

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

# ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

3(131)/2023

Передплатний індекс 09850

---

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



КИЇВ 2023

ГРУПА КОМПАНІЙ  
**«МедЕксперт»**  
медичні видання,  
конференції і семінари,  
маркетингові дослідження  
[med-expert.com.ua](http://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@medexpert.com.ua](mailto:pediatr@medexpert.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.

**«Український  
журнал  
Перинатологія  
і педіатрія»**



**«Український  
журнал  
Здоров'я  
жінки»**



**«Сучасна педіатрія.  
Україна»**



**«Хірургія  
дитячого віку.  
Україна»**



**Всі журнали включені у Перелік наукових фахових видань України (категорії А та Б), 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.

# MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

## Scientific and Practical Journal

### Emeritus Editor

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

### Editor-in-Chief

**Chernyshova L.I.**, Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine  
**Valiulis A.**, Professor, CEO of Clinic of Asthma, Allergy and Chronic Lung Diseases, CEO of EduCom (postgraduate education), Executive Committee member & Treasurer of European Academy of Paediatrics (EAP/UEMS SP), Vilnius, Lithuania

### Deputies Editor-in-Chief

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

**Moiseenko R.O.**, Doctor of Medical Science, Professor, Deputy Rector of the Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Chief Scientific Adviser

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

### Scientific Editor

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

**Project Director** D.O. Bakhtiyarova

**Executive Editor** I.O. Sheiko

**Layout and design** V.S. Scherbatykh

## EDITORIAL BOARD

Abaturov A.E. (Dnipro, Ukraine)

Aryayev M.L. (Odesa, Ukraine)

Banadyga N.V. (Ternopil, Ukraine)

Beketova G.V. (Kyiv, Ukraine)

Bogmat L.F. (Kharkiv, Ukraine)

Vaideliene L. (Kauno, Lithuania)

Veres Gabor (Budapest, Hungary)

Volokha A.P. (Kyiv, Ukraine)

Gorovenko N.G. (Kyiv, Ukraine)

Hubertus von Voss (Munich, Germany)

Dudnik V.M. (Vinnytsia, Ukraine)

Yemets I.M. (Kyiv, Ukraine)

Zaychenko A.V. (Kyiv, Ukraine)

Zvolinska D. (Wroclaw, Poland)

Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)

Yspaeva Zh.B. (Almaty, Kazakhstan)

Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)

Kosakovskiy A.L. (Kyiv, Ukraine)

Kramarev S.A. (Kyiv, Ukraine)

Curteanu A.M. (Chisinau, Moldova)

Labbe A. (Clermont—Ferrand, France)

Livi P. (Florence, Italy)

Linne T. (Stockholm, Sweden)

Mazur A. (Warsaw, Poland)

Marushko Yu.V. (Kyiv, Ukraine)

Nakonechna A. (Liverpool, Great Britain)

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

Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)

Okhotnikova E.N. (Kyiv, Ukraine)

Pagava K.I. (Tbilisi, Georgia)

Pilosoff V. (Sofia, Bulgaria)

Pochinok T.V. (Kyiv, Ukraine)

Prodanchuk M.G. (Kyiv, Ukraine)

Puzievicz—Zmonarska A. (Wroclaw, Poland)

Rosenthal M. (London, Great Britain)

Simanis R. (Riga, Latvia)

Slabkiy G.A. (Uzhhorod, Ukraine)

Smiyan A.I. (Sumy, Ukraine)

Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)

Urbonas V. (Vilnius, Lithuania)

Usonis V. (Vilnius, Lithuania)

Hadjipanayis A. (Nicosia, Cyprus)

Husain S. (London, Great Britain)

Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)

Shadrin O.G. (Kyiv, Ukraine)

Soder O. (Stockholm, Sweden)

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

### PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

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

Publishing frequency – 8 Times/Year

By the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 1166 from December 23, 2022, the journal «Modern Pediatrics. Ukraine» is included in the List of specialized scientific editions of Ukraine in the field of medical sciences, **category A**.

Recommended by the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Protocol No. 04 from 12.04.2023

Passed for printing 25.04.2023

### Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT,

«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE»

p/b 80, Kyiv, Ukraine, 04211

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

E mail: [pediatr@med-expert.com.ua](mailto:pediatr@med-expert.com.ua)

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

Format 60x90/8. Offset paper.

Conventional printed sheet. 13.95.

Total circulation is 8,000 copies.

Ord. 27.04/01 from 27.04.2023

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

printing house, Prichalnaya Str. 5,

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

Certificate A00No.777897 from 06.07.2009

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

© Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2023

© Bakhtiyarova D.O., 2023

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

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

# СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

## Науково-практичний педіатричний журнал

### Шеф-редактор

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

### Головний редактор

**Чернишова Л.Л.**, доктор мед. наук, професор, НУОЗ України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

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

### Заступники головного редактора

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

**Моїсеєнко Р.О.**, доктор медичних наук, професор, проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи НУОЗ України імені П.Л. Шупика, м. Київ

### Головний науковий консультант

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

### Науковий редактор

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

Директор проекту Д.О. Бахтіярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Шербатих

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Абатуров О.С. (Дніпро, Україна)  
Аряев М.Л. (Одеса, Україна)  
Баннадига Н.В. (Тернопіль, Україна)  
Бекетова Г.В. (Київ, Україна)  
Богмат Л.Ф. (Харків, Україна)  
Вайлделієне Л. (Каунас, Литва)  
Вереш Габор (Будапешт, Угорщина)  
Волоха А.П. (Київ, Україна)  
Горovenko Н.Г. (Київ, Україна)  
Губертус фон Фосс (Мюнхен, Німеччина)  
Дуднік В.М. (Вінниця, Україна)  
Ємець І.М. (Київ, Україна)  
Зайченко Г.В. (Київ, Україна)  
Зволінська Д. (Вроцлав, Польща)  
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)  
Іспаева Ж.Б. (Алмати, Казахстан)

Квашніна Л.В. (Київ, Україна)  
Косаківський А.Л. (Київ, Україна)  
Крамарьов С.О. (Київ, Україна)  
Куртяну А.М. (Кишинів, Молдова)  
Лаббе Андре (Клермонт-Ферранд, Франція)  
Ліві П. (Флоренція, Італія)  
Лінне Т. (Стокгольм, Швеція)  
Мазур А. (Варшава, Польща)  
Марушко Ю.В. (Київ, Україна)  
Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)  
Няньковський С.Л. (Львів, Україна)  
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)  
Охотнікова О.М. (Київ, Україна)  
Пагава К.І. (Тбілісі, Грузія)  
Пилософф В. (Софія, Болгарія)  
Починок Т.В. (Київ, Україна)

Проданчук М.Г. (Київ, Україна)  
Пузіевич-Змонарська А. (Вроцлав, Польща)  
Розенталь М. (Лондон, Велика Британія)  
Сіманіс Р. (Рига, Латвія)  
Слабкий Г.О. (Ужгород, Україна)  
Сміян А.І. (Суми, Україна)  
Уманець Т.Р. (Київ, Україна)  
Урбонас В. (Вільнюс, Литва)  
Усоніс В. (Вільнюс, Литва)  
Хаджипанаїс А. (Нікосія, Кіпр)  
Хусаїн Ш. (Лондон, Велика Британія)  
Чернишов В.П. (Київ, Україна)  
Шадрін О.Г. (Київ, Україна)  
Шедер О. (Стокгольм, Швеція)  
Шунько Є.Є. (Київ, Україна)

### ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

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

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

Видається з грудня 2003 р.

Періодичність виходу — 8 разів на рік

Наказом МОН України від 23.12.2022 № 1166 журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включено до категорії А

Переліку спеціалізованих наукових видань України в галузі медичних наук. У виданні можуть бути опубліковані основні результати дисертаційних робіт

**Затверджено** вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика 12.04.2023, протокол №04  
Підписано до друку 25.04.2023

Адреса для листування:  
ТОВ «Група компаній Мед Експерт»,  
«Сучасна педіатрія. Україна»  
а/с 80, м.Київ-211, Україна, 04211,  
Тел./факс: +38 044 498-08-80  
E-mail: [peditr@med-expert.com.ua](mailto:peditr@med-expert.com.ua)  
<http://med-expert.com.ua/>

Формат 60x90/8. Папір офсетний.  
Ум. др. арк. 17. Уч.-вид. арк. 13,95.  
Загальний наклад 8 000 прим.  
Зам. 27.04/01 від 27.04.2023  
Надруковано з готових фотоформ у типографії  
«Аврора-прінт», м. Київ, вул. Причальна, 5,  
тел. (044) 550-52-44  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:

A00 № 777897 від 06.07.2009 р.  
Всі статті рецензовані. Повний або частковий передрук та тиражування у будь-який спосіб матеріалів, опублікованих в цьому виданні, допускається тільки за письмового дозволу редакції.  
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

© Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 2023

© Бахтіярова Д.О., 2023

Журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включено до наукометричних, реферативних та пошукових баз даних: Scopus, DOAJ, Hinari, BASE, WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, Sherpa Romeo, InfoBase Index, «Бібліометрика української науки», «Наукова періодика України» (Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського), «Джерело».

**Увага! Передплатити журнал «Сучасна педіатрія. Україна»**

**Ви можете у всіх відділеннях зв'язку України.**

**Передплатний індекс 09850**

**Київ 2023**

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

SHUPYK NATIONAL  
HEALTHCARE UNIVERSITY  
OF UKRAINE

**СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ.  
УКРАЇНА**

Науковопрактичний педіатричний журнал

**MODERN PEDIATRICS.  
UKRAINE**

Scientific and Practical Journal

3(131)/2023

**ЗМІСТ**

**CONTENT**

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**ORIGINAL ARTICLES**

*Свистільник В.О., Савінова К.Б.,  
Крилова В.Ю., Гричина Л.М.*

**Особливості маніфестації  
неврологічних симптомів  
гострих полінейропатій та їх  
диференційна діагностика  
у дітей при коронавірусній  
хворобі (COVID-19)**

**6** *Svystilnyk V.O., Savinova K.B.,  
Krylova V.Y., Grychyna L.M.*

**Manifestation peculiarities of the  
neurological symptoms of acute  
polyneuropathies and their  
differential diagnostics  
in children during the period of  
coronavirus disease (COVID-19)**

*Волошин О.М., Марушко Ю.В.,  
Савченко І.І.*

**Бутстреп-аналіз імунного  
статусу в дітей дошкільного  
віку з рекурентними  
респіраторними інфекціями**

**13** *Voloshin O.M., Marushko Yu.V.,  
Savchenko I.I.*

**A bootstrap analysis of immune  
status in preschool children  
suffering from recurrent  
respiratory infections**

*Добрик Д.С., Добрянський Д.О.*  
**Пробіотики, кишкова мікробіота  
та захворювання, пов'язані з  
незрілістю травного каналу,  
у значно недоношених немовлят**

**22** *Dobryk D.S., Dobryansky D.O.*

**Probiotics, gut microbiota,  
and diseases associated with the  
immaturity of the digestive tract  
in very preterm infants**

*Кваченюк Д.А., Большова О.В.*  
**Оцінка ефективності  
комбінованої терапії препаратами  
рекомбінантного гормону росту  
та вітаміну D дітей  
препубертатного віку  
із соматотропною  
недостатністю**

**31** *Kvacheniuk D.A., Bolshova O.V.*  
**Evaluation of the effectiveness  
of combined therapy  
of pre-pubertal children  
with Growth hormone  
deficiency with recombinant  
growth hormone  
and vitamin D drugs**

*Марушко Ю.В., Костинська Н.Г.,  
Гищак Т.В., Дмитришин О.А.*  
**Визначення толерантності  
до фізичного навантаження  
і резервів організму в дітей  
шкільного віку з ожирінням  
та артеріальною гіпертензією**

*Мітюряєва—Корнійко І.О.,  
Кулешов О.В., Півторак К.В.,  
Медражевська Я.А., Фік Л.О.*  
**Відповідь вегетативної нервової  
системи в дітей з пролапсом  
мітрального клапана  
на фізичне навантаження**

## ОГЛЯДИ

*Костюк О.О., Спатц Д.Л., Шунько Є.Є.*  
**Порівняльна характеристика  
різних способів  
збагачення грудного молока  
для дітей, які народилися  
передчасно. Що найкраще?  
(систематичний огляд)**

*Мартинюк В.Ю., Руденко Н.М.,  
Федушка Г.М.*  
**Нейропсихічні розлади  
в дітей з вродженими  
вадами серця**

*Березна Т.Г., Синоверська О.Б.,  
Фоменко Н.М., Вовк З.В.,  
Шатинська Т.В.*  
**Kounis синдром:  
terra incognita**

*Боброва В.І., Кот Л.П., Лугова Л.А.*  
**Дитина-малоїжка на прийомі  
в педіатра**

*Печугіна В.В., Усачова О.В.*  
**Сучасні уявлення про значущість  
забезпечення цинком при  
інфекційній патології в дітей**

**37** *Marushko Yu.V., Hyshchak T.V.,  
Kostynska N.G., Dmytryshyn O.A.*  
**Determination of tolerance  
to physical exertion body  
reserves in school-age  
children with obesity  
and arterial hypertension**

**46** *Mitiuriaieva—Korniiko I.O.,  
Kuleshov O.V., Pivtorak K.V.,  
Medrazhevaska Ya.A., Fik L.O.*  
**Response of autonomic  
nervous system in children  
with mitral valve prolapse  
to physical exercises**

## REVIEWS

**52** *Kostiuk O.O., Spatz D.L., Shunko Ye.Ye.*  
**Comparative characterization  
the fortification  
of different types  
of nutrition for preterm  
and sick infants. What's the best?  
(Systematic review)**

**74** *Martyniuk V.Yu., Rudenko N.M.,  
Fedushka H.M.*  
**Neuropsychiatric disorders  
in children with congenital  
heart defects**

**87** *Berezna T.G., Synoverska O.B.,  
Fomenko N.M., Vovk Z.V.,  
Shatynska T.V.*  
**Kounis syndrome:  
terra incognita**

**93** *Bobrova V.I., Kot L.P., Luhova L.A.*  
**Picky eating children  
at pediatrician's appointment**

**97** *Pechugina V.V., Usachova O.V.*  
**Modern ideas about the  
importance of providing zinc  
in infectious diseases in children**

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

*Synoverska O.B., Alekseyeva Yu.I.,  
Velychko T.M., Vovk Z.V.,  
Fomenko N.M.*

**Case of acute recurrent  
myocardial infarction in a child**

*Шадрін О.Г., Місник В.П.,  
Марушко Т.Л., Мостовенко Р.В.*

**Хвороба Крона в дітей раннього  
віку. Складний шлях до діагнозу**

*Хапченкова Д.С., Дубина С.О.,  
Скоробогач С.С., Гусєв В.М.*

**Труднощі діагностики аномалії  
Кімерлі (власне клінічне  
спостереження)**

*Іванчишин В.В., Кузик А.С.,  
Стадник У.О., Кузик М.А.*

**Профілактика захворювань  
порожнини рота в дітей  
з бульозним епідермолізом:  
опис клінічного випадку  
та огляд стану проблеми**

*Н.М. Фоменко, М.І. Олексин,  
О.Б. Синоверська, Т.Г. Березна,  
Я.Л. Криштафович*

**Випадок мітохондріальної  
епізодичної міопатії (варіант  
без атрофії зорового нерва та  
оборотної лейкоенцефалопатії)  
у Прикарпатті**

## CLINICAL CASE

**104** *Синоверська О.Б., Алексеєва Ю.І.,  
Фоменко Н.М., Вовк З.В.,  
Величко Т.М.*

**Випадок гострого повторного  
інфаркту міокарда в дитини**

**111** *Shadrin O.G., Misnyk V.P.,  
Marushko T.L., Mostovenko R.V.*

**Crohn's disease in young children.  
Difficult path to diagnosis**

**121** *Khapchenkova D.S., Dubyna S.O.,  
Skorobogach S.S., Husiev V.M.*

**Difficulties in diagnosing  
Kimerly's anomaly  
(own clinical observation)**

**126** *Ivanchyshyn V.V., Kuzyk A.S.,  
Stadnyk U.O., Kuzyk M.A.*

**Prevention of oral diseases  
in children with epidermolysis  
bullosa: a case report  
and literature review**

**134** *N.M. Fomenko, M.I. Oleksyn,  
O.B. Synoverska, T.H. Berezna,  
Y.L. Kryshchafovych*

**A case of mitochondrial episodic  
myopathy (variant without  
optic atrophy and reversible  
leukoencephalopathy)  
in the Carpathian region**

УДК 616.833-008.6-079-053.2-06:578.834:616.988.7

**В.О. Свистільник<sup>1</sup>, К.Б. Савінова<sup>2</sup>, В.Ю. Крилова<sup>1</sup>, Л.М. Гричина<sup>3</sup>**

## Особливості маніфестації неврологічних симптомів гострих полінейропатій та їх диференційна діагностика в дітей при коронавірусній хворобі (COVID-19)

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна  
<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ  
<sup>3</sup>КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 3(131): 6-12. doi 10.15574/SP.2023.131.6

**For citation:** Svystilnyk VO, Savinova KB, Krylova VY, Grychyna LM. (2023). Manifestation peculiarities of the neurological symptoms of acute polyneuropathies and their differential diagnostics in children during the period of coronavirus disease (COVID-19). Modern Pediatrics. Ukraine. 3(131): 6-12. doi 10.15574/SP.2023.131.6.

Актуальність проблеми діагностування та лікування полінейропатій у дітей обумовлена різноманітними клінічними проявами цієї патології, що нерідко мають гострий перебіг й можуть призводити до тяжких, життєво небезпечних ускладнень. Синдром П'єна–Барре (СГБ) належить до гострих або підгострих, часто постінфекційних, імуніопосередкованих полінейропатій, що супроводжуються ураженням аксонів нервових стовбурів й периферичних нервів. Питанню оцінки неврологічних симптомів у гострому перебігу СГБ, у тому числі його диференційної діагностики зі скелетно-м'язовими ураженнями при коронавірусній хворобі (COVID-19) у дитячому віці, присвячене це дослідження.

**Мета** — визначити особливості дебюту й охарактеризувати неврологічні симптоми гострих полінейропатій у дітей, зокрема СГБ при COVID-19.

**Матеріали та методи.** Обстежено 10 дітей, у яких підтверджено СГБ. Застосовано клініко-анамнестичний, загальноклінічний, клініко-неврологічний, клініко-інструментальний та клініко-лабораторний методи обстеження.

**Результати.** В 1 обстеженого пацієнта віком 6 років СГБ розвинувся в гострому періоді перебігу COVID-19 й проявився гострим млявим парезом у дистальних, а через 4 доби — вираженою слабкістю м'язів стегон у поєднанні з больовим синдромом у ногах. У 8 обстежених хворих дебют СГБ відбувся протягом 7–21 доби після перенесеної гострої респіраторної вірусної інфекції. Із них 6 дітей перенесли гостру фазу COVID-19 за 14–21 доби до дебюту СГБ, що підтверджено результатами проведеного орофарингеального ПЛР-тесту. Гостра фаза COVID-19 у цих хворих проявлялася лихоманкою до 38,0<sup>o</sup>, агевзією, гіпосмією, що тривала від 3 до 5 діб. Виразений больовий синдром у ногах відмічався в усіх хворих із СГБ. Відсутність підвищеного рівня креатинфосфокінази, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази за даними біохімічного дослідження крові у хворих і відсутність міоглобіну в сечі виключали рабдоміоліз скелетних м'язів. За даними електронейроміографії (ЕНМГ) підтверджено невральний тип ураження в ногах.

**Висновки.** Дебют СГБ в більшості пацієнтів відбувся через 3 тижні після перенесеної гострої фази COVID-19. Больовий синдром і симетричні мляві парези були провідними симптомами перебігу СГБ у дітей. Зниження швидкості проведення збудження по рухових волокнах великогомілкового і малогомілкового нервів, за результатами ЕНМГ, дали змогу підтвердити діагноз СГБ. Диференційна діагностика СГБ зі скелетно-м'язовими ураженнями, зокрема, виключення діагнозу рабдоміолізу при COVID-19 у дітей, дозволило своєчасно призначити адекватну терапію.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, коронавірусна хвороба, гострі полінейропатії, синдром П'єна–Барре.

### Manifestation peculiarities of the neurological symptoms of acute polyneuropathies and their differential diagnostics in children during the period of coronavirus disease (COVID-19)

**V.O. Svystilnyk<sup>1</sup>, K.B. Savinova<sup>2</sup>, V.Y. Krylova<sup>1</sup>, L.M. Grychyna<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

<sup>3</sup>Kyiv City Children Clinical Hospital No. 2, Ukraine

The relevance of the problem of diagnosis and treatment of polyneuropathy in children is due to the diverse clinical manifestations of this pathology, which are often acute and can lead to severe, life-threatening complications. Guillain-Barré syndrome (GBS) refers to acute or subacute, often post-infectious, immune-mediated polyneuropathies accompanied by axonal damage to nerve trunks and peripheral nerves. The present study is devoted to the assessment of neurological symptoms in the acute course of GBS, including its differential diagnosis with musculoskeletal lesions in coronavirus disease (COVID-19) in childhood.

**Purpose** — to determine the features of the debut and characterize the neurological symptoms of acute polyneuropathies in children, including GBS in COVID-19.

**Materials and methods.** We examined 10 children with confirmed GBS. Clinical-anamnestic, general clinical, clinical-neurological, clinical-instrumental and clinical-laboratory methods of examination were used.

**Results.** In 1 of the examined patients aged 6 years, GBS developed in the acute period of COVID-19 and manifested as acute flaccid paresis in the distal, and after 4 days — severe weakness of the thigh muscles in combination with leg pain. In 8 of the examined patients, the debut of GBS occurred within 7–21 days after an acute respiratory viral infection. Of these, 6 children had the acute phase of COVID-19 14–21 days before the onset of GBS, which was confirmed by the results of an oropharyngeal PCR-test. The acute phase of COVID-19 in these patients

was manifested by fever up to 38.0°, ague, hyposmia, lasting from 3 to 5 days. Severe pain in the legs was noted in all patients with GBS. The absence of elevated levels of creatine phosphokinase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase according to biochemical blood tests in patients and the absence of myoglobin in the urine excluded rhabdomyolysis of skeletal muscles. Electroneuromyography (ENMG) confirmed the neural type of lesion in the legs.

**Conclusions.** In most patients, the debut of GBS occurred 3 weeks after the acute phase of COVID-19. Pain syndrome and symmetrical flaccid paresis were the leading symptoms of the course of GBS in children. Reduced excitation conduction velocity along the motor fibres of the tibial and peroneal nerves, according to the results of ENMG, allowed confirming the diagnosis of GBS. Differential diagnosis of GBS with musculoskeletal lesions, in particular, the exclusion of the diagnosis of rhabdomyolysis in COVID-19 in children, allowed for timely prescription of adequate therapy.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus disease, acute polyneuropathy, Guillain-Barré syndrome.

**П**роблема діагностування та лікування полінейропатій у дітей є актуальною у зв'язку з різноманітними клінічними проявами, що нерідко мають гострий перебіг і можуть призводити до тяжких, життєво небезпечних ускладнень. Відповідно до визначення, при полінейропатіях порушуються функції одночасно декількох нервів, що клінічно характеризується появою дистальних і симетричних м'явих парезів [2,3,5,14]. Відомо, що полінейропатії розвиваються внаслідок метаболічного, токсичного, травматичного, запального та інших впливів. Зокрема, полінейропатії, які дебютують у дитячому віці, є часто спадково обумовленими [5,6,8,13], однак їхня маніфестація може бути індукована й запальним процесом. Зокрема, синдром Гійєна-Барре (СГБ) належить до гострих або підгострих, часто постінфекційних, імуноопосередкованих полінейропатій, при яких відбувається багатоголищева демієлінізація, що супроводжується ураженнями аксонів нервових стовбурів і периферичних нервів [4,5,11,12,14]. Частота СГБ становить 0,5–1,5 випадку на 100 000 у популяції дітей віком до 18 років. Роль пускового фактора при СГБ належить вірусам і бактеріям.

Типовими ознаками клінічної симптоматики СГБ є симетричні м'яві парези, зниження сухожилкових і періостальних рефлексів із наступною їх втратою. За літературними даними, у 30% хворих при СГБ розвивається м'явий тетрапарез, у 50% випадків перебігу СГБ у дітей до патологічного процесу залучаються черепно-мозкові нерви [8,10,11]. Однак нейропатичний біль є одним із провідних симптомів у більшості хворих, що призводить до втрати можливості самостійної ходи у дітей як старшого, так і раннього віку. Діагностування гостро виникаючої слабкості м'язів передбачає проведення диференційного діагнозу СГБ з іншими альтернативними діагнозами, зокре-

ма такими, як гострий мієліт, міастенія, міозит, рабдоміоліз, та іншими захворюваннями [7,12]. У літературі наголошено, що СГБ належить до захворювань, при яких ефективність лікування залежить від своєчасно призначеної терапії [8,12]. У зв'язку з цим важливість діагностики СГБ полягає у своєчасності його виявлення. Відомі існуючі клінічні варіанти СГБ, зокрема, у вигляді гострої запальної демієлінізуючої нейропатії (ГЗДН), гострої рухово-сенсорної аксональної нейропатії, гострої рухової аксональної нейропатії та форми синдрому Міллера-Фішера, який характеризується офтальмоплегією, атаксією й арефлексією [8,10–12]. ГЗДН трапляється в 90% випадків полінейропатій у дітей та характеризується розвитком швидких симетричних м'явих парезів і втратою чутливості. На електронеуроміографії (ЕНМГ) – типові зміни щодо гострої запальної демієлінізуючої полінейропатії. Полінейропатія у формі гострої моторної аксональної нейропатії (ГМАН) характеризується дебютом слабкості в кінцівках, без розладів чутливості і найчастіше без залучення до патологічного процесу черепно-мозкових нервів [8,10]. Важливою особливістю перебігу ГМАН є тяжкий перебіг і тривала фаза відновлення в дітей. Електрофізіологічним критерієм для ГМАН є ознаки гострої моторної аксональної нейропатії. Гостра мото-сенсорна аксональна нейропатія клінічно визначається як тяжкий варіант перебігу ГМАН, при якому також виявляються й ураження чутливості, що підтверджується на ЕНМГ.

Хронічна запальна демієлінізуюча полінейропатія (ХЗДП) нечасто зустрічається в дитячому віці й клінічно проявляється в комбінації з іншими аутоімунними захворюваннями, однак для неї характерний повільний перебіг із поступовою появою симптомів [8,15]. ХЗДП має спільні симптоми з СГБ. Однак 20% дітей можуть мати гострий перебіг ХЗДП, що обу-

мовлює як клінічну схожість, так і необхідність диференційної діагностики ХЗДП з СГБ.

На сьогодні в літературі наведено ряд повідомлень про розвиток СГБ, пов'язаного з COVID-19 [1,4,12,14]. Патогенні властивості вірусу SARS-CoV-2 значною мірою проявляються його нейро- та епітеліотропністю й токсичністю, що нерідко призводить до неврологічних проявів й ускладнень. Клінічні симптоми COVID-19, спричинені патогенним впливом вірусу SARS-CoV-2 на центральну нервову систему, виявляються запамороченням, головним болем, порушеннями свідомості, нападами судом та ознаками уражень периферичної нервової системи [1,4,7,14,15]. Виникнення неврологічних симптомів незалежно від ураження дихальної системи є характерною ознакою COVID-19. Більше того, важливою особливістю її перебігу є постковідний синдром, який є наслідком перенесеної гострої фази COVID-19, симптоми при якому можуть зникати, виявлятися знову й змінюватися протягом часу, залучаючи до патологічного процесу різні органи й системи організму [4,9,16]. Основні симптоми ураження периферичної нервової системи виявляються аносмією та гіпогеїзією, радикуло- і нейропатіями, слабкістю та болем у м'язах.

Питання оцінки неврологічних симптомів у гострому перебігу СГБ, у тому числі диференційна діагностика його зі скелетно-м'язовими ураженнями при COVID-19 у дитячому віці, у літературі висвітлені недостатньо, у зв'язку з чим проведене це дослідження.

**Мета** дослідження — визначити особливості дебюту й охарактеризувати неврологічні симптоми гострих полінейропатій у дітей, зокрема СГБ при COVID-19.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено дослідження серед 10 дітей, у яких підтверджено СГБ (обстежена група). Серед них було 6 хлопчиків віком від 3 до 16 років і 4 дівчинки віком від 3 до 11 років. Пацієнти перебували на обстеженні й лікуванні в період 2020–2021 рр. у неврологічному відділенні КНП КОР «Київська обласна дитяча клінічна лікарня» та в КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2».

Застосовано клініко-анамнестичний, загальноклінічний, клініко-неврологічний, клініко-інструментальний та клініко-лабораторний методи обстеження.

Обстеження неврологічного статусу пацієнтів проведено за загальноприйнятою методикою. Діагноз СГБ встановлено на підставі існуючих критеріїв [2,3,8].

Електричну активність периферичних мотонейронів, периферичних нервів і скелетних м'язів вивчено на підставі проведення електронейроміографії (ЕНМГ). Цей параклінічний метод обстеження дає змогу отримати інформацію про рівень локалізації патологічного процесу, зокрема, надсегментарний, нейрональний, невральний, синаптичний або м'язовий тип ураження [2,3].

З метою уточнення локалізації та характеру структурних уражень центральної нервової системи пацієнтам обстеженої групи призначено магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку.

Клініко-лабораторний метод обстеження спрямований на уточнення причини захворювання. Рівень креатинфосфокінази (КФК) належить до специфічного тесту, що відображає процеси некрозу скелетних м'язів і кардіоцитів. Деструкція м'язів нерідко супроводжується підвищеною активністю аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ) та альдолази. Отже, наступним етапом діагностики стало клініко-лабораторне дослідження: біохімічного аналізу крові з визначенням рівня глюкози, амілази, КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ, електролітів, креатиніну, сечовини.

Застосування методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) біологічного матеріалу, зокрема крові та ліквору, дає змогу ідентифікувати (визначати) фрагменти ДНК, РНК вірусів для уточнення їхньої ролі в патогенезі інфекційних уражень як центральної, так і периферичної нервової системи.

Метод імуноферментного аналізу (ІФА) — непрямий метод лабораторного дослідження, який надає кількісну та якісну характеристику щодо наявності імуноглобулінів — IgM та IgG до вірусів. ІФА застосовано в пацієнтів дослідженої групи в комплексі з методом ПЛР.

Контрольна група включала 10 дітей віком від 3 до 16 років без клінічних симптомів гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) і без патологічної симптоматики неврологічного статусу.

**Критеріями вилучення** для хворих обстеженої групи були підтверджені ознаки полінейропатій іншої етіології (зокрема при метаболіч-

них, токсичних ураженнях, спадковій невропатії, травматичні ураження, онкологічні хвороби, мієліти, колагенози, міозит, рабдоміоліз).

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

### Результати дослідження та їх обговорення

У 2 пацієнтів обстеженої групи, хлопчиків віком 6 і 12 років, СГБ розвинувся на тлі перебігу ГРВІ і проявився гострим млявим парезом у дистальних групах м'язів на 4–5-ту добу ГРВІ. Однак через 4 доби виражена слабкість проявилася і в проксимальних групах м'язів ніг у поєднанні з вираженим больовим синдромом. М'язова сила в проксимальних і дистальних групах м'язів ніг була зниженою до 3 балів. У процесі діагностичного пошуку в 1 з цих хворих (дитини віком 6 років) виявлено позитивний ПЛР-тест на COVID-19. Показники коагулограми — у нормі. За результатами біохімічного дослідження крові, рівень КФК, АЛТ, АСТ — у віковій нормі.

В інших 8 хворих обстеженої групи дебют СГБ відбувся протягом 7–21 доби після перенесеної ГРВІ. В 6 з цих дітей, зокрема, у 3 хлопчиків (2 пацієнтів віком 3 років, 1 пацієнта віком 11 років) і 3 дівчаток віком 3,5, 6 і 7 років, була перенесена гостра фаза COVID-19 за 14–21 добу до дебюту СГБ, що підтверджено орофарингеальним ПЛР-тестом. Гостра фаза COVID-19 у цих хворих проявлялася лихоманкою до 38,0°, агевзією, гіпосмією, що тривала від 3 до 5 діб. На момент госпіталізації в неврологічному статусі: порушення свідомості не відмічались, але спостерігалася виражена загальна слабкість. Порушення черепно-мозкової іннервації не відмічались. Черевні рефлекси живі. Клінічні симптоми СГБ проявлялися обмеженням активних рухів у ногах, зниженою м'язовою силою у 3 бали, зниженням сухожилкових і періостальних рефлексів, втратою поверхневої та глибокої чутливості. У всіх цих хворих дебют СГБ проявлявся вираженим больовим синдромом у ногах. Менінгеальний синдром був від'ємним. Протягом першого тижня перебігу СГБ клінічні симптоми гострого млявого нижнього парезу характеризувалися залученням дистальних груп м'язів, з поступовим поширенням м'язової

слабкості і на м'язи стегон, що тривало протягом наступних 3 тижнів.

За результатами біохімічного обстеження крові: рівень КФК, АЛТ, АСТ — у нормі. Аналіз сечі на наявність міоглобіну — від'ємний. Показники коагулограми — у нормі.

Методом ІФА виявлено підвищений рівень IgG до вірусу SARS-CoV-2.

На підставі ЕНМГ виявлено зниження швидкості проведення по великогомілковому та малогомілковому нервах. Після лікування внутрішньовенним імуноглобуліном і кортикостероїдами (метипред) наступив період відновлення порушених функцій, що тривав до 4 тижнів, при якому зменшився ступінь парезів, больовий синдром, збільшився об'єм активних рухів, відновилася м'язова сила в ногах із наступним одужанням дітей.

Наводимо **клінічний випадок** одного з таких пацієнтів.

*Хлопець М.*, віком 16 років, був госпіталізований до стаціонару з приводу вираженої загальної слабкості, головного болю, порушення координації рухів й неможливості самостійної ходи. З анамнезу хвороби відомо, що 3 тижні тому в нього проявилися катаральні явища, лихоманка до 38,0°, загальна слабкість, запаморочення й головний біль. Лікувався амбулаторно, отримувач парацетамол і нурофен. Слабкість у ногах у пацієнта наростала поступово протягом 4 діб. З анамнезу життя відомо, що хлопець був вакцинований проти поліомієліту згідно з календарем профілактичних щеплень. На момент госпіталізації до лікарні: загальний стан хворого порушений, скарги як на загальну слабкість, так і на слабкість у м'язах ніг. Неврологічний статус: пацієнт у свідомості, черепно-мозкова іннервація не порушена, м'язова сила знижена до 4 балів у руках, сухожилкові та періостальні рефлекси — живі з рук, D=S. Черевні рефлекси живі. Активні рухи в ногах обмежені, переважно в дистальних відділах, тонус м'язів знижений, колінні та ахіллові рефлекси живі, D=S. М'язова сила в ногах знижена до 4 балів. Симптоми натягу позитивні (різкий біль). Поверхневі й глибокі види чутливості в ногах знижені. Ригідність потиличних м'язів не виявлена. Симптоми Керніга та Брудзинського від'ємні. Порушення функції тазових органів не відмічені. Соматичний статус:  $t=37,0^{\circ}$ , частота дихання — 20 за хвилину, сатурація ( $SpO_2$ ) — 98%, серцева діяльність ритмічна (частота сер-

Таблиця

Показники проведеної електронейроміографії

Точка стимуляції	М'яз-розгинач пальців короткий (правий малогомілковий нерв)	
	голівка малогомілкової кістки	підколінна ямка
Латентність, мс	16,4	18,4
Амплітуда, мВ / норма амплітуди	4,4/5,0	4,6/5,0
Тривалість, мс	8,1	8,5
Швидкість, м/с	36,1	36,3
Норма швидкості, м/с	50,0	50,0
Відхилення швидкості, %	-27,9	-27,4

цевих скорочень – 100 ударів на хвилину). Обстеження бронхолегеневої та серцево-судинної системи – без патологічних змін. МРТ головного мозку: структурна патологія не виявлена. Аналіз ліквору: цитоз – 3 клітини (лімфоцити) у полі зору, білок – 0,132 г/л, глюкоза – 4,3 ммоль/л, хлориди – 130 ммоль/л. ПЛР-тест ліквору: ДНК мікобактерій туберкульозу не виявлені. Аналіз ліквору на TORCH-інфекції: ДНК, РНК вірусів не виявлені. Загальноклінічне обстеження крові: гемоглобін – 155 г/л, тромбоцити –  $255 \times 10^3$ , лейкоцити –  $7,7 \times 10^3$ , швидкість осідання еритроцитів – 6 мм/г; у формулі крові: нейтрофіли – 68%, паличкоядерні – 2%, базофіли – 2%; лімфоцитів – 19%, моноцити – 9%. Коагулограма: протромбіновий індекс – 91% (норма – 85–110%), активований частковий тромбoplastиновий час – 30 с (норма – 22,0–32,0 с), фібриноген – 3,82 (норма – 2,0–4,0 г/л). Біохімічне обстеження крові: КФК – 65 Од/л (норма), ЛДГ – 356 Од/л (норма – 225–450 Од/л), АЛТ – 23 Од/л (норма), АСТ – 18 Од/л (норма), рівень глюкози, електролітів (калію, натрію), креатиніну, сечовини крові – у межах норми. Виявлені високий гострофазовий показник – D-димер (1377,23 нг/мл) і C-реактивний протеїн. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини – без патологічних змін. Швидкий антигеновий тест на COVID і кількісний аналіз IgG до SARS-CoV-2 негативні протягом перших днів захворювання, однак на 6-ту добу хвороби орофарингеальний тест, проведений методом ПЛР до SARS-CoV-2, позитивний.

Результати проведення ЕНМГ наведено в таблиці.

За результатами ЕНМГ зафіксовано зниження швидкості проведення збудження по рухових волокнах правого і лівого малогомілкових нервів, збільшення дистальної латентності.

Аналіз F-хвилі правого малогомілкового нерва, який іннервує м'яз-розгинач пальців

короткий, показав зростання показника мінімальної латентності на 13,8%. Отже, відмічено помірне збільшення мінімальної латентності F-хвилі правого малогомілкового нерва. Лікування із застосуванням внутрішньовенного імуноглобуліну (біовенмоновдозі 1 г/кг), кортикостероїдів (метилпреднізолон у дозі 0,8 мг/кг) та еноксипарином (0,4 мл підшкірно) для профілактики тромбозів вен виявилось ефективним: відбувся регрес парезу і відновлення активних рухів пацієнта.

На підставі отриманих результатів, дебют перших симптомів СГБ у формі симетричних дистальних і проксимальних млявих парезів у дітей відбувався як під час гострої фази COVID-19, так і через 7–21 добу після перших симптомів COVID-19. При цьому клінічні симптоми СГБ в дебюті у хворих проявлялися дистальною м'язовою слабкістю, яка протягом наступних 4 днів поширювалася із залученням до патологічного процесу й слабкості в проксимальних групах м'язів ніг.

За даними літератури, СГБ при COVID-19 може розвиватися як у гострому періоді, так і проявлятися при тривалому перебігу COVID-19, симптоми якого тривають від 4 до 12 тижнів, і при постковідному синдромі [1,4,15]. Саме високою патогенністю вірусу SARS-CoV-2 обумовлені як дисциркуляторні розлади в різних органах і системах організму, так і ураження, спричинені цим вірусом, як центральної, так і периферичної нервової системи.

Зважаючи, що СГБ є рідкісним аутоімунним захворюванням, пов'язаним з ураженням периферичної нервової системи, його дебют у формі гострих млявих парезів і паралічів у дітей часто супроводжувався больовим синдромом, що диктувало необхідність проведення диференційної діагностики СГБ з іншими захворюваннями. Зокрема, спільними клінічними симптомами для СГБ та рабдоміолізу є м'язова слабкість і виражений больовий синдром. Як відомо, раб-

доміоліз є клінічним синдромом із гострим перебігом, при якому руйнується паренхіма скелетних м'язів. Біль у м'язах, лихоманка, м'язова слабкість і високий рівень КФК, АЛТ, АСТ у сироватці крові й міоглобінурія при рабдоміолізі виникають під впливом різноманітних екзогенних факторів, у тому числі внаслідок токсичного впливу вірусів, що може призводити до тяжких, життєво загрозованих станів у хворих: коми й гіповолемічного шоку. Відсутність при біохімічному дослідженні крові в наших пацієнтів підвищеного рівня КФК, АЛТ, АСТ виключало рабдоміоліз скелетних м'язів. Слабкість у руках і ногах, знижені сухожильні та періостальні рефлексії, втрата поверхневих і глибоких видів чутливості є провідними клінічними симптомами СГБ, що виникають саме при ураженні нервових стовбурів периферійних нервів. У процесі диференційної діагностики саме симетрична м'язова слабкість водночас із втратою поверхневих і глибоких видів чутливості були типовими для клінічного перебігу СГБ і на підставі клінічних даних виключали у хворих діагноз поліомієліту. Аналіз результатів ЕНМГ, на якій виявлене зниження швидкості проведення збудження по рухових волокнах малогомілкових нервів і зростання показника дистальної латентності було типовою ознакою ураження саме для ураження нервових стовбурів периферійних нервів, що підтверджувало саме діагноз СГБ. Отже, зменшення швидкості проведення потенціалу дії по периферичних нервах підтверджувало невральний рівень ураження при СГБ.

Синдром Гійєна–Барре є клінічним діагнозом. Відсутність запальних змін у лікворі не виключала діагнозу СГБ у хворого. Однак відомо, що наявність білково-клітинної дисоціації в лікворі є важливою, але не патогномонічною

ознакою запального процесу при СГБ. Виявлений високий рівень гострофазових показників (D-димера і С-реактивного протеїну) характерний для перебігу COVID-19. Ідентифікований позитивний орофарингеальний ПЛР-тест на COVID-19 уточнював наявність її гострої фази й відповідно етіологію виявленого СГБ в пацієнтів дослідженої групи. Однак виявлений позитивний IgG до вірусу SARS-CoV-2 підтверджував зв'язок СГБ з перенесеною раніше гострою фазою COVID-19. Отже, вірус SARS-CoV-2 виявився тригером для виникнення СГБ у хворих, що перенесли гостру фазу COVID-19. Отже, своєчасна діагностика гострих полінейропатій у дітей, зокрема СГБ, можлива на підставі правильної оцінки неврологічних симптомів у зіставленні їх із результатами додаткових методів обстеження.

### Висновки

Перші симптоми СГБ у формі симетричних дистальних і проксимальних м'язових парезів у дітей проявлялися як під час гострої фази COVID-19, так і через 7–21 добу після перших симптомів COVID-19.

Больовий синдром супроводжував дебют СГБ у всіх хворих дослідженої групи.

Зниження швидкості проведення збудження по рухових волокнах малогомілкових і великогомілкових нервів, виявлені за результатами ЕНМГ, допомагали підтвердити діагноз СГБ.

Диференційна діагностика СГБ зі скелетно-м'язовими ураженнями, зокрема, виключення діагнозу рабдоміолізу при COVID-19 у дітей дало змогу своєчасно призначити адекватну терапію.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Borges Do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM et al. (2020). Novel Coronavirus infection (COVID-19) in humans: a scoping review and meta-analysis. *J Clin Med*. 9: 941.
2. Evtushenko S, Evtushenko O, Suhonosova O. (2016). Neurologiya rannego detskogo vosrasta. *Neurology of early children's age*. Kiev: Zaslavsky OYu: 288. [Евтушенко СК, Евтушенко ОС, Сухоносова ОЮ. (2016). Неврология раннего детского возраста. Киев: Заславский ОЮ: 288].
3. Evtushenko S, Shajmurzin M, Evtushenko O, Evtushenko I. (2014). Neuromyshechnye zabolovaniya u detey. *Neuromuscular Diseases in Children*. Donetsk: Knowledge: 218. [Евтушенко СК, Шаймурзин МР, Евтушенко ОС, Евтушенко ИС. (2014). Нейромышечные заболевания у детей. Донецк: Ноулдж: 218].
4. Fartushna OYe, Palahuta HV, Yevtushenko SK. (2021). Neurological and neuropsychiatric manifestations and complications of SARS-CoV-2 infection: a narrative review and a case presentation in a previously healthy young white adult. *International Neurological Journal*. 17 (1): 36–41. doi: 10.22141/2224-0713.17.1.2021.226914.
5. Korinthenberg R, Trollmann R, Felderhoff–Muser U et al. (2020). Diagnosis and treatment of Guillain–Barre Syndrome in childhood and adolescence: An evidence – and consensus-based guideline. *Europe-*

- an Journal of Paediatric Neurology. 25: 5–16. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.01.003.
6. Korinthenberg R, Trollmann R, Plecko B et al. (2021). Differential diagnosis of Acquired and Hereditary Neuropathies in Children and Adolescents – Consensus Based Practice Guidelines. *Children (Basel)*. 8 (8): 687. doi: 10.3390/children8080687.
  7. Min Jin, Qiaoxia Tong. (2020). Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis*. 26 (7): 1618–1620. doi: 10.3201/eid2607.200445.
  8. Newton Ch RJC, Procopis P, Prichard JS. (2014). *Central Nervous System Infections in Childhood*. Oxford: Mac Keith Press: 378.
  9. Okhotnikova OM, Ivanova TP, Oshlyanskaya OA et al. (2020). Treatment protocol of coronavirus infection (COVID-19) in children with chronic somatic diseases. *Modern pediatrics*. 4 (108): 18–32. [Охотнікова ОМ, Іванова ТП, Ошлянська ОА, Поночевна ОВ та інш. (2020). Клінічний протокол медичної допомоги дітям із коронавірусною інфекцією (COVID-19), яка перебігає на фоні хронічних соматичних захворювань. *Сучасна педіатрія. Україна*. 4 (108): 18–32]. doi: 10.15574/SP.2020.108.18.
  10. Ramdas S, Prasad M, Spillane K, Kirkpatrick M. (2013). Acute motor neuropathy with pure distal involvement. A case report of multifocal motor neuropathy. *European Journal of Paediatric Neurology*. 17: 415–418.
  11. Sejvar J, Kohl K, Gidudu J et al. (2011). Guillain–Barre syndrome and Fisher syndrome case definitions and guidelines for collection, analysis and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 29 (3): 599e612.
  12. Shaddad AM, Hussein AA, Tohamy AM et al. (2023). Short-term evaluation of motor and sensory nerve conduction parameters on COVID-19 – associated peripheral neuropathy patients. *Egypt J Bronchol*. 17: 15. doi.org/10.1186/s43168-023-00189-3.
  13. Svystilnyk V, Shkolnyi S. (2022). Differential diagnostics critical illness myopathy and their medical management in children. *Modern pediatrics*. 2 (122): 72–78. [Свистільник ВО, Школьний СЮ. (2022). До проблеми диференційної діагностики міопатичного синдрому при критичних станах та можливості медикаментозної терапії в дітей. *Сучасна педіатрія*. 2 (122): 72–78]. doi: 10.15574/SP.2022.122.72.
  14. Tsoma EI. (2021). Guillain–Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. Clinical case presentation. *Ukrainian Neurological Journal*. 1–2: 38–42. [Цьома ЄІ. (2021). Синдром Гієна–Барре, асоційований з інфекцією SARS-CoV-2. Презентація клінічного випадку. *Український неврологічний журнал*. 1–2: 38–42]. doi: 10.30978/UNJ2021-1-2-38.
  15. Van den Bergh PY et al. (2010). European Federation of Neurological Societies, Peripheral Nerve Society. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Societies guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *European Journal Neurology*. Second revision *European Journal Neurology*, 2021.
  16. World Health Organization. (2020). Novel-coronavirus 2019. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed March 11, 2020.

**Відомості про авторів:**

**Свистільник Вікторія Олександрівна** — к.мед.н., доц. каф. неврології НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-8547-8182>.

**Савінова Катерина Борисівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії, дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0001-7818-2228>.

**Крилова Вікторія Юріївна** — к.мед.н., доц. каф. неврології НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-3029-3663>.

**Гричина Людмила Михайлівна** — лікар-невролог дитячий КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2». Стаття надійшла до редакції 27.10.2022 р., прийнята до друку 11.04.2023 р.

УДК 519.6:616.988.7-053.4:615.37

**О.М. Волошин<sup>1</sup>, Ю.В. Марушко<sup>2</sup>, І.І. Савченко<sup>1</sup>**

## Бутстреп-аналіз імунного статусу в дітей дошкільного віку з рекурентними респіраторними інфекціями

<sup>1</sup>Луганський державний медичний університет, м. Рівне, Україна<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 3(131): 13-21. doi 10.15574/SP.2023.131.13

**For citation:** Voloshin OM, Marushko YuV, Savchenko II. (2023). A bootstrap analysis of immune status in preschool children suffering from recurrent respiratory infections. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(131): 13-21. doi 10.15574/SP.2023.131.13.**Мета** — провести системний аналіз показників гуморального і клітинного імунітету крові в дітей дошкільного віку з різною частотою випадків гострої респіраторної інфекції (ГРІ) протягом попереднього року за допомогою бутстреп-аналізу.**Матеріали та методи.** Обстежено 26 дітей (11 хлопчиків і 15 дівчаток) віком 1–4 роки, які перебували на госпітальному лікуванні з приводу наявності в них ГРІ. Вивчено сироваткові концентрації імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G, E та низку показників клітинного імунітету крові. Розраховано також два інтегральні показники рекурентності ГРІ, а саме інфекційний індекс та індекс резистентності. Статистичну обробку отриманого цифрового матеріалу виконано за допомогою ліцензійної програми «IBM SPSS Statistics 28».**Результати.** У дітей дошкільного віку з різною частотою ГРІ в анамнезі встановлено пряму помірну бутстреп-взаємозалежність між індексом резистентності та сироватковою концентрацією IgA ( $B_p=0,407$ ;  $p<0,001$  [0,397–0,418]). Ранговий кореляційний аналіз, множинна лінійна та порядкова логістична регресії в поєднанні з бутстрепінгом не показали значущого взаємозв'язку між окремими сироватковими Ig, з одного боку, та окремими вивченими показниками клітинного імунітету крові, з іншого. Парціальний кореляційний бутстреп-аналіз виявив значущий вплив багатьох вивчених коваріатів на силу взаємозв'язку між показниками в обраних парних комбінаціях.**Висновки.** За умови початкової кількісної обмеженості групи спостереження дітей дошкільного віку з рекурентними респіраторними інфекціями процедура бутстрепінгу суттєво розширює можливості інтерпретації клінічних та імунологічних результатів дослідження. Окрім стандартної оцінки асимптотичної значущості парціальних коефіцієнтів кореляції, бутстреп-визначення меж їхнього 95% довірчого інтервалу є додатковим і вельми інформативним способом перевірки статистичної вірогідності отриманих результатів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено локальними етичними комітетами зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти дошкільного віку, рекурентні респіраторні інфекції, сироваткові імуноглобуліни, показники клітинного імунітету крові, бутстрепінг.

### A bootstrap analysis of immune status in preschool children suffering from recurrent respiratory infections

**O.M. Voloshin<sup>1</sup>, Yu.V. Marushko<sup>2</sup>, I.I. Savchenko<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Luhansk State Medical University, Rivne, Ukraine<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine**Purpose** — to carry out a systematic analysis of humoral and blood cellular immunity parameters in preschool children with a different frequency of acute respiratory infection (ARI) during the previous year using bootstrap analysis.**Materials and methods.** Twenty-six children (11 boys and 15 girls) aged 1 to 4 years old, undergoing inpatient treatment on ARI, were involved in the clinical study. Serum concentrations of immunoglobulins (Ig) of classes A, M, G, E and a number of blood cellular immunity parameters were studied. Also, two indicators of ARI recurrence were calculated, namely, the infectious index and the resistance index. The statistical processing of the primary digital material obtained was performed by IBM SPSS Statistics 28 licensed program.**Results.** A direct moderate bootstrap correlation between the resistance index and serum IgA concentration in the preschool children with the different frequency of ARI according to their anamnesis ( $B_p=0.407$ ;  $p<0.001$  [0.397–0.418]) was established. A rank correlation analysis, a multiple linear and an ordinal logistic regression combined with bootstrapping showed no significant relationship between particular serum Ig, on the one hand, and particular blood cellular immunity parameters, on the other hand. A partial bootstrap correlation analysis revealed the significant influence of many covariates studied on the strength of relationship between the indicators in the selected pair combinations.**Conclusions.** Provided the initial quantitative limitation of the observation group of the preschool children suffering from recurrent respiratory infections, the bootstrapping procedure applied significantly expands the interpretive possibilities of the clinical and immunological study results. Besides the standard estimation of the asymptotic significance of partial correlation coefficients, the bootstrap definition of their 95% confidence interval is an additional and highly informative way to check the results' statistical validity.

The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the local ethics committees of the institutions mentioned in the paper. An informed parental consent was obtained for the study in children.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** preschool children, recurrent respiratory infections, serum immunoglobulins, blood cellular immunity parameters, bootstrapping.

## Вступ

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) у дітей були і залишаються однією з найактуальніших проблем повсякденної педіатричної практики [7,16,24], оскільки їхня частка в структурі первинної медичної допомоги становить близько 40% [1]. Високий рівень поширеності ГРІ серед дітей, особливо дошкільного віку, зумовлений насамперед незрілістю їхньої імунної системи, незавершеністю процесу становлення нормальної мікробіоти, а також наявністю низки фізіологічних, генетичних, екологічних і соціальних факторів [1,3,5,11,12,18]. Натепер вельми важливим аспектом захворюваності дітей на ГРІ є повторні або рекурентні респіраторні інфекції (РРІ) [13,14,16], відносна кількість яких, наприклад, серед дітей віком 1–4 роки в розвинених країнах становить приблизно 18% [1]. Китайськими дослідниками зафіксовано ще більшу частку педіатричних РРІ серед амбулаторних випадків — 30% [14].

Аналіз імунологічних показників крові є одним із напрямів запланованого нами комплексного клінічного дослідження в дітей дошкільного віку, які хворіють на РРІ. Раніше опубліковано результати вивчення окремих показників гуморального [22] та клітинного імунітету крові [23] у таких дітей. Водночас через певні об'єктивні причини кількість пацієнтів, у яких проведено зазначені дослідження, була обмеженою (n=26).

Варто зауважити, що здійснення клінічних досліджень іноді пов'язане зі значними труднощами при формуванні груп спостереження, що за кількістю були б достатніми для проведення коректного статистичного аналізу. По-перше, не всі батьки погоджуються на те, аби в їхньої дитини на тлі виражених клінічних проявів захворювання були виконані лабораторні та/або інструментальні дослідження, які найчастіше не є безумовно необхідними діагностичними заходами з точки зору найшвидшого встановлення діагнозу або одужання пацієнта. По-друге, зазвичай проведення сучасних наукових досліджень потребує належного фінансового забезпечення. Водночас не завжди існує можливість залучити зовнішні джерела для такого фінансування. Тому наразі вельми актуальним є питання щодо застосування сучасних методів статистичного аналізу за умови кількісної обмеженості вибірки задля

отримання вірогідних висновків за результатами дослідження. Одним із таких методів є бутстреп-аналіз або бутстрепінг, який полягає в повторному багаторазовому використанні початкових даних для підвищення ступеня відтворюваності результатів [15,25]. Іншими словами, за своєю сутністю бутстрепінг — це один із методів чисельного ресемплінгу, що здійснюється з використанням можливостей комп'ютера. Характерно, що за однією наявною вибіркою значень будь-якої величини, без проведення повторних спостережень, генеруються нові повторні вибірки у великій кількості — від кількох десятків до кількох десятків тисяч. Бутстрепінг дає змогу отримати робастні оцінки середньоквадратичних похибок і довірчих інтервалів (ДІ) таких величин, як середнє арифметичне, медіана, відношення шансів, коефіцієнти кореляції, регресії тощо. Варто зазначити, що непараметричний бутстрепінг передбачає проведення статистичної обробки даних незалежно від типу їхнього початкового розподілу.

Як свідчать джерела літератури, натепер бутстрепінг вельми поширено застосовується в наукових медичних дослідженнях під час проведення різноманітних видів статистичного аналізу [2,4,6,8,9,20,21].

**Мета** дослідження — провести системний аналіз показників гуморального і клітинного імунітету крові в дітей дошкільного віку з різною частотою випадків ГРІ протягом попереднього року за допомогою бутстреп-аналізу.

## Матеріали та методи дослідження

Обсерваційне поперечне дослідження здійснено в дитячих соматичних відділеннях багатопрофільних міських лікарень м. Рубіжне та м. Северодонецьк Луганської області (Україна) у 2020 р. У його межах проведено обстеження 26 дітей (11 хлопчиків і 15 дівчаток) віком 1–4 роки, госпіталізованих із приводу наявності в них ГРІ. Крім розподілу за статевою ознакою, дітей стратифіковано за віком на молодшу (12–35 міс.; n=16) і старшу (36–49 міс.; n=10) підгрупи. За даними анамнезу в пацієнтів зареєстровано від 1 до 10 випадків ГРІ протягом попереднього року, у тому числі з поточним захворюванням. Розподілення клінічних форм гострого інфекційного ураження респіраторного тракту серед обстежених дітей: ринофарингіт — 2 (7,69%), ларинготрахеїт — 1 (3,85%), бронхіт — 10 (38,46%), обструктивний брон-

хіт — 6 (23,08%), позалікарняна пневмонія — 7 (26,92%).

*Критерії залучення* дітей до групи спостереження: 1) вік — від 1 року до 4 років 11 місяців 29 днів; 2) стать — хлопчики та дівчатка; 3) діагностована ГРІ з ураженням верхніх або нижніх дихальних шляхів; 4) відсутність будь-якого хронічного захворювання; 5) наявність добровільної інформованої згоди батьків щодо проведення наукових досліджень в дитини, а також щодо збору й обробки персональних відомостей пацієнта. Водночас у разі виникнення будь-яких ускладнень під час проведення терапевтичних заходів або самовільного припинення батьками лікування дитини до закінчення запланованого обстеження цю дитину вилучали з групи спостереження. Слід зауважити, що дизайном дослідження не було передбачено формування групи контролю, оскільки діти в групі спостереження мали суттєве диференціювання за частотою випадків ГРІ.

На підставі даних анамнезу в кожній дитині розраховано два інтегральні клінічні показники: 1) модифікований інфекційний індекс (ІнІ) у вигляді співвідношення кількості випадків ГРІ за попередній рік до віку дитини, вираженого в місяцях; 2) індекс резистентності (ІнР), що відображає середню кількість випадків ГРІ на місяць протягом попереднього року. Враховано також значення максимальної температури тіла ( $\max t$ ) під час захворювання.

Дослідження сироваткових імуноглобулінів (Іg) класів А, М, G і Е, а також показників клітинного імунітету крові виконано в клініко-діагностичній лабораторії ТОВ «Сінево Україна». Аналіз Іg здійснено на модульній платформі «Cobas® 8000» (Німеччина) із застосуванням імунотурбідиметричного (ІgА, ІgМ, ІgG) й імуноферментного (ІgЕ) методів та наборів «Roche Diagnostics» (Швейцарія). Враховано також показник сумарних Іg — Іg (А+М+G). Параметри клітинного імунітету крові вивчено на проточному цитометрі «COULTER EPICS XL-MCL™ Flow Cytometer/ FS-500» (США) із застосуванням відповідних наборів «Beckman Coulter» (США).

Паралельно із забором крові для імунологічних тестів, тобто одного і того ж дня, проведено клінічний аналіз венозної крові для подальшого розрахунку абсолютних значень показників клітинного імунітету. Цей аналіз здійснено на автоматичному гематологічному

аналізаторі «MicroCC-20 Plus» (США) у лабораторії «Мікротестлаб» (м. Сєвєродонецьк). Загалом кількісно визначено такі показники клітинного імунітету крові: лейкоцити (WBC), лімфоцити (ln(Lym)), Т-лімфоцити (T(Lym), CD3+CD19-), лейкоцитарно-Т-лімфоцитарний індекс (ЛТЛІ) як співвідношення між абсолютними значеннями WBC і T(Lym), Т-хелпери/індуктори (Th, CD3+CD4+), Т-цитотоксичні Lym (Tct, CD3+CD8+), імунорегуляторний індекс як співвідношення між Th і Tct (ІPI, CD4+CD8-/CD8+CD4-), Т(NK)-клітини (CD3+CD56+), що мають природну кілерну активність та ознаки Т-лімфоцитів, NK-клітини або натуральні кілери (CD3-CD56+), що виявляють природні неімунні цитотоксичні властивості, а також В-лімфоцити (B(Lym), CD3-CD19+).

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації (2013 р.) про дотримання етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Протокол дослідження погоджено комісіями з біоетики ДЗ «Луганський державний медичний університет» та Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Статистичний аналіз отриманих цифрових даних здійснено з використанням ліцензійної програми «IBM SPSS Statistics 28» на платформі «PS IMAGO PRO 8.0» (США) від компанії «Predictive Solutions» (Україна). Перевірку на відповідність нормальному закону розподілення значень усіх досліджених інтервальних показників у варіаційних рядах проведено шляхом визначення критерію Шапіро—Уїлка. Для опису вивчених варіаційних рядів використано такі непараметричні характеристики, як медіана (Me) або  $Q_2$  (50%) квантиль,  $Q_1$  (25%) і  $Q_3$  (75%) квантилі, відносний показник квантильної варіації ( $V_q$ ), мінімальне ( $X_{\min}$ ) та максимальне ( $X_{\max}$ ) значення показника. Аналіз відмінності недискретних показників у двох і трьох незалежних вибірках здійснено шляхом розрахунку відповідно U-критерію Манна—Уїтні та H-критерію Краскела—Уолліса. Оцінку кореляції між двома ознаками з порядковою або номінальною шкалою розподілення виконано шляхом кросстабуляції з розрахунком коефіцієнта  $\phi_c$ -Крамєра. Взаємозалежність між встановленими в дітей діагнозами та інтервальними показниками (ІнІ, ІнР) також визначено в таблицях спря-

женості з попереднім перекодуванням не-дискретних величин у дискретні. Стан парного взаємозв'язку між двома інтервальними показниками або за умови комбінування інтервального і дихотомічного показників з'ясовано шляхом визначення стандартного коефіцієнта рангової кореляції Спірмена ( $\rho$ ). Враховано стандартні 95% ДІ для окремих статистичних показників. Якісну оцінку сили кореляційного зв'язку здійснено за шкалою Чеддока. Шляхом використання відповідного синтаксису у програмі статистичної обробки даних розраховано також парціальні коефіцієнти кореляції ( $\rho_{(xy-z)}$ ) для оцінки тісноти кореляційного зв'язку між двома показниками за умови виключення впливу третього показника. Множинну лінійну і порядкову логістичну регресію застосовано для визначення ступеня залежності між інтегральними індексами захворюваності обстежених дітей на ГРІ та вивченими показниками імунного статусу.

Програмні модулі бутстрепінгу використано в переважній більшості проведених статистичних досліджень. При цьому застосовано простий метод вибірки, в усіх випадках обрано однакову кількість (1000) ресемплінг-вибірок, а для визначення 95% ДІ в межах здійснення бутстрепінгу обрано зміщене корегування з підсиленням — Bias-correlated and accelerated. Отримані результати прийнято статистично вірогідними за їхньої асимптотичної значущості, що була меншою за 0,05 ( $p < 0,05$ ).

### Результати дослідження та їх обговорення

Значення врахованих параметрів дескриптивних статистик для досліджених клінічних і лабораторних показників в обстежених дітей наведено в таблиці 1. Передусім варто зауважити, що ці параметри щодо показників клітинного імунітету крові є практично ідентичними тим, що були опубліковані раніше [23]. Водночас їхні значення для вивчених Ig дещо відрізнялися від тих, які наведено в одній із попередніх публікацій [22], оскільки кількість дітей у групах спостереження була різною.

Слід зазначити, що лише 4 (21,1%) із 19 врахованих показників виявилися підпорядкованими закону нормального розподілу Гауса. Тому початково для опису всіх вивчених варіаційних рядів застосовувався єдиний підхід із використанням критеріїв непараметричної статистики. З'ясовано, що найнижчі значення квартильної варіації, які не перевищували 20%, фіксували-

ся для 3 (15,8%) показників, а саме  $\max t$ , IgG та Ig(A+M+G). Ще для 9 (47,4%) індикаторів цей статистичний критерій перебував у діапазоні 20–50%. Серед них були й обидва інтегральні показники частотної захворюваності дітей дошкільного віку на ГРІ (InI й InP), для яких значення  $V_q$  становили відповідно 47,29% і 37,54%. Це є підтвердженням того, що група спостереження мала суттєву диференціацію за кількістю випадків ГРІ протягом попереднього року. Квартильна варіація щодо решти 7 (36,8%) вивчених показників перевищувала 50%. При цьому найвищою вона виявилася для концентрації IgE через достатньо значну відмінність між її мінімальним і максимальним значенням серед обстежених дітей.

У таблиці 2 відображено межі 95% ДІ для квартильних значень вивчених у дітей показників, отриманих шляхом бутстреп-аналізу. Отже, процедура бутстрепінгу надає можливість з 95% вірогідністю визначити діапазон коливань середніх показників у штучно згенерованій сукупності.

Статистичні дослідження із застосуванням стандартних таблиць спряженості та в комбінації з бутстрепінгом не показали залежності між кількісним розподіленням дітей за віком, статтю, частотою випадків ГРІ за попередній рік, рангом InI й InP, з одного боку, та варіантами встановлених у них клінічних діагнозів, з іншого. Лише за стандартної кростабуляції врахованих двох вікових підгруп пацієнтів і п'ятьох діагнозів значення коефіцієнта Крамера наближалось до статистично значущого рівня ( $\phi_c = 0,561$ ;  $p = 0,085$ ). Водночас поєднане застосування кростабуляції з бутстрепінгом показало позитивні межі 95% ДІ для цього коефіцієнта (0,278–0,890). Тому вельми імовірно є існування взаємозалежності між врахованими показниками навіть за асимптотичної значущості коефіцієнта кореляції, що перевищує 0,05. Насамперед така взаємозалежність пояснюється більшою кількістю пацієнтів молодшої вікової підгрупи з гострим обструктивним бронхітом та одночасно більшою кількістю пацієнтів старшої вікової підгрупи з гострим простим бронхітом порівняно з їхніми очікуваними значеннями.

Слід додати, що розрахунок критерію Манна–Уїтні не виявив жодної статистично значущої відмінності між дослідженими показниками імунного статусу в пацієнтів, розподілених за статевою ознакою і приналежністю до

Таблиця 1

Описові статистики вивчених показників в обстежених дітей

№ з/п	Показник	Статистичний параметр					
		Me	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>	Q <sub>i</sub>	V <sub>q</sub> , %	X <sub>min</sub>	X <sub>max</sub>
1	Вік*, міс	31,50	23,75; 39,00	15,25	24,21	12	49
2	ІнІ, у.о.	0,129	0,100; 0,222	0,122	47,29	0,043	0,471
3	ІнР*, у.о.	0,333	0,250; 0,500	0,250	37,54	0,083	0,833
4	max t, °С	37,5	37,0; 38,5	1,5	2,00	36,6	39,0
5	IgA, г/л	0,62	0,45; 0,75	0,30	24,19	0,06	1,88
6	IgM, г/л	1,34	0,96; 1,76	0,80	29,85	0,66	4,03
7	IgG*, г/л	7,39	6,62; 9,31	2,69	18,20	3,50	11,60
8	Ig(A+M+G)*, г/л	9,43	8,35; 11,97	3,62	19,19	4,64	16,76
9	IgE, МО/мл	51,25	14,63; 110,50	95,87	93,53	4,45	555,00
10	WBC, × 10 <sup>9</sup> /л	6,45	4,73; 9,80	5,07	39,30	3,00	15,30
11	tn(Lym), × 10 <sup>9</sup> /л	2,23	1,52; 3,45	1,93	43,27	0,52	9,12
12	T(Lym), × 10 <sup>9</sup> /л	1,39	0,95; 2,41	1,46	52,52	0,38	7,19
13	ЛТЛІ, у.о.	4,45	2,80; 7,55	4,75	53,37	1,59	11,72
14	Th, × 10 <sup>9</sup> /л	0,84	0,52; 1,60	1,08	64,29	0,20	4,88
15	Tct, × 10 <sup>9</sup> /л	0,41	0,31; 0,73	0,42	51,22	0,16	1,90
16	IPI, у.о.	1,90	1,30; 2,43	1,13	29,74	1,10	4,00
17	T(NK), × 10 <sup>9</sup> /л	0,06	0,04; 0,10	0,06	50,00	0,01	0,31
18	NK, × 10 <sup>9</sup> /л	0,16	0,09; 0,27	0,18	56,25	0,02	0,49
19	B(Lym), × 10 <sup>9</sup> /л	0,43	0,29; 0,80	0,51	59,30	0,06	1,79

Примітки: \* — підпорядкування закону нормального розподілу; у.о. — умовна одиниця.

Таблиця 2

95% довірчі інтервали для кватилів вивчених показників

№ з/п	Показник	Межа 95% ДІ					
		Q <sub>1</sub>		Me (Q <sub>2</sub> )		Q <sub>3</sub>	
		нижня	верхня	нижня	верхня	нижня	верхня
1	Вік, міс.	16,25	30,00	27,00	38,00	35,00	44,50
2	ІнІ, у.о.	0,079	0,108	0,104	0,182	0,167	0,269
3	ІнР, у.о.	0,229	0,250	0,249	0,459	0,417	0,583
4	max t, °С	36,8	37,2	37,0	38,3	38,2	38,6
5	IgA, г/л	0,38	0,59	0,58	0,63	0,62	0,98
6	IgM, г/л	0,82	1,25	1,10	1,56	1,48	2,24
7	IgG, г/л	5,22	7,02	6,84	8,68	8,11	10,00
8	Ig(A+M+G), г/л	6,84	9,03	8,78	11,41	10,71	12,41
9	IgE, МО/мл	5,08	22,55	19,20	93,10	78,18	267,00
10	WBC, × 10 <sup>9</sup> /л	3,91	6,15	5,20	8,27	6,93	11,70
11	tn(Lym), × 10 <sup>9</sup> /л	1,27	2,03	1,60	3,08	2,34	4,42
12	T(Lym), × 10 <sup>9</sup> /л	0,66	1,25	1,08	2,02	1,59	3,26
13	ЛТЛІ, у.о.	1,96	3,88	3,08	6,76	5,97	9,36
14	Th, × 10 <sup>9</sup> /л	0,40	0,75	0,63	1,17	0,93	1,95
15	Tct, × 10 <sup>9</sup> /л	0,23	0,38	0,34	0,66	0,52	0,99
16	IPI, у.о.	1,28	1,80	1,65	2,20	2,13	2,63
17	T(NK), × 10 <sup>9</sup> /л	0,04	0,05	0,05	0,09	0,08	0,14
18	NK, × 10 <sup>9</sup> /л	0,07	0,13	0,12	0,25	0,19	0,42
19	B(Lym), × 10 <sup>9</sup> /л	0,15	0,38	0,33	0,61	0,48	1,10

Примітка: у.о. — умовна одиниця.

різних вікових підгруп. Статистично значуща диференціація зазначених показників за критерієм Краскела—Уолліса між трьома підгрупами дітей, сформованих за різною кількістю випадків ГРІ за попередній рік, різними діапазонами значень ІнІ та ІнР, також була відсутньою.

Здійснено комплексне визначення спрямованості і ступеня взаємозалежності між дослідженими показниками як шляхом стандартного рангового кореляційного аналізу Спірмена, так і його бутстрепінгової модифікації (табл. 3). Слід зазначити, що не бралися до уваги парні

Таблиця 3

Статистично значущі результати рангового кореляційного стандартного ( $\rho$ ) і бутстрепінгового ( $Vp$ ) аналізу в обстежених дітей

№ з/п	Кореляційна пара	$\rho$ , $Vp$ ( $\rho=Vp$ )	$p$ ( $\rho$ )*	Межа 95% ДІ ( $\rho$ )		$p$ ( $Vp$ )**	Межа 95% ДІ ( $Vp$ )	
				верхня	нижня		верхня	нижня
1	IgA*IgG	0,400	0,043	0,003	0,688	<0,001	0,390	0,410
2	IgA*IgE	0,407	0,039	0,012	0,693	<0,001	0,397	0,418
3	IgA*IgM	0,653	<0,001	0,345	0,834	<0,001	0,646	0,660
4	IgM*IgG	0,452	0,021	0,066	0,720	<0,001	0,442	0,462
5	IgM*IgE	0,560	0,003	0,208	0,783	<0,001	0,551	0,568
6	T(Lym)*NK	0,530	0,005	0,167	0,766	<0,001	0,521	0,538
7	T(Lym)*B(Lym)	0,531	0,005	0,169	0,767	<0,001	0,522	0,540
8	Th*T(NK)	0,831	<0,001	0,647	0,923	<0,001	0,827	0,835
9	Th*NK	0,549	0,004	0,194	0,777	<0,001	0,540	0,558
10	Th*B(Lym)	0,563	0,003	0,214	0,785	<0,001	0,555	0,572
11	Tct*T(NK)	0,806	<0,001	0,601	0,911	<0,001	0,801	0,810
12	Tct*NK	0,463	0,017	0,080	0,727	<0,001	0,453	0,472
13	Tct*B(Lym)	0,479	0,013	0,101	0,737	<0,001	0,470	0,489
14	Th*Tct	0,885	<0,001	0,752	0,949	<0,001	0,882	0,888
15	T(NK)*NK	0,523	0,006	0,158	0,762	<0,001	0,514	0,532
16	T(NK)*B(Lym)	0,566	0,003	0,217	0,786	<0,001	0,557	0,574

Примітки: \* — вірогідність стандартного коефіцієнта кореляції; \*\* — вірогідність коефіцієнта кореляції за результатами бутстрепінгу.

взаємозв'язки між вивченими інтегральними показниками та індикаторами, використаними для розрахунку цих інтегральних показників, адже в таких випадках наявність кореляції є абсолютно очевидною.

Насамперед заслуговує уваги цілковита ідентичність значень стандартного коефіцієнта рангової кореляції ( $\rho$ ) та його бутстреп-варіанту ( $Vp$ ). Як з'ясувалося, для обох вивчених показників рекурентності ГРІ їхній взаємозв'язок із дослідженими показниками гуморального і клітинного імунітету крові майже завжди не виявлявся, за винятком встановленої помірної позитивної кореляції між IgA та IgG. Загалом, це узгоджується з думкою тих дослідників, які заперечують наявність у дітей взаємозалежності між частими ГРІ та показниками їхнього імунного статусу [3,17]. До того ж застосування множинної лінійної та порядкової логістичної регресії не показали значущого впливу вивчених показників імунного статусу на обидва індекси частотної захворюваності дітей на ГРІ. Варто також зауважити, що не зафіксовано значущого кореляційного зв'язку між окремими вивченими Ig, з одного боку, та окремими показниками клітинного імунітету крові, з іншого. Водночас не бралися до уваги результати кореляційного аналізу між парами показників окремо гуморального та клітинного імунітету, адже їх відображено у вже опублікованих статтях [22,23]. Деяка відмінність значень окремих коефіцієнтів кореляції та ступеня їхньої ста-

тистичної вірогідності, що наводяться тепер, порівняно з тими, що містяться в зазначених двох публікаціях, зумовлена різною кількістю одиниць спостереження та розрахунком дещо різних за чутливістю коефіцієнтів кореляції.

За даними таблиці 3, наведені імунологічні показники завжди перебували в прямій взаємозалежності, а високу її силу ( $\rho=0,7-0,9$ ) встановлено для таких пар показників клітинного імунітету крові, як T(Lym)\*B(Lym), Tct\*T(NK) і Th\*Tct. Для переважної більшості пар зафіксовано значущий ступінь кореляції ( $\rho=0,5-0,7$ ). Лише в кількох комбінаціях, зокрема, IgA\*IgE, Tct\*NK і Tct\*B(Lym), зв'язок був помірно позитивним ( $\rho=0,3-0,5$ ). Статистично вірогідна кореляція між IgA та IgE може свідчити про певну взаємопов'язаність імунного захисту, зокрема, дихальних шляхів та IgE-залежних алергічних реакцій, про що зазначається в наукових публікаціях [3,10,19].

Бутстрепінг під час здійснення кореляційного аналізу показав суттєво вужчі межі 95% ДІ для коефіцієнтів кореляції ( $Vp$ ) порівняно з тими, що визначалися стандартним шляхом ( $\rho$ ). До того ж статистична значущість  $Vp$ , на відміну від  $\rho$ , завжди була меншою за 0,001. Отже, процедуру бутстрепінгу слід розглядати у якості достатньо інформативного методу обробки результатів дослідження в разі початкової обмеженої кількості одиниць спостереження.

Парціальний або частковий кореляційний бутстреп-аналіз із модельованим усуненням

Таблиця 4

**Найбільш значущі результати парціального кореляційного бутстреп-аналізу показників імунного статусу в обстежених дітей**

№ з/п	Ранговий коефіцієнт кореляції $V_r(x^*y)$ ; $p$ (95% ДІ)	Парціальні коефіцієнти кореляції ( $V_r(x^*y-z)$ ; $p$ (95% ДІ))			
1	$V_r(\text{Вік}^*\text{IgA})$	$V_r(\text{Вік}^*\text{IgA-IgG})$	x	x	x
	0,400; 0,043 (0,390–0,410)	0,266; 0,199 (-0,043–0,526)	—	—	—
2	$V_r(\text{Вік}^*\text{IgG})$	$V_r(\text{Вік}^*\text{IgG-Стать})$	$V_r(\text{Вік}^*\text{IgG-WBC})$	$V_r(\text{Вік}^*\text{IgG-Tct})$	$V_r(\text{Вік}^*\text{IgG-B(Lym)})$
	0,343; 0,087 (0,332–0,354)	0,409; 0,042 (0,104–0,651)	0,401; 0,047 (0,034–0,634)	0,401; 0,047 (0,031–0,684)	0,416; 0,039 (0,016–0,713)
3	$V_r(\text{Вік}^*\text{Ig(A+M+G)})$	$V_r(\text{Вік}^*\text{Ig(A+M+G)-WBC})$	$V_r(\text{Вік}^*\text{Ig(A+M+G)-T(Lym)})$	$V_r(\text{Вік}^*\text{Ig(A+M+G)-Tct})$	$V_r(\text{Вік}^*\text{Ig(A+M+G)-B(Lym)})$
	0,319; 0,112 (0,308–0,330)	0,409; 0,042 (-0,058–0,649)	0,400; 0,048 (-0,011–0,666)	0,410; 0,042 (0,011–0,683)	0,419; 0,037 (0,010–0,717)
4	$V_r(\text{ІнР}^*\text{IgA})$	$V_r(\text{ІнР}^*\text{IgA-WBC})$	$V_r(\text{ІнР}^*\text{IgA-IgE})$	$V_r(\text{ІнР}^*\text{IgA-T(Lym)})$	$V_r(\text{ІнР}^*\text{IgA-B(Lym)})$
	0,407; 0,039 (0,397–0,418)	0,207; 0,320 (-0,057–0,501)	0,091; 0,666 (-0,232–0,466)	0,190; 0,364 (-0,136–0,544)	0,197; 0,345 (-0,091–0,520)
5	$V_r(\text{ІнІ}^*\text{NK})$	$V_r(\text{ІнІ}^*\text{NK-Th})$	$V_r(\text{ІнІ}^*\text{NK-T(NK)})$	x	x
	0,353; 0,077 (0,342–0,364)	0,413; 0,040 (-0,182–0,804)	0,470; 0,018 (-0,225–0,825)	—	—
6	$V_r(\text{WBC}^*\text{IgE})$	$V_r(\text{WBC}^*\text{IgE-T(Lym)})$	$V_r(\text{WBC}^*\text{IgE-Th})$	$V_r(\text{WBC}^*\text{IgE-Tct})$	$V_r(\text{WBC}^*\text{IgE-T(NK)})$
	0,367; 0,065 (0,308–0,330)	0,456; 0,022 (0,144–0,774)	0,444; 0,026 (0,137–0,768)	0,477; 0,016 (0,145–0,740)	0,405; 0,045 (0,042–0,740)
7	$V_r(\text{WBC}^*\text{T(NK)})$	$V_r(\text{WBC}^*\text{T(NK)-IgA})$	$V_r(\text{WBC}^*\text{T(NK)-IgM})$	$V_r(\text{WBC}^*\text{T(NK)-IgG})$	$V_r(\text{WBC}^*\text{T(NK)-IgE})$
	0,354; 0,076 (0,343–0,365)	0,456; 0,022 (-0,048–0,801)	0,447; 0,025 (-0,152–0,837)	0,425; 0,034 (-0,045–0,754)	0,509; 0,009 (0,058–0,804)
8	$V_r(\text{IgA}^*\text{IgE})$	$V_r(\text{IgA}^*\text{IgE-Th})$	$V_r(\text{IgA}^*\text{IgE-T(NK)})$	$V_r(\text{IgA}^*\text{IgE-NK})$	$V_r(\text{IgA}^*\text{IgE-B(Lym)})$
	0,452; 0,021 (0,442–0,462)	0,425; 0,026 (-0,015–0,836)	0,430; 0,032 (-0,071–0,861)	0,439; 0,028 (-0,008–0,859)	0,453; 0,023 (-0,052–0,862)
9	$V_r(\text{IgM}^*\text{IgG})$	$V_r(\text{IgM}^*\text{IgG-Стать})$	x	x	x
	0,560; 0,003 (0,551–0,568)	0,520; 0,008 (-0,056–0,826)	—	—	—
10	$V_r(\text{ІПІ}^*\text{NK})$	$V_r(\text{ІПІ}^*\text{NK-IgA})$	$V_r(\text{ІПІ}^*\text{NK-IgM})$	$V_r(\text{ІПІ}^*\text{NK-IgG})$	$V_r(\text{ІПІ}^*\text{NK-IgE})$
	0,363; 0,068 (0,353–0,374)	0,560; 0,004 (0,023–0,780)	0,513; 0,009 (0,107–0,724)	0,519; 0,008 (0,081–0,722)	0,542; 0,005 (0,046–0,778)

Примітка: x — немає інших значущих змін парціального  $V_r$  порівняно з  $V_r$ .

впливу окремих вивчених коваріатів проведено лише щодо тих пар показників, між якими статистична значущість рангової взаємозалежності початково була або дещо меншою, або дещо більшою за прийнятий її пороговий рівень — 0,05 (табл. 4). При цьому кожного разу віртуально виключалася присутність лише одного з коваріатів.

Встановлено, що припинення впливу  $\text{IgG}$  на зв'язок у комбінації  $\text{Вік}^*\text{IgA}$  (табл. 4, п. 1) призводить до втрати його статистичної значущості. Навпаки, відсутність початкового взаємозв'язку між віком дітей та рівнем сироваткового  $\text{IgG}$  (табл. 4, п. 2) змінилася на помірно виражену пряму кореляцію в разі неврахування присутності таких показників, як стать,  $\text{WBC}$ ,  $\text{Tct}$  і  $\text{B(Lym)}$ . Аналогічні зміни мали місце в парі  $\text{Вік}^*\text{Ig(A+M+G)}$  (табл. 4, п. 3), коли ігнорування впливу низки коваріатів, зокрема,  $\text{WBC}$ ,  $\text{T(Lym)}$ ,  $\text{Tct}$  і  $\text{B(Lym)}$ , показало наявність помірно вираженої взаємозалежності між віком дітей

та сироватковим рівнем сумарних  $\text{Ig}$ . Примітно, що в разі виключення ефекту  $\text{WBC}$  і  $\text{T(Lym)}$  95% ДІ для парціального  $V_r$  перетнув нульову позначку, що ставить під сумнів його вірогідність. Вихідне існування позитивної помірної кореляції між  $\text{ІнР}$  та  $\text{IgA}$  (табл. 4, п. 4) зникло за умови виключення присутності  $\text{WBC}$ ,  $\text{IgE}$ ,  $\text{T(Lym)}$  та  $\text{B(Lym)}$ , що підтверджується як недостатньою асимптотичною значущістю самих парціальних  $V_r$ , так і «поглинанням» нульової позначки 95% ДІ в усіх чотирьох випадках. Ігнорування ефекту  $\text{Th}$  і  $\text{T(NK)}$  на взаємозалежність між  $\text{ІнІ}$  і  $\text{NK}$  (табл. 4, п. 5), з одного боку, супроводжувалося деяким збільшенням її тісноти, виходячи з асимптотичної значущості часткових  $V_r$ . Проте, з іншого боку, 95% ДІ в обох випадках мав від'ємно-позитивні межі, що не свідчить на користь зазначених змін. Стартова відсутність зв'язку між  $\text{WBC}$  та  $\text{IgE}$  (табл. 4, п. 6) змінилась його появою через припинення впливу таких коваріатів,

як T(Lym), Th, Tct і T(NK), причому ця зміна підтверджена і відповідною асимптотичною значущістю парціальних  $V_p$ , і лише позитивними межами їх 95% ДІ. Неврахування присутності окремих факторів, зокрема, IgA, IgM, IgG та IgE, у парі WBC\*T(NK) (табл. 4, п. 7) виявилося появою статистично значущих часткових  $V_p$ . Водночас лише в разі виключення впливу IgE статистична вірогідність прямої значущої кореляції в зазначеній парі показників поєднувалась з одnobічно-позитивними межами його 95% ДІ. У парі IgA\*IgE (табл. 4, п. 8) тіснота початкової помірної позитивної взаємозалежності практично не змінилася, враховуючи значення парціальних  $V_p$  за умови ігнорування ефекту Th, NK, T(NK) і V(Lym). Разом з тим у всіх цих комбінаціях 95% ДІ знову містив нульову позначку, що не свідчить на користь вірогідності отриманих результатів, не зважаючи на достатній рівень асимптотичної значущості часткових  $V_p$ . Щодо комбінації IgM\*IgG (табл. 4, п. 9), то ступінь кореляції в ній залишався вельми сталим у разі виключення впливу більшості вивчених коваріатів. Тільки в разі усунення присутності такої ознаки, як стать обстежених дітей, існування зв'язку між цими двома Ig є сумнівним знову через те, що 95% ДІ «поглинув» нульову позначку. Нарешті, початкова відсутність взаємозалежності в комбінації IPI\*NK (табл. 4, п. 10) змінилася появою значущих парціальних  $V_p$  за умови неврахування ефекту всіх чотирьох досліджених сироваткових Ig. При цьому їхній 95% ДІ мав лише позитивні значення, що є вагомим аргументом на користь вірогідності зафіксованих змін.

### Висновки

Отже, встановлено, що за умови початкової кількісної обмеженості групи спостереження дітей дошкільного віку процедура бутстрепінгу суттєво розширює можливості інтерпретації результатів дослідження. Щодо врахованих інтегральних індексів рекурентності ГРІ, то

за допомогою рангового кореляційного бутстреп-аналізу зафіксовано лише пряму помірну взаємозалежність між ІпР і сироватковою концентрацією IgA ( $V_p=0,407$ ;  $p<0,001$  (0,397–0,418)). Водночас здійснений ранговий кореляційний аналіз, а також множинна лінійна та порядкова логістична регресії в поєднанні з бутстрепінгом не показали значущого взаємозв'язку між окремими сироватковими Ig, з одного боку, та окремими вивченими показниками клітинного імунітету крові, з іншого. Парціальний кореляційний бутстреп-аналіз виявив статистично значущий вплив багатьох вивчених коваріатів на силу взаємозв'язку між показниками в обраних парних комбінаціях. Зокрема, початкова вірогідна кореляція між ІпР та рівнем сироваткового IgA зникала за умови модельованого виключення ефекту таких показників імунного статусу, як WBC, IgE, T(Lym) і V(Lym). Окрім стандартної оцінки асимптотичної значущості парціальних коефіцієнтів кореляції, бутстреп-визначення меж їхнього 95% ДІ є додатковим і вельми інформативним способом перевірки статистичної вірогідності отриманих результатів.

### Перспективи подальших досліджень.

Надалі планується продовжити застосування бутстрепінгу для статистичного аналізу вже отриманих результатів для з'ясування найбільш значущих факторів, що чинять суттєвий вплив на показники рекурентності ГРІ в дітей дошкільного віку.

**Фінансування.** Дослідження проведено в межах виконання ініціативної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії з дитячими інфекціями Луганського державного медичного університету (м. Рубіжне) – «Актуальні аспекти впливу перинатальних чинників на формування соматичної патології у дітей віком 1–14 років». Проведене наукове дослідження не мало зовнішніх джерел фінансування.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Ballarini S, Rossi GA, Principi N, Esposito S. (2021). Dysbiosis in Pediatrics Is Associated with Respiratory Infections: Is There a Place for Bacterial-Derived Products? *Microorganisms*. 9 (2): 448. doi: 10.3390/microorganisms9020448.
- Cheng Z, Cai M, Tao H, He Z, Lin X, Lin H, Zuo Y. (2016). Efficiency and productivity measurement of rural township hospitals in China: a bootstrapping data envelopment analysis. *BMJ Open*. 6: e011911. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011911.
- Chernyshova LI. (2018). Recurrent respiratory diseases in children: the physician's action algorithm (lecture). *Sovremennaya pediatriya*. 3: 92–97. [Чернишова ЛІ. (2018). Рекурентні респіраторні захворювання у дітей: алгоритм дій лікаря (лекція)]. *Современная педиатрия*. 3: 92–97]. doi: 10.15574/SP.2018.91.92.
- Di Felice G, Vidali M, Parisi G et al. (2022). Reference Intervals for Coagulation Parameters in Developmental Hemosta-

- sis from Infancy to Adolescence. *Diagnostics*. 12 (10): 2552. doi: 10.3390/diagnostics12102552.
5. Feleszko W, Marengo R, Vieira AS, Ratajczak K, Mayorga Butrón JL. (2019). Immunity-targeted approaches to the management of chronic and recurrent upper respiratory tract disorders in children. *Clinscal Otolaryngology*. 44: 502-510. doi: 10.1111/coa.13335.
  6. Florin TA, Ambroggio L, Lorenz D, Kachelmeyer A, Ruddy RM, Kuppermann N, Shah SS. (2021). Development and Internal Validation of a Prediction Model to Risk Stratify Children With Suspected Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 73 (9): e2713–e2721. doi: 10.1093/cid/ciaa1690.
  7. Jaybhaye AP, Sangle AL, Ugra D, Chittal RY. (2022). A Hospital-Based Study of Vitamin D Levels in Children With Recurrent Respiratory Infections. *Cureus*. 14 (8): e27864. doi: 10.7759/cureus.27864.
  8. Ji J, Yuan Z, Zhang X et al. (2015). Detection for pathway effect contributing to disease in systems epidemiology with a case-control design. *BMJ Open*. 5: e006721. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006721.
  9. Kim SY, Jang MS, Kim J. (2022). Impact of Third-Generation Cephalosporin Resistance on Recurrence in Children with Febrile Urinary Tract Infections. *Journal of Personalized Medicine*. 12 (5): 773. doi: 10.3390/jpm12050773.
  10. Kramarov SA, Yevtushenko VV. (2019). Experience with application of nasal interferon in the treatment and prevention of acute respiratory infections. *Actual Infectology*. 7 (4): 217–223. [Крамарев СО, Євтушенко ВВ. (2019). Досвід застосування назальних форм інтерферону в лікуванні й профілактиці гострих респіраторних інфекцій. *Актуальна інфектологія*. 7 (4): 217–223]. doi: 10.22141/2312-413x.7.4.2019.178883.
  11. Lambert L, Culley FJ. (2017). Innate Immunity to Respiratory Infection in Early Life. *Frontiers in Immunology*. 8: 1570. doi: 10.3389/fimmu.2017.01570.
  12. Lemko OI, Lukashchuk SV. (2019). Recurrent respiratory diseases in practice of family physician and pediatrician: main issues (a literature review). *Zaporozhye medical journal*. 21 (6): 835–842. [Лемко ОІ, Лукашук СВ. (2019). Рекурентні респіраторні захворювання у практиці сімейного лікаря і педіатра: основні питання (огляд літератури). *Запорозький медичний журнал*. 21 (6): 835–842]. doi: 10.14739/2310-1210.2019.6.186715.
  13. Li H, Cui QK, Li Z, Li J, Li F. (2021). Clinical observation of the effect of modified Ginseng–Schisandra decoction (MGSD) on trace elements and immune function in children with spleen deficiency syndrome after recurrent respiratory tract infection (RRTI): a randomized controlled trial. *Translational Pediatrics*. 10 (6): 1692–1700. doi: 10.21037/tp-21-243.
  14. Li KL, Wang BZ, Li ZP, Li YL, Liang JJ. (2019). Alterations of intestinal flora and the effects of probiotics in children with recurrent respiratory tract infection. *World Journal of Pediatrics*. 15: 255–261. doi: 10.1007/s12519-019-00248-0.
  15. Ogata K. (2021). On the Application of Bootstrapping and Monte Carlo Simulations to Clinical Studies: Psychometric Intelligence Research and Juvenile Delinquency. *Psychology*. 12: 1171–1183. doi: 10.4236/psych.2021.128072.
  16. Peeters D, van Geloven N, Visser LE et al. (2021). Study protocol for a randomised controlled trial evaluating the clinical effect of antibiotic prophylaxis in children with recurrent respiratory tract infections: the Approach study. *BMJ Open*. 11 (7): e044505. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044505.
  17. Raniszewska A, Górska E, Kotuła I, Stelmaszczyk–Emmel A, Popko K, Ciepiela O. (2015). Recurrent respiratory tract infections in children — analysis of immunological examinations. *Central European Journal of Immunology*. 40 (2): 167–173. doi: 10.5114/ceji.2015.52830.
  18. Schaad UB, Esposito S, Razi CH. (2016). Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide. *Archives of Pediatric Infectious Diseases*. 4 (1): e31039. doi: 10.5812/pedinfect.31039.
  19. Shumna Ty, Nedelska SM, Solovieva SV, Masur VI, Kolesnik OYa. (2017). Characteristic of cellular immunity in children with recurrent respiratory diseases, depending on the level of immunoglobulin E production. *Zaporozhye medical journal*. 19 (6): 769–772. [Шумна ТЄ, Недельська СМ, Соловійова СВ, Мазур ВІ, Колесник ОЯ. (2017). Характеристика показників клітинного імунітету в дітей із рекурентними респіраторними захворюваннями залежно від здатності до утворення імуноглобуліну Е. *Запорозький медичний журнал*. 19 (6): 769–772]. doi: 10.14739/2310-1210.
  20. Soeteman M, Kappen TH, van Engelen M et al. (2023). Validation of a modified bedside Pediatric Early Warning System score for detection of clinical deterioration in hospitalized pediatric oncology patients: A prospective cohort study. *Pediatric Blood & Cancer*. 70: e30036. doi: 10.1002/pbc.30036.
  21. Srivastava R, Dunbar M, Shevell M et al. (2022). Development and Validation of a Prediction Model for Perinatal Arterial Ischemic Stroke in Term Neonates. *JAMA Network Open*. 5 (6): e2219203. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.19203.
  22. Voloshin OM, Marushko YuV, Dontsova KM. (2020). Recurrent respiratory diseases and humoral immune status in preschool children. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 8 (4): 393–401. [Волошин ОМ, Марушко ЮВ, Донцова КМ. (2020). Рекурентні респіраторні захворювання та стан гуморального імунітету у дітей дошкільного віку. *Східноукраїнський медичний журнал*. 8 (4): 393–401]. doi: 10.21272/eumj.2020.
  23. Voloshin OM, Marushko YuV. (2021). Peculiarities of cellular immunity among preschool children suffering from recurrent respiratory diseases. *Bulletin of problems biology and medicine*. 1: 337–342. [Волошин ОМ, Марушко ЮВ. (2021). Особливості клітинного імунітету у дітей дошкільного віку з рекурентними респіраторними захворюваннями. *Вісник проблем біології і медицини*. 1: 337–342]. doi: 10.29254/2077-4214-2021-1-159-337-342.
  24. Voloshin OM, Marushko YuV. (2022). Comprehensive analysis of serum concentration of matrix metalloproteinase 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in preschool children suffering from recurrent respiratory infections. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 7: 29–37. [Волошин ОМ, Марушко ЮВ. (2022). Комплексний аналіз сироваткової концентрації матриксної металопротеїнази 1 типу та тканинного інгібітора металопротеїнази 1 типу у дітей дошкільного віку з рекурентними респіраторними інфекціями. *Сучасна педіатрія. Україна*. 7: 29–37]. doi: 10.15574/SP.2022.127.29.
  25. Zeqo LM, Tasho EM, Karanxha J. (2022). Bootstrapping the coefficients of multiple logistic regression model in medicine data. *Asian-European Journal of Mathematics*. 15 (10): 2250248. doi: 10.1142/S1793557122502485.

**Відомості про авторів:**

**Волошин Олександр Миколайович** — к.мед.н., доц., зав. каф. педіатрії з дитячими інфекціями ДЗ «Луганський державний медичний університет». Адреса: м. Рівне, вул. 16 Липня, буд. 36. <https://orcid.org/0000-0001-7612-6521>.

**Марушко Юрій Володимирович** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13; тел. (044) 234-40-62. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

**Савченко Ірина Іванівна** — асистент каф. внутрішньої медицини № 1 ДЗ «Луганський державний медичний університет». Адреса: м. Рівне, вул. 16 Липня, буд. 36. <https://orcid.org/0000-0003-0820-2152>.

Стаття надійшла до редакції 13.01.2023 р., прийнята до друку 11.04.2023 р.

**Д.С. Добрик, Д.О. Добрянський**

## **Пробіотики, кишкова мікробіота та захворювання, пов'язані з незрілістю травного каналу, у значно недоношених немовлят**

Львівський національний університет імені Данила Галицького, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 3(131): 22-30. doi 10.15574/SP.2023.131.22

**For citation:** Dobryk DS, Dobryansky DO. (2023). Probiotics, gut microbiota, and diseases associated with the immaturity of the digestive tract in very preterm infants. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(131): 22-30. doi 10.15574/SP.2023.131.22.

Порушення формування кишкової мікробіоти в передчасно народжених немовлят підвищує ймовірність виникнення некротизуючого ентероколіту (НЕК) і пізнього неонатального сепсису (ПНС). Застосування пробіотиків може знижувати відповідний ризик.

**Мета** — оцінити клінічну ефективність *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 у зниженні частоти НЕК і ПНС, загальної смертності в немовлят із терміном гестації (ТГ)  $\leq 32$  тиж, а також вплив цього пробіотика на формування мікробіоти травного каналу.

**Матеріали та методи.** До відкритого рандомізованого дослідження залучено 100 немовлят із ТГ  $\leq 32$  тиж, масою тіла при народженні  $\leq 1500$  г. У групі пробіотика 50 дітям до досягнення постменструального віку (ПМВ) 36 тиж призначено *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 у дозі  $10^8$  КУО/добу з ентеральною харчуванням (ЕХ), а у групі порівняння 50 дітям — стандартне лікування. Основними критеріями ефективності були частота НЕК, ПНС і загальна смертність. Як додаткові критерії використано вік дітей на момент досягнення повного об'єму ЕХ, кількість епізодів зниженої толерантності до ЕХ, тривалість антибактеріальної терапії, масу тіла у ПМВ 36 тиж і тривалість госпіталізації.

**Результати.** Застосування *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 у дозі  $10^8$  КУО/добу не знижувало ні частоти НЕК і ПНС, ні загальної смертності. Однак це втручання достовірно скорочувало тривалість загальної госпіталізації в немовлят із ТГ  $\geq 28$  тиж (56,0 (46,0–71,0) діб проти 65,0 (60,0–87,9) діб;  $p=0,03$ ), а також асоціювалося зі швидшим досягненням повного об'єму ЕХ (23,0 (16,0–37,0) доби проти 30,0 (18,0–37,0) діб;  $p=0,26$ ), та зменшенням кількості епізодів зниженої толерантності до ЕХ у немовлят із ТГ  $< 28$  тиж (1,0 (1,0–3,0) доби проти 3,0 (3,0–4,0) діб;  $p=0,19$ ). Не виявлено впливу пробіотичної терапії на колонізацію травного каналу немовлят лакто- і біфідобактеріями.

**Висновки.** Ентеральне застосування *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 поліпшує толерантність до ЕХ, скорочує період до досягнення повного об'єму ЕХ і загальну тривалість госпіталізації передчасно народжених немовлят. Вплив цього пробіотика на частоту виникнення ПНС та НЕК, а також постнатальне формування кишкової мікробіоти потребують подальшого вивчення.

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:** пробіотики, кишкова мікробіота, некротизуючий ентероколіт, сепсис, передчасно народжені немовлята.

### **Probiotics, gut microbiota, and diseases associated with the immaturity of the digestive tract in very preterm infants**

**D.S. Dobryk, D.O. Dobryansky**

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Interruption of the formation of gut microbiota in preterm infants increases the probability of necrotizing enterocolitis (NEC) and late-onset neonatal sepsis (LOS). The use of probiotics can reduce the corresponding risk.

**Purpose** — to evaluate the clinical effectiveness of enteral administration of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in reducing the incidence of NEC, LOS, and overall mortality in infants with gestational age (GA)  $\leq 32$  weeks, as well as the effect of the probiotic on the formation of the gut microbiota.

**Materials and methods.** 100 newborns with GA  $\leq 32$  weeks and birth weight  $\leq 1500$  g were enrolled in the open randomized study. 50 infants in the probiotic group until reaching postmenstrual age (PMA) of 36 weeks received *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 at a dose of  $10^8$  CFU/day with enteral feeding (EF), and 50 infants in the comparison group received standard treatment. The primary effectiveness criteria were the incidence of NEC, LOS, and overall mortality. As the secondary criteria, the duration of the period to reach the full EF, the number of episodes of feeding intolerance, duration of antibacterial therapy, weight at PMA of 36 weeks, and length of hospital stay were used.

**Results.** The administration of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 at a dose of  $10^8$  CFU/day neither reduced the incidence of NEC and LOS nor overall mortality. This intervention, however, significantly reduced the length of hospital stay in infants with GA  $\geq 28$  weeks (56.0 (46.0–71.0) days vs 65.0 (60.0–87.9) days;  $p=0.03$ ), and was associated with the earlier achievement of full enteral volume (23.0 (16.0–37.0) days vs 30.0 (18.0–37.0) days;  $p=0.26$ ) and fewer episodes of feeding intolerance in infants with GA  $< 28$  weeks (1.0 (1.0–3.0) vs 3.0 (3.0–4.0);  $p=0.19$ ). No effect of the probiotic therapy on the gut colonization by *Lactobacillus* spp. and *Bifidobacterium* spp. was observed.

**Conclusions.** Enteral administration of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 improves tolerance to EF and reduces the period to achieve full EF and the total length of hospital stay in preterm infants. The effect of this probiotic on the incidence of NEC and LOS, as well as the postnatal formation of the gut microbiota, requires further study.

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:** probiotics, gut microbiota, NEC, sepsis, preterm infants.

## Вступ

**П**роцес формування «здорової» кишкової мікробіоти суттєво відрізняється в передчасно народжених немовлят із дуже малою масою тіла (<1500 г). Незрілість травного каналу, яка характеризується підвищеною проникністю слизової оболонки, надмірною запальною відповіддю, зниженою моторною функцією та недостатнім кровопостачання кишок [17]; потреба госпіталізації до відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) та застосування антибактеріальної терапії широкого спектра дії [22]; мінімальне і/або відстрочене ентеральне харчування (ЕХ) із використанням молочних сумішей або донорського грудного молока, яке за складом відрізняється від молока матері [10,12], а також частіше народження за допомогою кесаревого розтину безпосередньо впливають на ранню постнатальну бактеріальну колонізацію передчасно народжених дітей [20].

Мікробіота таких немовлят характеризується зниженою кількістю корисних бактерій *Lactobacillus spp.* та *Bifidobacterium spp.*, підвищеним вмістом патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, що підвищує ризик виникнення некротизуючого ентероколіту (НЕК) та пізнього неонатального сепсису (ПНС) [5], які посідають важливе місце у структурах захворюваності та смертності передчасно народжених немовлят [11,21].

Згідно з висновками метааналізів, застосування пробіотиків може знижувати ризик виникнення НЕК та ПНС, однак величина ефекту є різною залежно від штаму бактерій, який призначають [3,24,26,29]. Одним із потенційно ефективних штамів є *Lactobacillus reuteri DSM 17938*. Результати рандомізованих досліджень свідчать про ефективність цього пробіотика в зниженні частоти ПНС, зменшенні тривалості госпіталізації, поліпшенні толерантності до ЕХ і швидшому досягненні повного об'єму ЕХ [2,25].

**Мета** дослідження — оцінити клінічну ефективність *Lactobacillus reuteri DSM 17938* у зниженні частоти НЕК і ПНС, загальної смертності в немовлят із терміном гестації ≤32 тиж., а також вплив цього пробіотика на формування мікробіоти травного каналу.

## Матеріали та методи дослідження

До відкритого рандомізованого дослідження залучено 100 немовлят із терміном гестації (ТГ)

≤32 тиж, масою тіла при народженні ≤1500 г і постнатальним віком ≤72 год, яких виходжували у відділенні інтенсивного та постінтенсивного лікування КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня». Додатковими критеріями включення були здатність дітей толерувати мінімальне ентеральне харчування (МЕХ), а також отримання інформованої згоди їхніх батьків. Критеріями вилучення були наявність значущих природжених вад розвитку або ускладнень, які істотно зменшували шанси виживання (зокрема, тяжкі внутрішньошлуночкові крововиливи 3–4-го ступеня, виявлені в перші 72 год життя) і неможливість розпочати ЕХ у перші 72 год життя дитини.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації і затверджено комісією з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Від батьків, діти яких залучені до дослідження, отримано інформовану згоду.

У разі відповідності зазначеним критеріям пацієнтів рандомізовано включено до групи пробіотика (n=50) або групи порівняння (n=50). Рандомізацію здійснено за допомогою генерованого комп'ютером ряду випадкових чисел.

Дітям у групі пробіотика призначено *Lactobacillus reuteri DSM 17938* у дозі 10<sup>8</sup> КУО життєздатних бактерій (5 крапель) ентерально разом із сумішшю або грудним молоком один раз на добу. Утрочання тривало до виписки або до моменту досягнення пацієнтами постменструального віку (ПМВ) 36 тиж (щонайменше 4 тиж). Немовлята в групі порівняння отримували стандартне лікування. 9 дітей (4 — у групі пробіотика; 5 — у групі порівняння) померли протягом першого тижня життя та були виключені з остаточного аналізу. Також 4 немовлят із групи порівняння вилучено з дослідження через порушення протоколу. В остаточному аналізі враховано дані 87 немовлят (46 — у групі пробіотика; 41 — у групі порівняння).

Відповідно до мети дослідження основними критеріями ефективності пробіотичної терапії були частота НЕК (щонайменше II стадії) і ПНС, а також загальна смертність. Як додаткові критерії ефективності в групах порівнювали вік дітей на момент досягнення повного об'єму ЕХ (160 мл/кг/добу), кількість епізодів зниженої толерантності до ЕХ, тривалість антибактеріальної терапії, масу тіла на момент досягнення ПМВ 36 тиж, а також тривалість перебування у ВІТН та загальної госпіталіза-

ції. Додатковий аналіз у підгрупах передбачав порівняльне оцінювання основних та другорядних критеріїв ефективності у немовлят з ТГ <28 тиж і  $\geq 28$  тиж. Окремим завданням дослідження було оцінити вплив раннього призначення *Lactobacillus reuteri DSM 17938* на формування мікробіоти травного каналу в передчасно народжених дітей.

НЕК діагностовано відповідно до критеріїв Bell у модифікації Kleigman [14]. Діагноз ПНС встановлено на підставі позитивної культури крові або спинномозкової рідини у віці пізніше 72 год життя і/або клінічних даних відповідно до рекомендацій Європейської агенції з лікарських засобів [9], описаних нами в попередніх публікаціях [7,8]. Знижену толерантність до ЕХ визначено згідно з критеріями Т.А. Мооге і М.Е. Wilson [19], які відповідають рекомендаціям національного уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят».

У 40 немовлят із групи пробіотики й у 31 дитини із групи порівняння оцінено якісний і кількісний склад кишкової мікробіоти. Перше обстеження здійснено в перший тиждень життя, якомога скоріше, і до призначення пробіотики, якщо пацієнта залучали до відповідної групи. Повторне дослідження виконано у ПМВ 36 тиж. Досліджено 121 зразок випорожнень; 63 з них отримано протягом першого тижня життя (34 – група пробіотики, 29 – група порівняння), а 58 – у ПМВ 36 тиж (33 – група пробіотики, 25 – група порівняння). Випорожнення зібрано з підгузка в стерильну пробірку після самовільного акту дефекації та протягом 6 год доставлено до лабораторії. Від моменту забору до моменту доставки в лабораторію пробірку з матеріалом зберігали за температури  $+2-5^{\circ}\text{C}$ .

Випорожнення досліджено із застосуванням класичного методу посіву матеріалу (розведення в ізотонічному розчині натрію хлориду до  $10^2-10^9$ ) на диференційно-діагностичні поживні середовища: Ендо (ТОВ «Фармактив», Україна), Макконкі («Graso Biotech», Польща), агар із кров'ю (основа «Biolife», Італія), жовтково-сольовий агар із манітом (основа «Biolife», Італія), агар для ентерококів («Graso Biotech», Польща); агар Сабуро («Graso Biotech», Польща); для виявлення біфідобактерій і лактобактерій використано напіврідкі агаризовані середовища Блаурока і MRS відповідно («Graso Biotech», Польща), які регенерували безпосередньо перед посівом. Усі посіви інкубовано за

$(37\pm 0,1)^{\circ}\text{C}$ , посіви на агарі Сабуро протягом доби додатково витримано за  $(23\pm 1,0)^{\circ}\text{C}$ . Результати оцінено після 24, 48 і 72 год інкубування. Ідентифікацію мікроорганізмів здійснено за стандартними методиками.

Для переважної більшості немовлят, у яких досліджували випорожнення, стартовою антибактеріальною терапією обрано комбінацію напівсинтетичного пеніциліну (ампісульбін або ампіцилін) й аміноглікозиду (тобраміцин), а захищений напівсинтетичний пеніцилін широкого спектра дії (піперацилін-тазобактам) використано як препарат другого ряду. Для лікування пізніх інфекцій частині дітей додатково призначено цефалоспорини II і III генерації, карбапенеми та метронідазол. Частота і тривалість використання окремих антибіотиків суттєво не відрізнялася між групами.

У роботі використано стандартні методи описового, порівняльного і коваріантного аналізу із застосуванням критеріїв  $\chi^2$ , Манна–Уїтні, Вілкоксона, Фішера, а також коефіцієнта кореляції Спірмена. Безперервні показники наведено як медіану (нижній і верхній квартилі), якщо не зазначено інакше. Усі результати прийнято достовірними при  $p < 0,05$ .

## Результати дослідження

### Клінічна ефективність ентерального застосування *Lactobacillus reuteri DSM 17938* у передчасно народжених дітей

Відповідно до дизайну дослідження сформовані групи істотно не різнилися за основними клінічними показниками (табл. 1). Немовлята в групі пробіотики були незначно більш зрілими, рідше народжувалися замалими для ТГ і відповідно мали більшу масу тіла при народженні. Їхні матері рідше отримували стероїди, за підсумками оцінювання за шкалою Апгар, їхній стан на 5-й хвилині життя був гіршим, вони частіше потребували лікування сурфактантом, і їм пізніше призначали МЕХ. Водночас жодна із зазначених відмінностей не була статистично достовірною.

Частота НЕК і ПНС, а також загальна смертність не відрізнялися залежно від призначення пробіотики (табл. 2). Аналіз у підгрупах із різним ТГ (<28 тиж або  $\geq 28$  тиж) також не виявив відмінностей за цими показниками. Чотири дитини переведені до іншої установи для хірургічного лікування (1 – із групи пробіотики, 3 – із групи порівняння).

Немовлята в групі пробіотики, особливо з ТГ  $\geq 28$  тиж, скоріше досягали повного об'є-

Таблиця 1

Порівняльна клініко-демографічна характеристика сформованих груп

Показник	Група пробіотика (n=46)	Група порівняння (n=41)	p
Гестаційний вік, тиж, медіана (нижній та верхній квартилі)	29,0 (27,0–30,0)	28,0 (27,0–29,0)	0,2
Термін гестації <28 тиж, абс. (%)	14 (30,5)	15 (36,5)	0,54
Маса тіла при народженні, г, медіана (нижній та верхній квартилі)	1170,0 (950,0–1300,0)	1000,0 (820,0–1250,0)	0,12
Хлопчики, абс. (%)	25 (54,4)	22 (53,7)	0,95
Від двоплодових вагітностей, абс. (%)	13 (28,3)	12 (29,3)	0,63
Вік матері, роки, медіана (нижній та верхній квартилі)	31,0 (26,0–35,0)	31,0 (27,0–36,0)	0,97
Антибактеріальна терапія під час вагітності, абс. (%)	9 (20,0)	8 (20,0)	1,0
Аntenатальні кортикостероїди, абс. (%)	7 (26,9)	11 (42,3)	0,59
Кесарів розтин, абс. (%)	26 (57,8)	22 (53,6)	0,70
Оцінка за Апґар <7 на 5-й хвилині, абс. (%)	42 (93,3)	33 (82,2)	0,12
Потреба в реанімаційних заходах, абс. (%)	30 (66,7)	28 (70,0)	0,74
Застосування сурфактанту, абс. (%)	39 (84,8)	30 (73,2)	0,28
Затримка внутрішньоутробного розвитку, абс. (%)	6 (13,0)	9 (22,5)	0,25
Вік на момент початку МЕХ, год, медіана (нижній та верхній квартилі)	12,0 (6,0–24,0)	9,0 (6,0–13,0)	0,14
Виключно штучне вигодовування, абс. (%)	23 (50,0)	19 (46,3)	0,73

му ЕХ, а також мали більшу масу тіла у ПМВ 36 тиж, однак відмінності від групи порівняння не були статистично достовірними. Водночас діти, яких лікували пробіотиком, достовірно швидше виписувалися додому (табл. 2). У дітей з ТГ <28 тиж, які отримували пробіотик, утрічі рідше відмічались епізоди зниженої толерантності до ЕХ порівняно з немовлятами з групи порівняння, хоча відмінності не були статистично значущими (табл. 2).

#### Вплив пробіотиків на мікробіоту травного каналу

У зразках випорожнень, отриманих на першому тижні життя, не встановлено статистично достовірних відмінностей між групами за частотою виявлення і кількістю виділених бактерій (табл. 3, 4).

Основними виявленими грамнегативними бактеріями були представники родини *Enterobacteriaceae*, зокрема *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella mobilis*, а також бактерії *Enterobacter spp.* Медіана кількості виявлених окремих видів грамнегативних бактерій в одному зразку випорожнень становила 3,0 (2,0–4,0) в обох групах ( $p>0,05$ ). Виявлені грампозитивні бактерії були представлені *Enterococcus spp.* та *Staphylococcus spp.* Медіана кількості виявлених окремих видів грампозитивних бактерій в одному зразку випорожнень була нижчою, ніж грамнегативних

бактерій, і становила 1,0 (1,0–2,0) в обох групах. У матеріалі, отриманому в перший тиждень життя, не виявлено *Bifidobacterium spp.*, а *Lactobacillus spp.* ідентифіковано лише в одному зразку випорожнень (табл. 3).

У ПМВ 36 тиж відмічалось достовірне збільшення частоти виявлення майже всіх грамнегативних бактерій в обох групах (табл. 3). Медіана кількості виявлених окремих видів грамнегативних бактерій в одному зразку становила 4,0 (3,0–5,0) у групі пробіотика та 4,0 (3,0–5,0) у групі порівняння ( $p>0,05$ ). Зростає загальна кількість мікроорганізмів цього типу, зокрема кишкової палички і *Enterobacter spp.* Водночас кількість *Klebsiella pneumoniae* та *Klebsiella mobilis* не змінилася (табл. 4). У ПМВ 36 тиж грампозитивні бактерії частіше виявлялися в немовлят із групи порівняння, тоді як у групі пробіотика цей показник суттєво не змінився (табл. 3). Медіана кількості виявлених окремих видів грампозитивних бактерій в одному зразку не змінилася порівняно з першим тижнем життя і становила 1,0 (1,0–2,0) в обох групах. Бактерії *Enterococcus spp.* та *Staphylococcus spp.* залишались основними представниками грампозитивних мікроорганізмів у ПМВ 36 тиж (табл. 3). Незважаючи на те, що частота виявлення бактерій цього типу в дітей із групи пробіотика була меншою, їхня кількість перевищувала відповідні показники в групі порівняння за ра-

Таблиця 2

Основні та додаткові критерії ефективності пробіотичної терапії

Показник	Основні критерії		
	група пробіотика (n=46)	група порівняння (n=41)	p
НЕК ≥II стадії, абс. (%)	4 (8,7)	3 (7,3)	0,81
<28 тиж	2 (14,2) (n=14)	1 (6,6) (n=15)	0,50
≥28 тиж	2 (6,3) (n=32)	2 (7,7) (n=26)	0,79
ПНС, абс. (%)	15 (32,6)	15 (36,6)	0,7
<28 тиж	7 (50,0) (n=14)	7 (46,6) (n=15)	0,86
≥28 тиж	8 (25,0) (n=32)	8 (30,7) (n=26)	0,56
Смертність, абс. (%)	1 (2,2)	2 (4,9)	0,49
<28 тиж	1 (7,1) (n=14)	2 (13,3) (n=15)	0,58
≥28 тиж	0 (0) (n=32)	0 (0) (n=26)	–
Показник	Додаткові критерії*		
	група пробіотика (n=44)	група порівняння (n=36)	p
Період до досягнення повного об'єму ЕХ, доби, медіана (нижній та верхній квартилі)	23,0 (16,0–37,0)	30,0 (18,0–37,0)	0,26
<28 тиж	37,0 (24,0–48,0) (n=32)	40,0 (29,5–55,0) (n=25)	0,76
≥28 тиж	20,5 (15,0–28,0) (n=12)	25,0 (18,0–36,0) (n=11)	0,16
Кількість епізодів зниженої толерантності до ЕХ, медіана (нижній та верхній квартилі)	1,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–3,0)	0,19
<28 тиж	1,0 (1,0–3,0) (n=32)	3,0 (3,0–4,0) (n=25)	0,13
≥28 тиж	1,0 (0–2,0) (n=12)	1,0 (1,0–3,0) (n=11)	0,66
Маса тіла у ПМВ 36 тиж, г, медіана (нижній та верхній квартилі)	2215,0 (1990,0–2430,0)	2090,0 (1800,0–2280,0)	0,08
<28 тиж	2190,0 (2005,0–2400,0) (n=12)	2160,0 (2035,0–2335,0) (n=11)	0,86
≥28 тиж	2232,5 (1980,0–2440,0) (n=32)	2025,0 (1730,0–2245,0) (n=25)	0,07
Тривалість застосування антибіотика, доби, медіана (нижній та верхній квартилі)	36,0 (26,0–43,0)	40,0 (27,0–57,0)	0,26
<28 тиж	43,0 (31,0–57,0) (n=12)	60,0 (32,0–70,0) (n=11)	0,31
≥28 тиж	33,0 (25,0–39,0) (n=32)	37,0 (27,0–45,0) (n=25)	0,32
Тривалість перебування у ВІТН, доби, медіана (нижній та верхній квартилі)	16,0 (9,0–42,0)	15,0 (10,0–32,0)	0,74
<28 тиж	46,0 (29,0–64,0) (n=12)	31,0 (20,0–40,0) (n=11)	0,08
≥28 тиж	12,0 (6,0–20,0) (n=32)	10,0 (7,0–16,0) (n=25)	0,63
Загальна тривалість госпіталізації, доби, медіана (нижній та верхній квартилі)	67,0 (50,0–96,0)	79,0 (62,0–100,0)	0,08
<28 тиж	96,0 (73,0–104,0) (n=12)	101,0 (94,0–110,0) (n=11)	0,17
≥28 тиж	56,0 (46,0–71,0) (n=32)	65,0 (60,0–87,9) (n=25)	0,03

Примітки: \* — лише для немовлят, виписаних із лікарні; НЕК — некротизуючий ентероколіт; ПНС — пізній неонатальний сепсис.

Таблиця 3

Порівняльна частота виявлення мікроорганізмів у випорожненнях немовлят у динаміці спостереження, абс. (%)

Мікроорганізми	Перший тиждень життя			ПМВ 36 тижнів		
	група пробіотика (n=34)	група порівняння (n=29)	p	група пробіотика (n=33)	група порівняння (n=25)	p
Грамнегативні бактерії	17 (50,0)	19 (73,1)	0,19	31 (96,7)*	24 (96,0)*	0,72
<i>Enterobacter spp.</i>	17 (50,0)	18 (62,1)	0,34	30 (90,9)*	24 (96,0)*	0,45
<i>Escherichia coli</i>	11 (32,4)	8 (27,6)	0,68	22 (66,7)*	22 (88,0)*	0,06
<i>Enterobacter cloacae</i>	10 (29,4)	12 (41,4)	0,32	30 (90,9)*	24 (96,0)*	0,45
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (14,7)	6 (20,7)	0,53	23 (69,7)*	20 (80,0)*	0,37
<i>Klebsiella mobilis</i>	5 (14,7)	6 (20,7)	0,53	15 (45,5)*	12 (52,0)*	0,85
Грампозитивні бактерії	22 (71,0)	15 (57,7)	0,44	20 (60,6)	22 (88,0)*	0,03
<i>Enterococcus spp.</i>	18 (52,9)	16 (55,2)	0,86	20 (60,6)	21 (84,0)*	0,053
<i>Staphylococcus spp.</i>	14 (41,2)	6 (20,7)	0,08	7 (21,2)	5 (20,0)	0,91
<i>Bifidobacterium spp.</i>	0 (0)	0 (0)	–	2 (6,1)*	5 (20,0)*	0,11
<i>Lactobacillus spp.</i>	0 (0)	1 (3,5)	–	9 (27,3)*	12 (48,0)*	0,15

Примітка: \* — зазначено статистично значущу динаміку порівняно з показником на першому тижні життя (p<0,05).

хунок більшого вмісту ентерококів. Натомість кількість *Staphylococcus spp.* була більшою в групі порівняння, хоча відмінність не була значущою (табл. 4).

**Колонізація мікроорганізмами *Lactobacillus spp.*** На першому тижні життя лише в одній дитині виявлено *Lactobacillus spp.* Проте на момент досягнення ПМВ 36 тиж кількість немовлят, колонізованих *Lactobacillus spp.*, була достовірно більшою (табл. 3). Водночас істотних відмінностей між групами не було, хоча відповідний показник у дітей, які отримували пробіотик, був майже удвічі нижчим (27,3% проти 48,0%; p=0,15). Із 21 немовля, у яких виявлено *Lactobacillus spp.* у ПМВ 36 тиж, 13 немовлят вигодовувалися виключно сумішами.

Середня тривалість застосування антибіотика в підгрупі дітей, у яких у ПМВ 36 тиж не виявлено *Lactobacillus spp.* (n=37), не відрізнялася від показника немовлят, колонізованих *Lactobacillus spp.* (n=21) (45,0 (25,0–60,0) діб проти 41,0 (31,0–52,0) доби відповідно; p>0,05). Відповідно 18 (48,6%) і 8 (38,1%) з них отримували антибіотик на момент бактеріологічного обстеження у ПМВ 36 тиж (p>0,05). Немовлята в цих підгрупах не відрізнялися за призначеними групами антибіотиків і тривалістю застосування.

**Колонізація мікроорганізмами *Bifidobacterium spp.*** На момент досягнення ПМВ 36 тиж *Bifidobacterium spp.* загалом висіяно лише в 7 (12,1%) дітей: у 2 (6,1%) дітей — у групі пробіотика, у 5 (20,0%) дітей — у групі порівнян-

ня; p>0,05 (табл. 3). У дітей, колонізованих *Bifidobacterium spp.* (n=9) у ПМВ 36 тиж, рідше виявлялася знижена толерантність до ЕХ (rS=-0,26; p<0,05). Із 7 немовлят, у яких у ПМВ 36 тиж виявлено *Bifidobacterium spp.*, 2 (28,6%) дитини вигодовувалися виключно сумішами.

Середня тривалість застосування антибіотика в підгрупі дітей, у яких у ПМВ 36 тиж виявлено *Bifidobacterium spp.* (n=7), була меншою, ніж у немовлят, у яких ці бактерії не виявлено (n=51) (27,0 (22,0–44,0) діб проти 43,0 (31,0–60,0) діб; p<0,05). Відповідно 1 (14,2%) проти 25 (49,0%) дітей дитини продовжувала отримувати антибіотик на момент бактеріологічного обстеження у ПМВ 36 тиж (p<0,05). Немовлята, у яких виявлено *Bifidobacterium spp.*, рідше отримували цефалоспорини II та III генерації (p<0,05), не отримували цефалоспорини IV генерації та рідше отримували карбапенеми (p>0,05).

### Дискусія

У цьому відкритому рандомізованому дослідженні нам не вдалося виявити позитивного ефекту застосування *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 щодо зниження захворюваності на ПНС і НЕК, а також загальної смертності передчасно народжених немовлят із ТГ ≤32 тиж.

Отримані результати узгоджуються з висновками кількох рандомізованих досліджень, у яких також не виявили зниження частоти НЕК та сепсису в передчасно народжених немовлят на тлі додаткового застосування *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, проте засвід-

Таблиця 4

Порівняльна кількісна характеристика мікроорганізмів у випорожненнях немовлят у динаміці спостереження, медіана (верхній та нижній квартилі)

Мікроорганізми	Перший тиждень життя			ПМВ 36 тижнів		
	група пробіотика (n=34)	група порівняння (n=29)	p	група пробіотика (n=33)	група порівняння (n=25)	p
Грамнегативні бактерії	12 (0,74–24,0) × 10 <sup>8</sup> /г	7,6 (4,4–30,02) × 10 <sup>8</sup> /г	0,25	16,6 (8,24–25,88) × 10 <sup>8</sup> /г	22,0 (13,9–35,5) × 10 <sup>8</sup> /г	0,25
<i>Enterobacter spp.</i>	1,6 (0,2–12,0) × 10 <sup>8</sup> /г	5,0 (2,04–15,0) × 10 <sup>8</sup> /г	0,07	2,62 (0,86–6,64) × 10 <sup>8</sup> /г*	3,2 (1,30–4,50) × 10 <sup>8</sup> /г	0,64
<i>Escherichia coli</i>	1,3 (0,1–6,1) × 10 <sup>8</sup> /г	2,1 (1,42–6,15) × 10 <sup>8</sup> /г	0,39	8,4 (3,3–12,0) × 10 <sup>8</sup> /г	11,0 (7,25–13,2) × 10 <sup>8</sup> /г	0,13
<i>Enterobacter cloacae</i>	2,1 (0,7–5,9) × 10 <sup>8</sup> /г	6,6 (1,15–9,25) × 10 <sup>8</sup> /г	0,16	3,09 (1,0–4,4) × 10 <sup>8</sup> /г	4,8 (2,75–6,76) × 10 <sup>8</sup> /г	0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,3 (0,02–2,0) × 10 <sup>8</sup> /г	1,6 (0,42–4,10) × 10 <sup>8</sup> /г	0,20	0,60 (0,11–1,06) × 10 <sup>8</sup> /г	1,33 (0,29–3,30) × 10 <sup>8</sup> /г	0,17
<i>Klebsiella mobilis</i>	4,6 (4,2–9,0) × 10 <sup>8</sup> /г	3,6 (2,20–4,50) × 10 <sup>8</sup> /г	0,27	3,35 (1,58–6,20) × 10 <sup>8</sup> /г	2,40 (2,10–4,40) × 10 <sup>8</sup> /г	0,63
Грампозитивні бактерії	1,24 (0,16–11,0) × 10 <sup>8</sup> /г	10,0 (0,34–77,42) × 10 <sup>8</sup> /г	0,16	5,65 (0,45–27,5) × 10 <sup>8</sup> /г	1,8 (1,0–8,4) × 10 <sup>8</sup> /г	0,16
<i>Enterococcus spp.</i>	6,2 (0,4–33,0) × 10 <sup>8</sup> /г	15,0 (0,45–88,5) × 10 <sup>8</sup> /г	0,33	5,65 (0,45–23,5) × 10 <sup>8</sup> /г	1,48 (1,00–8,40) × 10 <sup>8</sup> /г	0,76
<i>Staphylococcus spp.</i>	0,1 (0,03–0,2) × 10 <sup>8</sup> /г	0,1 (0,01–0,42) × 10 <sup>8</sup> /г	1,0	0,01 (0,002–0,1) × 10 <sup>8</sup> /г	0,24 (0,02–0,52) × 10 <sup>8</sup> /г	0,22

Примітка: \* — зазначено статистично значущу динаміку порівняно з показником на першому тижні життя (p<0,05).

чили поліпшення інших клінічних показників. Не підтвердивши позитивного впливу пробіотичної терапії на рівень захворюваності та смертності передчасно народжених немовлят, Кабан та співавт. виявили достовірне зменшення кількості випадків зниженої толерантності до ЕХ у немовлят, які отримували пробіотик [13]. Rojas та співавт. також показали кращу толерантність до ЕХ та скорочення тривалості госпіталізації немовлят, яких лікували *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 [23]. Результати, отримані X. Cui та співавт., засвідчили скорочення періоду до досягнення повного об'єму ЕХ і тривалості госпіталізації, а також кращі показники фізичного розвитку в дітей, які отримували пробіотик [4]. Ми виявили достовірне скорочення тривалості госпіталізації, а також тенденцію до швидшого досягнення повного об'єму ЕХ і більшу масу тіла в ПМВ 36 тиж у немовлят, які отримували пробіотик. Ці особливості насамперед характеризували дітей з ТГ ≥28 тиж, яких переважно залучали до вищезгаданих досліджень. Отримані нами результати вказують на потенційно нижчу ефективність пробіотика в надзвичайно недоношених немовлят (ТГ <28 тиж). Водночас саме в цій підгрупі немовлят кількість епізодів зниженої толерантності до ЕХ була нижчою на тлі лікування пробіотиком.

Систематичний огляд і метааналіз виконаних досліджень ESPGHAN [2] оцінив ефектив-

ність окремих штамів пробіотиків, які використовували з метою профілактики ПНС, НЕК, зниження рівня смертності та скорочення тривалості періоду до досягнення повного об'єму ЕХ у передчасно народжених немовлят. Автори огляду дійшли висновку, що ефективність *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 щодо профілактики НЕК і ПНС залишається сумнівною, незважаючи на здатність цього штаму достовірно скорочувати тривалість періоду до досягнення повного об'єму ЕХ [2].

Важливим залишається питання безпеки застосування пробіотиків у передчасно народжених немовлят. Зокрема, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 є D-лактат-продукуючим штамом, вплив якого на показники кислотно-лужної рівноваги в передчасно народжених немовлят є недостатньо вивченим [16]. Також незрілість травного каналу підвищує ризики виникнення пробіотикасоційованого сепсису [6]. Відсутність зростання частоти сепсису і смертності в немовлят, які отримували цей пробіотик, у нашому та вищезгаданих дослідженнях свідчить на користь безпеки застосування *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 у передчасно народжених немовлят.

Відсутність росту *Lactobacillus spp.* та *Bifidobacterium spp.* та переважання *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.* та *Staphylococcus spp.* у випорожненнях у перший тиждень життя уз-

годжується з результатами інших досліджень і сучасними уявленнями про формування раннього постнатального кишкового мікробіому [15,29]. Водночас нам не вдалося виявити впливу застосування *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 на колонізацію незрілого травного каналу бактеріями *Lactobacillus spp.* У ПМВ 36 тиж частота виявлення *Lactobacillus spp.* та *Bifidobacterium spp.* зростала, однак суттєво відрізнялася від результатів інших досліджень, які показали вищі показники колонізації травного каналу *Lactobacillus spp.* у дітей внаслідок призначення *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 [26,27]. Також зростання кількості *Lactobacillus spp.* на тлі застосування *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 має тимчасовий характер, оскільки у ПМВ 36 тиж відмічалось зменшення кількості *Lactobacillus spp.* у випорожненнях, коли немовлята ще отримували пробіотик [18].

Відмінність між нашими результатами та результатами вищезгаданих досліджень пов'язуємо з тривалішою антибіотикотерапією в наших пацієнтів. Дані Silvia Arbolea та співавт. вказують, що застосування антибіотикотерапії асоціюється зі зменшенням кількості *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* та *Enterobacter spp.*, у випорожненнях, що співпадає з нашими результатами [1]. Також ми використовували бактеріологічну методику з нижчою точністю порівняно із 16-S РНК секвенуванням, яке застосовували у всіх вищезгаданих дослідженнях.

Серед переваг нашого дослідження можна зазначити його дизайн, а також залучення надзвичайно недоношених немовлят, оскільки чимало клінічних досліджень, пов'язаних

із пробіотиками, не включають цю популяцію пацієнтів найвищого перинатального ризику. Також у цьому дослідженні отримано нові клінічні та мікробіологічні дані, які характеризують застосування *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 у країні з широким використанням пробіотиків й антибіотиків, зокрема в неонатології.

Наведене нами дослідження також має певні обмеження. Насамперед, незважаючи на залучення 100 немовлят, воно не має достатньої потужності для підтвердження впливу терапії пробіотиком на частоту НЕК та ПНС. Тракувати отримані результати також потрібно з урахуванням обмежень, які характеризують використані методи бактеріологічних досліджень.

### Висновки

Ентеральне призначення пробіотика *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 у дозі  $10^8$  КУО/добу передчасно народженим немовлятам із ТГ  $\leq 32$  тиж від моменту сталого мінімального ЕХ до досягнення ПМВ 36 тиж або виписки зі стаціонару поліпшує толерантність до ЕХ, скорочує період до досягнення повного об'єму ЕХ і загальну тривалість госпіталізації. Застосування *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 у зазначеному режимі в передчасно народжених немовлят є безпечним. Вплив цього пробіотика на частоту виникнення ПНС та НЕК, а також постнатальне формування кишкової мікробіоти потребує подальшого вивчення.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Arbolea S, Sánchez B, Milani C et al. (2015). Intestinal Microbiota Development in Preterm Neonates and Effect of Perinatal Antibiotics. *The Journal of Pediatrics*. 166 (3): 538–544. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.09.041>.
2. Athalye-Jape G, Rao S, Patole S. (2016). *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 as a Probiotic for Preterm Neonates. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 40 (6): 783–794. <https://doi.org/10.1177/0148607115588113>.
3. Chi C, Li C, Buys N et al. (2021). Effects of Probiotics in Preterm Infants: A Network Meta-analysis. *Pediatrics*. 147 (1): e20200706. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0706>.
4. Cui X, Shi Y et al. (2019). Effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in preterm infants: a double-blinded randomized controlled study: 1–7.
5. Cuna A, Morowitz MJ, Ahmed et al. (2021). Dynamics of the preterm gut microbiome in health and disease. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 320 (4): G411–G419. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00399.2020>.
6. Didari T, Solki S, Mozaffari S et al. (2014). A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opinion on Drug Safety*. 13 (2): 227–239. <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.872627>.
7. Dobryk D, Dobryk O, Dobryansky D. (2022). The effect of enteral lactoferrin supplementation in prevention of morbidity associated with immature digestive tract in premature infants: prospective cohort study. *Georgian Medical News*. 323: 94–101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35271478>.
8. Dobryk DS, Dobryansky DO. (2022). Fecal calprotectin, lactoferrin and morbidity associated with immature digestive tract in preterm infants. *Modern pediatrics. Ukraine*. 7 (127): 38–45. <https://doi.org/10.15574/SP.2022.127.38>.

9. European Medicines Agency (EMA). (2010). Report on the Expert Meeting on Neonatal and Paediatric Sepsis. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-expert-meeting-neonatal-paediatric-sepsis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-expert-meeting-neonatal-paediatric-sepsis_en.pdf).
10. Ford SL, Lohmann P, Preidis GA et al. (2019). Improved feeding tolerance and growth are linked to increased gut microbial community diversity in very-low-birth-weight infants fed mother's own milk compared with donor breast milk. *American Journal of Clinical Nutrition*. 109 (4): 1088–1097. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz006>.
11. Greenberg RG, Kandefer S, Smith PB et al. (2017). Late-onset Sepsis in Extremely Premature Infants. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 36 (8): 774–779. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001570>.
12. Jain L, Vidyasagar D, Xanthou M et al. (1989). In vivo distribution of human milk leucocytes after ingestion by newborn baboons. *Archives of Disease in Childhood*. 64; 7: 930–933. <https://doi.org/10.1136/adsc.64.7.Spec.No.930>.
13. Kaban RK, Hegar B, Rohsiswatmo et al. (2019). Lactobacillus reuteri DSM 17938 Improves Feeding Intolerance in Preterm Infants. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 22 (6): 545–553.
14. Kliegman RM, Walsh MC. (1987). Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Current Problems in Pediatrics*. 17 (4): 219–288. [https://doi.org/10.1016/0045-9380\(87\)90031-4](https://doi.org/10.1016/0045-9380(87)90031-4).
15. Korpela K, Blakstad EW, Moltu SJ et al. (2018). Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Scientific Reports*. 8 (1): 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20827-x>.
16. Mack DR. (2004). D(-)-Lactic Acid Producing Probiotics, D(-)-Lactic Acidosis and Infants. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 18 (11): 671–675. <https://doi.org/10.1155/2004/342583>.
17. Mara MA, Good M, Weitkamp J-H. (2018). Innate and adaptive immunity in necrotizing enterocolitis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 23 (6): 394–399. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.08.002>.
18. Martí M, Spreckels JE, Ranasinghe PD et al. (2021). Effects of Lactobacillus reuteri supplementation on the gut microbiota in extremely preterm infants in a randomized placebo-controlled trial. *Cell reports. Medicine*. 2(3): 100206. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100206>.
19. Moore TA, Wilson ME. (2011). Feeding Intolerance. *Advances in Neonatal Care*. 11 (3): 149–154. <https://doi.org/10.1097/ANC.0b013e31821ba28e>.
20. Nimwegen FA, Van Penders J, Stobberingh EE, Postma DS. (2008). Asthma and lower airway disease Mode and place of delivery , gastrointestinal microbiota , and their influence on asthma and atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 128 (5): 948–955.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.07.027>.
21. Patel RM, Kandefer S, Walsh MC et al. (2015). Causes and Timing of Death in Extremely Premature Infants from 2000 through 2011. *New England Journal of Medicine*. 372 (4): 331–340. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403489>.
22. Persaud R, Azad MB, Konya T et al. (2014). IMMUNOLOGY Impact of perinatal antibiotic exposure on the infant gut microbiota at one year of age. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 10; 1: 2–3. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-S1-A31>.
23. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX et al. (2012). Prophylactic Probiotics to Prevent Death and Nosocomial Infection in Preterm Infants. *Pediatrics*. 130 (5): e1113–e1120. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3584>.
24. Sadeghirad B et al. (2020). Probiotics Reduce Mortality and Morbidity in Preterm. *Gastroenterology*. 159 (2): 467–480. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.096>.
25. Shadkam MN, Jalalizadeh F, Nasiriani K. (2015). Effects of Probiotic Lactobacillus Reuteri (DSM 17938) on the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Premature Infants. *Iranian Journal of Neonatology*. 6; 4: 15–20.
26. Sharif S, Meader N, Oddie SJ et al. (2020). Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005496.pub5>.
27. Spreckels JE, Wejryd E, Marchini G et al. (2021). Lactobacillus reuteri Colonisation of Extremely Preterm Infants in a Randomised Placebo-Controlled Trial. *Microorganisms*. 9 (5): 915. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9050915>.
28. Van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R et al. (2020). Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Pr. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 70 (5): 664–680. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002655>.
29. Wandro S, Osborne S, Enriquez C et al. (2018). The Microbiome and Metabolome of Preterm Infant Stool Are Personalized and Not Driven by Health Outcomes, Including Necrotizing Enterocolitis and Late-Onset Sepsis. *MSphere*. 3: 3. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00104-18>.

**Відомості про авторів:**

**Добрик Дмитро Сергійович** — аспірант каф. педіатрії № 2 Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0003-1257-5541>.

**Добрянський Дмитро Олександрович** — д.мед.н., проф. каф. педіатрії № 2 Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-4114-8701>.

Стаття надійшла до редакції 01.02.2023 р., прийнята до друку 11.04.2023 р.

УДК 612.433.65:616-053.7-056.4:615.356.357

**Д.А. Кваченюк, О.В. Большова**

## Оцінка ефективності комбінованої терапії препаратами рекомбінантного гормону росту та вітаміну D дітей препубертатного віку із соматотропною недостатністю

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 3(131): 31-36. doi 10.15574/SP.2023.131.31

**For citation:** Kvacheniuk DA, Bolshova OV. (2023). Evaluation of the effectiveness of combined therapy of pre-pubertal children with Growth hormone deficiency with recombinant growth hormone and vitamin D drugs. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(131): 31-36. doi 10.15574/SP.2023.131.31.

Лікування соматотропної недостатності (СН) залишається однією з важливих проблем дитячої ендокринології. Починаючи з 1985 р. рекомбінантний гормон росту (rГР) широко застосовується для коригування показників росту дітей з СН. Накопичено достатній клінічний досвід застосування препаратів rГР, доведено ефективність і безпечність терапії rГР у дітей та підлітків із різними формами низькорослості. Однак існує низка факторів, які можуть доволі суттєво впливати на досягнення фінального росту в дорослому віці — широкий діапазон чутливості до екзогенного гормону росту (ГР), ступінь дефіциту ендогенного ГР, комплаєнтність пацієнта та інші невизначені фактори. Пацієнти з дефіцитом ГР потребують довготривалого лікування, ефективність якого з часом суттєво знижується, що спонукає до пошуку оптимальних шляхів лікування.

**Мета** — оцінити ефективність комбінованої терапії дітей препубертатного віку з СН препаратами rГР та вітаміну D.

**Матеріали та методи.** Обстежено 23 дитини препубертатного віку з ізольованою СН, які застосовували монотерапію rГР протягом 3 років. У разі зниження ефективності монотерапії до комплексу лікування додано препарати вітаміну D. Рівень 25(OH)D у сироватці крові визначено імунохемилюмінесцентним методом на мікрочастинках («Abbott», США). Рівні ГР та інсуліно-подібного чинника росту-1 досліджено методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів «Immulite 2000 XPI».

**Результати.** Наприкінці першого року монотерапії rГР всі пацієнти показали суттєву ( $p < 0,05$ ) прибавку в рості. Однак вже після другого та третього років лікування швидкість росту (ШР) у всіх пацієнтів знижувалася. Збільшення ШР за третій рік лікування rГР було вірогідно нижчим ( $p < 0,05$ ), ніж за перший рік. Завдяки додаванню препарату вітаміну D призупинилося подальше зниження ШР після третього року монотерапії rГР. Збільшення ШР за перший рік застосування комбінованої терапії було вірогідно ( $p < 0,05$ ) вищим, ніж за третій рік лікування монотерапією rГР. Така ж тенденція спостерігалась і після другого року комбінованої терапії.

**Висновки.** За наявності зниження ефективності терапії препаратами rГР після перших 3 років лікування вважається доцільним застосування комбінованої терапії дітей з СН препаратами rГР та вітаміном D.

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:** соматотропна недостатність, діти, лікування гормоном росту, вітамін D.

## Evaluation of the effectiveness of combined therapy of pre-pubertal children with Growth hormone deficiency with recombinant growth hormone and vitamin D drugs

**D.A. Kvacheniuk, O.V. Bolshova**

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv

The treatment of somatotrophic insufficiency (SI) remains one of the most important problems in paediatric endocrinology. Since 1985, recombinant growth hormone (rGH) has been widely used to correct the growth of children with SI. Sufficient clinical experience has been gained in the use of rGH preparations, and the efficacy and safety of rGH therapy in children and adolescents with various forms of short stature has been proven. However, there are a number of factors that can have a significant impact on the achievement of final height in adulthood, including a wide range of sensitivity to exogenous growth hormone (GH), the degree of endogenous GH deficiency, patient compliance, and other uncertain factors. Patients with GH deficiency require long-term treatment, the effectiveness of which decreases significantly over time, prompting the search for optimal treatment options.

**Purpose** — to evaluate the effectiveness of combined therapy of pre-pubertal children with SI with rGH and vitamin D drugs.

**Materials and methods.** 23 pre-pubertal children with isolated SI were examined, who took monotherapy with rGH for 3 years. When the effectiveness of monotherapy decreases, vitamin D are added to the treatment complex. The level of 25(OH)D in blood serum is determined by the immunochemiluminescence method on microparticles (Abbott, USA). The levels of GH and insulin-like growth factor-1 were studied by solid-phase enzyme immunoassay using Immulite 2000 XPI kits.

**Results.** At the end of the first year of rGH monotherapy, all patients showed a significant ( $p < 0.05$ ) increase in height. However, already after the second and third years of treatment, height velocity (HV) decreased in all patients. The increase in HV in the third year of treatment with rGH was significantly lower ( $p < 0.05$ ) than in the first year. Thanks to the addition of vitamin D, the further decrease in HV was stopped after the third year of monotherapy with rGH. The increase in HV during the first year of combined therapy was significantly ( $p < 0.05$ ) greater than during the third year of treatment with rGH monotherapy. The same trend was observed after the second year of combined therapy.

**Conclusions.** In the presence of a decrease in the effectiveness of therapy with rGH after the first years of treatment, it is considered appropriate to use combined therapy of children with SI with rGH and vitamin D.

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:** growth hormone deficiency, children, growth hormone treatment, vitamin D.

## Вступ

Соматотропна недостатність (СН), описана як «лікування педіатричних пацієнтів із затримкою росту через неадекватну секрецію ендogenous гормона росту», стала першим показанням для призначення рекомбінантного гормона росту (рГР) людини, схваленого у 1985 р. Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США [16]. Чіткою рекомендацією комітету з лікарських засобів, терапії та етики Педіатричного ендокринного товариства (2016) є використання рГР для досягнення прийняттого дорослого росту і запобігання екстремально низького росту в дітей і підлітків із СН [16]. Визначення необхідної дози препарату рГР проводять на основі показників маси тіла (МТ) або площі поверхні тіла; середня доза зазвичай становить у дітей із СН 0,16–0,24 мг/кг/тиждень (22–35 мкг/кг/добу) з індивідуальним підбором надалі. Лікування проводять під контролем рівнів інсуліноподібного чинника росту-1 (ІПЧР-1) у сироватці крові. Дозу рГР знижують, якщо рівні ІПЧР-1 перевищують лабораторно визначений нормальний діапазон для віку або стадії статевого дозрівання пацієнта. Лікування припиняють індивідуально після досягнення швидкості росту (ШР) менше 2–2,5 см/рік. На практиці зазвичай припускають, що ріст наближається до кінця, якщо ШР менше 2 см/рік і кістковий вік перевищує 14 років у дівчат і 16 років у хлопчиків [14]. У дітей і підлітків головною метою лікування рГР насамперед є корекція показників росту (швидке наздоганяюче зростання – catch-upgrowth, фізіологічна динаміка росту, відповідний час і ступінь статевого дозрівання та досягнення дорослого росту в межах нормального діапазону), а також нормалізація складу тіла та низки біохімічних показників [9,26,34]. Критерії незадовільної відповіді на лікування рГР:  $\Delta$ ШР <2 см/рік, стандартне відхилення (standard deviation score – SDS) ШР <0 або  $\Delta$ SDS росту <0,3/рік протягом перших 6–12 місяців терапії [2].

Застосування рГР приводить до суттєвого збільшення росту в дитинстві та остаточного росту дорослого. Однак, незважаючи на великий, довгостроковий досвід та результати сучасних режимів лікування застосування препаратів рГР, все ще існує значна частка дітей, які не досягають дорослого росту в межах норми [5,32].

Причини низької ефективності лікування рГР на сьогодні точно не з'ясовані. Запропоновано декілька граничних рівнів для розрізнення нормальної та поганої відповіді протягом першого року лікування з урахуванням багатьох показників [1,11,24,29]. Однак порівняння привели до суперечливих результатів [3], не враховувалася забезпеченість дитини вітамінами/мікроелементами. Крім того, оцінку ефективності лікування рГР у переважній більшості досліджень проведено в перший рік лікування (коли зазвичай рееструється найбільша прибавка в рості) [1,30]. Вважають, що результати 1 та 2-го року терапії рГР і визначають загальний ростовий ефект та загальний успіх лікування [1,22]. Однак клінічні спостереження свідчать, що ШР пацієнтів із неорганічною формою СН залежить від тривалості лікування. Так, S. Straetmans та співавт. (2021) показали, що прибавка в рості за перший рік лікування рГР становила 9,28 см/рік, за другий рік – 7,76 см/рік, за третій рік – 6,69 см/рік, незважаючи на достатньо високі дози рГР [31]. Аналогічні результати отримано в пацієнтів з органічною формою СН: ШР у перший рік становила 8,6 см, у другий рік – 7,2 см, у третій рік лікування рГР – 5,9 см [20]. Тобто існує широка варіабельність реакції на терапію рГР, імовірно, через проблеми з комплаєнсом, тяжкістю дефіциту ГР і чутливістю пацієнта до рГР [28,31], або була пов'язана з іншими факторами, і ефективність лікування рГР у багатьох випадках із плином часу може суттєво знижуватися. У зв'язку з чим необхідно проводити пошук шляхів для вдосконалення схем терапії таких пацієнтів.

**Мета** дослідження – оцінити ефективність комбінованої терапії дітей препубертатного віку з СН препаратами ГР і вітаміну D (віт D).

## Матеріали та методи дослідження

Обстежено 23 дитини (60,89% хлопчиків) з ізольованою формою СН (віком від 7 до 10 років), які перебували на обстеженні у відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». До дослідження залучено пацієнтів, які не отримували препаратів кальцію, віт D упродовж  $\geq 12$  місяців. Препарати рГР до звернення в клініку не призначалися. Рівні тиреотропного гормона гіпофізу досліджено імунорадіометричним методом за допомогою стандартних наборів («Immunotechkit», Чехія). Усі пацієнти перебували в стані

Таблиця

**Динаміка швидкості росту в дітей з ізольованою соматотропною недостатністю залежно від схеми терапії**

Тривалість лікування	До лікування, прибавка в рості (см) SDS	Монотерапія ГР, прибавка в рості (см) SDS	Комбінована терапія рГР + вітамін D, прибавка в рості (см) SDS
0 місяців	0,36±0,03 -3,47±0,29	–	–
12 місяців	–	12,13±0,12* -2,65±0,28	9,85±0,17** -0,75±0,18
24 місяці	–	10,07±0,19* -1,96±0,24	9,47±0,17* -0,297±0,17
36 місяців	–	8,89±0,18** -1,47±0,21	–

Примітки: \* — вірогідність зі ШР до лікування ( $p < 0,05$ ); \*\* — вірогідність різниці ШР порівняно зі ШР за перший рік монотерапії рГР ( $p < 0,05$ ).

еутиреозу. В 4 осіб на момент обстеження, крім суттєвого дефіциту ГР, встановлено дефіцит тиреотропного гормону гіпофізу і призначено препарати лево-тироксину в дозі 25–50 мкг/добу.

Для вивчення показників фізичного розвитку використано антропометричні методи: вимірювання росту за допомогою стадіометра «Harpenderstadiometr» («HoltainLtd», Велика Британія), а МТ — за допомогою електронних ваг «TanitaBC 587» (Японія). Коефіцієнт SDS показників росту вираховано за допомогою перцентильних кривих росту тіла, отриманих на основі даних антропометричних обстежень здорових дітей різного віку та статі [37]. Для визначення кісткового віку використано атлас W.W. Greulich, S.P. Pyle [15].

Діагностика СН ґрунтувалася на дослідженні фонового значення і піку викиду ГР на тлі фармакологічної стимуляції (проби з клонідином та інсуліном). Клінічними показаннями до проведення стимуляційних проб були: зниження швидкості лінійного росту (у середньому — <4 см за рік) та відставання в рості  $\geq 2$  SDS від нормального значення росту для відповідного віку та статі, затримка кісткового віку  $\geq 2$  роки. За норму стимульованої секреції ГР при стандартних тестах прийнято рівні  $\geq 10$  нг/мл [25]. Рівні ГР та ІПЧР-1 досліджено методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням наборів «Immulite 2000 XPI».

Рівень 25(OH)D у сироватці крові визначено імунохемилюмінесцентним методом на мікрочастинках («Abbott», США). Результати оцінено відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів: до 50 нмоль/л — дефіцит віт D; 50–75 нмоль/л — недостатність; 75–100 нмоль/л — норма, >100 нмоль/л — гіпервітаміноз [33].

**Статистичні методи.** Статистичну обробку результатів дослідження виконано з використанням статистичних програм «Microsoft

Excel» і застосуванням методів варіаційної статистики. Результати подано у вигляді середніх значень та їхньої стандартної похибки ( $M \pm m$ ). Статистичну вірогідність оцінено за параметричним t-критерієм Стьюдента. Різницю в результатах прийнято вірогідною при  $p < 0,05$ .

Дослідження виконано відповідно до основних положень біоетики Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (4 квітня 1997 року), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів проведення медичних досліджень за участю людей (1964–2013 рр.). Комісією з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» під час дослідження не виявлено порушень морально-правових норм. Інформовану згоду отримано від учасників та їхніх батьків.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Препарат рГР призначали в стандартній дозі 0,033 мг/кг/добу. Спостереження в динаміці показали, що ШР до початку лікування рГР становила не більше 0,6 см/рік (табл.), а в середньому — 0,36±0,03 см/рік. Рівні ІПЧР-1 у сироватці крові у всіх пацієнтів були на дуже низькій межі та становили в середньому 96,61±13,9 нг/мл (референтні значення — 80–233 нг/мл). У кінці першого року монотерапії рГР всі пацієнти незалежно від статі показали суттєву ( $p < 0,05$ ) прибавку в рості — 10,80–14,00 см (у середньому — 12,14±0,12 см/рік), що відповідає дуже хорошій відповіді на лікування. Ефективність лікування підтверджувалася вірогідним підвищенням рівнів ІПЧР-1.

Однак вже після другого і третього років лікування ШР у всіх пацієнтів знижувалася та становила в середньому 10,07±0,19 і 8,89±0,18 см/рік, відповідно. Збільшення ШР за третій рік лікування тільки рГР було вірогідно нижчим ( $p < 0,05$ ), ніж за перший рік. Отри-

мані результати узгоджуються з дослідженнями Н.Н. Lim (2022), в яких показники росту,  $\Delta$ SDS росту і ШР (см/рік) були найвищими в перший рік (0,84 і 8,84), а потім зменшувалися з часом (0,44 і 7,48 у другий рік і 0,25 і 6,66 у третій рік) [20]. Зниження ефективності терапії відмічено також і іншими дослідниками [23,24,27]. Більш того, І.Р. Hughes та співавт. (2012) показали, що в дітей з ідіопатичним дефіцитом ГР  $\Delta$ SDS росту був приблизно в 3 рази вищим у перший рік (0,92), ніж у другий (0,32) і третій (0,30) роки [18]. Раніше отримані нами результати [4] засвідчили, що додавання препарату віт D до терапії рГР сприяло вірогідному прискоренню росту (у середньому на 0,8 см через 6 місяців після лікування,  $p < 0,05$ ) у пацієнтів із низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку. Проведений кореляційний аналіз показав прямий зв'язок між вмістом віт D і SDS ІЧР-1, ростом у дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку [27]. Рівень віт D зазвичай був нижчим у пацієнтів із дефіцитом ГР, ніж у контрольній групі, з перемінною поширеністю недостатності або дефіциту [6,8,10]. Виявлено позитивну кореляцію між віт D і вихідним рівнем ГР ( $p < 0,001$ ) [10]. Припущено тісний взаємозв'язок між ГР, ІЧР-1 та віт D [7,17].

Враховуючи дані літератури [21] і результати власних попередніх досліджень, додали до комплексу терапії препарат віт D у вікових дозах 2000–4000 МО/добу залежно від показників віт D та МТ.

Встановлено, що за перший рік комбінованого лікування препаратами рГР та віт D збільшення ШР було меншим, ніж за перший рік монотерапії рГР ( $p < 0,05$ ), за другий рік — практично не відрізнялося ( $p > 0,05$ ) від ШР за другий і третій роки монотерапії рГР. Однак,

якщо ШР при лікуванні тільки рГР прогресивно знижувалася, то за два роки застосування комбінованої терапії рГР+віт D цей показник залишався стабільним і прийнятним для корекції показників росту. Рівні ІЧР-1 у сироватці крові показали стабільні показники та були в межах вікових реферативних значень, що вказало на збереження позитивного впливу комбінованої схеми лікування.

Тобто завдяки додаванню препарату віт D призупинилося подальше зниження ШР після третього року монотерапії рГР. Крім того, збільшення ШР за перший рік застосування комбінованої терапії було вірогідно ( $p < 0,05$ ) більшим, ніж за третій рік лікування монотерапією рГР. Така ж тенденція спостерігалась і після другого року комбінованої терапії. Різниця в прирості за перший рік комбінованого лікування рГР та віт D та за другий рік була статистично не значущою ( $p > 0,05$ ). Отримані результати корелювали з думкою E. Witkowska-Sędek та співавт. (2016) про те, що доповнення раціону віт D позитивно впливає на ефект рГР на формування кісткової тканини та може посилити ефективність терапії рГР [36].

Отже, не можна виключити впливу віт D на ріст дитини [13,17,35], що надає передумови для продовження пошуків оптимізації терапії дітей та підлітків із порушенням росту з урахуванням особливостей взаємозв'язку між віт D і системою ГР/ІЧР-1.

## Висновки

За наявності зниження ефективності терапії препаратами рГР після перших років лікування доцільним є застосування комбінованої терапії дітей з СН препаратами рГР і віт D.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B, Rosenfeld RG. (2008). Height Velocity Targets from the National Cooperative Growth Study for First-Year Growth Hormone Responses in Short Children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 93 (2): 352–357. doi: 10.1210/jc.2007–158110.1210/jc.2007–1581.
2. Bang P, Ahmed SF, Argente J, Backeljauw P, Bettendorf M, Bona G, Savage MO et al. (2012). Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature. *Clinical Endocrinology*. 77 (2): 169–181. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04420.x.
3. Bang P, Bjerknes R, Dahlgren J, Dunkel L, Gustafsson J, Juul A, Åberg V et al. (2011). A Comparison of Different Definitions of Growth Response in Short Prepubertal Children Treated with Growth Hormone. *Hormone Research in Paediatrics*. 75 (5): 335–345. doi: 10.1159/000322878.
4. Bolshova OV, Muz NM, Kvacheniuk DA, Ryznychuk MO. (2020). Спосіб лікування низькорослості у осіб препубертатного віку із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Патент 143159 Україна. No. u202001200; заявл. 24.02.2020; опубл. 10.07.2020, Віул. No. 13 [Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. (2020). Спосіб лікування низькорослості у

- осіб препубертатного віку із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Патент 143159 Україна. № u202001200; заявл. 24.02.2020; опубл. 10.07.2020, Бюл. № 13].
5. Bolshova OV, Muz NM. (2019). Otsinka efektyvnosti likuvannia patsientiv z oznakamy zatrymky vnutrishnoutrobnoho rozvytku (ZVUR) pry optymizatsii dozy preparativ rekombinantnoho hormonu rostu (rHR). Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal. 15 (5): 381–385. [Большова ОВ, Музь НМ. (2019). Оцінка ефективності лікування пацієнтів з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) при оптимізації дози препаратів рекомбінантного гормону росту (rГР). Міжнародний ендокринологічний журнал. 15 (5): 381–385]. doi: 10.22141/2224-0721.15.5.2019.180041.
  6. Bolshova OV, Ryznychuk MO, Kvachenuk DA. (2019). Vitamin D metabolism in children with stunted growth. Modern Pediatrics. Ukraine. 7 (103): 50–57. doi: 10.15574/SP.2019.103.50.
  7. Bolshova OV, Ryznychuk MO, Kvacheniuk DA, Sprynchuk NA, Lukashuk IV, Pakhomova VG et al. (2023). Evaluation of the risk of development of Growth hormone deficiency depending on the distribution of frequency of alleles and genotypes of the polymorphic locus rs1544410 BsmI of the vit D receptor gene. Modern Pediatrics. Ukraine. 1 (129): 16–22. [Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА, Спринчук НА, Лукашук ІВ, Пахомова ВГ та інш. (2023). Оцінка ризику розвитку соматотропної недостатності залежно від розподілу частот алелей і генотипів поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора вітаміну D. Сучасна педіатрія. Україна. 1(129): 16–22]. doi: 10.15574/SP.2023.129.16.
  8. Bolshova OV, Sprynchuk NA, Kvacheniuk DA, Muz NM, Ryznychuk MO, Lukashuk IV et al. (2022). Vzaïmozv'язok systemy hormon rostu/insulinopodibnyi chynnyk rostu-1 ta vitaminu D u ditei iz nyzkoroslistiu. Reproduktyvna endokrynolohiia. 1–2: 35–38. [Большова ОВ, Спринчук НА, Кваченюк ДА, Музь НМ, Ризничук МО, Лукашук ІВ та ін. (2022). Взаємозв'язок системи гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1 та вітаміну D у дітей із низькорослістю. Репродуктивна ендокринологія. 1–2: 35–38]. <https://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.63.34-38>.
  9. Bolshova OV, Vyshnevskia OA, Muz VA, Tkachova TO, Malynovska TM, Samson OI. (2015). Stan sertsevo-sudynnoi systemy ta lipidnyi spektr pry somatotropnii nedostatnosti u molodykh doroslykh iz manifestatsiïeu v dytiachomu vitsi (ohliad literatury ta vlasni sposterezhennia). Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal. 4 (68): 65–69. [Большова ОВ, Вишневська ОА, Музь ВА, Ткачова ТО, Малиновська ТМ, Самсон ОІ. (2015). Стан серцево-судинної системи та ліпідний спектр при соматотропній недостатності у молодих дорослих із маніфестацією в дитячому віці (огляд літератури та власні спостереження). Міжнародний ендокринологічний журнал. 4 (68): 65–69].
  10. Ciresi A, Ciccio F, Giordano C. (2014). High prevalence of hypovitaminosis D in Sicilian children affected by growth hormone deficiency and its improvement after 12 months of replacement treatment. Journal of Endocrinological Investigation. 37 (7): 631–638. doi: 10.1007/s40618-014-0084-7.
  11. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Wit JM et al. (2008). Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 93 (11): 4210–4217. doi: 10.1210/jc.2008-0509.
  12. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Moreno-González P, Urretavizcaya-Martinez M, Berrade-Zubiri S, Chueca-Guindulain MJ. (2020). Vitamin D status and response to growth hormone treatment in prepubertal children with growth hormone deficiency. Journal of Endocrinological Investigation. 43 (10): 1485–1492. doi: 10.1007/s40618-020-01227-3.
  13. Esposito S, Leonardi A, Lanciotti L, Cofini M, Muzi G, Penta L. (2019). Vitamin D and growth hormone in children: a review of the current scientific knowledge. Journal of Translational Medicine. 17: 1. doi: 10.1186/s12967-019-1840-4.
  14. Frindik JP, Baptista J. (1999, Oct). Adult height in growth hormone deficiency: historical perspective and examples from the national cooperative growth study. Pediatrics. 104; 4; Pt 2: 1000-1004. PMID: 10506251.
  15. Greulich WW, Pyle SI. (1959). Radiological atlas of skeletal development of the hand and wrist. USA: Pyle Stanford University Press: 272.
  16. Grimberg A, Di Vall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB et al. (2016). Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. Hormone Research in Paediatrics. 86 (6): 361–397. doi: 10.1159/000452150.
  17. Hamza RT, Hamed AI, Sallam MT. (2018). Vitamin D status in prepubertal children with isolated idiopathic growth hormone deficiency: effect of growth hormone therapy. Journal of Investigative Medicine. 66 (5): 1.2–8. doi: 10.1136/jim-2017-000618.
  18. Hughes IP, Harris M, Choong CS, Ambler G, Cutfield W, Hofman P et al. (2012). Growth hormone regimens in Australia: analysis of the first 3 years of treatment for idiopathic growth hormone deficiency and idiopathic short stature. Clinical Endocrinology. 77 (1): 6–71. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04230.x.
  19. Kriström B, Dahlgren J, Niklasson A, Nierop AF, Albertsson-Wikland K. (2009). The first-year growth response to growth hormone treatment predicts the long-term prepubertal growth response in children. BMC Medical Informatics and Decision Making. 9: 1. doi: 10.1186/1472-6947-9-1.
  20. Lim HH, Kim YM, Lee GM, Yu J, Han HS, Yu J. (2022). Growth Responses During 3 Years of Growth Hormone Treatment in Children and Adolescents With Growth Hormone Deficiency: Comparison Between Idiopathic, Organic and Isolated Growth Hormone Deficiency, and Multiple Pituitary Hormone Deficiency. J Korean Med Sci. 37 (11): e90. doi: 10.3346/jkms.2022.37.e90. PMID: 35315601; PMCID: PMC8938607.
  21. Płudowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, Fal A, Zozulińska-Ziółkiewicz D et al. (2023). Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. Nutrients. 15: 695. <https://doi.org/10.3390/nu15030695>.
  22. Pozzobon G, Partenope C, Mora S, Garbetta G, Weber G, Barera G. (2019). Growth hormone therapy in children: predictive factors and short-term and long-term response criteria. Endocrine. 66 (3): 614–621. doi: 10.1007/s12020-019-02057-x.
  23. Rachmiel M, Rota V, Atenafu E, Daneman D, Hamilton J. (2007). Final Height in Children with Idiopathic Growth Hor-

- hormone Deficiency Treated with a Fixed Dose of Recombinant Growth Hormone. *Hormone Research in Paediatrics*. 68 (5): 236–243. doi: 10.1159/000101427.
24. Ranke MB, Lindberg A. (2010). Observed and Predicted Growth Responses in Prepubertal Children with Growth Disorders: Guidance of Growth Hormone Treatment by Empirical Variables. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 95 (3): 1229–1237. doi: 10.1210/jc.2009-1471.
25. Ranke MB. (2003). Diagnosis of Growth Hormone Deficiency and Growth Hormone Stimulation Tests. *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*: 107–128. doi: 10.1159/000073547.
26. Ranke MB. (2021). Short and Long-Term Effects of Growth Hormone in Children and Adolescents With GH Deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 12: 720419. doi: 10.3389/fendo.2021.720419. PMID: 34539573; PMCID: PMC8440916.
27. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB. (2006). Effect of Growth Hormone (GH) Treatment on the Near-Final Height of 1258 Patients with Idiopathic GH Deficiency: Analysis of a Large International Database. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 91 (6): 2047–2054. doi: 10.1210/jc.2005-2284.
28. Richmond E, Rogol AD. (2016). Treatment of growth hormone deficiency in children, adolescents and at the transitional age. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 30 (6): 749–755. doi: 10.1016/j.beem.2016.11.005.
29. Spagnoli A, Spadoni GL, Cianfarani S, Pasquino AM, Troiani S, Boscherini B. (1995). Prediction of the outcome of growth hormone therapy in children with idiopathic short stature: A multivariate discriminant analysis. *The Journal of Pediatrics*. 126 (6): 905–909. doi: 10.1016/s0022-3476(95)70206-7.
30. Straetemans S, De Schepper J, Thomas M, Tenoutasse S, Beauloye V, Rooman R. (2019). Criteria for First-Year Growth Response to Growth Hormone Treatment in Prepubertal Children With Growth Hormone Deficiency: Do They Predict Poor Adult Height Outcome? *Frontiers in Endocrinology*: 10. doi: 10.3389/fendo.2019.00792.
31. Straetemans S, Rooman R, De Schepper J. (2021). Is a Two-Year Growth Response to Growth Hormone Treatment a Better Predictor of Poor Adult Height Outcome Than a First-Year Growth Response in Prepubertal Children With Growth Hormone Deficiency? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 12: 678094. doi: 10.3389/fendo.2021.678094. PMID: 34140931; PMCID: PMC8204852.
32. Straetemans S, Thomas M, Craen M, Rooman R, De Schepper J. (2018). Poor growth response during the first year of growth hormone treatment in short prepubertal children with growth hormone deficiency and born small for gestational age: a comparison of different criteria. *International Journal of Pediatric Endocrinology*: 1. doi: 10.1186/s13633-018-0064-3.
33. Ströhle A. (2011). The updated recommendations of the US Institute of Medicine (IOM) on the intake of vitamin D. A critical appraisal. *Med Monatsschr Pharm*. 34 (8): 291–298.
34. Tkachova TO, Vyshnevskaya OA, Bolshova OV. (2016). Evaluation of a polipoprotein A1, a polipoprotein b levels in the blood serum and their ratio in young adults with untreated somatotrophic deficiency appeared in childhood. *ScienceRise: Medical Science*. 9 (5): 58–63. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2016.77799>.
35. Wacker M, Holick M. (2013). Vitamin D – Effects on Skeletal and Extra skeletal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients*. 5 (1): 111–148. doi: 10.3390/nu5010111.
36. Witkowska-Sędek E, Kucharska A, Rumińska M, Pyrzak B. (2016). Relationship Between 25(OH)D and IGF-I in Children and Adolescents with Growth Hormone Deficiency. *Prospect in Pediatric Diseases Medicine*. 912: 43–49. doi: 10.1007/5584\_2016\_212.
37. World Health Organization. (2007). WHO child growth standards: head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: methods and development. Geneva: WHO Press: 217. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43706>.

#### Відомості про авторів:

**Кваченюк Дмитро Андрійович** — лікар відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-87-11. <https://orcid.org/0000-0002-4670-2716>.

**Большова Олена Василівна** — д. мед. н., проф., керівник відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-87-11. <https://orcid.org/0000-0003-1999-6031>.

Стаття надійшла до редакції 7.01.2023 р., прийнята до друку 11.04.2023 р.

УДК 616.12008.331.1053.207308

**Ю.В. Марушко, Н.Г. Костинська, Т.В. Гищак, О.А. Дмитришин**

## Визначення толерантності до фізичного навантаження і резервів організму в дітей шкільного віку з ожирінням та артеріальною гіпертензією

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 3(131): 37-45. doi 10.15574/SP.2023.131.37

**For citation:** Marushko YuV, Hyshchak TV, Kostynska NG, Dmytryshyn OA. (2023). Determination of tolerance to physical exertion body reserves in school-age children with obesity and arterial hypertension. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(131): 37-45. doi 10.15574/SP.2023.131.37.

Визначення толерантності до фізичного навантаження (ТдФН) у дітей при різних захворюваннях — важливий діагностичний аспект сучасної медицини. Цей напрям дає змогу поліпшити прогностичні можливості лікарів, а також удосконалити підходи до реабілітаційних заходів у пацієнтів із різноманітною патологією. У педіатрії наявні обмежені дані щодо вивчення ТдФН у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та зовсім відсутні в дітей з поєднанням артеріальної гіпертензії та ожиріння.

**Мета** — оцінити рівень ТдФН та резервів організму в дітей шкільного віку з ожирінням та артеріальною гіпертензією.**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 112 пацієнтів віком від 9 до 17 років. Усіх пацієнтів поділено на чотири групи. До першої групи (контрольної) залучено дітей з нормальними артеріальним тиском і нормальною масою тіла; до другої — з артеріальною гіпертензією та нормальною масою тіла; до третьої — з нормальним артеріальним тиском та ожирінням; до четвертої — з поєднанням артеріальної гіпертензії та ожиріння.**Результати та висновки.** За наявності в пацієнтів артеріальної гіпертензії або ожиріння відмічається зниження  $VO_{2max}$ , більш виражене при коморбідності цих патологій. У хлопчиків з ожирінням спостерігається тенденція до підвищення максимального систолічного артеріального тиску за результатами велоергометрії ( $158,2 \pm 8,4$  мм рт. ст.) порівняно зі здоровими дітьми ( $149,4 \pm 10,5$  мм рт. ст.). Середні показники максимального діастолічного артеріального тиску за даними велоергометрії в усіх досліджуваних групах достовірно не відрізнялися від середніх показників контрольної групи. Ожиріння супроводжується більш вираженим зниженням судинних резервів, ніж артеріальна гіпертензія, коморбідність цих захворювань у пацієнтів асоціюється з погіршенням цих резервів порівняно з пацієнтами, в яких наявне тільки одне захворювання. Отримані результати вказують на зниження кардіальних резервів за наявності в пацієнта коморбідності артеріальної гіпертензії та ожиріння. Водночас наявність у пацієнта тільки одного з названих захворювань не супроводжується достовірним зниженням показників порівняно з контрольною групою. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією відмічається менш ефективне використання резервів міокарда та підвищена потреба міокарда в кисні під час виконання роботи порівняно зі здоровими дітьми.

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:** артеріальна гіпертензія, ожиріння, толерантність до фізичного навантаження, судинні резерви, кардіальні резерви, діти.

### Determination of tolerance to physical exertion body reserves in school-age children with obesity and arterial hypertension

**Yu. V. Marushko, T. V. Hyshchak, N. G. Kostynska, O. A. Dmytryshyn**

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Determining of tolerance to physical exertion (TPE) in children with various diseases is an important diagnostic aspect of modern medicine. This area helps to improve the prognostic capabilities of doctors and improve approaches to therapeutic interventions in patients with various pathologies. In pediatrics, there are limited data on the study of TPE in patients with hypertension and no data at all in children with a combination of hypertension and obesity.

**Purpose** — to assess the level of TPE and body reserves in school-age children with obesity and arterial hypertension.**Materials and methods.** 112 patients aged 9–18 took part in the study. All patients were divided into four groups. The Group 1 (control) included children with normal blood pressure and normal body weight; the Group 2 included patients with arterial hypertension and normal body weight; the Group 3 — with normal arterial pressure and obesity; the Group 4 — with a combination of arterial hypertension and obesity.**Results and conclusions.** If patients have hypertension or obesity, a decrease in  $VO_{2max}$  is noted, which is more pronounced when these pathologies are comorbid. Obese boys have a tendency to increase maximum systolic blood pressure during bicycle ergometry ( $158.2 \pm 8.4$  mmHg) compared to healthy children ( $149.4 \pm 10.5$  mmHg). The average values of maximum diastolic blood pressure during bicycle ergometry in all studied groups did not differ significantly from the average values of the control group. Obesity is accompanied by a more pronounced decrease in vascular reserves than arterial hypertension, the comorbidity of these diseases in patients is associated with the deterioration of these reserves in comparison with patients who have only one disease. The obtained results indicate a decrease in cardiac reserves when the patient has comorbidities of arterial hypertension and obesity. At the same time, the presence of only one of the named diseases in the patient is not accompanied by a significant decrease in indicators compared to the control group. In patients with arterial hypertension, a less effective use of myocardial reserves and an increased demand for myocardial oxygen during work compared to healthy children are noted.

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:** hypertension, obesity, tolerance to physical activity, vascular reserves, cardiac reserves, children.

**В**изначення толерантності до фізичного навантаження (ТдФН) у дітей при різних захворюваннях — важливий діагностичний аспект сучасної медицини. Цей напрям дає змогу поліпшити прогностичні можливості лікарів, а також удосконалити підходи до реабілітаційних заходів у пацієнтів із різноманітною патологією [3,6,7,22,27].

Своєю чергою, визначення індивідуальних можливостей пацієнтів дозволяє попередити ускладнення внаслідок надмірних навантажень у повсякденному житті [13]. Зі зменшенням ТдФН прогнозовано знижується якість життя пацієнтів [1].

Одним із найпоширеніших методів визначення ТдФН є серцево-легеневе тестування з фізичним навантаженням [8,14]. З цієї метою в педіатрії доцільним вважається використання велоергометра, оскільки він є безпечнішим порівняно з біговою доріжкою [25]. Крім ТдФН, цей метод дає змогу оцінити реакцію серцево-судинної, дихальної, нервової систем на динамічне навантаження і визначити рівень резервів організму [6,29].

У полі зору дослідників традиційно знаходиться дослідження ТдФН у пацієнтів з ожирінням. Науковцями висловлюється припущення, що з підвищенням маси тіла (МТ) у пацієнтів знижується ТдФН, однак така гіпотеза досі остаточно не доведена [9]. Відомо, що в основі зниження ТдФН при ожирінні лежить порушення продукції оксиду азоту, унаслідок чого знижується транспортування кисню та його використання скелетними м'язами [2]. Крім того, накопичення жирової тканини в грудній клітці та черевній порожнині спричинює обмеження рухливості грудної клітки та діафрагми і тим самим знижує ефективність вентиляції під час фізичного навантаження [5].

Оскільки ожиріння в пацієнтів досить часто поєднується з артеріальною гіпертензією (АГ), перспективним є вивчення ТдФН саме в таких пацієнтів. У педіатрії наявні обмежені дані щодо вивчення ТдФН у пацієнтів з АГ та зовсім відсутні в дітей з поєднанням АГ та ожиріння [23].

**Мета** дослідження — оцінити рівень ТдФН і резервів організму в дітей шкільного віку з ожирінням та АГ.

### Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяло участь 112 пацієнтів віком від 9 років до 18 років (52 хлопчики та

60 дівчаток). Усім дітям проведено антропометричні вимірювання (зріст, МТ, індекс маси тіла) і добовий монітор артеріального тиску (АТ) з подальшим їхнім оцінюванням згідно із загальноприйнятими стандартами для коректного розподілу в досліджуваних групах. Отримані результати дали змогу розділити всіх пацієнтів на чотири групи. До першої групи (контрольної) увійшли діти з нормальними АТ та МТ (n=35); до другої групи — з АГ та нормальною МТ (n=39); до третьої — з нормальним АТ та ожирінням (n=20); до четвертої — з поєднанням АГ та ожиріння (n=18). Кількість дітей у групах була достатня для вирішення поставлених завдань на рівні значущості  $p < 0,001$ .

**Критерії залучення** до дослідження: вік пацієнтів від 9 до 18 років, первинне ожиріння, первинна стабільна АГ або поєднання вказаних захворювань, нормальна МТ та нормальний АТ (група контролю), відсутність гострих захворювань на момент проведення дослідження, згода батьків на обстеження дітей.

**Критерії незалучення** до дослідження: надмірна МТ, вторинне ожиріння, вторинна АГ, лабільна АГ, стани та захворювання, які є протипоказаннями до проведення велоергометрії (ВЕМ).

Визначення ТдФН та резервів організму в дітей у досліджуваних групах проведено за допомогою серцево-легеневого тестування з фізичним навантаженням із використанням велоергометричного комплексу «Кардіолаб+ вело» і велоергометра «Kettel». Для всіх пацієнтів використано протокол ступінчастого дозування навантаження. Для пацієнтів з ожирінням для визначення стартового навантаження використано «кориговану» МТ [4]. Напередодні проведення ВЕМ діти перебували у звичному для них режимі фізичної активності. Під час проведення проби в кабінеті витримано загальноприйняті вимоги щодо температури та вологості повітря.

Розрахунок окремих показників ВЕМ проведено за формулами, наведеними в таблиці 1 [15].

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою програми «MedStat» (Ю.Є. Лях, В.Г. Гур'янов). Перевірку розподілу показників на нормальність проведено за допомогою критерію Шапіро—Уїлка, закон розподілу для всіх груп не відрізнявся від нормального. Результати дослідження наведено у вигляді середнього значення ( $\bar{X}$ ) та середнього

Таблиця 1

**Розрахунок основних показників велоергометрії за формулами**

Назва показника, одиниця виміру	Формула
Інотропний резерв, мм рт. ст.	$CAT_{\max} - CAT_0$
Індекс інотропного резерву, ум. од.	$(CAT_{\max} - CAT_0) / CAT_0$
Хронотропний резерв, уд/хв	$ЧСС_{\max} - ЧСС_0$
Індекс хронотропного резерву, ум. од.	$(ЧСС_{\max} - ЧСС_0) / ЧСС_0$
Обсяг виконаної роботи (А), кгм	Навантаження × час виконання навантаження
Подвійний добуток (ПД), ум. од.	$CAT \times ЧСС / 100$
Індекс енергетичних витрат, ум. од.	$ПД_{\max} \times 100 / A$
Коефіцієнт використання резервів міокарда, ум. од.	Приріст ПД × 100 / A

Примітки:  $CAT_{\max}$  — максимальний систолічний артеріальний тиск під час навантаження;  $CAT_0$  — систолічний артеріальний тиск перед проведенням проби;  $ЧСС_{\max}$  — максимальна частота серцевих скорочень під час навантаження;  $ЧСС_0$  — частота серцевих скорочень перед проведенням проби.

Таблиця 2

**Середні показники  $VO_{2\max}$  у досліджуваних групах,  $\bar{X} \pm SD$ , мл/хв/кг**

Стать	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Хлопці	44,3±8,0 <sup>2,3,4</sup> (n=16)	37,1±8,1 <sup>1,3,4</sup> (n=17)	27,1±8,7 <sup>1,2,4</sup> (n=10)	18,8±4,3 <sup>1,2,3</sup> (n=9)
Дівчата	33,5±5,1 <sup>2,3,4</sup> (n=19)	25,0±7,3 <sup>1,4</sup> (n=22)	20,1±7,4 <sup>1</sup> (n=10)	16,2±4,2 <sup>1,2</sup> (n=9)

Примітки: <sup>1</sup> — відмінність від групи 1,  $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> — відмінність від групи 2,  $p < 0,05$ ; <sup>3</sup> — відмінність від групи 3,  $p < 0,05$ ; <sup>4</sup> — відмінність від групи 4,  $p < 0,005$ .

квадратичного відхилення (SD). Для порівняння середніх значень використано однофакторний дисперсійний аналіз, попарне порівняння виконано за t-критерієм Стьюдента. Для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні середніх значень у групах як критичний рівень значущості прийнято  $p < 0,05$ .

Дослідження проведено згідно з міжнародними принципами проведення клінічних досліджень GCP, GLP, протокол затверджено на засіданні Комісії з питань біоетичної експертизи при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця. Перед проведенням дослідження батьками/опікунами досліджуваних дітей підписано інформовану згоду (інформовану згоду затверджено на тому ж засіданні Комісії з питань біоетичної експертизи).

**Результати дослідження та їх обговорення**

Максимальне споживання кисню міокардом при досягненні частоти пульсу 170 ударів за хвилину ( $VO_{2\max}$ ) вважається «золотим стандартом» оцінки аеробної ємності та серцевої функції в пацієнта, це дає змогу оцінити здатність серцево-судинної системи реагувати на фізичне навантаження на момент дослідження [4,21,26].

За даними таблиці 2, у дітей контрольної групи зафіксовано найвищі результати  $VO_{2\max}$  — 44,3±8,0 мл/хв/кг серед хлопчиків і 33,5±5,1 мл/хв/кг серед дівчат, що статистично достовірно відрізняється від результатів

груп 2, 3 та 4 ( $p < 0,05$ ). Дещо нижчими були результати в групі 2 (37,1±8,1 мл/хв/кг серед хлопчиків і 25,0±7,3 мл/хв/кг серед дівчат) та в групі 3 (27,1±8,7 мл/хв/кг серед хлопчиків і 20,1±7,4 мл/хв/кг серед дівчат), які достовірно відрізнялися між собою та від груп 1 та 4 серед хлопчиків, у групі 2 — від групи 1 та 4, а в групі 3 — від групи 1 серед дівчат. У дітей з поєднанням АГ та ожиріння (група 4) середні показники  $VO_{2\max}$  були найнижчими — 18,8±4,3 мл/хв/кг у хлопчиків і 16,2±4,2 мл/хв/кг у дівчаток. При цьому в групі 4 у хлопчиків середні показники достовірно відрізнялися від усіх досліджуваних груп, а серед дівчаток статистична різниця відмічалася лише з середніми показниками груп 1 та 2, а з групою 3 простежувалася виражена тенденція до зниження в пацієнтів із коморбідністю АГ та ожиріння.

Під час проведення ВЕМ у 100% пацієнтів спостерігалось підвищення систолічного АТ на тлі фізичного навантаження.

Аналіз середніх показників максимального систолічного АТ в досліджуваних групах за результатами ВЕМ показав, що результати були достовірно вищими ( $p < 0,005$ ) у групах 2 та 4 порівняно з групами 1 та 3. Отримані результати пояснюються наявністю в пацієнтів груп 2 та 4 діагнозу стабільної АГ (табл. 3).

Під час проведення статистичного аналізу окремо серед хлопчиків і серед дівчаток виявлено, що в дівчаток середні показники максимального систолічного АТ під час ВЕМ у групах

Таблиця 3

**Середні показники максимального систолічного артеріального тиску в досліджуваних групах за результатами велоергометрії,  $\bar{X} \pm SD$ , мм рт. ст.**

Стать	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Хлопці	149,4±10,5 <sup>2,4</sup> (n=16)	174,8±27,7 <sup>1</sup> (n=17)	158,2±8,4 (n=10)	171,0±20,8 <sup>1</sup> (n=9)
Дівчата	148,6±11,8 <sup>2,4</sup> (n=19)	166,8±22,2 <sup>1,3</sup> (n=22)	139,0±13,9 <sup>2,4</sup> (n=10)	168,6±10,7 <sup>1,3</sup> (n=9)
Усього	148,2±10,6 <sup>2,4</sup> (n=35)	171,7±25,48 <sup>1,3</sup> (n=39)	149,7±14,26 <sup>2,4</sup> (n=20)	170,7±17,66 <sup>1,3</sup> (n=18)

Примітки: <sup>1</sup> — відмінність від групи 1, p<0,05; <sup>2</sup> — відмінність від групи 2, p<0,05; <sup>3</sup> — відмінність від групи 3, p<0,05; <sup>4</sup> — відмінність від групи 4, p<0,005.

Таблиця 4

**Середні показники максимального діастолічного артеріального тиску в досліджуваних групах за результатами велоергометрії,  $\bar{X} \pm SD$ , мм рт. ст.**

Стать	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Хлопці	93,3±14,9 (n=16)	105,6±32,8 (n=17)	79,8±16,3 (n=10)	92,0±11,04 (n=9)
Дівчата	97,0±16,5 (n=19)	95,6±27,4 (n=22)	103,8±24,9 (n=10)	93,8±10,5 (n=9)
Усього	94,3±14,8 (n=35)	102,3±30,8 (n=39)	91,8±24,3 (n=20)	90,8±11,2 (n=18)

пацієнтів 2 та 4 були статистично достовірно вищими, ніж у групах 1 та 3 на рівні значущості p<0,05. Деяка інша ситуація зафіксована під час проведення аналогічних розрахунків для хлопчиків. Серед хлопчиків така різниця спостерігалася лише між групами 2 та 4 і групою 1. Показники в групі 3 серед хлопчиків статистично не відрізнялися від показників в інших групах, однак простежувалася тенденція до підвищення порівняно з групою контролю. При порівнянні середніх показників максимального систолічного АТ у групах серед хлопчиків і дівчаток статистична різниця виявлена в групі 3 на рівні значущості p=0,032. Такі дані співпадають із результатами досліджень науковців різних країн, які вказують на тенденцію до розвитку АГ у пацієнтів з ожирінням, а також на те, що АГ частіше розвивається у хлопчиків, ніж у дівчаток [11,20,24,30].

Під час аналізу середніх показників діастолічного АТ виявлено, що результати в групах статистично не відрізнялися між собою ні під час підрахунку даних серед загальної кількості дітей у групах, ні під час обробки даних окремо серед хлопчиків і серед дівчаток (табл. 4). Також результати статистично не відрізнялися при порівнянні між статтю в межах однакових груп дослідження.

Для визначення гемодинамічного забезпечення організму під час фізичного навантаження та оцінки судинних резервів пацієнтів у досліджуваних групах розраховано показник інотропного резерву.

За даними таблиці 5, середні показники інотропного резерву були найнижчими в групах 3 та 4 і серед загальної кількості дітей, і окремо серед хлопчиків та серед дівчаток. Однак статистична різниця відмічалася серед хлопчиків (група 4 відрізнялася від груп 1 та 2 на рівні значущості p<0,05) та при аналізі середніх показників загальної кількості дітей у групах (група 3 відрізнялася від групи 1 (p<0,05), група 4 відрізнялася від групи 1 та 2 (p<0,05)). Серед дівчаток спостерігалася тенденція до зниження середніх показників інотропного резерву в групах 3 і 4, однак достовірної різниці не виявлено.

Для поглибленого вивчення судинних резервів у досліджуваних групах визначено індекс інотропного резерву. Цей показник порівняно з інотропним резервом вважається більш точним, оскільки враховує систолічний АТ на момент початку ВЕМ.

За даними таблиці 6, найвищими були результати середніх показників індексу інотропного резерву в групі 1 (0,45±0,19 ум. од.). Деяко нижчими були результати в групі 2 (0,39±0,21 ум. од.), однак вони статистично не відрізнялися від показників у групі 1. Достовірне зниження показників зафіксовано в групах 3 та 4 порівняно з групами 1 та 2 (p<0,05). За результатами аналізу середніх показників інотропного резерву окремо серед хлопчиків та серед дівчаток отримано майже такі самі статистичні результати, однак у дівчат не відмічалася статистичної різниці між групами 2 та 3. Також статистично не відрізня-

Таблиця 5  
Середні показники інотропного резерву в пацієнтів досліджуваних груп,  $\bar{X} \pm SD$ , мм рт. ст.

Стать	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Хлопці	40,4±11,5 <sup>4</sup> (n=16)	49,5±24,5 <sup>4</sup> (n=17)	34,4±4,6 (n=10)	28,6±10,7 <sup>1,2</sup> (n=9)
Дівчата	47,08±17,4 (n=19)	40,6±20,5 (n=22)	34,0±14,1 (n=10)	35,6±14,5 (n=9)
Усього	43,5±14,6 <sup>3,4</sup> (n=35)	46,3±2,8 <sup>4</sup> (n=39)	34,2±10,4 <sup>1</sup> (n=20)	29,5±11,8 <sup>1,2</sup> (n=18)

Примітки: <sup>1</sup> — відмінність від групи 1 статистично значуща,  $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> — відмінність від групи 2 статистично значуща,  $p < 0,05$ ; <sup>3</sup> — відмінність від групи 3 статистично значуща,  $p < 0,05$ ; <sup>4</sup> — відмінність від групи 4 статистично значуща,  $p < 0,05$ .

Таблиця 6  
Середні показники індексу інотропного резерву в пацієнтів у досліджуваних групах,  $\bar{X} \pm SD$ , ум. од.

Стать	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Хлопці	0,38±0,12 <sup>3,4</sup> (n=16)	0,36±0,21 <sup>3,4</sup> (n=17)	0,23±0,08 <sup>1,2</sup> (n=10)	0,19±0,10 <sup>1,2</sup> (n=9)
Дівчата	0,50±0,22 <sup>3,4</sup> (n=19)	0,33±0,19 <sup>4</sup> (n=22)	0,23±0,10 <sup>1</sup> (n=10)	0,20±0,08 <sup>1,2</sup> (n=9)
Усього	0,45±0,19 <sup>3,4</sup> (n=35)	0,39±0,21 <sup>3,4</sup> (n=39)	0,23±0,08 <sup>1,2</sup> (n=20)	0,19±0,09 <sup>1,2</sup> (n=18)

Примітки: <sup>1</sup> — відмінність від групи 1 статистично значуща,  $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> — відмінність від групи 2 статистично значуща,  $p < 0,05$ ; <sup>3</sup> — відмінність від групи 3 статистично значуща,  $p < 0,05$ ; <sup>4</sup> — відмінність від групи 4 статистично значуща,  $p < 0,005$ .

Таблиця 7  
Середні показники хронотропного резерву в пацієнтів у досліджуваних групах,  $\bar{X} \pm SD$ , уд. хв

Стать	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Хлопці	53,3±9,3 (n=16)	52,6±19,5 (n=17)	68,4±18,2 (n=10)	55,0±17,1 (n=9)
Дівчата	61,9±15,0 (n=19)	64,4±28,9 (n=22)	64,6±26,2 (n=10)	63,7±7,0 (n=9)
Усього	57,1±8,6 (n=35)	57,1±24,3 (n=39)	65,8±23,1 (n=20)	58,1±17,8 (n=18)

лися середні показники в групах при порівнянні їх між статтю.

Для визначення гемодинамічного забезпечення організму під час фізичного навантаження в пацієнтів нами розраховано хронотропний резерв як маркер кардіального компоненту функціональних резервів.

Під час аналізу результатів не виявлено статистичної різниці в досліджуваних групах за середніми показниками хронотропного резерву (табл. 7). Також не виявлено відмінності між середніми показниками у хлопчиків і дівчаток у межах досліджуваних груп.

Визначення індексу хронотропного резерву дає змогу більш точно оцінити гемодинамічне забезпечення організму після фізичного навантаження порівняно з показником хронотропного резерву. Точність цього показника забезпечується тим, що під час його визначення враховується частота серцевих скорочень пацієнта на момент початку ВЕМ.

За даними таблиці 8, найнижчі показники індексу хронотропного резерву зафіксовано в групі 4 ( $0,44 \pm 0,14$  ум. од.). Під час статистич-

ної обробки результатів виявлено достовірне зниження показників індексу хронотропного резерву в групі 4 порівняно з групами 1, 2 та 3. Між іншими групами достовірної відмінності не зафіксовано. За результатами статистичної обробки результатів окремо серед дівчаток отримано аналогічну статистичну різницю в групах. Під час аналізу середніх показників індексу хронотропного резерву серед хлопчиків статистичної різниці між групами не виявлено. При порівнянні результатів хлопчиків та дівчаток у межах однієї групи достовірної відмінності не виявлено.

Отримані нами результати ВЕМ, які вказують на достовірне зниження судинних резервів у пацієнтів з АГ або ожирінням і більш виражене зниження цих резервів у пацієнтів із поєднанням обох захворювань, співпадають із літературними даними. Науковці різних країн підкреслюють підвищений ризик розвитку дисфункції судин і збільшення їхньої жорсткості в дорослих та дітей з ожирінням [10,18,19].

Для визначення ефективності використання серцево-судинних резервів, а також вияв-

Таблиця 8

**Середні показники індексу хронотропного резерву в пацієнтів у досліджуваних групах,  $\bar{X} \pm SD$ , ум. од.**

Стать	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Хлопці	0,64±0,19 (n=16)	0,66±0,38 (n=17)	0,66±0,23 (n=10)	0,50±0,21 (n=9)
Дівчата	0,61±0,20 <sup>4</sup> (n=19)	0,64±0,14 <sup>4</sup> (n=10)	0,67±0,18 <sup>4</sup> (n=10)	0,37±0,1 <sup>1,2,3</sup> (n=9)
Усього	0,60±0,21 <sup>4</sup> (n=35)	0,65±0,33 <sup>4</sup> (n=39)	0,69±0,21 <sup>4</sup> (n=20)	0,44±0,14 <sup>1,2,3</sup> (n=18)

Примітки: <sup>1</sup> — відмінність від групи 1 статистично значуща,  $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> — відмінність від групи 2 статистично значуща,  $p < 0,005$ ; <sup>3</sup> — відмінність від групи 3 статистично значуща,  $p < 0,05$ ; <sup>4</sup> — відмінність від групи 4 статистично значуща,  $p < 0,05$ .

Таблиця 9

**Середні показники індексу енергетичних витрат у пацієнтів у досліджуваних групах,  $\bar{X} \pm SD$ , ум. од.**

Стать	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Хлопці	1,6±1,2 <sup>2,3,4</sup> (n=16)	7,2±6,3 <sup>1</sup> (n=17)	3,3±2,2 <sup>1</sup> (n=10)	10,2±7,0 <sup>1</sup> (n=9)
Дівчата	2,7±1,7 (n=19)	5,7±4,7 (n=22)	2,3±0,8 (n=10)	7,4±3,3 (n=9)
Усього	2,2±1,6 <sup>2,4</sup> (n=35)	7,6±6,8 <sup>1,3</sup> (n=39)	2,8±1,9 <sup>2,4</sup> (n=20)	9,2±6,6 <sup>1,3</sup> (n=18)

Примітки: <sup>1</sup> — відмінність від групи 1 статистично значуща,  $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> — відмінність від групи 2 статистично значуща,  $p < 0,005$ ; <sup>3</sup> — відмінність від групи 3 статистично значуща,  $p < 0,005$ ; <sup>4</sup> — відмінність від групи 4 статистично значуща,  $p < 0,001$ .

лення підвищеної потреби міокарда в кисні в пацієнтів під час виконання роботи для всіх обстежених осіб розраховано індекс енергетичних витрат. У результаті статистичного аналізу результатів (табл. 8) виявлено, що найнижчими були показники в групах 1 та 3, достовірної різниці між цими досліджуваними групами не виявлено. Дещо гіршими були середні показники в групі 2 ( $7,6 \pm 6,8$  ум. од.), при цьому вони достовірно відрізнялися від показників у групах 1 та 3. Найгіршими були показники в 4 групі ( $9,2 \pm 6,6$  ум. од.), які статистично відрізнялися від показників у групі 1 та 3, а порівняно з групою 2 прослідковувалася тенденція до зниження, однак достовірної відмінності не відмічено. При порівнянні середніх показників індексу енергетичних витрат серед хлопчиків і дівчаток у межах однієї групи виявлено, що в дівчаток у групах 2, 3 і 4 показники дещо кращі, ніж у хлопчиків, однак статистичної відмінності не виявлено.

За результатами порівняння середніх показників індексу енергетичних витрат серед хлопчиків виявлено достовірну різницю між групою 1 (контроль) і групами 2, 3 та 4. І серед хлопчиків, і серед дівчаток не виявлено достовірної відмінності між групами 2, 3 та 4 однак чітко прослідковувалася тенденція до зниження показників у пацієнтів із коморбідністю АГ та ожиріння.

Для більш точного визначення ефективності роботи серця та економності використання серцево-судинних резервів для всіх обстежених па-

цієнтів розраховано коефіцієнт використання резервів міокарда. За даними таблиці 9, найкращими були середні показники в групах 1 та 3, при цьому статистичної різниці між цими групами не виявлено. Дещо гіршими були середні показники в групі 2, при цьому вони достовірно відрізнялися від середніх показників у групах 1 та 3. Найгіршими були показники в групі 4, статистично від цієї групи відрізнялися показники груп 1 та 3, при порівнянні з групою 3 відмічалася чітко виражена тенденція до погіршення в пацієнтів із коморбідністю АГ та ожиріння.

Отже, визначено, що в наведеному дослідженні в дітей з АГ спостерігалася менш економне використання резервів організму порівняно зі здоровими дітьми та дітьми з ожирінням, яке посилювалося за наявності ожиріння.

Отримані результати вказують на те, що за наявності в пацієнта АГ або ожиріння знижується ТдФН, більше виражене в пацієнтів із коморбідністю АГ та ожиріння.

У світовій практиці вивчення ТдФН серед дитячого населення не набуло такого поширення при різних патологіях, як серед дорослих. Однак дослідження ТдФН з урахуванням МТ в дітей вивчено в достатній кількості досліджень. Серед них — опубліковане у 2020 р., проведене в Нідерландах, показує рівень  $VO_{2max}$  у здорових дітей без ожиріння віком від 8 до 19 років ( $VO_{2max} = 48,3 \pm 6,2$  мл/кг/хв серед хлопчиків і  $VO_{2max} = 41,2 \pm 5,7$  мл/кг/хв,  $p < 0,001$ ). У 2021 р. опубліковано дослідження, проведене серед китайських підлітків ві-

Таблиця 10

**Середні показники коефіцієнта використання резервів міокарда в пацієнтів у досліджуваних групах,  $\bar{X} \pm SD$ , ум. од.**

Стать	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Хлопці	1,6±0,6 <sup>2,4</sup> (n=16)	4,2±5,3 <sup>1</sup> (n=17)	1,8±1,2 <sup>4</sup> (n=10)	7,2±7,1 <sup>1,3</sup> (n=9)
Дівчата	1,7±1,1 <sup>2,4</sup> (n=19)	4,8±5,1 <sup>1,3</sup> (n=22)	1,9±1,3 <sup>2,4</sup> (n=10)	7,6±7,5 <sup>1,3</sup> (n=9)
Усього	1,9±0,7 <sup>2,4</sup> (n=35)	4,1±4,6 <sup>1,3</sup> (n=39)	1,8±1,2 <sup>2,4</sup> (n=20)	7,4±6,9 <sup>1,3</sup> (n=18)

Примітки: <sup>1</sup> — відмінність від групи 1 статистично значуща,  $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> — відмінність від групи 2 статистично значуща,  $p < 0,05$ ; <sup>3</sup> — відмінність від групи 3 статистично значуща,  $p < 0,05$ ; <sup>4</sup> — відмінність від групи 4 статистично значуща,  $p < 0,05$ .

ком  $15,40 \pm 0,34$  року. Визначення ТдФН проведено на біговій доріжці. З дослідження вилучено пацієнтів, які мали АГ, та курців. Однак пацієнтів не розділяли за МТ, хоча автори наголошують, що серед досліджуваних були діти з надмірною МТ та ожирінням. Середні показники  $VO_{2max}$  становили  $52,73 \pm 10,34$  мл/кг/хв [26]. Проведене в Австрії дослідження, опубліковане у 2021 р., наводить подібні результати. До дослідження залучено дітей віком від 14 до 18 років, які мали нормальну МТ і були розподілені випадковим чином на групи 4 для проведення тестування за різними протоколами. Отримані результати суттєво не відрізнялися від результатів, отриманих в описаних вище дослідженнях (група 1 —  $VO_{2max} = 49,9 \pm 6,5$  мл/кг/хв, група 2 —  $VO_{2max} = 49,3 \pm 7,1$  мл/кг/хв, група 3 —  $VO_{2max} = 51,4 \pm 10$  мл/кг/хв, група 4 —  $VO_{2max} = 48,3 \pm 4,7$  мл/кг/хв) [29].

Дослідження ТдФН серед дітей з ожирінням проведено в США та опубліковано у 2015 р. Обстежено 72 дитини віком від 8 до 18 років без супутньої патології з ІМТ  $\geq 95$  перцентилю та 142 дитини того ж віку з ІМТ  $\leq 85$  перцентилю. Результати свідчать, що за наявності ожиріння в дітей  $VO_{2max}$  достовірно нижчий порівняно з дітьми з нормальною МТ ( $p < 0,0001$ ) [9]. Ще одне дослідження проведено в Греції та опубліковано у 2017 р. Обстежено 32 дитини з ожирінням, 21 дитину з надмірною МТ та 30 дітей з нормальною МТ віком  $11,98 \pm 1,95$  року,  $10,91 \pm 1,72$  і  $11,35 \pm 2,21$  року відповідно. Результати дослідження вказують, що  $VO_{2max}$  статистично достовірно нижчий за наявності ожиріння ( $p = 0,001$ ) або надмірної МТ ( $p = 0,025$ ) порівняно зі здоровими дітьми того ж віку [28]. Дослідження, проведене в м. Берлін та опубліковане у 2022 р., включало в себе дітей з екстремальним ожирінням віком від 12 до 17 років. Середні показники  $VO_{2max}$  становили  $23,5 \pm 2,9$  мл/хв/кг. Однак слід зазначити, що в цьому дослідженні не виділено окрему

групу дітей з коморбідністю ожиріння та АГ. На нашу думку, цей факт міг суттєво вплинути на результати обстеження [17].

У педіатрії наявні обмежені дані щодо вивчення ТдФН в пацієнтів з АГ та зовсім відсутні в дітей з поєднанням АГ та ожиріння. Так, у 2017 р. опубліковано дослідження, проведене нашою командою науковців серед дітей м. Києва, віком від 10 до 17 років, з первинною АГ. Середні показники  $VO_{2max}$  становили  $35,50 \pm 0,18$  мл/хв/кг. Однак у цьому дослідженні не проведено розподіл дітей за масою тіла [23].

**Перспектива досліджень.** Розрахунок показників, що дають змогу оцінити судинні та кардіальні резерви пацієнтів (інотропний резерв, індекс інотропного резерву, хронотропний резерв, індекс хронотропного резерву), а також ефективність їхнього використання під час серцево-легеневого тестування (індекс енергетичних витрат і коефіцієнт використання резервів міокарда) не є загальноприйнятною світовою практикою та не входить до чинних рекомендацій щодо інтерпретації результатів ВЕМ [12,16,25].

Однак визначення цих показників суттєво розширює можливості ВЕМ та допомагає ефективніше її використовувати в практичній та науковій діяльності, на що вказано в нашій попередній роботі [23]. Перспектива подальших досліджень із використанням ВЕМ має полягати у визначенні та оцінюванні судинних і кардіальних резервів, а також ефективності їхнього використання під час фізичного навантаження в дітей при різних патологіях. Це дасть змогу розробити нові та удосконалити існуючі реабілітаційні заходи для пацієнтів.

### Висновки

За наявності в пацієнтів АГ або ожиріння відмічається зниження  $VO_{2max}$  за результатами ВЕМ. При коморбідності АГ та ожиріння зни-

ження цього показника достовірно більше виражено ( $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами, які мають лише одне з названих захворювань.

У хлопчиків з ожирінням відмічається тенденція до підвищення максимального систолічного АТ під час ВЕМ ( $158,2 \pm 8,4$  мм рт. ст.) порівняно зі здоровими дітьми ( $149,4 \pm 10,5$  мм рт. ст.). У дівчаток такої тенденції не виявлено.

Середні показники максимального діастолічного АТ під час ВЕМ в усіх досліджуваних групах достовірно не відрізнялися від середніх показників контрольної групи.

Аналіз середніх показників інотропного резерву та індексу інотропного резерву свідчить, що АГ та ожиріння негативно впливають на судинні резерви пацієнтів та гемодинамічне забезпечення фізичного навантаження. Ожиріння супроводжується більш вираженим зниженням судинних резервів, ніж АГ. Коморбідність цих захворювань у пацієнтів асоціюється з погіршенням даного показника порівняно з пацієн-

тами, у яких наявне тільки одне захворювання. Показники судинних резервів не відрізняються в хлопчиків і дівчаток у межах однакових досліджуваних груп.

Отримані результати вказують на зниження кардіальних резервів (хронотропний резерв та індекс хронотропного резерву за результатами ВЕМ) за наявності в пацієнта коморбідності АГ та ожиріння. Водночас наявність у пацієнта тільки одного з названих захворювань не супроводжується достовірним зниженням показників порівняно з групою контролю.

У пацієнтів з АГ відмічається менш ефективне використання резервів міокарда та підвищена потреба міокарда в кисні під час виконання роботи порівняно зі здоровими дітьми. Коморбідність АГ та ожиріння в пацієнтів супроводжується погіршенням цих показників порівняно з дітьми, які мають лише АГ.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Anselmi F, Cavigli L, Pagliaro A, Valente S, Mondillo S, Focardi M et al. (2021). Cardiopulmonary exercise testing: an essential tool for a tailored exercise prescription in patients with cardiac disease. *Giornale italiano di cardiologia*. 22 (9): 716–726. <https://doi.org/10.1714/3660.36449>.
2. Behrens CE Jr, Ahmed K, Ricart K, Linder B, Fernández J et al. (2020). Acute beetroot juice supplementation improves exercise tolerance and cycling efficiency in adults with obesity. *Physiological reports*. 8 (19): e14574. <https://doi.org/10.14814/phy2.14574>.
3. Blais S, Berbari J, Counil FP, Dallaire F. (2015). A Systematic Review of Reference Values in Pediatric Cardiopulmonary Exercise Testing. *Pediatric cardiology*. 36 (8): 1553–1564. <https://doi.org/10.1007/s00246-015-1205-6>.
4. Blanchard J, Blais S, Chetaille P, Bisson M, Counil FP et al. (2018). New Reference Values for Cardiopulmonary Exercise Testing in Children. *Medicine and science in sports and exercise*. 50 (6): 1125–1133.
5. Borasio N, Neunhaeuserer D, Gasperetti A, Favero C, Baiocco V et al. (2021). Ventilatory Response at Rest and During Maximal Exercise Testing in Patients with Severe Obesity Before and After Sleeve Gastrectomy. *Obesity surgery*. 31 (2): 694–701. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04944-z>.
6. Boutou AK, Daniil Z, Pitsiou G, Papakosta D, Kioumis I, Stanopoulos I. (2020). Cardiopulmonary exercise testing in patients with asthma: What is its clinical. *Respiratory medicine*. 167: 105953. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105953>.
7. Boutou AK, Zafeiridis A, Pitsiou G, Dipla K, Kioumis I, Stanopoulos I. (2020). Cardiopulmonary exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease: An update on its clinical value and applications. *Clinical physiology and functional imaging*. 40 (4): 197–206. <https://doi.org/10.1111/cpf.12627>.
8. Cooper DM, Leu SY, Galassetti P, Radom-Aizik S. (2014). Dynamic interactions of gas exchange, body mass, and progressive exercise in children. *Medicine and science in sports and exercise*. 46 (5): 877–886. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000180>.
9. Cooper DM, Leu SY, Taylor-Lucas C, Lu K, Galassetti P, Radom-Aizik S. (2016). Cardiopulmonary Exercise Testing in Children and Adolescents with High Body Mass Index. *Pediatric exercise science*. 28 (1): 98–108. <https://doi.org/10.1123/pes.2015-0107>.
10. Cuijpers I, Simmonds, S J, van Bilsen M, Czarnowska E, González Miqueo A, Heymans S et al. (2020). Microvascular and lymphatic dysfunction in HFpEF and its associated comorbidities. *Basic research in cardiology*. 115 (4): 39. <https://doi.org/10.1007/s00395-020-0798-y>.
11. Fantin F, Giani A, Zoico E, Rossi AP, Mazzali G, Zamboni M. (2019). Weight Loss and Hypertension in Obese Subjects. *Nutrients*. 11 (7): 1667. <https://doi.org/10.3390/nu11071667>.
12. Grzyb A, Domagalska-Szopa M, Siwiec A, Kwiecień-Czerwień I, Szopa A. (2021). Cardiopulmonary Capacity in Overweight and Obese Children and Adolescents: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in physiology*. 12: 671827. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.671827>.
13. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. (2017). Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its. *Journal of the American College of Cardiology*. 70 (13): 1618–1636. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.012>.
14. Hyshchak TV, Marushko YuV, Dmytryshyn OA, Kostynska NG, Dmytryshyn BYa. (2022). Tolerance to physical activity and its changes in children after COVID-19 (literature review, own data). *Modern Pediatrics. Ukraine*. 5 (125): 108–116. doi: 10.15574/SP.2022.125.108.

15. Hyschchak TV. (2017). Pervynna arterialna hipertenziia u ditei: systemni mekhanizmy adaptatsii, dyferentsiovana terapiia. Dysertatsiia na здобuttia naukovooho stupenia doktora medychnykh nauk: 14.01.10 «Pediatriia». К.: 330. [Гишчак ТВ. (2017). Первинна артеріальна гіпертензія у дітей: системні механізми адаптації, диференційована терапія. Дисертація на здобuttя наукового ступеня доктора медичних наук: 14.01.10 «Педіатрія». К.: 330].
16. Johansson L, Brissman M, Morinder G, Westerståhl M, Marcus C. (2020). Reference values and secular trends for cardiorespiratory fitness in children and adolescents with obesity. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway: 1992). 109 (8): 1665–1671. <https://doi.org/10.1111/apa.15163>.
17. Kalski L, Wannack M, Wiegand S, Wolfarth B. (2022). Comparison of two methods of cardiopulmonary exercise testing for assessing physical fitness in children and adolescents with extreme obesity. *European journal of pediatrics*. 181 (6): 2389–2397. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04434-7>.
18. Köchli S, Endes K, Infanger D, Zahner L, Hanssen H. (2018). Obesity, Blood Pressure, and Retinal Vessels: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 141 (6): e20174090. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-4090>.
19. Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. (2021). Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circulation research*. 128 (7): 951–968. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318093>.
20. Litwin M, Kułaga Z. (2021). Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany). 36 (4): 825–837. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04579-3>.
21. Martial MM. (2014). The role of exercise testing in pediatric cardiology. *Archives of cardiovascular diseases*. 107 (5): 319–327. URL: [https://www.researchgate.net/publication/262538399\\_The\\_role\\_of\\_exercise\\_testing\\_in\\_pediatic\\_cardiology](https://www.researchgate.net/publication/262538399_The_role_of_exercise_testing_in_pediatic_cardiology).
22. Marushko Yu, Dmytryshyn O, Hyschchak T, Iovitsa T, Bovkun O. (2023). Osoblyvosti metodyky, diahnostychna tsinnist ta hlobalni rekomendatsii shchodo otsinky tolerantnosti do fizychnykh navantazhen u ditei (ohliad literatury, vlasni doslidzhennia). *Zdorovia dytyny*. 17 (8): 401–410. [Марушко Ю, Дмитришин О, Гишчак Т, Іовіца Т, Бовкун О. (2023). Особливості методики, діагностична цінність та глобальні рекомендації щодо оцінки толерантності до фізичних навантажень у дітей (огляд літератури, власні дослідження). *Здоров'я* дитини. 17 (8): 401–410]. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.8.2022.1547>.
23. Marushko YuV, Hyschchak TV. (2017). Features of cardiovascular systems functional reserves according to a bicycle stress test in children with primary hypertension and magnesium deficiency and correction of revealed violations. *Sovremennaya pediatriya*. 1 (81): 92–98. [Марушко ЮВ, Гишчак ТВ. (2017). Особливості функціональних резервів серцево-судинної системи за результатами велоергометрії у дітей з первинною артеріальною гіпертензією і дефіцитом магнію та виявлених порушень. *Современная педиатрия*. 1 (81): 92–98]. [doi.org/10.15574/sp.2017.81.92](https://doi.org/10.15574/sp.2017.81.92).
24. Natsis M, Antza C, Doundoulakis I, Stabouli S, Kotsis V. (2020). Hypertension in Obesity: Novel Insights. *Current hypertension reviews*. 16 (1): 30–36. <https://doi.org/10.2174/1573402115666190415154603>.
25. Pritchard A, Burns P, Correia J, Jamieson P, Moxon P, Purvis J et al. (2021). ARTP statement on cardiopulmonary exercise testing 2021. *BMJ open respiratory research*. 8 (1): e001121. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-001121>.
26. Sheridan S, McCarren A, Gray C, Murphy RP, Harrison M, Wong SHS, Moyna NM. (2020). Maximal oxygen consumption and oxygen uptake efficiency in adolescent males. *Exerc Sci Fit*. 19 (2): 75–80. [doi.org/10.1016/j.jesf.2020.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jesf.2020.11.001).
27. Tomkinson GR, Lang JJ, Tremblay MS. (2019). Temporal trends in the cardiorespiratory fitness of children and adolescents representing 19 high-income and upper middle-income countries between 1981 and 2014. *British journal of sports medicine* 53 (8): 478–486. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-097982>.
28. Tsirokidou K, Papagianni M, Hatziagorou E, Galli-Tsinopoulou A, Giannopoulos A, Tsanakas I. (2017). Exercise testing and adipokine levels for the evaluation of overweight and obesity in children. *Hippokratia*. 21 (3): 124–129.
29. Windhaber J, Steinbauer M, Holter M, Wieland A, Kogler K et al. (2021). Bicycle spiroergometry: comparison of standardized examination protocols for adolescents: is it necessary to define own standard values for each protocol? *European journal of applied physiology*. 121 (6): 1783–1794. <https://doi.org/10.1007/s00421-021-04601-y>.
30. Wühl E. (2019). Hypertension in childhood obesity. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway: 1992). 108 (1): 37–43. <https://doi.org/10.1111/apa.14551>.

#### Відомості про авторів:

**Марушко Юрій Володимирович** — д. мед. н., проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, б-р Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

**Костинська Наталія Георгіївна** — PhD-аспірант каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, б-р Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-1922-3381>.

**Гишчак Тетяна Віталіївна** — д. мед. н., проф. каф. педіатрії післядипломної освіти, НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, б-р Тараса Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-7920-7914>.

**Дмитришин Ольга Андріївна** — асистент каф. педіатрії післядипломної освіти, НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, б-р Тараса Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-5550-7234>.

Стаття надійшла до редакції 10.01.2023 р., прийнята до друку 11.04.2023 р.

УДК 616.126.42-053.2

**I.O. Мітюряєва—Корнійко<sup>1</sup>, О.В. Кулешов<sup>2</sup>, К.В. Півторак<sup>2</sup>,  
Я.А. Медражевська<sup>2</sup>, Л.О. Фік<sup>2</sup>**

## **Відповідь вегетативної нервової системи в дітей з пролапсом мітрального клапана на фізичне навантаження**

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 3(131): 46-51. doi 10.15574/SP.2023.131.46

**For citation:** Mitiuriaieva-Korniiko IO, Kuleshov OV, Pivtorak KV, Medrazhevskaya YaA, Fik LO. (2023). Response of autonomic nervous system in children with mitral valve prolapse to physical exercises. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(131): 46-51. doi 10.15574/SP.2023.131.46.

Проблема діагностики серцево-судинних захворювань є актуальною. Поширеність пролапса мітрального клапана (ПМК) зростає за останні десятиріччя, що потребує диференційованого вивчення для попередження його ускладнень у дітей.

**Мета** — вивчити реакцію вегетативної нервової системи на фізичне навантаження в дітей з ПМК з урахуванням мітральної регургітації (МР).

**Матеріали та методи.** Обстежено 44 дитини віком від 13 років до 17 років із ПМК, розподілені на групи з урахуванням МР. Перша група — 20 (45,5%) дітей з ПМК з МР, друга — 24 (54,5%) дитини з ПМК без МР. Вивчено вплив фізичного навантаження на стан вегетативного гомеостазу в таких дітей. Оцінено показники, які відображають стан вегетативної нервової системи (ВНС) і варіабельності ритму серця (ВРС), з визначенням спектральних і частотних параметрів за допомогою кардіоінтервалографії. Оцінено зміни зазначених параметрів після навантаження відносно вихідних даних.

**Результати.** Спостерігалось збільшення VLF (Very Low Frequency — діапазон дуже низькочастотних коливань) та LF (Low frequency — діапазон низькочастотних коливань) на 32,7% і 65,6% у дітей без МР, що свідчить про посилення симпатичного відділу ВНС, тоді як у дітей із МР — на 40,5% і 85%, відповідно, тобто більше на 7,8% і 19,5%, ніж у дітей без МР. Це можна пов'язати з посиленням симпатикотонії на тлі МР. Серед параметрів, які описують парасимпатичний відділ ВНС, відмічалось збільшення HF (High frequency — діапазон високочастотних коливань) на 67% у дітей без МР, за її появи такий параметр зменшився на 9,1% — спостерігалось посилення відносної симпатикотонії. Підвищення симпатичного тону також відмічалось і в прирості LF/HF на 3,8% (без МР) і на 28% (з МР). Аналіз часових параметрів варіабельності ритму серця (ВРС) показав зміни у вигляді зменшення SDNN (Standard deviation of the NN (R-R) intervals — стандартне відхилення інтервалів R-R) майже удвічі ( $p < 0,05$ ) у дітей обох підгруп і збільшення rMSSD (root mean square of successive R-R interval differences — стандартне (середньоквадратичне) відхилення різниці послідовних інтервалів R-R) на 23,2% у дітей без МР ( $p < 0,05$ ), а за появи МР відмічалось зменшення цього параметра на 24,3%. Отже, у дітей з ПМК з появою МР посилювалися зміни параметрів, що відображають стан ВНС у вигляді посилення симпатикотонії та послаблення парасимпатикотонії.

**Висновки.** У дітей з ПМК на тлі фізичного навантаження посилюються зміни балансу ВНС незалежно від наявності або відсутності МР. У дітей з ПМК на тлі МР після фізичного навантаження збільшується вплив симпатичного відділу ВНС майже удвічі. Ці діти повинні бути під ретельним наглядом педіатрів, дитячих кардіологів і сімейних лікарів.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, варіабельність ритму серця, вегетативна нервова система, ехокардіографія, кардіоінтервалографія, мітральна регургітація, фізичне навантаження, пролапс мітрального клапана.

## **Response of autonomic nervous system in children with mitral valve prolapse to physical exercises**

**I.O. Mitiuriaieva—Korniiko<sup>1</sup>, O.V. Kuleshov<sup>2</sup>, K.V. Pivtorak<sup>2</sup>, Ya.A. Medrazhevskaya<sup>2</sup>, L.O. Fik<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

The problem of cardiovascular diseases diagnosing is topical. The prevalence of mitral valve prolapse (MVP) has been increasing over the past decades, which requires a differentiated study to prevent its complications in children.

**Purpose** — to explore the reaction of the autonomic nervous system to physical exercises in children with MVP, taking into account the mitral regurgitation (MR).

**Materials and methods.** 44 children with MVP were examined and divided into two groups considering MR aged from 13 to 17 years old. The Group 1 consisted from 20 (45.5%) children with MVP without MR, the Group 2 — 24 (54.5%) children with MVP without MR. It were studied the influence of physical activity on the state of vegetative homeostasis in these children. The estimation of autonomic system state and heart rhythm variability parameters, including spectral and frequency analyses were conducted by cardiointervalography. Estimation of these parameters was performed after physical exercises and compared with primary results.

**Results.** Increasing of VLF (Very low frequency) and LF (Low frequency) data parameters on 32.7% and 65.6% in children with MVP without MR was noted which shows the prevalence of sympathetic part of autonomic nervous system (ANS), while in children with MR — on 40.5% and 85%, respectively, that is 7.8 and 19.5% more than in children without MR. This can be associated with increased sympathicotonia against the background of the MR presence. Among the parameters which describe the parasympathetic part of the ANS, there was an increase in HF (High frequency) by 67.0% in children without MR, when it appears, this parameter decreases by 9,1% — we observe an increase in relative

sympathicotonia. Increase of sympathetic tonus was also noted in Lf/Hf elevation by 3.8% (without MR) and by 28% (with MR). The analysis of heart rate variability (HRV) time parameters expectedly had changes within reducing of SDNN (Standard deviation of the NN (R-R) intervals) by almost half ( $p < 0.05$ ) in children of both subgroups and the increase of rMSSD (root mean square of successive R-R interval differences) by 23.2% in children without MR ( $p < 0.05$ ), and with the appearance of MR decrease of this parameter by 24.3% was noted. Therefore, in children with MVP, with the appearance of MR, changes in the parameters that characterize the state of ANS with sympathicotonia increasing and parasympathicotonia weakening.

**Conclusions.** In children with MVP, against the background of physical exertion, there is an increase in changes in the balance of the ANS, regardless to the presence or absence of MR. In children with MVP, against the background of MR, the influence of the sympathetic division of the ANS increases almost twice after physical exertion. These children should be under the close supervision of pediatricians, pediatric cardiologists and family doctors.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** children, heart rate variability, autonomic nervous system, cardiointervalography, echocardiography, mitral regurgitation, physical activity, mitral valve prolapse.

## Вступ

На сьогодні проблема діагностики серцево-судинних захворювань, зокрема спадкових порушень сполучної тканини, є актуальною. Ця патологія є однією з багатьох причин непрацездатності населення та інвалідності в дорослому віці [17,18]. Спадкові порушення сполучної тканини зумовлені мутацією генів білків позаклітинного матриксу або генів білків, які беруть участь у формуванні морфогенезу сполучної тканини. Одним із таких порушень є пролапс мітрального клапана (ПМК). Відповідно до багатьох версій дослідників ПМК, як і інші диспластичні фенотипи (MASS — Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin), марфанодна зовнішність, доброякісна гіпермобільність суглобів тощо), характеризується доброякісним перебігом [16]. Він є одним із найчастіших кардіальних аномалій і відображає порушення закриття однієї або обох стулок мітрального клапана, що призводить до їхнього прогинання в ліве передсердя внаслідок систоли з наявністю або відсутністю МР [14]. Частота його зустрічальності становить 5–35% усієї популяції. Крім того, серед когорти здорових підлітків у 1% із них за результатами ехокардіографії з інших причин виявляється ПМК [8].

Незважаючи на різноспрямованість думок про його безпечність, у сучасній літературі продовжуються дискусії щодо значущості його ускладнень. Так, Silvia Casteletti [4] відмічає, що випадки раптової серцевої смерті в осіб з ПМК описані ще у 80-х роках ХХ ст. і фіксуються до сьогодення. Із розвитком технічної підтримки діагностичних засобів вивчаються його значення у виникненні і порушень ритму серця. Клінічні прояви ПМК досить висвітлені в літературних джерелах попередніх робіт

[10,11]. Більшість із симптомокомплексів, такі як біль у серці, синкопе, перебої в роботі серця, ортостатичні феномени та інші пов'язані з нейроендокринною та вегетативною дисфункціями [7]. Важливо відмітити роль МР у дітей з ПМК. Відповідно до наукових робіт, ступінь МР безпосередньо не впливає на показники смертності [15]. Проте її наявність має значення в частоті збільшення аритмічних порушень, тяжкість якої корелює з її ступенем [4]. З огляду на це автори наголошують на значущості ПМК у осіб, які займаються різними видами спортивною діяльністю.

Отже, проблема ПМК, зокрема його наслідки, є актуальною особливо для осіб, які займаються фізичним вихованням, і потребує детального вивчення.

**Мета** дослідження — вивчити реакцію вегетативної нервової системи на фізичне навантаження в дітей з ПМК з урахуванням МР.

## Матеріали та методи дослідження

Для вивчення впливу фізичного навантаження на стан вегетативного гомеостазу дітей з ПМК з урахуванням МР проаналізовано спектральні показники варіабельності ритму серця (ВРС) у 44 дітей віком від 13 років до 17 років, зокрема, без МР — 24 (54,5%) та з МР — 20 (45,5%) дітей. Усім дітям проведено загальноклінічне обстеження, фізикальне обстеження, електрокардіографію, кардіоінтервалографію (КІГ), ехокардіографію. ПМК визначено за стандартними критеріями, коли пролабування стулок мітрального клапана фіксувалося на 2 мм і більше рівня мітрального кільця [1]. Визначення ступеня МР виконано згідно з рекомендаціями Європейської ехокардіографічної асоціації з оцінки клапанної недостатності [12].

Фізичне навантаження проведено за допомогою методу степ-тесту з нашою модифікацією [9]. Оцінку ВРС проведено за допомогою КІГ з оцінкою спектральних і частотних параметрів відповідно до Міжнародних стандартів вимірювання, фізіологічної інтерпретації та клінічного використання, розроблених робочою групою Європейського кардіологічного товариства і Північно-американського товариства кардіостимуляції і електрофізіології (1996) [6].

Під час частотного аналізу ВРС використано такі параметри. VLf (Very low frequency) — потужність коливань дуже низької частоти, Гц, відображає низькочастотну складову ВРС, зокрема, стан гуморальної регуляції, коливання метаболізму, системи терморегуляції. Lf (Low frequency) — потужність коливань низької частоти, Гц; на потужність у цьому діапазоні роблять вплив зміни як симпатичної (переважно), так і парасимпатичної активності. Hf (High frequency) — дихальні хвилі серцевого ритму, Гц; відображають високочастотну складову ВРС, характеризують парасимпатичний тонус ВНС) Lf/Hf (симпато-вагальний індекс), ум.од. — відношення низькочастотних компонентів спектра до високочастотних; характеризує вегетативний баланс.

Під час часового аналізу ВРС використано показники: середній NN-інтервал (середній R-R-інтервал), SDNN (Standard deviation of the NN (R-R) intervals — стандартне відхилення інтервалу R-R, мсек), rMSSD (root mean square of successive R-R interval differences — стандартне (середньоквадратичне) відхилення різниці послідовних інтервалів R-R, мсек), pNN50% (proportion of NN50 divided by the total number of R-R — відсоток сусідніх NN-інтервалів, різниця між якими перевищує 50 мсек). Основний вектор оцінки параметрів часового аналізу ВРС лежить у двох напрямках: їхнє збільшення пов'язано з посиленням парасимпатичних впливів, а зниження — з активацією симпатичного відділу ВНС. SDNN — один з основних показників ВРС, який характеризує стан механізмів регуляції. Оскільки дисперсія є математичним еквівалентом загальної потужності спектра, то SDNN відображає всі періодичні складові варіабельності запису. SDNN являється інтегральним показником, який характеризує ВРС у цілому і залежить від впливу на синусовий вузол симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС. Збільшення або

зменшення цього показника свідчить про зміни вегетативного балансу в бік переваги симпатичного відділу ВНС. Показники rMSSD і pNN 50% застосовуються для оцінки короткохвильових коливань і корелюють із потужністю високих частот, характеризують стан парасимпатичного відділу ВНС. Отримані дані часового аналізу ВРС у дітей порівняно з нормативними показниками часового аналізу ВРС у здорових дітей віком від 13 років до 17 років [13].

Показники вегетативного гомеостазу КІГ. Мо, с. — мода, с; Амо, с — амплітуда моди; X, с — варіаційних розкид; ВІР, ум.од. — вегетативний показник ритму; ПАІР, ум.од. — показник адекватності процесів регуляції; ІН, ум.од. — індекс напруги Баєвського.

Під час дослідження дотримано етичних норм з урахуванням основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, у яких людина виступає їхнім об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki; 1964, 2000, 2008), Конвенції ради Європи про права людини й біомедицину (2007). Статистичний аналіз отриманих результатів здійснено за допомогою пакету програми «Excel» для «Windows».

Результати вимірювань наведено як середнє арифметичне (М) ± середнє квадратичне відхилення (m). Для порівняння двох незалежних вибірок використано t-критерій Стьюдента.

## Результати дослідження та їх обговорення

Динаміка спектральних показників на тлі фізичного навантаження змінювалася таким чином. Так, у дітей з ПМК без МР відмічалися достовірні зміни ( $p < 0,05$ ) у вигляді збільшення VLf і Lf на 32,7% і 65,6%, відповідно. Це свідчило про посилення симпатичного відділу ВНС з переважанням церебральних впливів регуляції над сегментарними. Аналогічна реакція у вигляді збільшення параметрів VLf і Lf ( $p < 0,05$ ) спостерігалася і в дітей з МР, але з більш вираженою динамікою — 40,5% і 85%, тобто більше на 7,8% і 19,5%, ніж у дітей без МР. В обох випадках посилення симпатичного відділу в дітей з ПМК пов'язано з нейроендокринною або вегетативною дисфункцією, що є характерним за наявності прогинаючих стулок мітрального клапана [14]. Але слід зазначити, що посилення вегетативної дисфункції, у цьому випадку симпатикотонія, може бути наслідком посилення МР на тлі посилення вегетативних пору-

Таблиця 1

**Динаміка змін глибини показників вегетативного гомеостазу на тлі фізичного навантаження з урахуванням мітральної регургітації**

Показник	ПМК без МР (n=24)		ПМК з МР (n=20)	
	до навантаження	після навантаження	до навантаження	після навантаження
Vlf, Гц	3492,8±372,9	4635,2±367,0*	3067,9±342,7	4312,1±317,8**
Lf, Гц	1558,3±354,6	2581,3±322,2*	1789,9±459,7	3311,3±574,3**
Hf, Гц	1174,3±179,8	1962,2±271,5*	1218,8±177,8	1108,1±137,4
Lf/Hf, ум.од.	2,13±0,5	2,21±0,44	2,5±0,7	3,2±1,0

Примітки: \* — достовірність відмінностей відносно вихідних даних на тлі фізичного навантаження в дітей з ПМК без МР (p<0,05); \*\* — достовірність відмінностей відносно вихідних даних на тлі фізичного навантаження в дітей з ПМК з МР (p<0,05).

Таблиця 2

**Динаміка змін глибини показників вегетативного гомеостазу на тлі фізичного навантаження з урахуванням мітральної регургітації**

Показник	ПМК без МР (n=24)		ПМК з МР (n=20)	
	до навантаження	після навантаження	до навантаження	після навантаження
meanNN, мс	1153,2±100,4	934,3±80,0	1014,3±68,6	788,4±22,7
SDNN, мс	131,8±31,3	65,0±3,2*	128,7±34,3	59,5±3,4**
rMSSD, мс	84,4±6,7	104,0±4,3*	84,2±7,7	63,7±5,0**
PNN50, %	49,5±3,9	57,5±3,2	45,8±4,4	38,8±3,5

Примітки: \* — достовірність відмінностей відносно вихідних даних на тлі фізичного навантаження в дітей з ПМК без МР (p<0,05); \*\* — з МР (p<0,05).

шень, що і призводить до збільшення площини регургітації [2]. У багатьох дослідженнях зазначалося, що в деяких дорослих осіб в анамнезі відмічалися ознаки вегетативних порушень ще до появи МР. Тобто в цьому випадку появу МР можна пов'язати з посиленням функціональних аномалій автономної нервової системи [3]. З іншого боку, спостерігалася симпатична гіперактивність зі зменшенням парасимпатичного тону, що саме і вважають за причину появи ПМК [5]. У нашому дослідженні можна враховувати обидва механізми посилення МР, але це, на нашу думку, не впливає на подальшу тактику ведення таких дітей, оскільки патогенетично в обох випадках ключовим фактором подальшого збільшення регургітації є саме вегетативна дисфункція.

Інша картина спостерігалася серед показників парасимпатичного відділу ВНС. Так, у дітей без МР відмічалася збільшення Hf на 67% (p<0,05), що свідчило про підвищення тону парасимпатичної ланки ВНС. Однак із появою МР у дітей з ПМК відбувалося зменшення парасимпатичного впливу ВНС на серцевий ритм, тим самим відносно збільшуючи вплив симпатичного, що виражається в зменшенні Hf на 9,1%. Іншими словами, спостерігалася збільшення симпатичного відділу ВНС за рахунок відносної симпатикотонії. У дослідженнях С.І. Chang та співавторів також наголошувалося про зниження вагусного впливу при ПМК [5].

Збільшення симпатичного тону також проявлялося і в прирості значення Lf/Hf на 3,8% у дітей без МР і на 28% — з її появою. Відносна стабільність симпатичного та парасимпатичного відділу ВНС у дітей без МР згідно з останнім параметром пояснювалася напруженням обох відділів ВНС, тобто патологічною ейтонією, тоді як зменшення парасимпатичного впливу призводило до відносного домінування симпатичного. При цьому відбувався ще більший зсув симпатико-парасимпатичної рівноваги в бік симпатикотонії. Збільшення цього коефіцієнта в групі хворих з МР із відповідним підвищенням (p<0,05) потужності вазомоторних хвиль Lf з тенденцією до зниження Hf, що вказувало на схильність до симпатикотонії (табл. 1).

Аналіз часових показників ВРС показав зміни, які вказують на підвищення симпатичної ланки ВНС у дітей обох груп (табл. 2). Так, у дітей з ПМК без МР підвищення симпатичного відділу відповідно до зменшення (p<0,05) SDNN відбулося майже удвічі, як і в дітей з МР.

Зміни парасимпатичного відділу ВНС, як і згідно зі спектральними параметрами, очікувано мали подібну реакцію часових параметрів після фізичного навантаження. Це відобразалося у вигляді збільшення rMSSD на 23,2% із достовірною відмінністю (p<0,05) відносно вихідних даних, тоді як поява МР призвела до зменшення парасимпатичного впливу на серцевий ритм — зменшення цього параметра на

Таблиця 3

**Динаміка змін глибини показників вегетативного гомеостазу на тлі фізичного навантаження з урахуванням мітральної регургітації**

Показник	ПМК без МР (n=24)		ПМК з МР (n=20)	
	до навантаження	після навантаження	до навантаження	після навантаження
Мо, с	0,8±0,04	0,8±0,03	0,7±0,06	0,6±0,06
Амо, с	22,2±3,4	28,2±2,7	24,0±3,3	33,8±2,7**
Х, с	0,15±0,01	0,31±0,06*	0,34±0,08	0,28±0,07**
ВПР, ум.од.	7,9±1,0	8,1±1,0	11,3±2,4	18,0±3,6
ПАПР, ум.од.	29,6±3,8	30,4±3,8	35,9±3,6	41,1±3,5
ІН, ум.од.	65,0±8,8	78,7±8,8	106,7±22,3	155,8±11,6**

Примітки: \* — достовірність відмінностей відносно вихідних даних на тлі фізичного навантаження в дітей з ПМК без МР (p<0,05); \*\* — з МР (p<0,05).

24,3%, тим самим посприяла посиленню симпатичних впливів, відповідно.

Показник rNN50 мав тенденцію до змін відповідно до rMSSD, але без статистично значущих відмінностей.

Оцінюючи динаміку змін параметрів КІГ, також відмічалася різноспрямована реакція ВНС на фізичне навантаження в дітей з ПМК з урахуванням МР (табл. 3). Так, у дітей з ПМК без МР на тлі фізичного навантаження зазначалося підвищення (p<0,05) варіаційного розмаху Х майже удвічі, що вказувало на посилення активності парасимпатичної ланки ВНС.

Фізичне навантаження сприяло збільшенню тенденції до централізації управління серцевим ритмом із посиленням симпатичного впливу, що відображалося в динаміці приросту значень параметрів Амо на 27,0% та ІН на 21,1%, відповідно. Водночас, очікувано спостерігалася відносна стабільність ВПР, що відображав баланс між симпатичним і парасимпатичним впливом, як і параметр Lf/Hf, що в цьому випадку свідчило про патологічну ейтонію. Є невелика тенденція до збільшення і ПАПР (на 2,7%) — схильність до підвищення нервового каналу регуляції.

У дітей з МР спостерігалася інша динаміка змін вказаних параметрів у відповідь на фізичне навантаження. Так, відмічалася більш виражена централізація управління серцевим ритмом, що відображалося у збільшенні (p<0,05) ІН майже на 46,0% та Амо на 40,8%. Це свідчило про більш виражену симпатикотонію і напруження адаптаційно-присосувальних механізмів. На тлі цього, як і в інших результатах [9], посилення симпатикотонії відбувалося ще і за рахунок значущого зменшення (p<0,05) Х на 18,7%.

Отже, у дітей із ПМК з посиленням МР спостерігаються зміни показників, які відображають стан ВНС. Зменшення SDNN майже

удвічі в обох групах і збільшення rMSSD та Hf у дітей без МР із підвищенням Lf свідчать про напруження регуляторних систем на тлі виконання фізичного навантаження, що підтверджується зростанням числових значень ІН, особливо в дітей з МР, що підкреслює домінування центральних механізмів регулювання серцевого ритму. У дітей з ПМК за відсутності МР має місце неоднозначність і варіабельність змін параметрів, які відображають стан відповідної ланки ВНС, що супроводжується напруженням обох відділів як симпатичного, так і парасимпатичного. Тобто в цих дітей відмічається неадекватна відповідь на фізичне навантаження, можливо, з пароксизмальними послідовними реакціями. Тоді як із появою МР у дітей з ПМК спостерігається посилення симпатичного відділу ВНС і тенденція до послаблення парасимпатичного.

### Висновки

У дітей з ПМК на тлі фізичного навантаження відмічаються зміни балансу відділів ВНС незалежно від наявності або відсутності МР.

На тлі фізичного навантаження симпатикотонія майже на 20% більше виражена в дітей з ПМК за наявності МР згідно з параметрами VLf та Lf (на 40,5% і 85%) порівняно з групою дітей за її відсутності (32,7% і 65,6%). МР у дітей з ПМК впливає на посилення симпатикотонії на тлі фізичного навантаження.

У дітей з ПМК за наявності МР більше виражена централізація управління серцевим ритмом і напруження адаптаційно-присосувальних механізмів у вигляді збільшення ІН на 46,0% та Амо на 40,8% майже вдвічі, ніж за її відсутності (21,1% і 27,0%, відповідно).

Діти з ПМК, зокрема з МР, повинні бути під ретельним наглядом сімейних лікарів, педіатрів і дитячих кардіологів.

**Перспективи подальших досліджень**

Зрозуміло, що наше дослідження змін у роботі ВНС у дітей з ПМК на тлі фізичних навантажень наразі є тільки початком для ґрунтовних, довгочасних і практичних досліджень. Перспективи подальших досліджень полягають у фундаментальних методичних розробках, створенні практичного інструментарію для швидкого визначення змін у ВНС,

які зможуть застосовувати у своїй роботі педіатри, дитячі кардіологи та сімейні лікарі для попередження розвитку ускладнень у дітей. Є перспективним створення тренінгів для навчання сімейних лікарів і педіатрів розпізнавати зміни в роботі ВНС у дітей з ПМК для запобігання розвитку ускладнень.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

**REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА**

- Bonow RO, Carabello BA, Kanu C et al. (2006). ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 115 (5): 84–231.
- Boudoulas KD, Pitsis AA, Boudoulas H. (2016). Floppy mitral valve (FMV) — mitral valve prolapse (MVP) — mitral valvular regurgitation and FMV/MVP syndrome. *Hellenic Journal of Cardiology*. 57: 73–85.
- Boudoulas KD, Pitsis AA, Mazzaferrri EL, Gumina RJ, Triposkiadis F, Boudoulas H. (2020). Floppy mitral valve/mitral valve prolapse: A complex entity with multiple genotypes and phenotypes. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 63: 308–326.
- Castelletti S. (2021). Mitral Valve prolapse and sport: how much prolapse is too prolapsing. *European journal of Preventive Cardiology*. 28: 1100–1101.
- Chang CJ, Chen YC, Lee CH, Yang IF, Yang TF. (2016). Posture and gender differentially affect heart rate variability of symptomatic mitral valve prolapse and normal adults. *Archive of «Acta Cardiologica Sinica»*. 32: 467–476.
- Heart rate variability. (1996). Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 17 (3): 354–381.
- Hodzic E. (2018). Assessment of Rhythm Disorders in Classical and Nonclassical Mitral Valve Prolapse. *Med Arch*. 72 (1): 9–12.
- Hu X, Zhao Q. (2011). Autonomic dysregulation as a novel underlying cause of mitral valve prolapse: A hypothesis. *Med Sci Monit*. 17 (9): HY27–31.
- Kuleshov OV, Medrazhevskaya YaA, Fik LO, Andrikevych II, Shalamai MO. (2019). Stan sertsevo-sudynnoi systemy u ditei z prolapsom mitralnogo klapana na foni fizychnoho navantazhennia. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biologii ta sportu*. 4 (6): 166–171. [Кулешов ОВ, Медражевська ЯА, Фік ЛО, Андрікевич ІІ, Шаламай МО. (2019). Стан серцево-судинної системи у дітей з пролапсом мітрального клапана на фоні фізичного навантаження. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 4 (6): 166–171].
- Kuleshov OV. (2017). Osoblyvosti klinichnogo obstezhennia ditei z malymu sertsevymu anomaliiamy. *Biomedical and biosocial anthropology*. 28: 144–147. [Кулешов ОВ. (2017). Особливості клінічного обстеження дітей з малими серцевими аномаліями. *Biomedical and biosocial anthropology*. 28: 144–147].
- Kuleshov OV. (2019). Vehetatyvne zabezpechennia u ditei z malymu sertsevymu anomaliiamy. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*. 23 (3): 389–392. [Кулешов ОВ. (2019). Вегетативне забезпечення у дітей з малими серцевими аномаліями. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 23 (3): 389–392].
- Lancellotti P, Moura L, Pierard LA et al. (2010). European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur. J. Echocardiogr*. 11 (4): 307–332.
- Makarov LM. (2000). Kholterovskoe monitoryrovanye. *Rukovodstvo dlia vrachei po upolzovaniyu metoda u detei y lyts molodoho vozrast*. Moskva. Medpraktika: 213. [Макаров ЛМ. (2000). Холтеровское мониторирование. *Руководство для врачей по использованию метода у детей и лиц молодого возраста*. Москва: Медпрактика: 213].
- Olexova LB, Visnovcova Z, Ferencova N, Jurko Jr A, Tonhajzerova I. (2021). Complex Sympathetic Regulation in Adolescent Mitral Valva Prolapse. *Physiol. Res*. 70 (3): S317–S325.
- Papatheodorou E, Anastasakis A. (2020). Arrhythmic Mitral Valve Prolapse: Implications for Family Screening and Sports Participation Eligibility. *Journal of the American College of Cardiology*. 76 (22): 2691.
- Urazalina SZh, Berdikhanova RM, Ysmaylova ShM. (2020). Znachenye razlychnikh vydiv ekhokardiyografyy v dyahnostyke syndroma soedynitelnoi dysplazyy serdtsa (lektsiya). *Vestnyk KazNMU*. 3: 67–71. [Уразалина СЖ, Бердыханова РМ, Исмаилова ШМ. (2020). Значение различных видов эхокардиографии в диагностике синдрома соединительной дисплазии сердца (лекция). *Вестник КазНМУ*. 3: 67–71].
- Zaremba YeKh, Karpliak VM, Rak NO, Zaremba–Fedchysyn OV, Zaremba VO. (2018). Optymalnyi metod likuvannia arterialnoi hipertenzii, poiednanoi z dysplazieiu spoluchnoi tkanyny. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*. 3: 61–68. [Заремба ЄХ, Карпьяк ВМ, Рак НО, Заремба–Федчишин ОВ, Заремба ВО. (2018). Оптимальный метод лікування артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 3: 61–68].
- Zaremba YeKh, Rak NO, Zaremba–Fedchysyn OV. (2017). Osoblyvosti perebihu arterialnoi hipertenzii, poiednanoi z dysplazieiu spoluchnoi tkanyny, u praktytsi simeinoho likaria. *Zdorovia suspilstva*. 6 (3): 20–27. [Заремба ЄХ, Рак НО, Заремба–Федчишин ОВ. (2017). Особливості перебігу артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини, у практиці сімейного лікаря. *Здоров'я суспільства*. 6 (3): 20–27].

**Відомості про авторів:**

**Мігуняєва–Корнійко Інга Олександрівна** — д.мед.н., проф., зав. кафедри педіатрії № 4 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Тараса Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-6757-3415>.

**Кулешов Олександр Вячеславович** — д.мед.н., проф., зав. кафедри пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-0149-3452>.

**Півторак Катерина Володимирівна** — д.мед.н., проф. каф. клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0001-9187-7964>.

**Медражевська Яна Афанасіївна** — 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/0000-0002-3736-8779>.

**Фік 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/0000-0002-8958-4844>.

Стаття надійшла до редакції 30.01.2023 р., прийнята до друку 11.04.2023 р.

**О.О. Костюк<sup>1</sup>, Д.Л. Спатц<sup>2,3</sup>, Є.Є. Шунько<sup>1</sup>**

## **Порівняльна характеристика різних способів збагачення грудного молока для дітей, які народилися передчасно. Що найкраще? (систематичний огляд)**

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

<sup>2</sup>Школа медсестринства Хелен М. Ширер Університету Пенсільванії, США

<sup>3</sup>Дитяча лікарня Філадельфії, США

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 3(131): 52-73. doi 10.15574/SP.2023.131.52

**For citation:** Kostiuk OO, Spatz DL, Shunko YeYe. (2023). Comparative characterization the fortification of different types of nutrition for preterm and sick infants. What's the best? (Systematic review). Modern Pediatrics. Ukraine. 3(131): 52-73. doi 10.15574/SP.2023.131.52.

Грудне материнське молоко є найкращим видом вигодовування для всіх немовлят, особливо для передчасно народжених дітей та новонароджених із вразливих груп. Однак материнське молоко має недостатню кількість білка, що не сприяє пропорційному зростанню. Ось чому потрібне збагачення жіночого молока, щоб задовільнити потреби в поживних речовинах для росту та розвитку дітей, які мають високий ризик затримки росту. Існує ряд стратегій і продуктів, які можна використовувати для підтримки бажаних темпів зростання.

**Мета** — провести порівняльний аналіз сучасної літератури щодо методів збагачення власного материнського молока та впливу цього збагачення на наслідки для здоров'я передчасно народжених немовлят.

**Матеріали та методи.** Стратегія пошуку: систематичний пошук літератури проведено з використанням стратегії пошуку на основі термінів/предметних рубрик MeSH та окремих ключових слів. Дослідження включали рандомізовані або квазірандомізовані контрольовані дослідження англійською, українською та російською мовами.

Вибір дослідження: пошук опублікованої літератури проведено з січня 2010 року по 1 липня 2022 року за допомогою п'яти баз даних (PubMed, Ovid Medline, Web of Science, Ovid Embase і бібліотека Cochrane). Результатом пошуку стало 75 статей, також експертом знайдено додаткову статтю в цій галузі. Для огляду використано 20 джерел.

Витяг даних: дані з повних текстів статей розміщені так, що спочатку були огляди Cochrane і систематичні огляди, а потім — окремі дослідження, які не цитувалися в жодному із систематичних оглядів.

**Результати та висновки.** Основними результатами цього огляду стали дослідження впливу різних типів збагачувачів та часу початку збагачення материнського молока на параметри короткострокового росту (зріст, обвід голови та збільшення ваги), непереносимість годування (визначається лише як клінічні ознаки та/або припинення годування), тривалість перебування в лікарні (кількість днів, протягом яких дитина залишалася у відділенні новонароджених), постменструальний вік (тобто гестаційний вік плюс хронологічний вік) на момент виписки. Тяжкими наслідками передчасного народження були некротизуючий ентероколіт і сепсис. Результати показали, що раннє збагачення грудного молока позитивно впливає на ріст і розвиток немовлят, при цьому не відмічено негативних наслідків.

Практичні наслідки. Використання збагаченого грудного материнського молока забезпечує адекватний ріст передчасно народжених немовлят і також задовольняє специфічні харчові потреби цієї категорії дітей. Рекомендується індивідуальне збагачення, але за відповідними протоколами.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** немовлята, дуже низька вага при народженні, грудне материнське молоко, донорське молоко, збагачувач, харчування, недоношеність, раннє, пізнє, стандартне збагачення, індивідуальне збагачення, нейророзвиток, зростання, білок.

### **Comparative characterization the fortification of different types of nutrition for preterm and sick infants. What's the best? (Systematic review)**

**O.O. Kostiuk<sup>1</sup>, D.L. Spatz<sup>2,3</sup>, Ye. Ye. Shunko<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup>Helen M. Shearer School of Nursing, University of Pennsylvania, USA

<sup>3</sup>Children's Hospital of Philadelphia, USA

Human milk is the preferred feeding for all infants, including those of very low birth weight and vulnerable groups. However, mother's milk is generally likely has insufficient protein to promote appropriate growth. That's why fortification of human milk is required to meet nutrient requirements for growth and development for these preterm infants who are at high risk for growth faltering during the hospital stay. There are multiple strategies and products that may be employed to support desired growth rates.

**Purpose** — Conduct comparative analysis the current literature on the fortification own mothers' milk and influence of this fortification on the outcomes for preterm and sick infant's health.

**Materials and methods.** Search Strategy: A systematic search of the literature was conducted using search strategy was based on MeSH terms/subject headings and separate keywords. The study designs included were randomized or quasi-randomized controlled trials in the English, Ukrainian and Russian languages.

Study Selection: Published literature was searched from January 2010 up to July, 1, 2022 using five databases (PubMed, Ovid Medline, Web of Science, Ovid Embase, and the Cochrane Library). The search resulted in 75 articles, and an additional article was identified by an expert in the field; 20 were used for review.

Data Extraction: Data from the full-text articles was extracted into a Table. The manuscripts were organised in the table as follows: first Cochrane reviews and systematic reviews, followed by individual research studies that were not cited in any of the systematic reviews.

**Results and conclusions.** The primary outcomes of this review were influence of different types fortification of mother's milk and time of starting fortification in short term growth parameters (length, head growth, and weight gain), feeding intolerance (defined as clinical signs only and/or cessation of feeding), length of hospital stay (number of days that the baby remained in the neonatal unit), and post menstrual age (i.e., gestational age plus chronological age) at discharge. Secondary outcomes were narcotising enterocolitis and sepsis. The study results suggested that early human milk fortification appears to positively affect growth for infants whose human milk feedings are fortified with a fortifier without adverse effects.

Implications for Practice: Adequate nutrition in the early weeks of life is rarely achieved in premature infants, resulting in extrauterine growth restriction. The use of fortified human milk produces adequate growth in premature infants and satisfies the specific nutritional requirements of these infants. The use of individualised fortification is recommended but with proper protocols.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** very low birth weight infants, mothers' own milk, human milk, human, bovine milk-based fortifier, nutrition, prematurity, early, late, standard fortification, individualised fortification, neurodevelopment, growth, protein.

## Вступ

Протягом останнього десятиліття у всьому світі використання власного материнського молока (ВММ) і пастеризованого донорського людського молока (ПДЛМ) у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) зросло, але без практичних і чітких рекомендацій щодо харчування [20,21]. Нещодавні дослідження із застосуванням інфрачервоного методу показали широку варіабельність вмісту білка та енергії як у ПДЛМ, так і у ВММ, що свідчить про те, що використання теоретичних значень складу може викликати дефіцит харчування або надмірне перевантаження [20,56]. Досліджень впливу індивідуалізованого збагачення грудного молока (ГМ) порівняно з цільовим або стандартним збагаченням на ріст немовлят із надзвичайно низькою вагою при народженні (ННВН) недостатньо [20,47,56]. Крім того, роль нутрієнтів збагаченого нативного ВММ порівняно з пастеризованим ВММ або ПДЛМ все ще є суперечливою [18,20,43].

*Рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), обґрунтування та докази рекомендацій щодо харчування [63]:*

1. Немовлят із низькою та ННВН слід годувати ВММ.

2. Немовлят із низькою та ННВН, яких не можна годувати ВММ, слід годувати ПДЛМ (у безпечних умовах і там, де доступні банки материнського молока).

3. Немовлят із низькою та ННВН, яких не можна годувати ВММ або ПДЛМ, слід годувати стандартною дитячою сумішшю; а немовлят із ННВН, які не набирають ваги, незважаючи на достатнє годування, слід годувати сумішами для передчасно народжених дітей.

4. Немовлят із низькою та ННВН, яких не можна годувати ВММ або ПДЛМ, слід годувати

стандартною дитячою сумішшю з моменту виписки і принаймі до 6-місячного віку.

**Мета** огляду — задокументувати опубліковані значення складу ВММ для репрезентативних зразків; оцінити валідність методології в кожному з досліджень, запропонувати бажані еталонні значення для збагачення на основі цієї оцінки; визначити адекватність промислово-спрямованого регулярного збагачення для досягнення цільових показників харчування.

**Людське (грудне) молоко.** Переваги ГМ для передчасно народжених дітей численні, особливо якщо для годування немовляти використовується молоко власної матері. Переваги залежать як від об'єму, так і від тривалості грудного вигодовування, передбачають зниження частоти некротизуючого ентероколіту (НЕК), пізнього неонатального сепсису (ПНС) і ретинопатії передчасно народжених (РПН), кращу толерантність до годування та поліпшення результатів розвитку нервової системи [5,11,22,29,44]. Переваги можна віднести до поживних і непоживних харчових факторів ГМ, таких як: біологічно активні, імунологічні та фактори росту. Склад ГМ є динамічним і змінюється не лише від матері до матері, але й від годування до годування та в процесі самого годування. Поживні речовини материнського молока синтезуються лактоцитами, походять із запасів нутрієнтів матері та залежать від раціону її харчування. Незважаючи на відмінності нутритивного статусу жінки, яка годує, та її харчування, поживна якість жіночого молока досить постійна. Зріле жіноче молоко (матерів, які народили в термін) містить приблизно 65–70 ккал, 0,9–1,2 г білка, 3,2–3,6 г жиру та 6,7–7,8 г вуглеводів на 100 мл [11,16]. Найбільші варіації у вмісті макроелементів спостерігаються в жировому компоненті, причому задне молоко має вищу концентрацію жиру за передне [15,19].

Крім того, молоко матерів, які народили передчасно (т.з. передчасне молоко), відрізняєть-

ся від зрілого молока. Ці відмінності включають вищі концентрації білка, вільних амінокислот, жиру та натрію, проте нижчими є концентрації кальцію порівняно зі зрілим молоком. Однак ці відмінності спостерігаються лише в перші кілька тижнів життя. Рівні білка, жиру та натрію з часом знижуються, поки не стануть подібними до таких у зрілому молоці. Проблеми використання ГМ для передчасно народжених немовлят передусім означають наявність власного молока в матері, можливість його зціджування, коли дитина не годується з грудей, вплив пастеризації на вміст поживних речовин та імунологічного компонента в разі використання донорського молока та передачу вірусів, у тому числі вірусу імунодефіциту людини [7,12].

Найважливішою проблемою є те, що незбагачене ГМ не відповідає харчовим вимогам для більшості передчасно народжених дітей. Це особливо проблематично для тих, хто народився до 34 тижнів вагітності; немовлята з вагою при народженні <1800 г; малі для терміну вагітності; немовлята з обмеженнями споживання рідини; і ті, хто має супутні захворювання, які збільшують потребу в поживних речовинах. Щоб проілюструвати вищезазначене, потреби немовляти вагою 1000 г у білку та енергії порівнюються із вмістом поживних речовин у зрілому жіночому молоці в об'ємах, які зазвичай призначаються для передчасно народжених немовлят. Людське молоко при споживанні кількості рідини <150 мл/кг/добу маси тіла не відповідає потребам у білку чи енергії, як рекомендовано Американською академією педіатрії (AAP) та Європейським товариством педіатричної гастроентерології, гепатології та нутриціології (ESPGHAN) [6,23]. Це створює особливу проблему для немовлят, не здатних споживати великі об'єми молока, та для тих, хто має обмеження споживання рідини. За більшого споживання рідини енергетичні потреби можна задовольнити зрілим материнським молоком, але рівень білка залишається нижчим за рекомендований, навіть при найбільшому об'ємі.

Переваги ГМ значно вищі за описані проблеми. Запропоновано різні втручання або подолання проблеми неадекватного постачання поживних речовин через ГМ. До них належить: використання ВММ (непастеризованого), а не донорського молока (яке зазвичай надходить від матерів, які народили в термін); збільшення об'єму молока; більше використання заднього молока, ніж переднього; а також збагачен-

ня (фортифікація). У місцях з обмеженими ресурсами, де немає збагачувачів материнського молока, проведено дослідження (непрямі докази), які навіть пропонують додавати знежирене сухе молоко. Проте, наскільки відомо, немає опублікованих звітів щодо використання сухого знежиреного молока як збагачувача, і воно не може містити достатньої кількості мікроелементів. Тому сухе знежирене молоко наразі не можна рекомендувати як альтернативу в країнах, у яких збагачувач є комерційно доступним [12,35].

**Збагачення (фортифікація) материнського ГМ.** ВММ можна підсилювати за допомогою модульних компонентів (наприклад, білкової добавки) або за допомогою комерційно доступного збагачувача, розробленого спеціально для використання в немовлят із низькою вагою при народженні [12,31]. Метою є досягнення повного ентерального годування (близько 150–180 мл/кг/добу) приблизно за два тижні в немовлят із вагою <1000 г при народженні та приблизно за один тиждень у немовлят вагою 1000–1500 г шляхом впровадження протоколів годування, заснованих на доказах. Слід зазначити, що деякі немовлята, особливо ті, що народилися з вагою <1000 г, не засвоюють більші об'єми годування (наприклад, 180 мл/кг/добу або більше), тому їм може знадобитися індивідуальний підбір. Використання модульних добавок створює багато проблем, у тому числі точне вимірювання найменших необхідних кількостей, особливо якщо пацієнт отримує болюсне введення. Ще однією потенційною проблемою є підвищена осмоляльність ГМ. Незважаючи на те, що додавання модульних компонентів може допомогти задовольнити потреби передчасно народженої дитини в макроелементах, вміст мікроелементів не «доповнює» складу жіночого молока, що створює ризик передозування або недоотримання мікроелементів. Використання збагачувачів ГМ зараз вважається стандартною практикою в більшості відділень для новонароджених. Збагачувачі можуть бути на основі молока великої рогатої худоби або людського молока, у формі порошку або рідини, і можуть містити гідролізований або незмінний білок або глибоко гідролізований білок коров'ячого молока в порошкоподібній формі.

Передчасне народження є основною причиною неонатальної смертності та другою причиною смерті дітей віком до 5 років. Популя-

ція дітей, що народилися передчасно, дуже неоднорідна, з різними потребами в поживних речовинах залежно від гестаційного віку. Підраховано, що на пізніх термінах вагітності плід проковтує до літра амніотичної рідини, що забезпечує надходження різних поживних речовин, і дослідження свідчать, що проковтнута амніотична рідина становить приблизно 15% росту плода протягом цього періоду [17,65]. На жаль, передчасно народжена дитина з низькою вагою при народженні не отримує цієї переваги і, більше того, після народження не отримує тих поживних речовин, які б відповідали внутрішньоутробним показникам приросту. Сучасні рекомендації щодо парентерального та ентерального харчування розроблені для забезпечення поживними речовинами, які приблизно відповідають швидкості росту та складу тіла нормального плода того ж віку після зачаття.

Раннє «агресивне» харчування є нормою ведення передчасно народжених дітей. Харчові потреби в перші кілька днів життя зазвичай задовольняються повним парентеральним харчуванням, яке починається з першої доби життя і продовжується, доки не буде встановлено адекватне ентеральне харчування. Однак призначення повного парентерального харчування є технічно складним (потрібен навчений персонал, ламінарні шафи, лабораторне дослідження та відповідне обладнання) і дорогавартісним. Також призначення парентерального харчування може спричинити такі ускладнення, як азотемія, метаболічний ацидоз, гіперліпідемія, холестази, та проблеми, пов'язані з катетером (Calkins, 2014). Крім того, щодоби без ентерального харчування збільшується ймовірність затримки постнатального розвитку (ЗПР) на 8% (Freitas, 2016). Отже, ентеральне годування слід починати якомога раніше, а повне ентеральне харчування має бути досягнуто якомога швидше [12,17].

Загальною практикою є збагачення передбачуваного середнього складу ГМ для передчасно народжених немовлят, однак існує значна різниця у вмісті макроелементів ГМ як між матерями, так і в кожній порції в тієї самої жінки, що відображається широкими відмінностями макроелементів, отриманих у ході досліджень, прийнятих ВІТН і промисловістю для збагачувачів ГМ. Викликає занепокоєння, що така практика може призводити до недоїдання або перегодовування немовлят. Відсутність загаль-

ноприйнятого еталонного «передбачуваного» складу ГМ передчасно народжених перешкоджає стандартам щодо споживання необхідних нутрієнтів, що ускладнює клініцистам і дослідникам оцінювання адекватності їхнього споживання та ролі харчування щодо короткострокових і віддалених наслідків передчасного росту та розвитку. Склад макроелементів, зокрема концентрація ліпідів, залежить від методу відбору порції, стадії лактації, терміну вагітності, дієти матері, наявності інфекції в матері та паритету. Крім того, існують значні добові відмінності між годуваннями; дослідження, які вивчали порції зцідженого молока, зібрані під час кожного годування протягом 24-годинного періоду, є репрезентативними. Точне вимірювання складу індивідуальних порцій ГМ є складним, дорогавартісним і трудомістким, ці дослідження в сукупності різняться за якістю різних методологій та аналітичних дизайнів [7,31,48].

Незважаючи на ці переваги, ГМ матерів, які народжують дітей з ННВН, не містить достатніх концентрацій певних поживних речовин і мінералів, таких як білок, вітамін D, кальцій, фосфор і натрій [5]. Великі об'єми цього молока (180 мл/кг/добу) можуть забезпечити достатньо енергії, але кількість білка залишатиметься недостатньою. Це може призвести до зниження концентрацій сироваткового альбуміну та преальбуміну, які є найважливішими показниками білкового харчування новонародженого [64]. Тому для немовлят із низькою вагою (<1500 г) важливо збагачувати ГМ. Тим не менш, дослідження показали, що до 58% немовлят із низькою вагою, яких годують збагаченим ГМ, страждають від ЗПР [5,64], імовірно, через недостатню доступність поживних речовин [48,64]. В ідеалі, поживні добавки ГМ повинні ґрунтуватися на індивідуальному підході, який регулює доповнення відповідно до його точного складу, який змінюється як у різних матерів, так і протягом усього періоду лактації.

Американська академія педіатрії рекомендує жіноче молоко як єдиний поживний субстрат для здорових доношених немовлят протягом перших 6 місяців життя, грудне вигодовування до 12 місяців життя та ГМ як переважне джерело ентерального харчування для передчасно народжених немовлят. Як передчасне, так і зріле жіноче молоко не задовольняє харчових потреб немовлят із низькою вагою. Подібно до того, як

білок і енергія важливі для лінійного росту, такі мікроелементи, як кальцій, фосфор і вітамін D, є однаково важливими для росту та мінералізації кісток. Комітет ААП з питань харчування рекомендує від 150 до 220 мг/кг/добу кальцію, 75–140 мг/кг/добу фосфору та 200–400 МО/добу вітаміну D для немовлят з ННВН, які перебувають на ентеральному вигодовуванні. Під час госпіталізації для задоволення цих підвищених потреб використовуються збагачувачі жіночого молока або суміші для передчасно народжених із високим вмістом білка. Донорське жіноче молоко є альтернативою, коли власне молоко матері недоступне, навіть незважаючи на зниження в ньому активності кількох біологічних факторів [10,28,51], дослідження показали менший ризик НЕК у немовлят, яких годували донорським молоком, порівняно із сумішшю, але це було пов'язано з уповільненням темпів росту [5,44]. Молоко матерів, які народили передчасно, помітно відрізняється від молока матерів, які народили в термін. Коли порівнювати споживання білка та енергії, необхідних для збільшення ваги плода, як підсумовано Е.Е. Ziegler [31,65], передчасне жіноче молоко не має в достатній кількості цих обох компонентів для новонароджених із вагою 500–2200 г. Наприклад, потреби в білку для немовлят із вагою <1200 г, рекомендовані Life Sciences Research Office (LSRO), становлять 3,4–4,3 г/кг/добу [6,12], а за рекомендаціями ESPGHAN, — 4,0–4,5 г/кг/добу [7], що підкреслює потребу в збагаченні як передчасного, так і зрілого жіночого молока. Широко використовуються добавки, особливо в донорському молоці з типовою концентрацією білка близько 1,0 г/дл. Щоб досягти >100 ккал/кг/добу, дитина має споживати >140 мл/кг/добу ГМ, ціль, яка зазвичай не може бути досягнута в перші тижні життя, коли поєднання парентерального та мінімального ентерального харчування забезпечує потреби.

**Переваги збагачення жіночого молока для передчасно народжених немовлят.** Зростання (вага, зріст та обвід голови) немовлят (<1800 г), яких годують збагаченим материнським молоком, є кращими, ніж у тих, які отримують незбагачене материнське молоко в короткостроковій перспективі [6,12,48]. У збагаченому жіночому молоці споживання білка становить 4–4,5 грамів, а калорійність — 110–135 ккал, як рекомендовано Комітетом із питань харчування ESPGHAN. Збагачувальні добавки також забезпечують доповнення кальцію, фосфору

і вітаміну D для запобігання остеопенії передчасно народжених, але дані обмежені та не свідчать про таку користь. Поліпшення росту пов'язане з кращими результатами розвитку нервової системи. Збільшення стандартного відхилення (СВ) для ваги та окружності голови від народження до виписки пов'язане з кращими нейромоторними результатами у віці 5 років. Збільшення споживання білка пов'язане з кращим ростом і ліпшими результатами розвитку нервової системи [43].

### Методи огляду

**Джерела даних.** Проведено систематичний пошук літератури з використанням повного тексту на PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), ClinicalTrials.gov, пошукові терміни Embase (435 результатів) («pdhm» АБО 'pasteurized donor human milk' АБО 'pasteurized human donor milk' АБО ('breast milk' NEAR/5 pasteur\*) АБО ('human milk' NEAR/5 pasteur\*) АБО ('donor milk' NEAR/5 pasteur\*) АБО ('breast milk'/exp I 'pasteurization'/exp) I ('nutrition'/exp АБО 'nutritional parameters'/exp АБО 'biofortification':ti,ab,kw АБО 'natural products and their synthetic derivatives'/exp АБО 'analytical parameters'/exp) НЕ 'conference abstract'/it I ([english]/lim АБО [russian]/lim АБО [ukrainian]/lim) I [1999–2020]/py. (рис.).

**Перевірка статей на відповідність вимогам.** Відповідні дослідження опубліковані англійською, українською та російською мовами з січня 2010 року по липень 2022 року. Пошук опублікованої літератури здійснено за допомогою п'яти баз даних. Результатом пошуку було 75 статей, експерт виявив додаткову статтю в цій галузі. Для огляду використано 20. Критерії виключення містили статті, зосереджені на 55. Включено лише статті, які обговорювалися. Решта 20 статей порівняні на основі мети, дизайну, зразка та налаштувань, а також результатів і наслідків. Розглянуто всі типи статей, у тому числі оригінальні статті, огляди та рекомендації. Крім того, вивчено списки посилок попередніх оглядів і відповідних досліджень. Дослідження, заявлені як абстракти, підлягали включенню, якщо було достатньо необхідної інформації. Списки літератури найбільш релевантних робіт та оглядів шукали «вручну». На вебсайтах реєстрації клінічних випробувань ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)) і «Current Controlled Trials» проведено пошук поточних або завершених досліджень. Тези розглянуто до включення лише

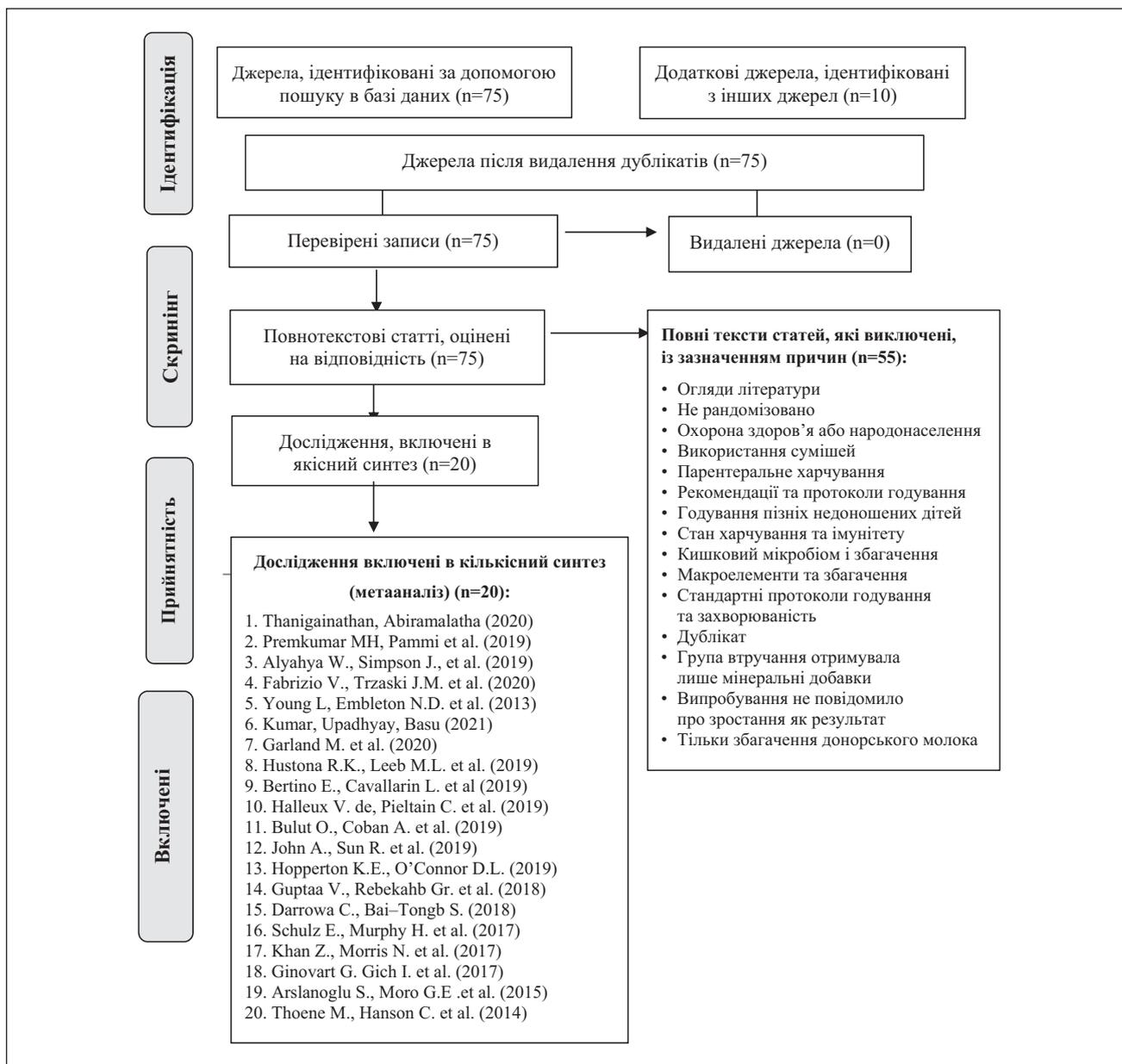


Рис. Схема процесу рецензування (методи рецензування) для Кокранівської бази даних, систематичних оглядів і метааналізів (PRISMA)

в тому випадку, якщо вони містили необхідну інформацію.

**Критерії включення та виключення.** Дослідження відповідало критеріям включення, якщо це були огляди «Cochrane», систематичні огляди, рандомізовані (РКД) або квазірандомізовані контрольовані дослідження, і досліджувані мали дуже низьку вагу при народженні та годувалися виключно або переважно ВММ. Включено лише дослідження, призначені для оцінювання раннього збагачення (тобто добавка при малому ентеральному об'ємі) проти відстроченого збагачення (тобто добавка при більшому ентеральному об'ємі), а також включено дослідження, у яких оцінено різні стратегії збагачення: стандартне та індивідуальне збагачен-

ня ГМ. Слід було виміряти принаймні один із первинних результатів. Дослідження виключено, якщо воно не відповідало цим критеріям або включало дітей із вродженими аномаліями. Дані з повних текстів статей розміщено в таблиці 1. Рукописи організовано в таблиці так: спочатку — огляди «Cochrane» та систематичні огляди, а потім — окремі дослідження, які не цитувалися в жодному із систематичних оглядів. До таблиці 1 внесено такі дані: рік публікації, автори, умови дослідження, країна або походження, учасники, втручання в харчування та отримані результати.

**Вибір дослідження.** Розглянуто тези всіх потенційно релевантних досліджень і отримано їхній повний текст. Оцінено повні тексти за заздалегідь визначеними критеріями включен-

ОГЛЯДИ

ня та виключення за допомогою форми контрольного списку включення. Виключені дослідження подвійно перевірені; дані з досліджень, які відповідають критеріям включення, вилучено за допомогою таблиці вилучення даних. Вилучено такі елементи даних: рік публікації, автори, параметри дослідження, країна, де проводилося дослідження, дизайн, учасники, втручання в харчування та результати, що цікавлять. Застосовано критерії, запропоновані інструментом «Cochrane Collaboration». Судження щодо потенційної упередженості в кожній методології дослідження класифіко-

вано як низьке, високе або неясного ризику відповідно до таких галузей: генерація випадкової послідовності, приховування розподілу, засліплення учасників і персоналу, сліпе оцінювання результатів, неповні дані про результати та вибіркове звітування. Якість кожного окремого дослідження оцінено за допомогою розробленого нами інструмента підрахунку балів. Критерії оцінки якості враховували такі аспекти: кількість центрів, які беруть участь у дослідженні, розмір вибірки, опис втручання, визначення результатів у звітності та метод вимірювання, однорідність

Таблиця 1

Таблиця доказів

N	APA цитування	Рік	Країна походження	Дизайн	Результати та наслідки	Сильні сторони	Обмеження	Рівень доказів
1	Thanigainathan, Abiramalatha <i>Early fortification of human milk versus late fortification to promote growth in preterm infants.</i>	2019	Індія	Кокранівська база даних рандомізованих або квазірандомізованих досліджень і кластерних рандомізованих досліджень	Оцінено вплив раннього збагачення жіночого молока порівняно з пізнім збагаченням на ріст і захворюваність на НЕК у недоношених дітей; вивчено, чи змінено ефект залежно від ГВ, ваги при народженні або типу збагачувача (ЗГМ <sup>1</sup> на основі молока великої рогатої худоби або збагачення молочної суміші). Враховуючи потенційне використання раннього збагачення жіночого молока для покращення постнатального росту, а також можливі ризики, проведено систематичний огляд, який ідентифікує та оцінює дані з РКД, щоб забезпечити синтез доказів для інформування практики та досліджень	Враховуючи потенційне використання раннього збагачення ГМ для покращення постнатального росту, а також можливі ризики, проведено систематичний огляд, який ідентифікує та оцінює дані РКД <sup>4</sup> , щоб забезпечити синтез доказів, інформувати практику та дослідження. Не знайдено жодного існуючого систематичного огляду на цю тему	Не виявлено	1
2	Premkumar, Pammi, Suresh <i>Human milk-derived fortifier versus bovine milk-derived fortifier for prevention of mortality and morbidity in preterm neonates</i>	2019	США	Кокранівська база даних систематичного огляду	Встановлено, що використання поживних речовин, отриманих із жіночого молока, порівняно з поживними речовинами, отриманими з коров'ячого молока, не зменшувало ризику НЕК, проблем із годуванням, смерті, інфекцій або покращувало ріст недоношених дітей, яких годували ГМ. Одне рандомізоване дослідження за участю 127 немовлят відповідало критеріям прийнятності та мало ризик помилок. Збагачувач на основі жіночого молока не зменшував ризику НЕК у недоношених немовлят, які харчувалися виключно ГМ (ВР — 0,95, 95% ДІ — від 0,2 до 4,54; 1 дослідження, 125 немовлят, низька надійність доказів)	Збагачувачі, отримані з жіночого молока, не прискорювали ріст, не зменшували непереносимості годування, ПНС або смерті. Не виявлено достатніх доказів щодо оцінки збагачувача, отриманого з жіночого молока, і збагачувача, отриманого з коров'ячого молока, у недоношених немовлят, яких годували виключно ГМ. Докази з низьким рівнем достовірності, отримані в одному дослідженні, засвідчили, що в недоношених немовлят, які годуються виключно ГМ, збагачувачі, отримані з жіночого молока, порівняно зі збагачувачами, отриманими з коров'ячого молока, можуть не змінювати ризику НЕК, смертності, непереносимості, інфекції, покращення росту	Для оцінювання короткострокових і віддалених результатів необхідні добре сплановані РКД <sup>4</sup>	1
3	Alyahya, Simpson, Garcia, Mactier, Edwards <i>Early versus Delayed Fortification of Human Milk in Preterm Infants: A Systematic Review</i>	2019	Велика Британія	Систематичний огляд	Основними результатами систематичного огляду були короткострокові параметри росту (довжина, ріст голови та збільшення ваги), непереносимість годування (визначається лише як клінічні ознаки і/або припинення годування), тривалість перебування в лікарні та ГМВ <sup>2</sup> при виписці. Вторинними наслідками були НЕК і сепсис	Відповідні дослідження включали РКД <sup>4</sup> , розроблені для порівняння РФ з ВФ з використанням мультинаціонального збагачувача для немовлят із вагою при народженні <1500 г, яких годували виключно або переважно ЗГМ <sup>1</sup> . Усього перевірено 1972 статті; 2 студії відповідали критеріям включення та були включені із загальною кількістю учасників 171	Не виявлено значного впливу РФ проти ВФ на всі результати. Поточні дані обмежені та не дають доказів щодо оптимального часу для початку збагачення. Слід узгодити визначення РФ і ВФ. Необхідні подальші РКД <sup>4</sup>	1

Продовження таблиці 1

N	APA цитування	Рік	Країна походження	Дизайн	Результати та наслідки	Сильні сторони	Обмеження	Рівень доказів
4	Fabrizio, Trzaski, Brownell, Esposito, Lainwala, Lussier, Hagadorn Targeted or adjuv-table versus standard diet fortification for growth and development in very low birth weight infants receiving human milk	2019	США	Кокранівська база даних систематичних оглядів	Враховуючи відомі варіації складу макроелементів жіночого молока до збагачення, необхідна систематична оцінка стандартного проти регульованого чи цільового збагачення раціону годування немовлят із низькою масою тіла. Цей огляд включає складні досягнення в техніках годування ГМ, для яких тільки з'являється важлива література. Крім того, цей огляд робить доступними підсумкові результати РКД різних стратегій збагачення, що підтримує лікування та сприятиме оптимальним результатам у немовлят із ННВН	Вплив використання аналізаторів на харчову підтримку, клінічні результати або тривалий розвиток нервової системи в немовлят із ННВН, які отримують ГМ, ще не показано в умовах інтенсивної терапії. Порівняльні переваги цих принципово різних підходів до фортифікації не визначені чітко	Не виявлено	1
5	Young, Embleton, McCormick, McGuire Multinutrient fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge.	2013	Канада, Данія	Кокранівська база даних систематичних оглядів	Оцінено вплив збагаченого багатьма поживними речовинами ГМ на ріст і розвиток недоношених дітей після виписки з лікарні. Визначено два невеликі дослідження за участю 246 немовлят. Не виявлено доказів того, що збагачення ГМ багатьма поживними речовинами протягом трьох-чотирьох місяців після виписки з лікарні впливає на темпи росту в дитинстві. В одному дослідженні оцінено немовлят у 18-місячному скоригованому віці та не виявлено жодного статистично значущого впливу на результати розвитку нервової системи	Сучасні дані щодо впливу збагаченого багатьма поживними речовинами ГМ після виписки з лікарні на ріст і розвиток недоношених дітей дуже обмежені та не надають жодних доказів того, що такі втручання є корисними. Крім того, вплив на довгострокове зростання ще належить дослідити. Підвищення мінеральної щільності кісткової тканини в групі лікування в одному дослідженні могло бути пов'язане з тим, що немовлята в групі лікування отримували більшу кількість віт. D. Подальші дослідження в цій галузі є виправданими, враховуючи потенційну користь для недоношених немовлят на ріст і розвиток	Обмежені наявні дані не надають переконливих доказів того, що годування недоношених немовлят ГМ, збагаченим поживними речовинами, порівняно з незбагаченим ГМ після виписки з лікарні впливає на важливі результати, зокрема, на темпи росту в дитинстві. Даних про довгострокове зростання не виявлено. Підготовка ГМ для немовлят, яких годують безпосередньо з грудей, складна з логістики та може заважати грудному вигодовуванню. Велике обмеження цього огляду в тому, що більшість випробувань проведено в закладах охорони здоров'я країн із високим рівнем доходу, і жодного — у місцевих громадах або в країнах із низьким рівнем доходу. Надані докази можуть бути обмежено корисними для інформування про практику в умовах обмежених ресурсів, де в усьому світі доглядають за більшістю недоношених і немовлят із ННВН	1
6	Garland Targeted Fortification of Donor Breast Milk in Preterm:	2020	США	Рандомізоване Інтервенційне дослідження	Дизайн дослідження передбачав визначення вмісту макроелементів і калорій у донорському ГМ за допомогою аналізатора жіночого молока. Індивідуальні концентрації макроелементів орієнтовані в групі втручання так, щоб немовля отримувало білок у дозі 4 г/кг/добу, жир — 6,6 г/кг/добу, вуглеводи — 11,6–13,2 г/кг/добу. Учасники контрольної групи отримували донорське молоко, збагачене стандартним способом у нашому закладі; тобто до 100 мл донорського ГМ додавали 4 пакетики суміші «Human Milk Fortifier». Додаткове збагачення, таке як рідкий білок або мікроліпіди, додавали до донорського молока та власного молока матері у відповідь на низький ріст для учасників обох груп, як це є стандартом лікування в інтенсивній терапії. Пацієнти як в експериментальній, так і в контрольній групах отримували спочатку власне молоко матері, коли воно було доступним	Ця РКД, яке порівнювало стандартне збагачення донорського ГМ з цільовим збагаченням донорського ГМ в недоношених немовлят. Мета дослідження — визначити, чи є користь від цільового збагачення донорського ГМ в недоношених дітей. Дослідники припустили, що немовлята, які отримують цільове збагачення донорського ГМ, матимуть кращий ріст порівняно з немовлятами, які отримують стандартне збагачення донорського ГМ	Не виявлено	2

N	АРА цитування	Рік	Країна походження	Дизайн	Результати та наслідки	Сильні сторони	Обмеження	Рівень доказів
7	Hustona, Leeb, Riderc, Stawarzd, Hedstrom, Pencet, Chanb, Chambersc, Rogersd, Segere, Riemanne, Cohen <i>Early fortification of enteral feedings for infants &lt;1250 grams birth weight receiving a human milk diet including human milk based fortifier</i>	2019	США	Багатоцентрове ретроспективне когортне дослідження	Мета цього дослідження полягала в тому, щоб визначити, чи покращується ріст при ранньому збагаченні ГМ для недоношених немовлят, що підтримується збагачувачем на основі жіночого молока. Жоден інший результат, у тому числі НЕК, не був пов'язаний із раннім або пізнім збагаченням. Дослідження надало додаткові дані на підтримку практики збагачення ГМ дітьми з вагою $\leq 1250$ г при меншій об'ємній годуванні, ніж це було стандартною практикою годування в минулому. Раннє збагачення є безпечним і може посилити ріст у ВІПН, а також покращити деякі короткострокові результати, такі як ХЗЛ <sup>3</sup>	Доведено, що вигодовування виключно жіночим молоком, у тому числі збагачення збагачувачами на основі жіночого молока, зменшує виникнення НЕК, але швидкість росту може бути меншою для немовлят, які отримують виключно ГМ порівняно із сумішами. Результати дослідження показали, що раннє збагачення ГМ позитивно впливає на ріст немовлят, збагачення ГМ збагачувачем на основі жіночого молока, без побічних ефектів. Захворюваність на ХЗЛ <sup>3</sup> була знижена в групі раннього збагачення	Ретроспективно висновки є асоціаціями і не підтверджують причинно-наслідкового зв'язку. Виявлено певні відмінності в практиці підтримки харчування на різних сайтах. Першу дозу амінокислот почали вводити в 1-шу добу життя, але регресійний аналіз включав зв'язок групи збагачення з конкретними результатами. Дані показали, що раннє високе споживання амінокислот порівняно з низьким споживанням впливає на ріст і є «дуже низькою якістю» та нещодавнім РКД <sup>4</sup> . Огляд не виявив жодного позитивного ефекту раннього застосування високої дози амінокислоти порівняно з низькою дозою на ріст недоношених новонароджених із дуже низькою вагою	2
8	Bertino, Cavallarini, Cresi, Tonetto, Peila, Ansalidi, Raia, Varalda, Giribaldi, Conti, Antoniazzi, Moro, Spada, Milani, Coscia <i>A Novel Donkey Milk-derived Human Milk Fortifier in Feeding Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial</i>	2019	Італія	Рандомізоване контрольоване дослідження	Це дослідження проведено за участю 156 новонароджених, які народилися в терміні гестації менше 32 тижнів і/або з вагою при народженні 1500 г. Новонароджених рандомізували у співвідношенні 1:1 як групу збагачення коров'ячим фортифікатором (КФ) та групу збагачення новим фортифікатором з осялячого молока (ОФ) протягом 21 доби. Протокол збагачення був однаковим для обох груп дослідження, а 2 дієти були розроблені як ізопротейні та ізокалорійні. Толерантність до годування оцінювали за стандартним протоколом. Мета РКД <sup>4</sup> полягала в тому, щоб порівняти використання ОФ і КФ у дуже недоношених або немовлят із ННВН, з точки зору переносимості. Результати: ризик харчової непереносимості зазвичай був нижчим у групі ОФ, ніж у групі КФ, з відносним зниженням ризику на 0,63 (95% ДІ: 0,29, 0,90).	Новий збагачувач жіночого молока, отриманий з осялячого молока, підходить для годування недоношених дітей і дітей з ННВН. Збагачувач, отриманий з осялячого молока, порівняно з коров'ячим аналогом в ізокалорійній та ізопротейній дієті, імовірно, покращує переносимість харчування з подібним аукологічним результатом. Висновки: ці результати свідчать, що ОФ покращує толерантність до годування порівняно зі стандартними збагачувачами коров'ячого походження з подібним аукологічним результатом	Обмеження цього дослідження полягає в тому, що воно розроблено як відкрите РКД <sup>4</sup> , оскільки медсестри, відповідальні за приготування харчування, також відповідали за оцінку ознак переносимості годування. Медсестри, які беруть участь у дослідженні, повинні дотримуватися суворого протоколу, щоб зменшити свій вплив на оцінку ознак харчової непереносимості	2
9	De Halleux, Pieltain, Senterre, Studzinsk, Kessen, Rigo, Rigo <i>Growth Benefits of Own Mother's Milk in Preterm Infants Fed Daily Individualized Fortified Human Milk</i>	2019	Бельгія	Одноцентрове проспективне та неінтервенційне дослідження	Основна мета цього дослідження — оцінити ріст немовлят із ННВН, яких годували індивідуально збагаченим ГМ з перед ВММ (75%) або переважним ПДЛМ (75%). Висловлено припущення, що, використовуючи індивідуальне збагачення, що забезпечує контрольоване аналітичне споживання білка та енергії, застосування ВММ може покращити ріст протягом перших тижнів життя. Друга мета полягає в тому, щоб визначити вплив нативного та пастеризованого ВММ, припускаючи, що пастеризація може погіршити біодоступність поживних речовин і, отже, знизити швидкість росту новонароджених протягом періоду дослідження	Це дослідження виявило значний позитивний вплив як пастеризованого, так і нативного ВММ на ріст недоношених дітей, яких годували ГМ. Це одне з перших досліджень, яке показало, що щоденне контрольоване споживання високого вмісту білка та енергії збагаченого ВММ пов'язане з важливими перевагами росту недоношених дітей. Це також свідчить про те, що пастеризоване ВММ забезпечує обмежену, але значну користь для росту порівняно з ПДЛМ, припускаючи, що пастеризація значно погіршує біодоступність білка та споживання енергії. З огляду на ці результати можна припустити збільшення споживання білка та/або енергії недоношеними немовлятами, які отримують збагачену пастеризовану ГМ, але це необхідно визначити в подальших дослідженнях	Ідіаграма зростання Фентона, і INTERGROWTH-21st мають обмеження. Графіки Фентона побудовані на основі метаналізу ідіаграм плода без урахування того, що склад постнатального росту відрізняється від складу росту плода. Навпаки, діаграма INTERGROWTH-21 є поздовжньою, а не поперечною, та не є плодовою. Крім того, дослідження також припустило, що для недоношених дітей, яких годують ВММ та ПДЛМ, слід розробити спеціальні різні рекомендації щодо харчування	2

Продовження таблиці 1

N	АРА цитування	Рік	Країна походження	Дизайн	Результати та наслідки	Сильні сторони	Обмеження	Рівень доказів
10	Bulut, Coban, Uzunhan, Ince <i>Effects of Targeted Versus Adjustable Protein Fortification of Breast Milk on Early Growth in Very Low-Birth-Weight Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial</i>	2019	Туреччина	Проспективне, одноцентрове, рандомізоване дослідження	У цьому дослідженні немовлята отримували або цільову, або регульовану схему збагачення білком протягом 4 тижнів. Парентеральне харчування розпочато в 1-шу добу життя з дози 70–80 мл/кг/добу, яку збільшено до 150–160 мл/кг/добу протягом першого тижня. Мінімальне ентеральне харчування розпочато з початком молозива. Коли об'єм годування досягав 80 мл/кг/добу, ГМ збагачено комерційно доступним збагачувачем («Aptamil Eoprotin», «Milupa», «Fulda», Німеччина), спочатку 1 одиниця/80 мл, потім 3 одиниці/90 мл і, нарешті, 4 одиниці/100 мл молока (стандартне збагачення)	Результати вказали на те, що цілеспрямоване збагачення є безпечним методом контролюваного збільшення споживання білка у немовлят із ННВН, і це пов'язано з більшим набиранням ваги та кращим ростом окружності голови в ранньому постнатальному періоді, ніж при використанні регульованого методу фортифікації. Результати пов'язані з тим, що модифікували регульований метод збагачення, певною мірою обмеживши споживання білка	Обмеження дослідження включали невеликий розмір групи та відсутність даних про довгостроковий ріст і розвиток у когорті немовлят. Ця робота підтвердила необхідність проведення РКД з оцінюванням впливу різних рівнів збагачення білками на довгостроковий ріст і нейророзвиток недоношених новонароджених з надзвичайно низькою вагою при народженні (ННВН)	2
11	John, Sun, Maillart, Schaefer, Spence, Perrin <i>Macronutrient variability in human milk from donors to a milk bank: Implications for feeding preterm infants</i>	2019	США	Ретроспективне, спостережене дослідження	MMBNT <sup>5</sup> дотримується вказівок HMBANA <sup>6</sup> і приймає молоко після того, як донори пройдуть інтерв'ю і серологічний скринінг. Проаналізовано дані про макроелементи 1119 зразків ГМ від 443 окремих донорів банку ГМ. Протестовано стратегії збагачення потенційними комерційними збагачувачами основного, середнього і високого вмісту білка та калорій. Змодельовано випадкове об'єднання кількох донорів, щоб спрогнозувати вплив мінливості макроелементів на змішане донорське молоко	Метою дослідження стало використання набору даних про склад молока донорів банку ГМ, щоб: (1) описати мінливість макроелементів у жіночому молоці та досягти цільових показників білка та калорій для недоношених немовлят, які потребують збагачення наявними у продажу мультинутриєнтними збагачувачами; (2) оцінити, як часові та предметні ефекти пояснюють мінливість макропоживних речовин; (3) визначити, як мінливість макроелементів впливає на розподіл поживних речовин в об'єднаних ПДЛМ	В огляді виявлено, що середня різниця в білках становила лише 0,2 г/дл до 2-го тижня після пологів, що призвело б до зменшення об'єму на 17–23 мл/кг/добу порівняно з повторними результатами цього дослідження. Це свідчить, що багатьом зразкам, навіть якщо їх скоригувати на вищій рівень білка, який очікується в недоношеному молоці, знадобиться об'єм >150–160 мл/кг/добу, щоб досягти високих цільових показників білка. Пули донорів представляють молоко від ряду донорів на кожній стадії лактації; отже, деякі тимчасові зміни, які відбуваються в ранньому післяпологовому періоді, включаючи збільшення жиру та лактози, не виявлено в цьому наборі даних	2
12	Hopperton, O'Connor, Bando, Conway, Ng, Kiss, Jackson, Ly, the OptiMoM Feeding Group, L. Unge <i>Nutrient Enrichment of Human Milk with Human and Bovine Milk-Based Fortifiers for Infants Born &lt;1250 g: 18-Month Neurodevelopment</i>	2019	Канада	Спостереження за результатами рандомізованого клінічного дослідження	Проведено порівняння нейророзвитку в немовлят, які народилися з вагою <1250 г, яких годували материнським молоком із донорським молоком і або HMBF <sup>10</sup> , або BMBF <sup>11</sup> . Це продовження завершеного прагматичного потрійного сліпого РКД з паралельними групами з толерантністю до годування як основним результатом. Немовлят з вагою <1250 г при народженні рандомізовано сторонньою онлайн-службою для отримання або HMBF <sup>10</sup> (n=64), або BMBF <sup>11</sup> (n=63), доданого до материнського молока з додатковим донорським молоком під час госпіталізації. Нейророзвиток оцінено у 18-місячному скоригованому віці за допомогою шкал Бейлі розвитку немовлят і дітей раннього віку в жовтні 2017 року. <b>Висновки:</b> забезпечення HMBF <sup>10</sup> порівняно з BMBF <sup>11</sup> не покращує оцінки нейророзвитку у 18-місячному скоригованому віці у немовлят, які народилися з масою тіла <250 г, інакше харчуючись жіночим молоком	Не виявлено жодних статистично значущих відмінностей між збагачувачами для когнітивних комбінованих балів, мовних комбінованих балів [скориговані бали 92,4 у групі HMBF <sup>10</sup> та 93,1 у групі BMBF <sup>11</sup> ; повністю відкоригована середня різниця або комбіновані бали моторики [скориговані бали 95,6 у групі HMBF <sup>10</sup> та 97,7 у групі BMBF <sup>11</sup> ; повністю скоригована середня різниця. Не виявлено різниці в частці учасників, які померли або мали порушення нервового розвитку чи інвалідність між групами	З дослідження можна зробити обмежені висновки щодо ролі збагачувача, оскільки годують немовлят або ГМ із додаванням HMBF <sup>10</sup> до материнського або донорського молока, або сумішшю, збагаченою BMBF <sup>11</sup>	2

N	АРА цитування	Рік	Країна походження	Дизайн	Результати та наслідки	Сильні сторони	Обмеження	Рівень доказів
13	Guptaa, Rebekahb, Sudhakar, Santhanama, Kumara, Thomasa <i>A randomized controlled trial comparing the effect of fortification of human milk with an infant formula powder versus unfortified human milk on the growth of preterm very low birth weight infants.</i>	2018	Індія	Проспективне, рандомізоване, контрольоване дослідження	Для оптимізації росту немовлят із низькою масою тіла збагачення жіночого молока є стандартом лікування в неонатальних відділеннях країн із високим рівнем доходу. Однак комерційні збагачувачі можуть бути недоступними або занадто дорогими в умовах обмежених ресурсів. Як альтернатива використанню збагачувачів жіночого молока вивчено вплив збагачення молока дитячою сумішшю на ріст і біохімічні параметри в немовлят із ННВН	Використання молочної суміші для немовлят замість комерційного ЗГМ може бути практичною, здійсненою та дешевшою альтернативою для покращення росту недоношених немовлят із низькою масою тіла в умовах бідних ресурсів. Це може допомогти уникнути проблеми значної вартості та обмеженої доступності цього комерційного ЗГМ в умовах низьких ресурсів. Майбутні дослідження мають бути зосереджені на довгостроковому спостереженні за цими немовлятами, щоб оцінити результат розвитку нервової системи та смертність у віці 18–24 місяців	ВООЗ не рекомендує збагачувати жіноче молоко ЗГМ для годування немовлят із низькою вагою в умовах обмежених ресурсів через відсутність довгострокової користі для росту та розвитку нервової системи, хоча були короткострокові переваги для росту під час перебування в лікарні. Значні витрати, обмежена доступність і невизначеність щодо шкоди, як-от смертність і НЕК, у зв'язку з використанням збагачувачів на основі коров'ячого молока порівняно з годуванням незбагаченим жіночим молоком в умовах обмежених ресурсів були іншими причинами для формулювання цих рекомендацій на основі доказів низької якості	2
14	Darowa, BaiTongb, Kangc, Thompson, Walsh <i>Use of acidified versus non-acidified liquid human milk fortifier in very low birth weight infants: A retrospective comparison of clinical outcomes</i>	2018	США, Японія	ретроспективне порівняльне дослідження	У дослідженні проведено порівняння результатів лікування немовлят із низькою вагою, які отримували два зазвичай комерційні рідкі збагачувачі жіночого молока. У 70,5% немовлят, які отримували ALHMF <sup>7</sup> , розвинувся метаболічний ацидоз, порівняно з лише 11,8% у групі NLHMF <sup>8</sup> (p<0,001). Крім того, немовлята, які отримували NLHMF <sup>8</sup> , мали на 10% більшу швидкість росту протягом періоду збагачення (p=0,01). Протягом повного курсу госпіталізації між групами не виявлено різниці у швидкості росту, а в групі ALHMF <sup>7</sup> встановлено вищий приріст росту	Використання жіночого молока, збагаченого ALHMF <sup>7</sup> , пов'язане з підвищеною частотою метаболічного ацидозу та уповільненням росту під час періоду збагачення порівняно з годуванням, збагаченим NLHMF <sup>8</sup> . Показано послідовний зв'язок між ALHMF <sup>7</sup> і метаболічним ацидозом, а також відсутність переваги росту в разі використання ALHMF <sup>7</sup> , незважаючи на більший вміст білка	Ці ефекти зростання не були очевидними, коли враховували тривалість госпіталізації, що свідчить про необхідність подальших досліджень, щоб краще охарактеризувати переваги та недоліки кожного збагачувача	2
15	Schulz, Murphy, Taylor <i>Sooner or later: does early human milk fortification improve outcomes?</i>	2017	США	Проспективне рандомізоване контрольоване клінічне дослідження	Вид дослідження — лікування. Пацієнт розподілено випадковим чином 1:1 на раннє збагачення ГМ (РФ — початок з об'єму годування 20 мл/кг/добу; n=50) або відстрочене збагачення (ВФ — з об'єму годування 100 мл/кг/добу; n=50). Використано підхід блокованої стратифікованої рандомізації з розміром блоку 4 і стратифікацією за вагою при народженні	Дослідження наслідків у перенесених новонароджених, особливо в перші дні після народження, виявило методологічні проблеми, бо ступінь захворювання обернено пропорційний ступеню недоношеності. Дослідження навело докази збільшення споживання білка в разі раннього збагачення. Центри, чия практика не досягла оптимальних об'ємів білка, особливо під час переходу від парентерального до ентерального харчування, мають розглядати збагачення з 20 мл/кг/добу	Незважаючи на невелику вибірку для оцінки безпеки, це дослідження показало відсутність оптимального часу переходу до повного годування та відсутність різниці в толерантності до годування	2
16	Khan, Morris, Unterrainer, Haiden, Holasek Urlesberger <i>Effect of standardized feeding protocol on nutrient supply and postnatal growth of preterm infants: A prospective study</i>	2017	Австралія, Пакистан	Проспективне когортне дослідження	Оцінено передчасно народжених дітей з екстремальною вагою, $\geq 28$ тижнів. Проведено дослідження, яке включало недоношених дітей, народжених <32 тижнів, госпіталізованих до ВІН протягом 1 року. Критеріями включення були передчасні пологи (<32 тижнів), а критеріями виключення — вроджені вади розвитку, метаболічні розлади та хірургічні умови. Первинними результатами стала щоденна кількість нутрієнтів (білка, глюкози, жиру, енергії та рідини), а вторинними результатами — параметри росту (вага, довжина та окружність голови)	Необхідно забезпечити активне парентеральне харчування протягом перших 3 тижнів життя та раннє збагачення. Якщо ентеральне харчування переноситься добре, збагачення слід розпочинати, коли буде досягнуто ентерального об'єму 100 мл/кг/добу. Використання збагачувача материнського молока привело до споживання глюкози вище рекомендованого ESPGHAN/AAP <sup>8</sup> , а це потребує оцінки в подальших дослідженнях	Після впровадження стандартизованого протоколу годування показники шкали WAZ в обох групах залишалися нижче нуля протягом періоду спостереження. Використання збагачувача ГМ привело до вищого споживання глюкози, що перевищувало рекомендації ESPGHAN/AAP <sup>8</sup> — це необхідно оцінити в подальших дослідженнях	3

Продовження таблиці 1

N	АРА цитування	Рік	Країна походження	Дизайн	Результати та наслідки	Сильні сторони	Обмеження	Рівень доказів
17	Ginovart, Gich, Gutiérrez, Verd <i>A Fortified Donor Milk Policy is Associated With Improved In-Hospital Head Growth and Weight Gain in Very Low-Birth-Weight Infants</i>	2017	Іспанія	Пре-/постре-троспективне дослідження	Це пре-/постре-троспективне дослідження включало новонароджених немовлят із вагою <1500 г, госпіталізованих до ВІН IV рівня до та після введення політики надання донорського молока, коли власного молока матері було недостатньо для задоволення потреб немовляти. Коли ентеральне харчування досягало 80 мл/кг/добу, все жіноче молоко було збагачене	У дослідженні встановлено, що збільшення окружності голови та ваги за z-показником під час госпіталізації пов'язане з раннім наданням ГМ зі стандартним збагаченням від 80 мл/кг/добу. Стійкість цього зв'язку підтверджена багатовимірним аналізом. Це нове відкриття запобігання госпіталізованим порушенням росту серед немовлят із ННВН	Цей дизайн ретроспективного огляду мав невід'ємні обмеження, у тому числі відсутність даних, тривалий період дослідження та відсутність стандартизації методів оцінки. Слабкі сторони дослідження — обмежений розмір вибірки та ретроспективний характер. Дані про z-оцінку росту реєструвалися лише при народженні, на 28-му добу життя, на 36-му тижні ПМВ <sup>2</sup> та під час випіски. Неможливо було оцінити час найнижчого показника зростання z для немовлят, або те, як траєкторія росту могла змінюватися щодня чи щотижня під час госпіталізації	3
18	Arslanoglu, Moro, Ziegler <i>Human Milk in Feeding Premature Infants:</i>	2015	Італія, США	Проспективне, контрольоване дослідження	Протестовано новий регульований метод збагачення ГМ, призначений для забезпечення потреб недоношених дітей у білках. Нова схема включала збільшення кількості збагачувача та додавання додаткового білка до ГМ. Ці коригування фортифікації керувалися визначеннями АСК. Дослідження перевіряло гіпотезу про те, що новий метод приведе до більшого споживання білка та покращить набір ваги порівняно зі стандартним збагаченням. Основним результатом був ріст, біохімічні показники сироватки крові, споживання поживних речовин були вторинними результатами	На сьогодні лише метод регульованої фортифікації дає змогу подолати недостатньо низький вміст білка в ГМ, яким годують недоношених дітей. Цей метод доведено ефективний. Але поки всі недоношені немовлята не отримають адекватного споживання білка тим чи іншим способом, вони продовжуватимуть рости неоптимально з усіма несприятливими наслідками, що веде до уповільнення росту	Недоношені діти, які отримували новий регульований режим збагачення, мали значно більший приріст ваги та окружності голови, ніж діти, які отримували стандартне збагачення. Завдяки новому режиму споживання білка наблизилося до рівня внутрішньоутробного приросту без ознак метаболічного стресу. Новий метод збагачення видається перспективним підходом до вирішення проблеми недоїдання недоношених дітей, які отримують ГМ	3
19	Thoene, Hanson, Lyden, Dugick, Ruybal, Anderson–Berry <i>Comparison of the Effect of Two Human Milk Fortifiers on Clinical Outcomes in Premature Infants</i>	2014	США	Ретро-спективне дослідження	Використання нового ALHMF <sup>7</sup> призвело до збільшення клінічних ускладнень і зниження росту, як у г/добу, так і в г/кг/добу. Це одне з перших досліджень, в яких оцінено використання нового ALHMF <sup>7</sup> у ВІН, не виключаючи немовлят із серйозними респіраторними захворюваннями або низькими балами АПГАР за 5 хвилин. Необхідні подальші дослідження з ALHMF <sup>7</sup> для порівняння толерантності та результатів серед немовлят із різним гестаційним віком, вагою та підвищеним клінічним ризиком	Отримано дуже детальну систему медичної документації про харчування, Intuacare. Ця система дає змогу легко отримувати детальну інформацію про харчування, включаючи добовий відсоток ГМ, добове споживання калорій і добове споживання білка в г/кг/добу. Це забезпечує мінімальну помилку звітності в ретроспективному дослідженні, такому як це, і забезпечує харчування кожного немовляти	Частка годування ГМ або сумішшю залишалася різною для кожної дитини. В ідеальному дослідженні всі зареєстровані немовлята отримували б лише ГМ. Хоча захворюваність на НЕК була статистично значущою, вона не була врахована як основний результат дослідження. Тому аналіз даних залишається обмеженим	3

досліджуваних груп і врахування факторів, що змішують.

### Результати дослідження

Здійснено спробу дослідити дві основні проблеми: різні стратегії збагачення (стандартні

проти індивідуальних) і час збагачення (ранній або відстрочений підходи).

Стратегії збагачення людського молока проаналізовано та переглянуто в 7 відповідних дослідженнях, у тому числі в 4 систематичних оглядах і 4 РКД [3,4,10,20,27,32,34,61].

**Сучасні методи збагачення жіночого молока**  
(Arşanoglu S. та співавт., 2019, *Frontiers in Pediatrics*, [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)) [52,64]

Метод фортифікації	Принципи	Переваги/недоліки
<b>Стандартизоване збагачення грудного молока (СЗГМ)</b>	Метод фортифікації, який зараз використовується в більшості ВІН. Фіксована кількість фортифікатора додається до фіксованого об'єму ГМ відповідно до інструкцій виробника	Практично. Але не вирішено проблеми недоїдання білка для немовлят ННВН. Незважаючи на СЗГМ, у багатьох немовлят із ННВН спостерігається неоптимальне зростання
<b>Індивідуалізовані методи збагачення грудного молока</b>		
<b>а. Регульоване збагачення грудного молока (РЗГМ)</b>	Достатність білка контролюється за рівнем азоту сечовини крові (АСК) двічі щотижня, граничні рівні АСК становлять 10–16 мг/дл*. Якщо рівень < 10 мг/дл, додатковий білок додається до збагачення СЗГМ	Практичний, не трудомісткий. Не потрібні дорогі пристрої. Контролює споживання білка кожного немовляти. Захисні засоби також від надмірного споживання білка. Доведено, що він ефективний для оптимізації росту та споживання білка за допомогою РКД. Справжній метод індивідуалізації, який враховує потребу білка для кожного з немовлят
<b>б. Цільове збагачення грудного молока (ЦЗГМ)</b>	Концентрації макроелементів у ГМ аналізуються, і на основі результатів молоко доповнюється додатковим білком і/або жиром	Усі макроелементи можна доповнювати. Потрібні аналізатори ГМ. Може бути трудомістким. Доповнення здійснюється відповідно до рекомендацій, проте враховується, що потреби кожного немовляти можуть бути різними

Примітка: \* — рівень АСК 10–16 мг/дл свідчить про концентрацію рівня сечовини крові 21,40–34,24 мг/дл (3,57–5,71 ммоль/л).

Намагаючись уточнити термінологію щодо практики збагачення ГМ, у 2010 р. робоча група WAPM з питань харчування визначила методи збагачення в поточній практиці таким чином [6,64,65], таблиця 2:

1. Стандартне збагачення (фортифікація) ГМ (СЗГМ).
2. Індивідуалізоване збагачення (фортифікація) ГМ (ІЗГМ):
  - а. Регульоване збагачення (фортифікація) ГМ (РЗГМ);
  - б. Цільове збагачення (фортифікація) ГМ (ЦЗГМ).

**Стандартна фортифікація.** Це найпоширеніший метод фортифікації. Стандартною практикою є додавання фіксованої кількості мультинутриєнтного збагачувача на 100 мл ГМ для досягнення рекомендованого споживання поживних речовин. Ця фіксована кількість розрахована та визначена виробником, припускаючи фіксований вміст білка для всіх зразків молока без урахування внутрішньо-, міжіндивідуальних і часових коливань. Стандартне збагачення зазвичай розпочинають, коли об'єм згодованого молока становить 50–100 мл/кг. Міланський EMBA/ESPGHAN/AAP Joint Meeting Consensus рекомендує збагачувати ГМ передчасно народженим немовлятам із вагою <1800 г [4,24].

*Недоліки «Стандартної фортифікації».*

Причини обмеженого успіху збагачення, пов'язаного із СЗГМ, такі. Недостатнє харчування, особливо білкове. СЗГМ не враховує варіабельності вмісту макронутрієнтів ГМ і варіабельності потреб немовлят. Передчасно народжені немовлята, яких годують збагаченим ГМ при СЗГМ, отримують менше білка, ніж їм потрібно, у зв'язку з різними клінічними умовами. Білок необхідний для розвитку тканин та органів і є тим фактором, дефіцит якого обмежує швидкість росту. Швидкість постнатального росту, подібна до внутрішньоутробного, може бути досягнута лише за умови адекватного споживання білка та енергії (3,5–4,5 г/кг/добу, 110–130 ккал/кг/добу, відповідно, табл. 3).

Стандартне збагачення зазвичай забезпечує рекомендоване споживання енергії, але не може забезпечити адекватне споживання білка для багатьох немовлят із ННВН (фактичне споживання білка — 2,8–2,9 г/кг/добу) [29]. S. Arşanoglu та співавт. [6,51,64] порівняли передбачуваний вміст білка у збагачених зразках ГМ і отримане споживання білка з фактичним (вимірним) вмістом/споживанням білка в групі немовлят, які народилися передчасно. Фактичне споживання білка було незмінним і значно нижчим за припущення, коли збагачення проводилося способом СЗГМ (діапазон розбіжностей —

**Потреби в білку та енергії; найкращі оцінки факторними та емпіричними методами**  
(E.E. Ziegler, 2014) [64,65]

Таблиця 3

Вага, г	500–1000 г	1000–1500 г	1500–2000 г
Набір ваги, г/кг/д	19,0	17,4	16,4
Білок, г/кг/д	4,0	3,9	3,7
Енергія, ккал/кг/д	106	115	123
Білок/енергія, г/100 ккал	3,8	3,4	3,0

**Потреби в основних мінералах і електролітах, визначених факторним методом, перераховані за масою тіла**  
(E.E. Ziegler та співавт., 2002) [7,52,65]

Таблиця 4

Елемент	500–1000 г		1000–1500 г		1500–2000 г	
	приріст	вимоги	приріст	вимоги	приріст	вимоги
Ca (mg)	102	184	99	178	96	173
P (mg)	66	126	65	124	63	120
Mg (mg)	2,8	6,9	2,7	6,7	2,5	6,4
Na (meq)	1,54	3,3	1,37	3,0	1,06	2,6
K (meq)	0,78	2,4	0,72	2,3	0,63	2,2
Cl (meq)	1,26	2,8	0,99	2,7	0,74	2,5

0,5–0,8 г/кг/добу). З іншого боку, відмінності в споживанні енергії були невеликими і не завжди значущими. Це спостереження було важливим, оскільки забезпечувало раціональну основу для простого додавання більшої кількості білка в молоко для тих немовлят, раціон яких складався лише з молока, особливо протягом тривалого періоду після народження [4,64]. Подібні висновки зроблені в наступні роки іншими дослідниками [8,45,64]. J.C. Picaud та співавт. [52] показали, що одна третина немовлят із ННВН потребує додаткового білка для досягнення очікуваного збільшення ваги. У нещодавньому систематичному огляді та метааналізі (щодо макроелементів і енергетичного складу передчасного ГМ) F.V. Mimouni та співавт. [50] заявили, що вміст білка значно зменшився (наполовину) з 1–3-ї доби до 10–12 тижнів. Це також показано в дослідженнях E.E. Ziegler та співавт. (2002) (табл. 4).

Протягом того ж періоду вміст жиру, лактози та енергії показали значне лінійне збільшення. Зовсім нещодавно в дослідженні «передчасного молока» J. Malu та співавт. [45] повідомили, що вміст білка знизився протягом перших 3 тижнів лактації, а рекомендовані норми споживання білка не могли бути досягнуті за допомогою збагачення методом СЗГМ у більшості немовлят. Основною причиною тривалого білкового недоїдання, незважаючи на збагачення ГМ, є те, що режим фортифікації методом СЗГМ базується на припущеннях щодо вмісту білка

в молоці. Зазвичай виробники припускають, що концентрація білка становить 1,4–1,5 г/дл, що спостерігається лише протягом перших 2–3 тижнів лактації. Концентрація білка ГМ зменшується з тривалістю лактації та падає приблизно до 1 г/дл на 4–6-му тижні [10,65]. Таким чином, споживання білка буде недостатнім протягом значного періоду збагачення [6,15,64,65]. Оптимізація фортифікації ГМ широко вивчається. Поліпшення якості та джерела фортифікаторів, підвищення вмісту білка в продуктах, ранній початок фортифікації – це зусилля для покращення фортифікації методом СЗГМ. Спроба більш раннього початку збагачення сприяла кращому приросту голови протягом перебування дитини в стаціонарі та збільшенню ваги дитини в нещодавньому дослідженні до та після впровадження цього методу [51]. Однак систематичний огляд і метааналіз, які вивчали, чи РКД визначили ефективність раннього або пізнього початку збагачення на клінічний стан, дали непереконливі результати. В огляді F.V. Mimouni та співавт. [50] дійшли висновку, що існує мало доказів, що раннє введення збагачення жіночого молока має важливе значення. Але більш актуальні висновки щодо ранньої та відстроченої фортифікації наведено нижче. Індивідуалізація збагачення вважається вирішенням проблеми білкової недостатності зі збагаченням методом СЗГМ і наразі є методом, рекомендованим науковими дослідниками та групами експертів [6,26,51].

Таблиця 5

**Необхідні продукти та порогові значення метаболічного маркера, що використовують для методу регульованого збагачення грудного молока**  
(S. Arsanoglu та співавт., 2019, *Frontiers in Pediatrics*, [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)) [51,64]

Фортифікатор/потрібне доповнення	
1. Мультиінутрієнтний збагачувач 2. Білкова добавка <b>Метаболічний маркер і порогові значення, використувані для регулювання надходження білка</b>	
АСК	10 мг/дл — збільшення збагачення на наступний рівень 10–16 мг/дл — без змін >16 мг/дл — зменшення збагачення на один рівень

Таблиця 6

**Схема фортифікації регульованого збагачення грудного молока, оновлена у 2012 р.**  
(S. Arsanoglu та співавт., 2019, *Frontiers in Pediatrics*, [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)) [52,64]

Варіанти збагачувача/добавки	Збагачення/добавки	Рівні збагачення та кількість збагачувача/добавки, яку потрібно додати (г на 100 мл ГМ)				
		-1	0 стандарт (STD)	1	2	3
Багатопоживний збагачувач ГМ	1/4 порції	1/2 порції	повна порція	повна порція	повна порція	повна порція
Білкова добавка	–	–	–	0,4	0,8	1,2

### Індивідуалізована фортифікація

**Регульоване збагачення ГМ.** Метод РЗГМ розроблений спеціально, щоб уникнути як недостатнього харчування, так і перегодовування. За допомогою цього методу споживання білка регулюють на основі метаболічної реакції кожної дитини. Фортифікацію ГМ розпочинають за допомогою збагачувача з кількома поживними речовинами методом СЗГМ, і, як тільки збагачення повною мірою буде досягнуто, керуються рівнями АСК як критерієм для оцінки адекватності рівня білка. Якщо рівень АСК нижчий за попередньо визначене порогове значення (<10 мг/дл, відповідно до протоколу 2012 року), додають додатковий білок у формі білкової добавки. Якщо рівень АСК перевищує вказане значення, що свідчить про надмірний вміст білка (>16 мг/дл), то рівень збагачення знижують (таблиці 5 та 6).

Пороговий діапазон АСК для регулювання надходження білка обраний довільно в першому дослідженні (9–14 мг/дл) [24,64]. Коригуючи споживання білка відповідно до цих значень, дослідники помітили, що слід підвищувати рівень збагачення протягом довшого періоду збагачення; споживання білка не досягло рекомендованого рівня в перший тиждень збагачення. Виникла потреба удосконалити протокол, тому обережно запропонували лише невелике збіль-

шення. Порогові значення для АСК змінили на 10–16 мг/дл [13,24]. У таблицях 5 і 6 показано подробиці поточного режиму збагачення АСК. Збагачення методом РЗГМ починається як збагачення методом СЗГМ, коли об'єм молока, яке споживає дитина, досягає 50–80 мл/кг/добу за допомогою мультиінутрієнтного збагачувача (рівень 0). Адекватність рівня білка оцінюється за допомогою визначення АСК двічі на тиждень. Екстрабілок додається у вигляді білкової добавки згідно з протоколом у 3 рівнях до 1,2 г на 100 мл ГМ (табл. 6).

J.C. Picaud та співавт. [52] у своєму нещодавньому ретроспективному дослідженні, проведеному серед передчасно народжених немовлят із вагою <1250 г при народженні, повідомили, що 1/3 немовлят із надзвичайно низькою вагою при народженні потребує додаткового білка, щоб доповнити стандартне збагачення для адекватного збільшення ваги. Відповідно до практики в їхніх ВІТН проводили щотижневі вимірювання рівнів сечовини та росту разом, щоб визначити потребу в додатковому білку. Вони підтвердили висновки S. Arslanoglu та співавт. [6] про те, що додаткове білкове споживання не тільки збільшує вагу, але й окружність голови. У двох обсерваційних дослідженнях дещо модифіковані форми збагачення методом РЗГМ були пов'язані як із кращим ростом, так і з кращими результатами розвитку нервової

системи. E. Ergenekon та співавт. у своєму ретроспективному дослідженні [24] повідомили про кращий ріст голови та збільшення ваги дуже передчасно народжених немовлят немовлят у ВІТН зі збагаченням методом РЗГМ. Це поліпшення росту було пов'язане зі значним покращенням показників Бейлі у скоригованому віці 18 місяців. Крім того, в обсерваційному дослідженні А. Biasini та співавт. [13] покращення росту з вищим споживанням білка в немовлят із ННВН було пов'язане з кращим нейророзвитком, оціненим за шкалою психічного розвитку Гріффітса (Griffiths Mental Development Scores) у скоригованому віці 12 місяців. Через 24 місяці передчасно народжені новонароджені з ВМГ, які споживали більше білка, мали вищі бали.

Нещодавно М. Mathes та співавт. [46] показали високу позитивну кореляцію між концентрацією сечовини в плазмі та фактичним споживанням білка і співвідношенням «сечовина-креатинін» у сечі. Вони припустили, що співвідношення «сечовина-креатинін» у сечі, як і концентрація сечовини в плазмі, може допомогти оцінити фактичний запас білка в передчасно народжених немовлят.

**Цільова фортифікація ГМ.** Концепція цільового збагачення полягає в аналізі макроеlementного складу ГМ і його збагаченні таким чином, щоб кожна дитина завжди отримувала ту кількість поживних речовин, яка пропонується в рекомендаціях для населення. Цей метод запропонований і досліджений уперше S. Polberger та співавт. у 1999 р. [53,64], названий «індивідуалізоване збагачення білком ГМ». У цьому дослідженні білок був єдиною поживною речовиною, яка розглядалася для доповнення на додаток до збагачення методом СЗГМ. Грудне материнське молоко періодично аналізували та визначали цільове споживання поживних речовин (білка), яке становило 3,5 г/кг/добу. Паралельно із запровадженням аналізаторів жіночого молока для дослідників і практичних лікарів-неонатологів стало можливим аналізувати та адаптувати вміст макроеlementів на основі аналізу ГМ у реальному часі. У своєму дослідженні V. De Halleux та співавт. [20] порівнювали стандартні та цільові (згадані авторами як «індивідуалізовані») підходи до збагачення; щоденний склад ГМ вимірювали аналізатором молока в середньому інфрачервоному діапазоні. Вони додали модульний жир до ГМ, щоб досягти цільового вмісту жиру 4 г/дл.

Додали збагачувач, щоб досягти споживання білка 4,3 г/кг/добу. У результаті варіабельність макроеlementів у підході «індивідуалізованих» значно зменшилася, але середнє споживання жиру становило 8,6 г/кг/добу, що перевищувало рекомендації (табл. 3). Збільшення ваги було вищим, ніж у групі збагачення, що передається СЗГМ, і було подібним до групи, яка отримувала штучне вигодовування. Дані щодо приросту окружності голови та лінійного росту не були показані. Використовуючи інший підхід, Hair та співавт. (2014) [30] у двоцентровому РКД вимірювали щільність енергії ГМ за допомогою аналізатора ближнього інфрачервоного діапазону. Немовлята отримували «вершки» (жир) з ГМ на додаток до збагачувача, отриманого з ГМ, якщо щільність енергії була <67 ккал/100 мл. Жир, отриманий з ГМ, був стандартизований до 25% ліпідів і містив 2,5 ккал/мл. Немовлята, рандомізовані до групи, яка отримувала жир з ГМ, показали кращий приріст ваги та зросту, порівняно з контрольною групою немовлят, які не отримували такого жиру. Однак дослідження перевірки за допомогою інфрачервоних аналізаторів показали, що вимірювання калорій не є достовірним через неможливість точного вимірювання лактози за допомогою цих пристроїв.

### Опис досліджень

Визначено три відповідні дослідження (систематичні огляди): V. Fabrizio та співавт. (2019) [25], M. Garland (2020) [27], (обидва — США), L. Young, N.D. Embleton (2013) [65] (Канада, Данія) (табл. 1). В огляді (V. Fabrizio та співавт. (2019) [25]) проведено порівняння трьох підходів до збагачення жіночого молока для передчасно народжених немовлят: стандартний, регульований і цільовий (S. Alan (2013) [1]; P.G. Radmacher (2017) [55]). Стандартне збагачення, як найчастіше використовуваний підхід, припускає, що все ГМ має середню калорійність і макроеlementний склад, а потім збагачується заздалегідь визначеною кількістю збагачувача. У разі регульованого збагачення додавання збагачувальних поживних речовин розраховується на основі метаболічної реакції немовляти на ентеральне споживання білка, що вимірюється АСК (S. Alan (2013) [1]). РЗГМ зазвичай підвищує вміст білка, якщо рівень АСК залишається низьким (S. Arslanoglu, (2019) [5]). ЦЗГМ індиві-

дуалізує потреби, використовуючи результати аналізу ГМ, зокрема, додаючи додаткові білки, жири або вуглеводи на основі вимірної концентрації макроелементів (S. Arslanoglu, 2019 [5]). Аналізатори молока оцінюють вміст у ГМ вуглеводів, жиру, білка, загальної кількості сухої речовини та енергії та можуть допомогти медичним працівникам задовольнити потреби немовлят, яким потрібні додаткові поживні речовини через передчасні пологи або інші захворювання. У 2018 р. Food and Drug Administration, США (FDA) схвалила аналізатор жіночого молока для клінічного використання. ВІТН мають включати аналізатори в клінічну практику (Wake Forest/Baptist Medical Center, 2018).

Дані L. Young, N.D. Embleton (2013) [64] (14 РКД і загалом 1071 немовля) свідчать, що збагачення кількома поживними речовинами (як енергією, так і білком, а також мінералами та вітамінами) приводить до невеликого, але статистично значущого зростання темпів збільшення ваги, зросту та окружності голови передчасно народжених дітей. Однак більшість досліджень повідомляють про параметри росту лише протягом короткострокових періодів дослідження під час первинного прийому новонароджених у відділення. Доступно дуже мало даних щодо результатів росту та розвитку, оцінених після дитинства, і вони не показують статистично значущих ефектів збагачення. Жодне з цих випробувань не повідомляє про дані щодо можливих довгострокових «запрограмованих» метаболічних або фізіологічних наслідків багатопоживних добавок у ранньому дитинстві. Метааналіз даних досліджень, які включали контрольну групу без мінеральних добавок для кісткової тканини, показує, що збагачення декількома поживними речовинами знижує рівень лужної фосфатази у сироватці крові, однак надає обмежені докази впливу на інші параметри мінералізації або здоров'я кісткової тканини. У цьому огляді не виявлені послідовні докази іншого потенціалу переваги або шкоди збагачення, включаючи відсутність даних, які б припускали, що збагачення підвищує ризик непереносимості харчування або НЕК у передчасно народжених дітей. Подальші випробування можуть бути зосереджені на немовлятах, які потребують додаткового харчування, наприклад, на тих, хто має обмежену здатність вигодуватися безросередньо з грудей. Обмежені наявні дані не надають переконливих доказів того, що го-

дування передчасно народжених немовлят ГМ, збагаченим багатьма поживними речовинами, порівняно з незбагаченим ГМ після виписки з лікарні впливає на важливі результати, зокрема, на темпи росту в дитинстві. Даних про довгострокове зростання немає. Збагачення ГМ для немовлят, які годуються безпосередньо з грудей, є складним із матеріально-технічної точки зору та може заважати грудному вигодовуванню. Останнє велике обмеження цього огляду полягає в тому, що більшість включених досліджень проведені в медичних закладах у країнах із високим рівнем доходу, і жодного — у місцевих громадах або країнах із низьким рівнем доходу. Таким чином, наведені докази можуть бути обмежено корисними для інформування про практику догляду в умовах обмежених ресурсів, де в усьому світі доглядають за більшістю передчасно народжених та дітей з низькою вагою при народженні.

**Раннє (РЗ) проти відстроченого збагачення (ВЗ):** проаналізовано та переглянуто в 5 відповідних дослідженнях, які включали 3 систематичні огляди та 2 РКД [3,16,36,54,60].

Переглянуто систематичний огляд W. Alyahya та співавт. (2019) [3]; основний висновок цього огляду полягає в тому, що немає достатніх доказів для оцінювання ефектів РЗ проти ВЗ жіночого молока в немовлят із дуже низькою вагою при народженні. Незважаючи на перевірку великої кількості міжнародних досліджень із використанням надійної стратегії пошуку, знайдено мало доказів щодо переваг РЗ порівняно з ВЗ. Кількість досліджень була невеликою, а визначення РЗ і ВЗ — різними. В одному з включених дослідів, проведених E.V. Shah та співавт. [57], первинним результатом були дні для досягнення повного об'єму годування. Вони показали, що середня кількість діб для досягнення повного годування та кількість випадків харчової непереносимості були подібними в групах РЗ та ВЗ. Існувала неузгодженість у визначеннях РЗ і пізніше або ВЗ між двома дослідженнями. У дослідженні E.V. Shah та співавт. [58] РЗ починався з 20 мл/кг/добу, а ВЗ — з 100 мл/кг/добу. Це дослідження не повідомляло про постнатальний вік, у якому розпочато збагачення. У дослідженні T.P. Alizadeh та співавт. [2] РЗ зазначене як «перше годування», а ВЗ починали з 75 мл/кг/добу. Перше годування описане як початок у «першу добу», як трофічне годування зі швидкістю, що залежить

від ваги при народженні та рівня зрілості. Автори повідомили, що середній постнатальний вік на момент введення збагачення в групі РЗ становив 3–7 діб. В обох дослідженнях немовлят годували виключно ГМ. У дослідженні E.V. Shah та співавт. [58] немовлят годували як власним, так і донорським жіночим молоком. Немовлята в групі ВЗ отримували більшу частку донорського жіночого молока, ніж діти в групі РЗ (67% проти 54%), але не повідомлялося, чи було це статистично значущим. У дослідженні R.K. Hustona та співавт. [33] немовлят годували лише материнським молоком. В обох дослідженнях використовували збагачувач на основі молока великої рогатої худоби, а метод збагачення полягав у додаванні стандартної кількості для всіх немовлят, а не в індивідуальному підході.

У систематичному огляді M.H. Premkumar та співавт. (2019) [54] збагачувачі, отримані з жіночого молока, не покращували ріст, не зменшували непереносимість їжі, не впливали на ранній неонатальний сепсис або смертність. Не виявлено достатніх доказів оцінки збагачувача, отриманого з людського молока, і збагачувача, отриманого з молока великої рогатої худоби, у передчасно народжених немовлят, яких годували виключно ГМ. Докази з низьким рівнем достовірності, отримані в одному дослідженні, вказали на те, що в передчасно народжених немовлят, які харчувалися тільки ГМ, збагачувачі, отримані з людського молока, порівняно зі збагачувачами, отриманими з молока великої рогатої худоби, не змінили ризик НЕК, смертність, харчову непереносимість, інфекції або покращили зростання.

Деякі опубліковані дослідження, які не відповідали нашим критеріям включення, показали певні переваги РЗ. В одному обсерваційному дослідженні порівнювали РЗ (80 мл/кг/добу) з ВЗ (160 мл/кг/добу) у пізніх передчасно народжених немовлят і виявили, що немовлята в групі РЗ швидше відновлювали вагу при народженні та мали менше випадків харчової непереносимості [2,34]. Клінічне випробування, проведене S. Sullivan та співавт. [59] (яке не розроблено для порівняння РЗ проти ВЗ) показало, що фортифікація збагачувачем на основі людського молока переносилася при дозі 40 мл/кг/добу. Обсерваційне дослідження, проведене S. Tillman та співавт. [62], показало, що РЗ (від першого годування) покращує мі-

нералізацію кісток (знижує лужну фосфатазу) і не має вищих рівнів непереносимості годування. Тим не менш, належні РКД, призначені для оцінки ефективності та безпеки РЗ у немовлят із високим ризиком, необхідні для інформування практики годування. Незважаючи на те, що оптимізація харчування для передчасно народжених немовлят є перевагою з точки зору покращення короткострокового росту, усе ще бракує доказів щодо довгострокових переваг збагачення ГМ. Нещодавно опублікований Кокранівський метааналіз, у якому порівнювалися результати росту та розвитку від використання збагаченого ГМ проти незбагаченого ГМ, виявив недостатньо даних, щоб зробити будь-які значущі висновки [16,29]. Незважаючи на сувору методологію пошуку, автори дійшли висновку, що існує обмежена кількість доказів для оцінки переваг збагачення кількома поживними речовинами ГМ порівняно з незбагаченим ГМ. Можна зробити висновок, що наявні дані не дають чітких рекомендацій щодо оптимального часу початку збагачення. Потрібні подальші масштабніші РКД для порівняння ефекту РЗ і ВЗ. Майбутні дослідження повинні вимірювати основні результати, важливі як для батьків, так і для медичних працівників, щоб дозволити порівнювати та об'єднувати різні результати [19,62].

### Рекомендації

Запропоновано різні стратегії для поліпшення росту передчасно народжених дітей, які отримують ГМ, у лікарні. Дослідження, наведені в таблиці 1, де ці стратегії порівнювалися зі стандартним збагаченням, були порівнянними з точки зору критеріїв включення та виключення, гестаційного віку немовлят і використання виключно жіночого молока. Вони відрізнялися за кількістю обстежених при народженні, часом стандартного збагачення, загальним об'ємом отриманого жіночого молока, тривалістю дослідження, типом використовуваного збагачувача та модульних добавок. Незважаючи на цю неоднорідність, заслуговує на увагу те, що найкращі результати спостерігалися щодо поліпшення росту окружності голови та зросту, і насамперед у менших, більш незрілих передчасно народжених дітей. Важливість цього факту потребує подальшого дослідження, оскільки, по-перше, окружність голови та зріст можуть бути індикаторами зростання безжирової маси тіла, по-дру-

ге, менші, більш незрілі передчасно народжені діти також є найбільш уразливими з точки зору порушення нейрокогнітивного розвитку. Важлива відмінність між цими дослідженнями стосується параметрів, за якими повідомлялося про зростання в лікарні, починаючи від зростання в одиницях/маси тіла/добу до індексів росту та швидкості. У цьому відношенні нещодавно опубліковані матеріали Конференції з розвитку консенсусу заявили, що «...метою постнатального росту є не втрата більш ніж 1 СВ у вазі та окружності голови від народження до виписки». Ця рекомендація передбачає перевагу індексів зростання, які виражаються через Z-показники. Інша рекомендація вищезазначеної Консensusної конференції розвитку полягає в тому, що стандартне збагачення повинно бути обов'язковим для всіх немовлят із вагою при народженні <1800 г, якщо це не призводить до належного росту, слід розглянути індивідуальне збагачення (цільове або регульоване). Для застосування в умовах обмежених ресурсів вага при народженні <1500 г може вважатися пороговою для стандартного збагачення, оскільки це вага, рекомендована іншими авторами, включаючи ААР. Для передчасно народжених немовлят, у яких стандартне збагачення не призводить до достатнього росту в лікарні, можна розглянути стратегії коригованого та суперзбагачення. Через високу вартість і необхідність наявності працівників, які здійснюють цільову фортифікацію, це не буде прийнятним варіантом в умовах обмежених ресурсів. Слід зосередитися на досягненні рекомендованого співвідношення білка та енергії. Протоколи слід розробляти з урахуванням поточного стану відділень для новонароджених, де переповненість і нестача персоналу часто є реальністю. Суттєвим елементом будь-якої стратегії збагачення має бути стимулювання використання ГМ, особливо ВММ для немовлят, які народилися передчасно.

### Висновки

Наявні докази свідчать, що ГМ є найкращою поживною речовиною, яка унікально підходить не лише для доношених, але й для передчасно народжених дітей, приносить користь для здоров'я як у короткостроковій та довгостроковій перспективі, у тому числі захищає від ускладнень у ВІГН, таких як НЕК, ретинопатія новонароджених (РПН), сепсис, бронхо-легенева

дисплазія (БЛД) і нейрокогнітивне поліпшення. Тому це перший вибір при вигодовуванні передчасно народжених дітей.

Незбагачене ГМ не забезпечує достатньої кількості поживних речовин крихітним немовлятам, якщо їх годують у звичайних об'ємах. Щоб запобігти ЗПР, яка пов'язана із негативним нейрокогнітивним результатом, і щоб уникнути певного дефіциту поживних речовин, необхідне збагачення ГМ.

Методи фортифікації, які використовуються наразі: А. Стандартна фортифікація, В. Індивідуальна фортифікація: «Регульована фортифікація» та «Цільова фортифікація».

Незважаючи на збагачення методом СЗГМ, багато новонароджених із ННВН продовжують зростати неоптимально. Необхідна оптимізація фортифікації ГМ.

Показано, що збагачення методом РЗГМ поліпшує споживання білка, соматичний ріст і ріст голови, і, здається, це практичний метод оптимізації збагачення ГМ. Оскільки рівень сечовини в сироватці крові регулярно перевіряється в передчасно народжених дітей у лікарнях, збагачення РЗГМ може бути реалізовано, якщо встановлено відповідні протоколи. Такі протоколи слід розробляти з урахуванням поточного стану відділень для новонароджених, де переповненість і недостатня кількість персоналу часто є реальністю.

Цілеспрямована фортифікація, яка є реальною та ефективною в деяких дослідженнях, потребує вдосконалення.

Ще одним важливим питанням є підвищення якості фортифікаторів на основі ГМ. Незважаючи на те, що збагачувач на основі ГМ здається багатообіцяючим, і деякі дослідження свідчать про переваги з точки зору профілактики захворюваності та смертності, коли немовлят годують виключно на основі жіночого молока з використанням цих продуктів, все ще існують занепокоєння щодо ефективності, безпечності та етичних питань.

Слід зосередитися на досягненні рекомендованого співвідношення білка та енергії.

Не виявлено переконливих доказів щодо підтримки використання гідролізованого білка у збагачувачах.

Немає одностайної думки щодо харчування після виписки. Дослідження, які оцінювали збагачення ГМ після виписки, не показали його шкідливого впливу на подаль-

ше грудне вигодовування і навіть припустили деякі переваги.

Існує мало доказів того, що раннє введення збагачення ГМ порівняно з пізнім збагаченням впливає на такі важливі результати, як раннє зростання.

Немає переконливих доказів того, що збагачувачі на основі жіночого молока в передчасно новонароджених дітей, які вигодовуються виключно ГМ, впливають на віддалені результати.

Є обмежені докази того, що збагачувач на основі коров'ячого молока, який використовується разом із жіночим молоком і сумішшю на

основі суміші, піддає немовля вищому ризику розвитку НЕК.

Існує певна потреба в додаткових дослідженнях, які б включали також довгострокові результати, щоб визначити, чи поліпшується стан здоров'я новонароджених і дітей раннього віку і разі використання збагачувачів на основі жіночого молока.

**Подяка Річарду Джеймсу**, керівнику біомедичної бібліотеки Школи медсестер Пенсильванського університету, США за допомогу в пошуку літературних джерел.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Alan S, Atasay B, Cakir U, Yildiz D, Kilic A, Kahvecioglu D et al. (2013). An intention to achieve better postnatal in-hospital-growth for preterm infants: adjustable protein fortification of human milk. *Early Hum Dev.* 89: 1017–1023. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.08.015.
- Alizadeh TP, Sajjadian N, Asgharyan FM, Shariat M. (2017, Nov 27). Is early breast milk fortification more effective in preterm infants?: a clinical trial. *J Perinat Med.* 45 (8): 953–957.
- Alyahya W, Simpson J, Garcia AL, Mactier H, Edwards ChA. (2020). Early versus Delayed Fortification of Human Milk in Preterm Infants: A Systematic Review. *Neonatology.* 117(1): 24–32. doi: 10.1159/000501279.
- Arslanoglu S, Bertino E, Coscia A, Tonetto P, Giuliani F, Moro GE. (2012). Update of adjustable fortification regimen for preterm infants: a new protocol. *J Biol Regul Homeost Agents.* 26; Suppl 3: 65–67.
- Arslanoglu S, Boquien CY, King C et al. (2019). Fortification of Human Milk for Preterm Infants: Update and Recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) Working Group on Human Milk Fortification. *Front Pediatr.* 7: 76. Published 2019 Mar 22. doi: 10.3389/fped.2019.00076.
- Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, Braegger C, Campoy C, Colomb V et al. (2013). ESPGHAN Committee on Nutrition. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 57: 535–542. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a3af0a.
- Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE, The WAPM Working Group On Nutrition. (2010). Optimization of human milk fortification for preterm infants: new concepts and recommendations. *J Perinat Med.* 38: 233–238. PMID: 20184400 doi: 10.1515/jpm.2010.073
- Arslanoglu S. (2015). IV. Individualized fortification of human milk: adjustable fortification. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 61 (1): S4–5. doi: 10.1097/01.mpg.0000471452.85920.4d.
- Ballard O, Morrow AL. (2013). Human milk composition. *Pediatr Clin North Am.* 60(1): 49–74.
- Bertino E, Cavallarin L, Cresi F, Tonetto P, PeilaC, Ansaldi G et al. (2019). A Novel Donkey Milk-derived Human Milk Fortifier in Feeding Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *JPGN.* 68: 116–123.
- Bharwani SK, Green BF, Pezzullo JC, Bharwani SS, Dhanireddy R. (2016). Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update. *J Perinatol.* 36: 913–920. doi: 10.1038/jp.2016.98.
- Bhatia J. (2013). Human Milk and the Premature Infant. *Ann Nutr Metab.* 62; Suppl 3: 8–14.
- Biasini A, Monti F, Laguardia MC, Stella M, Marvulli L, Neri E. (2018). High protein intake in human/maternal milk fortification for  $\leq 1250$  gr infants: intrahospital growth and neurodevelopmental outcome at two years. *Acta Biomed.* 88: 470–476. doi: 10.23750/abm.v88i4.5316.
- Brown JV, Lin L, Embleton ND, Harding JE, McGuire W. (2020). Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 6: CD000343. doi: 10.1002/14651858.CD000343.
- Buffin R, Decullier E, De Halleux V, Loys CM, Hays S, Studzinsky F et al. (2017). Assessment of human milk composition using mid-infrared analyzers requires calibration adjustment. *J. Perinatol.* 37: 552–557. doi: 10.1038/jp.2016.230.
- Bulut O, Coban A, Uzunhan O, Ince Z. (2020). Effects of Targeted Versus Adjustable Protein Fortification of Breast Milk on Early Growth in Very Low-Birth-Weight Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *Nutr Clin Pract.* 35(2): 335–343. doi: 10.1002/ncp.10307.
- Burjonrappa SC, Crete E, Bouchard S. (2010). The role of amniotic fluid in influencing neonatal birth weight. *J Perinatol.* 30: 27–29.
- Colaizy TT, Carlson S, Saftlas AF, Morriss FH. (2012). Growth in VLBW infants fed predominantly fortified maternal and donor human milk diets: A retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 12: 124.
- Darrow CJ, Bai-Tong SS, Kang EM, Thompson CL, Walsh MC. (2020). Use of acidified versus non-acidified liquid human milk fortifier in very low birth weight infants: A retrospective comparison of clinical outcomes. *J Neonatal Perinatal Med.* 13(1): 71–79. doi: 10.3233/NPM-180188.
- De Halleux V, Pieltain C, Senterre T et al. (2019). Growth Benefits of Own Mother's Milk in Preterm Infants Fed Daily Individualized Fortified Human Milk.

- Nutrients. 11(4): 772. Published 2019 Apr 3. doi: 10.3390/nu11040772.
21. De Halleux V, Pieltain C, Senterre T, Rigo J. (2017). Use of donor milk in the neonatal intensive care unit. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* 22: 23–29.
  22. Dicky O, Ehlinger V, Montjoux N, Gremmo-Féger G, Sizun J, Rozé JC et al. (2017). Policy of feeding very preterm infants with their mother's own fresh expressed milk was associated with a reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr.* 106: 755–762. doi: 10.1111/apa.13757.
  23. Eidelman Al. (2012). Breastfeeding and the use of human milk: an analysis of the American Academy of Pediatrics 2012 Breastfeeding Policy Statement. *Breastfeeding Med.* 7: 323e4. doi: 10.1089/bfm.2012.0067.
  24. Ergenekon E, Soysal Ş, Hirfanoğlu I, Baş V, Gücüyener K, Turan Ö et al. (2013). Short- and long-term effects of individualized enteral protein supplementation in preterm newborns. *Turk J Pediatr.* 55: 365–370.
  25. Fabrizio V, Trzaski JM, Brownell EA, Esposito P, Lainwala S, Lussier MM, Hagadorn JI. (2020). Individualized versus standard diet fortification for growth and development in preterm infants receiving human milk. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 11: CD013465. doi: 10.1002/14651858.CD013465.
  26. Fusch G, Kwan C, Kotrri G, Fusch C. (2017). “Bed Side” human milk analysis in the neonatal intensive care unit: a systematic review. *Clin Perinatol.* 44: 209–267. doi: 10.1016/j.clp.2016.11.001.
  27. Garland M. (2020). Targeted Fortification of Donor Breast Milk in Preterm. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04294368.* URL: <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04294368>.
  28. Ginovart G, Gich I, Gutiérrez A, Verd S. (2017, Aug). A Fortified Donor Milk Policy is Associated With Improved In-Hospital Head Growth and Weight Gain in Very Low-Birth-Weight Infants. *Advances in Neonatal Care.* 17; 4: 250–257. doi: 10.1097/ANC.0000000000000387.
  29. Gupta V, Rebekah G, Sudhakar Y, Santhanam S, Kumar M, Thomas N. (2020, Aug). A randomized controlled trial comparing the effect of fortification of human milk with an infant formula powder versus unfortified human milk on the growth of preterm very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 33 (15): 2507–2515. doi: 10.1080/14767058.2018.1554046
  30. Hair AB, Blanco CL, Moreira AG, Hawthorne KM, Lee ML, Rechtman DJ, Abrams SA. (2014, Nov). Randomized Trial of Human Milk Cream as a Supplement to Standard Fortification of an Exclusive Human Milk-Based Diet in Infants 750–1250 g Birth Weight. *The Journal of Paediatric.* 165; 5: 915–920. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.07.005>.
  31. Hay WW, Ziegler EE. (2016). Growth failure among preterm infants due to insufficient protein is not innocuous and must be prevented. *J Perinatol.* 36: 500–502. doi: 10.1038/jp.2016.85.
  32. Hopperton KE, O'Connor DL, Bando N, Conway AM, Ng DNV, Kiss A et al. (2019). Nutrient Enrichment of Human Milk with Human and Bovine Milk-Based Fortifiers for Infants Born <1250 g: 18-Month Neurodevelopment Follow-Up of a Randomized Clinical Trial. *Curr Dev Nutr.* 3: nzz129. NCT02137473.
  33. Hustona RK, Leeb ML, Rider ED, Stawarzd ML, Hedstrom DM, Pencef MM et al. (2019). Early fortification of enteral feedings for infants <1250 grams birth weight receiving a human milk diet including human milk based fortifier. *J. of Neonatal-Perinatal Medicine.* 13(2): 215–221. doi: 10.3233/NPM-190300.
  34. Jensen GB, Ahlsson F, Domellöf M et al. (2021). Nordic study on human milk fortification in extremely preterm infants: a randomised controlled trial — the N-forte trial. *BMJ Open.* 11: e053400. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053400.
  35. Kemp JE, Wenhold FAM. (2016). Human milk fortification strategies for improved in-hospital growth of preterm infants. *South African Journal of Clinical Nutrition.* 29; 4: 157–164. doi: 10.1080/16070658.2016.1217646.
  36. Khan Z, Morris N, Unterrainer H, Haiden N, Holasek SJ, Urlesberger B. (2018). Effect of standardized feeding protocol on nutrient supply and postnatal growth of preterm infants: A prospective study. *J Neonatal Perinatal Med.* 11(1): 11–19. doi: 10.3233/NPM-18179.
  37. Kim JA, Chan CS, Vaucher YE et al. (2013). Challenges in the practice of human milk nutrition in the neonatal intensive care unit. *Early Hum Dev.* 89: S25–S38.
  38. Kleinman RE, Greer FR. (2013). *Pediatric Nutrition. Handbook, ed 7.* Elk Grove Village/IL, American Academy of Pediatrics.
  39. Koletzko B, Poindexter B, Uauy R. (2014). Recommended nutrient intake levels for stable, fully enteral fed very low birth weight infants. *World Rev Nutr Diet.* 110: 297–299. doi: 10.1159/isbn.978-3-318-02641-2.
  40. Kreins N, Buffin R, Michel-Molnar D, Chambon V, Pradat P, Picaud JC. (2018). Individualized fortification influences the osmolality of human milk. *Frontiers Pediatr.* 6: 322. doi: 10.3389/fped.2018.00322.
  41. Kumar M, Upadhyay J, Basu S. (2021, Jan). Fortification of Human Milk with Infant Formula for Very Low Birth Weight Preterm Infants: A Systematic Review. *Indian Pediatrics.* 58: 253–258. doi: 10.1007/s13312-021-2166-x.
  42. Kumar RK, Singhal A, Vaidya U, Banerjee S, Anwar F, Rao S. (2017). Optimizing nutrition in preterm low birth weight infant -Consensus Summary. *Front Nutr.* 26: 20. doi: 10.3389/fnut.2017.00020.
  43. Madore LS, Bora S, Erdei C, Jumani T, Dengos AR, Sen S. (2017). Effects of Donor Breastmilk Feeding on Growth and Early Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants: An Observational Study. *Clin. Ther.* 39: 1210–1220.
  44. Maffei D, Schanler RJ. (2017). Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing colitis. *Semin Perinatol.* 41: 36–40. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.016.
  45. Maly J, Burianova I, Vitkova V, Ticha E, Navratilova M, Cermakova E, PREMATURE MILK study group. (2019). Preterm human milk macronutrient concentration is independent of gestational age at birth. *Arch Dis Child Fatal Neonatal Ed.* 104: F50–56. doi: 10.1136/archdischild-2016-312572.
  46. Mathes M, Maas C, Bleeker C, Vek J, Bernhard W, Peter A et al. (2018). Effect of increased enteral protein intake on plasma and urinary urea concentrations in preterm infants born at <32 weeks gestation and <1500 g birth weight enrolled in a randomized controlled trial — a secondary analysis. *BMC Pediatr.* 18: 154. doi: 10.1186/s12887-018-1136-5.
  47. McLeod G, Sherriff J, Hartmann PE, Nathan E, Geddes D, Simmer K. (2016). Comparing different methods of human breast milk fortification using measured v. assumed macronutrient composition to target reference growth: A randomised controlled trial. *Br. J. Nutr.* 115: 431–439.

48. Miller EM, Aiello MO, Fujita M, Hinde K, Milligan L, Quinn EA. (2013). Field and laboratory methods in human milk research. *American Journal of Human Biology*. 25: 1–11.
49. Mimouni FB, Lubetzky R, Yochpaz S, Mandel D. (2017). Preterm human milk macronutrient and energy composition: a systematic review and metaanalysis. *Clin Perinatol*. 44: 165–172. doi: 10.1016/j.clp.2016.11.010 93.
50. Mimouni FB, Nathan N, Ziegler EE, Lubetzky R, Mandel D. (2017). The use of multinutrient human milk fortifiers in preterm infants: a systematic review of unanswered questions. *Clin Perinatol*. 44: 175–178. doi: 10.1016/j.clp.2016.11.011.
51. Moro GE, Arslanoglu S, Bertino E, Corvaglia L, Montirosso R, Picaud JC, Ziegler EE. (2015). XII. Human Milk in Feeding Premature Infants: Consensus Statement. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 61; Suppl 1: S16–S19.
52. Picaud JC, Houeto N, Buffin R, Loys CM, Godbert I, Haÿs S. (2016). Additional protein fortification is necessary in extremely low-birth-weight infants fed human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 63: 103–105. doi: 10.1097/MPG.0000000000001142.
53. Polberger S, Raiha NCR, Juvonen P, Moro GE, Minoli I, Warm A. (1999). Individualized protein fortification of human milk for preterm infants: comparison of ultrafiltrated human milk protein and a bovine whey fortifier. *JPediatr Gastr Nutr*. 29: 3328. doi: 10.1097/00005176-199909000-00017.
54. Premkumar MH, Pammi M, Suresh G. (2019). Human milk-derived fortifier versus bovine milk-derived fortifier for prevention of mortality and morbidity in preterm neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 11: CD013145. doi: 10.1002/14651858.CD013145.pub2.
55. Radmacher PG, Adamkin DH. (2017). Fortification of human milk for preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 22: 30–35. doi: 10.1016/j.siny.2016.08.004.
56. Rochow N, Fusch G, Choi A, Chessell L, Elliott L, McDonald K et al. (2013). Target fortification of breast milk with fat, protein, and carbohydrates for preterm infants. *J. Pediatr*. 163: 1001–1007.
57. Schulz EV, Murphy HJ, Taylor SN. (2018). Sooner or later: does early human milk fortification improve outcomes? *Journal of Perinatology*. 38: 311–314.
58. Shah SD, Dereddy N, Jones TL, Dhanireddy R, Talati AJ. (2016, Jul). Early versus Delayed Human Milk Fortification in Very Low Birth Weight Infants-A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr*. 174: 126–131.e1.
59. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U et al. (2010, Apr). An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr*. 156 (4): 562–567.e1.
60. Thanigainathan S, Abiramalatha T. (2020). Early fortification of human milk versus late fortification to promote growth in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 7: CD013392. doi: 10.1002/14651858.CD013392.
61. Thoene M, Hanson C, Lyden E, Dugick L, Ruybal L, Anderson-Berry A. (2014). Comparison of the effect of two human milk fortifiers on clinical outcomes in premature infants. *Nutrients*. 6(1): 261–275. Published 2014 Jan 3. doi: 10.3390/nu6010261.
62. Tillman S, Brandon DH, Silva SG. (2012, Jul). Evaluation of human milk fortification from the time of the first feeding: effects on infants of less than 31 weeks gestational age. *J Perinatol*. 32 (7): 525–531.
63. WHO. (2013). Part I. Recommendations, rationale and evidence for nutrition actions; in *World Health Organization: Essential Nutrition Actions: Improving Maternal, Newborn, Infant and Young Child Health and Nutrition*. Geneva, WHO.
64. Young L, Embleton ND, McCormick FM, McGuire W. (2013). Multinutrient fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev*. 2: CD004866. Published 2013 Feb 28. doi: 10.1002/14651858.CD004866.pub4.
65. Ziegler EE. (2014). Human milk and human milk fortifiers. *World Rev Nutr Diet*. 110: 215–227. doi: 10.1159/000358470 45.

**Відомості про авторів:**

**Костюк Олена Олександрівна** — к.мед.н., доц. каф. неонатології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3115-9260>.

**Спатц Діана Л. (Diane L. Spatz, PhD, RN-BC, FAAN)** — доктор філософії, RN-BC, FAAN, проф. перинатального медсестринства; проф. дієтології Школи медсестринства Хелен М. Ширер — Університету Пенсільванії; дослідник та менеджер Програми лактації та клінічний координатор Банку донорського материнського молока Дитячої лікарні Філадельфії (СНОР), Філадельфія, Пенсильванія, США. Address correspondence to: [spatz@nursing.upenn.edu](mailto:spatz@nursing.upenn.edu).

**Шуцько Єлизавета Євгенівна** — чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., проф., зав. каф. неонатології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: +38(044) 236-09-61. <http://orcid.org/0000-0002-4883-2549>.

Стаття надійшла до редакції 20.01.2023 р., прийнята до друку 11.04.2023 р.

УДК 616.8:616.89]-008.6-053.2-06:616.12-053.1

**В.Ю. Мартинюк<sup>3</sup>, Н.М. Руденко<sup>1,2</sup>, Г.М. Федушка<sup>1,4</sup>**

## Нейропсихічні розлади в дітей з вродженими вадами серця

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

<sup>2</sup>ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ

<sup>3</sup>ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України», м. Київ

<sup>4</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 3(131): 74-86. doi 10.15574/SP.2023.131.74

**For citation:** Martyniuk VYu, Rudenko NM, Fedushka HM. (2023). Neuropsychiatric disorders in children with congenital heart defects. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(131): 74-86. doi 10.15574/SP.2023.131.74.

Стаття присвячена актуальній проблемі дитячої неврології, дитячої кардіології та дитячої кардіохірургії, зокрема, особливостям нейропсихічного розвитку (НПР) у дітей з вродженими вадами серця (ВВС).

**Мета** — навести огляд сучасних досліджень щодо діагностики НПР у дітей з ВВС, що є необхідною умовою оптимізації догляду за пацієнтами та розробки плану реабілітації.

Актуальність теми обумовлена недостатністю досліджень щодо ранньої діагностики порушення НПР цієї категорії дітей. Розглянуто особливості розвитку та ушкодження головного мозку в дітей з ВВС. Висвітлено взаємозв'язок між дією різноманітних епігенетичних чинників і патофізіологічних факторів, які впливають на НПР у дітей з ВВС. Показано особливості діагностики порушень НПР у дітей з ВВС за допомогою нейромоніторингу, шкал і тестів (ближня інфрачервона спектроскопія, електроенцефалографія, магнітно-резонансна томографія, ультразвукове дослідження, шкали Бейлі, шкала Пібоді).

**Висновки.** Визначено взаємозв'язок між типом вади серця та особливостями НПР дитини. Підтверджено несприятливий вплив ціанотичних вад серця на нейророзвиток дитини. Рання діагностика ВВС, у тому числі пренатальна, а також своєчасна хірургічна корекція в ранньому віці значно поліпшують результати хірургічного лікування та позитивно впливають на подальший НПР. Наголошено на продовженні пошуків ранніх діагностичних маркерів для оптимізації лікування нейропсихічних порушень у дітей з ВВС, а також розробки ефективних методик реабілітації цієї категорії дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, головний мозок, вроджені вади серця, діагностика, нейророзвиток.

### Neuropsychiatric disorders in children with congenital heart defects

**V. Yu. Martyniuk<sup>3</sup>, N. M. Rudenko<sup>1,2</sup>, H. M. Fedushka<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup>SI «Scientific and practical medical center of children's cardiology and cardiac surgery of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv

<sup>3</sup>SI «Ukrainian Medical Center for the Rehabilitation of Children with Organic Damage to the Nervous System of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv

<sup>4</sup>National Specialised Children's Hospital «Okhmatdyt» of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

The article is devoted to the actual problem of children's neurology, children's cardiology and children's cardiac surgery — namely, the features of neuropsychological development (NPD) in children with congenital heart defects (CHD).

**Purpose** — to review modern research on the diagnosis of NPD in children with CHD, which is a necessary condition for optimizing patient care and developing a rehabilitation plan.

The topicality of the topic is due to the lack of research on the early diagnosis of the violation of the NPD of this category of children. Consider features of development and damage to the brain in children with congenital heart defects. The relationship between the action of various epigenetic factors and pathophysiological factors that influence neuropsychological development in children with CHD is highlighted. Features of diagnosis of NPD in children with CHD using neuromonitoring, scales and tests (near-infrared spectroscopy, electroencephalography, magnetic resonance imaging, ultrasound, Bailey scales, Peabody scale) are shown.

**Conclusions.** The relationship between the type of heart defect and the features of the child's NPD has been determined. The adverse effect of cyanotic heart defects on the child's neurodevelopment has been confirmed. Early diagnosis of CHD, including prenatal, and timely surgical correction at an early age significantly improve the results of surgical treatment and exert a positive influence on further NPD. The emphasis is on continuing the search for early diagnostic markers in order to optimize the treatment of NPD in children with CHD, as well as the development of effective rehabilitation methods for this category of children.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** children, brain, congenital heart defects, diagnosis, neurodevelopment.

**В**роджені вади серця (ВВС) є найпоширенішими серед усіх форм вроджених вад, що становить 30% [14]. З усіх ВВС 50–60% потребують хірургічної корекції, а 25% є критичними. Глобальна поширеність ВВС при народженні за 2017 р. становила 1,8 випадку на 100 живонароджених [14]. Завдяки прогресу в хірургічному лікуванні ВВС значно збільшився відсоток дітей, які вижили,

навіть при критичних вадах серця. У зв'язку з цим розробляються чіткі показання до радикальних або етапних кардіохірургічних втручань, а також удосконалюються окремі методики [23,39,46,50]. Однак водночас існує підвищений ризик порушення нейропсихічного розвитку (НПР) у цієї групи пацієнтів [28].

Згідно з Міжнародною статистичною класифікацією хвороб та споріднених проблем

Таблиця

Класифікація вроджених вад серця за Марденом

Особливості гемодинаміки	Ціаноз	
	відсутній	наявний
Збагачення МКК (50–60%)	ДМШП, ДМПП, ВАП, АВК	ТМС+ДМШП, ЗАС, ЄШС
Збіднення МКК	СЛА	ТМС+СЛА, тетрада Фалло
Обструктивні вади системного кровотоку (ВКК)	САо, аортальний стеноз	
Без суттєвих порушень гемодинаміки	Декстракардія, аномалія розташування судин	

Примітки: ДМШП — дефект міжшлуночкової перегородки, ДМПП — дефект міжпередсердної перегородки, ВАП — відкрита артеріальна протока, АВК — атріо-вентрикулярна комунікація, МКК — мале коло кровообігу, СЛА — стеноз легеневої артерії, ВКК — велике коло кровообігу, САо — стеноз аорти, ТМС — транспозиція магістральних судин, ЗАС — загальний артеріальний стовбур, ЄШС — єдиний шлуночок серця.

охорони здоров'я (ICD-10, або МКХ-10), ВВС віднесені до Q20-Q28: вроджені вади розвитку системи кровообігу:

Q20. Вроджені вади розвитку порожнин серця та сполучень

Q21. Вроджені вади розвитку серцевої перегородки

Q22. Вроджені вади розвитку легеневого та тристулкового клапанів

Q23. Вроджені вади розвитку аортального та мітрального клапанів

Q24. Інші вроджені вади розвитку серця

Запропоновано кілька класифікацій ВВС, в основу яких покладено гемодинамічні, анатомічні та інші ознаки (табл.).

Патогенетичні механізми формування ВВС водночас значно впливають на дозрівання нервової системи, а в подальшому і на порушення НПП у цієї групи дітей. Гемодинамічні зміни передусім змінюють кровопостачання головного мозку та мають певні особливості при ціанотичних ВВС і неціанотичних ВВС [38].

Американська кардіологічна асоціація рекомендує проводити універсальний скринінг і довготривале спостереження за НПП у всіх дітей з ВВС, доповнюючи вже існуючі рекомендації, опубліковані Американською академією педіатрії [11]. Також розроблено алгоритм для спостереження та скринінгу розвитку дітей з ВВС із використанням нейромоніторингу цих пацієнтів. Важливість раннього виявлення порушень НПП свідчить про те, що більш раннє втручання поліпшує результати лікування дітей з ВВС [7].

Актуальність теми обумовлена недостатністю досліджень щодо ранньої діагностики порушення НПП цієї категорії дітей [49].

**Мета** роботи — навести огляд сучасних досліджень щодо діагностики НПП у дітей з ВВС, що є необхідною умовою оптимізації догляду за пацієнтами та розробки плану реабілітації.

Консорціум Європейської асоціації мозку та вроджених вад серця (The European Association Brain and Congenital Heart Disease (ABC) Consortium) — багатоцентрова та багатодисциплінарна група фахівців, метою якої є сприяння дослідженням у сфері розвитку мозку в дітей з ВВС для подальшого поліпшення НПП немовлят. З метою створення програм нейромоніторингу в цієї групи дітей у країнах Європи з квітня 2019 року по червень 2020 року розроблено структуроване онлайн-опитування та надіслано до дитячих кардіохірургічних центрів. За результатами опитування, у 2022 р. представлено велику різноманітність методів передопераційного нейромоніторингу. Найчастішою методикою нейровізуалізації була нейросонографія (НСГ). Значно рідше використовували магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку — передопераційно у 72% і післяопераційно у 44% випадків. Найчастіше використовували ближню інфрачервону спектроскопію. До маркерів ушкодження центральної нервової системи (ЦНС), зокрема головного мозку, віднесено визначення рівня нейроспецифічних білків: нейроспецифічної енолази (NSE), білка S-100 або гліального фібрилярного кислого білка (GFAP). За даними Maria Feldmann та співавт. [11], визначення рівня вищезазначених нейроспецифічних білків як маркерів ушкодження головного мозку використовували лише декілька центрів [11,12].

Отже, результати опитування свідчать, що не у всіх центрах серця в Європі розроблено алгоритм оцінки неврологічного статусу та системи внутрішньочерепних гомеостатичних систем у вищезазначеній категорії дітей як у передхірургічному, так і в післяхірургічному періодах. Підкреслено необхідність розроблення алгоритму нейромоніторингу, заснованого на доказах [12].

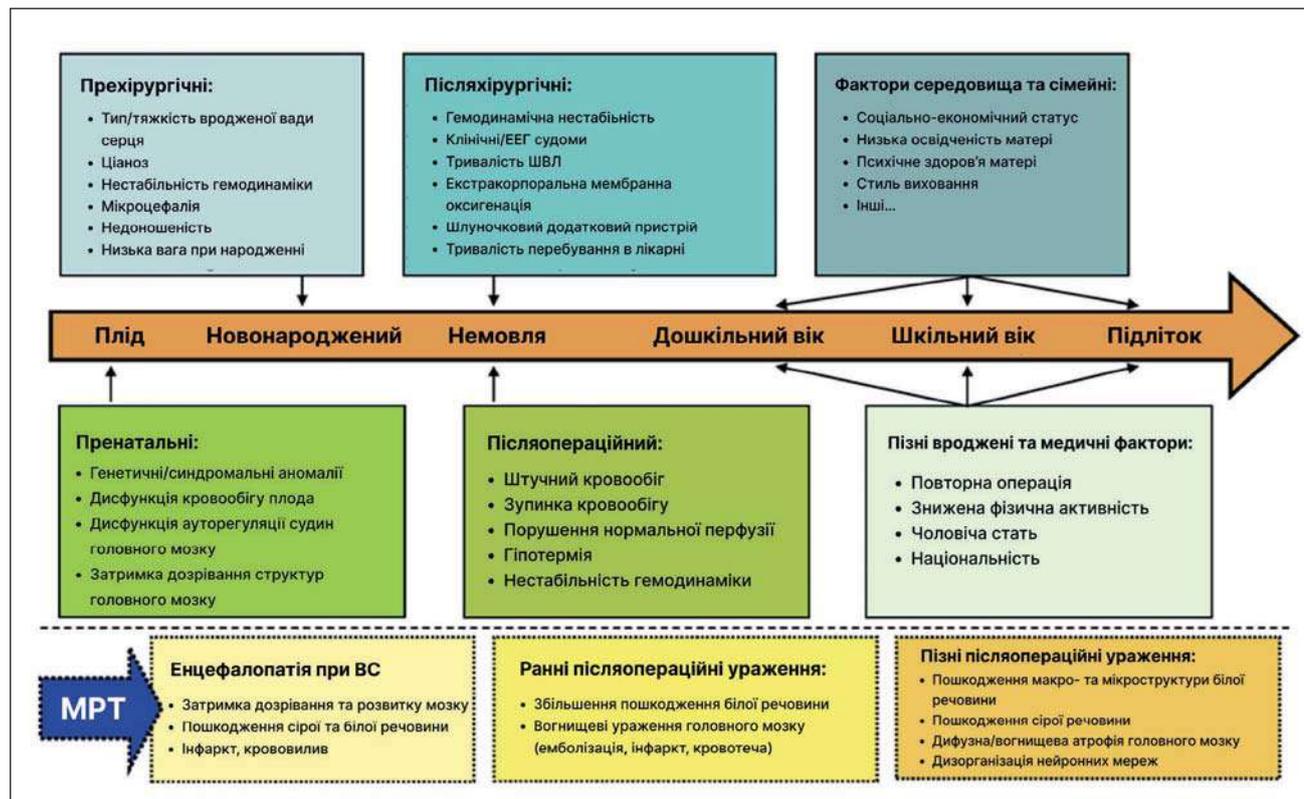


Рис. 1. Систематизація факторів впливу на нейропсихічний розвиток залежно від віку (за даними Hedwig Hubertine (2016) [13])

### Етіопатогенетичні фактори порушення нейропсихічного розвитку

Продовжують активно вивчатися патогенетичні механізми порушення ННР у дітей з ВВС. Hedwig Hubertine et та співавт. [13] систематизовано фактори впливу на ННР дитини залежно від віку, у тому числі хірургічне лікування (рис. 1).

За даними дослідження визначено пренатальні, перед- і післяхірургічні фактори середовища та сімейні, пізнi вродженi та медичнi фактори впливу на ННР відповідно до вікового періоду. Серед пренатальних факторів впливу на плід наведено: генетичні та синдромальні аномалії, дисфункцію кровообігу плода, дисфункцію ауторегуляції судин головного мозку, затримку дозрівання головного мозку. Серед передхірургічних факторів впливу в період новонародженості виділено: тип і тяжкість вади серця, ціаноз, нестабільність гемодинаміки, мікроцефалію, недоношеність, низьку вагу при народженні.

За даними Melinda Barkhuizen і співавт. та А.М. Rudolph [5], які досліджували вплив критичної вади серця на пренатальний розвиток головного мозку, повідомлено про незрілість структур головного мозку в доношених дітей [36].

Окрему групу дітей становлять пацієнти

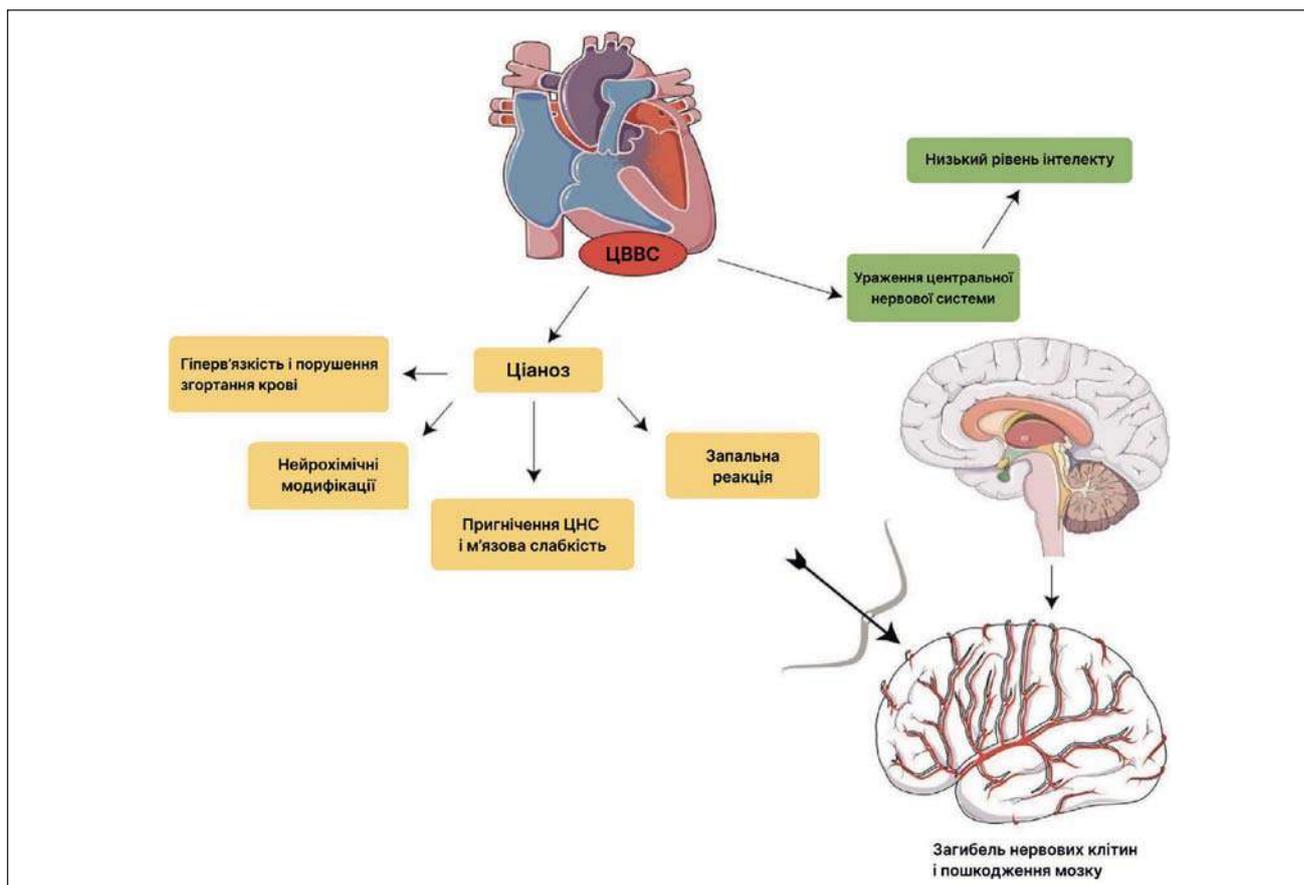
з ціанотичними ВВС, які мають знижене постачання кисню до головного мозку, що призводить до порушення дозрівання нервової системи, порівняно з дітьми з неціанотичними ВВС (рис. 2) [52].

За даними S. Zhua та співавт. (2020) показано патогенетичний вплив факторів, що спричиняють неврологічний дефіцит, насамперед передопераційних, інтраопераційних та післяопераційних факторів.

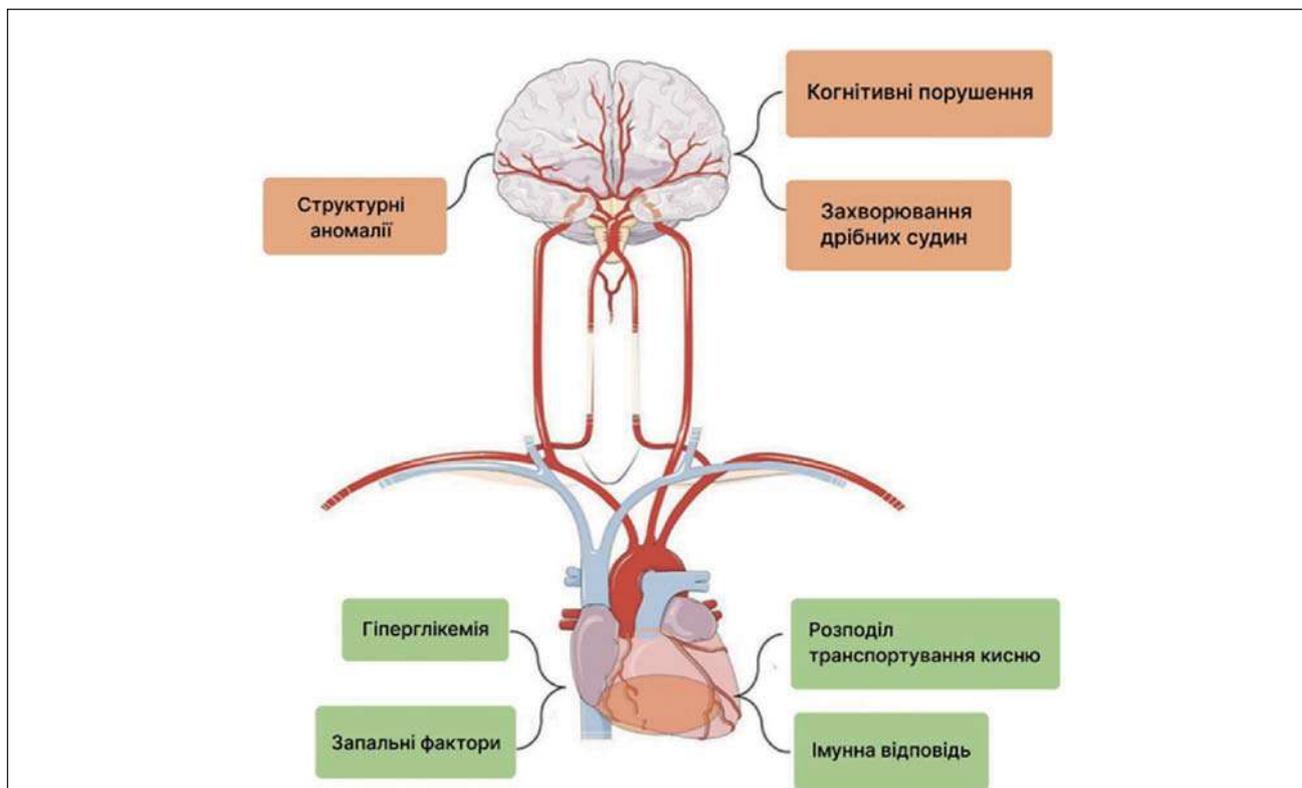
**У дітей з ціанотичними вадами серця внаслідок гіпоксії:** вивільняється значна кількість мозкових факторів запалення, порушується проникливість гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), зменшується нейронна активність, вивільняється еритропоетин, унаслідок чого зростає рівень еритроцитів та тромбоцитів і концентрації фібриногену, підвищується в'язкість та знижується швидкість кровотоку, що пошкоджує стінку кровоносних судин і підвищує ризик церебрального тромбозу [52].

Окремо виділено такі фактори, як гемодинамічна дисфункція, порушення транспортування кисню, гіперглікемія, фактори запалення, та інші, що ускладнюють функцію серця після операції.

Окреслені вище патогенетичні фактори приводять до пошкодження мозку та в подальшому можуть викликати ННР [52].



**Рис. 2.** Ціанотична вроджена вада серця та фактори, що призводять до порушення розвитку центральної нервової системи (за даними Shuoji Zhua та співавт. (2020) [52])



**Рис. 3.** Післяопераційні та регульовані фактори ушкодження мозку: операції на серці в дітей можуть призвести до післяопераційних проблем, пов'язаних з ураженням мозку (за даними Shuoji Zhua та співавт. (2020) [52])

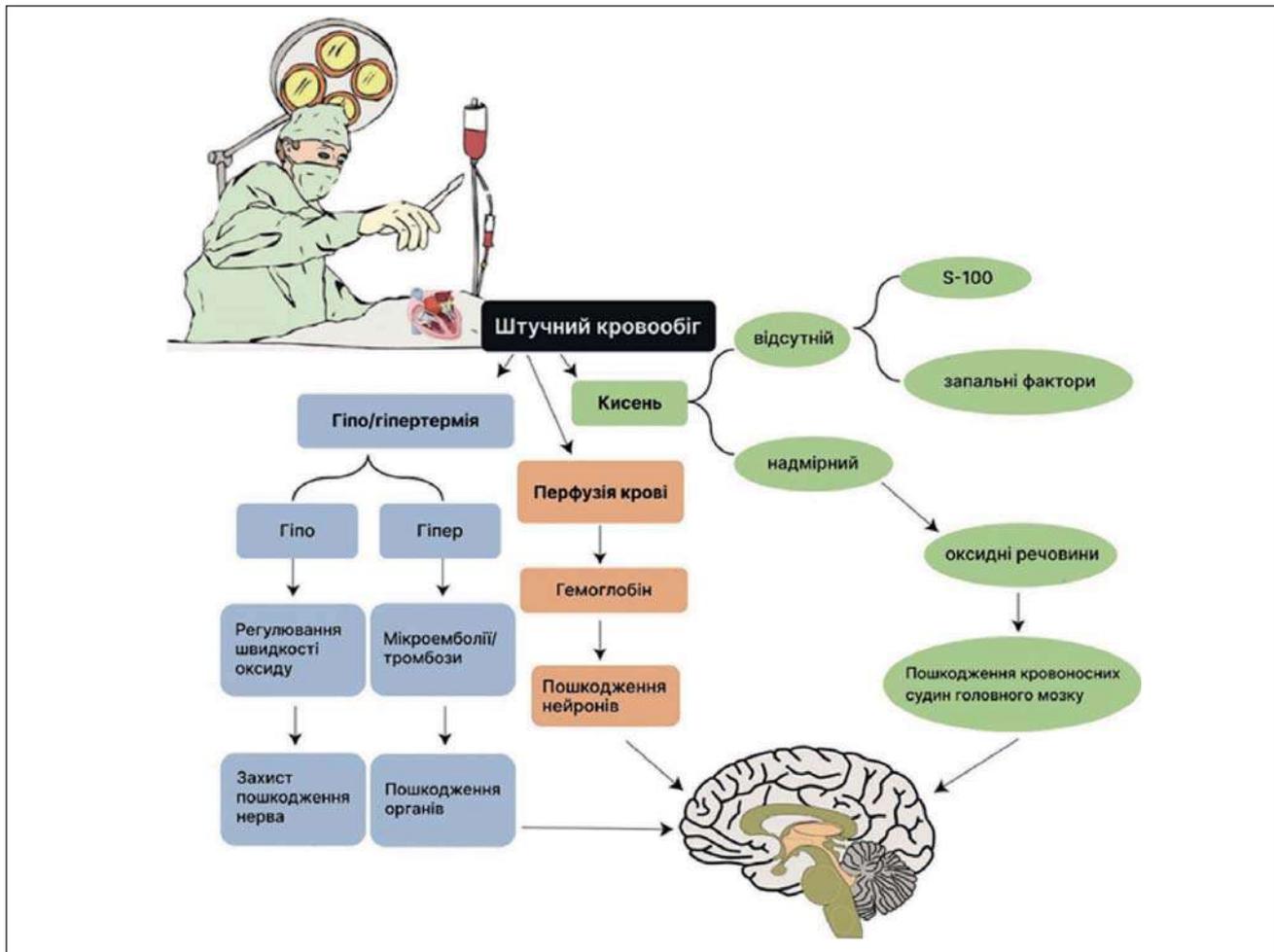


Рис. 4. Штучний кровообіг під час кардіохірургії та його вплив на головний мозок (за даними Shuoji Zhua та співавт. (2020) [52])

Факторами, що впливають на післяопераційне пошкодження головного мозку, згідно з дослідженнями Abella Raul; Varrica Alessandro; Satriano Angela та співавт. [1], є аритмія, артеріальна гіпотонія, сепсис, неефективна гемодинаміка, гіперглікемія.

Окреме місце в патогенезі післяопераційних пошкоджень у дитячому віці посідають запальна реакція, гіперв'язкість і порушення згортання крові, які насамперед пов'язані з особливостями оксигенації під час операції (рис. 4).

Штучний кровообіг (ШК) зазвичай є основним методом, який використовується під час хірургічного лікування в дітей з ВВС (рис. 4) [52]. Водночас ця методика забезпечення хірургічного втручання пов'язана з можливими шкідливими наслідками для головного мозку та нирок. Ризик передусім пов'язаний з оксигенацією, розрідженням крові та гіпотермією, що викликає мікротромбоз або мікроемболію головного мозку. Також зменшується серцевий викид, виникає гіпоперфузія, системне запалення та

незначний ризик повітряної емболії [1,48]. За висновками Alessandro Varrica, Angela Satriano, Antonio D. W. Gavilanes та співавт. [46], після хірургічного лікування із застосуванням ШК у пацієнтів із ВВС діагностуються вищі концентрації S-100B, що опосередковано гіпоксією/гіпероксією. Цей маркер може вказувати на пролонгування пошкодження головного мозку [46]. Вказується на необхідність подальшого вивчення імунної системи, у тому числі рівнів прозапальних і протизапальних цитокінів у дітей після хірургічного лікування з транспозицією магістральних судин [51]. Після проведених кардіохірургічних втручань виникає реоксигенація. У результаті цього надлишок кисню через хронічну гіпоксію може викликати утворення вільних радикалів та експресії білка S-100. Також на тлі хронічної гіпоксії знижується рівень антиоксидантів (глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази, резервної каталази). За надлишку кисню і нестачі антиоксидантів виникає підвищений рівень ок-

сидних речовин: перекису водню, супероксиду, гідроксильних радикалів, які проникають через ГЕБ. Вони через активацію протеаз можуть викликати апоптоз нервових клітин [1].

Отже, описано різноманітні фактори впливу при ВВС на нервову систему, проте їхня несприятлива дія переважно обумовлена наявною хронічною гіпоксією ще до хірургічного втручання при ціанотичних ВВС. При цьому запропоновано ряд подальших досліджень патогенетичних ланок для попередження ННР: це стосується вивчення ролі генетичних та епігенетичних факторів, церебральної гемодинаміки плода, церебральної емболії та мікроемболії, церебральної оксигенації та доставки метаболітів тощо [28].

#### **Перинатальний розвиток нервової системи на тлі вроджених вад серця**

Розвиток мозку людини починається на 3-му тижні вагітності з диференціювання нейронних клітин-попередників і триває до пізнього підліткового віку. Дослідження Shabnam Peyvandi, Beatrice Latal, Steven P Miller [35] показує, що хронічна гіпоксія-ішемія у плодів із ВВС протягом третього триместру вагітності призводить до ураження мозку, яке можна порівняти з таким як у недоношених дітей. Найбільш чутливими клітинними структурами до гіпоксії, які виникають із субвентрикулярної зони та походять від радіальних гліальних клітин, є попередники олігодендроцитів (особливо на 23–32-му тижні вагітності). У подальшому вони диференціюються в зрілі олігодендроцити та відповідають за мієлінізацію аксонів нейронів під час внутрішньоутробного розвитку мозку. Внаслідок цих клітинних порушень ННР виникає порушення формування білої речовини головного мозку — гіпомієлінізація. Субвентрикулярна зона також є важливою для подальшої гірфікації та є об'єктом багатьох досліджень у плодів з ВВС [33]. Cynthia M, Ortnau CM та співавт. [8] описали порушення кортикогенезу головного мозку в плодів із ВВС між 21 і 30-м тижнями вагітності порівняно зі здоровими плодами. Як відомо, первинна борозна формується на початку другого триместру і продовжує розвиватися в третьому триместрі, та утворюються вторинні борозни. Третинні борозни починають формуватися в третьому триместрі і продовжують розвиватися навіть після народження [8].

Нейрогенез починається на 6-му тижні вагітності (до кінця 8-го тижня вагітності встановлюються основні структури ЦНС) і переважно завершується до 48-го тижня вагітності [35].

Отже, період до середини вагітності є критичним для формування неокортексу. Розвиток серця плода завершується майже до 7-го тижня вагітності. Тому поява критичної ВВС може порушити кровообіг плода та доставку кисню до мозку протягом наступного гестаційного періоду. Приблизно в середині вагітності починається процес мієлінізації. Протягом третього триместру кровопостачання мозку збільшується до 25% об'єднаного шлуночкового викиду, щоб забезпечити посилене формування синаптичних зв'язків і нейронну активність. До кінця гестації завершується формування основних підкіркових шляхів, таких як таламокортикальний шлях. Тоді як формування та міграція нейронів переважно завершується пренатально, проліферація та міграція гліальних попередників і диференціація в астроцити та мієлінізаційні олігодендроцити продовжуються після народження, а дозрівання гліальних клітин продовжується в ранньому дитинстві [35]. Ці процеси відіграють вирішальну роль у функціональному дозріванні нейронних ланцюгів.

Значний кортикальний нейрогенез і міграція нейронів до лобової частки також відбуваються постнатально [53]. Критична ВВС порушує ріст і дозрівання кори, зменшуючи проліферацію нейронних клітин-попередників і нейрогенез у субвентрикулярній зоні. До 6 років розмір мозку досягає лише 90% об'єму мозку дорослої людини. Вагітності, при яких у плода є ВВС, часто мають порушення матково-плацентарного кровообігу та збільшення частоти прееклампсії, передчасних пологів і пологів із низьким гестаційним віком. Порушення фетально-плацентарного обміну киснем зменшує системну та церебральну оксигенацію, що призводить до затримки росту тіла та мозку [35].

Більшість досліджень ВВС, зокрема, дослідження синдрому гіпоплазії лівих відділів серця (СГЛС) і транспозиції магістральних судин (ТМС), вказують на порушення росту мозку плода. Структурні аномалії мозку присутні у 28% плодів із ВВС. Описані найпоширеніші аномалії: збільшення шлуночків, агенезія мозолистого тіла, внутрішньошлуночкова кровотеча, гіпоплазія хробака мозочка, аномалії білої речовини та затримка розвитку мозку.

Діагностовано порушення основних показників розвитку, зокрема, немовлята з деякими критичними ВВС можуть мати нижчу вагу та меншу за середню довжину при народженні, середню окружність голови на 1 нижче за норму стандартне відхилення, а також затримку структурного розвитку мозку на 1 місяць. Також у деяких спостерігалися зменшення загального об'єму мозку на 21% і зменшення регіонального об'єму мозку на 8–28% (менші об'єми мозку в лобовій частці, тім'яній частці, білій речовині головного мозку, таламусі, мозочку та стовбурі мозку). Показано, що зменшення розміру лобової та тім'яної часток корелює із затримкою розвитку мікроструктури білої речовини; атрофічні зміни підкірки та мозочка пов'язані з регіональним дефіцитом енергетичного метаболізму [35].

Тип ВВС впливає на особливості затримки ННР. Новонароджені з СГЛС мають нижчу глобальну та регіональну швидкість росту мозку порівняно з новонародженими з ТМС. Плоди з ВВС мають менший об'єм мозочка та загальну знижену швидкість росту кіркової та підкіркової сірої речовини та мозочка протягом внутрішньоутробного періоду, а це призводить до зменшення загального об'єму мозку при народженні та у віці 3 місяців. ВВС зменшують швидкість збільшення об'єму мозку протягом третього триместру. У плодів із одношлунковими ВВС швидкість росту мозку сповільнюється між 32 і 35-м тижнями вагітності, швидкість росту головного мозку, кортикальної пластинки та підкіркової речовини сповільнюється приблизно на 35-му тижні вагітності, а зростання мозочка сповільнюється приблизно на 34-му тижні гестації. Існує кореляція між загальним об'ємом мозку та об'ємом сірої речовини кори, немієлінової білої речовини та спинномозкової рідини на МРТ плода на 33-му тижні вагітності та МРТ новонароджених протягом першого тижня після народження [35].

#### **Оцінка нейропсихологічного розвитку дітей з вродженими вадами серця**

Згідно з аналізом проведених досліджень, ННР оцінюється за такими шкалами: шкала Бейлі (Bayley Scales of Infant Development II (BSID-II) або BSID-III), шкала для тестування інтелекту Векслера (Wechsler Preschool and Primary Scale). Для оцінки зорово-моторної інтеграції в цієї групи пацієнтів застосовується тест розвитку візуально-моторної інтеграції (Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-

Motor Integration – WMI), адже виявлені порушення можуть бути значною проблемою, пов'язаною з успішністю дітей. Розвиток моторики та мови оцінюється за шкалою моторного розвитку Пібоді (Peabody Developmental Motor Scales – PDMS-2), а також BSID-II або BSID-III [5,10]. Gaynor JW, Stopp C та співавт. [3] зазначають, що специфічні для пацієнта передопераційні фактори є більш сильними провісниками несприятливого результату розвитку нервової системи (близько 30%), ніж інтраопераційні фактори та післяопераційні (менше 5%).

Отже, існують важливі фактори впливу на розвиток неврологічних порушень, не включені до багатьох досліджень [9]. За даними С.Е. Verrall, G.M. Blue та співавт. [48], певна кількість дітей, які потребують хірургічної корекції вади серця, мають порушення ННР, у тому числі легкі когнітивні порушення, труднощі з увагою та гіперактивність, порушення моторики, соціальної взаємодії, мовленнєвих і комунікативних навичок (рис. 5).

При ціанотичних ВВС і серцевій недостатності пацієнти мають вищий ризик несприятливих наслідків для розвитку нервової системи у віці 8 років. У підлітків з ВВС окружність голови менша за середньостатистичну, а на МРТ візуалізуються ознаки атрофії головного мозку переважно при ціанотичних ВВС [9].

Діти з неціанотичними ВВС із серцевою недостатністю мають нижчі бали в окремих частинах мовлення, а також пам'яті та навчання. Пацієнти з ціанотичними ВВС та серцевою недостатністю мають нижчі бали оцінки інтелекту, мовлення, пам'яті та навчання [45,52]. Досліджено вплив типу вади серця на ННР і створено систематизацію порушень ННР залежно від тяжкості вади [38]. Наявність судом у гострому періоді корелює з нижчим рівнем ННР, у тому числі когнітивного розвитку. Низька маса тіла при народженні, оцінка за шкалою Апгар, чоловіча стать, рівень освіти матері, генетичні аномалії пов'язані з нижчими показниками моторного розвитку у віці від 1 до 1,5 року. Діти з одношлунковими дефектами серця зазвичай мають когнітивний розвиток у межах середнього діапазону, але діти з СГЛС мають низькі середні діапазони.

Darlene Huisenga та інші автори (2020) повідомляють про помірну або глибоку затримку когнітивних функцій у більшості дітей. Діти з ТМС мають когнітивні навички ниж-



**Рис. 5.** Маніфестація неврологічних порушень та наслідки ураження нервової системи в дітей з вродженими вадами серця (за даними С.Е. Verrall, G.M. Blue, A. Loughran–Fowlds та співавт. (2019) [48])

чі, ніж середні по популяції, підвищений ризик мовленнєвих помилок, апраксії мовлення. За результатами досліджень, діти віком 4–12 років із недорозвиненим одним зі шлуночків мають підвищений ризик порушення розвитку слухової та зорової уваги, швидкості оброблення інформації, специфічних функцій пам'яті та дрібної моторики. Діти з ТМС мають підвищений ризик порушення читання та виконання математики, швидкості оброблення інформації, аспектів пам'яті, гальмування та когнітивної гнучкості, а також аспектів соціального пізнання. Повідомляється про підвищений ризик проблем поведінки, особливо тривоги і соматичних скарг [9].

За даними Ayat Allan F. Hussein та інших авторів [7,21], діти з ВВС мають підвищений ризик дезадаптації, порушення соціальних стосунків та успішності в школі. Синдром дефіциту уваги та гіперактивності в шкільному віці в 3–4 рази вищий, ніж у загальній популяції, а діагноз аутизму менш поширений, але все ж у 2 рази вищий, ніж у загальній популяції. Порушення рівноваги та грубої моторики більш поширені в дітей з одно- та двошлуночковими вадами серця, на відміну від здорових дітей [7,21].

Серед підлітків (13–19 років) підвищений ризик погіршення швидкості оброблення інформації, читання, математики, уваги, пам'яті. Високий ризик розвитку синдрому дефіциту уваги та гіперактивності, тривожності [9]. У підлітків із ціанотичними ВВС порівняно з

неціанотичними ВВС зареєстровані нижчі бали нейрокогнітивного розвитку [29].

Діти з неціанотичними ВВС із серцевою недостатністю мають нижчі бали за оцінкою мовлення, а також пам'яті та навчання. Пацієнти з ціанотичними ВВС та серцевою недостатністю мають нижчі бали оцінки інтелекту, мовлення, пам'яті та навчання [26,52].

#### **Електроенцефалографія**

Електроенцефалографія застосовується для вивчення біоелектричної активності головного мозку, реєстрації появи судом та можливого прогнозування наслідків для НПР у дітей з ВВС. Згідно з висновками групи авторів за 2022 рік, найважливішими факторами, які впливають на зміни ЕЕГ, є: недоношеність, молодший вік, киснева залежність, штучна вентиляція легень, відстрочене закриття груднини в післяхірургічному періоді, тривалість шунтування, критичний стан перед операцією, ацидоз і підвищення лактату, післяопераційна нерво-м'язова блокада, потреба в екстракорпоральній мембранній оксигенації (ЕКМО), аномалії під час нейровізуалізації, артеріальний ішемічний інсульт і триваліший термін перебування в стаціонарі [6,25].

Swetha Padiyar, Hany Aly та співавт. [34] зазначають, що ЕЕГ перед операцією не виявляла патологічних змін у 76%, тоді як у 29% були порушення реєстрації фізіологічних ритмів. У 89% випадків показники ЕЕГ безпосередньо після операції були аномальними. Виявлення

на EEG відсутності циклів сну та неспанья на 24-годинній EEG після операції було пов'язано в подальшому зі значно нижчим когнітивним, мовленнєвим розвитком за шкалою Бейлі [34].

Suixin Liang, Yunxia Sun, Yumei Liu [26] показують, що діти з передопераційним епілептичним статусом на EEG демонструють нижчі середні показники коефіцієнта інтелекту у віці 4 років, мають соціальні проблеми та порушення уваги у 8 років, загальний підвищений ризик нейропсихологічних порушень у 16 років. Епілептиформна активність до операції завжди пов'язана з порушенням неврологічним статусом, і цей зв'язок зберігається і після операції (86%). Помірні та тяжкі фонові відхилення в післяопераційній EEG також пов'язані з неврологічними відхиленнями (93%) [26].

Вивчаючи вплив типу ВВС на показники EEG, виявлено, що електрографічні «судоми», швидше за все, пов'язані з ціанотичними ВВС [21,26]. G.G. Mendieta–Alcántara, Gloria Otero та співавт. [25] виявили на EEG у 43,3% дітей до 12 років незрілу базальну активність (повільну для віку) та вогнищеву, мультифокальну пароксизмальну активність (гострі хвилі та комплекси спайків/повільних хвиль). Діти з ціанотичними ВВС частіше потребували проведення ЕКМО, і 40% судом зафіксовано в пацієнтів на ЕКМО (оскільки в цієї групи пацієнтів частіше виникає гостре порушення мозкового кровообігу) [20,25].

Зміни на EEG корелюють зі структурними порушеннями на МРТ, а також пов'язані з незрілістю головного мозку часто в передчасно новонароджених дітей [4]. Епілептиформна EEG-активність реєструється частіше в дітей з тяжкими ВВС [32].

Дослідження Catherine Limperopoulos, Annette Majnemer, Bernard Rosenblatt та співавт. [17,27] свідчать, що оцінка амплітудно інтегрованої EEG може допомогти в прогнозуванні результатів ННР: після операції немовлята з ВВС, які раніше перенесли операцію на серці до 3-місячного віку, мають затримку ННР. Проте не досліджено впливу седативної дії медикаментів при оцінці EEG у цих пацієнтів [17].

Отже, EEG є цінним методом реєстрації та оцінки біоелектричної активності головного мозку. На цей час у багатьох дослідженнях продовжується аналіз змін на EEG і кореляційних зв'язків із факторами впливу для розроблення оптимального аналізу EEG.

### **Дослідження мозкового кровообігу при вроджених вадах серця**

Насичена киснем кров із плаценти надходить із правого передсердя через овальний отвір до лівого передсердя, а далі — до головного мозку. Критичні ВВС викликають зміни внутрішньо-серцевого кровообігу, відповідно порушують кровопостачання головного мозку: обмежується приплив крові до мозку (ішемія), зменшуються вміст кисню в крові (гіпоксія), знижується доставка кисню та глюкози, що впливає на ріст мозку. Допплерографія є не менш інформативною методикою для дослідження мозкового кровообігу в плодів із ВВС, оскільки враховуються інші схеми кровотоку, ніж у новонароджених, оскільки їхній газообмін відбувається в плаценті.

Механізми авторегуляції це компенсують, зменшуючи церебральний судинний опір, щоб збільшити церебральний кровотік. Але цього механізму «збереження мозку» недостатньо для забезпечення адекватного кровопостачання мозку [9,31,32,43]. Дослідження з нейровізуалізації плода з вадами серця показують згубний вплив зміненої перфузії та доставки метаболітів на розвиток головного мозку [40].

Важливим є вплив типу ВВС на розподіл цереброваскулярного кровотоку плода, оксигенацію мозку та рівень незрілості мозку. ТМС, відкрита артеріальна протока та атрезія легеневого стовбура зменшують насичення мозку киснем. Однак у дітей з дефектами міжшлуночкової перегородки та коарктацією аорти рівень насичення мозку киснем можна порівняти з нормою [6]. ЄШС — це вроджена вада, за якої один зі шлуночків менший, недорозвинений або в ньому немає клапана. При синдромі гіпоплазії лівих відділів серця (ГЛВС) ліва частина серця недорозвинена. При таких ВВС кров, багата киснем із плаценти, змішується з дезоксигенованою кров'ю в правому передсерді, що зменшує загальний вміст кисню в крові, яка надходить до легеневого стовбура та артеріальної протоки [9]. Ретроградний кровотік і зменшений діаметр дуги аорти ще більше обмежують приплив крові до мозку. При ГЛВС мозок плода отримує менше крові (ішемія), а кров, яка надходить до мозку, має знижений вміст кисню (гіпоксія) [22,31]. При ТМС дві головні артерії, що несуть кров від серця, змінені, відповідно мозок отримує відносно деоксигеновану кров із верхньої порожнистої вени з правого шлуночка. Отже, ТМС спричиняє значне зни-

ження вмісту кисню в крові, що надходить до мозку (гіпоксія), але менші порушення мозкового кровотоку (ішемія), ніж обструкція вихідного тракту лівого шлуночка та ЄШС з обструкцією дуги аорти [31].

Ці відмінності в розподілі цереброваскулярного кровотоку та відносна гіпоксія зберігаються протягом усього раннього дитинства, імовірно, впливають на подальше пошкодження головного мозку.

### Магнітно-резонансна томографія

Магнітно-резонансна томографія головного мозку є важливою для встановлення структурних змін головного мозку. МРТ плода за наявності складних типів ВВС має переваги над ультразвуковим дослідженням головного мозку. При ціанотичних вадах серця, таких як транспозиція великих судин або СГЛС, на МРТ відмічено зниження загального об'єму мозку порівняно зі здоровими немовлятами контрольної групи у віці від 25 до 37 тижня гестації [18].

За результатами досліджень МРТ та аутопсії, борозни в плодів із ВВС можуть бути порушеними вже на початку другого триместру, навіть коли з'являються перші борозни під суворим генетичним контролем. При ціанотичних ВВС на МРТ-сканах 3 Тс змінена гірфікація переважно в лівій півкулі головного мозку, а перисільвієва ділянка була визначена як найбільш вразлива [8].

У період 2009–2019 рр. R. Stegeman, M. Feldmann та співавт. [43] провели перед- та післяхірургічну МРТ головного мозку у 202 дітей з тяжкими ВВС у 3 європейських центрах (Лондон, Цюріх, Нідерланди). Розроблено уніфікований опис передопераційних і післяопераційних знімків, зокрема, систему опису, затверджену разом із Консорціумом Європейської асоціації мозку та вроджених вад серця (the European Association Brain in Congenital Heart Disease Consortium). Запропоновано застосовувати протокол МРТ-досліджень головного мозку з використанням T1-, T2-, DVA/ADC, SWA, MRV, що допоможе майбутнім дослідженням оцінити тип і ступінь ураження головного мозку при ВВС у дітей [43].

Передопераційне МРТ провели 180 пацієнтам із середнім віком 6 діб (міжквартильний діапазон — 3–8 діб) і в постменструальному віці 39,7 тижня. Ураження головного мозку були представлені пошкодженням білої речовини — 45 (25%) немовлят, внутрішньошлуночковим крововиливом — 25 (14%), ішемічним інсультом —

11 (6%), гіпоксично-ішемічним ураженням — 3 (2%), крововиливом у мозочок — 10 (6%), також субдуральним крововиливом — 53 (29%) пацієнти. Післяопераційне МРТ головного мозку проводили в середньому на 10-ту добу після операції та у віці 22 доби після народження. Післяхірургічні ураження головного мозку виявлялися у 48% дітей з ушкодженнями перед наявних пошкоджень. Внутрішньопаренхіматозні крововиливи відмічалися виключно в післяхірургічний період, тоді як внутрішньомозочкові, внутрішньошлуночкові та субдуральні крововиливи — переважно до хірургічного лікування. Артеріальний ішемічний інсульт також спостерігався в післяхірургічному періоді переважно та був пов'язаний з тромбоемболічними порушеннями. Щодо ураження басейнів судин, то до оперативного лікування найчастіше відмічалися гілки середньої мозкової артерії, а глибокі гілки з ураженням підкіркових структур та задньої мозкової артерії — після оперативного лікування. Також 35% пацієнтів із ціанотичними тяжкими вадами серця не мали ураження головного мозку ні до, ні після хірургічного лікування [43].

За даними Anjali Sadhwani, David Wypij та співавт. (2022), зменшення об'єму головного мозку через 2 роки (згідно з МРТ-даними) корелює з показниками моторних, мовленнєвих і когнітивних оцінок за шкалою Бейлі-III [43].

За даними Anjali Sadhwani, David Wypij, Valerie Rofeberg та співавт. [41], МРТ головного мозку є важливим візуалізаційним біомаркером подальшого розвитку нервової системи.

Anjali Sadhwani, David Wypij та співавт. [29] порівнювали дозрівання та об'єм головного мозку в дітей з ВВС та умовно здорових (без ВВС) у динаміці після хірургії. У результаті проведених досліджень відмічалось зменшення міжгрупової різниці згідно з даними вікового приросту об'єму головного мозку. Це можна пояснити оптимізацією та поліпшенням кровообігу в післяопераційному періоді [4].

Структурні аномалії головного мозку підлітків та «молодих дорослих» з ВВС у багатьох дослідженнях впливають на зниження показників нейропсихічного розвитку [37].

Важливим є пошук факторів, які викликають окремі ураження головного мозку. Вплив типу ВВС на патогенез пошкодження головного мозку є актуальним досліджуваним фактором [3,24]. При СГЛС найбільша група ризику

передопераційної лейкомаляції [14] і затримки дозрівання кори головного мозку [24].

Дослідження Porayette та співавт. (2016) свідчить, що саме ТМС більше за інші ціанотичні ВВС (СГЛС, трикуспідальна атрезія, атрезія легеневого стовбура) затримують дозрівання головного мозку [19].

Вогнищеві ураження речовини головного мозку, що складаються з невеликої точкової мінералізації або відкладень заліза, є відносно поширеними на структурних МРТ підлітків із ВВС. Такі відхилення від норми згідно з описом МРТ, можуть бути пов'язані з мікрокрововиливами, які виникали під час коригуючої операції, та порівняно з контрольною групою підлітки з ВВС мають зменшення загального об'єму мозку, об'єму кіркової, підкіркової тамозочкової сірої речовини. За даними дослідників, зменшення відповідного регіонального об'єму мозку корелює з порушенням когнітивних, моторних та інших функцій. Атрофія гіпокампа корелює із загальним зниженням пам'яті, інтелекту, у тому числі вербального, та розумінням [41].

За даними Mikkel B. Skotting та співавт. [42], у плодів із ГПЛС спостерігається прогресуюча затримка росту мозку білої та сірої речовини, метаболізму мозку та гірифікації протягом третього триместру вагітності [18,42]. При ГЛВС спостерігається зниження насичення мозку киснем, що супроводжується переходом на анаеробний метаболізм, починаючи з внутрішньоутробного періоду, що збільшує рівень лактату в мозку та супроводжується вогнищевим ішемічним ураженням.

За даними Congenital Heart Disease Collaborators [14], немовлята з тяжкою формою ТМС, яка потребує передопераційної підготовки за допомогою балонної атріосептостомії,

мають вищий ризик затримки гірифікації та зменшення об'єму кори. Використання балонної атріосептостомії також підвищує ризик пошкодження білої речовини. У 12 місяців зазначена вище група немовлят має зменшений об'єм мозку, але до 3-річного віку об'єм мозку може досягати вікової норми [14].

Враховуючи дані вищезазначених досліджень, можна встановити зв'язок між ВВС та морфофункціональними порушеннями ЦНС у цієї категорії немовлят. Проте необхідним є продовження досліджень щодо механізмів таких змін при окремих типах ВВС.

### Висновки

За даними наукової літератури, останніми роками приділяється достатня увага вивченню ролі вродженої патології серцево-судинної системи в генезі формування нейропсихічних розладів у дітей.

Рання діагностика ВВС, у тому числі пренатальна, а також своєчасна хірургічна корекція в ранньому віці значно поліпшують результати хірургічного лікування та позитивно впливають на подальший ННР.

Створення алгоритму ранньої діагностики розладів основних складових внутрішньочерепного гомеостазу (гемодинаміка, ліквородинаміка, метаболізм) у новонароджених і немовлят із ВВС у дохірургічному періоді та їхня своєчасна корекція сприятимуть поліпшенню результатів лікування.

Систематизація ННР у дітей та розробка індивідуальних планів реабілітації створюють передумови для подальшої успішної соціалізації цього контингенту дітей.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abella R, Varrica A, Satriano A et al. (2015). Biochemical Markers for Brain Injury Monitoring in Children with or without Congenital Heart Diseases. *CNS & Neurological Disorders — Drug Targets (Formerly Current Drug Targets — CNS & Neurological Disorders)*. 14; 1: 12–23.
2. Barkhuizen M, Abella R, Vles JSH, Zimmermann LJI et al. (2021). Antenatal and Perioperative Mechanisms of Global Neurological Injury in Congenital Heart Disease. *Pediatric Cardiology*. 42: 1–18. <https://doi.org/10.1007/s00246-020-02440-w>.
3. Bellinger DC, Rivkin MJ, DeMaso D, Robertson RL et al. (2015, Feb). Adolescents with tetralogy of Fallot: neuropsychological assessment and structural brain imaging. *Cardiol Young*. 25 (2): 338–347. doi: 10.1017/S1047951114000031.
4. Birca A, Vakorin VA, Porayette P. (2016). Interplay of brain structure and function in neonatal congenital heart disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 3 (9): 708–722. doi: 10.1002/acn3.336.
5. Bolduc M–E, Lambert H, Ganeshamoorthy S, Brossard–Racine M. (2019). Structural brain abnormalities in adolescents and young adults with congenital heart defect: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 60: 1209–1224. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13975>.
6. Castillo–Pinto C, Carpenter J, Donofrio M, Zhang A, Wernovsky G, Sinha P, Harrar D. (2022). Incidence and predictors of epilepsy in children with congenital heart disease. *Cardiology in the Young*. 32 (6): 918–924. doi: 10.1017/S1047951121003279.

7. Council on Children With Disabilities, Section on Developmental Behavioral Pediatrics, Bright Futures Steering Committee, Medical Home Initiatives for Children With Special Needs Project Advisory Committee. (2006). Identifying Infants and Young Children With Developmental Disorders in the Medical Home: An Algorithm for Developmental Surveillance and Screening. *Pediatrics*. 118: 405–420. doi: 10.1542/peds.2006-1231.
8. Cynthia M, Ortinou CM, Rollins CK, Gholipour A, Yun HJ, Marshall M, Gagoski B. (2019, Aug). Early-Emerging Sulcal Patterns Are Atypical in Fetuses with Congenital Heart Disease. *Cerebral Cortex*. 29; 8: 3605–3616. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhy235>.
9. Darlene Huisenga, La Bastide-Van Gemert S et al. (2020, Mar 9). Developmental outcomes after early surgery for complex congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 63; 1: 29–46. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14512>.
10. Derridj N, Guedj R, Calderon Jo et al. (2021, Oct 1). Long-Term Neurodevelopmental Outcomes of Children with Congenital Heart Defects. *The Journal of Pediatrics*. 237: 109–114.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.06.032>.
11. Feldmann Maria, Hagmann Cornelia, de Vries Linda et al. (2022). Neuromonitoring, neuroimaging, and neurodevelopmental follow-up practices in neonatal congenital heart disease: a European survey. *Pediatric Research*. 93 (1):168–175. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02063-2>.
12. Ganesan SL. (2022). Continuous EEG for Diagnosis of Electrographic Seizures in the Pediatric Cardiac Critical Care Unit: Using a Precious Resource Wisely. *Neurocritical Care*. 36: 13–15. doi: 10.1007/s12028-021-01314-0.
13. Gaynor JW, Stopp C, Wypij D, Andropoulos DB et al. (2016). Impact of operative and postoperative factors on neurodevelopmental outcomes after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 102: 843–849. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.05.081.
14. GBD. (2017). Congenital Heart Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of congenital heart disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Child Adolesc Heal*. 4: 185–200. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30402-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30402-X).
15. Goff DA, Shera DM, Tang S, Lavin NA et al. (2014, Apr). Risk factors for preoperative periventricular leukomalacia in term neonates with hypoplastic left heart syndrome are patient related. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 147 (4): 1312–1318. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.06.021.
16. Gui J, He Sh, Zhuang J, Sun Yu. (2020, Feb). Peri- and Post-operative Amplitude-integrated Electroencephalography in Infants with Congenital Heart Disease. *Indian Pediatrics*. 57 (2): 133–137. doi: 10.1007/s13312-020-1730-0.
17. Gui J, Liang S, Sun Yu et al. (2020). Effect of perioperative amplitude-integrated electroencephalography on neurodevelopmental outcomes following infant heart surgery. *Exp Ther Med*. 20 (3): 2879–2887. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9004>.
18. Hövels-Gürich HH, Seghaye M-C, Schnitker R, Wiesner M et al. (2016, Nov). Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Res actions*. 80 (5): 668–674. doi: 10.1038/pr.2016.145.
19. Hövels-Gürich HH. (2016, Dec 15). Factors Influencing Neurodevelopment after Cardiac Surgery during Infancy. *Front. Pediatr. Sec. Pediatric Cardiology*. 4: 137. <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00137>.
20. Huang SLB, Said AS, Smyser ChD. (2021, Mar). Seizures Are Associated With Brain Injury in Infants Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Child Neurol*. 36 (3): 230–236. doi: 10.1177/0883073820966917.
21. Hussein AAF, Amira E, Tantawy EEL, Eel-Fayom NM et al. (2019). Electroencephalography Findings in Children with Congenital Heart Disease Pediatric Cardiology Unit and Clinical Neurophysiology Unit, Faculty of Medicine, Cairo University. URL: [https://mjcu.journals.ekb.eg/article\\_52413\\_53d7bf85040177ac324b7d93ed3c8ebb.pdf](https://mjcu.journals.ekb.eg/article_52413_53d7bf85040177ac324b7d93ed3c8ebb.pdf).
22. Khalil A, Bennet S, Thilaganathan B et al. (2016). Prevalence of prenatal brain abnormalities in fetuses with congenital heart disease: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 48: 296–307. doi: 10.1002/uog.15932.
23. Lazoryshinets VV, Krikunov OA, Koltunova GB. (2017). The problem of patient safety in cardiosurgery and a strategy to reduce the risk of postoperative complications. *Bulletin of Cardiovascular Cardiosurgery*. 2: 71–75. [Лазоришинець ВВ, Крикунов ОА, Колтунова ГБ. (2017). Проблема безпеки пацієнтів у кардіохірургії та стратегія зменшення ризику післяопераційних ускладнень. *Вісник серцево-судинної кардіохірургії*. 2: 71–75.]
24. Leonetti C, Back SA, Gallo V, Ishibashi N. (2019, Mar). Cortical dysmaturity in congenital heart disease. *Trends Neurosci*. *Trends Neurosci*. 42 (3): 192–204. doi: 10.1016/j.tins.2018.12.003.
25. Levy Rebecca J, Mayne Elizabeth W, Amanda G, Sandoval Karamian et al. (2022). Evaluation of Seizure Risk in Infants After Cardiopulmonary Bypass in the Absence of Deep Hypothermic Cardiac Arrest. *Neurocritical Care*. 36 (1): 30–38. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12028-021-01313-1>.
26. Liang S, Sun Y, Liu Y. (2020, Sep). Effect of perioperative amplitude-integrated electroencephalography on neurodevelopmental outcomes following infant heart surgery. *Exp Ther Med*. 20 (3): 2879–2887. doi: 10.3892/etm.2020.9004.
27. Limperopoulos C, Majnemer A, Rosenblatt B et al. (2001, Jul). Association Between Electroencephalographic Findings and Neurologic Status in Infants With Congenital Heart Defects. *J Child Neurol*. 16 (7): 471–476. <https://doi.org/10.1177/088307380101600702>.
28. Marelli A, Miller SP, Marino BS et al. (2016, May 17). Brain in Congenital Heart Disease Across the Lifespan. The Cumulative Burden of Injury. *Circulation*. 133; 20: 1951–1962. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019881>.
29. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW et al. (2012). Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease: Evaluation and Management. *Circulation*. 126: 1143–1147. doi: 10.1161/CIR.0b013e318265ee8a.
30. Matos SM, Sarmiento S, Moreira S et al. (2014). Impact of Fatal Development on Neurocognitive Performance of Adolescents with Cyanotic and Acyanotic Congenital Heart Disease. *Congenit Heart Dis*. 9: 373–381. doi: 10.1111/chd.12152.
31. Mebius MJ, Bilardo CM, Kneyber MCJ et al. (2020, Mar 25). Onset of brain injury in infants with prenatally diagnosed congenital heart disease. *PLoS One*. 15 (3): e0230414. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230414>.
32. Mendieta-Alcántara GG, Otero G, Motoliniá R, Colmenero M. (2011, Jan). EEG changes in children with severe congenital cardiopathie. *Revista Ecuatoriana de Neurologia*. 20 (1): 60–67. URL: [https://www.researchgate.net/publication/286950403\\_EEG\\_changes\\_in\\_children\\_with\\_severe\\_congenital\\_cardiopathies](https://www.researchgate.net/publication/286950403_EEG_changes_in_children_with_severe_congenital_cardiopathies).
33. Ortinou CM, Shimony JS. (2020). The Congenital Heart Disease Brain: Prenatal Considerations for Perioperative Neurocritical Care. *Pediatr Neurol*. 108: 23–30. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.002.
34. Padiyar S, Aly H et al. (2022). Role of Conventional EEG in Infants with Congenital Heart Disease and Its Correlation with Long Term Neurodevelopment Outcomes. *Pediatrics*. 149: 719.
35. Peyvandil Shabnam, Latal Beatrice, Miller Steven P, McQuillen Patrick S. (2019, Jan 15). The neonatal brain in critical congenital heart disease: Insights and future directions. *Neuroimage*. 185: 776–782. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.05.045.

36. Pfitzer C, Helm PC, Rosenthal L-M et al. (2018). Educational level and employment status in adults with congenital heart disease. *Cardiol Young*. 28: 32–38. doi: 10.1017/S104795111700138X.
37. Porayette P, Lim JM, Saini BS, Madathil S, Zhu MY et al. (2016). Serial prenatal and post-natal brain MRI demonstrates impact of congenital heart disease and cardiac surgery on brain growth and maturity. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 18 (1): 156. URL: <http://www.jcmr-online.com/content/18/S1/P156>.
38. Ribera I, Ruiz A, Llubra E. (2019). Multicenter prospective clinical study to evaluate children short-term neurodevelopmental outcome in congenital heart disease (children NEURO-HEART): study protocol. *BMC Pediatrics*. 19 (1): 326.
39. Romanyuk OM, Klymyshyn Yul, Rudenko NM. (2018). Twenty-year experience of lung autograft surgery. *Journal of Cardiovascular Cardiac Surgery*. 1: 60–63. [Романюк ОМ, Климишин ЮІ, Руденко НМ. (2018). Двадцятирічний досвід операції легеневого аутографта. Вісник серцево-судинної кардіохірургії. 1: 60–63].
40. Rudolph AM. (2016, Aug). Impaired cerebral development in fetuses with congenital cardiovascular malformations: is it the result of inadequate glucose supply? *Pediatr Res*. 80 (2): 172–177. doi: 10.1038/pr.2016.65.
41. Sathwani A, Wypij D, Rofeberg V et al. (2022, Feb). Fetal Brain Volume Predicts Neurodevelopment in Congenital Heart Disease. *Circulation*. 145: 1108–1119. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056305>.
42. Skotting MB, Eskildsen SF, Ovesen AS et al. (2021). Infants with congenital heart defects have reduced brain volumes. *Scientific Reports*. 11: 4191. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83690-3>.
43. Stegeman R, Feldmann M, Claessens NHP, Jansen NJG et al. (2021, Nov). A Uniform Description of Perioperative Brain MRI Findings in Infants with Severe Congenital Heart Disease: Results of a European Collaboration. *American Journal of Neuroradiology*. 42 (11): 2034–2039. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A7328>.
44. Stogova OV, Rudenko NM, Khanenova VA et al. (2016). Clinical-instrumental assessment of the effectiveness of pulmonary artery narrowing in the surgical treatment of congenital corrected transposition of the main arteries. *Journal of Cardiovascular Cardiac Surgery*. 1: 90–93. [Стогова ОВ, Руденко НМ, Ханенова ВА та ін. (2016). Клініко-інструментальна оцінка ефективності звужування легеневої артерії при хірургічному лікуванні вродженої коригованої транспозиції магістральних артерій. Вісник серцево-судинної кардіохірургії. 1: 90–93].
45. Sun L, Macgowan CK, Sled JG, Yoo S-J, Manlhiot C, Porayette P et al. (2015, Apr 14). Reduced fetal cerebral oxygen consumption is associated with smaller brain size in fetuses with congenital heart disease. *Circulation*. 131 (15): 1313–1323. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013051.
46. Varrica A, Satriano A, Gavilanes ADW et al. (2019, Apr). S100B increases in cyanotic versus noncyanotic infants undergoing heart surgery and cardiopulmonary bypass (CPB). *J Matern Fetal Neonatal Med*. 32 (7): 1117–1123. Epub 2017 Nov 28. doi: 10.1080/14767058.2017.1401604. PMID: 29183208.
47. Verrall CE, Blue GM, Loughran-Fowlds A et al. (2019). 'Big issues' in neurodevelopment for children and adults with congenital heart disease. *Open Heart*. 6; 2: e000998. doi: 10.1136/openhrt-2018-000998.
48. Verrall CE, Walker K, Loughran-Fowlds A et al. (2018). Contemporary incidence of stroke (focal infarct and/or haemorrhage) determined by neuroimaging and neurodevelopmental disability at 12 months of age in neonates undergoing cardiac surgery utilizing cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 26: 644–650. doi: 10.1093/icvts/ivx375.
49. Von Rhein M, Buchmann A, Hagmann C et al. (2014). Brain volumes predict neurodevelopment in adolescents after surgery for congenital heart disease. *Brain*. 137: 268–276. doi: 10.1093/brain/awt322.
50. Yemets IM. (2001). Surgical treatment of transposition of main vessels. Dissertation ... Dr. Med. Sciences: 14.01.04. К.: 265–289. [Ємець ІМ. (2001). Хірургічне лікування транспозиції магістральних судин. Дис ... д-ра мед. наук: 14.01.04. К.: 265–289].
51. Zhovnir VA. (2011). Study of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in newborns with transposition of main vessels using autologous umbilical cord blood. PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE. 2 (56): 52–56. [Жовнір ВА. (2011). Дослідження прозапальних та протизапальних цитокінів у новонароджених з транспозицією магістральних судин при застосуванні аутологічної пуповинної крові. PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE. 2 (56): 52–56]. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.2\(56\).2011.109104](https://doi.org/10.25284/2519-2078.2(56).2011.109104).
52. Zhua S, Saiab X, Lina J et al. (2020, Dec). Mechanisms of perioperative brain damage in children with congenital heart disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 132: 110957. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110957>.
53. Znamenska TK, Martynyuk VYu, Shveykina VB. (2019). Morpho-functional features of the development of the brain and circulatory system in ontogenesis. *International Neurological Journal*. 6 (108): 44–56. [Знаменська ТК, Мартинюк ВЮ, Швейкіна ВБ. (2019). Морфофункціональні особливості розвитку головного мозку та системи кровообігу в онтогенезі. Міжнародний неврологічний журнал. 6 (108): 44–56].

#### Відомості про авторів:

**Мартинюк Володимир Юрійович** — к. мед. н., доц. каф. дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації НУОЗ імені П.Л. Шупика; Директор ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України», Лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки; Засл. лікар України. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська 30; тел: (044) 201-35-14. <https://orcid.org/0000-0003-3414-4363>.

**Руденко Надія Миколаївна** — д. мед. н., проф., заст. ген. директора з наукової роботи кардіологічного профілю ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», зав. каф. дитячої кардіології та кардіохірургії НУОЗ імені П.Л.Шупика, Засл. діяч науки і техніки України, Адреса: м. Київ, вул. Ілленка, 24; тел. (044) 206-52-24. <https://orcid.org/0000-0002-1681-598X>.

**Федушка Галина Михайлівна** — аспірант каф. педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації НУОЗ імені П.Л. Шупика, заочна форма навчання; лікар невролог дитячий відділення дитячої неврології НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України. Адреса: м. Київ, вул. В.Чорновола, 28/1; тел: (044) 236-76-95. <https://orcid.org/0000-0003-1194-6160>.

Стаття надійшла до редакції 14.01.2023 р., прийнята до друку 11.04.2023 р.

УДК 616-07+616.12-008+616-092

**Т.Г. Березна, О.Б. Синоверська, Н.М. Фоменко,  
З.В. Вовк, Т.В. Шатинська**

## Kounis синдром: terra incognita

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 3(131): 87-92. doi 10.15574/SP.2023.131.87

**For citation:** Berezna TG, Synoverska OB, Fomenko NM, Vovk ZV, Shatynska TV. (2023). Kounis syndrome: terra incognita. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(131): 87-92. doi 10.15574/SP.2023.131.87.

Найчастішою причиною смертності у світі є гострі розлади коронарного кровообігу, а алергічні захворювання, що прогресивно зростають, визнані «хворобою цивілізації». Kounis синдром є патологією, що характеризується коронарними порушеннями на тлі гіперчутливості, спричиненої різними станами (ліки, вплив навколишнього середовища, їжа, коронарні стенти тощо). Вазоспастична алергічна стенокардія, алергічний інфаркт міокарда та тромбоз стента з оклюзійним тромбом, інфільтрованим еозинофілами та/або тучними клітинами, є трьома варіантами цього синдрому.

В Україні клінічні випадки Kounis синдрому не описані, що пояснюється низькою обізнаністю та, відповідно, недостатньою настороженістю медичної спільноти.

**Мета** — ознайомити медичну спільноту з етіологією, патогенетичними механізмами, особливостями клінічних проявів і сучасними методами діагностики Kounis синдрому.

Наведено огляд сучасних джерел літератури, які описують поширеність, найчастіші причини, механізми розвитку, клінічні прояви та менеджмент різних варіантів Kounis синдрому.

**Висновки.** Kounis синдром є поширеною патологією, що характеризується розвитком порушень коронарного кровообігу на тлі алергічних захворювань. За наявності будь-якої алергічної патології (особливо під час загострення) слід проводити пошук ознак розладів коронарного кровообігу (електрокардіографію, визначення рівня тропонінів та інших серцевих ферментів) з метою вчасної діагностики та лікування Kounis синдрому. Для прогнозування ризику розвитку та рецидиву Kounis синдрому рекомендується вивчати алергологічний профіль пацієнта та кардіологічних факторів ризику вже в дитячому віці (проведення мультикомпонентного Alex-тесту, визначення ліпідного профілю, електрокардіографія після алергопровокації), вивчення геному. Для профілактики виникнення та рецидиву Kounis синдрому пацієнтам з алергологічною патологією слід дотримуватися базової терапії для досягнення контролю над запаленням.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** Kounis синдром, розлади коронарного кровообігу, алергічні реакції.

### Kounis syndrome: terra incognita

**T.G. Berezna, O.B. Synoverska, N.M. Fomenko, Z.V. Vovk, T.V. Shatynska**

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

The most common cause of death in the world is acute disorders of coronary blood circulation, and allergic diseases, which are progressively increasing, are recognized as a «disease of civilization». Kounis syndrome is a pathology characterized by coronary disorders against the background of hypersensitivity caused by various conditions (medications, environmental influences, food, coronary stents, etc.). Vasospastic allergic angina, allergic myocardial infarction, and stent thrombosis with occlusive thrombus infiltrated with eosinophils and/or mast cells are three variants of this syndrome.

In Ukraine, clinical cases of Kounis syndrome have not been described, which is explained by low awareness and, accordingly, insufficient alertness of the medical community.

**Purpose** — to acquaint the medical community with the etiology, pathogenetic mechanisms, features of clinical manifestations and modern diagnostic methods of Kounis syndrome.

The article presents a review of modern literature sources that describe the prevalence, most common causes, mechanisms of development, clinical manifestations, and management of various variants of Kounis syndrome.

**Conclusions.** Kounis syndrome is a common pathology characterized by the development of coronary blood circulation disorders against the background of allergic diseases. In the presence of any allergic pathology (especially during an exacerbation), a search for signs of coronary circulation disorders (electrocardiography, determination of the level of troponins and other cardiac enzymes) should be conducted for the purpose of timely diagnosis and treatment of Kounis syndrome. To predict the risk of development and recurrence of Kounis syndrome, it is recommended to study the allergic profile of the patient and cardiological risk factors already in childhood (conducting the multicomponent Alex test, determining the lipid profile, electrocardiography after allergic provocation), studying the genome. To prevent the occurrence and recurrence of Kounis syndrome, patients with allergic pathology should follow basic therapy to achieve control over inflammation.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** Kounis syndrome, disorders of coronary circulation, allergic reactions.

### Вступ

«Kounis синдром встановлено як коронарний розлад гіперчутливості, спричинений різними станами, ліками, впливом навколишнього середовища, їжею та коронарними стентами. З цим синдромом пов'язані алергічні реакції, реакції гіперчутливості, анафілактичні та анафілактоїдні реакції. Вазоспастична алергіч-

на стенокардія, алергічний інфаркт міокарда та тромбоз стента з оклюзійним тромбом, інфільтрованим еозинофілами та/або тучними клітинами, є трьома варіантами цього синдрому», — таке визначення є авторським формулюванням Nicholas G. Kounis, що описує порушення коронарного кровообігу алергічного походження [8,11]. Nicholas G. Kounis (почесний професор кардіології Університету

Патри, науковий консультант із кардіології Державної лікарні загального профілю Сент-Ендрюс у Патрасі, Греція) уперше пов'язав розвиток серцево-судинної симптоматики з алергічними реакціями і навів результати власних наукових спостережень у «Британському журналі клінічної практики» в 1991 р. [10].

Згадки про серцево-судинні порушення на тлі алергічних, анафілактичних або анафілактоїдних реакцій почали з'являтися в англійській, німецькій та австрійській медичній літературі понад 70 років тому. Зокрема, описувалися випадки сироваткової хвороби, спричиненої правцевим анатоксином, при якій, окрім алергічної симптоматики, з'являлися симптоми «гострого кардиту». Перше повідомлення про гострий інфаркт міокарда, пов'язаний з кропив'янкою, стосувалося 49-річного чоловіка, який отримував 300 000 одиниць пеніциліну на добу [15]. У 2009 р. М. Витекер опублікував перше повідомлення про «алергічний інфаркт міокарда» у дитини [2].

У науково-публіцистичній літературі зазначено, що актор Кристофер Рівз, який грав роль Супермена, помер від гострого інфаркту міокарда внаслідок алергічної реакції на амоксицилін, Майкл Джексон — від гострої коронарної недостатності після вживання повторних доз анестетика пропофолу. Цікавим є опис клінічного випадку пацієнта, госпіталізованого з болем у грудях до відділення невідкладної допомоги через спазм коронарних судин, у якого виявлено гетерозиготну мутацію E148Q [8,9,11]. Усі ці випадки пов'язані з розвитком Kounis синдрому.

**Мета** огляду — ознайомити медичну спільноту з етіологією, патогенетичними механізмами, особливостями клінічних проявів і сучасними методами діагностики Kounis синдрому.

**Епідеміологія.** В Україні клінічні випадки Kounis синдрому не описані. Це можна пояснити низькою обізнаністю та відповідно недостатньою настороженістю медичної спільноти. В єдиному проспективному дослідженні, проведеному у світі [1], виявлено, що з 138 911 пацієнтів, госпіталізованих до відділення невідкладної допомоги лікарні протягом року, 793 особи звернулися зі скаргами на алергію. З них 769 госпіталізовані з кропив'янкою і 24 — з ангіоневротичним набряком. Захворюваність на Kounis синдром становила 19,4 на 100 000 серед усіх госпіталізованих пацієнтів і становила 3,4% серед пацієнтів з алергічною патологією.

Серед 51 випадку Kounis синдрому, зареєстрованого Міжнародним агентством з фармаконагляду (VigiBase™), у період 2010–2014 рр., більшість випадків трапилася в США, а нестероїдні протизапальні препарати були найчастішими тригерами [16].

**Етіологія.** Найчастішими провокативними факторами Kounis синдрому, описаними в літературі, вважаються такі:

- **медикаменти:** *анальгетики* (аспірин, дипірон), *анестетики* (етомідат, ізофлуран, мідазолам, пропофол, реміфентаніл, рокуронію бромід, сукцинілхолін, суксаметоній, триметафан), *антибіотики* (ампіцилін, ампіцилін/сульфактам, амоксицилін, амікацин, цефазолін, цефокситин, церуфоксим, цефрадин, циноксацин, лінкоміцин, пеніцилін, цефоперазон/сульбактам, піперацилін/тазобактам, триметоприм-сульфаметоксазол, сульперазон, ванкоміцин), *антикоагулянти* (гепарин, лепірудин), *протиупухлинні препарати* (5-фторурацил, капецитабін, карбоплатин, денілейкін, інтерферони, паклітаксел, алкалоїди барвінку), *контрастні речовини* (йогексон, локсагат, меглюмін діатризоат, індигогін дісульфонат натрію), *глюкокортикоїди* (бетаметазон, гідрокортизон), *нестероїдні протизапальні засоби* (диклофенак, напроксен), *інгібітори протонної помпи* (лансопразол), *антисептики* (хлоргексидин, повідон йод), *тромболітики* (стрептокіназа, тканинний активатор плазміногену, урокіназа), *інші* (алопуринол, бупропіон, клопідогрель, декстран, еналаприл, есмолол);

- **стани** — сироваткова хвороба, ангіоневротичний набряк, бронхіальна астма, мастоцитоз, анафілаксія, спричинена фізичним навантаженням, харчова алергія, поліноз, ідіопатична анафілаксія, синдром Черджа–Стресса, скомброїдний синдром, анізакідоз, внутрішньокоронарне стентування;

- **харчові продукти** — ківі, консерви (тунець), риба, гриби (*Coprinopsis atramentaria*), желатин, молюски, фрукти, овочі;

- **вплив навколишнього середовища** — косіння трави, укуси перетинчастокрилих, медуз, скорпіона, гадюки, латексний контакт, контакт з отруйним плющем, металами, дія нікотину. Пилок є відомим тригером алергії, і встановлено, що щоденні коливання забруднення повітря пов'язані з підвищенням частоти смертей від серцево-судинних захворювань і Kounis синдрому [8,10,11,13,14].

Таблиця 1

**Кардіотропні ефекти біологічно активних речовин опасистих клітин**

<b>Біогенні аміни</b>	<b>Кардіотропні ефекти</b>
Гістамін	<ul style="list-style-type: none"> <li>• викликає звуження коронарних судин</li> <li>• активує тромбоцити та потенціює агрегаційну відповідь агоністів, наприклад адреналіну, 5-гідрокситриптамину і тромбіну</li> <li>• викликає потовщення інтими, індукує модуляцію клітин запалення</li> <li>• модулює активність нейтрофілів, моноцитів і еозинофілів</li> <li>• викликає продукцію прозапальних цитокінів</li> <li>• активує P-селектин</li> <li>• сенсibiliзує нервові закінчення в коронарних бляшках</li> </ul>
<b>Ферменти</b>	
Триптаза	<ul style="list-style-type: none"> <li>• активує металопротеїнази (інтерстиційна колагеназа, желатиназа та стромелізін), може приводити до руйнування або розриву бляшок</li> <li>• деградує компоненти перицелюлярного матриксу (фібронектин, вітронектин), нейропептиди (вазоактивний інтестинальний пептид — VIP) пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну - CGRP)</li> <li>• негативно впливає на ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ)</li> </ul>
Хімаза	<ul style="list-style-type: none"> <li>• перетворює ангіотензин I в ангіотензин II (рецептори ангіотензину II розташовані в медіальних м'язових клітинах коронарних артерій). ангіотензин II, що утворюється хімазою, може діяти синергічно з гістаміном і посилювати місцевий спазм інфарктної коронарної артерії</li> <li>• хімаза видаляє холестерин з ЛПВЩ</li> <li>• активує матриксні протеїнази (MMP-1, -2, -9) і відіграє важливу роль у фізіологічній деградації фібронектину та тромбіну</li> </ul>
Катепсин Д	<ul style="list-style-type: none"> <li>• є ангіотензин-утворюючою протеазою</li> <li>• деградує як фібронектин, так і кадгерин, необхідні для адгезії ендотеліальних клітин до базальної мембрани та одна до одної</li> </ul>
<b>Фактори росту та продукти арахідонової кислоти</b>	
Лейкотрієни, простаглієлін	<ul style="list-style-type: none"> <li>• є потужними вазоконстрикторами, і їхній біосинтез посилюється в гострій фазі нестабільної стенокардії</li> </ul>
Тромбоксан A2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• є потужним медіатором агрегації тромбоцитів із судинозвужувальними властивостями</li> </ul>
Фактор активації тромбоцитів (PAF) і фактор некрозу пухлин- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAF при ішемії міокарда діє як проадгезивна сигнальна молекула через активацію лейкоцитів і тромбоцитів для вивільнення лейкотрієнів або як прямий вазоконстриктор</li> </ul>

**Механізми розвитку** Kounis синдрому пов'язані з впливом біологічно активних речовин, що виділяють опасисті клітини та, меншою мірою, базофіли, на коронарний кровообіг. Крім коронарних артерій, при Kounis синдромі уражуються церебральні і мезентеріальні артерії (табл. 1) [5,6,11].

**Клінічні прояви** Kounis синдрому об'єднують алергічні та кардіологічні симптоми, є простими в розпізнаванні і можуть бути діагностовані за мінімальної кількості додаткових методів обстеження. Основні клінічні симптоми та ознаки Kounis синдрому завжди пов'язані з субклінічними, клінічними, гострими або хронічними алергічними реакціями, що супроводжуються кардіальною симптоматикою. Різноманітні електрокардіографічні зміни, починаючи від підйому або депресії сегмента ST до блокади серця будь-якого ступеня та серцевих аритмій, що нагадують дигіталісну інтоксикацію, завжди пов'язані із серцевими симптомами та ознаками. Серцево-судинні події, спровоковані алергічною патологією, можуть розвинути як у первинно неушкоджених коронарних суди-

нах, так і у спровокованих запальним процесом, атеросклерозом тощо (табл. 2) [11].

Nicholas G. Kounis виділяє *три варіанти синдрому*:

I варіант: розвиток *коронарного спазму* як прояву ендотеліальної дисфункції або мікросудинної стенокардії. Пацієнти зі здоровими та майже здоровими коронарними артеріями без факторів схильності до ішемічної хвороби серця. Механізм: гостре вивільнення медіаторів запалення спричиняє або *спазм коронарної артерії без підвищення серцевих ферментів і тропонінів*, або спазм коронарної артерії, що прогресує до *гострого інфаркту міокарда з підвищенням серцевих ферментів і тропонінів*.

II варіант: пацієнти з *атероматозною хворобою*. Механізм: викид медіаторів запалення спричиняє або спазм коронарної артерії з *нормальними серцевими ферментами та тропонінами*, або спазм коронарної артерії разом і *ерозією або розривом бляшки, що проявляється як гострий міокардіальний інфаркт*.

III варіант: пацієнти із *тромбозом стента коронарної артерії* (аспіровані зразки тромбу,

Клінічні та лабораторні прояви Kounis синдрому

Клінічні симптоми	Об'єктивні дані	Електрокардіографічні симптоми	Лабораторні ознаки
<ul style="list-style-type: none"> <li>• гострий біль у грудях</li> <li>• дискомфорт у грудях під час ковтання</li> <li>• задишка</li> <li>• непритомність</li> <li>• головний біль</li> <li>• нездужання</li> <li>• нудота</li> <li>• шкірний свербіж</li> <li>• блювання</li> <li>• синкопе</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• брадикардія</li> <li>• тахікардія</li> <li>• холодні кінцівки</li> <li>• пітливість</li> <li>• гіпотензія</li> <li>• блідість</li> <li>• шкірний висип</li> <li>• раптова смерть</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• миготлива аритмія</li> <li>• бігемінальний ритм</li> <li>• блокада серця</li> <li>• вузловий ритм</li> <li>• синусова брадикардія</li> <li>• синусова тахікардія</li> <li>• депресія або підйом сегмента ST</li> <li>• сплюснення та/або інверсія зубця T</li> <li>• подовження комплексу QRS</li> <li>• подовження сегмента QT</li> <li>• шлуночкові ектопії</li> <li>• фібриляція шлуночків</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• коронарографія (спазм, тромбоз)</li> <li>• еозинофілія</li> <li>• підвищення серцевих ферментів, особливо креатинфосфокінази</li> <li>• підвищення тропонінів</li> <li>• кардіомегалія на Rtg грудної клітини</li> <li>• розширені камери серця на ехограмі</li> <li>• еозинофіли та/або тучні клітини при коронарній біопсії</li> <li>• МРТ*: субендокардіальне накопичення гадолінію</li> <li>• SPECT*: виявляє ішемію (особливо за I варіанта)</li> </ul>

Примітки: \*МРТ — магнітно-резонансна томографія, \*SPECT — однофотонна емісійна комп'ютерна томографія з талієм-201 і метилпентадекановою кислотою (ВМІРР)

забарвлені гематоксилін-еозином (за Гімзою), демонструють наявність *еозинофілів і опасистих клітин*); пацієнти з імплантацією стента, які раптово померли (при гістологічному дослідженні коронарної інтими або медіа та/або адвентиції, що прилягає до стента, виявляється інфільтрація еозинофілами та/або опасистими клітинами) [11].

Jing Li та співавтори [7] описують випадок анафілаксії, спричиненої вживанням традиційного китайського відвару під назвою «Ma-Xing shi gan tang», у пацієнта з бронхіальною астмою та atopічним дерматитом і розвитком Kounis синдрому в 56-річного чоловіка без відомих серцевих факторів ризику. Відмічено клініку гострого коронарного синдрому, підтвердженого даними електрокардіографії (ЕКГ) і коронарографії. Пацієнтові діагностовано коронарний вазоспазм, який декілька разів рецидивував. Він отримав нітрогліцерин, дилтіазем, аторвастатин та антитромбоцитарну терапію. Рекомендовано припинення традиційної терапії травами (які були ймовірним сенсibilізатором спазму коронарних судин) і пероральне застосування лоратадину. Стан пацієнта поліпшився [7].

**Принципи лікування** Kounis синдрому. Надання допомоги пацієнтам із гострою коронарною недостатністю, що розвинулася на тлі, як правило, гострого алергічного стану, поєднує призначення, спрямовані на ліквідацію алергічної складової та відновлення коронарного кровотоку. Проте слід пам'ятати, що більшість препаратів для лікування гострих станів в алер-

гології (адреналін, антигістамінні препарати) можуть погіршити перфузію міокарда. Тому на сьогодні ведення такої комбінованої патології потребує персоніфікованого підходу, прискіпливого моніторингу життєво важливих функцій, вибору форми препарату та пошуків сучасніших методів лікування.

**Менеджмент I варіанту** Kounis синдрому спрямований на лікування алергічної реакції:

- довенне введення кортикостероїдів, H<sub>1</sub> і H<sub>2</sub>-гістаміноблокаторів.

**Н.В.** Болюсне введення антигістамінних препаратів може спровокувати гіпотензію та погіршити коронарний кровотік, тому ці препарати слід вводити повільно.

- застосування вазодилаторів (*блокатори кальцієвих каналів і нітрати*) може усунути вазоспазм, спричинений гіперчутливістю.

**Н.В.** Блокатори кальцієвих каналів можуть спричинити незначний шкірний висип та, рідко, ангіоневротичний набряк.

- довенне або сублінгвальне введення нітрогліцерину, якщо артеріальний тиск задовільний.

**Н.В.** Нітрогліцерин може викликати гіпотензію і тахікардію; рідко (при трансдермальному застосуванні нітрогліцерину) може виникати кропив'янка та контактний дерматит [8,10,11].

**Менеджмент II варіанта** Kounis синдрому слід розпочинати з *протоколу гострої коронарної події разом із кортикостероїдами та антигістамінними препаратами*:

- судинорозширювальні засоби (*нітрати та блокатори кальцію*);

- *епінефрин є препаратом вибору і може врятувати життя при анафілаксії, але при Kounis синдромі може посилити спазм коронарних судин та ішемію міокарда. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця в анамнезі, які отримують б-блокатори, при анафілаксії адреналін може бути не ефективним. У цьому разі під час лікування гострого коронарного синдрому препаратом вибору є глюкагон (1–5 мг, довенно протягом 5 хв з подальшою інфузією 5–15 мкг/хв). Альфа-агоніст метоксамін можна розглянути в пацієнтів, які не реагують на адреналін.*

**Н.В.** Застосування б-адреноблокаторів може призвести до посилення коронарного спазму через відсутність селективності і впливу на а-адренорецептори.

- *опіати (морфін, кодеїн і меперидин), призначені для полегшення гострого болю в грудній клітці, слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам із Kounis синдромом, оскільки вони можуть спричинити масивну дегрануляцію опасистих клітин і посилити алергічну реакцію;*
- *ацетамінофен (парацетамол), особливо його довенне введення не рекомендується, оскільки може спричинити виражену гіпотензію через зниження серцевого викиду. Фентаніл та його похідні виявляють незначну активацію опасистих клітин і є кращими [8,10,11].*

**Менеджмент III варіанту Kounis синдрому** ведеться за протоколом гострого інфаркту міокарда разом із негайною аспірацією інтрастенного тромбу з наступним гістологічним дослідженням аспірованого матеріалу та фарбуванням для верифікації еозинофілів і опасистих клітин (гематоксилін-еозином за Гімзою). У пацієнтів, у яких розвинулись алергічні симптоми після імплантації стента, застосування антигістамінних препаратів разом із кортикостероїдами та стабілізаторами опасистих клітин може полегшити симптоми. Якщо симптоми не зникають, необхідно встановити причину за допомогою патч-тестування та/або шкірних проб, а також застосувати заходи десенсибілізації. Якщо ці заходи не дадуть результату, видалення стента буде неминучим [8,10,11].

Після усунення гострої коронарної події необхідне повне кардіологічне обстеження, у тому числі ЕКГ у 12 відведеннях, ехокардіограма та модифікація серцевого фактора ризику. Не-

обхідно провести алергологічне обстеження, щоб виявити алергію на харчові продукти, укуси комах, ліки та вплив інших факторів навколишнього середовища [8,10,11].

**Профілактика** Kounis синдрому передбачає ряд заходів:

1. Оптимальний підбір базової протиалергічної терапії.
2. Алерген-специфічна імунотерапія, яка використовується для лікування IgE-опосередкованих алергічних захворювань, пов'язана з меншим ризиком гострого інфаркту міокарда та аутоімунних захворювань [12].
3. Розробка алергопрогнозу для пацієнта, що може розміщуватись в його особистих девайсах.
4. Контроль бронхіальної астми (інгаляційні кортикостероїди здатні знижувати ризик інфаркту міокарда в пацієнтів, які страждають на астму, особливо в тих, хто має тяжкий перебіг захворювання) [17].
5. Розробка засобів самоконтролю (в особистих девайсах, доступність до дозоконтрольованих доставкових пристроїв тощо) та ефективного лікарського моніторингу [3,4,17].

## Висновки

Kounis синдром є поширеною патологією, що характеризується розвитком порушень коронарного кровообігу на тлі алергічних захворювань.

В Україні клінічні випадки Kounis синдрому не описані. Це можна пояснити низькою обізнаністю та відповідно недостатньою настороженістю медичної спільноти.

За наявності будь-якої алергічної патології (особливо під час загострення) слід проводити пошук ознак розладів коронарного кровообігу (ЕКГ, визначення рівня тропонінів та інших серцевих ферментів) для вчасної діагностики та лікування Kounis синдрому.

Для прогнозування ризику розвитку Kounis синдрому доцільніше було б вивчати алергологічний профіль пацієнта та кардіологічних факторів ризику вже в дитячому віці (проведення мультикомпонентного Alex-тесту, визначення ліпідного профілю, ЕКГ після алергопровокації), вивчення геному.

Для профілактики Kounis синдрому пацієнтам з алергологічною патологією слід дотримуватися базової терапії для досягнення контролю над запаленням.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Akoz A, Tanboga HI, Emet M, Bayramoglu A, Kizrak Y, Kantarci M et al. (2013). A prospective study of Kounis syndrome: clinical experience and cardiac magnetic resonance imaging findings for 21 patients. *Acta Med Mediterraea*. 9: 811–816.
2. Biteker M, Duran NE, Biteker FS, Civan HA, Kaya H, Gökdeniz T et al. (2010). Allergic myocardial infarction in childhood: Kounis syndrome. *Eur J Pediatr*. 169: 27–29.
3. FDA. (2003). Guidance for Industry. Integration of Dose-Counting. Mechanisms into MDI Drug Products. URL: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
4. GINA (2022). GINA implementation guide. URL: <https://ginasthma.org/gina-implementation-guide/>.
5. González-de-Olano D, Alvarez-Twose I, Matito A, Sánchez-Muñoz L, Kounis NG, Escribano L. (2011). Mast cell activation disorders presenting with cerebral vasospasm-related symptoms: a «Kounis-like» syndrome? *Int J Cardiol*. 150 (2): 210–211.
6. Goto M, Matsuzaki M, Fuchinoue A, Urabe N, Kawagoe N, Takemoto I et al. (2012). Chronic atherosclerotic mesenteric ischemia that started to develop symptoms just after anaphylaxis. *Case Rep Gastroenterol*. 6: 300–308.
7. Jing Li, Jingang Zheng, Yifeng Zhou, Xiaofei Liu, Wenhua Peng. (2018). Acute coronary syndrome secondary to allergic coronary vasospasm (Kounis Syndrome): a case series, follow-up and literature review. *BMC Cardiovascular Disorders*. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0781-9>.
8. Kounis NG, Koniari I, Soufras GD, Patsouras N, Hahalis G. (2017). Kounis syndrome: A review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome: Mastocytosis and post-mortem diagnosis. *International Journal of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.144>.
9. Kounis NG, Koniari I, Velissaris D, Tzani G, Hahalis G. (2019). Kounis Syndrome – not a Single-organ Arterial Disorder but a Multisystem and Multidisciplinary Disease. *Balkan Med J*. 11; 36 (4): 212–221.
10. Kounis NG, Zavras GM. (1991). Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pract*. 45 (2): 121–128.
11. Kounis NG. (2016). Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Journal Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 54 (10): 1545–1559.
12. Linneberg A, Jacobsen RK, Jespersen L, Abildstrøm SZ. (2012). Association of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with incidence of autoimmune disease, ischemic heart disease, and mortality. *J Allergy Clin Immunol*. 129 (2): 413–419.
13. Nicholas G Kounis, Virginia Mplani, Ioanna Koniari Kounis. (2022). Bee sting-induced central retinal artery occlusion: A new manifestation of Kounis syndrome? [https://doi.org/10.4103/ojo.ojo\\_264\\_21](https://doi.org/10.4103/ojo.ojo_264_21).
14. Pejic AV, Milosavljevic MN, Jankovic S, Davidovic G, Folic MM, Folic ND. (2023). Kounis Syndrome Associated With the Use of Diclofenac. *Tex Heart Inst J*. 50: 1. <https://doi.org/10.14503/THIJ-21-7802>.
15. Pfister ChW, Pllice SG. (1950). Acute myocardial infarction during a prolonged allergic reaction to penicillin. *American Heart Journal*. 40 (6): 945–947.
16. Renda F, Landoni G, Trotta F, Piras D, Finco G, Felicetti P et al. (2016). Kounis Syndrome: an analysis of spontaneous reports from international pharmacovigilance database. *Int J Cardiol*. 203: 217–220.
17. Suissa S, Assimes T, Brassard P, Ernst P. (2003). Inhaled corticosteroid use in asthma and the prevention of myocardial infarction. *Am J Med*. 115 (5): 377–381.

**Відомості про авторів:**

**Березна Тамара Григорівна** — к. мед. н., доц. каф. дитячих хвороб ПО ННІ ПО Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2. <https://orcid.org/0000-0002-2252-7175>.

**Синоверська Ольга Богданівна** — д. мед. н., проф., зав. каф. дитячих хвороб ПО ННІ ПО Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2. <https://orcid.org/0000-0003-1072-3782>.

**Фоменко Надія Миколаївна** — к. мед. н., доц. каф. дитячих хвороб ПО ННІ ПО Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2. <https://orcid.org/0000-0002-2252-7175>.

**Вовк Зоряна Василівна** — к. мед. н., доц. каф. дитячих хвороб ПО ННІ ПО Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2. <https://orcid.org/0000-0001-8342-2572>.

**Шатинська Тетяна Василівна** — к. мед. н., асистентка каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2. <https://orcid.org/0009-0002-9932-0145>.

Стаття надійшла до редакції 07.02.2023 р., прийнята до друку 11.04.2023 р.

УДК 612.394.2

**V.I. Bobrova<sup>1</sup>, L.P. Kot<sup>2</sup>, L.A. Luhova<sup>2</sup>**

## Дитина-малоїжка на прийомі в педіатра

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>2</sup>КНП «Дитяча клінічна лікарня № 7 Печерського району», м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 3(131): 93-96. doi 10.15574/SP.2023.131.93

**For citation:** Bobrova VI, Kot LP, Luhova LA. (2023). Picky eating children at pediatrician's appointment. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(131): 93-96. doi 10.15574/SP.2023.131.93.

Наведено сучасний підхід до діагностики та корекції порушень харчової поведінки, що найчастіше зустрічаються в дітей дошкільного віку. **Мета** — розглянути алгоритм дії педіатра при зверненні батьків зі скаргами на труднощі в харчуванні дитини дошкільного віку; визначити основні напрями для запобігання розвитку негативних наслідків для здоров'я дитини.

Проаналізовано основні причини виникнення порушень харчової поведінки. Основними факторами, які впливають на формування харчової поведінки в дітей, є харчування вагітної жінки, вплив генетичних факторів та вигодовування дітей у ранньому дитинстві. Неповноцінне харчування та порушення апетиту серед дітей дошкільного віку за відсутності своєчасного виявлення та адекватної корекції призводить до негативних наслідків для здоров'я та розвитку дітей у зв'язку з хронічним дефіцитом нутрієнтів. Алгоритм дії педіатра при зверненні батьків зі скаргами на труднощі в харчуванні дитини дошкільного віку передбачає оцінювання фізичного розвитку дитини, виключення в пацієнта патології внутрішніх органів, центральної нервової системи або нервово-психічних розладів. Харчовий анамнез повинен включати інформацію про харчування дитини з моменту народження: вид і режим вигодовування, вік введення прикорму, харчову переносимість і наявність незвичайної харчової поведінки на теперішній час.

**Висновки.** При зверненні батьків до педіатра зі скаргами на труднощі в харчуванні дитини дошкільного віку необхідно спокійно і ґрунтовно проаналізувати поведінку дитини, її загальний фізичний стан та харчові звички, а також, виходячи з цього, визначити можливі причини, з яких у дитини немає апетиту. Від цього залежить, що потрібно робити з «голодуючим», і чи потрібно робити взагалі. Основними правилами, які допоможуть сформувати здорову харчову поведінку в дітей, є формування здорових харчових звичок та розвиток навичок здорового способу життя в сім'ї дитини, повноцінний різноманітний раціон, режим харчування, регулярні фізичні вправи та прогулянки на свіжому повітрі. Лікування має бути комплексним і спрямованим насамперед на психологічний бік проблеми з одночасною корекцією харчування за потреби.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, харчування, порушення харчової поведінки, дефіцит нутрієнтів.

### Picky eating children at pediatrician's appointment

**V.I. Bobrova<sup>1</sup>, L.P. Kot<sup>2</sup>, L.A. Luhova<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>Children's Clinical Hospital No. 7 of Pechersk district, Kyiv, Ukraine

The review article provides data from modern approaches to diagnosis and correction of behavioral eating disorders, that tend to occur in preschool children.

**Purpose** — to consider the algorithm of pediatrician's actions in the case of preschool children eating difficulties; to point out the main ways to prevent from development of child's health negative consequences.

Basic principles of eating behaviour disturbances were analyzed. The main factors, that affect the establishment of child eating behaviour are pregnant woman nutrition, influence of genetic factors and breastfeeding in early childhood. Malnutrition and loss of appetite among the preschool children with a lack of timely detection and due correction lead to negative consequences for children's health and development, associated with chronic nutrient deficiency. Pediatrician algorithm of actions to manage preschool children eating difficulties includes the estimation of physical development, excluding of internal organs pathology, central nervous system and neuropsychiatric disease. Nutritional anamnesis should comprise information about child's nutrition from the moment of birth: composition and method of feeding, age of complementary food introduction, food tolerance and manifestation of unusual eating behaviour at this time.

**Conclusions.** When parents visit a pediatrician with complaints about difficulties in feeding a preschool child, it is necessary to calmly and thoroughly analyze the child's behaviour, general physical condition and eating habits, and, based on this, determine the possible reasons why the child has no appetite. This will determine what to do with the «starving» child, and whether it is need to do anything at all. The main rules that will help to form healthy eating behaviour in children are the formation of healthy eating habits and the development of healthy lifestyle skills in the child's family, a full and varied diet, nutrition, regular exercise and outdoor walks. Treatment should be comprehensive and focus primarily on the psychological side of the problem, with nutritional correction as needed.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** children, diet, behavioral eating disorders, nutrient deficiency.

«Моя дитина нічого не їсть» — найчастіша скарга батьків дитини дошкільного віку на прийомі в лікаря-педіатра. Завдання педіатра — визначити причину порушення харчової поведінки та провести корекцію.

Проблема харчової поведінки дітей активно вивчається в останнє десятиліття та залишається актуальною проблемою педіатрії [1,2,21]. За даними опитувальника дитячого харчування (Child Feeding Questionnaire), понад 50% батьків здорових дітей дошкільного віку вважають, що їхня дитина погано їсть, і близько 90% бать-

ків зазнають труднощів із годуванням дитини [3,6,10]. За даними Європейського дослідження за 2018 рік, середня поширеність вибіркості в харчуванні серед дітей дошкільного віку становить 43,4%, і відмічається зростання цього показника від 32,2% у віці 1 року до 69,2% у віці 5 років [8].

Хронічний дефіцит необхідних макро- і мікронутрієнтів у дітей дошкільного віку з вибіркостю харчування за відсутності своєчасного виявлення та адекватної корекції призводить до відставання у фізичному розвитку, зни-

ження когнітивних функцій, розвитку нервової анорексії в підлітковому віці [3,12,14].

**Мета** роботи — розглянути алгоритм дії педіатра при зверненні батьків зі скаргами на труднощі в харчуванні дитини дошкільного віку; визначити основні напрями для запобігання розвитку негативних наслідків для здоров'я дитини.

Недостатнє споживання їжі дитиною викликає почуття тривоги і страху в батьків, які часто намагаються її нагодувати насильно [5,22]. Водночас у багатьох випадках неповноцінне харчування і фактори, які впливають на формування харчової поведінки в дітей дошкільного віку, залишаються поза увагою педіатрів і батьків. Труднощі з формуванням харчової поведінки здорової дитини не залежать від статі, етнічної приналежності та рівня доходу сім'ї [11,20]. За даними літератури, основними факторами, які впливають на формування харчової поведінки в дітей, є харчування вагітної жінки [7,20]. Дозрівання нюхових і смакових рецепторів починається на 12-му тижні гестації, а перше знайомство із запахами та смаками відбувається внутрішньоутробно через амніотичну рідину. Саме тому важливим є раціональне, різноманітне харчування вагітної в установленні харчових переваг дитини.

У дослідженні A.J. Mascola (2010 р.) зі співавторами вивчено вплив генетичних факторів і вигодовування дітей у ранньому дитинстві на формування харчової поведінки [13]. Наявність вибірковості в їжі у батьків підвищує ризик виникнення цієї проблеми в дитини. Показано, що серед дітей, батьки яких мають вибірковий апетит, частота вибірковості в їжі становить 36,5%. На думку авторів, вроджені харчові уподобання дітей та розвиток їхнього смакового сприйняття утворюють бар'єр до прийняття деяких видів їжі.

Відповідно до міжнародної класифікації хвороб, серед порушень харчової поведінки виділяють: труднощі харчової поведінки (R63.3) і розлади харчової поведінки (F98.2). Труднощі харчової поведінки — це спектр станів, при яких порушення харчової поведінки дитини дошкільного віку не супроводжуються нервово-психічними і фізичними розладами. У більшості випадків труднощі при годуванні дитини дошкільного віку є нормою, носять легкий транзиторний характер і зникають у міру дорослішання, без наслідків для здоров'я і розвитку дитини. Розлади харчової поведінки в дитини можна діагностувати, якщо в неї відзначається зниження або відсутність збільшен-

ня маси тіла протягом мінімум 1–3 місяців, є нервово-психічні порушення і немає патології внутрішніх органів [16,21].

Алгоритм дії педіатра при зверненні батьків зі скаргами на труднощі в харчуванні дитини дошкільного віку передбачає декілька кроків [11,13,16]. Першим кроком є виключення в пацієнта патології внутрішніх органів, центральної нервової системи або нервово-психічних розладів. За наявності таких насторожувальних симптомів, як затримка нервово-фізичного розвитку, дисфагія, одиофагія, блювання, діарея, біль у животі, страх вживання їжі, ентеральне харчування в анамнезі, дитина потребує негайного скерування на додаткове обстеження чи спеціалізоване лікування. Під час збору анамнезу необхідно з'ясувати відомості про темпи фізичного та психомоторного розвитку, наявність хронічних захворювань і функціональних розладів, а також про перенесені захворювання. Харчовий анамнез повинен включати інформацію про харчування дитини від народження: вид і режим вигодовування, вік введення прикорму, харчову переносимість, режим і наявність незвичайної харчової поведінки на тепер. Клінічний огляд слід починати з антропометричних вимірювань, фізикального обстеження дитини. Обов'язковим є оцінювання поведінки дитини під час вживання їжі, стилю годування батьків, ступеня виразності вибірковості в харчуванні, наскільки обмежений раціон дитини.

Відсутність насторожувальних симптомів свідчить про наявність легких транзиторних порушень харчової поведінки, і такі діти потребують «харчового страхування» та консультації психолога з подальшою зміною стереотипів поведінки батьків і дитини [17,18]. У лабораторних дослідженнях діти з нормальним рівнем фізичного і психомоторного розвитку, відсутністю клінічних симптомів захворювань, ознак дефіциту макро- і мікронутрієнтів не потребують.

Другим кроком є визначення провідного відхилення в харчовій поведінці дитини: знижений апетит, дитина-малоїжка або дитяча анорексія.

До категорії пацієнтів зі зниженим апетитом належать діти з нормальними показниками фізичного і нервово-психічного розвитку [1,3]. У таких дітей обсяг споживаної їжі відповідає їхнім потребам для нормального зростання та розвитку, але не відповідає очікуванням батьків. У зв'язку з цим батьки таких дітей вдають-

ся до примусового годування суворо за розкладом незалежно від наявності відчуття голоду в дитини. Такі діти не потребують нутритивної підтримки. Батькам слід пояснити закономірності зростання дитини та основні принципи годування дітей дошкільного віку. За надмірної тривожності батьків рекомендується консультація клінічного психолога.

При «дитячій анорексії» в дітей знижений апетит, дитина не виявляє відчуття голоду, інтересу до їжі та процесу вживання їжі, але при цьому активно цікавиться навколишнім середовищем, відмовляється вживати адекватну кількість їжі протягом мінімум місяця [9,12]. Порушення харчового статусу та дефіцит нутрієнтів призводить до уповільнення росту і/або дефіциту маси тіла без будь-якої патології органів і центральної нервової системи. Занепокоєння батьків фізичним розвитком дитини та примусове годування ще більше посилюють труднощі під час годування. Пацієнти з дитячою анорексією потребують допомоги дитячого психотерапевта та/або клінічного психолога для усунення конфліктної ситуації в сім'ї, а також дієтолога для корекції нутритивного статусу. У рекомендаціях щодо харчування слід звернути увагу на режим харчування, зокрема, вживання їжі не більше як 4 рази на добу, між прийомами їжі пропонується пити лише воду, тривалість вживання їжі не може перевищувати 20–30 хвилин. За наявності дефіциту маси тіла необхідно призначати спеціалізовані продукти для нутритивної підтримки з метою збагачення раціону основними макро- і мікронутрієнтами та вітамінно-мінеральними комплексами. При цьому спеціалізовані продукти не повинні замінювати їжу, а доповнювати її.

Дитина-малоїжка — це дитина з вибіркоvim апетитом, прискіплива і непосидюча, яка вживає менше 65% від рекомендованої норми продуктів, тобто 4 із 6 основних груп: м'ясо, вживаючи рибу та яйця, овочі, фрукти, молочні продукти, каші, бобові [13,19].

*Критерії залучення* дитини до групи «малоїжка»: вживає одноманітну їжу, обмежену кількість продуктів, не бажає куштувати нові продукти, відмовляється вживати їжу певної консистенції, запаху, зовнішнього вигляду, відмовляється від овочів та фруктів, надає перевагу солодкій або жирній їжі. Дитина-малоїжка має порушення харчової поведінки: виявляє сильні симпатії та антипатії до їжі, повільно їсть, тривало утримує їжу в роті. Критерії вилучен-

ня дитини з групи «малоїжка»: втрата ваги, затримка нервово-психічного розвитку, задишка або біль при ковтанні, періодичне блювання, рідкі випорожнення з кров'ю.

*Рекомендації батькам дитини-«малоїжки»:*

- пропонувати нову їжу в мінімальній кількості і багаторазово (10–15 разів);
- якщо в разі пропонування нової страви дитина виявляє рефлекс блювання, то цей продукт потрібно вилучити з раціону;
- у перервах між вживанням їжі пропонувати лише воду;
- тривалість вживання їжі не може перевищувати 20–30 хв;
- рекомендувати спільні з батьками вживання їжі і суворо встановлювати рамки поведінки дитини за столом;
- залучати дитину до процесу приготування їжі;
- надавати стравам привабливий та «апетитний» вигляд;
- використовувати смакове розмаїття — багатокомпонентні каші, різноманітні овочі, фрукти;
- не заохочувати дитину ласощами;
- пропонувати кількість пропонованої їжі відповідно до віку та апетиту дитини;
- забороняти під час вживання їжі фактори, які відвертають увагу: книжки, відео, гаджети.

Якщо раціон дитини недостатньо збалансований, слід додавати вітамінно-мінеральні комплекси. Спеціалізовані продукти необхідно вводити до раціону в разі виявлення змін нутритивного статусу дитини. При вираженому занепокоєнні батьків про неповноцінне харчування дитини можна застосовувати ізокалорійні суміші, що містять повноцінний білок і мікронутрієнти, на додаток до щоденного раціону як «харчове страхування». Це дасть змогу знизити рівень тривожності батьків і зберегти нормальні показники харчового статусу. Найчастіше потрібна допомога клінічного психолога. Рекомендації щодо годування слід сфокусувати на нейтральній психологічній обстановці під час годування та постійному введенні нових страв.

Отже, проблема харчової поведінки серед дітей дошкільного віку є актуальною у зв'язку з високим ризиком порушення фізичного та психічного розвитку дитини. Для її вирішення необхідна спільна робота педіатрів, гастроентерологів, нутриціологів, клінічних психологів і батьків. Батьки мають запам'ятати, чого робити не варто. У жодному разі не потрібно змушувати

дитину їсти! Умовляння, погрози, нескінченні спроби «запахати в дитини хоч щось» для апетиту дітям жодним чином не зможуть допомогти, а ось спровокувати в маленькій дитини страх, тривогу та інші психологічні проблеми цілком можуть. Не слід також годувати малюка одними солодощами, якщо він погоджується їсти тільки їх — проблему нестачі корисних поживних речовин це не вирішить. Багато мам під керівництвом педіатрів намагаються давати дитині для апетиту панкреатичні ферменти, гормональні препарати анаболічної дії, рослинні гіркоти і препарати шлункового соку, але варто пам'ятати, що ці препарати підвищують апетит, але не впливають на причину його відсутності.

### Висновки

При зверненні батьків до педіатра зі скаргами на труднощі в харчуванні дитини

дошкільного віку необхідно спокійно і ґрунтовно проаналізувати поведінку дитини, її загальний фізичний стан та харчові звички і, виходячи з цього, визначити можливі причини, з яких у дитини немає апетиту. Від цього залежить, що потрібно робити з «голодуючим», і чи потрібно робити взагалі. Основними правилами, які допоможуть сформулювати здорову харчову поведінку в дітей, є виховання здорових харчових звичок і розвиток навичок здорового способу життя в сім'ї дитини, повноцінний різноманітний раціон, режим харчування, регулярні фізичні вправи та прогулянки на свіжому повітрі. Лікування має бути комплексним і спрямованим насамперед на психологічний бік проблеми з одночасною корекцією харчування за потреби.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Benjasuwantep B, Chaithirayanon S, Eiamudomkan M. (2013). Feeding problems in healthy young children: prevalence, related factors and feeding practices. *Pediatr Rep.* 5 (2): 38–42. doi: 10.4081/pr.2013.e10.
- Cano SC, Tiemeier H, Van Hoeken D et al. (2015). Trajectories of picky eating during childhood: A general population study. *Int J Eat Disord.* 48 (6): 570–579. doi: 10.1002/eat.22384.
- Couturier J, Isserlin L, Norris M, Spettigue W, Brouwers M et al. (2020). Canadian practice guidelines for the treatment of children and adolescents with eating disorders. *J Eat Disord.* 8: 4. doi: 10.1186/s40337-020-0277-8.
- Goh DYT, Jacob A. (2012). Perception of picky eating among children in Singapore and its impact on caregivers: a questionnaire survey. *Asia Pacific Family Med.* 11 (1): 5.
- Hafstad GS, Abebe DS, Torgersen L, von Soest T. (2013). Picky eating in preschool children: The predictive role of the child's temperament and mother's negative affectivity. *Eat Behav.* 14 (3): 274–277.
- Kerzner B, Milano K, MacLean WC et al. (2015). A practical approach to classifying and managing feeding difficulties. *Pediatr.* 135 (2): 344–353. doi: 10.1542/peds.2014-1630.
- Koletzko B, Godfrey KM, Poston L, Szajewska H, van Goudoever JB et al. (2019). Nutrition During Pregnancy, Lactation and Early Childhood and its Implications for Maternal and Long-Term Child Health: The Early Nutrition Project Recommendations. *Ann Nutr Metab.* 74: 93–106. doi: 10.1159/000496471.
- Kumar KP, Srikrishna S, Pavan I et al. (2018). Prevalence of picky eating behavior and its impact on growth in preschool children. *International Journal of Contemporary Pediatrics.* 5 (3): 714–719.
- Leal LO, Salto RR, Cardona LT et al. (2012). Dietary Habits and Nutrient Intakes of a Cohort of Healthy Children in Spain. *Open Nutr J.* 6: 123–130.
- Leal LO, Salto RRP, Cardona LT et al. (2012). Dietary Habits and Nutrient Intakes of a Cohort of Healthy Children in Spain. *The Open Nutrition Journal.* 6: 123–130.
- Levy Y, Levy A, Zangen T et al. (2009). Diagnostic Clues for Identification of Nonorganic vs Organic Causes of Food Refusal and Poor Feeding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 48 (3): 355–362. doi: 10.1097/mpg.0b013e31818b1936.
- Lock J et al. (2010). Randomized clinical trial comparing family-based treatment with adolescent-focused individual therapy for adolescents with anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry.* 67 (10): 1025–1032.
- Mascola AJ, Bryson SW, Agras WS. (2010). Picky eating during childhood: a longitudinal study to age 11 years. *Eat Behav.* 11 (4): 253–257. doi: 10.1016/j.eatbeh.2010.05.006.
- Norris ML, Spettigue WJ, Katzman DK. (2016). Update on eating disorders: current perspectives on avoidant/restrictive food intake disorder in children and youth. *Neuropsychiatr Dis Treatm.* 12: 213–218. doi: 10.2147/NDT.S82538.
- Oliveira A, Jones L, de Lauzon-Guillain B et al. (2015). Early problematic eating behaviors are associated with lower fruit and vegetable intake and less dietary variety at 4–5 years of age. A prospective analysis of three European birth cohorts. *Br J Nutr.* 114 (5): 763–771. doi: 10.1017/S0007114515002287.
- Rybak A. (2015). Organic and Nonorganic Feeding Disorders. *Ann. Nutr. Metab.* 66 (5): 16–22. doi: 10.1159/000381373.
- Samuel TM, Musa-Veloso K, Ho M et al. (2018). A Narrative Review of Childhood Picky Eating and Its Relationship to Food Intakes, Nutritional Status, and Growth. *Nutrients.* 10: 1992. doi: 10.3390/nu10121992.
- Smith A, Herle M, Fildes A, Cooke L, Steinsbekk S, Llewellyn CH. (2016). Food fussiness and food neophobia share a common etiology in early childhood. *J Child Psychol Psychiatry.* 58 (2): 189–196.
- Taylor CM, Wernimont SM, Northstone K, Emmett PM. (2015). Picky/fussy eating in children: Review of definitions, assessment, prevalence and dietary intakes. *Appetite.* 95: 349–359.
- Webber L, Cooke L, Hill C, Wardle J. (2010). Associations between children's appetitive traits and maternal feeding practices. *J Am Diet Assoc.* 110: 1718–1722.
- World health organization. (2018). Infant and young child feeding. URL: <https://data.unicef.org/topic/nutrition/infant-and-young-child-feeding/>.
- Wright CM, Parkinson KN, Shipton D, Drewett RF. (2007). How do toddler eating problems relate to their eating behavior, food preferences, and growth? *Pediatrics.* 120: 1069–1075.

### Відомості про авторів:

**Боброва Віра Іванівна** — д. мед. н., професор кафедри педіатрії № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13.

<https://orcid.org/0000-00028682-5091>.

**Кот Людмила Петрівна** — зав. педіатричного відділення КНП «Дитяча клінічна лікарня № 7» Печерського району.

Адреса: м. Київ, вул. Професора Підвисоцького, 4Б.

**Лугова Людмила Андріївна** — лікар-педіатр педіатричного відділення КНП «Дитяча клінічна лікарня № 7» Печерського району.

Адреса: м. Київ, вул. Професора Підвисоцького, 4Б.

Стаття надійшла до редакції 14.01.2023 р., прийнята до друку 11.04.2023 р.

УДК 546.47:616.98-053.2

**V.V. Печугіна, О.В. Усачова**

## Сучасні уявлення про значущість забезпечення цинком при інфекційній патології в дітей

Запорізький державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 3(131): 97-103. doi 10.15574/SP.2023.131.97

**For citation:** Pechugina VV, Usachova OV. (2023). Modern ideas about the importance of providing zinc in infectious diseases in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(131): 97-103. doi 10.15574/SP.2023.131.97.

Цинк (Zn) є важливим мікроелементом, що має вирішальне значення для зростання, розвитку та підтримки імунної функції. Zn є незамінним мікроелементом для людини, який входить до складу понад 20 металоферментів, у тому числі ДНК- та РНК-полімерази, фосфатази, вугільної ангідрази та деяких інших. Цикл розвитку клітини потребує цього мікроелемента. Проникність клітинних мембран також пов'язана з Zn. Він має антиоксидантні властивості та затримує апоптоз периферичних клітин. Від забезпеченості організму Zn залежить становлення імунітету, і за його дефіциту відмічається атрофія тиміко-лімфатичної системи. Zn входить до складу інсуліну, прискорює регенерацію слизового шару кишечника, підвищує активність ферментів щіткової облямівки ентероцитів, збільшує рівень секреторних антитіл та напруженість клітинного імунітету. Забезпеченість цим елементом не може не впливати на перебіг різної інфекційної патології.

**Мета** — на основі аналізу сучасних літературних даних показати значущість забезпечення Zn при інфекційній патології в дітей.

Проведено огляд літератури, присвяченої патогенетичній ролі Zn у діагностиці, патогенезі та лікуванні інфекційних захворювань, за допомогою пошуку даних наукової літератури у базах «Science», «Medline» та «PubMed», опублікованих із січня 2017 року по червень 2021 року.

Аналіз сучасних літературних джерел показав, що Zn є важливим мікронутрієнтом, який бере участь у регуляції вроджених та адаптивних імунних реакцій. Zn необхідний для забезпечення бар'єрної функції мембран. Він бере участь у модуляції прозапальної відповіді. Гомеостаз Zn необхідний для багатьох аспектів імунної системи, у тому числі кровотворення, дозрівання та диференціювання клітин, розвиток клітинного циклу та правильне функціонування імунних клітин. Отже, дефіцит Zn призводить до клітинних опосередкованих імунних дисфункцій. Такі дисфункції призводять до погіршення реакції організму на бактеріальну інфекцію. Відомо, що Zn модулює противірусний імунітет. За рахунок Zn активізується вироблення інтерферону- $\alpha$  та підвищується його противірусна активність. Дослідження свідчать, що під час інфекційного процесу знижується концентрація Zn в плазмі крові. Такі зміни, з одного боку, забезпечують потреби факторів імунного захисту, а з іншого — зменшують доступність мікроелемента для патогенів.

**Висновки.** Zn є одним із важливих мікроелементів, що відіграє провідну роль у підтримці гомеостазу, та невід'ємним компонентом патогенезу різних патологічних станів інфекційного походження. Найбільш вивченою є недостатність Zn при інфекційних діареях у дітей, проте дослідження проведено в країнах, що розвиваються з обмеженими ресурсами. Не знайдено жодних робіт, у яких вивчається поширеність недостатності Zn в Україні.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вірусна інфекція, бактеріальна інфекція, клініка, фактори ризику, мікронутрієнт, цинк.

### Modern ideas about the importance of providing zinc in infectious diseases in children

**V.V. Pechugina, O.V. Usachova**

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Zinc (Zn) is an essential trace element that is critical for growth, development and maintenance of immune function. Zn is an indispensable trace element for humans, which is part of more than 20 metalloenzymes, including DNA and RNA polymerase, phosphatase, carbonic anhydrase and some others. The cycle of cell development requires this trace element. The permeability of cell membranes is also related to Zn. It has antioxidant properties and delays the apoptosis of peripheral cells. The formation of immunity depends on the body's supply of Zn, and its deficiency causes atrophy of the thymic-lymphatic system. Zn is part of insulin, accelerates the regeneration of the mucous layer of the intestines, increases the activity of enzymes of the brush border of enterocytes, increases the level of secretory antibodies and the intensity of cellular immunity. The provision of this element cannot but affect the course of various infectious pathologies.

**Purpose** — by analyzing modern literature data, to find out the importance of Zn provision in infectious pathologies in children.

It is analyzed a review of the literature on the pathogenetic role of Zn in the diagnosis, pathogenesis and treatment of infectious diseases, based on a search for articles in the Science, Medline and PubMed databases published from January 2017 to June 2021.

An analysis of current literature has shown that Zn is an important micronutrient involved in the regulation of innate and adaptive immune responses. Zn is necessary to ensure the barrier function of membranes. It is involved in the modulation of the pro-inflammatory response. Zn homeostasis is essential for many aspects of the immune system, including hematopoiesis, cell maturation and differentiation, cell cycle progression, and proper immune cell function. Consequently, Zn deficiency leads to cell-mediated immune dysfunctions. Such dysfunctions lead to deterioration of the body's response to bacterial infection. Zn is known to modulate antiviral immunity. Due to zinc, the production of interferon- $\alpha$  is activated and its antiviral activity is increased. Studies show that during the infectious process there is a decrease in the concentration of zinc in the blood plasma. Such changes, on the one hand, provide the needs of immune protection factors, and on the other hand, reduce the availability of the trace element for pathogens.

**Conclusions.** Zn is one of the important trace elements that plays a leading role in maintaining homeostasis and is an integral component of the pathogenesis of various pathological conditions of infectious origin. The most studied is Zn deficiency in infectious diarrhea in children, but studies have been conducted in developing countries with limited resources. No works studying the prevalence of Zn deficiency in Ukraine were found.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** viral infection, bacterial infection, clinic, risk factors, micronutrient, zinc.

## Вступ

**Ц**инк (Zn) є важливим мікроелементом, що має вирішальне значення для зростання, розвитку та підтримки імунної функції. Його вплив поширюється на всі органи і типи клітин, являючи собою невід'ємний компонент приблизно 10% протеому людини та охоплює сотні ключових ферментів і факторів транскрипції [14]. Раніше було відомо лише про три кишкові ферменти, кофактором яких виступає Zn, а сьогодні – вже про понад 300 ферментів і більше 100 варіантів транскрипційних факторів, у яких Zn виконує роль кофактора [8]. Zn є незамінним мікроелементом для людини, який входить до складу понад 20 металоферментів, у тому числі дезоксирибонуклеїнової (ДНК) та рибонуклеїнової (РНК) полімерази, фосфатази, вугільної ангідази та деяких інших. Цикл розвитку клітини потребує цього мікроелемента. Нестача цинку в організмі дуже поширена і може спричинити безліч проблем зі здоров'ям. Приблизно 75% людей у світі страждають від нестачі або дефіциту цинку. Дефіцит біоелементів у дітей більшості країн, що розвиваються, пов'язаний з дефіцитом у звичайних продуктах харчування. Zn є необхідним мікроелементом для росту та розвитку організму [15,18]. Проникність клітинних мембран також пов'язана з Zn. Він має антиоксидантні властивості та затримує апоптоз (програмовану загибель) периферичних клітин. Від забезпеченості організму цинком залежить становлення імунітету, і за його дефіциту спостерігається атрофія тиміко-лімфатичної системи. Zn входить до складу інсуліну, прискорює регенерацію слизового шару кишечника, підвищує активність ферментів щіткової облямівки ентероцитів, підвищує рівень секреторних антигін та напруженість клітинного імунітету [8], а забезпеченість цим елементом не може не впливати на перебіг різної інфекційної патології.

**Мета** дослідження – на основі аналізу сучасних літературних даних висвітлити значущість забезпечення Zn при інфекційній патології в дітей.

Проведено огляд літератури, присвяченої патогенетичній ролі Zn у діагностиці, патогенезі та лікуванні інфекційних захворювань, за допомогою пошуку статей у базах «Science», «Medline» та «PubMed», опублікованих із січня 2017 року по червень 2021 року.

Аналіз сучасних літературних джерел показав, що Zn є важливим мікронутрієнтом, який бере участь у регуляції вроджених та адаптивних імунних реакцій [8]. Значення цього незамінного мікроелемента для імунної функції відоме вже кілька десятиліть. Найвища його концентрація міститься в м'язах (60%) і кістках (30%) [2]. Дефіцит Zn впливає на імунні клітини, що призводить до зміни захисту господаря, підвищеного ризику запалення та навіть до смерті. Багато органів страждають від дефіциту Zn, особливо імунна система, яка дуже чутлива до змін рівня Zn. Здається, що на кожен імунологічну подію так чи інакше впливає Zn [4]. Раніше дефіцит Zn вважався рідкістю. Проте сьогодні він є дуже поширеним, особливо в країнах, що розвиваються [19]. Zn відіграє різні ролі в різноманітних біологічних процесах і має велике значення для клітинного росту, клітинної диференціації та метаболізму. Його дефіцит асоціюється з порушенням росту та розвитку в дітей та імунною дисфункцією, з підвищеною сприйнятливістю до інфекцій [8]. Зміни гомеостазу Zn призводять до порушення розвитку, активації та дозрівання лімфоцитів, міжклітинної комунікації через цитокіни та ослаблення вродженого захисту господаря за допомогою фагоцитозу та окисного вибуху [12].

Zn необхідний для забезпечення бар'єрної функції мембран. Результати досліджень свідчать, що дефіцит Zn збільшує проникність міжклітинних сполук епітелію кишечника, зокрема, у ділянках щільних та адгезивних сполук. Це супроводжується посиленням міграції нейтрофілів, збільшенням продукції прозапальних цитокінів і надмірним прогресуванням запальної реакції. Така ситуація зумовлює розвиток ускладнень, зтяжний або хронічний перебіг запального процесу в кишечнику [10]. Zn бере участь у модуляції прозапальної відповіді шляхом націлювання на ядерний фактор Каппа-В (NF-κB), фактор транскрипції, який є головним регулятором прозапальних реакцій. Ядерний фактор NF-κB є білковим комплексом, що міститься практично в усіх клітинах організму. Цей фактор, як відомо, відіграє важливу роль у передачі сигналу запалення в реакціях як вродженого, так і набутого імунітету. Вплив Zn на цей шлях активації механізму запалення вивчено в декількох дослідженнях. Більшість досліджень свідчать про інгібуючий вплив Zn на активність NF-κB, а окремі результати вказують також і на те, що активність ядерного фак-

тора взагалі неможлива без участі цього мікроелемента [3].

Відомо, що найважливішими цитокинами є інтерлейкін-1 (IL-1), фактор некрозу пухлин альфа (TNF- $\alpha$ ) та, певною мірою, інтерлейкін-2 (IL-2) та інтерлейкін-6 (IL-6) [17]. Дефіцит Zn збільшує вироблення прозапальних цитокинів, таких як інтерлейкіни IL-1 $\beta$ , IL-6 і TNF- $\alpha$ . Розпізнавання природних кілерів (NK-клітинами) класу I головного комплексу гістосумісності та літична активність NK-клітин залежать від виснаження Zn [4,7].

Недостатність Zn впливає на функціонування тучних клітин. Такий різновид клітин відіграє важливу роль у забезпеченні протипаразитарного імунітету. Швидка дегрануляція тучних клітин із вивільненням гістаміну, TNF $\alpha$ , протеаз та інших біологічно активних речовин у бар'єрних тканинах створює потужний захист на шляху патогенів. Відомо, що транспортування гранул через цитозоль є Zn-залежним механізмом і порушується в разі дефіциту цього мікроелемента. Крім того, самі гранули тучних клітин містять високі концентрації Zn [8].

Гомеостаз Zn необхідний для багатьох аспектів імунної системи, у тому числі кровотворення, дозрівання та диференціювання клітин, розвитку клітинного Zn і правильного функціонування імунних клітин [12]. Отже, дефіцит Zn призводить до клітинних опосередкованих імунних дисфункцій. Такі дисфункції погіршують реакцію організму на бактеріальну інфекцію. Наприклад, Zn є важливим компонентом шляхів передачі сигналу, що елімінують патоген, через утворення позаклітинних пасток нейтрофілів (NET). NET відомі як головні клітини, що швидко мобілізуються в зоні вторгнення патогену. NET здатні синтезувати різні захисні молекули, зокрема такі як дефензини, катіонні антимікробні пептиди, протеолітичні ферменти та хелатори металів [8,21]. Одним із найпоширеніших і потужних елементів серед них є кальпротектин (гетеродимер протеїнів S100A8 та S100A9). У нормальних умовах він представлений у цитозолі у вигляді неактивних мономерів і не реагує з Zn. У разі зустрічі з мікроорганізмом NET створюють комплекси з молекул кальпротектину, що приєднують іони Zn та набувають активного біостатичного потенціалу [25].

Відомо, що Zn модулює противірусний імунітет. За рахунок Zn активізується вироблення інтерферону- $\alpha$  та підвищується його противірус-

на активність [10]. Цинк має важливу роль у формуванні Т-клітинного імунітету. Мікроелемент є кофактором ферменту, що утворює активний тимулін, необхідний для дозрівання Т-лімфоцитів. Недостатність Zn супроводжується зниженням кількості Т- і В-лімфоцитів у тимусі та кістковому мозку. Від забезпечення Zn також залежить баланс між Т-хелперами 1-го типу (Th<sub>1</sub>) і Т-хелперами 2-го типу (Th<sub>2</sub>) залежною імунною відповіддю [5].

Досліджений у 1960-х роках дефіцит Zn викликав інтерес щодо його клінічного застосування та сприяв проведенню численних досліджень у цьому напрямі. Дослідження показали, що під час інфекційного процесу знижується концентрація Zn в плазмі крові. Такі зміни, з одного боку, забезпечують потреби факторів імунного захисту, а з іншого — зменшують доступність мікроелемента для патогенів [8].

Пандемія COVID-19 визнана найбільшою кризою людства з часів Другої світової війни. Вже понад століття жодне інфекційне захворювання не чинило такого руйнівного впливу на людське життя [13]. Незважаючи на відсутність клінічних даних, деякі ознаки свідчать, що модуляція статусу Zn може бути корисною навіть при COVID-19. Експерименти *in vitro* показують, що Zn володіє противірусною активністю через інгібування РНК-полімерази коронавірусу другого типу, що обумовлює тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS-CoV-2). Непрямі дані також вказують на те, що Zn може знижувати активність ангіотензинперетворювального ферменту 2, який, як відомо, є рецептором для SARS-CoV-2. Zn має протизапальну активність, пригнічуючи передачу сигналів NF- $\kappa$ B і модулюючи регуляторні функції Т-клітин, що може обмежити цитокиновий шторм при COVID-19. Отже, Zn може мати захисну дію як профілактична та допоміжна терапія COVID-19 за рахунок зменшення запалення, поліпшення мукоциліарного кліренсу, запобігання ураження легень, модуляції противірусного та антибактеріального імунітету [18].

Сепсис, що визначається як «небезпечна для життя дисфункція органів, спричинена дисрегульованою реакцією господаря на інфекцію», є серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі і досі не має повністю з'ясованої патобіології та єдиних діагностичних тестів. Відомо, що мікроелемент Zn є вирішальним для забезпечення відповідної імунної відповіді. Під час сепсису спостерігається перерозподіл

Zn із сироватки в печінку, і кілька досліджень свідчать про кореляцію між Zn і результатом сепсису. Тому зміни концентрації Zn у різних тканинах можуть слугувати однією з частин захисного механізму господаря проти патогенів під час сепсису за допомогою різноманітних механізмів. Висловлено припущення, що Zn бере участь в «аліментарному імунитеті», діє як гепатопротекторний агент чи сигнал диференціювання для клітин вродженого імунітету або підтримує синтез білків гострої фази. Крім того, зміни гомеостазу Zn є значними і корелюють із тяжкістю захворювання, а це свідчить про те, що рівень цинку також може бути корисним як діагностичний маркер для оцінки тяжкості та прогнозування результатів сепсису [1].

На сьогодні підтверджено ефективність препаратів Zn у лікуванні та профілактиці гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів. За результатами систематичного огляду, що охоплював 16 досліджень за участю 1387 пацієнтів віком від 1 до 65 років зі звичайною застудою, застосування Zn асоціювалося із суттєвим скороченням тривалості захворювання. У загальній кількості осіб, залучених до аналізу, середня різниця (M) становила -1,03 доби (95% довірчий інтервал (ДІ): від -1,72 до -0,34) ( $P=0,003$ ), а серед дитячої категорії вона становила -0,62 доби (95% ДІ: від -0,82 до -0,42). Також лікування препаратами Zn зменшувало кількість хворих із подовженим перебігом захворювання ( $>7$  днів) (відношення шансів (ВШ) дорівнювало 0,45; 95% ДІ: 0,20–1,00;  $P=0,05$ ). Водночас автори не виявили суттєвого впливу застосування препаратів Zn на тяжкість симптомів захворювання (M дорівнювала -1,06; 95% ДІ: від -2,36 до 0,23). Цікавою особливістю такого аналізу було те, що до нього входили дослідження, проведені в країнах із високим рівнем соціально-економічного розвитку, щоб зменшити вплив на результати цього фактора, як недостатність харчування. У рамках цього ж огляду автори проаналізували дослідження, у яких вивчали ефективність препаратів Zn для профілактики звичайної застуди. За отриманими даними, застосування Zn суттєво знижувало частоту захворювання (відносний ризик (ВР) дорівнював 0,64; 95% ДІ: 0,47–0,88;  $P=0,006$ ) [8].

Пневмонія, незважаючи на досягнення сучасної фармакотерапії, залишається серйозною проблемою в педіатричній практиці [13]. Смертність від пневмонії висока, що лягає

тяжким тягарем на країни, що розвиваються. Деякі медичні працівники призначають Zn як додаткове лікування дітей із пневмонією. Проведено рандомізоване подвійне сліпе плацебо контрольоване дослідження щодо оцінки ефективності добавок Zn у госпіталізованих дітей із пневмонією. Діти випадково отримували або біс-гліцинат Zn (15 мг елементарного Zn), або плацебо двічі на добу. Первинним результатом був час розрешення пневмонії, а вторинними — тривалість госпіталізації та час відновлення кожного клінічного симптому. Період розрешення клінічної пневмонії був значно коротшим у групі Zn, ніж у групі плацебо (48 і 72 години, відповідно; ВР=0,585, 95% ДІ: 0,377–0,908). Так само період госпіталізації та період лихоманки були коротшими у групі Zn (96 і 144 години ( $p=0,008$ ) та 24 і 42 години ( $p=0,002$ ), відповідно). Дітям, які отримували Zn, потрібно було в середньому 28 годин для досягнення нормального рівня насичення киснем порівняно з 48 годинами, що були необхідні дітям, які отримували плацебо ( $p=0,014$ ). Отже, добавки Zn поліпшили результати лікування пневмонії за рахунок скорочення періоду розрешення пневмонії та нормалізації рівня кисню і температури тіла. Тривалість перебування в лікарні серед дітей, які отримували Zn, була коротшою, ніж у групі порівняння [14].

Багато досліджень присвячено вивченню ефективності Zn для профілактики інфекцій нижніх дихальних шляхів, зокрема при пневмоніях. Результати досліджень здебільшого свідчать, що профілактичне застосування препаратів Zn може бути ефективним методом попередження випадків пневмонії в дітей. У 2016 р. опубліковано систематичний огляд, в якому аналізували ефективність препаратів Zn для профілактики пневмонії в дітей віком від 2 до 59 місяців. Аналіз включав дані 5193 пацієнтів. Діти основної групи отримували препарати Zn у віковій дозі (до 1 року — 5 мг на день, від 1 до 5 років — 10 мг на день) упродовж не менше 3 місяців. Результати цього дослідження показали, що препарати Zn знижували кількість випадків пневмонії на 13% (ВР=0,87; 95% ДІ: 0,81–0,94) і рівень захворюваності на пневмонію — на 41% (ВР=0,59; 95% ДІ: 0,35–0,99) порівняно з групою пацієнтів, які отримували плацебо. При цьому автори аналізу зауважили, що найвагомим був вплив препаратів Zn у дослідженнях, у яких діагноз пневмонії верифікували інструментально [16,24].

Інфекції сечових шляхів (ІСШ) дуже поширені в дітей. Рання діагностика та відповідне лікування важливі через непоправні ускладнення захворювання. Проведено дослідження щодо доцільності застосування препаратів Zn у дитячій урології. У ньому вивчали вплив Zn на лікування ІСШ. Двісті дітей з ІСШ були поділені на 2 групи по 100 осіб, порівнянних за віком, статтю, лабораторними показниками сечі, клінічними ознаками та симптомами. Контрольна група отримувала стандартний протокол лікування ІСШ, а група втручання — пероральний сироп сульфату Zn плюс звичайне лікування ІСШ. У результаті в пацієнтів, які отримували Zn, спостерігалось швидше одужання, але біль у животі посилювався на тлі застосування Zn і тривав довше. Через три місяці після лікування не виявлено суттєвої різниці між двома групами щодо часу припинення лихоманки та негативного посіву сечі. Висновки: у дітей з ІСШ добавки Zn позитивно впливають на поліпшення вираженої дизурії та частоти сечовипускання, але використання цього препарату не рекомендується за наявності болю в животі [8,23].

Гострі кишкові інфекції в дітей залишаються однією з найсерйозніших проблем сучасної інфектології. Гостра діарея — одна з частих причин звернень дітей раннього віку до лікарень [6,20]. Існує багато робіт, які вказують на те, що рівень Zn, зокрема його зниження, впливає на тривалість діарейних захворювань і тяжкість. Проведено дослідження, у яких вивчали терапевтичні ефекти пероральної добавки Zn у немовлят та дітей молодшого віку з ротавірусним ентеритом, а також її профілактичні ефекти проти рецидиву діареї протягом 3 місяців після лікування. Загалом 103 дитини грудного та раннього віку з ротавірусним ентеритом були випадково поділені на групу з добавками Zn (n=51) та групу традиційного лікування (n=52). Обидві групи однаково отримували комплексну терапію, крім того, група з добавками Zn отримувала гранули глюконату Zn протягом 10 діб. Вихід лікування оцінювали через 72 години після лікування, визначали час, необхідний для зникнення симптомів і відновлення уражених позакишкових органів. Цих пацієнтів також спостерігали протягом трьох місяців для визначення частоти рецидивів діареї після лікування. У результаті загальний показник відповіді в групі, що отримувала добавку Zn, був значно вищим, ніж у групі звичайного лікування

(90% проти 75%;  $P < 0,05$ ). Тривалість діареї, високої температури та блювання у групі, яка застосовувала добавку цинку, була значно коротшою, ніж у групі, яка отримувала звичайне лікування ( $P < 0,05$ ). Крім того, частота рецидивів діареї та частота випадків тяжкої діареї протягом 3 місяців після лікування в групі, що отримувала добавку Zn, були значно нижчими, ніж у групі звичайного лікування ( $P < 0,05$ ) [3].

В іншому дослідженні, проведеному в Бангладеш, вивчали роль Zn при холері. Серед 179 дітей з підтвердженим діагнозом холери 90 пацієнтів отримували 30 мг Zn у поєднанні зі стандартною терапією, інші 89 пацієнтів контрольної групи отримували стандартні засоби. В основній групі частіше, ніж у групі контролю, реєстрували випадки одужання впродовж 2 (49% проти 32%;  $p = 0,032$ ) та 3 діб (81% проти 68%;  $p = 0,03$ ). На тлі лікування Zn скорочувалась тривалість діареї на 12% (64,1 проти 72,8 години,  $p = 0,028$ ) та на 11% зменшувався об'єм випорожнень (1,6 проти 1,8 кг/день;  $p = 0,039$ ) [8].

Великий систематичний огляд, присвячений застосуванню препаратів Zn при діареях у дітей, опубліковано у 2016 р. Автори залучили до нього 33 дослідження із загальною кількістю пацієнтів 10841 особа. За результатами огляду, у дітей віком від 6 місяців додавання Zn скорочувало середню тривалість гострої діареї на 11,46 години (95% ДІ: від -19,72 до -3,19), персистуючої діареї — на 15,84 години (95% ДІ: від -25,43 до -6,24). Такиож терапія препаратами Zn зменшувала кількість дітей з тривалістю діареї понад 7 діб (ВР=0,73; 95% ДІ: 0,61–0,88). Автори зазначили, що більший ефект щодо скорочення тривалості діареї спостерігався серед дітей з гіпотрофією (М становила -26,39 години; 95% ДІ: від -36,54 до -16,23). Водночас результати аналізу показали, що в дітей перших шести місяців життя препарати Zn суттєво не впливали на зменшення тривалості діареї (М становила 5,23 години; 95% ДІ: -4,00–14,45) і кількість дітей із персистенцією діареї понад 7 діб (ВР=1,24; 95% ДІ: 0,99–1,54) [8].

З 2004 року ВООЗ та ЮНІСЕФ внесли препарати Zn до списку основних засобів для лікування діареї в дітей. При цьому слід зазначити, що попередні рекомендації щодо Zn спрямовані переважно на дітей з країн, що розвиваються, у яких частіше реєструється дефіцит цього мікронутрієнту серед населення через недоїдання. Це також обумовлено й тим, що переважна більшість досліджень, із яких складалася дока-

зова база, проведені в країнах з обмеженими ресурсами [22].

### Висновки

Літературні дані свідчать, що Zn є одним із важливих мікроелементів, який відіграє провідну роль у підтримці гомеостазу, та невід'ємним компонентом патогенезу різних патологічних станів інфекційного походження.

Розкриті певні патогенетичні механізми впливу Zn на запалення та інші ланки імунної відповіді, що і є підґрунтям для подальшого вивчення особливостей перебігу певних інфекційних захворювань за недостатності Zn.

Аналіз літературних даних показує, що хоча недостатність Zn є найбільш вивченою при інфекційних діареях у дітей, але ці дослідження проведені в країнах, що мають обмежені ресурси, і немає жодних робіт, у яких вивчається поширеність недостатності Zn в Україні.

**Перспективи подальших досліджень:** планується вивчити рівень поширеності недостатності Zn в Україні (Запорізька область) серед дітей раннього віку з проявами гострої кишкової інфекції та його вплив на перебіг захворювання.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Alker W, Haase H. (2018). Zinc and Sepsis. *Nutrients*. 10 (8): 976. <https://doi.org/10.3390/nu10080976>.
- Belok.ua. (2020). Internet resources: Zinc and its beneficial properties for the body. Where it is contained and how to take it. URL: <https://belok.ua/blog/ua/cho-takoe-cink-ego-svoistva/>.
- Gammoh NZ, Rink L. (2017). Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients*. 9 (6): 624. <https://doi.org/10.3390/nu9060624>.
- Haase H, Rink L. (2014). Multiple impacts of zinc on immune function. *Metallomics: integrated biometal science*. 6 (7): 1175–1180. <https://doi.org/10.1039/c3mt00353a>.
- Hojyo S, Fukada T. (2016). Roles of Zinc Signaling in the Immune System. *Journal of immunology research*: 6762343. <https://doi.org/10.1155/2016/6762343>.
- Ivanko OH, Bilykh VM. (2022). Fecal concentrations of lactic acid and short-chain fatty acids in young children hospitalized in an infectious-diagnostic hospital with diarrhea. *Zaporozhye medical journal* 3 (132): 332–337. [Іванько ОГ, Білих ВМ. (2022). Фекальні концентрації молочної кислоти та коротколанцюгових жирних кислот у дітей раннього віку, госпіталізованих в інфекційно-діагностичний стаціонар із діареєю. *Запорізький медичний журнал*. 3 (132) : 332–337]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.3.247605>.
- Kolesnik YuM, Kamyshny OM, Gavrilenko MA. (2018). Changes in the expression of TLR type 2 and 4 mRNA, nuclear factor κB, and pro-inflammatory cytokines IL-1β and IL-17A by oral epithelium in children with special needs. *Pathology*. 1 (42): 4–9. [Колесник ЮМ, Камішний ОМ, Гавриленко МА. (2018). Зміни експресії мРНК TLR 2 і 4 типу, ядерного фактора κB і прозапальних цитокінів ІЛ-1β і ІЛ-17A епітелієм ротової порожнини у дітей з особливими потребами. *Патологія*. 1 (42): 4–9]. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.1.129332>.
- Kramarev SO, Yevtushenko VV, Yevtushenko OM. (2020). The importance of zinc in infectious diseases in children. *Actual-Infectology*. 8 (1): 17–24. [Крамарьов СО, Євтушенко ВВ, Євтушенко ОМ. (2020). Значення цинку при інфекційних захворюваннях у дітей. *Актуальна інфектологія*. 8 (1): 17–24]. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.8.1.2020.196167>.
- Lassi ZS, Moin A, Bhutta ZA. (2016). Zinc supplementation for the prevention of pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *The Cochrane database of systematic reviews*. 12 (12): CD005978. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005978.pub3>.
- Lazzerini M, Wanzira H. (2016). Oral zinc for treating diarrhoea in children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 12 (12): CD005436. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005436.pub5>.
- Lychkovska OL, Kvit DI. (2022). Post-COVID syndrome in children: whether a change in lymphocyte count is a risk factor for its development? *Zaporozhye medical journal*. 6 (135): 695–700. [Личковська ОЛ, Квіт ДІ. (2022). Пост-COVID-синдром у дітей: чи є зміна вмісту лімфоцитів фактором ризику його виникнення. *Запорізький медичний журнал*. 6 (135): 695–700]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.6.258928>.
- Maares M, Haase H. (2016). Zinc and immunity: An essential interrelation. *Archives of biochemistry and biophysics*. 611: 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.03.022>.
- Melnyk VP, Panasiuk OV. (2021). Pneumonia caused by SARS-COV-2: diagnosis and treatment in outpatient settings. *Zaporozhye medical journal*. 23 (3): 395–401. [Мельник ВП, Панасюк ОВ. (2021). Пневмонія, що зумовлена вірусом SARS-COV-2: діагностика та лікування в амбулаторних умовах. *Запорізький медичний журнал*. 23 (3): 395–401]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.3.224926>.
- Ohashi W, Fukada T. (2019). Contribution of Zinc and Zinc Transporters in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of immunology research*: 8396878. <https://doi.org/10.1155/2019/8396878>.
- Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. (2019). The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*. 10 (4): 696–710. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz013>.
- Rerksupphol L, Rerksupphol S. (2020). Efficacy of Adjunctive Zinc in Improving the Treatment Outcomes in Hospitalized Children with Pneumonia: A Randomized Controlled Trial. *Journal of tropical pediatrics*. 66 (4): 419–427. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmz082>.
- Shapoval SD, Savon IL. (2020). Cytokine status in patients with sepsis. *Zaporozhye medical journal*. 22 (4): 515–519. [Шаповал СД, Савон ІЛ. (2020). Цитокіновий статус у хворих на сепсис. *Запорізький медичний журнал*. 22 (4): 515–519]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208375>.
- Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko SI, Svistunov AA, Petrakis D, Spandidos DA, Aaseth J, Tsatsakis A, Tinkov AA. (2020). Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *International*

- al journal of molecular medicine. 46 (1): 17–26. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4575>.
19. Smiyan OI, Smiyan–Horbunov KO. (2018). Macro- and microelements determination in children with rotavirus infection. Zaporozhye medical journal. 20 (3): 371–374. [Сміян ОІ, Сміян–Горбунова КО. (2018). Визначення макро- і мікроелементів у дітей із ротавірусною інфекцією. Запорізький медичний журнал. 20 (3): 371–374]. <https://doi.org/10.1010.14739/2310-1210.2018.3.130456>.
20. Vorobiova NV, Usachova OV, Matvieieva TB. (2020). Suchasni kliniko-laboratorni osoblyvosti perebihu rotavirusnoi infektsii u diteirannohovikuv Zaporizkii oblasti. Sovremennaiapedyatriya. 4 (108): 45–52. [Воробйова НВ, Усачова ОВ, Матвеева ТБ. (2020). Сучасні клініко-лабораторні особливості перебігу ротавірусної інфекції у дітей раннього віку в Запорізькій області. Современная педиатрия. 4 (108): 45–52]. <https://doi.org/10.15574/SP.2020.108.45>.
21. Wessels I, Maywald M, Rink L. (2017). Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. Nutrients. 9 (12): 1286. <https://doi.org/10.3390/nu9121286>.
22. WHO. (2017). Zinc supplementation in management of diarrhoea. WHO. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>.
23. Yousefichaijan P, Naziri M, Taherahmadi H, Kabazi M, Tabaei A. (2016). Zinc Supplementation in Treatment of Children With Urinary Tract Infection. Iranian journal of kidney diseases. 10 (4): 213–216. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27514768/>.
24. Zubarenko OV, Kopyika HK. (2019). Integral evaluation of hematological indicators in community-acquired pneumonia in children of different ages. Zaporozhye medical journal. 21 (1): 78–83. [Зубаренко ОВ, Копійка ГК. (2019). Інтегральне оцінювання гематологічних показників при пневмонії в дітей різного віку. Запорізький медичний журнал. 21 (1): 78–83]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155825>.
25. Zyguel EM, Nolan EM. (2018). Transition Metal Sequestration by the Host-Defense Protein Calprotectin. Annual review of biochemistry. 87: 621–643. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-062917-012312>.

**Відомості про авторів:**

**Печугіна Віра Володимирівна** — аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26.

**Усачова Олена Віталіївна** — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26.

<https://orcid.org/0000-0002-8413-027>.

Стаття надійшла до редакції 10.02.2023 р., прийнята до друку 11.04.2023 р.

UDC 616-071+616.127-005.8+613.95

**O.B. Synoverska<sup>1</sup>, Yu.I. Alekseyeva<sup>1</sup>, T.M. Velychko<sup>2</sup>,  
Z.V. Vovk<sup>1</sup>, N.M. Fomenko<sup>1</sup>**

## Case of acute recurrent myocardial infarction in a child

<sup>1</sup>Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup>MNPE Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital of the Ivano-Frankivsk Regional Council, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 3(131): 104-110. doi 10.15574/SP.2023.131.104

**For citation:** Synoverska OB, Alekseyeva Yul, Velychko TM, Vovk ZV, Fomenko NM. (2023). Case of acute recurrent myocardial infarction in a child. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(131): 104-110. doi 10.15574/SP.2023.131.104.

Information on the essential aspects of prevalence, etiology and pathogenesis of coronary heart disease, which is the leading cause of death in the world, is given in this article. It is emphasized that the incidence of ischemic coronary events is the result of a complex sequence of pathogenetic links, which involves the formation of atherosclerotic lesions and destabilization as the primary provoking factor.

**Purpose** — the attraction of the medical community attention to the problem of ischemic heart disease in children.

A **clinical case** of recurrent myocardial infarction in a child who was examined and treated at the MNPE «Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital of the Ivano-Frankivsk Regional Council», is described here. The key points of the patient's complaints, anamnesis of life and this disease are described, the data of the objective condition at the hospitalization and during dynamic observation of the child, which showed the signs of left ventricular overload, coronary blood flow disorder, dilatation of the left heart ventricles, decreased left ventricular contractility. The data of the main indices of laboratory and instrumental methods of research, including X-ray diagnostic methods, performed not only on the basis of the department, but also in the Scientific-Practical Medical Center of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine (Kyiv). The treatment of this clinical case in the child is described in this article. The data of dynamic observation are given. The discussion and conclusions emphasize the problem of coronary insufficiency in pediatrics, which requires clinical understanding, the choice of the correct diagnostic algorithm and qualified medical care.

The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent of the child's parents was obtained for the research conduction.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** children, coronary heart disease, myocardial infarction, clinic, diagnosis.

### Випадок гострого повторного інфаркту міокарда в дитини

**О.Б. Синюверська<sup>1</sup>, Ю.І. Алексеєва<sup>1</sup>, Н.М. Фоменко<sup>1</sup>, З.В. Вовк<sup>1</sup>, Т.М. Величко<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

<sup>2</sup>КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня» Івано-Франківської обласної ради, Україна

Наведено відомості про основні моменти поширеності, етіології та патогенезу ішемічної хвороби серця, яка є провідною причиною смерті у світі. Наголошено, що інцидент ішемічних коронарних подій є наслідком складної послідовності патогенетичних ланок, що передбачає формування атеросклеротичного ураження та дестабілізацію як первинний провокативний фактор.

**Мета** — привернути увагу медичної спільноти до проблеми ішемічної хвороби серця в дітей.

Описано **клінічний випадок** повторного інфаркту міокарда в дитини, яка перебувала на обстеженні та лікуванні в КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня» Івано-Франківської обласної ради. Описано основні моменти скарг пацієнтки, анамнезу життя й цього захворювання, наведено дані об'єктивного стану на момент госпіталізації та отримані під час динамічного спостереження за дитиною, які свідчили про ознаки перевантаження лівого шлуночка, порушення коронарного кровоплину, дилатацію лівих камер серця, зниження скоротливої спроможності лівого шлуночка. Представлено основні показники лабораторних та інструментальних методів достеження, у тому числі рентгенологічних методів діагностики, виконаних не тільки на базі відділення, але й у Науково-практичному медичному центрі дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України (м. Київ). Детально описано лікування дитини. Наведено дані динамічного спостереження. В обговоренні та висновках наголошено, що проблема коронарної недостатності в педіатрії існує, а це потребує клінічного розуміння, вибору коректного діагностичного алгоритму та якісного медичного супроводу. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, інфаркт міокарда.

Cardiovascular disease is the leading cause of death in the world — 17.3 million people die for a cause of them every year. Coronary heart disease (CHD) has been characterized as «the most common epidemic of mankind, threatening to spread to the Earth's entire population in the near future if its prevention would not be possible to develop by studying the pre-disease and disease onset» [3]. Although the successes of preventive lifestyle and medical

interventions in CHD is almost unprecedented, the achievable risk reduction remains below 40%. Some acute ischemic events in adults have their origin in childhood [9]. In addition, most episodes of ischemia occur in persons not determined by risk profiling, it has been proven that CHD is more often stochastic than deterministic [7].

The incident of ischemic coronary events is the result of a complex sequence of pathogenetic links involving the formation of atherosclerotic lesions

and destabilization as the primary provoking factor. The actual development (or absence) of clinical manifestations is associated with the occurrence or absence of thromboembolic complications. The development of the latter ones and their clinical consequences reflect the complex interaction of pro- and antithrombotic factors, fibrinolytic system, ischemia time, residual size of the coronary lumen, the necessity for oxygen supply to tissues, existing collateral vascular networks, etc. [8].

In recent decades, the incidence of circulatory diseases among children under 14 years of age has increased 2.1-fold, and mortality from CHD in people under 30 years of age has increased at 15–20%. In 2014 alone, 11 children died of CHD in Ukraine, or 0.015 per 10,000 children [10]. The main risk factors for cardiovascular disease, particularly in adolescents, are: high blood pressure and cholesterol and blood glucose levels; smoking; insufficient consumption of vegetables and fruits; overweight and obesity; hypodynamia, etc. Recent studies have shown that 17% of children under 5 years of age have atherosclerotic changes in the coronary arteries, and an increase in basal triglycerides in children aged 5–17 years with paternal early coronary heart disease (CHD) (especially maternal line) is a predictor of metabolic syndrome development [6].

Acute coronary syndrome (ACS) in childhood is a relatively rare pathology, due to the partial difficulties in diagnosis and lack of general practitioners' vigilance. Among the reasons of ACS in children, the most common ones are congenital anomalies of the coronary arteries and acquired pathology (coronaritis, carditis, tumors, traumas, etc.) [1].

**Purpose** of the study – the attraction of the medical community attention to the problem of ischemic heart disease in children.

### Clinical case

A clinical case of recurrent myocardial infarction in a child is represented in this article. The girl aged 21 months, was admitted to the Nephrology Department (cardiorheumatology bed) of the Regional Children's Clinical Hospital in Ivano-Frankivsk with a diagnosis of «Acute bilateral lower lobe focal pneumonia complicated by toxic syndrome. Dilated cardiomyopathy?».

The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent of the child's parents was obtained for the research conduction.

Complaints of the mother on admission: the child has a wet cough, shortness of breath, pale skin, increased fatigue and lethargy of the child, poor weight gain.

It was established from the anamnesis that during the last 6 months before the actual hospitalization the child had an inpatient treatment for pneumonia and acute respiratory diseases three times. There is a history of acute pyelonephritis, aphthous stomatitis, acute enterocolitis (rotaviral infection).

From the anamnesis of life it is known that the child was born from the second full-term pregnancy, the second urgent birth, with a body weight of 2800 g. The marriage is not related. Mother is 28 years old, father is 33 years old. The pregnancy proceeded without complications. The child was vaccinated out of schedule due to frequent illnesses. Family tuberculosis is denied by parents.

Objectively, the child's condition on admission is severe due to heart and respiratory failure. Shortness of breath at rest, respiratory rate – 46/min. The child has proper physique, low nutrition (weight deficit – 1.8  $\sigma$ ). The skin is clean, pale. Visible mucous membranes are clean, pale pink. The tongue is wet, uncoated. Peripheral lymph nodes are not enlarged. Above the lungs at the percussion – shortening of the percussion sound paravertebrally and in the lower parts, auscultatory – harsh breathing, wet conductive rales diffusely. The boundaries of cardiac dullness are extended to the left. Heart tones are rhythmic, of low sonority, tachycardia, heart rate – 170 beats/min, systolic murmur at the apex, non-conductive. The abdomen is soft and painless. The liver protrudes from the edge of the costal arch at 3.5 cm. The spleen is not palpable. Evacuation is 1 time/day, formed. Urination is free. There is some swelling of the feet.

Paraclinically: hemogram – neutrocytosis, shift of leukocyte formula to the left (rod nuclear cells – 11%, segmentated cells – 45%), biochemical analysis of blood – hypoproteinemia (44.2 g/l), hypoglycemia (2.6 mmol/l), coagulogram – without peculiarities, general analysis of urine – proteinuria (0.165 g/l), ketonuria (+), procalcitonin – 0.139 ng/ml. Immunogram: IgG – 4.9 g/l, IgM – 0.78 g/l, IgA – 0.27 g/l.

Electrocardiography (ECG): heart rate – 182–188 for 1 min. There are: paroxysmal supraventricular tachycardia, coronary blood flow disorders. Bioelectric systole is normal. Deviation

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

of electrical cardiac axis (ECA) to the left. Increased ECG voltage. Left ventricular overload.

Echocardiography: dilatation of the left parts of the heart: Left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) – 3.8 cm (norm 2.4–3.2 cm), pulmonary artery (PA) – 2.9 cm (norm 1.5–2.1 cm). Ejection fraction – 22%. Mitral valve – regurgitation (+). Tricuspid valve – regurgitation (+). In the abdominal aorta, the blood flow is pulsating. Leaves of pericardium: no abnormalities. The walls of the myocardium are not thickened. Total contractility is reduced. Pleural cavities – there is a small amount of effusion.

Ultrasound of the abdominal cavity: hepatomegaly, parenchyma of normal echogenicity. Hepatic veins are without peculiarities. The spleen is not enlarged, structurally heterogeneous. Echogenicity of the renal parenchyma is increased. There are calcinates in the thickness of the parenchyma (1–2 mm). The hollow system is not broadened.

Thoracic organs radiography: lung markings are enriched, strengthened and indistinct in both lungs. The roots are dilatated. The sinuses are free. The boundaries of the heart are significantly extended to the left. Conclusion: cardiomegaly, hypervolemia in the small circle of blood circulation.

The dynamics contained signs of left ventricular overload on the ECG, coronary blood flow disorders, dilatation of the left ventricles of the heart, decreased contractility of the left ventricle (EF – 30%).

Diagnosis: «Dilated cardiomyopathy. CHF of the IIA–IIB degree. Anomaly in the development of coronary arteries: ALCAPA syndrome? Coronaritis? Bilateral focal pneumonia, of stagnant-bacterial genesis, acute course, respiratory depression (RD) of the I degree. Moderate protein-energy deficiency. Micronephrolithiasis».

In order to perform the additional examination and verification of the diagnosis, the child was sent to the Scientific-Practical Medical Center of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine (Kyiv).

Echocardiography: LV EDD – 38 mm, end-diastolic index of the left ventricle (LV EDI) – 142.18 ml/m<sup>2</sup>, the cavity is significantly expanded, ejection fraction (LVEF) – 30%, contractility is significantly reduced, interventricular septum thickness – 9 mm, left ventricular posterior wall thickness – 8 mm, left ventricular myocardial mass – 9337 g, left ventricle LV wall hypertrophy, interventricular septum is thickened up to 10 mm in the middle third, increased trabecularity, abnormal coronary blood flow in the walls of the left ventricle. Coronary arteries depart from the aorta, left – 3 mm, right – 2 mm, tiny coronary-left ventricular fistulas are not excluded. Conclusion: myocardial pathology. Moderate left ventricular hypertrophy with moderate dilatation and systolic dysfunction.

Magnetic resonance therapy (MRI) of the heart: the left ventricular cavity is moderately dilated. Coronary arteries branch out without peculiarities. With the introduction of contrast – there is the hypoperfusion of the interventricular septum in the middle and apical parts, subendocardial parts of the myocardium, along the lateral wall of the left ventricle in the middle and apical parts, in the apex. There is a transmural accumulation of contrast agent in the apical-anterior septal segment with myocardial damage more than 75%, interventricular septum – in the middle parts,

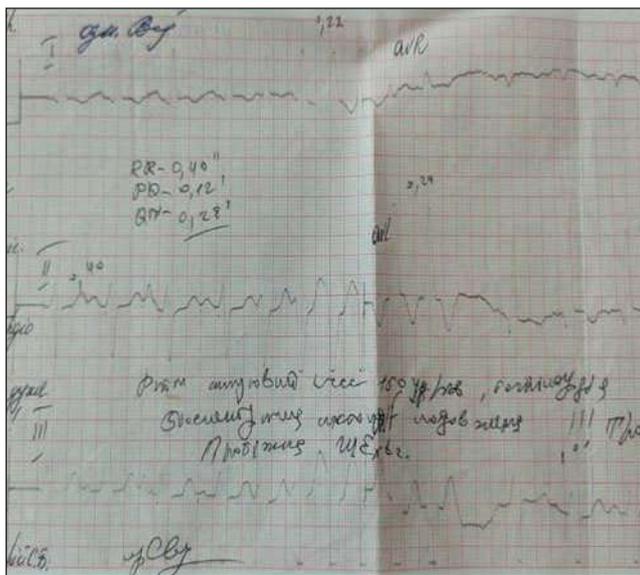


Fig. 1. ECG: heart rate – 150 per 1 min, ischemic changes in the myocardium

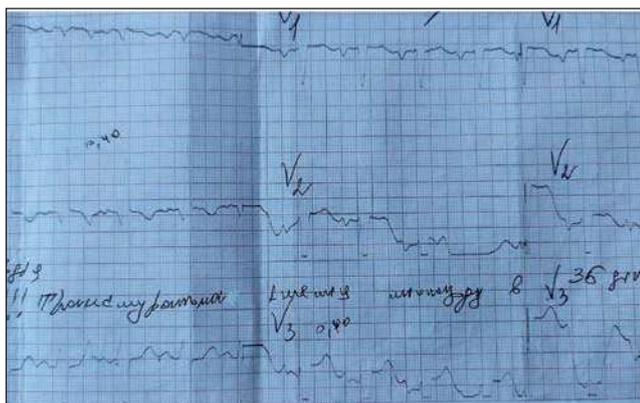


Fig. 2. ECG: heart rate – 150 per 1 min, ischemic changes in the myocardium

anterior LV wall in the middle and apical parts with myocardial damage up to 50%, anterolateral papillary muscle, subendocardially of lateral wall in the middle and apical areas. There are no blood clots in the heart cavities. There is some free fluid in the pericardial cavity up to 0.4 cm in the apex. Free fluid in the pleural cavities is absent.

X-ray surgical examination of the heart and major vessels: the right coronary artery has multiple stenoses of peripheral branches, the distal part is filled retrogradely, through the flows from the interventricular branch. The diagonal branch has numerous stenoses. There is the left type of coronary blood flow, circumflex artery (Cx) is not changed. Blood flow in the apex of the heart is sharply reduced.

Based on the performed examinations (MRI of the heart with contrast medium, coronary angiography, probing of the heart cavities), the diagnosis was made: «Condition after myocardial infarction. Multiple peripheral stenoses of the coronary arteries. Pronounced systolic dysfunction of the left ventricle. Coronaritis? Circulatory inefficiency of the IIA degree. Primary immunodeficiency, unspecified». Treatment is prescribed: enalapril, verospirone, aspirin-cardio, trimetazidine.

One week after discharge from the Cardiac Surgery Center, the mother noted that the child had increased shortness of breath, fatigue and lethargy. The child was re-hospitalized into the Regional Hospital. An objective examination revealed that the general condition of the child was severe due to the manifestations of chronic cardiovascular insufficiency. She is sluggish, inactive, responds to the examination by crying. Shortness of breath at rest, respiratory rate 35–40 per 1 minute. The child is of proper physique, reduced nutrition. The skin is clean, pale, acrocyanosis is present. Above the lungs at the percussion — there is some pulmonary sound, auscultatory — harsh breathing, weakened in the lower parts. The limits of relative cardiac dullness are extended to the left. Heart tones are rhythmic, of low sonority, there is a systolic murmur at the apex and base of the heart, non-conductive, tachycardia, heart rate = 140–160 beats/min. The abdomen is soft and painless. The liver protrudes at 1.5 cm from the costal arch. The spleen is not palpable. Evacuation is daily, formed. Urination is free. Peripheral edema is absent.

Paraclinically: in the hemogram — there is the deficient anemia of mild degree (hemoglobin —

98 g/l), deviations from norm are not revealed in the general analysis of urine. In the biochemical blood analysis — there is a decrease in serum iron (4.8  $\mu\text{mol/l}$ ), dyslipidemia: a decrease in high density lipoproteins (0.53 mmol/l) and low density lipoproteins (2.33 mmol/l), an increase in the atherogenicity index (8.32), markers of myocardial damage (CPK, troponin-I) are above normal: creatine phosphokinase (CPK-MB) — 28 units/ml (norm up to 24 units/ml), troponin I — 0.423 ng/ml (maximum positive concentration 0.32–0.50 ng/ml). Coagulogram shows an increase in international normalized ratio (INR) (1.53), platelet hypoaggregation (8.6%). Glycemic profile — without abnormalities. Immunological blood test — hypogammaglobulinemia due to the decreased IgG levels (3.8 g/l).

Examination for markers of Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes infections (TORCH infections) (mycoplasma, ureaplasma, chlamydia, herpes virus type I and II, cytomegalovirus, Epstein–Barr virus) did not reveal data on the activity of these infections.

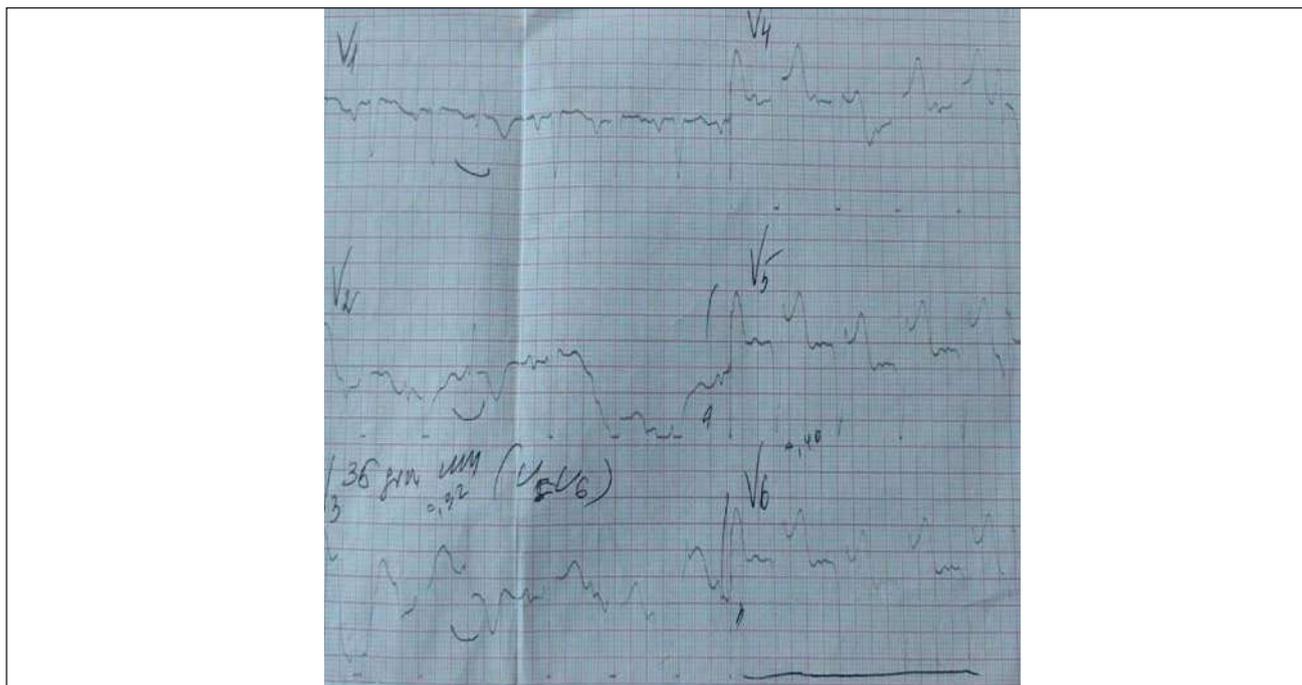
ECG: heart rate — 150 per 1 min, tachycardia. There are ischemic changes in the myocardium. Bioelectric systole is normal. LV hypertrophy (Fig. 1, Fig. 2, Fig. 3).

On the basis of a typical ECG picture (elevation of the ST segment  $>2$  mm in leads V<sub>3</sub>–V<sub>6</sub>, negative wave «T» in the I standard lead, tachycardia, deviation of the ECA to the left).

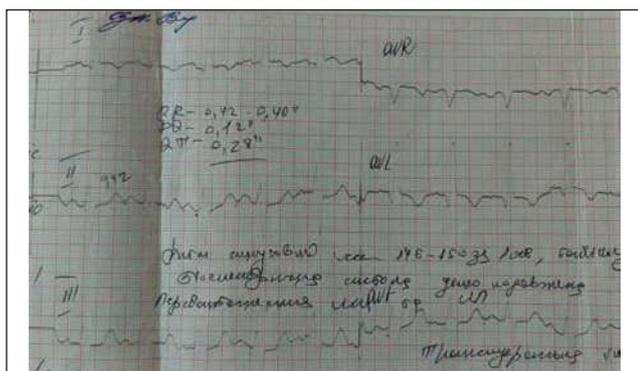
Ultrasound examination of the heart: the left parts are sharply extended: the left ventricle — 3.8 cm (N 2.8+0.4 cm), EDI — 137 ml/m<sup>2</sup>, the left atrium — 2.9 cm (norm 1.8–2.2 cm). The total contractility of the left ventricle is reduced: the ejection fraction is 30%. Mitral valve - regurgitation (+). Tricuspid valve — regurgitation (+).

Thoracic organs radiography: lung markings in the medial parts of both lungs are enriched, indistinct. The roots are dilated. The sinuses are free. The borders of the heart are extended to the left. *Conclusion:* X-ray picture is characteristic in dilatation of the left ventricle, hypervolemia in the small circle of blood circulation.

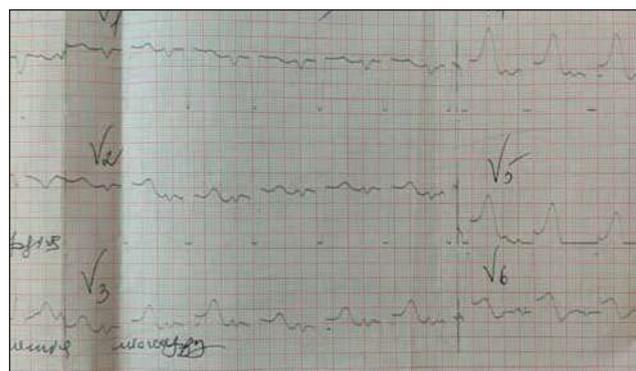
Ultrasound examination of the abdominal cavity, neurosonography, ultrasound examination of the thymus — are without pathological changes: echocardiographic data (sharply reduced LV myocardial contractility (EF — 22–30%), dilatation of the left ventricle and atrium), X-ray data of the thoracic organs (enriched, indistinct lung mark-



**Fig. 3.** ECG: heart rate — 150 per 1 min, ischemic changes in the myocardium



**Fig. 4.** ECG: sinus rhythm, heart rate — 146–150 per 1 min. Transmural myocardial ischemia in the posterobasal region of the left ventricle



**Fig. 5.** ECG: sinus rhythm, heart rate — 146–150 per 1 min. Transmural myocardial ischemia in the posterobasal region of the left ventricle

ings, dilated roots, heart borders are extended to the left), laboratory data (increased level of troponin I, CPK-MB, decreased concentrations of IgG, serum iron and hemoglobin), as well as examinations performed at the Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (Kyiv), the diagnosis was made: «Congenital heart disease: abnormal development of coronary arteries with multiple stenoses of peripheral branches. Condition after myocardial infarction. Severe systolic dysfunction of the left ventricle. CHF of the IIA degree. Primary immunodeficiency, unspecified. Moderate protein-energy deficiency. Mild iron deficiency anemia».

The child was prescribed such a treatment: enalapril, verospirone, eplerenone, furosemide, torasemide, metoprolol, asparkam, cardonate, trimetazidine, aspirin-cardio.

In the dynamics the child's condition deteriorated, the child became more irritable, restless.

ECG: sinus rhythm, heart rate — 146–150 per 1 min, tachycardia. Bioelectric systole — prolonged. Transmural myocardial ischemia in the posterobasal region of the left ventricle. There is the run of supraventricular tachycardia (Fig. 4, Fig. 5).

Echocardiography: preliminary data.

In the dynamics there was a steady increase in the concentration of troponin-I: 1.51 ng/ml, which corresponds to a critical value ( $>0.50$  ng/ml), 1.05 ng/ml, 1.47 ng/ml.

Addition to the diagnosis: «Acute recurrent myocardial infarction with localization in the posterolateral LV area. Severe systolic dysfunction of the left ventricle. CHF of the IIA — IIB degree».

Nitroglycerin patch on the chest, morphine, noophene were added to the treatment.

In dynamics, the condition remained severe, clinically stable. ECG: sinus rhythm, heart rate —

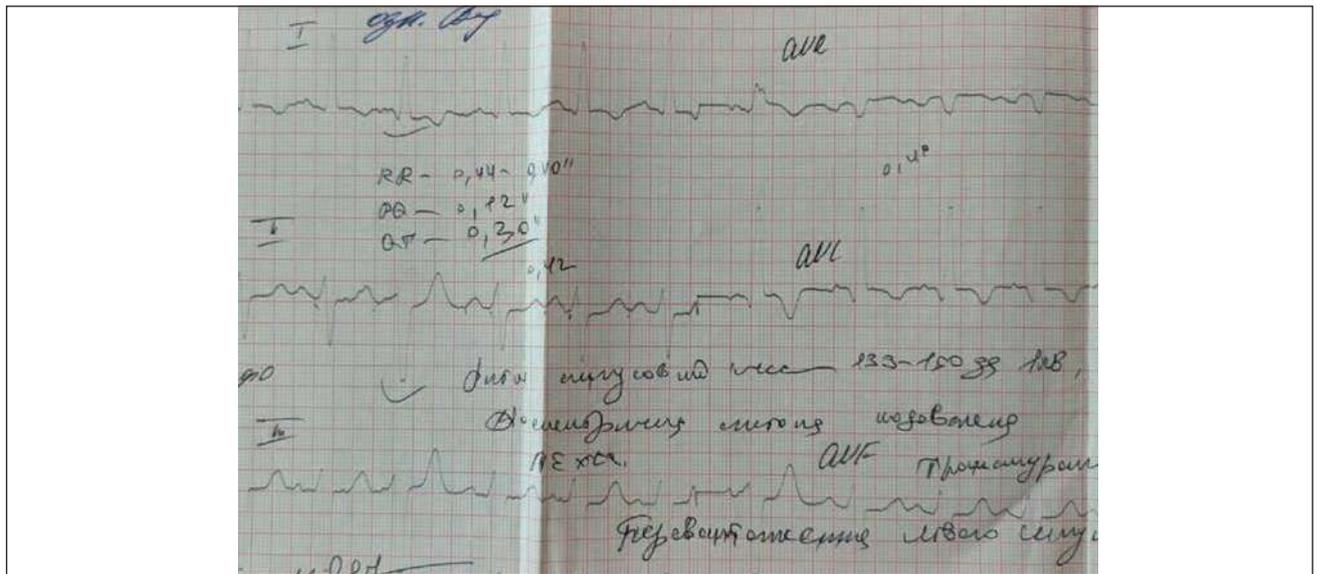


Fig. 6. ECG: sinus rhythm, heart rate — 133–150 per 1 min, tachycardia, bioelectric systole slightly prolonged, LV overload, transmural myocardial ischemia

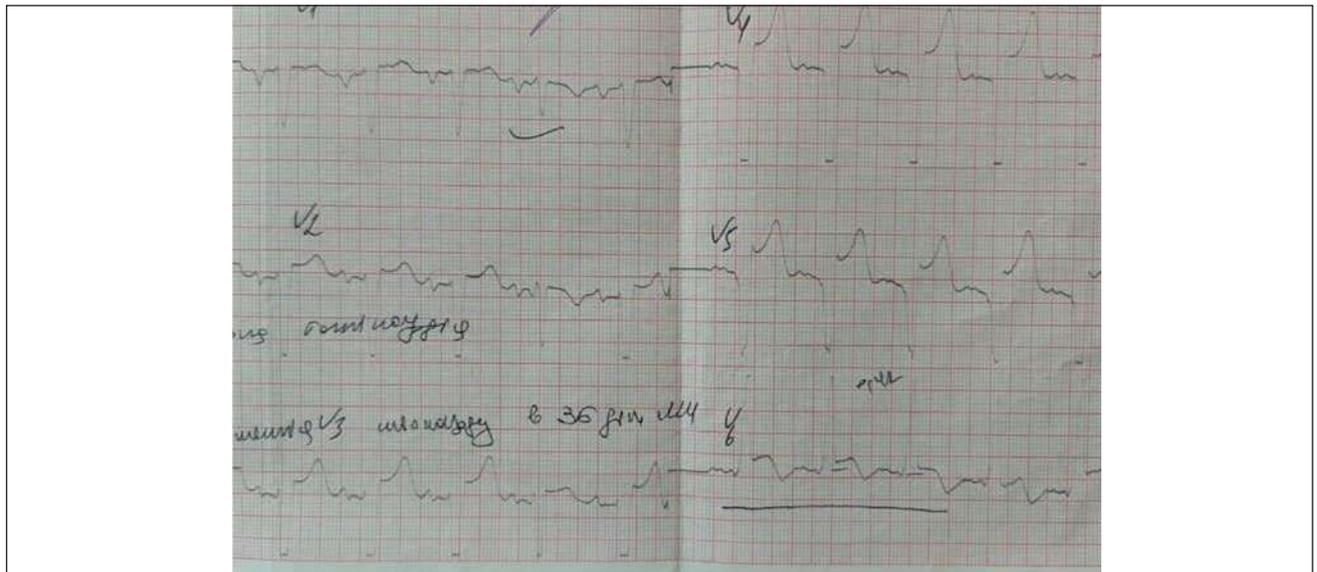


Fig. 7. ECG: sinus rhythm, heart rate — 133–150 per 1 min, tachycardia, bioelectric systole slightly prolonged, LV overload, transmural myocardial ischemia

133–150 per 1 min, tachycardia, bioelectric systole slightly prolonged, LV overload, transmural myocardial ischemia (Fig. 6, Fig. 7).

After 14 days the child was discharged. The condition after discharge remained serious. According to the telephone message, the child died 10 days after discharge from the hospital. The parents refused to perform post-mortem examination.

### Discussion

Diagnosis of coronary syndrome in pediatric practice is difficult due to insufficient vigilance of medical staff due to low prevalence of the disease, often blurred clinical picture (children, especially at an early age, can not clearly locate and describe

pain; such pain equivalents as anxiety, moodiness, disturbed sleep, tachypnea or tachycardia, quite often clinically misinterpreted by health professionals), masking coronary heart disease with other inflammatory or non-inflammatory cardiomyopathies [4]. However, the problem of coronary insufficiency in pediatrics exists and requires clinical understanding, the choice of the correct diagnostic algorithm and qualified medical care [5]. At the same time, it should be understood that the risk of death from various causes or cardiovascular complications (recurrent myocardial infarction, cardiac death) is at least 30% higher in both early (1–3 years) and in long-term (3–5 years) period after myocardial infarction. Vigilance of medical

workers, careful monitoring allow to diagnose children's coronary insufficiency in time, to stop the progression of the disease and to prevent mortality [2].

### Conclusions

Thus, coronary insufficiency is an important problem in pediatric cardiology and pediatrics despite its relative rarity in childhood. Primary care physicians should be alert to children with an unclear etiology of pain syndrome, a clinic of heart failure, and recurrent broncho-pulmonary diseases. It would also be optimal to have an annual EKG screening of

children before the start of the school year, which would make it possible to diagnose clinically «silent» forms of coronary insufficiency in a time.

*No conflict of interests was declared by the authors.*

**Declaration of financial and other relationships.** The work did not have sponsorship. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All authors participated in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript is approved by all authors.

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Dabrowska-Kugacka A et al. (2019). Myocardial function in patients with anomalous left coronary artery from the pulmonary artery syndrome: A long-term speckle tracking echocardiographic study. *PLoS One*. 14 (10): e0223227. doi: 10.1371/journal.pone.0223227. eCollection 2019.
- Doan TT et al. (2020). Myocardial Ischemia in Children with Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery with Intraseptal Course. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 13: e008375.
- GBD Collaborators. (2017). Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 390: 1260–1344.
- Jedidi M, Tilouche S, Masmoudi T et al. (2016). Infant acute myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *Autops Case Rep*. 6 (4): 15–19.
- Johansson S, Rosengren A, Young K, Jennings E. (2017). Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*. 17 (1): 53. doi: 10.1186/s12872-017-0482-9.
- Konnov MV, Deev AD. (2019). Own and Parental Predictors of Hypertriglyceridemia in Children of Persons with Early Ischemic Heart Disease *Cardiologia*. 59 (7): 11–18. doi: 10.18087/cardio.2019.7.10266.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. (2016). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 37: 2315–2381.
- Pothineni NVK et al. (2017). LOX-1 in Atherosclerosis and Myocardial Ischemia: Biology, Genetics, and Modulation. *Journal of the American College of Cardiology*. 69: 2759–2768.
- Rizk SRY et al. (2015). Acute Myocardial Ischemia in Adults Secondary to Missed Kawasaki Disease in Childhood. *The American Journal of Cardiology*. 115: 423–427.
- Volosovets OP. (2015). The state of medical care for children with cardiorheumatological pathology. *Novyny medytsyny i farmatsiyi*. 16: 559. [Волосовець ОП. (2015). Стан надання медичної допомоги дітям із кардіоревматологічною патологією. *Новини медицини та фармації*. 16: 559].

#### Відомості про авторів:

**Синоверська Ольга Богданівна** — лікар-педіатр вищої категорії, д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб післядипломної освіти Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0003-1072-3782>.

**Алексеева Юля Іванівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул Галицька 2, <https://orcid.org/0000-0002-6279-9992>.

**Величко Тарас Михайлович** — кардіоревматолог КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня» Івано-Франківської обласної ради. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул Коновальця 132. <https://orcid.org/0000-0001-7572-7253>.

**Вовк Зоряна Василівна** — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб післядипломної освіти Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул Галицька 2. <https://orcid.org/0000-0003-0513-6452>.

**Фоменко Надія Миколаївна** — лікар-генетик вищої категорії, к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб післядипломної освіти Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул Галицька 2. <https://orcid.org/0000-0001-6992-9182>.

Стаття надійшла до редакції 09.02.2023 р., прийнята до друку 11.04.2023 р.

УДК 616.344-002-031.84-07-053.37

**О.Г. Шадрін<sup>1</sup>, В.П. Місник<sup>1</sup>, Т.Л. Марушко<sup>1</sup>, Р.В. Мостовенко<sup>2</sup>**

## Хвороба Крона в дітей раннього віку. Складний шлях до діагнозу

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ<sup>2</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 3(131): 111-120. doi 10.15574/SP.2023.131.111

**For citation:** Shadrin OG, Misnyk VP, Marushko TL, Mostovenko RV. (2023). Crohn's disease in young children. Difficult path to diagnosis. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(131): 111-120. doi 10.15574/SP.2023.131.111.

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) — група хронічних захворювань, що характеризуються деструктивним неспецифічним імунним запаленням стінки кишечника. До основних форм належать хвороба Крона та виразковий коліт. На сьогодні хвороба Крона є однією з найактуальніших проблем дитячої гастроентерології, що обумовлено щорічним приростом захворюваності, «омолодженням» патологічного процесу, труднощами діагностики та лікування, високим ризиком розвитку ускладнень. ЗЗК з дуже раннім початком (у віці до 6 років) при маніфестації мають атипову або стерту клінічну картину, що значно ускладнює своєчасну діагностику у цій віковій групі пацієнтів.

**Мета** — описати власне клінічне спостереження випадку хвороби Крона з дуже раннім початком для поліпшення діагностики та лікування цього захворювання в дітей раннього віку.

Наведено спостереження пацієнта віком 2 роки 7 міс. із ЗЗК. Проаналізовано особливості перебігу, захворювання з тяжким ураженням шлунково-кишкового тракту. Обговорено результати клінічних даних, лабораторних, інструментальних і гістологічних методів досліджень, складні етапи встановлення діагнозу хвороби Крона, а також питання вибору лікування хворого. Особливостями клінічного випадку були ранній початок захворювання (на першому році життя), безперервно рецидивний перебіг, часті гострі респіраторні захворювання, які супроводжувалися діарейним синдромом, відсутність деяких специфічних скарг і змін у біохімічних та імунологічних аналізах, кортикостероїдна залежність і тяжкі позакишкові прояви хвороби Крона (анемія змішаного характеру). Діагноз хвороби Крона встановлено дитині у віці 1 рік 9 міс. (за 1 рік 4 міс. після появи перших симптомів), який підтверджено рік потому після повторного обстеження. Пізня діагностика обумовлена різноманітністю клінічних проявів, відсутністю чітких симптомів захворювання на перших етапах спостереження.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти раннього віку, запальні захворювання кишечника з дуже раннім початком, хвороба Крона, діагностика, лікування.

### Crohn's disease in young children. Difficult path to diagnosis

**O.G. Shadrin<sup>1</sup>, V.P. Misnyk<sup>1</sup>, T.L. Marushko<sup>1</sup>, R.V. Mostovenko<sup>2</sup>**<sup>1</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv<sup>2</sup>National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT» of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

Inflammatory bowel diseases (IBD) is a group of chronic diseases characterized by destructive non-specific immune inflammation of the intestinal wall. The main forms include Crohn's disease and ulcerative colitis. Currently, Crohn's disease is one of the most urgent problems of children's gastroenterology, which is due to the annual increase in morbidity, "rejuvenation" of the pathological process, difficulties of diagnosis treatment, and high risk in developing of complications. IBDs with very early onset of manifestation have an atypical or erased clinical picture, which makes timely diagnosis in this age group of patients much more difficult.

**Purpose** — to describe own clinical observation of a case of Crohn's disease with a very early onset.

**Clinical case.** Was presented an observation of a patient of 2 years and 7 months old with Crohn's disease the feature of which was a severe course with pronounced lesion of the gastrointestinal tract.

The results of clinical data, laboratory, instrumental and histological methods of research, the complex stages of diagnosing of Crohn's disease, as well as the issues of the patient's treatment were discussed.

The peculiarity of the described case was the early onset of the disease, continuously relapsing course, frequent acute respiratory diseases accompanied with diarrheal syndrome, absence of some specific complaints and changes in biochemical and immunological tests, corticosteroid dependence and severe extraintestinal manifestations of Crohn's disease (anemia of a mixed nature). The diagnosis of Crohn's disease was made at the age of 1 year and 9 months (1 year and 4 months after the appearance of the first symptoms), which was confirmed a year later after a repeat examination. Late diagnosis was caused by the variety of clinical manifestations, absence of clear symptoms of the disease at the first stages of observation. The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, informed consent of the child's parents was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** infants, inflammatory bowel diseases, very early onset, Crohn's disease, diagnosis, treatment.

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) є серйозною та однією з найактуальніших проблем сучасної гастроентерології, що набуває все більшого медико-соціального значення внаслідок суттєвого поширення рівня захворюваності серед усіх

вікових груп населення світу, зокрема дітей раннього віку [6]. Соціальну значущість цих захворювань також визначає переважання їх серед осіб молодого, працездатного віку [10,22], хронічний рецидивний перебіг, що обумовлює необхідність довічної медикаментозної

терапії, високий ризик хірургічного втручання та негативний вплив на якість життя пацієнтів [5,21].

Серед дітей, за даними літератури, основний пік маніфестації ЗЗК припадає на 12–14 років (у середньому –  $11,5 \pm 3,8$  року) [14]. Проте останніми роками досить часто такий діагноз встановлюють у дітей більш молодшого віку: приблизно у 15% випадків – до 6 років, у 1% – до одного року, що розцінюється як ЗЗК з дуже раннім початком [15,16]. Є поодинокі повідомлення про випадки виразкового коліту і в новонароджених [4]. За даними популяційного шотландського дослідження, за останні чотири десятиліття захворюваність ЗЗК з дуже раннім початком збільшилася втричі [7].

Вважають, що ЗЗК з дуже раннім початком – найагресивніший фенотип. Дані популяційних і когортних спостережень свідчать, що початок ЗЗК у віці до 6 років характеризується високою частотою ускладнень і виникненням рецидивів захворювання, складним перебігом із розвитком форм резистентних до стандартної терапії [1]. Вони можуть призводити до порушення росту та розвитку дитини, формування дефіцитних станів, обумовлених мальабсорбцією [8,12].

Хвороба Крона (ХК) і виразковий коліт – дві найпоширеніші форми ЗЗК, етіологія яких, незважаючи на багаторічні дослідження, залишається невідомою, а патогенез розкритий недостатньо.

Хвороба Крона – тяжке, неспецифічне первинно-хронічне, гранулематозне запальне захворювання різних відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ): від ротової порожнини до перианальної ділянки з переважним ураженням термінального відділу клубової кишки. ХК характеризується рецидивним ремітуючим перебігом [6,21], розвитком ускладнень місцевого і системного характеру та позакишкових проявів хвороби [1,27]. Рівень захворюваності серед дітей на ХК становить від 3,1 до 16,6 на 100 тис. дитячого населення [17]. Даних щодо поширеності ХК у дітей в Україні наразі немає [2].

Питання етіології цього захворювання досі залишається відкритим. На тепер вважають, що воно розвивається внаслідок поєднання декількох факторів: спадкова схильність, інфекції, дефекти вродженого та набутого імунітету, особливості кишкової мікрофлори та різні негативні фактори довкілля.

Хвороба Крона, згідно з Монреальською класифікацією, за фенотипом має три варіанти:

запальний, стенозуючий та пенетруючий [23]. Відносно сприятливим щодо ускладнень є лише запальний тип захворювання, а два інші мають несприятливий прогноз відносно розвитку тяжких ускладнень. Клінічні прояви ХК дуже різноманітні, що обумовлено залученням у запальний процес різних відділів травного тракту, розміром і ступенем ураження стінки кишечника, стадією захворювання та наявністю позакишкових проявів [3,13,18].

Слід зазначити, що в дитячому віці ЗЗК, у тому числі ХК, мають ряд особливостей, які викликають певні труднощі в діагностиці. Лише 25% хворих дітей у дебюті захворювання мають класичну триаду: абдомінальний біль, діарею та відставання у фізичному розвитку.

В анамнезі дітей, хворих на ХК, часто відмічаються повторні інфекційні захворювання на першому році життя, хоча до тепер немає даних щодо специфічного інфекційного агенту. Поряд із цим встановлено, що в усіх пацієнтів із ХК порушується кишковий мікробіом, ступінь якого суттєво впливає на активність хвороби, а застосування в комплексі лікування пробіотиків може мати позитивний ефект [24].

У значній кількості хворих перебіг захворювання супроводжується позакишковими проявами, пов'язаними як із запаленням кишечника, так і з метаболічними порушеннями при цій патології, або є наслідком побічної дії лікарських препаратів, застосовуваних у терапії захворювання. Найчастіше зустрічаються ураження шкіри, опорно-рухової та гепатолієнальної систем, слизової оболонки ротової порожнини, легенів, очей. При цьому позакишкові прояви можуть розвиватися як на тлі кишкової симптоматики, так і передувати їй, а це ускладнює встановлення діагнозу [1,26].

Одним із найчастіших клініко-лабораторних проявів та ускладнень ХК є анемія, що суттєво впливає на якість життя хворих дітей. Здебільшого це анемія змішаного генезу, тобто вона є наслідком поєднання абсолютного дефіциту заліза (залізодефіцитна анемія) та відносного дефіциту заліза (анемія хронічних захворювань) [9,25], хоча не слід нівелювати роль інших факторів (повторні епізоди кровотечі, дефіцит вітамінів, нутрієнтів тощо).

Діагноз ХК ґрунтується на клінічних даних і результатах обов'язкових обстежень. Диференціальна діагностика ЗЗК буває досить складною навіть після застосування широкого спектра інструментальних і лабораторних методів, проте

потрібно прагнути до верифікації конкретної нозології для вибору максимально правильної тактики лікування [11].

Наводимо **клінічний випадок** ХК з дуже раннім початком. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

*Хлопчик О.* вперше надійшов до дитячої клініки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України») у віці 9 міс. після декількох госпіталізацій за місцем проживання. З анамнезу життя відомо, що він народився від II фізіологічної вагітності, II пологів. Гестаційний вік — 37 тижнів, маса тіла при народженні — 3930 г, зріст — 54 см, оцінка за шкалою Апгар — 7/8 балів. Отримувач грудне вигодовування до 9 міс., прикорм — із 6,5 міс. Сімейний анамнез обтяжений по лінії матері — захворювання ШКТ (виразка дванадцятипалої кишки, гострий панкреатит), з юності до тепер у мами періодично знижується рівень гемоглобіну крові.

З анамнезу захворювання відомо, що до 5-місячного віку хлопчик схильний до закрепчу, а у випорожненнях спостерігається домішка слизу. З 5 місяців у калових масах періодично почала з'являтися домішка крові в різній кількості. У віці 7 місяців у зв'язку з підвищенням температури тіла до 39°C, явищами діареї та великою кількістю крові та слизу у випорожненнях, зниженням гемоглобіну (102 г/л), лейкоцитозом ( $17,9 \times 10^9/\text{л}$ ), зсувом лейкоцитарної формули вліво, гіпертромбоцитозом ( $680 \times 10^9/\text{л}$ ) дитину госпіталізовано до дитячого інфекційного відділення. Скарг на біль у животі не було. Причину гемоколіту не виявлено — полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР) калу до кишкових інфекцій дала негативний результат. Порушень тромбоцитарної ланки або дефіциту плазматичних факторів не було. Генетичне дослідження букального зішкрібу виявило гетерозиготне носійство (С/Т) — варіабельний рівень лактазної активності, за якого частіше розвивається вторинна лактазна недостатність. Також проведено імунологічне обстеження — визначення вмісту сироваткових імуноглобулінів (Ig) та субпопуляцій лімфоцитів крові. Дитину проконсультовано імунологом — імунодефіцит на цьому етапі виключено, але не виключено дефект імунної регуляції.

Діагноз на момент виписки — «Гемоколіт нез'ясованої етіології. Полідефіцитна анемія». Рекомендовано продовжити грудне вигодовування із застосуванням ферменту лактази, пробіотики та, за призначенням гематолога, залізо, фолієву кислоту. Скориговано дієту матері — рекомендовано виключити з її раціону коров'яче молоко та глютен. Цих рекомендацій жінка дотримувалася протягом не більше 1 місяця.

Зважаючи на відсутність позитивної динаміки щодо стану хворого (нестійкий характер випорожнень — рідкі з великою кількістю води, слизу, крові; втрата маси тіла; зниження гемоглобіну — 84 г/л, гіпертромбоцитоз —  $680 \times 10^9/\text{л}$ ) та результати проведеної амбулаторно ректороманоскопії (виявлено ерозивний проктосигмоїдит; біопсія не проводилася), хлопчика госпіталізовано до педіатричного стаціонару.

За результатами об'єктивного обстеження на добу госпіталізації стан дитини розцінено як середньої тяжкості. Відмічено блідість шкірних покривів, тургор тканин дещо знижений. Живіт не здутий, безболісний. Печінка +1 см, селезінка (-). Дефекація — від 6 до 8–10 разів на добу, випорожнення майже без калових мас, рідкі з домішкою великої кількості води, слизу та крові (як окремо, так і у слизу).

У стаціонарі виключено коагуляційні порушення. У бактеріологічному посіві калу виявлено *St. aureus*  $10^4$ , *Ent. faecalis*  $10^6$ . Враховуючи довготривалий запальний процес у кишечнику, проведено антибактеріальну терапію: метрогіл, амікацин із подальшою зміною (за чутливістю) на ванкоміцин, цефтріаксон, флуконазол. Внутрішньовенно (в/в) призначено етамзілат, *per os* — езомепразол, амінокапронову кислоту; мікроклізма з амінокапроновою кислотою. Зважаючи на низький рівень сироваткового IgG (3,5 г/л при віковій нормі 4,26–11,3 г/л) дитині двічі в/в введено нормальний IgG людини — 0,5 г/кг маси тіла.

На тлі комплексного лікування у стані хлопчика відмічено позитивну динаміку. Скоротилася кратність дефекації, з'явилися калові маси та значно зменшилася кількість крові у випорожненнях (навіть після відміни кровоспинних препаратів). Це дало змогу провести дитині ендоскопічне обстеження.

За даними фіброгастроуденоскопії, слизова оболонка шлунка гіперемійована, набрякла, з множинними точковими геморагічними

ерозіями; пілорус округлої форми, змикається повністю; слизова оболонка дванадцятипалої кишки набрякла з множинними точковими ерозіями під фібрином; у просвіті дванадцятипалої кишки – прозора жовч.

За результатами гістологічного дослідження біоптичного матеріалу, міжблочний набряк слизової оболонки шлунка, у власній пластинці слизової оболонки – розсіяна інфільтрація клітинами лімфоїдного ряду з поодинокими еозинофільними гранулоцитами. Біоптичний матеріал слизової оболонки дванадцятипалої кишки представлений фрагментами слизової оболонки з міжблочним набряком. У власній пластинці слизової оболонки – дифузна помірна інфільтрація еозинофільними гранулоцитами та клітинами лімфоїдного ряду, переважно плазматичними клітинами з вогнищами скупчення в поверхневій зоні та міжкриптовому просторі. **Висновок:** морфологічна картина може відповідати запальному процесу, не виключений імуноалергічний генез.

За даними фіброколоноскопії, слизова оболонка усіх відділів товстого кишечника гіперемійована, зерниста, набрякла з множинними геморагічними ерозіями та з ерозіями під нашаруванням білого фібрину. Судинний малянок вогнищево відсутній. **Висновок:** ерозивно-геморагічний коліт; ХК?

За результатами гістоморфологічного дослідження біоптатів слизової оболонки кишечника, у власній пластинці слизової оболонки усіх п'яти біоптатів – дифузна помірна або розсіяна інфільтрація клітинами лімфоїдного ряду та еозинофільними гранулоцитами з вогнищами скупчення в поверхневій зоні та міжкриптовому просторі. У двох біоптатах – гіперплазований лімфоїдний фолікул, а в інших двох – фрагменти лімфоїдного фолікулу. **Висновок:** морфологічна картина може відповідати запальному процесу, не виключений імуноалергічний генез; чіткі морфологічні критерії ХК у даній біопсії не виявлені.

Для подальшого лікування у віці 9 міс. хлопчика переведено до педіатричного інфекційно-боксованого відділення для дітей раннього віку ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

За даними об'єктивного обстеження на першу добу госпіталізації стан дитини розцінено як середньої тяжкості за рахунок основного захворювання (зважаючи на тривалий запальний процес у кишечнику та дані проведених

інструментальних досліджень). Хлопчик негативно реагував на огляд і медичні маніпуляції. Відмічено блідість шкірних покривів, стан харчування та тургор тканин знижені. Фактична маса тіла – 8 400 г (дефіцит маси тіла – 14%). Апетит збережений, дитина – на грудному вигодовуванні. У легенях перкуторно та аускультативно без особливостей. Живіт помірно здутий, безболісний, м'який, доступний для глибокої пальпації. Печінка +1,5–2,0 см, край рівний, чіткий. Селезінка (-). Дефекація – від 3 до 5 разів на добу, випорожнення майже без калових мас, рідкі зі значною домішкою слизу та яскраво-червоної крові.

За результатами обстеження виключено гострі бактеріальні та вірусні кишкові інфекції, коронавірусну інфекцію. У загальному аналізі крові зареєстровано зниження рівня гемоглобіну (76 г/л), еритроцити –  $3,89 \times 10^{12}/л$ , анізоцитоз (+++), гіпохромію (++) , лейкоцити –  $10,0 \times 10^9/л$ , лейкоцитарна формула: паличкоядерні – 4%, сегментоядерні – 47%, еозинофіли – 4%, лімфоцити – 36%, моноцити – 7%, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – 19 мм/год. Біохімічний аналіз крові: зниження концентрації заліза в сироватці крові (4,6 мкМ/л, норма – 7,2–18 мкМ/л), насичення трансферину залізом (5,4%, норма – 20–55%), незначне підвищення рівня аланінамінотрансферази, гіпопротейнемія, інші показники (загальний білірубін, аспартат-амінотрансфераза, лужна фосфатаза, тимолова проба, креатинін, сечовина, глюкоза, ферити, фолієва кислота, вітамін В<sub>12</sub>) – у межах вікової норми, концентрація С-реактивного білка – <6,0 мг/л (негативний результат – <6,0 мг/л). Фекальний кальпротектин калу – 764 мкг/г (середнє значення – 183 мкг/г). Під час імунологічного обстеження виявлено підвищення абсолютної кількості та функціональної активності усієї популяції лімфоцитів і концентрації циркулюючих імунних комплексів; інші імунологічні показники – у межах норми. За даними алергологічного дослідження, загальний IgE – 3,83 IU/ml (норма – <10,2 IU/ml), еозинофільний катіонний білок – 87,3 мг/мл (негативний результат – <24,0 мг/мл); у харчовій панелі не виявлено підвищення рівня специфічних IgE до коров'ячого молока та його фракцій (бичачий сироватковий альбумін, бета-лактоглобулін, казеїн), глютену, яловичини.

З першої доби госпіталізації, враховуючи дані клінічного обстеження, фіброгастроуденоскопії та фіброколоноскопії, хлопчика пе-

реведено на повне парентеральне харчування протягом п'яти діб із подальшим поступовим введенням ентерального харчування із застосуванням лікувальної молочної суміші на основі глибокого гідролізу білків. Продовжено антибактеріальну терапію (метронідазол в/в), преднізолон — 1 мг/кг, імунотерапію (Ig людини нормальний № 5). Призначено також флуконазол в/в, інгібітори протонної помпи, 5-аміносаліцилати, цефалоспорины III покоління, сульфаніламід та гемостатичну терапію (в/в — канавіт і гемотран; *per os* — амінокапронову кислоту).

Стан дитини поступово поліпшувався. Хлопчик став активнішим, покращився характер випорожнень — з 6–7-ї доби лікування частота дефекацій зменшилася до 2–4 разів на добу, калові маси кашкоподібні, жовто-зеленуватого кольору з незначною домішкою слизу рожевого кольору, а з 12–14-ї доби така домішка слизу була поодиноким та лише в окремих порціях. Починаючи з третього тижня госпіталізації почав набирати вагу. За час перебування у відділенні переніс мікст-вірусну респіраторну інфекцію (аденовірус, RS-вірус) у легкій формі, під час якої відмічався рецидив кишкової дисфункції. Це проявилось збільшенням домішки слизу та яскраво-червоної крові у випорожненнях при збереженні кашкоподібного характеру випорожнень і кратності дефекації до 3 разів на добу.

Хлопчика виписано у відносно задовільному стані з клінічним діагнозом — «Хронічний коліт (некласифікований). Анемія змішаного генезу. Білково-енергетична недостатність I ст.».

Маса тіла (МТ) на момент виписки — 9 600 г (належна маса — 10 330 г, дефіцит маси тіла — 7%). Рекомендовано продовжити лікування: преднізолон — 1 мг/кг/добу, 5-аміносаліцилову кислоту (5-АСК), пробіотики, двовалентне залізо, ентеральне харчування із застосуванням лікувальної суміші на основі глибокого гідролізу білка.

У подальшому дитина спостерігалася спеціалістами відділення амбулаторно та неодноразово проходила стаціонарне лікування у зв'язку із загостренням кишкового синдрому та обстеження для уточнення діагнозу та визначення обсягу подальшої терапії.

**Стаціонарне лікування у віці 1 рік 1 місяць.** Хлопчика госпіталізовано до клініки для контрольного обстеження та коригування подальшої терапії у зв'язку зі скаргами на втра-

ту апетиту та погіршення характеру дефекації. Після виписки зі стаціонару (2 міс.) дитині проведено патогенетичне лікування згідно з наданими рекомендаціями (закінчено курс терапії преднізолоном, постійно — 5-АСК, періодично за показаннями — амінокапронову кислоту; харчування — із застосуванням лікувальної суміші із глибоким гідролізом білка). Після зниження дози преднізолону до 5 мг/добу, зі слів матері, характер випорожнень погіршився (випорожнення кашкоподібні із домішкою слизу, неперетравленої їжі та крові в різній кількості). Крім того, періодично відмічалось короткочасне підвищення температури до 38–38,5°C без виражених катаральних явищ.

Під час контрольної фіброколоноскопії виявлено ознаки хронічного коліту з ділянками набряку, вогнищевими геморагіями та виразками, які вкриті фібрином, а, за даними гістологічного дослідження біоптатів слизової оболонки товстої кишки, відмічено окремі морфологічні ознаки запального захворювання кишечника, хоча точна верифікація цих даних утруднена у зв'язку з недостатньою інформативністю біоптатів.

За результатами лабораторних досліджень виявлено зниження рівня гемоглобіну (80 г/л) у крові, лейкоцитоз ( $21,9 \times 10^9$ /л), зсув лейкоцитарної формули вліво, тромбоцитоз ( $392 \times 10^9$ /л), підвищену ШОЕ (18 мм/год); підвищений С-реактивний білок (24,0 мг/л); знижені вміст заліза у сироватці (4,6 мкМ/л, норма 7,2–18 мкМ/л) та насичення трансферину залізом (5,4%, норма — 20–55%), тоді як вміст трансферину, феритину, фолієвої кислоти, вітаміну В<sub>12</sub> були в межах норми; коагулограма — без особливостей; серологічні маркери ЗЗК (антитіла до *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) IgA, ASCA IgG) та антинуклеарні антитіла в сироватці крові — негативні. Фекальний кальпротектин — підвищений (494,55 мкг/г при нормі 53–119 мкг/г). Дослідження калу на кишкові інфекції дало негативний результат (неодноразово); антигени клостридій у калі не виявлені. За результатами бактеріологічного дослідження калу виявлено дисбіотичні порушення — знижений вміст біфідобактерій та лактобактерій ( $10^6$ ), зріст клебсієли ( $10^7$ ) та золотистого стафілокока ( $10^3$ ).

У плані диференційної діагностики для виключення алергічного характеру запалення кишечника дитину консультовано алергологом, у динаміці проведено поглиблене алергологіч-

не обстеження з визначенням рівня загального IgE 4,4 IU/ml (норма — <10,2 IU/ml), еозинофільного катіонного білка — 25,0 мкг/мл (негативний результат — <24,0 мкг/мл); результат алергопанелі ALEX — негативний.

Відомо [28], що нерідко симптоми ураження ШКТ є основним симптомом загальної варіабельної імунної недостатності. Саме тому, з метою своєчасного встановлення діагнозу хворим зі стійким діарейним синдромом, рекомендовано проводити скринінг на наявність первинного імунodefіциту. У наведеному клінічному випадку пацієнтові двічі проведено комплексне імунологічне обстеження — усі показники гуморального та клітинного імунітету, системи комплементу, активності фагоцитозу були в межах вікової норми. Дитину консультовано імунологом. **Висновок:** даних на користь патології імунної системи наразі не виявлено. Крім того, у лабораторії «INVITAE» (Сан-Франциско, США) проведено генетичне обстеження — секвенування 207 генів (панель «Первинні імунodefіцити»). Цей тест не виявив будь-яких патогенних варіантів, але містив гетерозиготний варіант із невизначеною значущістю, с.1139A>C (р.Туг380Ser), який був ідентифікований у гені TCN2. За даними літератури, патогенні мутації в гені TCN2 пов'язують із первинним імунodefіцитом, зокрема, аутосомно-рецесивним дефіцитом транскобаламіну II (UID MedGen: 137976). Проте виявлений у дитини варіант не описано в літературі в людей із захворюваннями, пов'язаними з геном TCN2. За даними літератури [29,30], з підвищеним ризиком розвитку ХК корелює мутація гена TCN2 rs1801198.

Діагноз не змінено. Продовжено лікування згідно з протоколом [19] — преднізолон (1,0 мг/кг/добу) із поступовою відміною, 5-АСК, двовалентне залізо, амінокапронову кислоту внутрішньо за показаннями.

**Стаціонарне лікування у віці дитини — 1 рік 4 місяці.** Дитину госпіталізовано до клініки для контрольного обстеження та визначення обсягу подальшої терапії. Після зниження дози преднізолону (як і в попередній раз) знову відмічено погіршення характеру випорожнень (кашкоподібні зеленуватого кольору із домішкою слизу, неперетравленої їжі та яскраво-червоної крові в різній кількості). Скарг на біль у животі не виявлено.

За час перебування у відділенні, незважаючи на продовження терапії, у хлопчика зберігалися

ознаки анемії змішаного характеру (гемоглобін — 84 г/л, еритроцити —  $3,3 \times 10^{12}$ /л), тромбоцитоз ( $649 \times 10^9$ /л), зниження рівня заліза (5,21 мкМ/л, норма — 7,2–18 мкМ/л) та насичення трансферину залізом (7,02%, норма — 20–55%) у сироватці крові, розріджені випорожнення 3–4 рази на добу з домішкою слизу, переважно яскраво-червоної крові в різній кількості, особливо у випорожненнях уночі та в першій вранішній порції.

Крім того, уперше за час медичного спостереження за хворою дитиною під час обстеження виявлено зміни збоку коагулограми крові (протромбіновий індекс — 39,4% (85–110%); міжнародне нормалізоване відношення — 1,92 (0,82–1,22), протромбіновий час — 19,6' (5'–10')), що може бути ознакою зниження білок-синтетичної функції печінки як прояву важкого перебігу захворювання. За даними біохімічного аналізу крові в дитини: білок загальний — 79,3 г/л, альбумін — 44,3 г/л.

У зв'язку з вищевказаним проведено дві гемотрансфузії еритроцитарної маси, одноразово — свіжозамороженої плазми, до терапії додано гемостатичні препарати (кановіт, гемотран).

МТ на момент госпіталізації — 11600 г (належна маса — 11480 г), виписаний з МТ 12100 г.

Враховуючи дані анамнезу, тяжкий і безперервно рецидивний перебіг захворювання, результати клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, консиліумом гастроентерологів інституту уточнено *клінічний діагноз* — «Запальне захворювання кишечника (ХК?), малюкова форма, середній ступінь активності, рецидивний перебіг. Анемія змішаного генезу».

Терапію продовжено: 5-АСК, преднізолон (1 мг/кг/добу), двовалентне залізо, ферментотерапію, амінокапронову кислоту внутрішньо за показаннями, ентеральне харчування відповідно до віку із застосуванням лікувальної суміші з високим ступенем гідролізу білка.

**Стаціонарне лікування у віці дитини — 1 рік 9 місяців.** Хлопчика госпіталізовано до клініки у зв'язку з посиленням кишкового синдрому (випорожнення кашкоподібні з домішкою слизу рожевого або яскраво-червоного кольору в різній кількості, в окремих порціях — прожилки крові) на тлі мікст-вірусної інфекції (парагрип, RS-вірус). Скарг на біль у животі не відмічено. При госпіталізації мати та дитина обстежені. Результати SARS-CoV-2

IgM та SARS-CoV-2 IgG негативні в матері та дитини.

На момент госпіталізації стан дитини оцінено як тяжкий з вираженим інтоксикаційним синдромом, анемією (у загальному аналізі крові: гемоглобін — 49 г/л, еритроцити —  $2,8 \times 10^{12}$ /л).

Зважаючи на тяжкість стану та необхідність контролю основних показників гемодинаміки, дитина протягом 4 діб перебувала у відділенні інтенсивної терапії. Стан дитини був стабілізований, двічі проведено гемотрансфузію еритроцитарної маси, рівень гемоглобіну підвищився до 94 г/л.

За результатами лабораторних досліджень, виконаних у стаціонарі, у дитини виявлено знижений рівень гемоглобіну (87–100 г/л), лейкоцитоз ( $17,6 \times 10^9$  —  $34,9 \times 10^9$ /л), зсув лейкоцитарної формули вліво, гіпертромбоцитоз ( $1078 \times 10^9$ /л —  $537 \times 10^9$ /л); С-реактивний білок — від'ємний; показники функціональних проб печінки, нирок, коагулограма — у межах нормальних вікових величин; знижений вміст заліза в сироватці (2,23 мкМ/л, норма — 7,2–18 мкМ/л), насичення трансферину залізом (2,4%, норма — 20–55%), залізов'язуюча здатність сироватки крові — 32,13 мкМ/л (норма — 44,8–80,6 мкМ/л), тоді як вміст трансферину, феритину — у межах норми.

Виявлено позитивні серологічні маркери ХК (ASCA IgA — 20,11 од/мл (норма — <20 од/мл) та ASCA IgG — 34,21 од/мл (норма — <20 од/мл)). Антинуклеарні антитіла в сироватці крові — негативні. Фекальний кальпротектин — підвищений до 403–432 мкг/г (норма — 53–119 мкг/г). ПЛР-панель калу до інфекційних агентів — негативна (неодноразово); антигени клостридій у калі — не виявлені. За результатами бактеріологічного дослідження калу відмічено збереження дисбіотичних порушень — знижений вміст біфідобактерій та лактобактерій ( $10^6$ ), зростання умовно-патогенної мікрофлори: клібсієли ( $10^8$ ) та золотистого стафілокока ( $10^3$ ).

Заданими біохімічного аналізу крові в дитини, білок загальний — 66,2 г/л, альбумін — 36,6 г/л, показники функціональних проб печінки, нирок, коагулограма — у межах нормальних вікових величин.

У подальшому в хлопчика протягом деякого часу відмічалось підвищення температури до фебрильних цифр ( $38^\circ$ – $39^\circ$ С) у вечірні та нічні часи, причому в ряді випадків температура нор-

малізувалася за 30–60 хв самостійно, без застосування жарознижувальних препаратів.

Зважаючи на збереження ознак анемії змішаного характеру, неефективність терапії препаратами заліза, що потребувало проведення періодично гемотрансфузій однокрупної еритроцитарної маси, хлопчика консультовано в Центрі патології гемостазу НДСЛ «ОХМАДИТ» — даних на користь коагулопатії та лімфопроліферативного захворювання на момент обстеження не виявлено. Проведено квантифероновий тест (результат сумнівний) і реакцію Манту з подальшою консультацією фтизіатра — даних про латентну туберкульозну інфекцію не виявлено.

За результатами імунологічного дослідження крові (двічі) не виявлено відхилення показників гуморального та клітинного імунітету від вікової норми.

Враховуючи анамнестичні дані, тяжкий і безперервно рецидивний перебіг захворювання, результати лабораторних та інструментальних досліджень, у т.ч. комп'ютерної томографії (КТ) органів травної порожнини з контрастним посиленням (виявлено КТ-ознаки запального ураження товстого кишечника на рівні ободової, а також сигмоподібної та прямої кишки), фіброколоноскопії (виявлено ділянки набряку слизової оболонки з вогнищевими геморагіями та глибокими виразками, які вкриті фібрином; крім того, у сигмоподібній кишці виявлено мальформацію судини, а за даними гістологічного дослідження біоптатів слизової оболонки товстої кишки виявлено морфологічні маркери запального захворювання кишечника), встановлено *клінічний діагноз* — «ХК, малюкова форма, тяжкий ступінь активності, безперервно рецидивний перебіг. Анемія змішаного генезу».

Зважаючи на тяжкий і безперервно рецидивний перебіг захворювання, недостатню ефективність курсу терапії згідно з протоколом [19], результати вищенаведених лабораторних та інструментальних досліджень, консиліумом спеціалістів гастроентерологів інституту вирішено скоригувати терапію хворого за рахунок призначення азатиоприну (25 мг/добу). Продовжено терапію преднізолоном (1 мг/кг/добу). Отримано згоду матері на призначення дитині цього курсу лікування. Його застосування дало змогу досягти певної клінічної ремісії хвороби щодо вираженості кишкового синдрому, але рівень фекального кальпротектину залишався підвищеним (432–468 мкг/г).

**Стаціонарне лікування у віці дитини – 2 роки 7 місяців.** Звернулися до клініки у зв'язку із загостренням основного захворювання (випорожнення від 3 до 5 разів на добу, розріджені, з домішкою слизу та крові) та відставанням у фізичному розвитку (маса тіла – 11 500 г, дефіцит маси тіла – 14,2%). Болю в животі не було. За період з 1 років 9 міс. пацієнт лікувався за місцем постійного проживання згідно з рекомендаціями фахівців інституту та контролювався ними дистанційно. За цей час дитина чотири рази госпіталізувалася до місцевої лікарні з приводу загострення ЗЗК, викликаного розвитком гострих респіраторних інфекцій, що неодноразово підтверджувалося даними вірусологічного дослідження. Усі випадки супроводжувалися гіпертермією, помірними катаральними явищами (нежить, кашель), посиленням клініко-лабораторних проявів анемії та кишкового синдрому (гемоколіт). З приводу анемії змішаного характеру за місцем проживання спостерігався гематологом, отримував препарати заліза *per os* або в/в, періодично здійснювалися гемотрансфузії.

Дитині проведено комплексне лабораторно-інструментальне обстеження і виявлено: у загальному аналізі крові – знижений рівень гемоглобіну (77–98 г/л), лейкоцитоз ( $17,7 \times 10^9$ /л –  $25,3 \times 10^9$ /л), зсув лейкоцитарної формули вліво, гіпертромбоцитоз ( $747 \times 10^9$ /л –  $936 \times 10^9$ /л); С-реактивний білок – від'ємний. Коагулограма – без особливостей. ПЛР калу до кишкових інфекцій дало негативний результат; клостридії в калі не виявлено. За результатами бактеріологічного дослідження калу відмічено збереження дисбіотичних порушень за рахунок зниження вмісту індигенної мікрофлори (біфідобактерії –  $<10^7$ , лактобактерії –  $<10^6$ ) та зростання умовно патогенної мікрофлори: клебсієли ( $10^7$ ), *Ps. aeruginosa* –  $10^6$  та золотистого стафілокока ( $10^3$ ). Фекальний кальпротектин – 180 мкг/г ( $>60$  – позитивний).

За результатами імунологічного дослідження антитіла до слизової оболонки кишечника (IgA та IgG) у сироватці крові не виявлено; усі показники гуморального та клітинного імунітету – у межах вікової норми.

Пацієнтові виконано контрольні інструментальні обстеження: ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини та нирок, кишечника; ілеоколоноскопію; мультидетекторну КТ органів черевної порожнини з внутрішньовенним контрастним посиленням.

За даними КТ та УЗД кишечника відмічено потовщення стінок ободової, низхідної ободової, сигмоподібної, прямої кишки від 0,5 см до 0,8 см; виявлено множинні лімфатичні вузли брижі сліпої кишки розмірами від 0,4 см до 0,8 см; сигмоподібна кишка подовжена з утворенням додаткових петель.

За результатами ілеоколоноскопії виявлено, що слизова оболонка сліпої, висхідної, попереочно-ободової, низхідної, сигмоподібної, прямої кишки виражено набрякла, гіперемійована, з вогнищево змазаним або відсутнім судинним малюнком, з множинними глибокими виразками (діаметром від 5 мм до 10 мм) із геморагічним нашаруванням, слизова травмується при контакті з ендоскопом.

За даними гістологічного дослідження біоптатів слизової оболонки тонкої та товстої кишки виявлено ділянки десквамації поверхневого епітелію, подекуди з непрямыми ознаками ерозивності. Власна пластинка слизової оболонки з вогнищами набряку, фіброзу, дилатацією судин, фокусами проліферації фіброblastів, нерівномірно інфільтрована лімфоцитами, плазматичними клітинами, нейтрофілами (вогнищево), еозинофілами (у попереочно ободовій кишці вогнища 11–13 у полі зору). У товщі власної пластинки клубової, сліпої, висхідного відділу ободової кишки – фокальні підвищення щільності клітинного інфільтрату. У базальних відділах поодиноких залоз сліпої, низхідного відділу ободової кишки та в донних відділах частини крипти висхідного відділу ободової кишки – клітини Панета.

Отже, на підставі даних анамнезу, клінічного спостереження хворого, проведених у динаміці лабораторних та інструментальних обстежень, а також отриманих результатів гістологічних досліджень біоптатів встановлений у віці 1 рік 9 міс. діагноз ЗЗК (ХК) підтверджено рік потому – у віці 2 роки 7 місяців.

Захворювання дебютувало в п'ятимісячному віці. Основні клінічні прояви включали явища гемоколіту, зміни в аналізі крові (гіпохромна анемія, лейкоцитоз, тромбоцитоз, періодично підвищена ШОЕ), відставання у фізичному розвитку. Проте на перших етапах провести диференціальну діагностику з іншими захворюваннями кишечника було вкрай складним завданням. Пояснення такої невизначеності обумовлене віком хворого, а також тим, що хвороба була на початку свого розвитку, коли більш типові клінічні, лабораторні, гістологічні ознаки та ускладнення ще не з'явилися.

Терапія, призначена пацієнтові згідно з протоколом [19], давала лише короточасний позитивний ефект. Подальше спостереження хворого, безперервно рецидивний перебіг хвороби, виключення інфекційної, алергологічної природи захворювання дало змогу уточнити діагноз.

Зважаючи на персистенцію активності захворювання, збільшення протяжності та ступеня ураження кишечника (за даними КТ органів черевної порожнини, ілеоколоноскопії, УЗД кишечника), ускладнення (анемія змішаного генезу, тяжкий перебіг), недостатню ефективність базисної хворобомодифікуючої терапії, збереження активності захворювання і наявність факторів несприятливого прогнозу, глюкокортикостероїдну залежність, запропоновано лікування хворого генно-інженерними препаратами біологічної дії. Біологічна терапія є сучасним методом лікування хворих із середньотяжким і тяжким перебігом ЗЗК, що може попередити тяжкі ускладнення та зберегти якість життя хворих дітей [20].

Але у зв'язку з воєнними діями на території України дитину евакуйовано за кордон, де їй продовжують лікування. Після проведеного за кордоном додаткового клініко-лабораторного обстеження до терапії азатиоприном і преднізолоном додано біологічну терапію.

Отже, незважаючи на значні досягнення у вивченні патогенезу і лікуванні ЗЗК у дітей,

у світі зростає рівень поширення цієї патології. Значні проблеми пов'язані з розширенням вікових меж захворювання, його «омолодженням». ЗЗК з дуже раннім початком реєструються в приблизно у 15% випадків у дітей віком до 6 років, у 1% — до одного року [10,11]. Діагностика ХК у цій віковій категорії ґрунтується на рекомендаціях [19] і є вкрай складною.

### Висновки

Особливість описаного випадку — ранній початок захворювання, часті гострі респіраторні захворювання, які супроводжуються діарейним синдромом, відсутність деяких специфічних скарг і змін у біохімічних та імунологічних аналізах, кортикостероїдна залежність і тяжкі позакишкові прояви ХК (анемія змішаного характеру). Так, протягом періоду спостереження у хворого не було больового синдрому в животі, навіть під час досить вираженого кишкового синдрому. На наш погляд, на такі особливості варто звертати увагу при спостереженні за пацієнтами з дуже раннім початком ХК. Крім того, необхідний мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування, що дасть змогу прискорити встановлення діагнозу та запобігти розвитку тяжких ускладнень.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Aloï M, Lionetti P, Barabino A et al. (2014). Phenotype and disease course of early-onset pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 20 (4): 597–605. doi: 10.1097/01.MIB.0000442921.77945.09.
2. Beketova G, Soldatova O. (2017). Crohn's disease in children and adolescents (clinical lecture). *Pediatrics. Eastern Europe.* 5; 4: 472–490. [Бекетова ГВ, Солдатова ОВ. (2017). Болезнь Крона у детей и подростков (клиническая лекция). *Педиатрия. Восточная Европа.* 5; 4: 472–490].
3. Belousova OYu, Kazaryan LV. (2020). Nutritional therapy in children with gastrointestinal disorders associated with the development of malabsorption syndrome. *Zdorov'e Rebenka.* 15 (4): 258–265. [Белуосова ОЮ, Казарян ЛВ. (2020). Нутритивная терапия детей с нарушениями работы желудочно-кишечного тракта, которые сопровождаются развитием синдрома мальабсорбции. *Здоров'я дитини.* 15 (4): 258–265]. doi: 10.22141/2224-0551.15.4.2020.20847.
4. Beranbaum SL, Waldron RJ. (1952). Chronic ulcerative colitis. Case Report in Newborn Infant. *Pediatrics* 9; 6: 773–778. <https://doi.org/10.1542/peds.9.6.773>.
5. Burisch J, Jess T, Martinato M et al. (2013). The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J. Crohns Colitis.* 7: 322–337. doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.010.
6. Carroll MW, Kuenzig ME, Mack DR et al. (2019). The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Children and Adolescents with IBD. *J Can Assoc Gastroenterol.* 1: 49–67. doi: 10.1093/jcag/gwy056.
7. Coughlan A, Wylde R, Lafferty L et al. (2017). A rising incidence and poorer male outcomes characterise early onset paediatric inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 45 (12): 1534–1541. doi: 10.1111/apt.14070.
8. Denysova MF, Cherniha NV, Muzyka NN et al. (2016). Comparative clinical and paraclinical analysis of ulcerative colitis and Crohn's disease in children. *Zdorov'e rebenka.* 2; 70: 10–15. [Денисова МФ, Чернига МВ, Музыка НН и др. (2016). Сравнительная клинико-параклиническая характеристика язвенного колита и болезни Крона у детей. *Здоровье ребенка.* 2; 70: 10–15].
9. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D et al. (2015). European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 9 (3): 211–222. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
10. Duricova D, Burisch J, Jess T et al. (2014). Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: an update on the population-based literature. *J Crohns Colitis.* 8 (11): 1351–1361. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.05.006>.
11. Feakins RM. (2014). Ulcerative colitis or Crohn's disease. Pitfalls and problems. *Histopathology.* 4; 64; 3: 317–335. doi: 10.1111/his.12263.

12. Goldstein–Leever A, Bass JA, Goyal A et al. (2019). Health-related quality of life predicts psychology referral in youth with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Nurs.* 47: 73–77. doi: 10.1016/j.pedn.2019.04.016.
13. Grona V, Litovka V, Gun'kin A. (2009). Ob osobennostyah kliniki i diagnostiki bolezni Krona u detei. *Zdorov'e rebenka.* 2; 17: 7–15. [Грона В, Литовка В, Гунькин А. (2009). Об особенностях клиники и диагностики болезни Крона у детей. *Здоров'я дитини.* 2; 17: 7–15].
14. Gupta N, Bostrom AG, Kirdchner DS. (2007). Gender Differences in Presentation and course of Disease in Pediatric Patients With Crohn Disease. *Pediatrics.* 120; 6: 1418–1425. doi: 10.1542/peds.2007-0905.
15. Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh SR et al. (2020). North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients With Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 70 (3): 389–403. doi: 10.1097/MPG.0000000000002567.
16. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. (2011). Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 474 (7351): 307–317. doi: 10.1038/nature1.
17. Kriuchko TO, Nesina IM, Poda OA, Kolenko IO. (2016). Alhorytm dyferentsiinoi diahnostryky zakhvoriuvan kyshechnyka u ditei. *Dytiachyi likar.* 3 (48): 21–24. [Крючко ТО, Несина ІМ, Пода ОА, Коленко ІО. (2016). Алгоритм диференційної діагностики захворювань кишечника у дітей. *Дитячий лікар.* 3 (48): 21–24].
18. Maidannik V, Korneichuk V, Haitovich N, Saltikova G. (2009). Bowel disease in children. К.: ВБ «Аванпост-Прим»: 487. [Майданник В, Корнейчук В, Хайтович Н, Салтикова Г. (2009). Заболевания кишечника у детей. К.: ВБ «Аванпост-Прим»: 487].
19. MOZ Ukrainy. (2016). Zapalni zakhvoriuvannia kyshechnyka (khvoroba krona, vyrazkovyi kolit). Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. *Nakaz MOZ Ukrainy vid 11.02.2016 №90.* [МОЗ України. (2016). Запальні захворювання кишечника (хвороба крона, виразковий коліт). Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Наказ МОЗ України від 11.02.2016 №90]. URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016\\_90\\_ykpmnd\\_kron.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_90_ykpmnd_kron.pdf).
20. Narula N, Wong ECL, Dulai PS et al. (2022). Comparative Effectiveness of Biologics for Endoscopic Healing of the Ileum and Colon in Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol.* 1; 117 (7): 1106–1117. Epub 2022 Apr 15. doi: 10.14309/ajg.0000000000001795.
21. Ojeda ZC, Cofré DC. (2018). Health related quality of life in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Rev. Chil. Pediatr.* 89 (2): 196–201. doi: 10.4067/S0370-41062018000200196.
22. Oshlyanska OA, Berezenko VS, Nadtochiy TG et al. (2019). Inflammatory bowel disease in children: the difficulty of diagnosis and treatment in the manifestation of extraintestinal manifestations (clinical case). *Perinatologiya and pediatriya.* 1(77): 85–91. [Ошлянська ОА, Березенко ВС, Надточій ТГ та співавт. (2019). Запальні захворювання кишечника у дітей: труднощі діагностики та лікування при маніфестації позакишкових проявів (клінічний випадок). *Перінатологія і педіатрія.* 1 (77): 85–91]. doi: 10.15574/PP.2019.77.85.
23. Satsangi J, Satsangi J, Silverberg MS et al. (2006). The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut.* 55: 749–753. doi: 10.1136/gut.2005.082909.
24. Shadrin O. (2015). Crohn's disease in children: state of the problem and the prospects of its solution in Ukraine. *Zdorov'ya Ukraini. Medichna gazeta.* 1: 3–4. [Шадрін О. (2015). Болезнь Крона у детей: состояние проблемы и перспективы ее решения в Украине. *Здоров'я України. Медична газета.* 1: 3–4].
25. Shadrin OH, Misnyk VP. (2020). Shliakhy pidvyshchennia efektyvnosti profilaktyky anemii pry zapalnykh zakhvoriuvanniakh kyshechnyku u ditei rannoho viku. *Zdorovia Ukrainy.* 4 (55): 22–23. [Шадрін ОГ, Місник ВП. (2020). Шляхи підвищення ефективності профілактики анемії при запальних захворюваннях кишечника у дітей раннього віку. *Здоров'я України.* 4 (55): 22–23].
26. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. (2002). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 31: 307.
27. Treffel M, Champigneulle J, Meibody F et al. (2019). Tubulointerstitial nephritis and Crohn's disease, nephrotoxicity or extraintestinal manifestation of Crohn's disease? About a case. *Nephrol Ther.* 15 (1): 59–62. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.07.406>.
28. Uzzan M, Huaibin MKo, Mehandru S. (2016). Gastrointestinal Disorders Associated with Common Variable Immune Deficiency (CVID) and Chronic Granulomatous Disease (CGD). *Curr. Gastroenterol. Rep.* 18; 4: 17. doi: 10.1007/s11894-016-0491-3.
29. Zheng S, Yang W, Xia X et al. (2017). An Analysis of Transcobalamin II Gene Polymorphisms and Serum Levels of Homocysteine, Folate and Vitamin B12 in Chinese Patients with Crohn's Disease. *Dig Dis.* 35 (5): 463–471. Epub 2017 May 5. doi: 10.1159/000471848.
30. Zheng SZ, Xia XP, Wu H et al. (2016). Association of Crohn's disease with transcobalamin II gene polymorphisms and serum homocysteine, folate and vitamin B12 levels in Chinese patients. *National medial j. of China.* 96: 30. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.30.006.

#### Відомості про авторів:

**Шадрін Олег Геннадійович** — д.мед.н., проф., зав. відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-5901-7013>.

**Місник Валентина Петрівна** — к.мед.н., пров.н.с. відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

**Марушко Тетяна Лемарівна** — к.мед.н., пров.н.с. відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0001-5139-882X>.

**Мостовенко Раїса Василівна** — к.мед.н., зав. інфекційним діагностичним боксованим відділенням НДСЛ «ОХМАТДИТ».

Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.

Стаття надійшла до редакції 02.02.2023 р., прийнята до друку 11.04.2023 р.

УДК 616.711-007.1-07

**Д.С. Хапченкова, С.О. Дубина, С.С. Скоробогач, В.М. Гусєв**

## Труднощі діагностики аномалії Кімерлі (власне клінічне спостереження)

Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 3(131): 121-125. doi 10.15574/SP.2023.131.121

**For citation:** Khapchenkova DS, Dubyna SO, Skorobogach SS, Husiev VM. (2023). Difficulties in diagnosing Kimerly's anomaly (own clinical observation). Modern Pediatrics. Ukraine. 3(131): 121-125. doi 10.15574/SP.2023.131.121.

Аномалія Кімерлі характеризується наявністю в структурі першого шийного хребця кісткової дужки вродженого або вторинного походження, що обмежує рух хребтової артерії та викликає її здавлювання. Ця патологія належить до краніовертебральних мальформацій — вроджених анатомічних вад будови місця зчленування черепа з першим шийним хребцем. Аномалія Кімерлі діагностується приблизно у 12–30% населення, викликаючи синдром хребтової артерії, що є причиною розвитку хронічної ішемії в задніх відділах мозку.

**Мета** — висвітлити клінічний випадок аномалії Кімерлі в підлітка як приклад тривалого діагностичного пошуку вказаної патології.

**Клінічний випадок.** Дівчинка з 9 років скаржилася на частий головний біль, що супроводжувався блюванням. Подібні стани виникали кожні 3–4 тижні. Гастроентерологічні і неврологічні фактори не виявлені. Стани купувалися сном, медикаментозна терапія не була ефективною. У пубертатний період подібні напади стали рідшими, згодом зникли. З 16 років дівчина почала скаржитися на біль у шиї, періодичні мігрені, різкий «стріляючий» біль у вусі, що супроводжувалися гулом, дзвоном, пізніше приєдналися синкопальні стани, нестабільність ходи, м'язова слабкість обличчя. На рентгенограмі краніовертебрального переходу констатовано аномалію Кімерлі. На тлі використання комірця Шанца і постійної лікувальної фізкультури, нейропротекторної терапії стан пацієнтки поліпшився.

**Висновки.** Аномалія Кімерлі може мати асимптомний перебіг, бути випадковою знахідкою, але в пацієнтів молодшого віку з комбінацією нейроотоларингологічних симптомів із дроп-атаками слід виключати цю патологію. Під час збору анамнезу потрібно звертати увагу на хронологію та умови появи симптомів, особливості анамнезу життя пацієнтів.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** атлант, хребтова артерія, задня дуга атланта, аномалія.

### Difficulties in diagnosing Kimerly's anomaly (own clinical observation)

**D.S. Khapchenkova, S.O. Dubyna, S.S. Skorobogach, V.M. Husiev**

Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Kimmerle's anomaly is characterized by the presence of a bony arch of congenital or secondary origin in the structure of the first cervical vertebrae, which restricts the movement of the vertebral artery and causes its compression. This pathology belongs to craniovertebral malformations — congenital anatomical defects of the structure of the junction of the skull with the first cervical vertebra. Kimerly's anomaly is diagnosed in approximately 12–30% of the population, causing vertebral artery syndrome, which is the cause of chronic ischemia in the posterior parts of the brain.

**Purpose** — to describe the clinical case of Kimmerle's anomaly in a teenager as an example of a long diagnostic search for this pathology.

**Clinical case.** A 9-year-old girl complained of frequent headaches accompanied by vomiting. Similar conditions occurred every 3–4 weeks. Gastroenterological and neurological factors were not detected. The conditions were relieved by sleep, and drug therapy was not effective. During puberty, such attacks became less frequent and later disappeared. At the age of 16, the girl began to complain of neck pain, recurrent migraines, sharp «shooting» pain in the ear, accompanied by a buzzing sound, ringing, later joined by syncopal states, gait instability, and facial muscle weakness. An X-ray of the craniovertebral junction revealed Kimmerle's anomaly. The patient's condition improved with the use of the Shantz collar and constant physical therapy and neuroprotective therapy.

**Conclusions.** Kimmerle's anomaly can be asymptomatic and incidental, but in younger patients with a combination of neuro-otolaryngological symptoms and drop attacks, this pathology should be excluded. When taking anamnesis, attention should be paid to the chronology and conditions of symptom onset, as well as the patient's medical history.

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:** atlas, vertebral artery, posterior arch of the atlas, anomaly.

### Вступ

**А**номалія Кімерлі — це варіант розвитку першого шийного хребця (атлант, С1), який представлений додатковою кістковою дужкою над борозною хребтової артерії або осифікацією частини атланта-потилічної зв'язки [2]. Поширеність такої патології становить приблизно 10–30% випадків від

усіх патологій краніовертебральної ділянки. Аномалія Кімерлі може бути вродженою вадою або набутою як наслідок скостеніння зв'язок і тривалої кальцифікації атланта-потилічної мембрани при мікротравмах або крововиливах під час пологів і після травм [3].

**Анатомічна довідка.** Права та ліва хребтові артерії відходять від відповідних підключичних артерій. Кожна хребтова артерія проходить

уздовж шийного відділу хребта, перебуваючи в каналі, утвореному отворами поперечних відростків шийних хребців (С2–С6). Потім вона входить у великий потиличний отвір, потрапляючи таким чином у порожнину черепа. Хребтові артерії та їхні гілки утворюють так званий вертебро-базиллярний басейн, за рахунок якого відбувається кровопостачання частини спинного мозку в шийному відділі хребта, мозочка і стовбурової частини мозку. Виходячи з шийного каналу, хребтова артерія огинає перший шийний хребець і горизонтально проходить у широкій кістковій борозні на його задній дужці, де вона може вільно переміщатися під час рухів голови. Кісткова дужка, наявністю якої характеризується аномалія Кімерлі, розташована над кістковою борозною і обмежує рух хребтової артерії в цьому місці [4].

Аномалія Кімерлі може призводити до розвитку синдрому хребтової артерії двома шляхами: за рахунок включення периваскулярних вегетативно-іритативних механізмів симпатичної іннервації і за рахунок зменшеного надходження крові у вертебро-базиллярний басейн через механічне стиснення хребтової артерії. Факторами, які призводять до того, що аномалія Кімерлі стає клінічно значущою, є атеросклероз, ураження судинної стінки при васкулітах, спондилоартроз, остеохондроз шийного відділу хребта, артеріальна гіпертензія, наявність інших краніовертебральних мальформацій, рубцевий процес, черепно-мозкова травма або травма хребта з ушкодженнями в ділянці краніовертебрального переходу. До виникнення клінічної картини синдрому хребтової артерії в пацієнтів з аномалією Кімерлі можуть приводити травми плеча, що викликають пошкодження хребтової артерії, обмеженою кістковою дужкою [2].

У неврології виділяють два види аномалії Кімерлі. Перша характеризується наявністю кісткової дужки, що з'єднує суглобовий відросток атланта з його задньою дугою. У другому варіанті аномалія Кімерлі представлена кістковою дужкою міжсуглобовим відростком атланта та його поперечним відростком [3].

Аномалія Кімерлі може бути однобічною або спостерігатися з обох боків першого шийного хребця. Крім того, аномалія Кімерлі може бути повною і неповною. Повна аномальна кісткова дужка має вигляд півкільця, неповна кісткова дужка має дугоподібний виріст [5].

Клінічні прояви, якими супроводжується аномалія Кімерлі, обумовлені зменшенням

об'єму крові в задніх відділах головного мозку. У результаті пацієнти відчують шум у вусі або обох вухах (свист, дзвін, гул, шипіння), миготіння «мушок» або мерехтіння «зірочок» перед очима, раптове мінуще потемніння в очах. Зазначені симптоми посилюються при повороті голови. Оскільки аномалія Кімерлі супроводжується порушенням кровопостачання мозочка, то виникають запаморочення і хиткість ходи, які також можуть посилюватися при повороті голови. На тлі некомфортного положення голови або перенапруги м'язів шиї при аномалії Кімерлі в пацієнтів можлива втрата свідомості. Також можлива раптова м'язова слабкість, яка спричиняє падіння хворого без втрати свідомості (дроп-атаки) [2,5,8].

У разі більш тяжкого перебігу аномалія Кімерлі може супроводжуватися головним болем, тремором кінцівок, ністагмом, порушеннями координації, гіпестезією і/або м'язовою слабкістю частини обличчя або тулуба, чутливими і руховими розладами однієї або декількох кінцівок. Також можуть спостерігатися транзиторні ішемічні атаки у вертебро-базиллярному басейні. Особливо тяжким ускладненням аномалії Кімерлі є ішемічний інсульт [3,7].

У разі звернення пацієнта із симптомами недостатності кровообігу у вертебро-базиллярному басейні головного мозку діагностичний пошук починають із рентгенографії черепа і рентгенографії хребта в шийному відділі з функціональними пробами у двох проєкціях. Аномалію Кімерлі зазвичай досить чітко візуалізують на бічних рентгенограмах ділянки краніовертебрального переходу. За наявності вушного шуму для виключення ЛОР-патології (кохлеарний неврит, хронічний середній отит, лабіринтит) рекомендують консультацію отоларинголога, аудіометрію та інші дослідження слуху, а також дослідження вестибулярного аналізатора (вестибулометрію, електроністагмографію, стабілографію) [5,8].

Визначити клінічну значущість аномалії Кімерлі, а також ступінь її впливу на кровообіг у вертебро-базиллярному басейні дає змогу ряд гемодинамічних досліджень: ультразвукова доплерографія (УЗДГ) екстракраніальних судин, транскраніальна доплерографія, дуплексне сканування та магнітно-резонансна ангиографія судин головного мозку. За їхньою допомогою при аномалії Кімерлі можна виявити локалізацію компресії хребтової артерії та її залежність від положення голови і шиї [10].

Аномалія Кімерлі потребує лікування за наявності клінічних і гемодинамічних ознак порушення кровообігу у вертебро-базиллярному басейні, пов'язаного саме з цією патологією. Пацієнти з аномалією Кімерлі повинні дотримуватися деяких запобіжних заходів у рамках охоронного режиму. При аномалії Кімерлі слід уникати форсованих фізичних навантажень, різких поворотів голови, стійок на голові, перекидів, спортивних занять та ігор, пов'язаних з ударами головою (боротьба, футбол, спортивна гімнастика тощо). У разі призначення масажу або мануальної терапії шийного відділу хребта пацієнт має попередити масажиста і мануального терапевта про наявність аномалії Кімерлі. Погіршення стану пацієнта є приводом до негайного звернення до лікаря [1,10].

Здебільшого аномалія Кімерлі, яка призводить до клінічних проявів судинної недостатності, підлягає консервативному лікуванню. Проводять судинну терапію, спрямовану на поліпшення мозкового кровотоку. Під контролем коагулограми при аномалії Кімерлі застосовують препарати, що поліпшують реологічні властивості крові. До комплексної терапії додають також антиоксиданти, ноотропи, нейропротектори і метаболічні препарати [9].

Аномалія Кімерлі на сьогодні не є показанням для хірургічного лікування. Необхідність в оперативному лікуванні виникає при декомпенсованому перебігу синдрому хребтової артерії, що приводить до вираженої недостатності кровообігу у вертебро-базиллярному басейні за відсутності достатнього колатерального кровопостачання. Операція при аномалії Кімерлі полягає в резекції аномальної дуги та мобілізації хребтової артерії. У післяопераційному періоді пацієнти мають носити комір Шанца протягом 2-4 тижнів [8].

**Мета** дослідження — висвітлити клінічний випадок аномалії Кімерлі в підлітка як приклад довготривалої діагностики вищеприписаної патології.

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

### Клінічний випадок

*Пацієнтка С.*, віком 17 років, звернулася до ортопеда-травматолога зі скаргами на головний біль мігреноподібного характеру, періодичні синкопальні стани, біль у шиї та дзвін у вухах.

*Анамнез захворювання.* Дівчинка з 9 років скаржиться на частий головний біль, який супроводжувався блюванням. Подібні стани виникали кожні 3–4 тижні. Обстежена в гастроентерологічному відділенні: печінкові проби, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, загальний аналіз крові та біохімічний аналіз крові — без патологічних змін. Неодноразово перебувала на стаціонарному лікуванні в неврологічних відділеннях, проходила рекомендовані обстеження. Під час магнітно-резонансної томографії (МРТ), УЗДГ брахіоцефальних судин, електроенцефалографії (ЕЕГ) патології не виявлено. Отримувала симптоматичне лікування з незначним позитивним ефектом. У пубертатний період подібні напади стали рідшими, згодом зникли. З 16 років дівчина почала скаржитися на біль у шиї, періодичний мігреноподібний головний біль, який тривав по декілька діб, медикаментозно не купувався, минав під час сну. У віці 17 років з'явився різкий «стріляючий» біль у вусі, дзвін, гул у вухах, спостерігалось зниження слуху, оніміння м'язів обличчя. Направлена до отоларинголога для проведення тимпанометрії, аудіометрії та огляду. Патології не виявлено, попередній діагноз невралгії вушного нерва виключено. Пізніше з'явилися синкопальні стани під час довготривалого перебування в сидячому положенні, у душному приміщенні. Через постійний біль у шиї знову звернулася до ортопеда-травматолога, який направив на повторні МРТ і рентгенографію шийного та грудного відділів хребта. Пацієнтка пройшла такі обстеження. На фоновій ЕЕГ регуляторні легкі порушення, ознак пароксизмальної активності, вогнищевих порушень не виявлено. *Рентгенографія шийного відділу хребта у двох проєкціях із функціональними пробами* — полісегментарний остеохондроз; деформуючий спондилоартроз; нестабільність С2–С6 сегментів; правобічна сколіотична деформація шийного відділу хребта; додаткова кісткова дужка між суглобовим відростком атланта та задньою дугою (аномалія Кімерлі) (рис.). *Дуплексне ультразвукове сканування судин голови та шиї* — з лівого боку високе входження хребтової артерії в кістковий канал; з обох боків — невелика непрямолінійність ходу хребтових артерій у кістковому каналі, обумовлена деформацією шийного відділу хребта; при ротаційній пробі — кровотік по хребтових артеріях не змінений. *МРТ шийного відділу хребта* — МР-ознаки легкого патологічного кіфозу,



**Рис.** Рентгенографія шийного відділу хребта пацієнтки (бічна проекція). Додаткове кісткове кільце в ділянці задньої дужки С1 (аномалія Кімерлі)

незначний S-подібний сколіоз, помірно виражені ознаки остеохондрозу, спондилоартрозу; протрузії міжхребцевих дисків С2-С3, С3-С4, С4-С5, С5-С6. *Електрокардіографія, ехокардіографія* – без патологічних змін. Консультована ЛОР-лікарем, гінекологом, кардіологом.

З *анамнезу життя* відомо, що під час пологів було потрійне обвиття пуповиною, після народження констатовано тяжке перинатальне ушкодження центральної нервової системи гіпоксичного характеру, у віці 13 років – струс мозку, протягом перших років життя – постійне занепокоєння дитини, зі слів матері, яке пояснювалося лікарями як кишкові кольки та фізіологічні гормональні зміни в дитини.

На тлі терапії (лікувальна фізкультура, електрофорез та електромасаж, а також використання комірця Шанца при відчутті аури перед

мігренями, дієта, нейрометаболична терапія) стан та самопочуття пацієнтки поліпшилися, протягом місяця мігрени спостерігалися рідше, ніж зазвичай. Пацієнтці рекомендовано використовувати комірець Шанца, займатися лікувальною фізкультурою для підтримання та нормалізації адекватного кровопостачання мозку.

### Обговорення та висновки

Аномалія Кімерлі здебільшого має асимптомний перебіг, патогномонічні ознаки відсутні. Однак у разі поєднання неврологічних синдромів: больового (головний біль із фотопсіями, випадінням полів зору), синдрому судинної недостатності (запаморочення, хиткість ходи, нестійкі порушення координаційних проб, що супроводжуються нудотою та блюванням), вегетативного (відчуття «жару», ядухи, страху) з дроп-атаками, шумом та гулом у вухах – пацієнти повинні звернутися до лікаря для виключення аномалії Кімерлі. Також слід зауважити необхідність детального збору анамнезу життя та захворювання, активне опитування пацієнта щодо травм, занять спортом, перебігу перинатального періоду.

Рентгенологи зазвичай не досить ретельно описують зміни краніовертебрального переходу, вважаючи це артефактами знімків, тому часто вищезазначена патологія залишається не діагностованою.

У наведеному випадку не можна точно сказати, аномалія Кімерлі вроджена чи набута патологія. Комбінація неврологічних, вегетативних, судинних симптомів, дані інструментальних методів обстеження в динаміці дали змогу встановити правильний діагноз лише за десять років після появи перших клінічних проявів.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Afsharpour S, Hoiriis KT, Fox RB, Demons S. (2016). An anatomical study of arcuate foramen and its clinical implications: a case report. *Chiropractic & Manual Therapies*. 24: 4. doi: 10.1186/s12998-016-0082-2.
2. Aktas AR, Erkmen C, Ozdol C, Cetin M, Parpar T, Ustun ED et al. (2015). Variations of Sulcus Arteria Vertebralis and Correlation with Clinical Symptoms. *J Clin Analit Med*. 6: 6: 830-834.
3. Chitroda PK, Katti G, Baba IA, Najmudin M, Ghali SR, Kalmath VJB. (2013). Ponticulus posticus on the posterior arch of atlas, prevalence analysis in symptomatic and asymptomatic patients of gulbarga population. *J Clin Diagn Res*. 7; 12: 3044-3047. doi: 10.7860/JCDR/2013/6795.3847.
4. Holovatskyi AS, Cherkasov VH, Sapin VR, Parakhin AI. (2009). Human anatomy in three volumes. Volume Three. Vinnytsia: New Book: 376. [Головацький АС, Черкасов ВГ, Сапін ВР, Парахін АІ. (2009). Анатомія людини в трьох томах. Том третій. Вінниця: Нова книга: 376].
5. Karau PB, Ogengo JA, Hassanali J, Odula P. (2010). Anatomy and prevalence of atlas vertebrae bridges in a Kenyan

- 
- population: An osteological study. *Clin Anat.* 23: 649-653. doi: 10.1002/ca.21010.
6. Koutsouraki E, Avdelidi E, Michmizos D, Kap-sali SE, Costa V, Baloyannis S. (2010). Kimmerle's anomaly as a possible causative factor of chronic tension-type headaches and neurosensory hearing loss: case report and literature review. *Int J Neurosci.* 120: 236–239.
  7. Kumar BS, Panneer SG. (2016). Arcuate foramen of atlas vertebra. *Innovare journal of medical science.* 4; 3: 22–24.
  8. Lvov I, Lukianchikov V, Grin A, Sytnik A, Polunina N, Krylov V. (2017). Minimally invasive surgical treatment for Kimmerle anomaly. *J Craniovert Jun Spine.* 8: 359-363. doi: 10.4103/jcvjs.JCVJS\_73\_17.
  9. Md. Jawed Akhtar, Nasreen Fatima, Ritu, Vinod Kumar. (2015). A morphological study of ponticuli of the human atlas vertebrae and its clinical significance. *Int J Anat Res.* 3; 4: 1597-1602. doi: 10.16965/ijar.2015.29.
  10. Tubbs RS, Johnson PC, Shoja MM, Loukas M, Oakes WJ. (2007). Foramen arcuale: anatomical study and review of the literature. *J Neurosurg Spine.* 6: 31-34.
- 

**Відомості про авторів:**

**Хапченкова Дар'я Сергіївна** — PhD, лікар-педіатр, дитячий кардіоревматолог, асистент кафедри анатомії людини ДНМУ. Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27. <https://orcid.org/0000-0002-5965-9905>.

**Дубина Сергій Олександрович** — к.мед.н., доцент, доцент кафедри анатомії людини ДНМУ. Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27. <https://orcid.org/0000-0003-0721-0855>.

**Скоробогач Стелла Сергіївна** — студентка 5 курсу медичного ф-ту №1 ДНМУ. Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27.

**Гусев Вячеслав Михайлович** — к.мед.н., доц., доцент кафедри акушерства і гінекології Донецького НМУ. Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-7589-3785>.

Стаття надійшла до редакції 07.01.2023 р., прийнята до друку 11.04.2023 р.

**В.В. Іванчишин<sup>1</sup>, А.С. Кузик<sup>1,2</sup>, У.О. Стадник<sup>1</sup>, М.А. Кузик<sup>1</sup>**

## **Профілактика захворювань порожнини рота в дітей з бульозним епідермолізом: опис клінічного випадку та огляд стану проблеми**

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

<sup>2</sup>Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр, м. Львів, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 3(131): 126-133. doi 10.15574/SP.2023.131.126

**For citation:** Ivanchyshyn VV, Kuzyk AS, Stadnyk UO, Kuzyk MA. (2023). Prevention of oral diseases in children with epidermolysis bullosa: a case report and literature review. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(131): 126-133. doi 10.15574/SP.2023.131.126.

На сьогодні понад 300 млн осіб у світі страждають на одне або кілька рідкісних (орфанних) захворювань. Бульозний епідермоліз (БЕ) — гетерогенна група спадкових захворювань, що характеризується генетичною схильністю до надчутливої реакції організму на незначне пошкодження шкіри утворенням пухирів і ерозій на шкірних і слизових покриттях із наступним утворенням рубців. Є одним із найтяжчих спадкових дерматозів. При БЕ патологічні стани виникають і в ротовій порожнині. Отже, пацієнти з БЕ потребують особливого «атравматичного» підходу до виконання медичних маніпуляцій, а також проведення гігієнічного догляду, санації порожнини рота тощо.

**Мета** — на прикладі клінічного випадку систематизувати клінічні рекомендації з догляду за порожниною рота в пацієнтів із БЕ.

**Клінічний випадок.** Наведено клінічний випадок пацієнта з дистрофічною формою БЕ та діагнозом «Загострення хронічного гранулюючого періодонтиту». Під час огляду порожнини рота виявлено мікростомію, множинний карієс, ерозії та виразки на слизовій оболонці порожнини рота, ознаки хронічного катарального гінгівіту, а також зубощелепні аномалії. Після досягнення задовільного ступеня відкриття рота шляхом міогімнастики проведено лікування загострення хронічного гранулюючого періодонтиту зуба 23. У результаті клінічного спостереження та аналізу літературних джерел систематизовано практичні рекомендації, метою яких є полегшення лікування захворювань порожнини рота в пацієнтів із БЕ.

**Висновки.** Лікування захворювань порожнини рота в пацієнтів із БЕ полягає насамперед у попередженні болю та запобіганні вторинного інфікування елементів ураження. Лікування карієсу зубів сприяє правильному положенню язика, удосконаленому ковтанню та фонетиці. Поліпшується харчовий статус, а також естетичний вигляд. Санована ротова порожнина зменшує ризик травмування слизової оболонки порожнини рота та глотки. У лікуванні хворих із БЕ важливе значення має мультидисциплінарний підхід із залученням фахівців різних спеціальностей. Виконання простих, але дієвих рекомендацій дитячих стоматологів дає змогу підвищити ефективність профілактики захворювань порожнини рота в цих дітей.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, бульозний епідермоліз, порожнина рота, профілактика.

### **Prevention of oral diseases in children with epidermolysis bullosa: a case report and literature review**

**V.V. Ivanchyshyn<sup>1</sup>, A.S. Kuzyk<sup>1,2</sup>, U.O. Stadnyk<sup>1</sup>, M.A. Kuzyk<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup>Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre, Lviv, Ukraine

Today, more than 300 million people worldwide suffer from one or more rare diseases. Epidermolysis bullosa (EB) is a heterogeneous group of hereditary diseases characterized by a genetic predisposition to a hypersensitive body reaction to minor skin damage, characterized by the formation of blisters and erosions on the skin and mucous membranes, followed by scarring. It is one of the most severe hereditary dermatoses. In EB, pathological conditions also occur in the oral cavity. Thus, patients with EB require a special «atraumatic» approach to medical procedures, hygienic care, professional oral hygiene, etc.

**Purpose** — to systematize clinical recommendations for oral care for patients with BE on the basis of a clinical case.

**Clinical case.** We present a clinical case of a patient with a dystrophic EB and a diagnosis of acute chronic granulating periodontitis. Examination of the oral cavity revealed microstomia, multiple caries, erosions and ulcers on the oral mucosa, signs of chronic catarrhal gingivitis, as well as dentoalveolar anomalies. After achieving a satisfactory degree of mouth opening using a set of exercises for the maxillofacial muscles, treatment of the acute chronic granulating periodontitis of the tooth 23 was performed. As a result of the clinical observation and analysis of the literature, we systematized practical recommendations aimed at facilitating the treatment of oral diseases in patients with EB.

**Conclusions.** Treatment of oral diseases in patients with EB is primarily aimed at preventing pain and preventing secondary infection of affected areas. Treatment of dental caries contributes to the correct position of the tongue, improved swallowing and phonetics, as well as to improvement in nutritional status and aesthetic appearance. Oral hygiene reduces the risk of injury to the oral and pharyngeal mucosa. In the treatment of patients with EB, it is important to use a multidisciplinary approach with the involvement of specialists of different specialties. Implementation of simple but effective recommendations made by pediatric dentists will increase the effectiveness of prevention of oral diseases in these children.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent of parents and child was obtained for the study.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** epidermolysis bullosa, oral cavity, children, prevention.

## Вступ

**Н**а сьогодні понад 300 млн осіб у світі страждають на одне або кілька рідкісних (орфанних) захворювань (Rare Orphan Disease) [3,19]. За даними Громадської спілки «Орфанні захворювання України», налічується не менше 1,5–2 млн пацієнтів із рідкісними захворюваннями. Така розбіжність у кількості хворих пояснюється відсутністю в Україні Державного реєстру хворих на орфанні захворювання. Тобто загальносвітова тенденція зростання кількості хворих на рідкісні захворювання свідчить про актуальність досліджень щодо удосконалення механізмів забезпечення їх медичною, фармацевтичною та соціальною допомогою [5].

Рідкісні (орфанні) захворювання (від англ. *orphan* – сирота) – це узагальнена назва для вроджених або набутих захворювань, які вкрай рідко зустрічаються в загальній популяції населення та погіршують якість життя, хронічно прогресують і можуть призвести до інвалідності або смерті. Такі хворі потребують високоякісного, безперервного та довготривалого лікування [6].

Європейський комітет експертів із рідкісних захворювань (The European Union Committee of Experts on Rare Diseases) на сьогодні визнає від 5000 до 8000 нозологічних форм орфанних захворювань, а у світі щотижня описується приблизно 5 нових патологічних станів, однак лише 250 із них мають шифр у Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10). Реєстр орфанних захворювань в Україні містить 171 захворювання із зазначенням кодів МКХ-10, відповідно до наказу МОЗ України «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань» від 27.10.2014 № 778 [14].

Бульозний епідермоліз (БЕ) – гетерогенна група спадкових захворювань, що характеризується генетичною схильністю до надчутливої реакції організму на незначне пошкодження шкіри утворенням пухирів та ерозій на шкірних і слизових покриттях із наступним утворенням рубців (інша назва «механобульозні дерматози»). Малюків, які страждають на це захворювання, називають «дітьми-метеликами», оскільки їхня шкіра стає настільки ж тендітною і вразливою, як крила метелика. Захворювання поширене у всьому світі та може виявлятися у всіх расових групах. Успадковується за закона-

ми Менделя, передаючи дефектний ген аутосомно-домінантно або аутосомно-рецесивно [10].

Бульозний епідермоліз є одним із найтяжчих спадкових дерматозів. Частота у світі становить близько 17 дітей на 1 млн живих новонароджених. У європейських країнах середня частота дорівнює 1:30000. Згідно з розрахунками, у США налічується від 25 000 до 50 000 хворих, а у Великій Британії – 5 000 хворих на БЕ. У зв'язку з відсутністю державного реєстру пацієнтів із БЕ в Україні, точні дані щодо кількості цих хворих відсутні. За даними Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах (Державний експертний центр МОЗ України, 2016 р.), станом на 21.10.2015 в Україні зареєстровано 154 особи, хворі на БЕ. Приблизно 50% із них страждають на легку форму БЕ, а інші мають середньотяжку і тяжку форми з поширеними ураженнями шкіри та слизових оболонок [7].

В основі класифікації БЕ лежить розподіл на типи залежно від рівня формування міхурів у шарах шкіри на ультраструктурному рівні. Отже, є чотири види БЕ: простий, межовий, дистрофічний та синдром Кіндлера. При простому типі БЕ пухирці утворюються у верхніх шарах епідермісу. Межовий тип характеризується тим, що епідерміс відділяється від базальної пластини, формуючи міхур у ділянці прозорої пластинки (*lamina lucida*). Міхурі загоюються без обширного рубцювання. Грануляційна тканина утворюється на певних ділянках тіла. Окрім шкірних, виникають і полісистемні прояви. При дистрофічному типі БЕ базальна пластинка залишається прикріпленою до епідермісу, а порожнина міхура формується під щільною пластинкою (*lamina densa*) дермо-епідермального з'єднання. Симптомами цієї форми БЕ є генералізоване рецидивне утворення міхурів, ерозій, атрофічне рубцювання, а також дистрофія кінцівок, втрата нігтів і псевдосиндактилія. При синдромі Кіндлера шкіра може розшаруватися одразу на декількох ультраструктурних рівнях. Основними клінічними ознаками захворювання є утворення пухирців із моменту народження, генералізована прогресуюча пойкилодермія, фоточутливість, псевдосиндактилія, стенозуючі процеси шлунково-кишкового та уrogenітального тракту [10–12].

Щодо проявів БЕ в порожнині рота (ПР), то при різних формах БЕ діагностуються різні патологічні стани (табл.). Зокрема, при просто-

Таблиця

Частота деяких захворювань порожнини рота залежно від типу бульозного епідермолізу (%)

Аномалія	Простий тип	Межовий тип	Дистрофічний тип
Мікростомія	0,2	1,2	45,8
Анкілоглосія	0,1	2,4	52,2
Пухирці/ерозії на СОПР	14,6	58,3	87,9
Аномалії розвитку зубів	3,0	38,7	22,7
Множинний карієс	12,6	28,3	57,4
Передчасна втрата зубів	8,1	21,6	38,2

му типі БЕ найчастіше зустрічається множинний карієс зубів і пухирці чи ерозії на слизовій оболонці порожнини рота (СОПР), а для межового типу, крім цього, характерними є також аномалії розвитку зубів і некаріозні ураження (гіпоплазія емалі). Дистрофічний тип характеризується високою частотою мікростомії та анкілоглосії, запального ураження ясен; синдром Кіндлера часто супроводжується розвитком атипового швидко прогресуючого пародонтиту [8,13,20,22,23].

Отже, для клінічної картини, яка виникає в ПР при БЕ, характерні:

- малі та/або великі везикуло-бульозні ураження;
- ерозії та виразки СОПР, рубцювання;
- висока інтенсивність і поширеність карієсу;
- гіпоплазія емалі;
- мікростомія;
- анкілоглосія;
- облітерація присінку ПР;
- депапільація сосочків спинки язика;
- втрата піднебінних валиків;
- аномалія прикусу;
- денто-альвеолярна непропорційність/скупченість зубів.

На виникнення та розвиток стоматологічної патології в пацієнтів із БЕ впливають як типові загальні фактори, так і місцеві, насамперед погана гігієна ПР, пов'язана з утворенням пухирців у ПР і навколо, утворенням рубцевих контрактур навколо рота, мікростомією. Окрім цього,

у таких пацієнтів знижена рухомість язика, недостатня моторика рук. Не менш важливим фактором є особливості харчування, зокрема, вживання рідкої та перетертої їжі.

Отже, пацієнти з БЕ потребують особливого «атравматичного» підходу до виконання медичних маніпуляцій, а також проведення гігієнічного догляду, санації ПР тощо (рис. 1) [2,4].

**Мета** дослідження — на прикладі клінічного випадку систематизувати клінічні рекомендації з догляду за ПР у пацієнтів із БЕ.

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

### Клінічний випадок

На кафедру стоматології дитячого віку Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького звернувся *пацієнт* Х., віком 16 років, зі скаргами на постійний ниючий біль, посилення болю при накушуванні та відчуття розпирання в зубі 23. З анамнезу відомо, що пацієнт страждає на дистрофічну форму БЕ (діагноз встановлено в кабінеті бульозного епідермолізу Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ», м. Київ). У пацієнта наявні характерні для цього захворювання симптоми: кератодермія, ділянки атрофії шкіри, рубці, вогнищева алопеція, ураження очей, обструкція слюзовивідних каналів, деформації кінцівок, контрактури, зростання пальців (псевдосиндактилія), відсутність нігтів (рис. 2).

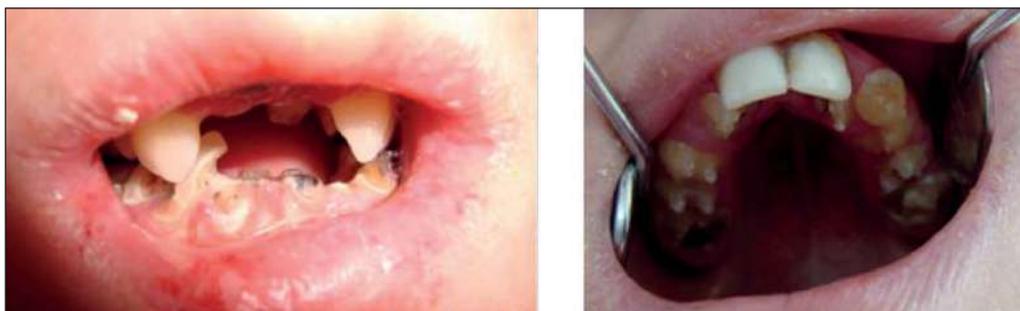


Рис. 1. Множинний карієс та зубощелепні аномалії в пацієнта з бульозним епідермолізом [4]



**Рис. 2.** Пацієнт Х., віком 16 років, бульозний епідермоліз, дистрофічна форма: вогнищева алопеція, зростання пальців (псевдосиндактилія)



**Рис. 3.** Пацієнт Х., віком 16 років, бульозний епідермоліз, дистрофічна форма: мікростомія, ерозії та виразки на слизовій оболонці порожнини рота, зубощелепні аномалії

Огляд ПР пацієнта обмежений внаслідок утрудненого відкриття рота. Виявлено мікростомію, множинний карієс, ерозії та виразки на СОПР, ознаки хронічного катарального гінгівіту, а також наявність зубощелепних аномалій (порушення положення зубів, звуження зубних рядів, відкритий прикус) (рис. 3).

У результаті обстеження пацієнтові встановлено діагноз — «Загострення хронічного гранулюючого періодонтиту».

### Результати дослідження та їх обговорення

Обмежене відкриття рота розцінюється як найбільша клінічна складність у стоматологічному лікуванні хворих із БЕ [1]. Отже, першочерговою проблемою в лікуванні періодонтиту в пацієнта була мікростомія. Іншою складністю було тяжке загальносоматичне захворювання, яке значно ускладнювало надання стоматологічної допомоги. У зв'язку з обмеженням відкриття рота пацієнта скеровано для подальшої консультації до спеціалістів Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру (м. Львів), у якому хлопця консілярно оглянуто дитячим і пластичним хірургами, анестезіологом та імунологом. Прийнято рішення відмовитися від хірургічної корекції мікростомії. Та-

кий метод у пацієнта з БЕ міг би спровокувати погіршення загального стану у вигляді утворення масивного рубцевого процесу та посилення стенозу ротової щілини. Хворому рекомендовано лікування стоматологічної патології після консервативного лікування мікростомії. Перевагу надано тривалому проведенню комплексу міогімнастичних вправ, які хлопець виконував упродовж 14 діб. Такий підхід дав змогу збільшити відкриття ПР більше ніж на 2 см (рис. 4, 5).

Слід зазначити, що пацієнти з мікростомією повинні робити вправи щоденно. Півгодинні вправи перед стоматологічним лікуванням допомагають поліпшити доступ до ПР. При цьому не варто забувати, що після припинення міогімнастики обмежене відкриття ПР повертається до вихідного або ще гіршого ступеня.

Після досягнення задовільного ступеня відкриття рота проведено лікування загострення хронічного гранулюючого періодонтиту зуба 23 (розкриття порожнини зуба, інструментальна та медикаментозна обробка кореневого каналу, тимчасова obturaція кореневого каналу пастою на основі гідроксиду кальцію з подальшою obturaцією кореневого каналу після згасання явищ загострення запального процесу).

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Лікування пацієнта відбувалося під контролем антибіотиків для попередження можливих ускладнень.

У результаті клінічного спостереження та аналізу літературних джерел систематизовано практичні рекомендації, метою яких є полегшення лікування захворювань ПР у пацієнтів із БЕ.

Профілактику стоматологічних захворювань у дітей із БЕ слід починати вже в ранньому віці. Першу консультацію дитячого стоматолога потрібно проводити у віці 3–6 місяців (до прорізування зубів), при цьому необхідно звертати увагу на нічне годування дитини. Доцільним є також корекція дієтичних звичок, консультування з питань харчування (у тому числі вживання ліків без цукру). Особливу увагу варто приділяти навчанню дитини та її батьків індивідуальній гігієні ПР, застосуванню фторидів і допоміжних засобів, а також інформуванню про прояви БЕ на СОПР та ураження зубів [4,7,8,15–18,21].

Рекомендації щодо догляду за ПР у домашніх умовах:

– усі пацієнти з БЕ повинні чистити зуби незалежно від його форми;

- слід надавати перевагу щіткам із маленькою головкою, монопучковим щіткам;
- важливо використовувати щітки з м'якими щетинками (soft, super soft), щетина може бути додатково пом'якшена замочуванням у теплій/гарячій воді;
- хворі зі значною мікростомією повинні застосовувати короткі щетинки, для цього можна підрізати щетинки зубної щітки, але перед використанням переконатися, що вони залишилися м'які та не пошкодять м'які тканини; короткі розсічені щетинки мають бути звернені до оклюзійної поверхні молярів;
- для пацієнтів із псевдосиндактилією мають бути спеціальні пристосування для утримання зубної щітки або спеціальні адаптаційні ручки зубної щітки (рис. 6);
- спеціальна адаптована зубна щітка для пацієнтів із БЕ є предметом вибору, оскільки чистить піднебіння та вестибулярні поверхні зубів одночасно (рис. 7);
- батьки повинні допомагати дітям краще очищати зубний наліт і слідкувати за попередженням травмування;



Рис. 4. Засоби для міогімнастики



Рис. 5. Результати міогімнастики, пацієнт X, віком 16 років, бульозний епідермоліз, дистрофічна форма: а) до початку вправ, ступінь відкриття рота тяжкий (1 см); б) після завершення, ступінь відкриття рота легкий (3 см)



Рис. 6. Спеціальні пристосування для чищення зубів у пацієнтів із бульозним епідермолізом



Рис. 7. Спеціальна адаптована зубна щітка для пацієнтів із БЕ

- за наявності болю або інших тимчасових причин, які утруднюють чищення зубів, можна використовувати дентальні серветки, одноразові міні-щітки, чисту бавовняну тканину;
- слід ополіскувати ПР протягом дня (фторвмісні ополіскувачі / вода), особливо після кожного вживання їжі.

Також систематизовано практичні рекомендації для дитячого стоматолога в лікуванні дітей з БЕ. Отже, під час амбулаторного прийому для мінімізації травмування СОПР необхідно:

- перед виконанням маніпуляції обробляти губи пацієнта вазеліном;
- в якості опори для слиновідсмоктувача обирати вологий ватний валик або оклюзійну поверхню зубів;
- міхур, який виник у процесі стоматологічного лікування, усувати за допомогою голки або розрізу ножицями для запобігання розширення ділянки ураження через тиск рідини;
- пастер використовувати з обережністю через можливість утворення міхурів;
- застосовувати інструменти маленьких розмірів;
- обирати розмір ватних валиків, що відповідає обмеженому простору ПР;
- у кінці кожної клінічної процедури вилучати всі залишки стоматологічних мате-

ріалів за допомогою вологих валиків у під'язиковому просторі, присінку ПР, оскільки в пацієнтів неможливе самоочищення ПР через анкілоглозію;

- надавати перевагу ART-методиці;
- обирати стоматологічний матеріал залежно від умов ізоляції та особливостей каріозного процесу;
- серед пломбувальних матеріалів надавати перевагу групі цементів (склоіномерні цементи);
- ендодонтичне лікування можливе в тих пацієнтів із БЕ, які не мають обмеження відкриття ПР;
- при тяжкому ступені мікростомії забезпечувати індивідуальний доступ до пульпової камери зуба в кожному клінічному випадку;
- для фронтальної групи зубів забезпечувати переважно вестибулярний доступ;
- для антисептичної обробки СОПР використовувати лише середники у вигляді водного розчину.

Окрім цього, усім пацієнтам із БЕ рекомендовано:

- використовувати фториди для полоскання ПР;
- коригувати харчування та виробляти дієтичні звички для попередження розвитку карієсу, яке слід починати в ранньому віці;

— у разі призначення ліків у вигляді таблеток пацієнтам із БЕ потрібно пам'ятати, що проко-  
втування може провокувати формування стено-  
зу стравоходу. Тому таблетки краще замінити на  
рідкі форми. Якщо ліки без цукру не доступні,  
батьків слід інформувати, як попередити руй-  
нування зубів, та порекомендувати правильний  
догляд, як мінімум, полоскання ПР після засто-  
сування препарату;

— частота відвідування стоматолога — кожні  
3–6 місяців залежно від ураження СОПР і зубів.  
Окремі пацієнти можуть потребувати щомісяч-  
ного огляду та лікування.

### Висновки

Лікування захворювань ПР у пацієнтів із БЕ  
полягає насамперед у попередженні болю та

запобіганні вторинного інфікування елементів  
ураження.

Відновлення фронтальних зубів сприяє  
правильному положенню язика, удосконалено-  
му ковтанню та фонетиці. Поліпшується хар-  
човий статус, а також естетичний вигляд. Са-  
нована ПР зменшує ризик травмування СОПР  
і глотки.

У лікуванні хворих із БЕ важливе значення  
має мультидисциплінарний підхід із залучен-  
ням фахівців різних спеціальностей.

Виконання простих, але дієвих рекомендацій  
дитячих стоматологів дасть змогу підвищити  
ефективність профілактики захворювань ПР у  
цих дітей.

*Автори заявляють про відсутність конфлік-  
ту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Arpağ O, Arslanoğlu Z, Altan HO, Kale E, Bilgic F. (2015). Epidermolysis Bullosa in dentistry: Report of three cases and review of the literature. *Journal of International Dental and Medical Research*. 8: 133–139.
2. Babintseva AH, Hedeon IV, Hodovanets YuD, Hodovanets OS, Petrov VA. (2020). Buloznyi epidermoliz: klinichne sposterezhennia ta praktychni aspekty likuvannia. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainkoï medychnoi stomatolo-hichnoi akademii. 3: 9–13. [Бабінцева АГ, Гедеон ІВ, Годо-ванець ЮД, Годованець ОС, Петров ВА. (2020). Бульозний епідермоліз: клінічне спостереження та практичні аспекти лікування. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 3: 9–13].
3. Brylinski M, Naderi M, Govindaraj RG, Lemoine J. (2018). Exploring the Opportunity Space to Combat Orphan Diseases with Existing Drugs. *J Mol Biol*. 15: 2266–2273. doi: 10.1016/j.jmb.2017.12.001.
4. Dag C, Bezgin TC, Ozalp N. (2014). Dental management of pa-tients with epidermolysis bullosa. *Oral health and dental man-agement*. 13: 623–627.
5. Datsenko IS, Kabachna AV, Hulpa VS. (2021). Suchasni pohliady na medychno zabezpechennia patsientiv iz ridkisnymy khvorobamy systemy krovoobihu v ukraini i sviti. *Farmatsevtichnyzhurnal*. 76;4: 16–31. [Датенко ІС, Кабачна АВ, Гульпа ВС. (2021). Сучасні погляди на медичне забезпечення пацієнтів із рідкісними хворобами системи кровообігу в Україні і світі. *Фармацевтичний журнал*. 76; 4: 16–31].
6. Dawkins HJS, Draghia-Akli R, Lasko P, Lau LPL, Jonker AH, Cutillo CM et al. (2018). Progress in Rare Diseases Research 2010–2016: An IRDiRC Perspective. *Clin Transl Sci*. 11: 11–20. doi: 10.1111/cts.12501.
7. Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy. (2016). Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Buloznyi epidermoliz: 77. [Державний експертний центр МОЗ України. (2016). Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Бульозний епідермоліз: 77]. URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016\\_135\\_akn\\_be.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_135_akn_be.pdf).
8. Dos Santos MN, Franco AG, dos Santos DS, da Silva WCG, Gomes LAB et al. (2022). Epidermolysis Bullosa: oral man-ifestations and dental management. *Research, Society and Development*. 11; 1: e40411125188. doi: 10.33448/rsd-v11i1.25188.
9. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RAJ, Bauer EA, Bauer JW, Has C et al. (2014). Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *Dermatolo-gy*. 70; 6: 1103–1126. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903.
10. Fine JD, Hintner H (eds). (2009). *Life with Epidermolysis bullo-sa. Etiology, Multidisciplinary Care and Therapy*. Wien New York: Springer: 359.
11. Fine JD. (2010). Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*. 5: 12. doi: 10.1186/1750-1172-5-12.
12. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A et al. (2020). Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *British Journal of Dermatology*. 183; 4: 614–627. doi: 10.1111/bjd.18921.
13. Joseph C, Marty M, Dridi SM, Verhaeghe V, Bailleul-Forestier I, Chiaverini C et al. (2023). Oral health status in patients with inherited epidermolysis bullosa: a comparative multicenter study. *Quintessence International*. 54; 1: 34–43. doi: 10.3290/j.qi.b3479975
14. Kotvitska AA, Cherkashyna AV. (2016). Doslidzhennia suchasnoho stanu derzhavnoho rehuliuвання medyko-farmatsevtichnoho zabezpechennia khvorykh na orfanni zakhvoriuvannia v Ukraini. *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia*. 2; 1: 29–36. [Котвіцька АА, Черкашина АВ. (2016). Дослідження сучасного стану державного регулювання медико-фармацевтичного забезпечення хворих на орфанні захворювання в Україні. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2; 1: 29–36].
15. Krämer S, Lucas J, Gamboa F, Peñarrocha DM, Peñarrocha OD, Guzmán-Letelier M et al. (2020). Clinical practice guidelines: Oral health care for children and adults living with epidermolysis bullosa. *Spec Care in Dentistry*. 40: 3–81.
16. Krämer S, Serrano MC, Zillmann G, Gálvez P, Araya I, Yanine N et al. (2012). Oral Health Care for Patients with Epidermoly-sis Bullosa – Best Clinical Practice Guidelines. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 22: 1–35. doi: 10.1111/j.1365-263X.2012.01247.x.
17. Krämer S, Villanueva J (eds). (2011). *Oral Health Care for Patients with Epidermolysis Bullosa: Best Clinical Practice Guidelines*. DEBRA Int.: 66.
18. Scheidt L, Sanabe ME, Diniz MB. (2015). Oral Manifestations and Dental Management of Epidermolysis Bullosa Simplex.

- Int J Clin Pediatr Dent. 8; 3: 239–241. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1321.
19. Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. (2008). Why rare diseases are on important medical and social issue. *The Lancet*. 9629: 2039–2041. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60872-7.
20. Wiebe CB, Penagos H, Luong N, Slots J, Epstein E, Siegel D et al. (2003). Clinical and Microbiologic Study of Periodontitis Associated with Kindler Syndrome *J Periodontol*. 74: 25–31.
21. Wiener RC, Dinsmore RR, Meckstroth R, Marshall W. (2016). Providing Daily Oral Infection Control to Persons Dependent on others for Activities of Daily Living: A Semi-Qualitative Descriptive Study. *J Dent Craniofac Res*. 1 (1): 1–11. doi: 10.21767/2576-392x.100002.
22. Wright JT. (1999). Oral manifestations of epidermolysis bullosa. In: *Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry*. Baltimore: Johns Hopkins University Press: 236–257.
23. Wright JT. (2010). Oral manifestations in the epidermolysis bullosa spectrum. *Dermatol Clin*. 28; 1: 159–164. doi: 10.1016/j.det.2009.10.022.

**Відомості про авторів:**

**Іванчишин Вікторія Вікторівна** — к.мед.н., доц., доц. каф. стоматології дитячого віку Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-7523-144X>.

**Кузик Андрій Станіславович** — к.мед.н., доц., зав. каф. дитячої хірургії Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69; лікар-дитячий хірург Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру. Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-8134-3544>.

**Стадник Уляна Олегівна** — к.мед.н., доц., доц. каф. терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-5389-6547>.

**Кузик Меланія Андріївна** — студентка медичного факультету № 1 Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. Стаття надійшла до редакції 28.01.2023 р., прийнята до друку 11.04.2023 р.

УДК 616-071+616.74-009.54+617.731+618.831(477.86)

**Н.М. Фоменко<sup>1</sup>, М.І. Олексин<sup>2</sup>, О.Б. Синоверська<sup>1</sup>,  
Т.Г. Березна<sup>1</sup>, Я.Л. Криштафович<sup>2</sup>**

## **Випадок мітохондріальної епізодичної міопатії (варіант без атрофії зорового нерва та оборотної лейкоенцефалопатії) у Прикарпатті**

<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, Україна  
<sup>2</sup>КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 3(131): 134-138. doi 10.15574/SP.2023.131.134

**For citation:** Fomenko NM, Oleksyn MI, Synoverska OB, Berzna TH, Kryshatfovych YL. (2023). A case of mitochondrial episodic myopathy (variant without optic atrophy and reversible leukoencephalopathy) in the Carpathian region. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(131): 134-138. doi 10.15574/SP.2023.131.134

Мітохондріальна епізодична міопатія з/або без атрофії зорового нерва та оборотної лейкоенцефалопатії (MEOAL, OMIM 251900) належить до рідкісних первинних мітохондріальних міопатій, зумовлених мутаціями ДНК ядерного геному з аутосомно-рецесивним типом успадкування.

**Мета** — повідомити про випадок рідкісної мітохондріальної міопатії та підвищити обізнаність практичних лікарів з питань діагностики та лікування даної орфанної патології.

**Клінічний випадок.** У наведеному клінічному випадку у хворої дитини зафіксовано тяжкий перебіг захворювання у вигляді епізодів важкої міопатії (під час одного з них виникла потреба у тривалій штучній вентиляції легень з накладанням трахеостоми) у поєднанні з тяжкими метаболічними кризами. Під час кризів відмічено стійкий кето- та лактатацидоз, різке підвищення трансаміназ (аланінамінотрансферази та аспаратамінотрансферази) та креатинкінази сироватки крові на тлі масивного рабдоміолізу. Атрофії зорового нерва та лейкоенцефалопатії у хворого не виявлено. Аналогічний перебіг захворювання описано в літературі різними авторами тільки у трьох випадках. За результатами молекулярно-генетичного аналізу в пацієнта з наведеного клінічного випадку (лабораторія «Invitae», Сан-Франциско) виявлено дві мутації гена FDX2 (з цим геном асоціюється захворювання) з невизначеним патогенним значенням. Зважаючи на наявність кардинальних симптомів MEOAL, хворому встановлено саме цей діагноз, а тому виявлені мутації гена FDX2 слід розглядати як патогенні.

**Висновки.** Ретельний синдромологічний аналіз фенотипу разом із комплексом параклінічних обстежень, включаючи сучасні молекулярно-генетичні методи, дав змогу встановити клінічний діагноз надзвичайно рідкісної первинної мітохондріальної міопатії, що сприятиме подальшому з'ясуванню взаємовідносин у системі «генотип-фенотип» та, можливо, рекласифікації патогенних генотипів у сучасних базах даних, а також знаходженню оптимальних підходів до лікування та реабілітації пацієнтів.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** мітохондрії, міопатія, епізоди, лактатацидоз, кетоацидоз, ген FDX2, оборотна лейкоенцефалопатія.

### **A case of mitochondrial episodic myopathy (variant without optic atrophy and reversible leukoencephalopathy) in the Carpathian region**

**N.M. Fomenko<sup>1</sup>, M.I. Oleksyn<sup>2</sup>, O.B. Synoverska<sup>1</sup>, T.H. Berzna<sup>1</sup>, Y.L. Kryshatfovych<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup>Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine

Mitochondrial episodic myopathy with/or without optic nerve atrophy and reversible leukoencephalopathy (MEOAL, OMIM 251900) belongs to rare primary mitochondrial myopathies, caused by nuclear genome DNA mutations with autosomal recessive inheritance.

**Purpose** — to inform about the case of this current rare mitochondrial myopathy and increase the knowledge of practical doctors in scope of diagnostics and treatment of the current orphan pathology

**Clinical case.** In the clinical case being presented herein, the sick child had a severe course of the disease in the form of episodes of severe myopathy (during one of them there was a need for long-term mechanical lungventilation with the placement of a tracheostomy) in combination with severe metabolic crises. During crises, persistent keto- and lactic acidosis, a sharp increase in transaminases (alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase) and creatine kinase in blood serum were observed. The patient did not have optic nerve atrophy or leukoencephalopathy. A similar course of the disease is described in the literature by different authors in only 3 cases. Molecular genetic analysis (Invitae laboratory, San Francisco) revealed 2 mutations of the FDX2 gene (the disease is associated with this gene) with uncertain pathogenic significance. Considering the presence of cardinal symptoms of MEOAL, this diagnosis was set to the patient, and therefore the detected mutations of the FDX2 gene should be considered as pathogenic.

**Conclusions.** A thorough syndromic analysis of the phenotype together with a set of paraclinical examinations, including modern molecular genetic methods, made it possible to establish a clinical diagnosis of an extremely rare primary mitochondrial myopathy, which will contribute to further elucidation of relationships in the «genotype-phenotype» system and, possibly, reclassification of pathogenic genotypes in modern databases, as well as finding optimal approaches in treatment and rehabilitation of patients.

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:** mitochondria, myopathy, episodes, lactic acidosis, ketoacidosis, FDX2 gene, reversible leukoencephalopathy.

## Вступ

**М**ітохондріальна епізодична міопатія з/або без атрофії зорового нерва та оборотної лейкоенцефалопатії (МЕОАЛ, ОМІМ 251900) належить до первинних мітохондріальних міопатій, зумовлених мутаціями ДНК ядерного геному з аутосомно-рецесивним типом успадкування. Сутність захворювання полягає в нервово-м'язових розладах, що характеризуються переважно в дитинстві прогресуючою м'язовою слабкістю та непереносимістю фізичних навантажень [6]. Це є надзвичайно рідкісне захворювання. У спеціальній літературі (каталог ОМІМ з посиланнями на першоджерела) [5] описано 10 випадків цього стану, з них у 8 випадках проведено ретельний аналіз фенотипу та повну молекулярно-генетичну, біохімічну та морфологічну верифікацію. Перші два випадки захворювання описано в 1967 р. У цих хворих за допомогою гістологічного дослідження біоптату м'язів виявлено незвичайно великі мітохондрії з високою активністю окисних ферментів і аномальним накопиченням нейтрального жиру. М'язові мітохондрії містили аномальні квадриламінарні структури [7].

Клінічно в пацієнтів із МЕОАЛ-синдромом спостерігаються епізодичні загострення, які характеризуються появою різкої м'язової слабкості в поєднанні з підвищенням рівня креатинкінази, молочної кислоти в сироватці крові, розвитком кетоацидозу та гіперферментемії на тлі масивного рабдоміолізу. У трьох описаних пацієнтів описано епізоди тяжкого рабдоміолізу з метаболічними кризами, що в одному випадку [1] потребувало проведення гемодіалізу. Додаткові більш варіабельні ознаки можуть включати атрофію зорового нерва, оборотну лейкоенцефалопатію та пізнішу появу сенсомоторної полінейропатії, ненормальної ходи, гіпорексії, легкої спастичності, проксимальної та дистальної м'язової слабкості [3]. Однак у згаданих трьох випадках [1,9] зазначених ознак не виявлено. Розлад виникає внаслідок мутацій гена Ferredoxin-2 (FDX2, 614585), локалізованого на хромосомі 19p13, що спричиняє порушення формування кластерів Fe-S, які є важливими кофакторами для активності окисно-фосфорилувальних ферментів комплексів дихального ланцюга (резюме Gurgel-Giannetti et al., 2018) [3,4].

**Мета** дослідження — повідомити про випадок рідкісної мітохондріальної міопатії та підвищити обізнаність практичних лікарів з питань діагностики та лікування даної орфанної патології

## Матеріали та методи дослідження

Наведено випадок надзвичайно складного перебігу МЕОАЛ-синдрому в дитини віком 10,5 року з Прикарпатської популяції, діагностований у 2022 році.

Використано методи: генеалогічний аналіз, клініко-фенотиповий аналіз із синдромальним підходом до оцінки фенотипу, загальноклінічні, біохімічні методи, а також молекулярно-генетичне обстеження методом екзомного секвенування (панель мітохондріальних захворювань, лабораторія «Invitae», 1400 16<sup>th</sup> Street, San Francisco).

Інструментальні методи: магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку, електронейроміографія, доплерографія судин кінцівок, ультразвукове дослідження (УЗД) паренхіматозних органів, ехокардіоскопія (ЕХО-КС).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь.

## Клінічний випадок

*Хлопчик П.І.* народився від другої вагітності, других термінових пологів від здорових батьків, які є вихідцями з одного населеного пункту, спорідненість шлюбу заперечують. На момент звернення дитині було 10,5 року. Хворіє з 3,5 року. У 2019 р. у віці 6 років у дитини діагностовано міопатію, хлопчика консультовано в Центрі орфанних захворювань м. Києва, обстежено на хворобу Помпе, міопатію Дюшена (результат негативний). Після консультації в республіканській лікарні «ОХМАДИТ» встановлено діагноз «Первинна прогресуюча псевдогіпертрофічна міопатія», оформлено соціальну допомогу. З часом до міопатичних проявів приєдналися пароксизми кетоацидозу, які виникли як на тлі високої фізичної активності та соматичних провокацій, так і без жодних провокативних факторів і носили тяжкий, торпідний, складно корегований характер. Останній найтяжчий криз відмічено в січні 2022 року. Хворого госпіталізовано до неврологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні зі скаргами на появу запаху ацетону з рота,

виражену втому, загальну слабкість протягом тижня. Напередодні дитина хворіла на гостру респіраторну вірусну інфекцію. *Об'єктивно*: загальний стан дитини тяжкий, зумовлений вираженою м'язовою слабкістю і метаболічними порушеннями. Хлопчик правильної тілобудови, задовільного відживлення, наявний «ацетонемічний рум'янець», виражений запах ацетону з рота, тахіпноє в спокої, тони серця ритмічні, часті. Неврологічний статус: дитина у свідомості, жування сповільнене, мовлення чітке, спонтанна рухова активність знижена (більше в ногах), м'язова гіпотонія, переважно в проксимальних відділах ніг, тазовому поясі, незначна псевдогіпертрофія литкових м'язів, гіперлордоз. М'язова сила в руках — 5 балів, у ногах — 4 бали. Хода самостійна, з потребою в періодичному відпочинку. На 10-ту добу перебування у стаціонарі стан хворого погіршився: різка м'язова слабкість, яка унеможливила самостійне пересування, а також проблеми з диханням. За даними лабораторного обстеження виявлено різку гіперферментемію: креатинфосфокіназа — 3852,7 од/л (норма — 30–200 од/л), високі рівні трансаміназ: аланінамінотрансфераза — 2740 од/л (норма — до 40 од/л), аспартатамінотрансфераза — 6570 од/л (норма — до 40 од/л), також підвищений рівень лактату крові — 57,8 Ммоль/л (норма — 4,5–19,8 Ммоль/л), рівень фракцій білірубину, показники сечовини та креатиніну — у нормі. Відмічено різко позитивну стійку реакцію сечі на ацетон на тлі нормальних показників глюкози крові. Аналогічні показники виявлені за результатами повторних обстежень і відмічалися стійкістю. За тяжкістю стану хлопчика переведено до відділення анестезіології та інтенсивної терапії. У зв'язку зі слабкістю жувальних і ковтальних м'язів вирішено годувати пацієнта та вводити йому медикаменти через назогастральний зонд. Через неможливість адекватного самостійного дихання та наростання симптомів дихальної недостатності і гіпоксії проведено трахеотомію. Хворого переведено на режим штучної вентиляції легень. Патологічні лабораторні показники утримувалися, незважаючи на проведення активної детоксикації. Максимальні рівні трансаміназ, особливо аспартатамінотрансферази, досягали 16–17 тис. од/л. На МРТ головного мозку значущих патологічних відхилень не виявлено. На момент огляду очного дна офтальмологом суттєвих змін не знайдено. За даними

повторних УЗД органів черевної порожнини відмічено незначне збільшення розмірів печінки (+1 см) без порушень структури органа, перегин шийки жовчного міхура; з боку нирок: часткове подвоєння чашково-лоханкового комплексу зліва, інших патологічних змін не зафіксовано; на ЕХО-КС — незначна регургітація на мітральному клапані, додаткова хорда лівого шлуночка, фракція викиду — задовільна (у межах 65%). З метою уточнення діагнозу та визначення тактики лікування проведено декілька консиліумів із залученням провідних спеціалістів з інтенсивної терапії, медичної генетики, неврології, ендокринології, кардіології. Через місяць перебування в стаціонарі у хлопчика розвинулось ускладнення у вигляді тромбозу глибоких вен лівої кінцівки, що підтверджено за допомогою доплерографії нижніх кінцівок, у зв'язку з чим не виключалося приєднання SARS-Cov-2. Однак тестування за допомогою експрес-тесту та полімеразної ланцюгової реакції на цю інфекцію виявилось негативним. Виходячи з основного патологічного симптомокомплексу, дитині проведено молекулярну діагностику в умовах лабораторії «Invitae» (панель мітохондріальних захворювань). Хворий виявився компаунд-гетерозиготою за двома мутаціями в гені FDX2, що локалізовані на обох гомологічних хромосомах у відповідних алельних локусах: с.10A>T (p.Met4Leu) та с.155-2A>G (Splice acceptor) з невизначеною патогенною значущістю. У матері пробанда виявлено одну з таких мутацій гена FDX2 у гетерозиготному стані: с.155-2A>G (Splice acceptor), батько дитини не обстежений. Зважаючи на характерні клініко-фенотипові прояви у вигляді епізодів м'язової слабкості як із боку скелетних, так і з боку дихальних м'язів, що потребувало тривалої штучної вентиляції легень під час останнього кризу, у поєднанні з тяжким рабдоміолізом, кето- і лактатацидозом, гіперферментемією встановлено діагноз — **«Мітохондріальна епізодична міопатія, варіант без атрофії зорового нерва та оборотної лейкоенцефалопатії» (MEOAL, OMIM 251900).**

**Ускладнення:** метаболічний кето- і лактатацидотичний криз, стан декомпенсації. Трахеотомія. Функціонуюча трахеостома. Тромбоз глибоких вен лівої нижньої кінцівки.

Хворий отримував комплексне лікування, яке включало детоксикаційну терапію (внутрішньовенно: реосорбілакт, глюкоза 10%, розчин натрію гідрокарбонат, фізіологічний розчин) і пероральну регідраційну терапію глюко-

зо-сольовими та лужними розчинами, проведено декілька сеансів плазмаферезу. Обов'язковим компонентом терапії були енерготропні середники: препарати карнітину (L-карнівіт, мілдронат, агвантар), рибофлавін, цитохром, коензим Q10. За тяжкістю стану до комплексу лікування додано препарати кортикостероїдів, антибіотиків, антикоагулянтів. На тлі лікування стан дитини поступово стабілізувався. З'явилися рухи мимічної мускулатури, відновилися рухи язика, самостійне, дещо утруднене ковтання, відновилися мінімальні рухи в усіх кінцівках. Для подальшого лікування реанімаційною бригадою дитину з функціонуючою трахеостоמוю транспортовано до Польщі, до дитячої лікарні м. Жешува, звідки переведено до дитячого шпиталю м. Філадельфії (США), де хлопчик перебуває і досі. Така логістика для складного пацієнта з України виявилася можливою навіть в умовах воєнного стану завдяки волонтерам і закордонним колегам. На цей час трахеостома закрита, хворий спостерігається амбулаторно, отримує препарати карнітину та натрію гідрокарбонату, стан дитини відносно задовільний. За час перебування за кордоном у дитини було два кризи, під час яких її госпіталізовано до відділення глобальних захворювань дитячої клініки м. Філадельфії для проведення інфузійної терапії.

### Обговорення

Цей випадок цікавий тим, що у хворої дитини поєднувалися симптоми епізодів загострення міопатії з тяжкими метаболічними кето- і лактатацидемічними кризами на тлі масивного рабдоміолізу, але без ознак атрофії зорового нерва та лейкоенцефалопатії. Таким чином, це четвертий випадок аналогічного перебігу захворювання з тих, що вдалося знайти в публікаціях. Вважаємо також, що знайдені мутації гена FDX2

слід розглядати як патогенні. Доречно згадати 15-річну пацієнтку з підтвердженим діагнозом МEOAL [9], що перебігала аналогічно без атрофії зорового нерва та оборотної лейкоенцефалопатії, яка мала міссенс-мутацію в гені FDX2 у гомозиготному стані, що призводила до заміни метіоніну на лейцин у кодоні ініціації трансляції, подібні зміни спостерігалися в наведеному клінічному випадку в четвертому кодоні трансляції в одній із мутацій гена FDX2: (с.10A>T (р. Met4Leu). Безумовно, доцільним було б проведення уточнювальних морфологічних методів (стан мітохондрій у біоптаті м'язів), а також визначення активності відповідних ферментів (комплекси мітохондріальних дихальних ланцюгів I, II, III, IV; активність аконітази (ACO2; 100850), цитозольної аконітази (ACO1; 100880), циклооксигенази (516030) і сукцинатдегідрогенази (600857) та концентрації білка FDX2 у плазмі. Такі обстеження були проведені більшості описаних пацієнтів і виявили певні відхилення, що слугувало більш повній параклінічній верифікації діагнозу. На жаль, ці обстеження на сьогодні не можуть бути виконані в Україні.

### Висновки

Ретельний синдромологічний аналіз фенотипу разом із комплексом параклінічних обстежень, у тому числі сучасних молекулярно-генетичних методів, дало змогу встановити клінічний діагноз надзвичайно рідкісної первинної мітохондріальної міопатії, що сприятиме подальшому з'ясуванню взаємовідносин у системі «генотип-фенотип» і, можливо, рекласифікації патогенних генотипів у сучасних базах даних, а також пошуку оптимальних підходів до лікування та реабілітації пацієнтів.

*Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Aggarwal A, Pillai NR, Billington C, Schema L, Berry S. (2021–2022). Rare presentation of FDX2-related disorder and untargeted global metabolomics findings. *American Journal of Medical Genetics. Part A. Medicine, Biology.* 88 (4): 1239–1244. doi: 10.1002/ajmg.a.62608.
2. Coleman RF, Nienhuis AW, Brown WJ, Munsat TL, Pearson CM. (1967). *New myopathy with mitochondrial enzyme hyperactivity.* JAMA. 199: 624–630.
3. Gurgel-Giannetti J, Lynch DS, Paiva ARB, Lucato LT, Yamamoto G, Thomsen C et al. (2018). A novel 614585 complex neurological phenotype due to a homozygous mutation in FDX23. *Brain.* 141: 2289–2298. <https://www.omim.org/entry/251900?search=episodic%20mitochondrial%20myopathy%20with%20or%20without%20optic%20atrophy%20and%20reversible%20leukoencephalopathy&highlight=atrophy%20episodic%20leukoencephalopathic%20leukoencephalopathy%20leukoencephalopathic%20leukoencephalopathy%20mitochondrial%20myopathic%20myopathy%20optic%20reversibility%20reversible%20twosided%20with%20without>.

4. OMIM. (2012). Ferredoxin 2; FDX2. Contributors: Cassandra L. Kniffin – updated: 03/21/2019. Creation Date: Patricia A. Hartz : 04/20/2012, carol : 03/25/2019. URL: <https://www.omim.org/entry/614585?search=episodic%20mitochondrial%20myopathy%20with%20or%20without%20optic%20atrophy%20and%20reversible%20leukoencephalopathy&highlight=atrophy%20episodic%20leukoencephalopathic%20leukoencephalopathy%20leukoencephalopathic%20leukoencephalopathy%20mitochondrial%20myopathic%20myopathy%20optic%20reversibility%20reversible%20twosided%20with%20without>.
  5. OMIM. (2020). #251900 Mitochondrial myopathy, episodic, with or without optic atrophy and reversible leukoencephalopathy Creation Date: Victor A. McKusick: 06/04/1986, Edit History: carol: 01/03/2020. URL: <https://www.omim.org/entry/251900>.
  6. OMIM. (2023). An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. URL: <https://www.omim.org/>.
  7. Price HM, Gordon GB, Munsat TL, Pearson CM. (1967). Myopathy with atypical mitochondria in type I skeletal muscle fibers: a histochemical and ultrastructural study. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 26: 475–497.
  8. Sheftel AD, Stehling O, Pierik AJ, Elsasser H-P, Muhlenhoff U, Webert H, Hobler A, Hannemann F, Bernhardt R, Lill R. (2010). Humans possess two mitochondrial ferredoxins, Fdx1 and Fdx2, with distinct roles in steroidogenesis, heme, and Fe/S cluster biosynthesis. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 107: 11775–11780.
  9. Spiegel R, Saada A, Halvardson J, Soiferman D, Shaag A, Edvardson S et al. (2014). Deleterious mutation in FDX1L gene is associated with a novel mitochondrial muscle myopathy. *Europ. J. Hum. Genet.* 22: 902–906.
- 

**Відомості про авторів:**

**Фоменко Надія Миколаївна** — лікар-генетик вищої категорії, к.мед.н., доцент кафедри дитячих хвороб післядипломної освіти Івано-Франківського НМУ.

Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2. <https://orcid.org/0000-0001-6992-9182>.

**Олексин Марта Ігорівна** — лікар-невролог дитячий вищої категорії КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня». Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132. <https://orcid.org/0009-0005-8944-9502>.

**Синоверська Ольга Богданівна** — лікар-педіатр вищої категорії, д.мед.н., професор, завідувач кафедри дитячих хвороб післядипломної освіти Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0003-1072-3782>.

**Березна Тамара Григорівна** — лікар-педіатр вищої категорії, к.мед.н., доцент кафедри дитячих хвороб післядипломної освіти Івано-Франківського НМУ.

Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0002-2252-7175>.

**Криштафович Ярослав Львович** — лікар-невролог вищої категорії, завідувач відділення дитячої неврології КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня».

Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132. <https://orcid.org/0009-0002-3788-7867>.

Стаття надійшла до редакції 17.01.2023 р., прийнята до друку 11.04.2023 р.



**WORLD THROMBOSIS DAY**  
**13 OCTOBER**

**#Ukraine\_support WTD 2023**

## **Шановний колего!**

Ми прагнемо підвищити обізнаність про тромбоз, включаючи його причини, фактори ризику, симптоми та доказову профілактику і лікування. Зрештою, ми прагнемо зменшити смертність та інвалідність, спричинену цим станом.

Наша місія підтримує глобальну ціль Всесвітньої Асамблеї охорони здоров'я щодо скорочення передчасної смертності від неінфекційних захворювань на 25 відсотків до 2025 року.

**Долучайтесь! Збережемо здоров'я нації!  
Обізнаний сьогодні — врятований завтра!  
Разом ми сила!**

**EYES OPEN TO THROMBOSIS**

**wtd-ukraine.org**

V МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС  
18–19 листопада 2023 on-line

# Antibiotic resistance STOP!

*Стійкість до антибіотиків зростає до загрозово високих рівнів у всьому світі. Нові механізми стійкості з'являються і поширюються всюди, створюючи перешкоди для лікування розповсюджених інфекційних захворювань*

- World Health Organization

## ANTIBIOTIC RESISTANCE



Розвиток нових антибіотиків має надзвичайне значення, оскільки еволюція мікробів продовжуватиметься безперервно, а резистентність до лікарських засобів зростає.

Проблема антибіотикорезистентності стала глобальним викликом сьогодення. Головною його причиною вважають нераціональне застосування антибактеріальної терапії.

Тож під час Всесвітнього тижня поінформованості про антибіотики, в Україні традиційно буде проведено

**V міжнародний конгрес «Antibiotic resistance STOP!»,**  
який об'єднає провідних спеціалістів медичної галузі для розробки стратегії контролю розвитку антибіотикорезистентності

[antibiotic-congress.com](http://antibiotic-congress.com)