознаки гіпертрофії міокарда обох шлуночків

гічного центру — середньої тяжкості, акроціаноз, ЧСС — 124 уд./хв, SpO₂ — 92%.

Проведено пластику інфундибулярного стенозу ЛА черезпередсердним доступом, дефект міжпередсердної перегородки закрито латкою з глютоаутоперикарда. Післяопераційний період — без ускладнень. Планову екстубацію проведено на 2-гу добу після операції.

За результатами 2D-ехокардіографії в післяопераційному періоді виявлено ще помір-

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

но розширений правий шлуночок. Дефект міжшлуночкової перегородки ушито герметично. Залишковий стеноз ЛА з градієнтом тиску 18 мм рт. ст., із мінімальною недостатністю трикуспідального клапана 1+.

Обговорення

Тетрада Фалло — найпоширеніша ціанотична вроджена вада серця, що характеризується чотирма анатомічними складовими: дефектом міжшлуночкової перегородки (VSD); обструкцією вихідного тракту правого шлуночка (RVOTO), ступінь якого може різнитися від легкого до важкого, гіпертрофією правого шлуночка (RVH) та декстрапозицією аорти. Ступінь обструкції вихідного тракту правого шлуночка, тиски в правому та лівому шлуночках, ступінь декстрапозиції аорти визначають клінічні прояви й тяжкість загального стану дитини.

Тетрада Фалло зустрічається з частотою 7–10% усіх вроджених вад серця, 1 на 3500 живонароджених дітей. Хоч вперше ваду описано ще у 1671 р., однак її названо на честь французького лікаря Етьєна-Луї Фалло, яким уперше описано серію випадків ще у 1888 р.

Клінічно загальний стан дитини може різнитися від дуже важкого з вираженим ціанозом до задовільного без видимого ціанозу [7].

Дефект міжшлуночкової перегородки — зазвичай великий, нерестриктивний (немає обструкції потоку через дефект міжшлуночкової перегородки), розташований у перимембранозній частині міжшлуночкової перегородки, що спричиняє скид крові справа наліво між шлуночками.

Обструкція вихідного тракту правого шлуночка є визначальною щодо клінічної картини вади [1]. Якщо дефект міжшлуночкової перегородки є нерестриктивним, то погіршення обструкції вихідного тракту правого шлуночка посилює тиск у правому шлуночку та скид крові справа наліво, зменшує легеневий кровотік і спричиняє ціаноз дитини. За умови закритої артеріальної протоки та відсутності колатералей, чим більша обструкція вихідного тракту, тим більш виражений ціаноз. У нашої пацієнтки виявлено підаортальний дефект міжшлуночкової перегородки розміром 1,1 см, за даними ехокардіографічного обстеження та магнітно-резонансної томографії.

Близько у 50% пацієнтів визначається підклапанний стеноз легеневої артерії. Підклапанний стеноз є динамічним і часто спричиняється спазмом інфундибулярних м'язів, однак обструк-

ція може виникати і на рівні самого клапана ЛА (10%), над клапаном (10%), чи змішаний варіант (30%) [5]. У нашої пацієнтки виявлено саме інфундибулярний та клапанний стеноз ЛА.

Декстрапозиція аорти чи аорта-вершниця — це шлуночково-артеріальне сполучення, де аорта зміщена та нависає над дефектом міжшлуночкової перегородки. Ступінь зміщення варіює: аорта виходить із лівого шлуночка, але дещо і з правого — аорта вершниця. У нашому випадку ступінь зміщення аорти становив 30%.

Гіпертрофія правого шлуночка є наслідком обструкції його вихідного тракту, оскільки шлуночок повинен качати кров із більшими зусиллями, щоб забезпечувати легеневий кровотік.

Розрізняють також термін «бліда ТФ». Діти при такій формі не мають ціанозу, насичення крові киснем може бути в межах норми, а рівень обструкції вихідного тракту правого шлуночка є мінімальним або відсутнім. Патофізіологія вади — така ж, як і при великому нерестриктивному дефекті міжшлуночкової перегородки з ліво-правим шунтом.

У більшості випадків причиною обструкції вихідного тракту правого шлуночка є інфундибулярні м'язи. Їх спазм, часто під час неспокою дитини, спричиняє динамічну обструкцію вихідного тракту правого шлуночка, посилює як існуючу обструкцію вихідного тракту правого шлуночка, так і скид крові справа наліво. Така гемодинаміка призводить до виникнення вираженого ціанозу, а такі напади називаються ядухо-ціанотичними [5].

Тетрада Фалло може бути як самостійною вадою, так і поєднуватися з іншими вродженими вадами серця. При ТФ зазвичай може визначитися стеноз гілок ЛА, особливо лівої. У 25% випадків визначається правобічна дуга аорти. У 5% пацієнтів із ТФ визначаються аномалії коронарних артерій. Найчастіше передня низхідна гілка відходить від правої коронарної артерії та проходить через вихідний тракт правого шлуночка, що не дає змоги робити хірургічний розріз у цьому місці. Приблизно у 2% пацієнтів визначається повна АВ-комунікація, яка є більш характерною для пацієнтів із синдромом Дауна.

Гіпертрофічна кардіоміопатія вкрай рідко поєднується з ТФ. ГКМП — це генетичне захворювання, що характеризується гіпертрофією стінок лівого шлуночка, не розширеним лівим шлуночком зі збереженою або посиленою фракцією викиду. Типово ГКМП є асиметричною з найбільш потовщеним міокардом у ділян-

ці міжшлуночкової перегородки, що відмічено в нашому випадку. Обструкція вихідного тракту лівого шлуночка визначається приблизно у 1/3 пацієнтів у стані спокою та може бути спровокованою у ще третини пацієнтів. Гістологічно визначається гіпертрофія і хаотичне розміщення кардіоміоцитів та інтерстиційний фіброз. Гіпертрофія міокарда також асоціюється з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка.

Клінічний перебіг ГКМП може бути безсимптомним, однак ця патологія є частою причиною раптової серцевої смерті, особливо в підлітків і молодих людей.

Мутації в понад десятка генів, що кодують саркомер-асоційовані протеїни, що спричиняють ГКМП. Найпоширенішими генами є MYH7 та MYBPC3, що кодують бета-міозинланцюги та міозинзвужувальний протеїн. У 40% пацієнтів уражені гени можуть не визначатися [4].

У 2012 р. в Європейському журналі кардіоторакальної хірургії опубліковано статтю тайванських науковців «Рідкісна асоціація Тетради Фалло та гіпертрофічної кардіоміопатії». Описано два клінічні випадки поєднання ТФ із ГКМП [2].

В одного з немовлят виявлено виражений ціаноз одразу після народження. У віці 5 днів йому накладено анастомоз Блелока–Тауссіга, але протягом 2 місяців товщина міжшлуночкової перегородки збільшилася з 8 мм до 16 мм, а у віці 10 місяців розвинулася шлуночкова тахікардія, відтак дитина була переведена на ЕКМО та померла у віці 5 діб.

У другого хлопчика не виявлено вираженого ціанозу після народження, до 5 місяців дитина отримувала пропранолол, а у віці 5 місяців надійшла до лікарні з тяжкою серцево-судинною недостатністю та частими гіпоксично-ціанотичними нападами. У дитини запідозрено синдром Ді-Джорджі, але від генетичного дослідження батьки відмовилися. Міжшлуночкова перегородка була потовщена до 14 мм. Дитині проведено повну хірургічну корекцію вади, проте через 4 місяці її госпіталізовано з приводу пневмонії з подальшим розвитком шлуночкової тахікардії з фібриляцією передсердь, унаслідок якої ця дитина померла.

У 2012 р. Kang–Hong Hsu та співавт. проаналізували 11 описаних у літературі клінічних випадків за період 1978–2008 рр. і зробили висновок, що найчастіше таке рідкісне поєднання ТФ та ГКМП зустрічається в хлопчиків (9 хлопчиків і 2 дівчинки); у нашому випадку це була дівчинка. Зазвичай діагноз встанов-

люється в ранньому неонатальному періоді у зв'язку з вираженими клінічними симптомами; у нашої дівчинки діагноз вперше встановили у віці 9 місяців у зв'язку з відсутністю ціанозу. У 7 пацієнтів також визначили інші аномалії, у нашому випадку дитина не мала інших вроджених вад. 9 пацієнтів прооперували, 4 із них провели одноетапні та двоетапну повну корекцію, 4 дітям виконали паліативну корекцію, 1 дитині провели корекцію, яку автори не описали у своїй праці. Тільки 1 дитині виконали міотомію міжшлуночкової перегородки через 8 років після корекції ТФ. 5 (55%) із 9 пацієнтів померло після операції від серцево-судинної недостатності, що розвивалася в ранньому чи пізньому післяопераційному періоді [2].

Автори наголошують на кількох аспектах, які слід враховувати під час корекції цієї патології. По-перше, чи лівий шлуночок буде здатний качати значно більший об'єм крові через те, що більше її повертатиметься через легеневі вени після корекції ТФ. При ГКМП об'єм шлуночка є меншим, із діастолічною дисфункцією. По-друге, може виникати тяжка обструкція вихідного тракту лівого шлуночка ще до оперативного втручання, оскільки аорта надвисає над перегородкою. У пацієнтів із вираженою гіпертрофією лівого шлуночка закриття дефекту міжшлуночкової перегородки може спричинити нову обструкцію вихідного тракту лівого шлуночка, відтак важливо проводити інтраопераційну трансезофагеальну ехокардіографію, щоб вчасно її діагностувати. По-третє, дуже важливо не пошкодити міокард інтраопераційно, у зв'язку з існуючою гіпертрофією шлуночків.

Усі ці аспекти негативно впливають на від'єднання дитини від штучного кровообігу, також ці фактори можуть сприяти зниженню фракції викиду в післяопераційному періоді. Знижена діастолічна функція лівого шлуночка при ГКМП може підвищувати кінцевий систолічний тиск у лівому шлуночку і тиск у ЛА, що посилисть недостатність ЛА та призведе до правошлуночкової недостатності, особливо після корекції трансанулярною латкою. У випадку двох пацієнтів, що описували автори, діти перенесли хірургічне втручання добре, проте обструкція вихідного тракту лівого шлуночка та серцева недостатність розвинулися в пізньому післяопераційному періоді.

Автори пояснюють таку високу післяопераційну смертність прогресуючою ГКМП і серцевою недостатністю. Недостатність на клапані ЛА необхідно спостерігати в динаміці, щоб

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

запобігти недостатності правого шлунка та розвитку пізніх аритмій. Необхідним є постійне спостереження кардіолога, інколи може бути показано часткова септальна міоектомія чи імплантація кардіовертера — дефібрилятора для запобігання раптової серцевої смерті [2].

У 2006 р. автори із Темпл університету у Філадельфії (США) описали клінічний випадок поєднання ТФ та ГКМП у дитини із синдромом Дауна, яка, на жаль, померла [6].

Kodliwadmth та співавт. описали випадок поєднання ТФ та ГКМП у 2-місячної дитини. Автори наголосили на тому, що обструкція вихідного тракту лівого шлуночка при ГКМП у пацієнтів із ТФ співвідноситься з вираженістю ціанозу пацієнта. А також зазначили, що на сьогодні немає консенсусу щодо хірургічного лікування комбінації цих вад [3].

Перед вирішенням питання хірургічної корекції вади до уваги слід брати фізіологію обох вад, адже збільшена кількість крові, що повертається з легневими венами в ліве передсердя після аорто-пульмонального шунта чи повної корекції ТФ у пацієнта із ГКМП, при наявному зниженому об'ємі лівого шлуночка та підвищеному кінцево-діастолічному тиску в лівому шлуночку може стати причиною розвитку набряку легень.

Інші ризики включають те, що після збільшення обструкції вихідного тракту лівого шлу-

ночка після ушиття дефекту міжпередсердної перегородки, ускладнять від'єднання пацієнта від штучного кровообігу, а висока недостатність на клапані ЛА та правошлуночкова недостатність пов'язані з попередньо існуючим підвищеним кінцево-діастолічним тиском після трансанулярної пластики.

У подальшому такі пацієнти потребують міоектомії та імплантації кардіовертера-дефібрилятора, а післяопераційна смертність, незважаючи на проведене лікування, залишається на високому рівні.

Висновки

Поєднання ТФ та ГКМП є вкрай рідкісним, у літературі описані поодинокі випадки. Тетрада Фалло асоціюється з хромосомними аномаліями, тоді як гіпертрофічна кардіоміопатія — з порушеннями в локусах певних генів.

Хірургічне лікування ТФ із ГКМП відрізняється від лікування звичайної ТФ, прогноз для пацієнтів із ГКМП асоціюється з високою післяопераційною смертністю, що пов'язано з прогресуванням обструкції вихідного тракту лівого шлуночка, розвитком шлуночкових аритмій та серцево-судинної недостатності в пізньому післяопераційному періоді.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Bailliard F, Anderson R. (2009). Tetralogy of Fallot. Orphanet J Rare Dis. 4: 2.
2. Hsu KH, Chang CI. (2012). A rare association of Tetralogy of Fallot and hypertrophic cardiomyopathy. Eur J Cardiothorac Surg. 41 (6): 1390–1392. doi: 10.1093/ejcts/ezr245. Epub 2012 Jan 4. PMID: 22219490.
3. Kodliwadmth A, Shrivastava Y, Dugga B, Khanra D, Nanda N. (2021). Heart Failure in Tetralogy of Fallot due to Associated Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: A Lesson to Learn. Journal of Cardiovascular Echography. 31: 35. doi: 10.4103/jcecho.jcecho_93_20.
4. Marian AJ, Braunwald E. (2017). Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. Circ Res. 121 (7): 749–770. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059.
5. Park MK. (2010). Elsevier. The pediatric cardiology handbook. Philadelphia. PA: 130–140.
6. Wheeler YF, Russo P, Carter GA, Lababidi Z, Luger AM, Tobias JD. (2006). Tetralogy of Fallot, Hypertrophic Cardiomyopathy, and Down's Syndrome: A Rare and Challenging Combination. Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society. 9: 307–311. doi: 10.2350/10-05-0113.1.
7. Wilson R, Ross O, Griksaitis MJ. (2019). Tetralogy of Fallot. BJA Educ. 19 (11): 362–369. doi: 10.1016/j.bjae.2019.07.003.

Відомості про авторів:

Мальська Андріана Андріївна — к. мед. н., доц. каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а; тел. +38 (032) 260-01-88. <https://orcid.org/0000-0003-3484-153X>.

Куриляк Ольга Борисівна — к. мед. н., обласний дитячий кардіолог, КНП ЛОР ЛОДКЛ ОХМАТДИТ. Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31. <https://orcid.org/0000-0002-0441-6236>.

Стаття надійшла до редакції 18.01.2022 р.; прийнята до друку 27.04.2022 р.

УДК 616.346.2-006.6-07-08-036

**В.Л. Дронова¹, О.І. Дронов^{1,2,3}, О.М. Мокрик¹,
П.П. Бакунець^{1,2,3}, Ю.П. Бакунець^{1,2,3}, Р.С. Теслюк¹**

Рак апендикулярного відростка: актуальність, клініка, діагностика, лікування, прогноз. Результати власного клінічного спостереження

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

³Київська міська клінічна лікарня № 10, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 2(90): 65-70; doi 10.15574/PP.2022.90.65

For citation: Dronova VL, Dronov OI, Mokryk OM, Bakunets PP3, Bakunets YP, Tesluk RS. (2022). Appendicular cancer: relevance, diagnosis, treatment, prognosis. Results of an in-house clinical observation. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(90): 65-70. doi 10.15574/PP.2022.90.65

Стаття присвячена раку апендикса. Ця патологія зустрічається вкрай рідко. Частота раку червоподібного відростка становить 0,5% усіх форм раку товстого кишечника. Протягом останнього десятиліття спостерігається тенденція до зростання частоти такої форми раку товстого кишечника. За гістологічною класифікацією виділяють 7 форм зазначеної злоякісної патології: нейроендокринна пухлина, муцинозна цистаденома, муцинозна цистаденокарцинома, аденокарцинома товстої кишки, бокалоклітинний рак, перстнеподібноклітинна аденокарцинома, парагангліома.

Мета — з огляду на рідкісність раку апендикулярного відростка навести клінічний випадок його лікування у відділенні оперативної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» для формування настороженості лікарів щодо цієї патології.

Висвітлено фактори ризику розвитку раку апендикулярного відростка. Детально описано клінічні прояви, діагностичні критерії та лікувальну тактику цього виду новоутворення товстого кишечника. Наведено дані 5-річної виживаності та прогнозу при такому виді онкологічної патології. Окремо детально висвітлено результати власного клінічного спостереження раку червоподібного відростка в пацієнтки. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтки. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: рак апендикулярного відростка, 5-річна виживаність, прогноз, фактори ризику.

Appendicular cancer: relevance, diagnosis, treatment, prognosis. Results of an in-house clinical observation

V.L. Dronova¹, O.I. Dronov^{1,2,3}, O.M. Mokryk¹, P.P. Bakunets^{1,2,3}, Y.P. Bakunets^{1,2,3}, R.S. Tesluk¹

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³Kyiv Regional Clinical Hospital No. 10, Ukraine

The article is devoted to cancer of the appendix, which is extremely rare. The incidence of worm cancer is 0.5% of all forms of colon cancer. According to the histological classification there are 7 forms of this malignant pathology: neuroendocrine tumor, mucinous cystadenoma, mucinous cystadenocarcinoma, adenocarcinoma of the colon, goblet cell cancer, ring cell adenocarcinoma, paraganglioma. The article highlights the risk factors for appendicular cancer. Clinical manifestations, diagnostic criteria and treatment tactics of this type of colon neoplasm are described in detail. Data on 5-year survival and prognosis in this type of oncological pathology are given. The results of the patient's own clinical observation of worm cancer are described in detail.

Purpose — in view of the rare occurrence of appendicular cancer to make a clinical case of its treatment in the department of operative gynecology of SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine» for the formation of alertness of physicians to this pathology.

There were outlined risk factors of appendicular cancer development. There were described in detail clinical manifestations, diagnostic criteria and treatment tactics of this type of colon cancer. There were given the data of 5-year survival rate and prognosis of this kind of oncologic pathology. Separately, there were described in detail the results of the in-house clinical monitoring of cancer of the worm gastrointestinal tract in a female patient. 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: cancer of the appendicular process, 5-year survival, prognosis, risk factors.

Актуальність

Рак апендикса належить до тих типів раку, які зустрічаються вкрай рідко. За оцінками експертів, цей тип раку уражує від 2 до 9 осіб на 1 млн населення. Його ча-

стота становить 0,5% усіх форм раку товстого кишечника. Одне з останніх ретроспективних досліджень свідчить, що рак апендикулярного відростка має тенденцію до зростання з 6 осіб на 1 млн у 2000 р. до 10 осіб на 1 млн у 2009 р.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

У Сполучених Штатах Америки щорічно з 2015 р. реєструють 1,2 випадки раку апендикса на 100 тис. населення [3,7].

Відсутність чітко визначених класифікацій обумовлена тим, що цей тип раку зустрічається вкрай рідко, що обмежує проведення досліджень.

Пухлина апендикса може бути одного з таких типів [2,9]:

1. Нейроендокринна пухлина — також відома як карциноїдна пухлина. Цей тип пухлини зазвичай починається з верхівки червоподібного відростка і становить понад 50% усіх злоякісних новоутворень апендикса. Частіше за все цей тип пухлини виявляють у жінок віком від 40 років [4].

2. Муцинозна цистаденома — тип доброякісної пухлини, яка бере початок у слизовій оболонці і призводить до набряку стінок апендикса та до утворення кіст, заповнених муцином. Оскільки муцинозна цистаденома належить до доброякісних новоутворень, вона не поширюється на суміжні органи, але тільки в тому разі, коли перебуває в неушкоджених стінках апендикса.

3. Муцинозна цистаденокарцинома — злоякісний тип пухлини апендикса, який також розпочинається в слизовій оболонці та може поширюватися на суміжні органи. На цей тип раку припадає близько 20% усіх випадків раку апендиксу. Реєструють з однаковою частотою як у чоловіків, так і в жінок віком 60 років.

4. Аденокарцинома товстої кишки — пухлина, яка локалізується в основі червоподібного відростка, може поширюватися на суміжні органи та зони. На цей тип раку припадає 10% усіх пухлин червоподібного відростка. Частіше діагностують в осіб віком 62–65 років, причому в чоловіків більше, ніж у жінок.

5. Бокалоклітинний рак — тип пухлини, також відомий як аденонейроендокринна пухлина, якій притаманні характеристики нейроендокринної пухлини та аденокарциноми. Становить близько 19% усіх випадків раку апендикса. Бокалоклітинна карцинома може поширюватися на суміжні органи та є агресивнішою за нейроендокринну пухлину [5].

6. Перстнеподібноклітинна аденокарцинома — тип пухлини, який є найагресивнішим, рідко зустрічається та важко піддається лікуванню. Пухлина більш характерна для розвитку в шлунку або товстій кишці. Характеризується швидким ростом і тяжкістю досягнення повної циторедукції.

7. Парагангліома — доброякісний тип пухлини. У медичній літературі повідомляють про один клінічний випадок злоякісної парагангліоми апендикса [1].

До факторів ризику розвитку раку апендикулярного відростка належать: злоякісна анемія; дефіцит вітаміну В₁₂; атрофічний гастрит або тривале запалення слизової оболонки шлунка; синдром Золлінгера—Еллісона; сімейний анамнез множинної ендокринної неоплазії 1-го типу (МЕН1); куріння.

Клініка

Рак апендикулярного відростка не має характерних клінічних проявів. Злоякісне новоутворення діагностують лише при поширенні на інші органи або системи. Прояви та симптоми раку апендикса залежать від ефектів пухлини [8]:

1. Псевдоміксоматоз черевини. Муцинозна цистаденома, або аденокарцинома можуть викликати псевдоміксоматоз черевини, яка виникає після порушення цілісності червоподібного відростка, та клітини пухлини проникають у вільну черевну порожнину. Клітини цих типів пухлин продукують муцин, який накопичується в черевній порожнині, викликає поширення пухлини. Симптоми псевдоміксоматозу черевини включають у себе: «летючий» характер болю в животі; збільшення розмірів живота за рахунок прогресування асцити; втрату апетиту; відчуття насичення після вживання невеликих порцій їжі; нудоту або блювання; закріп або діарею.

2. Апендицит — запалення червоподібного відростка, може бути першою ознакою раку апендикса. Це відбувається за рахунок обтурації пухлиною апендикса, тому бактерії, які перебувають у кишечнику, потрапляють у «пастку» та розмножуються в лімфоїдній тканині апендикса. Загальноприйнятим методом лікування гострого апендициту є термінове оперативне втручання. Під час патогістологічного дослідження операційного матеріалу і встановлюють діагноз раку апендикулярного відростка.

Не всі види раку апендикса викликають апендицит. Більшість нейроендокринних пухлин виникають у верхівці апендикса, тому не стануть причиною розвитку апендициту. Також може мати місце варіант повної відсутності клінічних проявів, а при пальпації виявляється щільне утворення в правій здухвинній ділянці. У жінок таке утворення може бути помилково розцінене, як рак яєчників.

3. Перитонеальний канцероматоз виникає при поширенні та розвитку ракових клітин на поверхні інших органів черевної порожнини або перитонеальній очеревині. Злоякісне новоутворення червоподібного відростка частіше за все поширюється на поверхню печінки, селезінки, яєчника, матки та перитонеальної очеревини.

Зазвичай рак апендикулярного відростка не поширюється на органи за межами черевної порожнини. Виняток становить перстнеподібноклітинна аденокарцинома.

Діагностика

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза (ОМТ) або органів черевної порожнини (ОЧП) дає змогу виявити утворення в правій здухвинній ділянці. Цей метод не є специфічним для діагностики зазначеної злоякісної патології. У подальшому це потребує виконання магнітно-резонансної томографії (МРТ) ОМТ і/або ОЧП з контрастним підсиленням для визначення (за можливості) первинної локалізації пухлини та наявності/відсутності залучення в процес суміжних органів, що буде визначальним у виборі подальшої лікувальної тактики.

Лікування

Найбільш ефективним та адекватним варіантом лікування є хірургічне. При локалізованій формі раку апендикса рекомендують апендектомію [6]. При деяких формах раку апендикса та у випадках, коли пухлина виходить за межі апендикулярного відростка, рекомендують правобічну геміколектомію з різними варіантами лімфодисекції. У разі виявлення поширених форм раку апендикса рекомендують циторедуктивну операцію.

Лікування може включати хіміотерапію до- або після хірургічного втручання, у разі, якщо первинна пухлина понад 2,0 см; має місце поширена форма раку, особливо на лімфатичні вузли; діагностована більш агресивна форма раку апендикса. Можливі варіанти хіміотерапії: системна; регіонарна хіміотерапія, яку вводять безпосередньо в черевну порожнину (ЕРІС), або гіпертермічна внутрішньочеревна хіміотерапія (НІРЕС); поєднання системної та регіонарної хіміотерапії.

Прогноз

5-річна виживаність пацієнтів при раку апендикулярного відростка після апендек-

томії становить 94%, якщо карциноїдна пухлина обмежена апендиксом; 85% — якщо ракова пухлина поширена на лімфатичні вузли або на суміжні органи; 34% — у разі поширення пухлини на суміжні та віддалені органи.

5-річна виживаність пацієнтів зростає в разі правобічної геміколектомії та проведення хіміотерапії.

Мета дослідження — з огляду на рідкісність раку апендикулярного відростка навести клінічний випадок його лікування у відділенні оперативної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» для формування настороженості лікарів щодо цієї патології.

Клінічний випадок

Пацієнтка Г., 38 років звернулася зі скаргами на появу макрогематурії 19.02.2020. За результатами УЗД ОМТ за місцем проживання (м. Чернігів) виявлено пухлиноподібне утворення в правій здухвинній ділянці.

За даними анамнезу, у лютому 2019 року був напад апендициту. Оперативне лікування тоді не проведено. Через 1,5 доби пацієнтку виписано зі стаціонару.

За даними акушерсько-гінекологічного анамнезу: 2 вагітності, 2 самостійних пологів (2008; 2013 рр.); дисплазія епітелію шийки матки — не лікована.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтки.

За місцем проживання пацієнтці виконано комп'ютерну томографію (КТ) ОЧП, заочеревинного простору, ОМТ із контрастним підсиленням (04.03.2020): У малому тазі спереду та праворуч від тіла матки — новоутвір розміром 78×59×63 мм з відносно чіткими бугристими контурами, солідної неоднорідної структури за рахунок гіподенсивних ділянок (некроз? дегенерація?) неоднорідно контрастно підсилюється до +65 одН. У структурі утворення та навколо в артеріальну фазу — дрібні контрастовані судини. Утвір без розмежування широко прилежить до тіла матки, сечового міхура з високою вірогідністю їх інвазії. Просвіт сечового міхура деформований, додаткові утворення в ньому не визначаються, вічка сечоводів вільно прохідні. Прилегла тазова очеревина потовщена, тяжиста кліткови- на. По латеральному краю до нього прилежить тубулярна структура з товстими гіперваску-

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

лярними стінками, що тягнеться латерально та прилежить до стінки сліпої кишки. Тіло матки в антефлексію, передня стінка посилено контрастується в місці контакту. Порожнина не розширена. Шийка матки, цервікальний канал не змінені. Лівий яєчник — 22×33×27 мм, у структурі кіста діаметром 10 мм. Судини таза контрастуються чітко. Двобічно визначаються клубові лімфатичні вузли справа — внутрішній 6 мм, зліва — зовнішній 8 мм, на рівні біфуркації — 10 мм. Печінка не збільшена, контури рівні, звичайної щільності. В SVII майже субкапсулярно визначаються в порталну фазу два гіподенсивні вогнища 4×5 мм, 5×6 мм, у відтерміновану фазу стають ізоденсивними. Печінкові судини контрастуються добре.

Висновок: КТ-ознаки новоутворення малого таза — *susp. c-g ovariі vs* неоплазія апендикса (важко визначити достовірно органу приналежність), висока вірогідність інвазії задньої та правої латеральної стінок сечового міхура, тіла матки. Ознаки регіонарного канцероматозу. Помірно збільшені тазові та заочеревинні лімфовузли. Вогнища SVII печінки — дрібні кавернозні гемангіоми.

Для визначення первинної локалізації неопроцесу вже у відділенні оперативної гінекології виконано магнітно-резонансну томографію (МРТ) ОМТ з в/в контрастним підсиленням (13.03.2020): Апендикс розміщений у медіальній тазовій позиції, діаметром 16 мм, стінки дифузно потовщені з обмеженням дифузії та контрастним підсиленням, його верхівка зруйнована новоутворенням 80×73×85 мм неомогенної солідної структури з крововиливами, зонами некрозу та кістозної дегенерації, подібно, як і стінки апендикса, виражено обмежують дифузію та накопичують контраст — характерно для *maligna*. Вростає в тіло матки і стінки сечового міхура. Матка в антефлексію, відхилена вліво, тіло розміром 75×48×64 мм. Межа між утворенням апендикса та передньою стінкою по правому ребру не чітка, щільний контакт, втрата розмежувальних прошарків та контурів серози. Ендометрій товщиною 5 мм, рівномірний гомогенний сигнал, просвіт без видимого патологічного вмісту. Перехідна зона не розширена. Шийка матки структурна, цервікальний канал не розширений. Піхва — стінки не потовщені, з чіткими контурами, звичайного МР-сигналу, склепіння — вільні. Яєчники: правий розміщений за маткою ближче до крижового мису

37×21×18 мм із дрібними фолікулами, діаметром 3–8 мм, лівий розміщений на рівні дна матки — 34×20×19 мм із дрібними фолікулами та містить кісту жовтого тіла. Сечовий міхур виповнений туго, права бокова та верхня стінки прогинаються від тиску новоутворення, з ознаками інвазії до слизової, внутрішня поверхня з бугристими розростаннями, що виступають у просвіт. Сечоводи, уретра не блоковані. У порожнині малого таза в дугласовому просторі — мала кількість випоту. Виражена тяжистість великого сальника. Лімфовузли збільшені зовнішні та загальні клубові білатерально до 10–11 мм. Кістки — вторинних уражень не виявлено.

Висновок: МР-ознаки t-g апендикса з інвазією матки та сечового міхура; клубова лімфаденопатія; виражена тяжистість великого сальника; малий тазовий випіт.

За даними кольпоцервікоскопічного дослідження (17.03.2020): адекватна кольпоскопія; зона трансформації, тип I; ектопія циліндричного епітелію.

Відповідно до результатів фіброезофагогастроуденоскопії (16.03.2020): дуоденіт; дуоденогастральний рефлюкс; ерозії антрального відділу шлунка; езофагіт.

17.03.2020 виконано оперативне втручання: середньонижньосерединна лапаротомія; моноблочне видалення пухлини з правобічною геміколектомією; екстирпація матки з правими додатками та лівою матковою трубою; лімфодисекція D2; резекція передньої стінки сечового міхура; ілеотранзверзоанастомоз; дренивання черевної порожнини. Хірург — професор Дронов О.І. Враховуючи екстрагенітальну первинну локалізацію злоякісного новоутворення, відсутність залучення в процес лівого яєчника *ad oculum*, молодий вік пацієнтки, інтраопераційно консиліарно прийнято рішення виконання саме екстирпації матки з правими додатками та лівою матковою трубою. Тривалість операції — 4 години 40 хвилин.

У післяопераційному періоді виконано трансфузії: 17.03.2020 — 1 флакон (353 мл) еритроцитарної маси; 18.03.2020 — 1 флакон (270 мл) свіжозамороженої плазми; 20.03.2020 — 1 флакон (280 мл) свіжозамороженої плазми; альбунорм 20% — 200 мл на добу протягом 7 діб післяопераційного періоду.

Післяопераційний період перебігав без ускладнень. На VII добу післяопераційного періоду виконано заміну сечового катетера,

на X добу його видалено. Пацієнтка протягом 1 місяця після оперативного втручання отримувала уроантисептики: нітроксолін — 2 таблетки 4 рази на добу. Післяопераційна рана загоїлася первинним натягом. Шви зняті на XII добу. Пацієнтка в задовільному стані виписана зі стаціонару на XIV добу післяопераційного періоду під нагляд онколога за місцем проживання.

За результатами патогістологічного дослідження від 02.04.2020 № 20SP030469: інвазивна аденокарцинома із залученням апендикса, тіла матки та стінки сечового міхура, що потребує диференційної діагностики між первинними аденокарциномами апендикса, тіла матки та сечового міхура за допомогою імуногістохімічного дослідження; гострий двобічний сальпінгіт; хронічний неактивний цервіцит.

Відповідно до результатів імуногістохімічного дослідження від 16.04.2020 № 20SP034461: морфологічна картина, враховуючи результати імуногістохімічного дослідження, відповідає первинній помірnodиференційованій (G2) аденокарциномі (ISD-0-3 код 8140/3) апендикса (ISD-0-3 топографічний код: C18.1) pT4bpN0(0/38)cM0 L1 V0 Pn0 R0.

У подальшому пацієнтку консультовано клінічним онкологом, далі з урахуванням обсягу оперативного втручання, результатів патогістологічного та імуногістохімічного досліджень їй призначено проходження хімотерапії згідно з протоколом XELOX — до 8 циклів поліхімотерапії за схемою: оксаліплатин 200 мг — 1-ша доба, кселода 500 мг — 3 таблетки 2 рази на добу — 14 діб із перервою 7 діб. У нашому відділенні пацієнтка отримала перші 4 цикли поліхімотерапії, проведені з адекватною терапією супроводу, без розвитку ускладнень із боку шлунково-кишкового тракту та органів кровотворення. Завершено I курс хімотерапії за місцем проживання.

За результатами МРТ ОМТ та ОЧП з в/в контрастним підсиленням через 18 місяців після оперативного втручання (12.09.2021): стан після правобічної геміколектомії.

Сечовий міхур виповнений туго, стан після резекції передньої стінки, ділянки потовщення стінок чи додаткові утвори в зоні сечового міхура не виявлені. Сечоводи, уретра не блоковані. Стан після екстирпації матки з правими додатками та лівою матковою трубою. Лівий яєчник розміром 40×25×30 мм,

з наявністю численних фолікулів до 4–12 мм. Також у структурі яєчника визначається кістозний утвір розміром 19×17 мм, вираженогіперінтенсивного МР-сигналу на T1W, T1fs (геморагічний вміст). Культя піхви із досить рівними контурами, стінки не потовщені, без додаткових утворів чи ділянок обмеження дифузії. Пряма кишка, анальний канал — без видимих уражень. По фланках очеревини та в порожнині малого таза — невелика кількість вільної рідини. Лімфовузли поодинокі зовнішні клубові та пахові білатерально до 6 мм у поперечнику.

Печінка не збільшена, з чіткими рівними контурами. У паренхімі Sg7 печінки визначаються два утвори діаметром 5–6 мм, які поступово заповнюються контрастною речовиною, демонструють просвічування на дифузії (гемангіоми). Поза межами описаних змін паренхіма печінки — без новоутворів. Портальна вена — 12 мм. Жовчний міхур не збільшений, стінки тонкі, у його просвіті пристінково візуалізуються два поліпоподібні утвори діаметром 2,5 мм та 4 мм, що активно контрастуються. Внутрішні печінкові жовчеві протоки не розширені. Холедох — 5 мм, простежується до сосочка, без конкрементів.

Селезінка не збільшена (краніо-каудальний розмір (ККР) — 127 мм), гомогенна.

Підшлункова залоза не збільшена, гомогенна, вірсунгова протока не розширена.

Наднирники звичайної форми та розмірів, без новоутворень.

Нирки розміщені типово, паренхіма достатня, без вогнищевих змін чашково-мискового комплексу (ЧМК), сечоводи не розширені. Екскреція збережена.

Лімфовузли збільшені, структурні зміни в черевній порожнині не виявлені.

Кістки — ураження не виявлені.

Висновок: стан після комбінованого лікування з приводу апендикса; на момент обстеження переконливих МР-ознак *prolongatio morbi* не виявлено; малий асцит; МР-ознаки геморагічної кісти лівого яєчника; дрібні поодинокі гемангіоми печінки; поліпи жовчного міхура.

Поліпи жовчного міхура вперше виявлені на МРТ ОЧП та ОМТ з в/в контрастним підсиленням через 18 місяців після оперативного втручання (12.09.2021). До виконання оперативного втручання пацієнтці виконано КТ ОЧП, заочеревинного простору, ОМТ із контрастним підсиленням (04.03.2020),

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

на якому поліпів жовчного міхура не виявлено.

На цей момент стан пацієнтки задовільний. Результати лабораторних досліджень: загальний аналіз крові (12.01.2022): гемоглобін — 132 г/л, гематокрит — 40,1%, еритроцити — $4,32 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити — $4,6 \times 10^9$ /л, тромбоцити — 153×10^9 /л, швидкість осідання еритроцитів — 36 мм/год; біохімічний аналіз крові (12.01.2022): аланінамінотрансфераза — 46,4 Од/л, аспартатамінотрансфераза — 42,1 Од/л, сечовина — 3,9 ммоль/л, креатинін — 68,1 мкмоль/л.

Публікації з цієї проблематики поодинокі та не дають змоги розробити клінічні рекомендації, тому ми задіяли в цій публікації підхід «case-to-case» для формування

настороженості лікарів щодо цієї патології.

Висновки

Отже, отримані результати комплексних лабораторно-інструментальних обстежень пацієнтки, проведені через 18–22 місяці після оперативного втручання, свідчать про правильність обраної лікувальної тактики, яка полягала у виконанні циторедуктивного оперативного втручання зі збереженням лівого яєчника та призначенням системної хіміотерапії.

Подальше планове спостереження цієї пацієнтки залишаємо за собою.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Abdelbaky MK, Takhmasby M, Haiury M. (2013). Nahhliotsytarna parahanhlioma apendyksa z oznakamy, shcho vказuuiut na zloiakisnist: zvit pro ridkyi vypadok ta ohliad literatury. Mizhnarodnyi zhurnal klinichnoi ta eksperymentanoi patolohii. 6 (9): 1948–1952. [Абдельбаки МК, Тахмасби М, Гаюри М. (2013). Гангліоцитарна парагангліома апендикса з ознаками, що вказують на злоякісність: звіт про рідкий випадок та огляд літератури. Міжнародний журнал клінічної та експериментальної патології. 6 (9): 1948–1952].
2. ASCO. (2018). Appendix Cancer: Introduction. Cancer.net. URL: <https://www.cancer.net/cancer-types/appendix-cancer/introduction>.
3. ASCO. (2018). Appendix Cancer: Statistics. Cancer.net. URL: <https://www.cancer.net/cancer-types/appendix-cancer/statistics>.
4. Endocrinediseases. (2022). Appendiceal carcinoids. Neuroendocrine. URL: https://endocrinediseases.org/neuroendocrine/appendiceal_carcinoids.shtml.
5. GCC. (2016). Rare diseases. Goblet cell carcinoid. URL: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10414/goblet-cell-carcinoid>.
6. Kelly KJ. (2015). Management of Appendix Cancer. Clin Colon Rectal Surg. 28 (4): 247–255. doi: 10.1055/s-0035-1564433.
7. Marmor S, Portsny PR, Tattl TM, Vyrnyh BA. (2015). Rist zakhvoriuvanosti rakom apendyksu: 2000–2009 rr. Zhurnal gastrointestinalnoi khirurgii. 19 (4): 743–750. [Мармор С, Портши ПР, Таттл ТМ, Вирний БА. (2015). Ріст захворюваності раком апендиксу: 2000–2009 рр. Журнал гастроінтестинальної хірургії. 19 (4): 743–750].
8. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. (2022). Symptoms of Appendiceal Cancer. URL: <https://www.mskcc.org/cancer-care/types/appendiceal/symptoms>.
9. NORD. (2018). Appendiceal Cancer and Tumors. URL: <https://rarediseases.org/rare-diseases/appendiceal-cancer-tumors/ф>

Відомості про авторів:

Дронова Вікторія Леонідівна — д.мед.н., проф., заст. директора ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» з наукової роботи, керівник відділення оперативної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-53-63. <https://orcid.org/0000-0002-3863-8910>.

Дронов Олексій Іванович — д.мед.н., проф., зав. каф. загальної хірургії №1 НМУ імені О.О. Богомольця; науковий керівник Київського центру хірургії захворювань печінки, жовчних протоків і підшлункової залози, лікар-онкогінеколог відділення оперативної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.(044) 489-53-63. <https://orcid.org/0000-0003-4033-3195>.

Мокрик Олександра Миколаївна — к.мед.н., ст.н.с. відділення оперативної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-53-63. <https://orcid.org/0000-0002-9587-0740>.

Бакунець Петро Петрович — к.мед.н., н.с. відділення оперативної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Бакунець Юрій Петрович — к.мед.н., н.с. відділення оперативної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Теслюк Роман Святославович — к.мед.н., ст.н.с. відділення оперативної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-53-63.

Стаття надійшла до редакції 05.02.2022 р.; прийнята до друку 27.04.2022 р.

**Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)
Management of Gestational Trophoblastic Disease**

Tidy J, Seckl M, Hancock BW

Green-top Guideline No. 38
September 2020
BJOG 2021; 128:e1–e27.

This is the fourth edition of this guideline. The third edition was published in 2010 under the same title. The second edition was published in 2004 titled The Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia, which replaced The Management of Gestational Trophoblastic Disease, published in April 1999.

How do molar pregnancies present to the clinician?	
Clinicians should be aware of the symptoms and signs of molar pregnancy. The most common presentation is irregular vaginal bleeding, a positive pregnancy test and supporting ultrasonographic evidence.	C
Less common presentations of molar pregnancies include hyperemesis, excessive uterine enlargement, hyperthyroidism, early-onset pre-eclampsia and abdominal distension due to theca lutein cysts. [New 2020]	✓
Very rarely women can present with haemoptysis or seizures due to metastatic disease affecting the lungs or brain. [New 2020]	✓
How are molar pregnancies diagnosed?	
The definitive diagnosis of a molar pregnancy is made by histological examination.	D
Removal of a molar pregnancy	
<i>What is the best method for removal of a molar pregnancy?</i>	
Suction curettage is the method of choice for removal of complete molar pregnancies.	✓
Ultrasound guidance during removal and curettage may be of use to minimise the chance of perforation and to ensure that as much tissue as possible is removed.	✓
Suction curettage is the method of choice for removal of partial molar pregnancies except when the size of fetal parts deters the use of suction curettage and then medical removal can be used.	✓
Anti-D prophylaxis is recommended following removal of a molar pregnancy.	✓
<i>Is it safe to prepare the cervix prior to surgical removal?</i>	
Preparation of the cervix immediately prior to uterine removal is safe.	D
<i>Can oxytocic infusions be used during surgical removal?</i>	
Excessive vaginal bleeding can be associated with surgical management of molar pregnancy and the involvement of an experienced clinician is advised.	✓
The use of oxytocic infusion prior to completion of the removal is not recommended.	✓
If the woman is experiencing significant haemorrhage prior to or during removal, surgical removal should be expedited and the need for oxytocin infusion weighed up against the risk of tissue embolisation.	✓
<i>In what circumstances should a repeat surgical removal be indicated and what is the timing?</i>	
There is almost always a role for urgent surgical management for the woman who is experiencing heavy or persistent vaginal bleeding causing acute haemodynamic compromise, particularly in the presence of retained pregnancy tissue on ultrasound. [New 2020]	✓
Outside the context of acute compromise, there should be consultation with the relevant GTD referral centre before performing surgical management for the second time in the same pregnancy.	D
Histological examination of pregnancy tissue in the diagnosis of GTD	
<i>Should pregnancy tissue from all miscarriages be examined histologically?</i>	
The histological assessment of material obtained from the medical or surgical management of all miscarriages is recommended to exclude trophoblastic neoplasia if no fetal parts are identified at any stage of the pregnancy.	D
Women who receive care for a miscarriage should be recommended to do a urinary pregnancy test 3 weeks after miscarriage. [New 2020]	✓
<i>Should pregnancy tissue be sent for examination after abortion?</i>	
There is no need to routinely send pregnancy tissue for histological examination following therapeutic abortion, provided that fetal parts have been identified at the time of surgical abortion or on prior ultrasound examination.	D
Women who undergo medical abortion should be recommended to do a urinary pregnancy test 3 weeks after the procedure. [New 2020]	✓
<i>How should women with an elevated human chorionic gonadotrophin after a possible pregnancy event be managed?</i>	
Referral to a GTD centre should be considered for all women with persistently elevated human chorionic gonadotrophin (hCG) either after an ectopic pregnancy has been excluded, or after two consecutive treatments with methotrexate for a pregnancy of unknown location. [New 2020]	✓

МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

<i>Which women should be investigated for GTN after a non-molar pregnancy?</i>	
Any woman who develops persistent vaginal bleeding after a pregnancy event is at risk of having GTN.	D
A urine hCG test should be performed in all cases of persistent or irregular vaginal bleeding lasting more than 8 weeks after a pregnancy event.	✓
Symptoms from metastatic disease, such as dyspnoea and haemoptysis, or new onset of seizures or paralysis, can occur very rarely.	D
Biopsy of secondary deposits in the vagina can cause major haemorrhage and is not recommended.	✓
<i>How should suspected ectopic molar pregnancy in women be managed?</i>	
Cases of women with ectopic pregnancy suspected to be molar in nature should be managed as any other case of ectopic pregnancy. If there is a local tissue diagnosis of ectopic molar pregnancy, the tissue should be sent to a centre with appropriate expertise for pathological review. [New 2020]	✓
<i>How is twin pregnancy of a viable fetus and presumptive coexistent molar pregnancy managed?</i>	
Women diagnosed with a combined molar pregnancy and viable twin, or where there is diagnostic doubt, should be referred to a regional fetal medicine centre and GTD centre.	✓
In the situation of a twin pregnancy where there is one viable fetus and the other pregnancy is molar, the woman should be counselled about the potential increased risk of perinatal morbidity and the outcome for GTN.	D
Prenatal invasive testing for fetal karyotype should be considered in cases where it is unclear if the pregnancy is a complete mole with a coexisting normal twin or a possible singleton partial molar pregnancy. Prenatal invasive testing for fetal karyotype should also be considered in cases of abnormal placenta, such as suspected mesenchymal hyperplasia of the placenta.	D
<i>How should a placental site trophoblastic tumour or epithelioid trophoblastic tumour be managed?</i>	
All women with placental site trophoblastic tumour (PSTT) or epithelioid trophoblastic tumour (ETT) should be registered with and cared for within a GTD centre. [New 2020]	D
<i>How should a placental site nodule or atypical placental site nodule be managed?</i>	
Women with an atypical placental site nodule (PSN) or where the local pathology is uncertain should have their histology reviewed centrally. All women with atypical PSN will then be called up for central review to discuss the existing data, perform staging investigations and to determine further management. Women with typical PSN do not currently require further investigation or review. [New 2020]	✓
<i>Which women should be registered at GTD centres?</i>	
All women diagnosed with GTD should be provided with written information about the condition and the need for referral for follow-up by a GTD centre should be explained.	D
Clinicians should be aware that outcomes for women with GTN and GTD are better with ongoing care from GTD centres. The registration of affected women with a GTD centre represents a minimum standard of care. [New 2020]	✓
Women with the following diagnoses should be registered and require follow-up as determined by the screening centre: – complete molar pregnancy/partial molar pregnancy; – twin pregnancy with complete or partial molar pregnancy; – limited macroscopic or microscopic molar change suggesting possible early complete or partial molar pregnancy/choriocarcinoma; – PSTT or ETT; – atypical PSN. [New 2020]	D
<i>What is the optimum follow-up following a diagnosis of GTD?</i>	
For complete molar pregnancy, if hCG has reverted to normal within 56 days of the pregnancy event then follow-up will be for 6 months from the date of uterine removal.	C
If hCG has not reverted to normal within 56 days of the pregnancy event then follow-up will be for 6 months from normalisation of the hCG level.	C
Follow-up for partial molar pregnancy is concluded once the hCG has returned to normal on two samples, at least 4 weeks apart. [New 2020]	C
Women who have not received chemotherapy no longer need to have hCG measured after any subsequent pregnancy event. [New 2020]	C
<i>What is the optimum treatment for GTN?</i>	
Women with GTN may be treated with single-agent or multi-agent chemotherapy.	B
Treatment used is based on the FIGO 2000 scoring system for GTN following assessment at the treatment centre. [New 2020]	B
PSTT and ETT are now recognised as variants of GTN. They may be treated with surgery because they are less sensitive to chemotherapy.	D
<i>What is the recommended interval between a complete or partial molar pregnancy and trying to conceive in the future, what is the monitoring of women following a successful pregnancy after a previous molar pregnancy and what is the outcome of subsequent pregnancies?</i>	
Women are advised not to conceive until their follow-up is complete.	C
Women who undergo chemotherapy are advised not to conceive for 1 year after completion of treatment, as a precautionary measure.	C
Women who have a pregnancy following a previous molar pregnancy, which has not required treatment for GTN, do not need to send a post-pregnancy hCG sample. Histological examination of placental tissue from any normal pregnancy, after a molar pregnancy, is not indicated. [New 2020]	D
<i>What is the long-term outcome of women treated for GTN?</i>	
The outlook for women treated for GTN is generally excellent with an overall cure rate close to 100%. [New 2020]	B
Further pregnancies are achieved in approximately 80% of women following treatment for GTN with either methotrexate alone or multi-agent chemotherapy. [New 2020]	B
There is an increased risk of premature menopause for women treated with combination agent chemotherapy. Women, especially those approaching the age of 40 years, should be warned of the potential negative impact on fertility, particularly when treated with high-dose chemotherapy.	B

<i>What is safe contraception following treatment of GTD and when should it be commenced?</i>	
It is important that women who have had a removal of a molar pregnancy are advised not to become pregnant until they have completed their hCG follow-up. [New 2020]	D
Advice on contraception after a molar pregnancy can be found in the Faculty of Sexual and Reproductive Health Guideline Executive Summary Contraception After Pregnancy. [New 2020]	D
<i>Is the use of exogenous estrogens and other fertility drugs safe for women undergoing assisted reproductive treatment after a molar pregnancy?</i>	
The use of exogenous estrogens and other fertility drugs may be used once hCG levels have returned to normal. [New 2020]	✓
<i>Is hormone replacement therapy safe for women to use after GTD?</i>	
Hormone replacement therapy may be used once hCG levels have returned to normal.	✓
<i>Impact of diagnosis on women and their families</i>	
GTD centres now provide individualised support to women and their families throughout their GTD journey, through dedicated GTD nurse specialists and advisors, who can be accessed either through attending a GTD centre or via phone, or both. Online support groups are available (molarpregnancy.co.uk) alongside regular drop-in support groups at Charing Cross Hospital, London and Weston Park Hospital, Sheffield. Further information is available from each centre. [New 2020]	✓

1. Definitions

Gestational trophoblastic disease (GTD) comprises a group of disorders spanning the premalignant conditions of complete and partial molar pregnancies (also known as hydatidiform moles) through to the malignant conditions of invasive mole, choriocarcinoma and the very rare placental site trophoblastic tumour (PSTT) and epithelioid trophoblastic tumour (ETT). The malignant potential of atypical placental site nodules (PSNs) remains unclear.

If there is any evidence of persistence of GTD after primary treatment, most commonly defined as a persistent elevation of human chorionic gonadotrophin (hCG), the condition is referred to as gestational trophoblastic neoplasia (GTN). The diagnosis of GTN does not require histological confirmation. The diagnosis of complete mole, partial mole, atypical PSN and PSTT/ETT does require histological confirmation.

2. Purpose and scope

The purpose of this guideline is to describe the presentation, diagnosis, management, treatment and follow-up of GTD and GTN. It also provides advice on future pregnancy outcomes and the use of contraception.

3. Introduction and background epidemiology

Molar pregnancies can be subdivided into complete and partial molar pregnancies based on genetic and histopathological features. Complete molar pregnancies are diploid and androgenic in origin, with no evidence of fetal tissue. Complete molar pregnancies usually (75–80%) arise as a consequence of duplication of a single sperm following fertilisation of an ‘empty’ ovum. Some complete moles (20–25%) can arise after dispermic fertilisation of an ‘empty’ ovum. Partial molar pregnancies are usually (90%) triploid in origin, with two sets of paternal haploid chromosomes and one set of maternal haploid chromosomes. Partial molar pregnancies occur, in almost all cases, following dispermic fertilisation of an ovum. Occasionally molar pregnancies represent tetraploid or mosaic conceptions. In a partial mole, there is usually evidence of a fetus or fetal red blood cells. Not all triploid or tetraploid pregnancies are partial moles. For the diagnosis of a partial mole, there must be histopathological evidence of trophoblast hyperplasia.

GTD (hydatidiform mole, invasive mole, choriocarcinoma, PSTT) is an uncommon occurrence in the UK, with a calculated incidence of 1 in 714 live births. There is evidence of ethnic variation in the incidence of GTD in the UK, with women from Asia having a higher incidence compared with non-Asian women (1 in 387 versus 1 in 752 live births, respectively) [1]. The incidence of GTD is associated with

МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

age at conception, being higher in the extremes of age (women aged less than 15 years, 1 in 500 pregnancies; women aged more than 50 years, 1 in 8 pregnancies) [2,3]. However, these figures may under-represent the true incidence of the disease because of problems with reporting, particularly in regard to partial moles. GTN may develop after a molar pregnancy, a non-molar pregnancy or a live birth. The incidence after a live birth is estimated at 1 in 50 000. On average, a consultant obstetrician and gynaecologist may only deal with one new case every 2 years.

In the UK, there exists an effective registration and treatment programme. The programme has a cure rate of 98–100%, and a chemotherapy rate of 0.5–1.0% for GTN after partial molar pregnancy and 13–16% after complete molar pregnancy [2,4–6]. Clinicians should be aware that outcomes for women with GTN and GTD are better with ongoing management from GTD centres. The registration of affected women with a GTD centre represents a minimum standard of care.

4. Identification and assessment of evidence

This guideline was developed using standard methodology for developing RCOG Green-top Guidelines. The Cochrane Library (including the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Database of Abstracts of Reviews of Effects [DARE] and the Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL]), EMBASE, MEDLINE and Trip were searched for relevant papers. The search was inclusive of all relevant articles published between January 2008 and June 2019. The databases were searched using the relevant Medical Subject Headings (MeSH) terms, including all subheadings and synonyms, and this was combined with a keyword search. Search terms included ‘trophoblastic neoplasms’, ‘trophoblastic disease’, ‘trophoblastic tumour’, ‘hydatidiform’ and ‘molar pregnancy’. The search was limited to studies on humans and papers in the English language. Relevant guidelines were also searched for using the same criteria in the National Guideline Clearinghouse and the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Evidence Search. The full search strategy is available to view online as supporting information (Appendix S1 and S2).

Where possible, recommendations are based on available evidence. Areas lacking evidence are highlighted and annotated as ‘good practice points’. Further information about the assessment of evidence and the grading of recommendations may be found in Appendix 1.

5. How do molar pregnancies present to the clinician?

Clinicians should be aware of the symptoms and signs of molar pregnancy. The most common presentation is irregular vaginal bleeding, a positive pregnancy test and supporting ultrasonographic evidence.	C
Less common presentations of molar pregnancies include hyperemesis, excessive uterine enlargement, hyperthyroidism, early-onset pre-eclampsia and abdominal distension due to theca lutein cysts.	✓
Very rarely women can present with haemoptysis or seizures due to metastatic disease affecting the lungs or brain.	✓

Vaginal bleeding remains the most common presenting symptom of molar pregnancy and is associated with approximately 60% of presentations. This symptom has not changed despite a reduction in the gestation at presentation (from 11 to 10 weeks) between 1996 and 2006. The percentage of women presenting with an abnormal ultrasound result, as the only presenting feature, increased from 1% to 12% over the same time period [7].	Evidence level 2+
The use of ultrasound in early pregnancy has led to the earlier diagnosis of molar pregnancy. Soto-Wright et al. [8] demonstrated a reduction in the mean gestation at presentation, from 16 weeks of gestation between 1965 and 1975 to 12 weeks of gestation between 1988 and 1993. There has been a further reduction in gestational age at diagnosis to 9 weeks of gestation between 1994 and 2013 [9]. The majority of histologically proven molar pregnancies are associated with an ultrasound diagnosis of delayed miscarriage or anembryonic pregnancy [10]. In one study, the pre-removal diagnosis of molar pregnancy increased with gestational age: 35–40% correctly identified before 14 weeks of gestation, increasing to 60% after 14 weeks of gestation [11]. A further study reported that ultrasound examination correctly identified 56% of molar pregnancies in women with suspected missed miscarriage [12]. When pregnancy tissue was routinely examined after surgical removal, the incidence of molar pregnancy and atypical PSNs, unrecognised prior to removal, was 2.7% [13].	Evidence level 2+

<p>Ultrasound features suggestive of a complete molar pregnancy include a polypoid mass between 5 and 7 weeks of gestation and thickened cystic appearance of the villous tissue after 8 weeks of gestation with no identifiable gestational sac [14, 15]. Partial molar pregnancies are associated with an enlarged placenta or cystic changes within the decidua in association with either an empty sac or a delayed miscarriage. Using these criteria, a reasonable sensitivity for complete mole is 95% and 20% for partial mole. The positive predictive value is low for both complete (40%) and partial (22%) moles [16]. A review of the ultrasound features of partial and complete molar pregnancies found the ultrasound diagnosis of a partial molar pregnancy to be more subtle, reporting the finding of multiple soft markers, including cystic spaces in the placenta, and ratio of transverse to anteroposterior dimension of the gestational sac greater than 1:1.5. These features may be of help in the diagnosis of a partial molar pregnancy [17, 18]. Using these extra criteria, 41.4% of partial molar pregnancies are correctly diagnosed prior to removal compared with 86.4% of complete molar pregnancies [18]. A study of women presenting to an early pregnancy unit reported ultrasound correctly identified 88.2% of complete molar pregnancies and 56% of partial molar pregnancies [19].</p> <p>The estimation of hCG levels may be of value in diagnosing molar pregnancies: in a small study of 51 suspected cases of molar pregnancy hCG levels were significantly higher for both complete and partial molar pregnancies [12].</p>	Evidence level 2+
<p>Rarer presentations include hyperthyroidism, early-onset pre-eclampsia or abdominal distension due to theca lutein cysts [20]. Very rarely, women can present with haemoptysis, acute respiratory failure or neurological symptoms, such as seizures, likely to be due to metastatic disease [21].</p>	Evidence level 4

6. How are molar pregnancies diagnosed?

<p>The definitive diagnosis of a molar pregnancy is made by histological examination.</p>	D
<p>Pathological features consistent with the diagnosis of complete molar pregnancies include: absence of fetal tissue; extensive hydropic change to the villi; and excess trophoblast proliferation. Features of a partial molar pregnancy include: presence of fetal tissue; focal hydropic change to the villi; and some excess trophoblast proliferation. Ploidy status and immunohistochemistry staining for p57, a paternally imprinted gene, may help in distinguishing partial from complete molar pregnancies [22,23].</p>	Evidence level 2+

7. Removal of a molar pregnancy

7.1. What is the best method for removal of a molar pregnancy?

Suction curettage is the method of choice for removal of complete molar pregnancies.	✓
Ultrasound guidance during removal and curettage may be of use to minimise the chance of perforation and to ensure that as much tissue as possible is removed.	✓
Suction curettage is the method of choice for removal of partial molar pregnancies except when the size of fetal parts deters the use of suction curettage and then medical removal can be used.	✓
Anti-D prophylaxis is recommended following removal of a molar pregnancy.	✓

Complete molar pregnancies are not associated with fetal parts, and therefore, suction removal is the method of choice for uterine removal irrespective of uterine size. Medical removal of a complete molar pregnancy should be avoided if possible, irrespective of the agents used [24]. In a review of 4247 women with GTD, the risk of developing GTN and requiring chemotherapy was 16-fold higher when medical methods of removal were used compared with surgical removal [25]. In addition, there is theoretical concern, supported by clinical experience, over the routine use of potent oxytocic agents because of the potential to embolise and disseminate trophoblastic tissue through the venous system leading to adult respiratory distress syndrome, similar in presentation to amniotic fluid embolism [26].

For twin pregnancies where there is a non-molar pregnancy alongside a molar pregnancy and the woman has decided to terminate the pregnancy (or there has been demise of the coexisting twin) and the size of the fetal parts deters the use of suction curettage, medical removal can be used.	Evidence level 2+
There is a higher rate of incomplete removal with medical methods. The risk of this increasing the need for treatment for GTN is 13–16% with complete molar pregnancies and 0.5–1.0% with partial molar pregnancies [2–4].	Evidence level 2+

A review of the literature found no published evidence examining the use of ultrasound at the time of uterine removal for GTN. There is a consensus view, however, that this may be the preferred surgical option [27]

МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

Women who have an unrecognised molar pregnancy and undergo medical or surgical abortion of the pregnancy are at increased risk of life-threatening complications of GTN, require more surgical intervention and chemotherapy [28].	Evidence level 3
Poor vascularisation of the chorionic villi and absence of the D antigen by trophoblast cells means that anti-D prophylaxis is not required for complete molar pregnancies [29]. However, it is required for partial molar pregnancies. Confirmation of the diagnosis of complete molar pregnancy may not occur for some time after removal, which could delay administration of anti-D. If the diagnosis of complete molar pregnancy cannot be established within 72 hours, anti-D prophylaxis can be administered for practical reasons.	Evidence level 4

7.2. Is it safe to prepare the cervix prior to surgical removal?

Preparation of the cervix immediately prior to uterine removal is safe.	D
Ripening of the cervix with either physical dilators or prostaglandins prior to uterine removal is not associated with an increased risk of developing GTN. In a case–control study of 219 patients, there was no evidence that the ripening of the cervix prior to uterine removal is linked to a higher risk of needing chemotherapy [30].	Evidence level 2+

7.3. Can oxytocic infusions be used during surgical removal?

Excessive vaginal bleeding can be associated with surgical management of molar pregnancy and the involvement of an experienced clinician is advised.	✓
The use of oxytocic infusion prior to completion of the removal is not recommended.	✓
If the woman is experiencing significant haemorrhage prior to or during removal, surgical removal should be expedited and the need for oxytocin infusion weighed up against the risk of tissue embolisation.	✓
Excessive vaginal bleeding can be associated with surgical management of molar pregnancy. There is theoretical concern over the routine use of oxytocic agents, including ergometrine and misoprostol, because of the potential to embolise and disseminate trophoblastic tissue through the venous system [26]. This is known to occur in normal pregnancy, especially when uterine activity is increased, such as with placental abruption. The contraction of the myometrium may force tissue into the venous spaces at the site of the placental bed. The dissemination of this tissue may lead to profound deterioration in the patient, with embolic and metastatic disease occurring in the lungs. In the event of life-threatening haemorrhage or ongoing bleeding, oxytocic infusions may be used.	Evidence level 4

7.4. In what circumstances should a repeat surgical removal be indicated and what is the timing?

There is almost always a role for urgent surgical management for the woman who is experiencing heavy or persistent vaginal bleeding causing acute haemodynamic compromise, particularly in the presence of retained pregnancy tissue on ultrasound.	✓
Outside the context of acute compromise, there should be consultation with the relevant GTD referral centre before performing surgical management for the second time in the same pregnancy.	D
Women with persistent heavy vaginal bleeding and evidence of retained pregnancy tissue on ultrasound examination may need a repeat surgical removal. This remains true when a woman has had a prior surgical removal for suspected GTD. Expediting surgical management in the case of acute haemodynamic compromise is the priority and delay can be harmful. Consideration should be given to balloon tamponade and to uterine artery embolisation to reduce the risk of hysterectomy for women who wish to preserve fertility. Embolisation will not always stop the bleeding but will permit management of blood loss. Bleeding from vaginal metastases can be reduced by compression from a vaginal pack.	Evidence level 4
Several case series have found there may be a role for second removal in selected cases when the hCG is less than 5000 units/l [31–34]. A prospective phase II trial of second removal for GTN reported 40% of women avoided chemotherapy as a consequence of undergoing second removal with low complication rates. In three out of 34 cases in which primary treatment failed, the histological findings on second removal were significantly different (PSTT) when compared with initial diagnosis (molar pregnancy) [34].	Evidence level 3

8. Histological examination of pregnancy tissue in the diagnosis of GTD

8.1 Should pregnancy tissue from all miscarriages be examined histologically?

The histological assessment of material obtained from the medical or surgical management of all miscarriages is recommended to exclude trophoblastic neoplasia if no fetal parts are identified at any stage of the pregnancy.	D
Women who receive care for a miscarriage should be recommended to do a urinary pregnancy test 3 weeks after miscarriage.	✓

As GTD can be difficult to recognise at the time of miscarriage it is recommended that either: <ul style="list-style-type: none"> • All material obtained from the medical or surgical management of miscarriage be sent to pathology. Or <ul style="list-style-type: none"> • If no tissue has been sent to pathology, a pregnancy test should be carried out 3 weeks after the miscarriage. If this is still positive, serum levels should be tracked to ensure that the level is falling and, if not, an ultrasound is arranged to look for further pregnancy tissue. All tissue obtained in this situation should be sent to pathology. The incidence of GTD, unrecognised prior to removal, is 2.7% [13]. 	Evidence level 2+
--	-------------------

8.2. Should pregnancy tissue be sent for examination after abortion?

There is no need to routinely send pregnancy tissue for histological examination following therapeutic abortion, provided that fetal parts have been identified at the time of surgical abortion or on prior ultrasound examination.	D
Women who undergo medical abortion should be recommended to do a urinary pregnancy test 3 weeks after the procedure.	✓
Seckl et al. [28] reviewed the risk of GTN developing after confirmed therapeutic abortion. The rate is estimated to be 1 in 20 000. However, the failure to diagnose GTD at the time of abortion leads to adverse outcomes, with a significantly higher risk of life-threatening complications, surgical intervention, including hysterectomy, and multi-agent chemotherapy.	Evidence level 3

9. How should women with an elevated hCG after a possible pregnancy event be managed?

Referral to a GTD centre should be considered for all women with persistently elevated hCG either after an ectopic pregnancy has been excluded, or after two consecutive treatments with methotrexate for a pregnancy of unknown location.	✓
GTN can develop after any pregnancy event and failure to treat GTN can be fatal. GTN requires more intensive chemotherapy than treatment of a pregnancy of unknown location. Very rarely, some women will have familial raised hCG with hCG levels between 10 IU/l and 200 IU/l. These women have menstrual cycles and can conceive [35,36]. Low levels of hCG elevation are also associated with malignant female germ cell tumours and any epithelial cancers including bladder, breast, lung, gastric and colorectal cancers [37]. Low levels of hCG elevation can also be caused by the presence of pituitary hCG or the presence of human anti-mouse antibodies [38].	Evidence level 4

The hCG glyco-protein can be present in many forms, in both serum and urine, including intact hCG, free hCGb subunit, nicked hCG and hCG b-core fragment. Molar pregnancies and GTN can produce all these variants of hCG. Most commercial hCG assays for routine laboratory use do not measure all hCG variants. The three UK GTD centres use specialised in-house hCG assays to detect all forms of hCG [39].

10. Which women should be investigated for GTN after a non-molar pregnancy?

Any woman who develops persistent vaginal bleeding after a pregnancy event is at risk of having GTN.	D
A urine hCG test should be performed in all cases of persistent or irregular vaginal bleeding lasting more than 8 weeks after a pregnancy event.	✓
Symptoms from metastatic disease, such as dyspnoea and haemoptysis, or new onset of seizures or paralysis, can occur very rarely.	D
Biopsy of secondary deposits in the vagina can cause major haemorrhage and is not recommended.	✓
GTN can develop after miscarriage, therapeutic abortion and term pregnancy. Choriocarcinoma is estimated to occur after approximately 1 in 50 000 pregnancies [40,41]. It is uncommon (less than 1%) for GTN to develop in women who have had a normal hCG urine or serum level within 8 weeks of removal of a molar pregnancy [42–44].	Evidence level 3
Several case series have shown that vaginal bleeding is the most common presenting symptom of GTN diagnosed after miscarriage, therapeutic abortion or postpartum [40,41,45–48].	Evidence level 2+
The prognosis for a woman with GTN after a non-molar pregnancy may be worse owing to delay in diagnosis or advanced disease, such as liver or central nervous system disease, at presentation [41,42,45–48].	Evidence level 2+

11. How should suspected ectopic molar pregnancy in women be managed?

Cases of women with ectopic pregnancy suspected to be molar in nature should be managed as any other case of ectopic pregnancy. If there is a local tissue diagnosis of ectopic molar pregnancy, the tissue should be sent to a centre with appropriate expertise for pathological review.	✓
Ectopic molar pregnancy is a rare event. Symptoms and signs are the same as any other ectopic pregnancy. The histopathological features of an early complete ectopic molar pregnancy can be confused with choriocarcinoma [49–51].	Evidence level 4

МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

12. How is twin pregnancy of a viable fetus and presumptive coexistent molar pregnancy managed?

Women diagnosed with a combined molar pregnancy and viable twin, or where there is diagnostic doubt, should be referred to a regional fetal medicine centre and GTD centre.	✓
In the situation of a twin pregnancy where there is one viable fetus and the other pregnancy is molar, the woman should be counselled about the potential increased risk of perinatal morbidity and the outcome for GTN.	D
Prenatal invasive testing for fetal karyotype should be considered in cases where it is unclear if the pregnancy is a complete mole with a coexisting normal twin or a possible singleton partial molar pregnancy. Prenatal invasive testing for fetal karyotype should also be considered in cases of abnormal placenta, such as suspected mesenchymal hyperplasia of the placenta.	D
There is an increased risk of early fetal loss (40%) and premature birth (36%) in a twin pregnancy of a viable fetus and coexisting molar pregnancy. The incidence of pre-eclampsia is variable, with rates as high as 20% reported. However, in a large UK series, the incidence was only 4% and there were no maternal deaths [52,53]. In the same UK series, there was no increase in the risk of developing GTN after such a twin pregnancy and outcome after chemotherapy was unaffected. Analysis of a further 153 UK cases confirmed the earlier experience, with a slightly higher rate of babies surviving (51%), no maternal deaths and no increase in the need for chemotherapy (15%) in the women who gave birth after 26 weeks of gestation [52,53].	Evidence level 2+
Some women may wish to continue with their pregnancy. Increased monitoring for pre-eclampsia, and fetal and maternal wellbeing during such ongoing pregnancies is sensible. Histological examination of the placenta is recommended and all confirmed cases of GTD registered with a GTD centre.	Evidence level 4

13. How should a placental site trophoblastic tumour or epithelioid trophoblastic tumour be managed?

All women with PSTT or ETT should be registered with and cared for within a GTD centre.	D
PSTTs and ETTs are rare forms of GTD diagnosed by histological examination of retained pregnancy tissue. Their presentation and behaviour are different and less predictable. Hysterectomy is curative in many cases with localised disease. In women with a long time period since the antecedent pregnancy and/or with distant and/or extensive metastatic disease, intensive chemotherapy plays a major role [54,55].	Evidence level 2+

14. How should a placental site nodule or atypical placental site nodule be managed?

Women with an atypical PSN or where the local pathology is uncertain should have their histology reviewed centrally. All women with atypical PSN will then be called up for central review to discuss the existing data, perform staging investigations and to determine further management. Women with typical PSN do not currently require further investigation or review.	✓
PSNs have been, for many years, regarded as a benign finding of little clinical significance. There have been reports of PSNs with or without atypical features, which have either been admixed with PSTTs or ETTs, or that have subsequently progressed over time to PSTTs or ETTs. This link to cancer appears strongest with atypical PSNs and may occur in 10–15% of women [56]. The condition often presents with vaginal bleeding resulting in endometrial biopsy, or because of a hysteroscopic biopsy performed for other reasons. Those women who have completed their families may wish to consider a hysterectomy in the absence of metastatic disease. Women who desire more children require careful counselling and further testing.	Evidence level 3

15. Which women should be registered at GTD centres?

All women diagnosed with GTD should be provided with written information about the condition and the need for referral for follow-up by a GTD centre should be explained.	D
Clinicians should be aware that outcomes for women with GTN and GTD are better with ongoing care from GTD centres. The registration of affected women with a GTD centre represents a minimum standard of care.	✓
Women with the following diagnoses should be registered and require follow-up as determined by the screening centre: <ul style="list-style-type: none"> • complete molar pregnancy/partial molar pregnancy; • twin pregnancy with complete or partial molar pregnancy; • limited macroscopic or microscopic molar change suggesting possible early complete or partial molar pregnancy/choriocarcinoma; • PSTT or ETT; • atypical PSN. 	D
The overall risk of requiring chemotherapy for GTN is around 13–16% for complete molar pregnancy and 0.5–1.0% for partial molar pregnancy [2,4,5], hence the need for registration and follow-up, which consists of serial estimations of hCG levels, either in blood or urine. Choriocarcinoma, if not treated early, is potentially lethal and requires immediate registration, specialist assessment and treatment. PSTTs and ETTs are rare and unpredictable tumours that need specialist assessment and treatment [54]. Atypical PSNs may transform into PSTT/ETT so all women with this condition should be registered [56].	Evidence level 2+

16. What is the optimum follow-up following a diagnosis of GTD?

For complete molar pregnancy, if hCG has reverted to normal within 56 days of the pregnancy event then follow-up will be for 6 months from the date of uterine removal.	C
If hCG has not reverted to normal within 56 days of the pregnancy event then follow-up will be for 6 months from normalisation of the hCG level.	C
Follow-up for partial molar pregnancy is concluded once the hCG has returned to normal on two samples, at least 4 weeks apart.	C
Women who have not received chemotherapy no longer need to have hCG measured after any subsequent pregnancy event.	C
Several large case series have shown that once the hCG reverts to normal the possibility of GTN developing is very low [42–44,57]. The incidence of GTD in a subsequent pregnancy event is very low (1:4011) in women who have not received chemotherapy for a prior molar pregnancy [58].	Evidence level 2+

17. What is the optimum treatment for GTN?

Women with GTN may be treated with single-agent or multi-agent chemotherapy.	B
Treatment used is based on the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2000 scoring system for GTN following assessment at the treatment centre.	B
PSTT and ETT are now recognised as variants of GTN. They may be treated with surgery because they are less sensitive to chemotherapy.	D

Women are assessed before chemotherapy using the FIGO 2000 scoring system (Table 1) [27,59]. Women with scores of 6 or less are at low risk and are treated with single-agent intramuscular methotrexate, alternating daily with folinic acid for 1 week followed by 6 rest days. Women with scores of 7 or greater are at high risk and are treated with intravenous multi-agent chemotherapy, which includes combinations of methotrexate, dactinomycin, etoposide, cyclophosphamide and vincristine. Treatment is continued, in all cases, until the hCG level has returned to normal and then for a further 6 consecutive weeks. Women suspected of choriocarcinoma require more extensive investigation in the specialist centre, including computed tomography of the chest and abdomen, or magnetic resonance imaging of the head and pelvis, all with contrast in addition to the serum hCG and a Doppler ultrasound of the pelvis. Any woman with a score of 13 or greater is now recognised to have a higher risk of early death (within 4 weeks), often due to bleeding into organs, or late death due to multi-drugresistant disease.

Table 1

FIGO scoring	FIGO scoring system			
	0	1	2	4
Age (years)	<40	≥40	–	–
Antecedent pregnancy	Mole	Abortion (including miscarriage)	Birth	–
Interval months from end of index pregnancy to treatment	<4	4 to <7	7 to <13	≥13
Pretreatment serum hCG (IU/l)	<10 ³	10 ³ to <10 ⁴	10 ⁴ to <10 ⁵	≥10 ⁵
Largest tumour size, including uterus (cm)	<3	3 to <5	≥5	–
Size of metastases	Lung	Spleen, kidney	Gastrointestinal	Liver, brain
Number of metastases	–	1–4	5–8	>8
Previous failed chemotherapy	–	–	Single drug	Two or more drugs

The cure rate for women with a score of 6 or less is almost 100%, while the rate for women with a score of 7 or greater is 94%. Rarely, women with multi-relapsed disease will require high-dose chemotherapy with stem cell recovery [6,55].	Evidence level 2+
PSTT and ETT are the rarest forms of GTN comprising about 0.2% of all GTD. They tend to produce less hCG, are confined to the uterus for longer, more often involve lymphatics and are more chemoresistant than other forms of GTN. For these reasons, they are not managed according to their FIGO score. Evidence shows that the most important prognostic factor for adverse outcome is the interval to presentation from the last known and presumed causative pregnancy. An interval of more than 48 months previously has been associated with a 100% death rate regardless of stage and despite initial favourable responses to treatments. In contrast, women presenting within 48 months are nearly all long-term survivors. A more recent series where more intensive treatments were given to PSTT/ETT patients with a long interval from their causative pregnancy reported improved survival, but still over 50% died in this group. Stage IV disease has also now emerged as an independent poor prognostic factor [55]. Surgery plays a very important role in the management of PSTT and ETT, which is tailored around stage and risk factors. Thus, for women with stage I disease, hysterectomy is the mainstay of management and intensive platinum-based combination agent chemotherapy is only required if the interval is more than 48 months. Rarely, women with multi-relapsed disease will require high-dose chemotherapy with stem cell recovery, or treatment with immunotherapy which has been approved by NHS England for GTN cases in this situation [54,55,60].	Evidence level 2+

МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

18. What is the recommended interval between a complete or partial molar pregnancy and trying to conceive in the future, what is the monitoring of women following a successful pregnancy after a previous molar pregnancy and what is the outcome of subsequent pregnancies?

Women are advised not to conceive until their follow-up is complete.	C
Women who undergo chemotherapy are advised not to conceive for 1 year after completion of treatment, as a precautionary measure.	C
Women who have a pregnancy following a previous molar pregnancy, which has not required treatment for GTN, do not need to send a post-pregnancy hCG sample. Histological examination of placental tissue from any normal pregnancy, after a molar pregnancy, is not indicated.	D
The risk of a further molar pregnancy is low (approximately 1%) and is associated more with complete than partial molar pregnancy [61]. Women who become pregnant following a molar pregnancy are not at increased risk of maternal complications. However, women exposed to a molar pregnancy prior to the index birth were at an almost 25% increased risk of preterm birth (OR 1.23, 95% CI 1.06–1.43), whereas women with at least one birth between the molar pregnancy and the index birth were at an increased risk of a large-for-gestational-age birth and stillbirth (OR 1.35, 95% CI 1.10–1.67 and OR 1.81, 95% CI 1.11–2.96, respectively) [62].	Evidence level 2+
In a study of 230 women who conceived within 12 months of completing chemotherapy, there was an increased risk of miscarriage and higher rate of abortion in women who received multi-agent chemotherapy compared with women who received single-agent chemotherapy. The increased rate of abortion may, in part, reflect an increase in concern relating to teratogenicity after receiving multi-agent chemotherapy. The rate of congenital abnormality was low (1.8%), irrespective of the type of chemotherapy used [63]. The rate of stillbirth was elevated compared with the normal population (18.6 in 1000 births) [64]. However, in another UK study of 241 treated patients who had a pregnancy within 12 months of chemotherapy, there was no significant increased risk of miscarriage, ectopic pregnancy, second molar pregnancy or stillbirth compared to the general UK population. There was no increase in the risk of relapse in women who conceived early compared to those who conceived after 12 months [65].	Evidence level 2+
A UK national retrospective evaluation has concluded that the 'pick-up' rate for recurrent GTD on routine post-pregnancy screening of previously uncomplicated molar pregnancy is extremely low and may be safely discontinued [57]. However, those that have required chemotherapy for GTN do still need to have hCG levels checked following subsequent pregnancies. Moreover, another UK retrospective evaluation of over 4000 patients treated with chemotherapy for low- or high-risk GTN concluded that hCG follow-up can be safely stopped after 10 years [66].	Evidence level 2+

19. What is the long-term outcome of women treated for GTN?

The outlook for women treated for GTN is generally excellent with an overall cure rate close to 100%.	B
Further pregnancies are achieved in approximately 80% of women following treatment for GTN with either methotrexate alone or multi-agent chemotherapy.	B
There is an increased risk of premature menopause for women treated with combination agent chemotherapy. Women, especially those approaching the age of 40 years, should be warned of the potential negative impact on fertility, particularly when treated with high-dose chemotherapy.	B
Although it is common for periods to stop during treatment, they nearly always restart within a few weeks to months after completing chemotherapy. Indeed, the chances of having a pregnancy appear to be equally good, at around 83%, after either methotrexate alone or multi-agent chemotherapy, such as EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine [oncovin]). However, menopause can occur earlier than expected for women treated with combination agent chemotherapy; 13% will have had premature menopause by the age of 40 years and 36% by the age of 45 years [67]. Therefore, women approaching 40 years of age should be counselled regarding the possible negative impact on fertility. Moreover, women who receive high-dose chemotherapy are unlikely to regain ovarian function. Those seeking a fertility review after chemotherapy for GTN should be advised that the antimullerian hormone test can give misleading low results that do not reflect the true ability to conceive.	Evidence level 3
The potential risk of second cancers induced by chemotherapeutic drugs is very low. The largest GTN study to date, with over 30 000 patient-years of follow-up, reported no overall increased risk of second cancers for women treated with methotrexate alone or EMA/CO [67].	Evidence level 2+

20. What is safe contraception following treatment of GTD and when should it be commenced?

It is important that women who have had a removal of a molar pregnancy are advised not to become pregnant until they have completed their hCG follow-up.	D
Advice on contraception after a molar pregnancy can be found in the Faculty of Sexual and Reproductive Health (FSRH) Guideline Executive Summary Contraception After Pregnancy.	D
Elevated hCG during the follow-up period may indicate recurrence. Pregnancy is best avoided during the follow-up period until the success of treatment has been established.	Evidence level 3
Please refer to the FSRH Guideline Contraception After Pregnancy for information on contraception after a molar pregnancy [68].	Evidence level 4

21. Is the use of exogenous estrogens and other fertility drugs safe for women undergoing assisted reproductive treatment after a molar pregnancy?

The use of exogenous estrogens and other fertility drugs may be used once hCG levels have returned to normal.	✓
There appears to be no evidence of risk that the use of exogenous estrogens and other fertility drugs affects the outcome of GTN.	Evidence level 4

22. Is hormone replacement therapy safe for women to use after GTD?

Hormone replacement therapy may be used once hCG levels have returned to normal.	✓
There appears to be no evidence that the use of hormone replacement therapy affects the outcome of GTN.	Evidence level 4

23. Impact of diagnosis on women and their families

GTD centres now provide individualised support to women and their families throughout their GTD journey, through dedicated GTD nurse specialists and advisors, who can be accessed either through attending a GTD centre or via phone, or both. Online support groups are available (molarpregnancy.co.uk) alongside regular drop-in support groups at Charing Cross Hospital, London and Weston Park Hospital, Sheffield. Further information is available from each centre.	✓
Evidence suggests GTD can be an isolating and frightening experience where women are affected physically, emotionally and socially by their experience [69]. A systematic review of patient-reported outcomes found GTD had a negative effect on short-term health-related quality of life, including clinically significant levels of anxiety, depression, sexual dysfunction and fertility-related distress relating to the condition [69]. For long-term survivors of GTD, quality of life was at or above population norms.	Evidence level 3

24. GTD treatment centres (UK)

The following treatment centres are recommended:
 Trophoblastic Tumour Screening and Treatment Centre
 Department of Medical Oncology
 Charing Cross Hospital
 Fulham Palace Road
 London W6 8RF
 Tel: +44 (20) 8846 1409
 Fax: +44 (20) 8748 5665
 Website: hmole-chorio.org.uk

Sheffield Trophoblastic Disease Centre
 Weston Park Hospital
 Whitham Road
 Sheffield S10 2SJ
 Tel: +44 (0) 114 226 5205
 Fax: +44 (0) 114 226 5511
 Website: stdc.group.shef.ac.uk
 Hydatidiform Mole Follow-up (Scotland)
 Department of Obstetrics and Gynaecology
 Ninewells Hospital
 Dundee DD1 9SY
 Tel: +44 (0) 1382 632748
 Fax: +44 (0) 1382 632096
 Website: www.nsd.scot.nhs.uk/services/specserv/hyd mole

25. Recommendations for future research

- Investigations to identify role of tumour vascularity, Doppler ultrasound pulsatility index and the biology and molecular mechanisms in predicting which molar pregnancies will resolve spontaneously, persist as GTN or transform into choriocarcinoma, PSTT or ETT.

- Evaluation of the use of ultrasound at the time of uterine removal for molar pregnancies in the reduction of persistent gynaecological symptoms, second removal for persistent gynaecological symptoms and the need for chemotherapy.

- The aetiology of atypical PSN, do all PSNs progress to atypical PSNs?

- Research in refining the FIGO scoring system to predict resistance to single-agent chemotherapy. Currently, 70% of women with a low-risk mole that scores 5 or 6 can expect to end up needing multi-agent chemotherapy to eliminate their disease.

- Evaluation of checkpoint immunotherapies, such as pembrolizumab, in the management of multire-lapsed disease [27].

- Improved understanding of the impact of GTD on women, their partners and families, and how they may suffer. Problems identified include psychosexual issues and increased anxiety and further work is required to better understand how we can help women to overcome these by developing and utilising patient-reported outcomes [69].

26. Auditable topics

- Proportion of women with GTN registered with the relevant screening centre (100%), including: complete molar pregnancy/partial molar pregnancy;

- twin pregnancy with complete or partial molar pregnancy;

- limited macroscopic or microscopic molar change suggesting possible complete or partial molar pregnancy/choriocarcinoma;

- PSTT or ETT;

- atypical PSNs.

- Proportion of women with a histological diagnosis of complete molar pregnancy who have an ultrasound diagnosis of molar pregnancy prior to uterine removal.

- Proportion of women who undergo medical management for removal of pregnancy tissue with an ultrasound diagnosis of complete molar pregnancy.

27. Useful links and support groups

- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Gestational trophoblastic disease. Information for you. London: RCOG; 2011.

- Molar Pregnancy – Support & Information [<http://www.molarpregnancy.co.uk>].

- Charing Cross Gestational Trophoblast Disease Service [www.hmole-chorio.org.uk/].

- The Sheffield Trophoblastic Disease Centre [<http://stdc.group.shef.ac.uk/>].

- Tommy's – Molar pregnancy stories [<https://www.tommys.org/pregnancy-information/pregnancy-complications/pregnancy-loss/molar-pregnancy/molar-pregnancy-stories>].

- Miscarriage Association [www.miscarriageassociation.org.uk/information/molar-pregnancy/].

Disclosures of interest

JT has declared no conflicts of interest. BWH has declared no conflicts of interest. MS has declared no conflicts of interest. Full disclosures of interest for the developers, Guidelines Committee and peer reviewers are available to view online as supporting information.

Funding

All those involved in the development of the Green-top Guidelines, including the Guidelines Committee, Guidelines Committee co-chairs, guideline developers, peer reviewers and other reviewers, are unpaid volunteers and receive no direct funding for their involvement in producing the guideline. The only exception to this are the Guidelines Committee members who receive reimbursement for the expenses for attending the Guidelines Committee meetings for standard RCOG activities; this is standard as per RCOG rules.

REFERENCES

1. Tham BW, Everard JE, Tidy JA, Drew D, Hancock BW. Gestational trophoblastic disease in the Asian population of Northern England and North Wales. *BJOG* 2003;110:555–9.
2. Savage PM, Sita-Lumsden A, Dickson S, Iyer R, Everard J, Coleman R, et al. The relationship of maternal age to molar pregnancy incidence, risks for chemotherapy and subsequent pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol* 2013;33:406–11.
3. Gockley AA, Melamed A, Joseph NT, Clapp M, Sun SY, Goldstein DP, et al. The effect of adolescence and advanced maternal age on the incidence of complete and partial molar pregnancy. *Gynecol Oncol* 2016;140:470–3.
4. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010;376:717–29.
5. Taylor F, Grew T, Everard J, Ellis L, Winter MC, Tidy J, et al. The outcome of patients with low risk gestational trophoblastic disease treated with single agent intramuscular methotrexate and oral folinic acid. *Eur J Cancer* 2013;49:3184–90.
6. Agarwal R, Alifrangis C, Everard J, Savage PM, Short D, Tidy J, et al. Management and survival of patients with FIGO high-risk gestational trophoblastic neoplasia: the U.K. experience, 1995–2010. *J Repro Med* 2014;59:7–12.
7. Killick S, Cook J, Gillett S, Ellis L, Tidy J, Hancock BW. Initial presenting features in gestational trophoblastic neoplasia: does a decade make a difference? *J Reprod Med* 2012;57:279–82.
8. Soto-Wright V, Berstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995;86:775–9.
9. Sun SY, Melamed A, Goldstein DP, Bernstein MR, Horowitz NS, Moron AF, et al. Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblast Disease Center over the past three decades: does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol Oncol* 2015;138:46–9.
10. Sebire NJ, Rees H, Paradinis F, Seckl M, Newlands E. The diagnostic implications of routine ultrasound examination in histologically confirmed early molar pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:662–5.
11. Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:56–60.
12. Johns J, Greenwold N, Buckley S, Jauniaux E. A prospective study of ultrasound screening for molar pregnancies in missed miscarriages. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:493–7.
13. Tasci Y, Dilbaz S, Secilmis O, Dilbaz B, Ozfuttu A, Haberal A. Routine histopathologic analysis of product of conception following first-trimester spontaneous miscarriages. *J Obstet Gynaecol Res* 2005;31:579–82.
14. Savage JL, Maturen KE, Mowers EL, Pasque KB, Wasnik AP, Dalton VK, et al. Sonographic diagnosis of partial versus complete molar pregnancy: a reappraisal. *J Clin Ultrasound* 2017;45:72–8.
15. Jauniaux E, Memtsa M, Johns J, Ross JA, Jurkovic D. New insights in the pathophysiology of complete hydatidiform mole. *Placenta* 2018;62:28–33.
16. Kirk E, Papageorghiou AT, Condous G, Bottomley C, Bourne T. The accuracy of first trimester ultrasound in the diagnosis of hydatidiform mole. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:70–5.
17. Fine C, Bundy AL, Berkowitz RS, Boswell SB, Berezin AF, Doubilet PM. Sonographic diagnosis of partial hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1989;73:414–8.
18. Benson CB, Genest DR, Bernstein MR, Soto-Wright V, Goldstein DP, Berkowitz RS. Sonographic appearance of first trimester complete hydatidiform moles. *J Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:188–91.
19. Ross JA, Unipan A, Clarke J, Magee C, Johns J. Ultrasound diagnosis of molar pregnancy. *Ultrasound* 2018;26:153–9.
20. Walkington L, Webster J, Hancock BW, Everard J, Coleman RE. Hyperthyroidism and human chorionic gonadotrophin production in gestational trophoblastic disease. *Br J Cancer* 2011;104:1665–9.
21. Driver E, May T, Vargas R, Bernstein M, Goldstein D, Berkowitz R. Changes in clinical presentation of postterm choriocarcinoma at the New England Trophoblast Center in recent years. *Gynecol Oncol* 2013;130:483–6.
22. Wells M. The pathology of gestational trophoblastic disease: recent advances. *Pathology* 2007;39:88–96.
23. Sebire NJ, Kaur B, Wells M. Pathology. In: Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS, editors. *Gestational Trophoblastic Disease*. 4th edn. International Society for the Study of Trophoblastic Diseases; 2015 [<https://isstd.org/uploadedfiles/chapter-4-pathology.pdf>]. Accessed 05 Aug 2020.
24. Stone M, Bagshawe KD. An analysis of the influences of maternal age, gestational age, contraceptive method, and the mode of primary treatment of patients with hydatidiform moles on the incidence of subsequent chemotherapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1979;86:782–92.
25. Tidy JA, Gillespie AM, Bright N, Radstone CR, Coleman RE, Hancock BW. Gestational trophoblastic disease: a study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2000;78:309–12.
26. Attwood HD, Park WW. Embolism to the lungs by trophoblast. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1961;68:611–7.
27. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *FIGO Cancer Report* 2018. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143 (Suppl 2):79–85.
28. Seckl MJ, Gillmore R, Foskett MA, Sebire NJ, Rees H, Newlands ES. Routine terminations of pregnancies—should we screen for gestational trophoblastic neoplasia? *Lancet* 2004;364:705–7.
29. Benachi A, Garritsen HS, Howard CM, Bennett P, Fisk NM. Lack of expression of Rh-D in human trophoblast cell. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:294–9.
30. Flam F, Lundström V, Pettersson F. Medical induction prior to surgical evacuation of hydatidiform mole: is there a greater risk of persistent trophoblastic disease? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;42:57–60.
31. Pezeshki M, Hancock BW, Silcocks P, Everard JE, Coleman J, Gillespie AM, et al. The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 2004;95:423–9.
32. Savage P, Short D, Fuller S, Seckl MJ. Review of the role of second uterine evacuation in the management of molar pregnancy. *Gynecol Oncol* 2005;99:251–2.
33. Van Trommel NE, Massuger LF, Verheijen RH, Sweep FC, Thomas CM. The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey. *Gynecol Oncol* 2005;99:6–13.
34. Osborne RJ, Filiaci VL, Schink JC, Mannel RS, Behbakht K, Hoffman JS, et al. Second curettage for low-risk nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol* 2016;128:535–42.
35. Cole LA. Familial HCG syndrome. *J Reprod Immunol* 2012;93:52–7.
36. Angelopoulos G, Palmer JE, Hancock BW, Tidy JA. Healthy women with persistently elevated hCG levels: a case series of fourteen women. *J Reprod Med* 2012;57:249–53.

МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

37. Stenman UH, Alfthan H, Hotakainen K. Human chorionic gonadotropin in cancer. *Clin Biochem* 2004;37:549–61.
38. Sturgeon CM, Viljoen A. Analytical error and interference in immunoassay: minimizing risk. *Ann Clin Biochem* 2011;48:418–32.
39. Harvey RA. Measurement of Human Chorionic Gonadotrophin (hCG) in the Management of Trophoblastic Disease. In: Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS, editors. *Gestational Trophoblastic Disease*. 4th edn. International Society for the Study of Trophoblastic Diseases; 2015 [https://isstd.org/uploadedfiles/chapter-5-hcg.pdf]. Accessed 05 Aug 2020.
40. Tidy JA, Rustin GJS, Newlands ES, Foskett M, Fuller S, Short D, et al. Presentation and management of women with choriocarcinoma after nonmolar pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:715–9.
41. Macdonald MC, Ram R, Tidy JA, Hancock BW. Choriocarcinoma after a nonterm pregnancy. *J Repro Med* 2010;55:213–8.
42. Alazzam M, Young T, Coleman R, Hancock B, Drew D, Wilson P, et al. Predicting gestational trophoblastic neoplasia (GTN): is urine hCG the answer? *Gynecol Oncol* 2011;122:595–9.
43. Sebire NJ, Foskett M, Short D, Savage P, Stewart W, Thomson M, et al. Shortened duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following complete or partial hydatidiform mole: evidence for revised protocol of a UK regional trophoblastic disease unit. *BJOG* 2007;114:760–2.
44. Coyle C, Short D, Jackson L, Sebire NJ, Kaur B, Harvey R, et al. What is the optimal duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following evacuation of a molar pregnancy? A retrospective analysis on over 20,000 consecutive patients. *Gynecol Oncol* 2018;148:254–7.
45. Bower M, Newlands ES, Holden L, Short D, Brock C, Rustin GJ, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumours: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 1997;15:2636–43.
46. Nugent D, Hassadia A, Everard J, Hancock BW, Tidy JA. Postpartum choriocarcinoma presentation, management and survival. *J Reprod Med* 2006;51:819–24.
47. Powles T, Young A, Sanitt A, Stebbing J, Short D, Bower M, et al. The significance of the time interval between antecedent pregnancy and diagnosis of high-risk gestational trophoblastic tumours. *Br J Cancer* 2006;95:1145–7.
48. Ma Y, Xiang Y, Wan XR, Chen Y, Feng FZ, Lei CZ, et al. The prognostic analysis of 123 postpartum choriocarcinoma cases. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:1097–101.
49. Hassadia A, Kew FM, Tidy JA, Wells M, Hancock BW. Ectopic gestational trophoblastic disease: a case series review. *J Reprod Med* 2012;57:297–300.
50. Burton JL, Lidbury EA, Gillespie AM, Tidy JA, Smith O, Lawry J, et al. Over-diagnosis of hydatidiform mole in early tubal ectopic pregnancy. *Histopathology* 2001;38:409–17.
51. Sebire NJ, Lindsay I, Fisher RA, Savage P, Seckl MJ. Overdiagnosis of complete and partial hydatidiform mole in tubal ectopic pregnancies. *Int J Gynecol Pathol* 2005;24:260–4.
52. Sebire NJ, Foskett M, Paradinas FJ, Fisher RA, Francis RJ, Short D, et al. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet* 2002;359:2165–6.
53. Russell JC, Niemann I, Sebire NJ, Kaur B, Fisher RA, Short D, et al. Outcomes in Twin Pregnancies with Complete Hydatidiform Mole and Normal Co-Twin: A Retrospective National Cohort Study in 153 New Cases. 20th Biennial World Congress on Gestational Trophoblastic Diseases, 20–23 October 2019, Toronto, Canada.
54. Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, Hancock B, Savage PM, Sebire NJ, et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *Lancet* 2009;374:48–55.
55. Frijstein MM, Lok CAR, Short D, Singh K, Fisher RA, Hancock BW, et al. The results of treatment with high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell support for gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Cancer* 2019;109:162–71.
56. Kaur B, Short D, Fisher RA, Savage PM, Seckl MJ, Sebire NJ. Atypical placental site nodule (APSN) and association with malignant gestational trophoblastic disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2015;34:152–8.
57. Pisal N, Tidy J, Hancock B. Gestational trophoblastic disease: is intensive follow up essential in all women? *BJOG* 2004;111:1449–51.
58. Earp KE, Hancock BW, Short D, Harvey RA, Fisher RA, Drew D, et al. Do we need post-pregnancy screening with human chorionic gonadotrophin after previous hydatidiform mole to identify patients with recurrent gestational disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;234:117–9.
59. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynecol Obstet* 2000;77:285–7.
60. Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, Short D, Joneborg U, Carlson JW, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet* 2017;390:2343–5.
61. Eagles N, Sebire NJ, Short D, Savage PM, Seckl MJ, Fisher RA. Risk of recurrent molar pregnancies following complete and partial hydatidiform moles. *Hum Reprod* 2016;31:1379.
62. Joneborg U, Eloranta S, Johansson ALV, Marions L, Weibull CE, Lambe M. Hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:681.
63. Blagden SP, Foskett MA, Fisher RA, Short D, Fuller S, Newlands ES, et al. The effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and foetal outcome in women treated for gestational trophoblastic tumours. *Br J Cancer* 2002;86:26–30.
64. Woolas RP, Bower M, Newlands ES, Seckl M, Short D, Holden L. Influence of chemotherapy for gestational trophoblastic disease on subsequent pregnancy outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105: 1032–5.
65. Williams J, Short D, Dayal L, Strickland S, Harvey R, Tin T, et al. Effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and foetal outcome in women treated for gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2014;59:248–54.
66. Balachandran K, Salawu A, Ghorani E, Kaur B, Sebire NJ, Short D, et al. When to stop human chorionic gonadotrophin (hCG) surveillance after treatment with chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia (GTN): a national analysis on over 4,000 patients. *Gynecol Oncol* 2019;155:8–12.
67. Savage P, Cooke R, O’Nions J, Krell J, Kwan A, Camarata M, et al. Effects of single-agent and combination chemotherapy for gestational trophoblastic tumours on risks of second malignancy and early menopause. *J Clin Oncol* 2014;33:472–8.
68. The Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. *Contraception After Pregnancy*. FSRH Guideline Executive Summary. London: FSRH; 2017.
69. Ireson J, Jones G, Winter MC, Radley SC, Hancock BW, Tidy JA. Systematic review of health-related quality of life and patient-reported outcome measures in gestational trophoblastic disease: a parallel synthesis approach. *Lancet Oncol* 2018;19:e56–64.

Appendix 1
Explanation of guidelines and evidence levels

Clinical guidelines are: 'systematically developed statements which assist clinicians and patients in making decisions about appropriate treatment for specific conditions'. Each guideline is systematically developed using a standardised methodology. Exact details of this process can be found in Clinical Governance Advice No. 1 Development of RCOG Green-top Guidelines (available on the RCOG website at <http://www.rcog.org.uk/green-top-development>). These recommendations are not intended to dictate an exclusive course of management or treatment. They must be evaluated with reference to individual patient needs, resources and limitations unique to the institution and variations in local populations. It is hoped that this process of local ownership will help to incorporate these guidelines into routine practice. Attention is drawn to areas of clinical uncertainty where further research may be indicated.

The evidence used in this guideline was graded using the scheme below and the recommendations formulated in a similar fashion with a standardised grading scheme.

Classification of evidence levels		Grades of recommendation	
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs) or RCTs with a very low risk of bias	A	At least one meta-analysis, systematic reviews or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or a systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a low risk of bias		
1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a high risk of bias	B	A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies or high-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal	C	A body of evidence including studies rated as 2+ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal	D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal	✓	Good Practice Points Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group
3	Non-analytical studies, e.g. case reports, case series		
4	Expert opinion		

МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

This guideline was produced on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists by: Professor J Tidy FRCOG, Sheffield; Professor M Seckl, Imperial College London; Professor BW Hancock FRCP, University of Sheffield and peer-reviewed by:

Dr RS Berkowitz MD, Boston, MA, USA; British Society of Urogynaecology; Dr PFW Chien FRCOG, Dundee; Mrs A Diyaf MRCOG, Bridgend; Mr D Fraser FRCOG, Norwich; Ms A Gorry MRCOG, London; Dr M Gupta MBBS, MRCOG, Leicester; Professor P Martin-Hirsch, Lancashire Teaching Hospitals; Miscarriage Association; UK National Screening Committee; Dr JA Ross FRCOG, London; Professor NJ Sebire FRCOG, London; Dr E Toeima, MRCOG, London; and Dr NE van Trommel MD, PhD, Amsterdam.

Committee lead reviewers were: Dr A El-Ghobashy MRCOG, Wolverhampton; Dr R Davies, Thames Valley; and Dr S Hussain, Guildford.

All RCOG guidance developers are asked to declare any conflicts of interest. A statement summarising any conflicts of interest for this guideline is available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-researchservices/guidelines/gtg38/>.

The final version is the responsibility of the Guidelines Committee of the RCOG.

DISCLAIMER

The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists produces guidelines as an educational aid to good clinical practice. They present recognised methods and techniques of clinical practice, based on published evidence, for consideration by obstetricians and gynaecologists and other relevant health professionals. The ultimate judgement regarding a particular clinical procedure or treatment plan must be made by the doctor or other attendant in the light of clinical data presented by the patient and the diagnostic and treatment options available.

This means that RCOG Guidelines are unlike protocols or guidelines issued by employers, as they are not intended to be prescriptive directions defining a single course of management. Departure from the local prescriptive protocols or guidelines should be fully documented in the patient's case notes at the time the relevant decision is taken.

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), завіреною 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 виконувалося 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. Sity: Publisher: 256.

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. Sity: 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.

Редаколегія

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.