

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

# ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

5(125)/2022

Передплатний індекс 09850

---

**MODERN PEDIATRICS. UKRAINE**



**КИЇВ 2022**

Сімейство вітаміну D<sub>3</sub>

# АКВАДЕТРИМ® & ОЛІДЕТРИМ



# D<sub>3</sub>

**ДЖЕРЕЛО ВІТАМІНУ**



**ДЛЯ ПІДТРИМКИ ІМУНІТЕТУ  
ПРИ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ**



**Рекомендоване дозування:  
1000–4000 МО на добу**

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Аквадетрим, РП. №UA/9205/01/01 від 29.03.2021. Наказ МОЗ № №2465 від 09.11.2021. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем. Препарат відпускається за рецептом. Олідетрим є дієтичною добавкою та не є лікарським засобом. Реклама дієтичної добавки. Продукт не може використовуватись в якості заміни збалансованого харчування. Перед застосуванням рекомендовано ознайомитись з маркуванням на упаковці. Олідетрим Кідс, Олідетрим 1000, Олідетрим 2000, Олідетрим 4000: звіт санітарно-епідеміологічної експертизи/оцінки №29 від 17.05.2021. Перераховані назви препаратів є зареєстрованими торговими марками Польфарма. З інформацією про препарати Ви можете ознайомитись в інструкціях для медичного застосування. Повідомити про небажане явище або звернутись зі скаргами на якість препаратів, Ви можете до ТОВ "Польфарма ЮА", 04070, Київ, вул. Іллінська, 8, п. 11, 5 поверх, тел.: (044) 498-90-07, (066) 416-57-15, або на e-mail: info.ukraine@polpharma.com



# MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

## Scientific and Practical Journal

### Emeritus Editor

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

### Editor-in-Chief

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

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

### Chief Scientific Adviser

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

### Deputy Editor-in-Chief

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

### Scientific Editor

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

**Project Director** D.O. Bakhtiyarova

**Executive Editor** I.O. Sheiko

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

## EDITORIAL BOARD

Abaturov A.E. (Dnipro, Ukraine)

Aryayev M.L. (Odesa, Ukraine)

Banadyga N.V. (Ternopil, Ukraine)

Beketova G.V. (Kyiv, Ukraine)

Bogmat L.F. (Kharkiv, Ukraine)

Vaideliene L. (Kauno, Lithuania)

Veres Gabor (Budapest, Hungary)

Volkha A.P. (Kyiv, Ukraine)

Gorovenko N.G. (Kyiv, Ukraine)

Hubertus von Voss (Munich, Germany)

Dudnik V.M. (Vinnytsia, Ukraine)

Yemets I.M. (Kyiv, Ukraine)

Zaychenko A.V. (Kyiv, Ukraine)

Zvolinska D. (Wroclaw, Poland)

Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)

Yspaeva Zh.B. (Almaty, Kazakhstan)

Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)

Kozhyavkin V.I. (Kyiv, Ukraine)

Kosakovskiy A.L. (Kyiv, Ukraine)

Kramarev S.A. (Kyiv, Ukraine)

Curteanu A.M. (Chisinau, Moldova)

Labbe A. (Clermont-Ferrand, France)

Livi P. (Florence, Italy)

Linne T. (Stockholm, Sweden)

Mazur A. (Warsaw, Poland)

Marushko Yu.V. (Kyiv, Ukraine)

Moiseenko R.O. (Kyiv, Ukraine)

Nakonechna A. (Liverpool, Great Britain)

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

Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)

Okhotnikova E.N. (Kyiv, Ukraine)

Pagava K.I. (Tbilisi, Georgia)

Pilosoff V. (Sofia, Bulgaria)

Pochinok T.V. (Kyiv, Ukraine)

Prodanchuk M.G. (Kyiv, Ukraine)

Puzievicz-Zmonarska A. (Wroclaw, Poland)

Rosenthal M. (London, Great Britain)

Simanis R. (Riga, Latvia)

Slabkiy G.A. (Uzhhorod, Ukraine)

Smiyan A.I. (Sumy, Ukraine)

Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)

Urbonas V. (Vilnius, Lithuania)

Usonis V. (Vilnius, Lithuania)

Hadjipanayis A. (Nicosia, Cyprus)

Husain S. (London, Great Britain)

Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)

Shadrin O.G. (Kyiv, Ukraine)

Soder O. (Stockholm, Sweden)

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

Yankovskiy D.S. (Kyiv, Ukraine)

### PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

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

Publishing frequency – 8 Times/Year

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

Recommended by the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Protocol No.3611 from 21.09.2022

Passed for printing 26.09.2022

### Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT,

«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE»

p/b 80, Kyiv, Ukraine, 04211

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

E mail: [pediatr@med-expert.com.ua](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. 29.09/01 from 29.09.2022

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

printing house, Prichalnaya Str. 5,

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

Certificate A00No.777897 from 06.07.2009

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

© Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2022

© Bakhtiyarova D.O., 2022

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

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

# СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

## Науково-практичний педіатричний журнал

### Шеф-редактор

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

### Головний редактор

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

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

### Головний науковий консультант

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

### Заступник головного редактора

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

### Науковий редактор

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

Директор проекту Д.О. Бахтіярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Щербатих

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

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

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

### ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

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

Видається за наукової підтримки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»  
Видається з грудня 2003 р.

Періодичність виходу – 8 разів на рік

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

Затверджено вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика 21.09.2022, протокол №3611  
Підписано до друку 26.09.2022

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

Формат 60x90/8. Папір офсетний.  
Ум. др. арк. 17. Уч.-вид. арк. 13,95.  
Загальний наклад 8 000 прим.  
Зам. 29.09/01 від 29.09.2022  
Надруковано з готових фотоформ у типографії  
«Аврора-прінт», м. Київ, вул. Причальна, 5,  
тел. (044) 550-52-44  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:

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

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

© Бахтіярова Д.О., 2022

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

**Увага! Передплатити журнал «Сучасна педіатрія. Україна»  
Ви можете у всіх відділеннях зв'язку України.  
Передплатний індекс 09850**

- Пипа Л.В., Лисиця Ю.М., Поліщук Д.С., Свістільник Р.В., Романчук К.Ю.  
**Клініко-епідеміологічна характеристика гострих гнійних менінгітів у дітей Хмельницької області (Подільський регіон, Україна): п'ятнадцятилітнє епідеміологічне спостереження**
- Цимбаліста О.Л., Борис І.О., Ласяк Х.О.  
**Аналіз результатів бактеріологічної діагностики ускладненої пневмонії в дітей та резистентності збудників до протимікробних препаратів**
- Антипкін Ю.Г., Марушко Р.В., Дудіна О.О., Бондаренко Н.Ю.  
**Сучасні особливості захворюваності дітей першого року життя: регіональні аспекти**
- Марушко Ю.В., Гищак Т.В., Костинська Н.Г.  
**Дослідження маси тіла, зросту та обводу талії в дітей м. Києва на сучасному етапі**
- Муквіч О.М., Вдовіна Н.М., Омельченко Л.І., Людвік Т.А., Стрижак С.К.  
**Персоніфікований вибір дозових режимів і тривалості застосування вітаміну D при ювенільному ідіопатичному артриті**
- Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О.  
**Пароксизмальні розлади сну в дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра**
- 35 Pyra L.V., Lysytsia Ju.N., Polishchuk D.S., Svistilnik R.V., Romanchuk K. Yu.  
**Clinical-epidemiological characteristics of acute bacterial meningitis in children of Khmelnytskyi region (Podilsky region, Ukraine): fifteen-year-long**
- 43 Tsymbalista O.L., Borys I.O., Lasiak H.O.  
**Analysis of bacteriological diagnosis of complicated pneumonia in children and antibiotic resistance in isolated pathogens**
- 50 Antypkin Yu.G., Marushko R.V., Dudina O.O., Bondarenko N.Y.  
**Modern features of the injury of children of the first year of life: regional aspects**
- 60 Marushko Yu.V., Hyshchak T.V., Kostynska N.G.  
**Research of body weight, height and waist circumference in children of Kyiv at the present stage**
- 69 Mukvich O.M., Vdovina N.M., Omelchenko L.I., Ludvik T.A., Strizhak S.K.  
**Personalized choice of dosage regimens and duration of vitamin D use in juvenile idiopathic arthritis**
- 76 Kyrylova L.G., Miroshnikov O.O., Yuzva O.O.  
**Paroxysmal sleep disorders in children with epileptic encephalopathies and autism spectrum disorders**

## ОГЛЯДИ

- Марушко Ю.В., Дмитришин О.А., Дмитришин Б.Я., Бовкун О.А., Іовіца Т.В.  
**Роль урсодезоксихолевої кислоти в терапії захворювань гепатобіліарного тракту в дітей**
- Крючко Т.О., Пода О.А., Несіна І.М., Коленко І.О., Черевко І.Г.  
**Стан кишкової мікробіоти як один із патогенетичних факторів розвитку метаболічних порушень і терапевтична мішень у дітей з ожирінням (огляд літератури, власні дослідження)**

## REVIEWS

- 84 Marushko Yu.V., Dmytryshyn O.A., Dmytryshyn B.Ya., Bovkun O.A., Iovitsa T.V.  
**The role of ursodeoxycholic acid in the treatment of hepatobiliary diseases in children**
- 93 Kryuchko T., Poda O., Nesina I., Kolenko I., Cherevko I.  
**The state of the intestinal microbiota as one of the pathogenetic factors in the development of metabolic disorders and a therapeutic target in children with obesity (literature review, own research)**

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

5(125)/2022

### ЗМІСТ

#### ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф.,  
Уманець Т.Р., Камінська Т.М.,  
Марушко Ю.В., Городна О.В.,  
Стрижак С.К., Гаращенко Т.А.,  
Лівшиць Л.А.*  
**Взаємозв'язок вітамін D-статусу,  
генотипів за поліморфізмом  
rs2228570 вітамін D-рецептора та  
саплементації холекальциферолом  
у дітей шкільного віку, які хворіли на  
COVID-19**

*Бондаренко А.В., Волоха А.П.,  
Палатна Л.О., Камінська Т.М.,  
Ізирінська Ю.Р., Степановський Ю.С.,  
Лапій Ф.І., Савінова К.Б., Патока В.С.,  
Касьян О.І., Габрись Г.М.*  
**Перебіг COVID-19  
у госпіталізованих дітей**

*Колоскова О.К., Крещу Н.М.*  
**До питання діагностики  
септичної міокардіальної  
дисфункції в новонароджених**

*Абатуров О.Є., Твердохліб І.В.,  
Бабич В.Л., Русакова О.О.*  
**Вплив холеретичної терапії  
на активність експресії  
мікроРНК-378f та м'язову оболонку  
стінки жовчного міхура**

### CONTENT

#### ORIGINAL ARTICLES

**6** *Antipkin Yu.G., Lapshyn V.F.,  
Umanets T.R., Kaminska T.M.,  
Marushko Yu.V., Gorodna O.V.,  
Strizak S.K., Harashchenko T.A.,  
Livshits L.A.*  
**Relationship between vitamin D  
status, rs2228570 vitamin D receptor  
polymorphism genotypes,  
and cholecalciferol  
supplementation in school-age  
children with COVID-19**

**12** *Bondarenko A.V., Volokha A.P.,  
Palatna L.O., Kaminska T.M.,  
Izirinska Y.R., Stepanovskyy Y.S.,  
Lapii F.I., Savinova K.B., Patoka V.S.,  
Kasyan O.I., Gabryts G.M.*  
**The course of COVID-19  
in hospitalized children**

**19** *Koloskova O.K., Krets N.M.*  
**Diagnostics of septic  
myocardial dysfunction  
in neonates**

**26** *Abaturov O.E., Tverdokhlib I.V.,  
Babych V.L., Rusakova O.O.*  
**The effect of choleric therapy  
on the expression activity of  
microRNA-378f and the muscular  
layer of the gallbladder wall**

*Боярчук О.Р.*

**Інтерстиціальне захворювання легень та нейродегенеративні розлади при синдромі FINCA: нові знання змінюють старі судження**

*Гишчак Т.В., Марушко Ю.В.,  
Дмитришин О.А., Костинська Н.Г.,  
Дмитришин Б.Я.*

**Толерантність до фізичного навантаження та її зміни у дітей, які перенесли COVID-19 (огляд літератури, власні дані)**

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

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

**Токсоплазмозний хоріоретиніт у підлітка: опис власного клінічного випадку**

*Ярема Н.М., Макух Г.В., Вірстюк Л.М.,  
Фединська О.В., Боярчук О.Р.*

**Клінічний випадок комбінованого імунodefіциту, діагностованого за допомогою визначення TREC**

*Тараненко Т.В., Козачук В.Г.,  
Онуфреїв О.Є.*

**Ювенільний системний склероз у дітей (клінічний випадок)**

*Никитюк С.О., Цимбалюк І.М.,  
Долинна М.В.,  
Боднарчук-Сохацька Н.Я.,  
Полигач Ю.П.*

**Синдром втомлюваності після перенесеної вірусної хвороби. Постковідна екзантема інфікована. Іхтіоз шкіри ніг. (Клінічний випадок)**

## БЕЗПЕРЕРВНА МЕДИЧНА ОСВІТА

**Оцінювання підготовки з дитячої неврології в Україні. Звіт № 13: Європейська консультативна рада з питань дитячої неврології**

**103** *Boyarchuk O.R.*  
**Interstitial lung disease and neurodegeneration in FINCA syndrome: new knowledge changes old judgments**

**108** *Hyshchak T.V., Marushko Yu.V.,  
Dmytryshyn O.A., Kostynska N.G.,  
Dmytryshyn B.Ya.*  
**Tolerance to physical activity and its changes in children after COVID-19 (literature review, own data)**

## CLINICAL CASE

**117** *Khapchenkova D.S., Husiev V.M.,  
Dubyna S.O.*  
**Toxoplasmic chorioretinitis in the adolescent: description of the own clinical case**

**123** *Yarema N.M., Makukh H.V., Virstyuk L.M.,  
Fedynska O.V., Boyarchuk O.R.*  
**A clinical case of combined immunodeficiency diagnosed by TREC assay**

**128** *Taranenko T.V., Kozachuk V.G.,  
Onufreiv O.E.*  
**Juvenile systemic sclerosis in children (clinical case)**

**135** *Nykytyuk S.O., Tsimbalyuk I.M.,  
Dolynna M.V.,  
Bodnarchuk-Sokhatska N.Ya.,  
Polyhach Yu.P.*  
**Fatigue syndrome after a viral illness. Post COVID-19 exanthema infection. Ichthyosis of the skin of the feet. (Clinical case)**

## CONTINUING MEDICAL EDUCATION

**141** **Evaluation of training in pediatric neurology in Ukraine. Report No. 13: European Advisory Board for Child Neurology**

УДК 616.9-036.22-053.5:575.191+577.161.2

**Ю.Г. Антипкін<sup>1</sup>, В.Ф. Лапшин<sup>1</sup>, Т.Р. Уманець<sup>1</sup>, Т.М. Камінська<sup>3</sup>,  
Ю.В. Марушко<sup>3</sup>, О.В. Городна<sup>2</sup>, С.К. Стрижак<sup>1</sup>,  
Т.А. Гаращенко<sup>1</sup>, Л.А. Лівшиць<sup>2</sup>**

## **Взаємозв'язок вітамін D-статусу, генотипів за поліморфізмом rs2228570 вітамін D-рецептора та саплементації холекальциферолом у дітей шкільного віку, які хворіли на COVID-19**

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

<sup>2</sup>Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ

<sup>3</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 5(125): 6-11. doi 10.15574/SP.2022.125.6

**For citation:** Antipkin YuG, Lapshyn VF, Umanets TR, Kaminska TM et al. (2022). Relationship between vitamin D status, rs2228570 vitamin D receptor polymorphism genotypes, and cholecalciferol supplementation in school-age children with COVID-19. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(125): 6-11. doi 10.15574/SP.2022.125.6.

**Мета** — вивчити особливості вітамін D-статусу та впливу саплементації вітаміном D<sub>3</sub> на 25(OH)D у сироватці крові дітей шкільного віку, які хворіли на COVID-19, з урахуванням генотипу за поліморфізмом rs2228570 гена вітамін D-рецептора (VDR).

**Матеріали та методи.** До пілотного, проспективного, відкритого дослідження залучено 36 школярів віком 9–16 років, які перенесли безсимптомний (12 дітей) та легкий/середньотяжкий (24 дітей) перебіг COVID-19. В усіх дітей досліджено вміст 25(OH)D в сироватці крові та його динаміку під впливом саплементації 1000 МО/добу протягом 12 тижнів з урахуванням генотипів і частоти розподілу алелей поліморфізму rs2228570 гена VDR (у 26 дітей).

**Результати.** Діти з безсимптомним перебігом COVID-19 характеризувалися нормальними показниками 25(OH)D (32,68±2,12 нг/мл). Діти, які перенесли COVID-19 легкого/середньотяжкого перебігу, вірогідно частіше (41,7%) мали стан гіповітамінозу вітаміну D (27,36±2,12 нг/мл) і рідше (58,3%) — оптимальний рівень 25(OH)D, ніж діти з безсимптомним перебігом хвороби. У 80,7% обстежених дітей визначено генотип за поліморфізмом rs2228570 гена VDR, до складу якого входить алель G з більшою транскрипційною активністю VDR. Саплементация холекальциферолом 1000 МО на добу незалежно від 25(OH)D-статусу та генотипу за даним поліморфізмом вірогідно підвищувала забезпеченість вітаміном D обстежених дітей з тенденцією до збільшення приросту 25(OH)D у дітей з генотипом за поліморфізмом rs2228570 гена VDR, до складу якого входить алель G.

**Висновки.** Недостатня забезпеченість вітаміном D може визначатися як фактор ризику симптоматичного перебігу COVID-19 у дітей, що потребує спостереження та корекції вітамін D-статусу, ефективність якої може визначатися генотипом за поліморфізмом rs2228570 гена VDR. Подальші дослідження ролі вітамін D / VDR-комплексу в розвитку й тяжкості перебігу COVID-19 у дітей дадуть змогу значно розширити уявлення про патогенетичний взаємозв'язок, запропонувати та спрогнозувати ефективність персоналізованих схем саплементації вітаміном D.

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, COVID-19, вітамін D, вітамін D-рецептор, саплементация вітаміном D.

### **Relationship between vitamin D status, rs2228570 vitamin D receptor polymorphism genotypes, and cholecalciferol supplementation in school-age children with COVID-19**

**Yu.G. Antipkin<sup>1</sup>, V.F. Lapshyn<sup>1</sup>, T.R. Umanets<sup>1</sup>, T.M. Kaminska<sup>3</sup>, Yu.V. Marushko<sup>3</sup>, O.V. Gorodna<sup>2</sup>, S.K. Strizak<sup>1</sup>, T.A. Harashchenko<sup>1</sup>, L.A. Livshits<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>Institute of Molecular Biology and Genetics of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Purpose** — to study the features of vitamin D status and the effect of vitamin D<sub>3</sub> supplementation on 25(OH)D in the serum of school-age children with COVID-19, taking into account the genotype of the rs2228570 polymorphism of the vitamin D receptor (VDR) gene.

**Materials and methods.** The pilot, prospective, open-label study included 36 schoolchildren aged 9–16 who experienced asymptomatic (12 children) and mild / moderate (24 children) COVID-19. In all children were studied the content of 25(OH)D in blood serum and its dynamics under the influence of supplementation of 1000 IU per day for 12 weeks, taking into account the genotypes and frequency of distribution of alleles of the rs2228570 polymorphism of the VDR gene (26 children).

**Results.** Children with asymptomatic COVID-19 were characterized by normal values of 25(OH)D (32.68±2.12 ng/ml). Children who underwent mild / moderate COVID-19 were probably more (41.7%) likely to have a state of hypovitaminosis vitamin D (27.36±2.12 ng/ml) and fewer children (58.3%) with an optimal level of 25(OH)D than children with asymptomatic disease. In 80.7% of the examined children, the genotype was determined by the rs2228570 polymorphism of the VDR gene, which includes the G allele with greater transcriptional activity of the VDR receptor. Supplementation of 1000 IU of cholecalciferol per day, regardless of 25(OH)D status and genotype for this polymorphism probably increased the supply of vitamin D in examined children with a tendency to increase 25(OH)D in children with genotype by polymorphism rs2228570 VDR gene, which includes allele G.

**Conclusions.** Vitamin D deficiency can be considered as a risk factor for the symptomatic course of COVID-19 in children, which requires monitoring and correction of vitamin D status, the effectiveness of which can be determined by the genotype of the rs2228570 polymorphism of the VDR gene. Further studies of the role of vitamin D / VDR complex in the development and severity of COVID-19 in children will significantly expand the understanding of the pathogenetic relationship, to suggest and predict the effectiveness of personalized vitamin D supplementation regimens.

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, COVID-19, vitamin D, vitamin D receptor, vitamin D supplementation.



**К**оронавірусна хвороба (COVID-19), викликана коронавірусом-2 тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2), залишається глобальною проблемою охорони здоров'я, оскільки швидко поширюється і асоціюється з серйозними ускладненнями [25].

Відомо, що COVID-19 реєструється в дітей усіх вікових груп і має переважно легкий перебіг [2,17,25].

Існуючі дослідження свідчать про взаємозв'язок між COVID-19 і станом забезпеченості організму вітаміном D. Доведено, що пацієнти з гіповітамінозом, дефіцитом вітаміну D мають вищий ризик інфікування, тяжкість перебігу та несприятливий прогноз захворювання [4,8,10,12,20,26].

Механізми, що пояснюють роль вітаміну D в профілактиці і лікуванні COVID-19, пов'язані з впливом на експресію ACE2 як головного рецептора для вірусу SARS-CoV-2, вродженим клітинним імунітетом шляхом індукції антимікробних пептидів, модуляцією вивільнення запальних цитокінів та хемокінів [27].

Важливою генетичною детермінантою вітаміну D-статусу є поліморфізми гена рецептора вітаміну D (VDR). Рецептор вітаміну D належить до родини трансактивних регуляторних факторів транскрипції та має схожість із рецепторами стероїдних і тиреоїдних гормонів, що підтверджує функціонування вітаміну D як гормону [1,22]. Діючи через свій рецептор, гормонально активна форма вітаміну D – 1,25(OH)<sub>2</sub>D – може викликати низку ефектів, що впливають на різні біологічні процеси в організмі. У тканинах-мішенях рецептори вітаміну D функціонують як у клітинних ядрах (генний рівень регуляції), так і в плазматичних мембранах (негенний рівень регуляції). На генному рівні активні метаболіти вітаміну D зв'язуються зі специфічними рецепторами, утворюючи гормон-рецепторний комплекс D<sub>3</sub> – VDR, який має свій специфічний ДНК-зв'язуючий домен (певна послідовність ДНК), контролюючи цим транскрипцію відповідних генів. Цей процес, своєю чергою, призводить до біосинтезу нових молекул мРНК і трансляції відповідних білків, які беруть участь у фізіологічній відповіді [1,22].

Рецептори вітаміну D кодуються однойменним геном VDR, локалізованим у ділянці q13.11 хромосоми 12 [23]. Для цього гена

характерні поліморфізми, зокрема існування різних алельних варіантів у популяції. Відомо, що поліморфізм rs2228570 гена VDR має функціональну значущість для метаболізму вітаміну D і участі комплексу вітаміну D / VDR у регуляції експресії низки генів [22]. Крім того, у попередніх дослідженнях отримані дані про асоціацію даного поліморфізму з вірусною інфекцією, у тому числі з COVID-19 у дорослих пацієнтів [1,5,11,13,15,28].

Враховуючи взаємозв'язок між недостатньою забезпеченістю організму вітаміном D і розвитком, тяжкістю перебігу й наслідками COVID-19, оптимальним підходом до профілактики захворювання та корекції вітаміну D-статусу є адекватна саплементация раціону вітаміном D [9]. На сьогодні перевагу надають препаратам вітаміну D<sub>3</sub> (холекальциферол), оскільки він має триваліший період напіввиведення й ефективніше підтримує нормальний вміст 25(OH)D в сироватці крові [21,24]. Біологічні ефекти саплементации вітаміну D частково залежать від генетичних факторів [3,6,7]. Так, за даними системного огляду та метааналізу, поліморфізми гена VDR, серед яких поліморфізму rs2228570 надається важлива роль, модулюють відповідь на саплементацию вітаміном D [23].

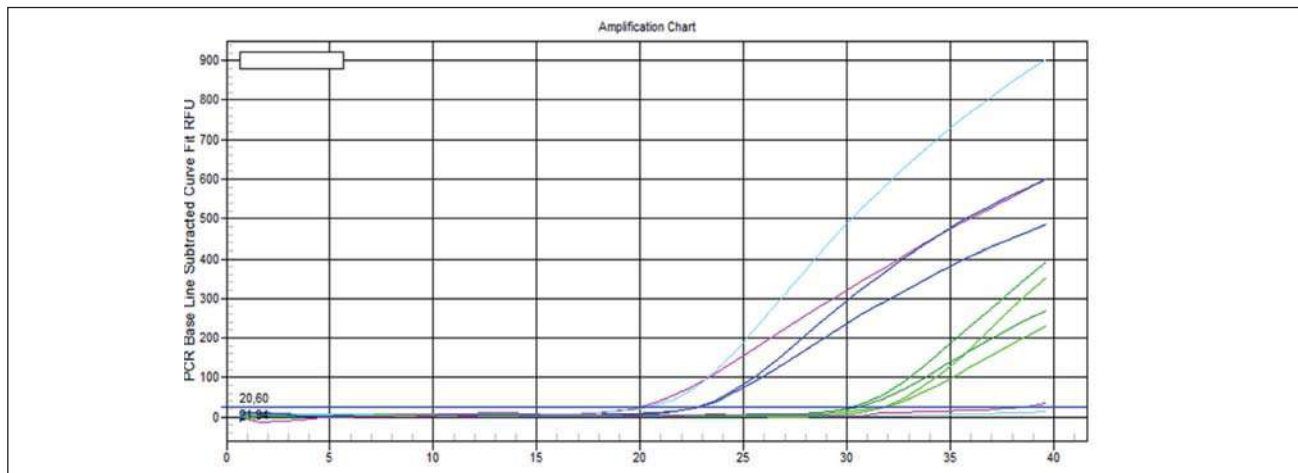
Існують поодинокі дослідження щодо вивчення взаємозв'язку між вітаміном D-статусом, генотипом за поліморфізмом rs2228570 гена VDR в аспекті саплементации вітаміном D<sub>3</sub> у дітей, які перехворіли на COVID-19.

**Мета** дослідження – вивчити особливості вітаміну D-статусу та впливу саплементации вітаміном D<sub>3</sub> на 25(OH)D у сироватці крові дітей шкільного віку, перехворілих на COVID-19, з урахуванням генотипу за поліморфізмом rs2228570 гена VDR.

### Матеріали та методи дослідження

Пілотне, проспективне, відкрите дослідження проведено на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» в період вересень-жовтень 2021 року.

Критеріями залучення до дослідження були: діти віком 9–16 років; лабораторно підтвердженій COVID-19 в анамнезі протягом останніх 3 місяців; відсутність застосування вітаміну D протягом щонайменше 4 місяців; письмова інформована згода батьків дитини на участь у дослідженні. З дослідження вилучено



**Рис. 1.** Флуорограми ампліфікації послідовності гена VDR (rs2228570): 1) блакитний графік — гомозигота AA; 2) малиновий графік — гомозигота GG; 3) синій, зелені графіки — гетерозиготи AG

чено дітей з синдромом мальабсорбції, порушеннями метаболізму кальцію, хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту, печінки та нирок, захворюваннями ендокринної системи, вагітні дівчатка підлітки, з відмовою на участь у цьому дослідженні.

Під нашим спостереженням було 36 дітей — реконвалесцентів COVID-19, віком 9–16 років, які мешкали в м. Києві і навчалися в середній школі № 70. Залежно від перебігу COVID-19 діти були поділені на дві групи: I групу становили 12 безсимптомних дітей, II групу — 24 дитини з легким/середньотяжким перебігом, які не потребували госпіталізації та лікувалися амбулаторно.

В усіх дітей проведено опитування за розробленою анкетною «Анкета вивчення поширеності захворювання на коронавірусну інфекцію (SARS-CoV-2) у дітей з урахуванням стану загального, психосоматичного здоров'я та медико-біологічних і соціологічних факторів ризику» [19].

Статус вітаміну D в обстежених дітей оцінено за показником 25 гідроксивітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові, який визначено імуноферментним методом. Оптимальним рівнем забезпеченості вітаміном D прийнято показник 25(OH)D в сироватці крові від 30 нг/мл, недостатність вітаміну D — 20–29 нг/мл, а дефіцит — нижче за 20 нг/мл [14,18].

Згоду на генетичне дослідження отримано у 26 дітей, у яких вивчено генотипи та частоту розподілу алелей поліморфізму rs2228570 гена VDR. Виділення та очищення ДНК з лейкоцитів периферійної крові індивідів об-

стеженої групи проведено за стандартним фенол-хлороформним методом із протеїназою K. Якість препаратів та концентрацію ДНК визначено за спектральними характеристиками на приладі ND-1000 «Spectrophotometer» («NanoDrop», США). Для аналізу мутацій з використанням флуоресцентних зондів типу «TaqMan» («ThermoFisher», США) за інструкціями виробника проведено оптимізацію складу реакційної суміші і температурно-часового режиму. Ампліфікацію виконано на приладі «iQ5™ Multicolor Real-Time PCR Detection System» («BIO-RAD», США). Реєстрацію флуоресцентного сигналу здійснено наприкінці стадії елонгації. Отримані результати полімеразної ланцюгової реакції оцінено з використанням пакету програмного забезпечення «BIO-RAD iQ5 Optical System Software V 2.0» (2006), (рис. 1).

Корекцію вітамін D-статусу проведено відповідно до рекомендацій з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D для населення країн Центральної Європи та рекомендацій під час пандемії [16,18]. Саплементацию вітаміном D забезпечено препаратом холекальциферолу (Олідетрим® 1000) — 1000 МО/добу протягом 12 тижнів.

Математичну обробку отриманих результатів здійснено за допомогою стандартних статистичних пакетів програми «STATISTICA 13.0» («StatSoftInc.», серія № ZS9990000099100363DEMO-L) з використанням програмного забезпечення «Microsoft Excel» (Microsoft Office 2013 Professional Plus, ліцензійна угода (EULAIID:O15\_RTM\_VL.1\_RTM\_RU)).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом установи.

### Результати дослідження та їх обговорення

До обстеженої групи увійшли діти з середнім віком ( $12,53 \pm 1,83$ ) років, серед яких переважали дівчата (19 (52,8%) пацієнток), тоді як хлопці становили 17 (47,2%) осіб. За даними анкетування та медичної документації, 12 (33,3%) дітей перенесли безсимптомний перебіг, а 24 (66,7%) – легкий/середньотяжкий перебіг SARS-CoV-2 інфекції, які не потребували госпіталізації. Серед симптомів COVID-19 у дітей переважали: слабкість – 18 (75,0%), нежить – 14 (58,3%), біль у горлі та артралгії – 9 (37,5%); лихоманка, кашель та міалгії – 5 (20,8%), аносмія – 4 (16,7%), дисгевзія – 7 (29,2%), біль у животі та висип – 2 (8,3%). Постковідні симптоми були у 20 (83,3%) респондентів: слабкість – 18 (75,0%); зниження фізичної активності – 11 (45,8%); головний біль – 7 (29,2%). Серед обстежених дітей на рекурентні респіраторні захворювання до 6 разів на рік хворіла 31 (86,1%) дитина.

Вивчення вітаміну D-статусу обстежених дітей залежно від перебігу перенесеного COVID-19 наведено в таблиці 1.

Визначено, що діти з безсимптомним перебігом COVID-19 характеризувалися нормальними показниками 25(OH)D ( $32,68 \pm 2,12$  нг/мл). Діти, які перенесли COVID-19 легкого/середньотяжкого перебігу, вірогідно частіше (41,7%,  $p=0,0085$ ) мали стан гіповітамінозу вітаміну D, а рідше (58,3%,  $p=0,0085$ ) – оптимальний рівень

Таблиця 1  
Вітамін D-статус обстежених дітей залежно від перебігу перенесеного COVID-19, абс. (%)

Вітамін D-статус	I група, n=12	II група, n=24	p <sub>1,2</sub>
Норма	12 (100)	14 (58,3)	0,0085
Гіповітаміноз	0 (0)	10 (41,7)	0,0085
Дефіцит	0 (0)	0 (0)	-

25(OH)D, ніж діти з безсимптомним перебігом хвороби. Концентрація 25(OH)D у цієї групи дітей становила ( $27,36 \pm 2,12$ ) нг/мл. Отримані нами результати співпадають із даними G. Feketea та співавт. (2021) щодо підлітків, які перенесли безсимптомний перебіг COVID-19 [10]. Не встановлено вірогідного зв'язку між станом гіповітамінозу та наявністю постковідних симптомів в обстежених дітей.

Оцінюючи розподіл генотипів і частот алелів за поліморфізмом rs2228570 гена VDR (табл. 2), можна відзначити тенденцію до збільшення присутності алеля A, що характеризується меншою транскрипційною активністю VDR, у дітей, які перехворіли на COVID-19 та мали постковідний синдром, хоча ця закономірність не сягала порогу статистично значущої вірогідності. Такий результат можна пояснити незначною чисельністю залучених до дослідження пацієнтів.

З іншого боку, у 80,7% обстежених дітей реєструвався генотип, до складу якого входить алель G, для якого характерна більша транскрипційна активність VDR, що може означати вищу біологічну активність вітаміну D / VDR-комплексу в цих дітей і, як наслідок, можливу прогнозовану ефективність саплементатії вітаміном D. Подібні результати отримано в ряді досліджень [3,6,7].

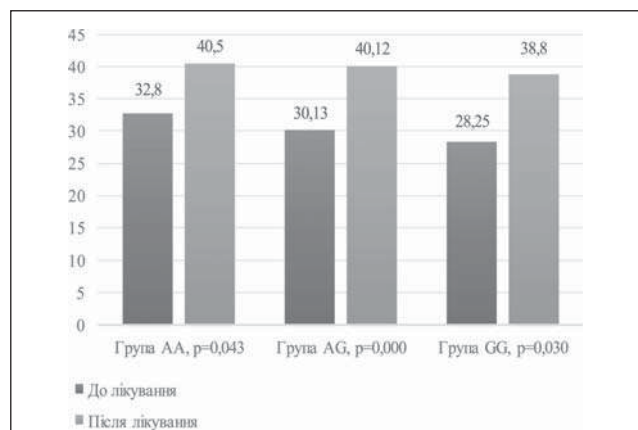
З аналізу впливу саплементатії холекальциферолом на рівень 25(OH)D в сироватці

Таблиця 2  
Частота генотипів та алелів поліморфізму rs2228570 гена VDR у дітей, які перенесли COVID-19, абс. (%)

Група	Генотипи та алелі поліморфізму rs2228570 гена VDR				
	AA	AG	GG	A	G
I, n=11	2 (18,2)	7 (63,6)	2 (18,2)	11 (50,0)	11 (50,0)
II, n=15	3 (20,0)	10 (66,7)	2 (13,3)	16 (53,3)	14 (46,7)
Усього, n=26	5 (19,2)	17 (65,4)	4 (15,4)	27 (51,9)	25 (48,1)

Таблиця 3  
Вітамін D-статус обстежених дітей до та після саплементатії холекальциферолом, нг/мл

Вітамін D-статус	До лікування	Після лікування	p <sub>1,2</sub>
Нормальний	$32,68 \pm 2,12$	$40,30 \pm 5,26$	0,000
Гіповітаміноз	$27,36 \pm 1,91$	$37,54 \pm 3,36$	0,000



**Рис. 2.** Вітамін D-статус обстежених дітей до та після саплементації холекальциферолом з урахуванням генотипів за поліморфізмом rs2228570 гена VDR

крові обстежених дітей визначено, що незалежно від вихідної концентрації (табл. 3) і генотипу за поліморфізмом rs2228570 гена VDR (рис. 2) цей показник вірогідно ( $p < 0,05$ ) сягав нормальних значень у всіх дітей.

Однак визначено тенденцію до більшого приросту 25(OH)D у дітей з генотипом, до складу якого входить алель G, що може бути інформативним прогностичним маркером для оцінки ефективності саплементації вітаміном D. Відповідно до нормалізації 25(OH)D у сироватці крові обстежених дітей вірогідно зменшилася середня кількість пропусків занять у школі через гострі респіраторні захворювання з  $17,5 \pm 3,7$  дня до  $3,2 \pm 1,5$  дня ( $p < 0,05$ ).

### Висновки

У результаті проведеного пілотного дослідження встановлено, що недостатня за-

безпеченість вітаміном D може розглядатись як фактор ризику симптоматичного перебігу COVID-19 у дітей. Такі діти потребують спостереження та корекції вітамін D-статусу, ефективність якої може визначатися генотипом за поліморфізмом rs2228570 гена VDR. Наявність генотипу за поліморфізмом rs2228570 гена VDR, до складу якого входить алель G, може бути інформативним прогностичним маркером для оцінки ефективності саплементації вітаміном D.

Застосування холекальциферолу 1000 МО на добу протягом 12 тижнів підвищувало забезпеченість вітаміном D в дітей, які перенесли COVID-19.

Подальші дослідження ролі вітаміну D / VDR-комплексу в розвитку та тяжкості перебігу COVID-19 у дітей дасть змогу значно розширити уявлення про патогенетичний взаємозв'язок, запропонувати та спрогнозувати ефективність персоніфікованих схем саплементації вітаміном D.

### Перспективи подальших досліджень

У пілотному дослідженні отримано попередні дані з обмеженим розміром вибірки, в яких визначено тенденцію щодо взаємозв'язку 25(OH)D-відповіді на саплементацію вітаміном D у дітей, які перехворіли на COVID-19, з урахуванням генотипів за поліморфізмом rs2228570 гена VDR. Це дає підстави для проведення подальших досліджень на більш чисельних групах пацієнтів.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abdollahzadeh R, Shushizadeh MH, Barazandehrokh M et al. (2021). Association of Vitamin D receptor gene polymorphisms and clinical / severe outcomes of COVID-19 patients. *Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*. 96 (6): 105098. doi: 10.1016/j.meegid.2021.105098.
2. Akoğlu HA, Muhammet B, Dilek K, Alemdar et al. (2021). Evaluation of childhood COVID-19 cases: a retrospective analysis. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*. 16 (3): 91–98.
3. Al-Daghri NM, Mohammed AK, Al-Attas OS et al. (2017). Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Modify Cardiometabolic Response to Vitamin D Supplementation in T2DM Patients. *Scientific reports*. 7 (1): 8280. doi: 10.1038/s41598-017-08621-7.
4. Ali N. (2020). Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *Journal of Infection and Public Health*. 13: 1373–1380.
5. Apaydin T, Polat H, Dincer-Yazan C et al. (2022). Effects of vitamin D receptor gene polymorphisms on the prognosis of COVID-19. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 96 (6): 819–830. doi: 10.1111/cen.14664.
6. Arabi A, Zahed L, Mahfoud Z et al. (2009). Vitamin D receptor gene polymorphisms modulate the skeletal response to vitamin D supplementation in healthy girls. *Bone*. 45 (6): 1091–1097. doi: 10.1016/j.bone.2009.07.074.
7. Brustad N, Greve JH, Mirzakhani H et al. (2021). High-dose vitamin D during pregnancy and pathway gene polymorphisms in prevention of offspring persistent wheeze. *Pediatr Allergy Immunol*. 32 (4): 679–689. doi: 10.1111/pai.13453.
8. Evans RM, Lippman SM. (2020). Shining Light on the COVID-19 Pandemic: A Vitamin D Receptor Checkpoint in Defense of Unregulated Wound Healing. *Cell Metab*. 32: 704–709. doi: 10.1016/j.cmet.2020.09.007.
9. Fatemeh Hadizadeh. (2021). Supplementation with vitamin D in the COVID-19 pandemic? *Nutrition Reviews*. 79 (2): 200–208. doi: 10.1093/nutrit/nuaa081.
10. Feketea G, Vlachia V, Tsiros G et al. (2021). Vitamin D Levels in Asymptomatic Children and Adolescents with Atopy during

- the COVID-19 Era. *J Pers Med.* 11 (8): 712. doi: 10.3390/jpm11080712.
11. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL et al. (2020). Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients.* 12 (4): 988.
  12. Hasanov AG, Huseinova IE. (2021). Indicators of vitamin D in case of Coronavirus infection COVID-19 in children. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 7(119): 34–39. [Гасанов АГ, Гусейнова ІЕ. (2021). Показатели витамина D при коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. *Современная педиатрия. Украина.* 7(119): 34–39]. doi: 10.15574/SP.2021.119.34.
  13. Hashemi SMA, Thijssen M, Hosseini SY et al. (2021). Human gene polymorphisms and their possible impact on the clinical outcome of SARS-CoV-2 infection. *Arch Virol.* 166 (8): 2089–2108. doi: 10.1007/s00705-021-05070-6.
  14. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 96 (7): 1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
  15. McNally JD, Sampson M, Matheson LA et al. (2014). Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and severe RSV bronchiolitis: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 49: 790–799. doi: 10.1002/ppul.22877.
  16. NICE. (2020). COVID-19 rapid guideline: vitamin D. London: National Institute for Health and Care Excellence. Public Health England. SACN. PMID: 33378143.
  17. Okhotnikova OM, Ivanova TP, Oshlyanskaya OA, Ponochevnaia OV et al. (2020). Treatment protocol of coronavirus infection (COVID-19) in children with chronic somatic diseases. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 4(108): 18–32. [Охотнікова ОМ, Іванова ТП, Ошлянська ОА, Поночевна ІВ 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
  18. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M et al. (2013). Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska.* 64 (4): 319–327. doi: 10.5603/EP.2013.0012.
  19. Podolskyi VV, Antypkin YuH, Podolskyi VV ta in. (2021). Anketa vuvchennia poshyrenosti zakhvoriuvannia na koronavirusnu infektsiu u ditey z urakhuvanniam stanu zahalnoho, reproduktyvnoho, psykhosomatychnoho zdorovia ta medyko-biologichnykh i sotsialnykh faktoriv ryzyku. Rischennya pro reiestratsiu avtorskoho prava na tvir № 6096 vid 13.05.2021. [Подольський ВВ, Антипкін ЮГ, Подольський ВВ та ін. (2021). Анкета вивчення поширеності захворювання на коронавірусну інфекцію у дітей з урахуванням стану загального, репродуктивного, психосоматичного здоров'я та медико-біологічних і соціальних факторів ризику. Рішення про реєстрацію авторського права на твір № 6096 від 13.05.2021].
  20. Shah K, Varna VP, Pandya A, Saxena D. (2021). Low vitamin D levels and prognosis in a COVID-19 pediatric population: a systematic review. *QJM.* 114 (7): 447–453. doi: 10.1093/qjmed/hcab202.
  21. Tripkovic L, Lambert H, Hart K et al. (2012). Comparison of vitamin D<sub>2</sub> and vitamin D<sub>3</sub> supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 95 (6): 1357–1364. doi: 10.3945/ajcn.111.031070.
  22. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB et al. (2004). Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Review. Gene.* 338: 143–156.
  23. Usategui-Martin R, DeLuis-Román DA, Fernández-Gómez JM et al. (2022). Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms Modify the Response to Vitamin D Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 14 (2): 360. doi: 10.3390/nu14020360.
  24. Vieth R. (2020). Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. *Eur J Clin Nutr.* 74 (11): 1493–1497. doi: 10.1038/s41430-020-0697-1.
  25. Yasuhara J, Toshiaki K, Hisato T, Naokata S. (2020). Clinical characteristics of COVID-19 in children: a systemic review. *Pediatr Pulmonol.* 55: 2. doi: 10.1002/ppul.24991.
  26. Yılmaz K, Şen V. (2020). Is vitamin D deficiency a risk factor for COVID-19 in children? *Pediatr Pulmonol.* 55 (12): 3595–3601. doi: 10.1002/ppul.25106.
  27. Zhou Y, Binqing F, Xiaohu Z et al. (2020). Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev.* 7 (6): 998–1002. doi: 10.1093/nsr/nwaa041.
  28. Zhou YF, Luo BA, Qin LL. (2019). The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: a meta-analysis of observational studies. *Medicine.* 98 (38): 17252. doi: 10.1097/MD.00000000000017252.

#### Відомості про авторів:

**Антипкін Юрій Геннадійович** — д.мед.н., проф., академік НАМН України, зав. відділенням захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей, директор ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-80-67. <https://orcid.org/0000-0002-8018-4393>.

**Лапшин Володимир Федорович** — д.мед.н., проф, гол.н.с. відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-80-67. <https://orcid.org/0000-0003-1896-1865>.

**Уманець Тетяна Рудольфівна** — д.мед.н., проф, гол.н.с. відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-90-94. <https://orcid.org/0000-0001-9058-7383>.

**Камінська Тетяна Миколаївна** — д.мед.н., проф, проф. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Шевченка, 13; тел. (044) 483-74-62. <https://orcid.org/0000-0002-6618-4143>.

**Марушко Юрій Володимирович** — д.мед.н., проф, зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Шевченка, 13; тел. (044) 483-37-09. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

**Городна Олександра Володимирівна** — к.біол.н., н.с. лабораторії геноміки людини відділу молекулярної генетики Інституту молекулярної біології і генетики НАН України. Адреса: м. Київ, вул. Заболотного, 150; тел. (044) 200-04-15. <https://orcid.org/0000-0003-4956-8804>.

**Стрижак Світлана Костянтинівна** — н.с. лабораторії цитології, ендокринології та біохімії ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-02-47; <https://orcid.org/0000-0002-8331-4050>.

**Гарашенко Тетяна Андріївна** — аспірант відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей, ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-90-94. <https://orcid.org/0000-0002-6086-7795>.

**Лівиць Людмила Аврамівна** — д.біол.н., проф., зав. лабораторії геноміки людини відділу молекулярної генетики Інституту молекулярної біології і генетики НАН України. Адреса: м. Київ, вул. Академіка Заболотного, 150; тел. (044) 200-04-15. <https://orcid.org/0000-0001-5444-3964>.

Стаття надійшла до редакції 28.06.2022 р., прийнята до друку 03.09.2022 р.

УДК 578.834:616.988.7-053.2-036.1-08:614.454

**А.В. Бондаренко<sup>1,4</sup>, А.П. Волоха<sup>1</sup>, Л.О. Палатна<sup>2</sup>, Т.М. Камінська<sup>3</sup>,  
Ю.Р. Ізирінська<sup>2,4</sup>, Ю.С. Степановський<sup>1,4</sup>, Ф.І. Лапій<sup>1,4</sup>,  
К.Б. Савінова<sup>5</sup>, В.С. Патока<sup>5</sup>, О.І. Касьян<sup>6</sup>, Г.М. Габрись<sup>6</sup>**

## Перебіг COVID-19 у госпіталізованих дітей

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

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

<sup>3</sup>КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня», Україна

<sup>4</sup>Міжнародний Європейський університет, м. Київ, Україна

<sup>5</sup>КНП КОР «Київська обласна дитяча лікарня», м. Боярка, Україна

<sup>6</sup>КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 5(125): 12-18. doi 10.15574/SP.2022.125.12

**For citation:** Bondarenko AV, Volokha AP, Palatna LO, Kaminska TM et al. (2022). The course of COVID-19 in hospitalized children. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(125): 12-18. doi 10.15574/SP.2022.125.12.

**Мета** — вивчити особливості перебігу COVID-19 у госпіталізованих дітей.

**Матеріали та методи.** Ретроспективне мультицентрове клініко-епідеміологічне дослідження 328 госпіталізованих дітей із лабораторно підтвердженим COVID-19 за період з січня по серпень 2021 року.

**Результати.** найбільша питома вага серед усіх госпіталізованих припадає на дітей першого року (75/328; 22,8%), загалом на ранній дитячий вік (до 3 років) припало 43% (141/328) усіх госпіталізацій дітей із COVID-19. Часті симптоми захворювання включали гарячку, катар верхніх дихальних шляхів, симптоми загальної інтоксикації, діарею. У 99/328 (30,1%) госпіталізованих дітей розвинулася пневмонія, з них 50/99 (50,5%) потребували кисневої підтримки, 10/99 (10,1%) — штучної вентиляції легень. Пневмонія найчастіше зустрічалася в дітей першого року життя, 53,5% всіх пневмоній (53 з 99) припали на дітей віком до 5 років життя. 13/328 (3,9%) дітей були госпіталізовані до відділення реанімації та інтенсивної терапії.

У 24,6% госпіталізованих дітей відмічалися коморбідні стани, що включали ендокринні, онкологічні, неврологічні захворювання, вроджені вади розвитку тощо. У дітей з коморбідними станами пневмонія відмічалася у 2 рази частіше (коефіцієнт відносного ризику RR=1,98, ДІ 95%), відносний ризик потрапити в реанімаційне відділення за наявності коморбідності становив 10,86 (ДІ 95%). Додатково до пневмонії, станами, що потребували кисневої підтримки або штучної вентиляції легень, були обструктивний синдром, панцитопенія, судоми. У структурі коморбідних станів у госпіталізованих до реанімаційного відділення найбільшу питому вагу становили захворювання нервової системи (вроджені вади розвитку центральної нервової системи, дитячий церебральний параліч, епілепсія, пухлини). Лімфопенія та тромбоцитопенія були найчастіше асоційовані з тяжким перебігом COVID-19.

**Висновки.** Діти будь-якого віку сприйнятливі до COVID-19. Основними факторами ризику тяжкого перебігу є ранній вік і наявність коморбідних станів, серед яких найактуальніші цукровий діабет, ожиріння, неврологічні та онкологічні захворювання. Наявність коморбідних станів у дітей визначає групи пріоритетності для профілактики коронавірусної інфекції шляхом вакцинації.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** COVID-19, діти, коморбідність, госпіталізація.

### The course of COVID-19 in hospitalized children

**A.V. Bondarenko<sup>1</sup>, A.P. Volokha<sup>1</sup>, L.O. Palatna<sup>2</sup>, T.M. Kaminska<sup>3</sup>, Y.R. Izirinska<sup>2,4</sup>, Y.S. Stepanovskyy<sup>1</sup>, F.I. Lapii<sup>1</sup>,  
K.B. Savinova<sup>5</sup>, V.S. Patoka<sup>5</sup>, O.I. Kasyan<sup>6</sup>, G.M. Gabryts<sup>6</sup>**

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

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>CNPE «Kyiv Municipal Children's Infectious Diseases Hospital», Ukraine

<sup>4</sup>International European University, Kyiv, Ukraine

<sup>5</sup>CNPE KRC «Kyiv Regional Children's Hospital», Boyarka, Ukraine

<sup>6</sup>MNPS «Kyiv City Children Clinical Hospital No. 1», Ukraine

**Purpose** — to study the features of COVID-19 in hospitalized children.

**Materials and methods.** Retrospective multicenter clinical and epidemiological study which includes 328 hospitalized children with laboratory-confirmed COVID-19 for the period from January to August 2021.

**Results.** the highest specific weight among all hospitalized children falls on children of the first year (75/328; 22.8%), in general, early childhood (up to 3 years) accounted for 43% (141/328) of all hospitalizations of children with COVID-19. Common symptoms of the disease included fever, upper respiratory symptoms, intoxication, diarrhea. In 99/328 (30.1%) hospitalized children pneumonia has developed, 50/99 (50.5%) of which needed oxygen support, 10/99 (10.1%) — mechanical ventilation. Pneumonia was most common in children under 1 year, children of the first 5 years of life accounted for more than a half of all pneumonia cases (53/99; 53.5%). 13/328 (3.9%) children were hospitalized to the intensive care unit. Comorbidities including endocrine, oncological, neurological diseases, congenital malformations and others, were noted in 24.6% of hospitalized children. In children with comorbid conditions, pneumonia occurred 2 times more often (relative risk factor RR=1.98, CI 95%), the relative risk of getting into resuscitation RR in the presence of comorbidity is 10.86 (CI 95%). In addition to children with pneumo-

nia, oxygen support or mechanical ventilation required children with obstructive syndrome, pancytopenia, convulsions. The largest proportion of comorbidities in patients hospitalized to the intensive care unit were diseases of the nervous system (congenital malformations of the CNS, cerebral palsy, epilepsy, astrocytoma). Lymphopenia and thrombocytopenia were most commonly associated with severe COVID-19.

**Conclusions.** Children of all ages are susceptible to COVID-19. The main risk factors for severe disease are early age and the presence of comorbid conditions, among which the most relevant are diabetes, obesity, neurological diseases and cancer. The presence of comorbidities in children determines the priority groups for the prevention of coronavirus infection through vaccination.

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 Shupyk National Healthcare University of Ukraine. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** COVID-19, children, comorbidity, hospitalization.

## Вступ

Коронавірусна інфекція COVID-19 – респіраторне захворювання, викликане коронавірусом SARS-CoV-2, що передається від людини до людини, уперше зафіксовано в Китаї в грудні 2019 року [5,7], що протягом декількох місяців набуло характеру пандемії, спричинивши найбільшу кризу охорони здоров'я сучасного світу [5]. COVID-19 становить наукову, медичну й соціальну проблему. Складність коронавірусного захворювання, викликаного SARS-CoV-2, полягає в непередбачуваності клінічного перебігу захворювання.

Ще від початку пандемії помічено суттєві відмінності в тяжкості перебігу COVID-19 залежно від віку: тяжкість, потреба в госпіталізації і летальність стрімко зростають із віком. Випадки тяжкого перебігу і смерті є рідкісними серед дітей і молодих дорослих [19]. Ще донедавна це відрізняло таку інфекцію від інших респіраторних вірусних інфекцій (наприклад, респіраторно-синцитіальної, метапневмовірусної, грипоподібної і парагрипоподібної інфекцій), для яких поширеність є вищою в дітей [16]. Численні повідомлення описували переважно легкий перебіг інфекції в дітей і високий відсоток безсимптомних випадків, який, очевидно, є вищим, ніж у дорослих. Реальний перебіг інфекції в дітей складно оцінити через відсутність широкого тестування дітей і пріоритет на тестування дорослих. Згідно з найбільш ранньою публікацією національного дослідження в Китаї, що включало серію з 2143 педіатричних пацієнтів із COVID-19 з 16 січня по 8 лютого 2020 року, 94 (4,4%) дитини були безсимптомними, 1091 (50,9%) мала легкий перебіг, 831 (38,8%) – перебіг середньої тяжкості, разом охоплюючи 94,1% усіх випадків [6]. У проспективному мультицентро-

вому дослідженні у Франції під час скринінгу всіх госпіталізованих із різних причин пацієнтів на SARS-CoV-2 методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) виявили, що 45% з 438 «позитивних» педіатричних випадків були безсимптомними [18]. В іншому дослідженні шляхом застосування математичних моделей до епідеміологічних даних із ряду країн підраховали, що клінічні симптоми проявлялися лише у 21% інфікованих дітей [1,9,10,12–14]. Отже, за даними різних дослідників, безсимптомний перебіг інфекції SARS-CoV-2 спостерігався у 4,4–79% дітей.

Водночас із накопиченням інформації і зміною штамів вірусу можуть змінюватися уявлення про епідеміологію та клінічний перебіг у дітей. Важливо відстежувати й аналізувати ці зміни.

**Мета** дослідження – вивчити особливості перебігу COVID-19 у госпіталізованих дітей.

## Матеріали та методи дослідження

Клініко-епідеміологічне дослідження щодо перебігу COVID-19 у дітей проведено на базі трьох лікарень – КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1», КНП КОР «Київська обласна дитяча лікарня», КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня» за період січень-серпень 2021 року (рис. 1).

Усього за цей період до вищезазначених лікарень госпіталізовано 328 дітей з лабораторно підтвердженим COVID-19.

У 99,1% діагноз підтверджено методом ПЛР, в інших – методом визначення антигену або IgM, у частини дітей виконано водночас декілька підтверджувальних досліджень (рис. 2).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом Національного університету охо-

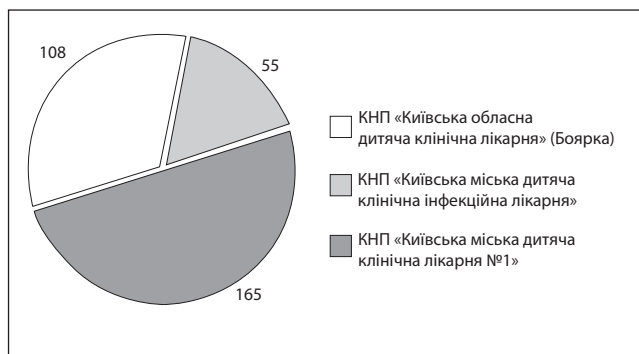


Рис. 1. Розподіл дітей, залучених до дослідження, за закладом охорони здоров'я (абс.)

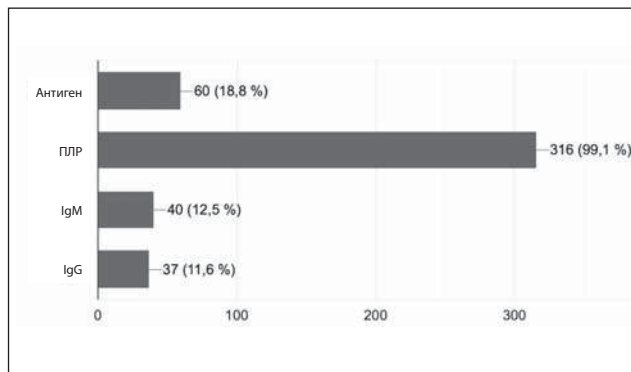


Рис. 2. Метод підтвердження COVID-19, абс. (%)

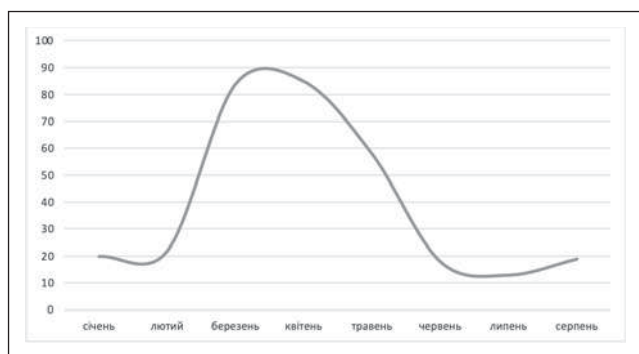


Рис. 3. Динаміка госпіталізації дітей із COVID-19 у січні–серпні 2021 року

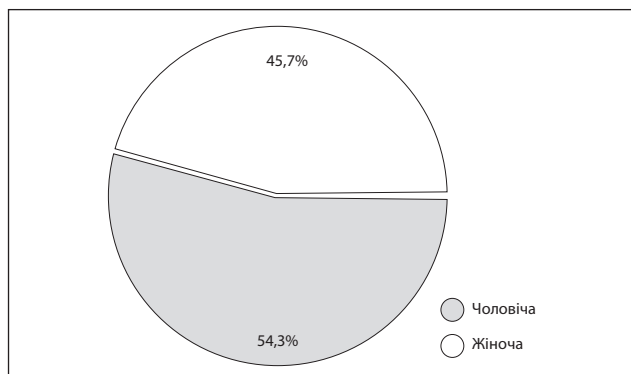


Рис. 4. Статевий розподіл госпіталізованих дітей

рони здоров'я України імені П.Л. Шупика. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Для аналізу даних використано методи описової статистики, для визначення факторів

ризиків тяжкості перебігу – метод розрахунку відносного ризику та співвідношення шансів.

### Результати дослідження та їх обговорення

Пік випадків госпіталізацій з приводу COVID-19 за досліджуваний період припав на березень–квітень 2021 року (рис. 3).

Найбільша питома вага серед усіх госпіталізованих припадає на дітей першого року (75/328; 22,8%), серед госпіталізованих переважали хлопчики (рис. 4). Загалом на ранній дитячий вік (до 3 років) припало 43% (141/328) усіх госпіталізацій дітей із COVID-19.

Серед госпіталізованих дітей 322 (98,1%) мали симптомний перебіг COVID-19, шестеро були госпіталізовані з іншого приводу, але на момент госпіталізації мали позитивний тест ПЛР. 13/328 (3,9%) дітей були госпіталізовані до відділення реанімації та інтенсивної терапії.

У значній частині госпіталізованих дітей (80/328; 24,3%) відмічалися коморбідні стани (рис. 5), що включали ендокринні захворювання (цукровий діабет, ожиріння, гіпотиреоз, субнанизм), онкологічні захворювання (пухлини головного мозку, лейкози, лімфоми), вроджені вади розвитку, особливо вро-



Рис. 5. Коморбідні стани при госпіталізації дітей з COVID-19 (абс.)



джені вади серця, неврологічні захворювання (дитячий церебральний параліч, епілепсія, гідроцефалія, спінально-м'язова атрофія) та інші. Частина дітей на момент захворювання на коронавірусну інфекцію мала додаткове інтеркурентне захворювання – інфекційний мононуклеоз, ротавірусний гастроентерит, апендицит.

Серед дітей, що мали критично тяжкий перебіг і були госпіталізовані до реанімаційного відділення, коморбідні стани відмічалися у 10/13 (76,9%) пацієнтів і включали: вроджені вади розвитку центральної нервової системи (4/10; 40%), дитячий церебральний параліч (1/10; 10%), епілепсія (1/10; 10%), астроцитоз (1/10; 10%), вроджена вада серця (2/10; 20%), ожиріння (1/10; 10%); у половини (5/10; 50%) дітей спостерігалось їх поєднання.

У дітей, що мали симптомний перебіг захворювання, найчастіше симптоми включали гарячку, катар верхніх дихальних шляхів – кашель і утруднене дихання, біль у горлі, нежить, часто – симптоми загальної інтоксикації (слабкість, сонливість, зниження апетиту). Із катаральних симптомів найчастішими були кашель (65%) і нежить (27,2%). Нерідко в дітей відмічалися також гастроінтестинальні симптоми: діарея, блювання, біль у животі (табл.).

Тривалість симптомів на момент госпіталізації коливалась від 0 до 23 діб (рис. 6), найчастіше становлячи 2 доби.

Гарячка коливалась в межах 37–38°C у 18%, 38–39°C – у 43%, 39–40°C – у 39%, таким чином, у переважної більшості 267/328 (82%) гарячка утримувалась на фебрильних цифрах. Тривалість підвищення температури тіла становила в середньому  $4 \pm 2$  доби, у половини (164/328; 50%) утримувалась в межах 2–3 діб, у 80,4% (262/328) пацієнтів – не більше 5 діб (рис. 7).

У 99/328 (30,1%) госпіталізованих дітей розвинулася пневмонія, з них 50/99 (50,5%) потребували кисневої підтримки, 10/99 (10,1%) – штучної вентиляції легень (ШВЛ).

Серед дітей, у яких розвинулася пневмонія, коморбідні стани спостерігалися у 40/99 (40,4%) випадків, їх комбінації – у 6/99 (6%).

Отже, у 50% дітей з коморбідними станами відмічалася пневмонія, що в 2 рази частіше, ніж у дітей без коморбідності (коефіцієнт відносного ризику (RR) – 1,98, довірчий інтервал (ДІ) 95%).

Таблиця

Симптоматика COVID-19 у госпіталізованих дітей (%)

Симптом	Частота
Гарячка	94,5
Кашель	65
Нежить	27,2
Біль у горлі	17,6
Головний біль	17,9
Задишка, диспное	7,6
Діарея	12,8
Нудота, блювання	3,9
Біль у животі	2,2
Зниження апетиту	12,2
Слабкість, млявість, сонливість	16
Висипання	4,8
Судоми	2,2
Втрата свідомості	1,9

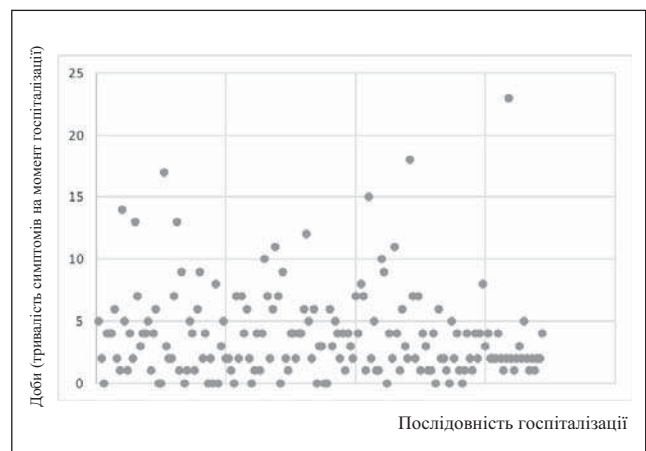


Рис. 6. Тривалість симптомів на момент госпіталізації

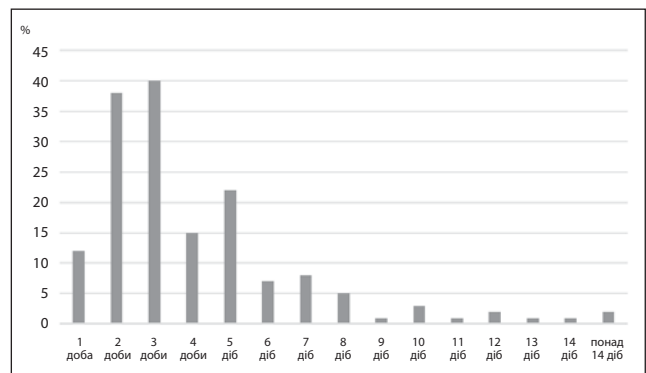


Рис. 7. Тривалість гарячки

У дітей із супутніми захворюваннями відносний ризик порівняно з дітьми без коморбідних станів потрапити до реанімаційного відділення становив 10,86 (ДІ 95%), а в разі розвитку пневмонії – 5,52 (ДІ 95%).

У структурі коморбідних станів у дітей з пневмонією найчастіше відмічалися захворювання з боку нервової системи (епілепсія, дитячий церебральний параліч) – 14/40 (35%), ожиріння – 8/40 (20%), онкологічні захворювання – 7/40 (17,5%). Пневмонія зустрічалась у всіх вікових групах, але найчастіше – у ді-

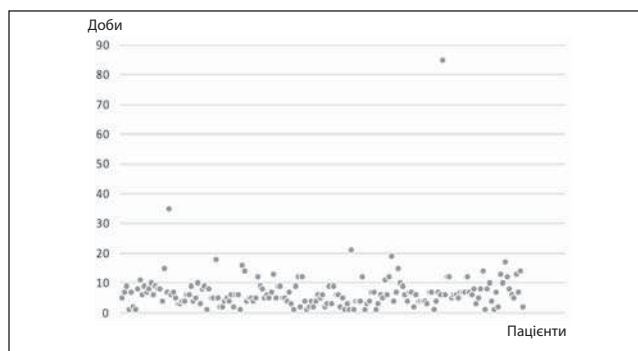


Рис. 8. Тривалість госпіталізації

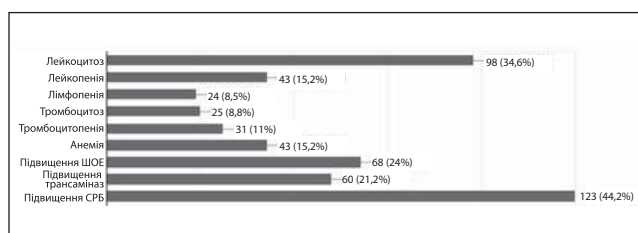


Рис. 9. Відхилення в лабораторних показниках

тей першого року життя (16 із 99; 16% від усіх дітей з пневмонією), і половина 52/99 (52,5%) усіх випадків пневмонії припадала на дітей віком до 5 років. З незначним переважанням пневмонія частіше фіксувалась у хлопчиків 56/99 (56,5%), проте суттєвих відмінностей за статтю не виявлено.

Додатково до дітей із пневмонією кисневої підтримки або ШВЛ потребували діти з обструктивним синдромом, панцитопенією, судомним синдромом і важкими дихальними розладами. Загалом кисневої підтримки потребували 55 (16,7%) дітей, а ШВЛ – 13 (3,9%) дітей серед усіх госпіталізованих.

Вік дітей з критично важким перебігом коливався в межах від 1 місяця до 13 років, 5 із 13 дітей були віком до 1 року, хлопчики й дівчатка однаково часто. Тяжкість перебігу переважно визначалася супутньою тяжкою патологією.

Тривалість госпіталізації становила коливалася від доби до 85 діб, у переважній більшості (279/328; 85%) – у межах 10 діб (рис. 8).

Відхилення в лабораторних показниках виявлялися у 282 (85,6%) дітей, госпіталізованих із приводу COVID-19, питома вага найбільш частих з яких (лейкоцитоз, лейкопенія, підвищення С-реактивного білка – СРБ, підвищення швидкості осідання еритроцитів – ШОЕ, анемія, підвищення печінкових ферментів, тромбоцитопенія і тромбоцитоз) наведена на рис. 9.

Лімфопенія загалом відмічалася у 7,3% (24/328) пацієнтів, а серед тих, що мали критично важкий перебіг, – у 38,5% (5 з 13);

тромбоцитопенія – загалом у 9,4% (31/328), а серед тих, що мали критично важкий перебіг, – у 30,7% (4/13). Інші показники суттєво не різнилися між пацієнтами, госпіталізованими до реанімації та загального інфекційного відділення. Тобто лімфопенія і тромбоцитопенія найчастіше асоціювалися з важким перебігом COVID-19 у дітей порівняно з іншими змінами в лабораторних показниках.

Отже, симптоми COVID-19 у дітей подібні до описаних у дорослих. Основними факторами ризику важкого перебігу є ранній вік і наявність коморбідних станів, серед яких найактуальнішими є цукровий діабет, ожиріння, онкологічні захворювання, що подібно до таких у дорослих, проте в дитячому віці важливе значення серед супутніх захворювань, що визначають тяжкість перебігу коронавірусної інфекції, також є різноманітні неврологічні захворювання (вроджені вади розвитку, епілепсія, дитячий церебральний параліч, онкологічні захворювання центральної нервової системи).

Через низький рівень захворюваності в дітей є припущення щодо меншої вірогідності інфікування дітей і здатності до трансмісії вірусу. Дворічний досвід епідемії свідчить, так само як і наше дослідження, що діти різного віку можуть хворіти на коронавірусну хворобу. Незважаючи на те, коронавірусна хвороба в дітей переважно перебігає в легкій формі, у них іноді зустрічаються важкі стани і ускладнення COVID-19. Так само як і в дорослих, у дітей можливий розвиток дихальної недостатності, респіраторного дистрес-синдрому. У деяких дітей, інфікованих SARS-CoV-2, розвивається мультисистемний запальний синдром. Пацієнти з мультисистемним запальним синдромом не були залучені до цього аналізу.

За даними CDC, загалом рівень госпіталізації серед дітей низький (8,0 на 100 тис. населення) порівняно з дорослими (164,5 на 100 тис. населення), але питома вага потрапляння до відділення інтенсивної терапії серед госпіталізованих є такою самою, як і в дорослих: кожна третя госпіталізована дитина в США госпіталізується до відділення інтенсивної терапії [3,11]. З нашого дослідження випливає набагато менша питома вага потрапляння до відділення інтенсивної терапії (13/328; 3,9%) серед госпіталізованих дітей, що, очевидно, відображає ширші показання до госпіталізації в Україні.

При симптомному перебігу захворювання найчастіше проявляється як гостре респіраторне захворювання. Найтипovішими симптомами є лихоманка і кашель. За результатами метааналізу, підсумованого J.H. Rubens і співавт. [15], гарячка в дітей спостерігається у 48–59% випадків захворювання на COVID-19, тоді як у нашій когорті спостережуваних відмічається майже в усіх (94,5%), причому у 82% випадків на фебрильних цифрах. Загалом симптоми з боку дихальних шляхів (кашель, нежить), головний біль зустрічаються частіше, ніж за даними інших авторів. Відмінності можуть бути зумовлені тим, що до нашого дослідження залучені діти, у яких більш симптомний перебіг зумовив необхідність госпіталізації. Також можливе набуття більш симптомного перебігу в дітей у міру прогресування пандемії і в разі зміни штамів вірусу. Частота симптоматики з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, біль у животі, діарея) співпадає з даними інших авторів. Лабораторні знахідки в дітей відповідають описаним у дорослих і включають відхилення в загальному аналізі крові (як підвищений, так і знижений рівень лімфоцитів), іноді підвищені маркери запалення і трансаміназ [17].

Більшість дітей одужують протягом одного-двох тижнів, що узгоджується з даними інших авторів.

Поточні дані свідчать, що діти першого року життя, а також із супутніми захворюваннями мають підвищений ризик тяжкого перебігу інфекції [8]. Так, згідно з Американською академією педіатрії (American Academy of Pediatrics) і Асоціацією дитячих лікарень (Children's Hospital Association), у США серед захворілих дітей відсоток тяжких і критичних випадків становить 10,6% у дітей першого року життя, 7,3% — у дітей віком 1–5 років, 4,2% — 6–10 років, 4,1% — 11–14 років, 3,0% — від 15 років. У дослідженні майже чверть госпіталізованих дітей становлять малюки першого року життя. Ці результати показують, що діти грудного віку є більш вразливими до нової коронавірусної інфекції [4,7,8], що, очевидно, пов'язано з незрілістю імунної системи і меншим діаметром дихальних шляхів, що спричиняє утрудненню дихання при респіраторних вірусних інфекціях.

У більшості дітей з тяжким перебігом наявні супутні захворювання. Водночас у літературі існують обмежені дані стосовно того, які саме коморбідні стани можуть зумовлювати ризик тяжкого перебігу в дітей. Наявні дані про можливі ризики тяжкого перебігу в дітей включають різноманітні генетичні, неврологічні, метаболічні захворювання, вроджені вади серця, ожиріння, діабет, астму і хронічні захворювання легень, серпоподібноклітинну анемію та імуносупресію [5]. У наших спостереженнях серед коморбідних станів у госпіталізованих переважають захворювання з боку нервової системи — 35%, ожиріння — 20,5%, онкологічні захворювання — 17,6%. Захворювання нервової системи найчастіше зумовлюють критично тяжкий перебіг (50% серед госпіталізованих до реанімації). Хоча далеко не всі діти з коморбідними станами мають тяжкий перебіг коронавірусної хвороби, вони все ж потребують підвищених заходів безпеки для уникнення захворювання, а також підвищеної уваги й моніторингу в разі інфікування SARS-CoV-2 [5,17].

Наше дослідження обмежується лише дітьми, госпіталізованими до стаціонару, тому не відображає випадків легкого і безсимптомного перебігу повною мірою. Наведений аналіз відображає перебіг COVID-19 у дітей до появи в Україні штаму «дельта» й «омікрон», тож клінічна картина, викликана вищезазначеними штамми, може різнитися.

Фактори ризику щодо тяжкого перебігу нової коронавірусної інфекції в дітей і осіб молодого віку продовжують вивчатися. Члени наукового медичного консорціуму COVID HGE на чолі з професором J-L. Casanova і Helen Su висунули гіпотезу про генетичну схильність і можливу роль рідкісних моногенних вроджених помилок імунітету, що можуть уражувати імунну відповідь на SARS-CoV-2 [2].

Через доведену ймовірність тяжкого перебігу COVID-19 у дітей, постійну появу нових штамів, які можуть нести нові непередбачувані загрози, діти, так само, як і дорослі, потребують захисту від коронавірусної інфекції шляхом вакцинації після перевірки ефективності та безпечності вакцин у рамках клінічних досліджень.

## Висновки

Діти будь-якого віку сприйнятливі до захворювання на COVID-19.

У більшості випадків коронавірусна хвороба в дітей перебігає в легкій або безсимптомній формі, проте іноді може спостерігатися тяжкий перебіг, особливо при коморбідних станах. У такому разі може знадобитися терапія, подібна до такої в дорослих.

Визначення таких факторів тяжкого перебігу коронавірусної інфекції в дітей, як коморбідні стани, виявляє групи пріоритетності для профілактики коронавірусної інфекції шляхом вакцинації.

Під час планування вакцинації дітей пріоритет слід надавати тим, що мають супутні хронічні стани, — неврологічні захворювання, цукровий діабет, ожиріння, онкологічні та інші хронічні захворювання.

Роботу виконано за фінансування МОЗ України в рамках НДР «Важкий перебіг COVID-19 в осіб молодого віку: фактори ризику і особливості імунної відповіді».

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Assaker R, Colas AE, Julien—Marsollier F et al. (2020). Presenting symptoms of COVID-19 in children: a meta-analysis of published studies. *Br J Anaesth*. 125: e330–2. doi: 10.1016/j.bja.2020.05.026. PMID: 32534738.
- Casanova J-L, Su H, COVID Human Genetic Effort. (2020). A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection. *Cell*. 181 (6): 1194–1199. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.016.
- CDC. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): People with certain medical conditions. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>.
- CDC. (2020). Centers for Disease Control and Prevention. Information for Pediatric Health Care Providers. URL: [www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html](http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html).
- Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, Lodha R. (2020). Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults? *The Indian Journal of Pediatrics*. 87: 537–546. doi: 10.1007/s12098-020-03322-y.
- Dong Y, Mo X, Hu Y et al. (2020). Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. doi: 10.1542/peds.2020–0702.
- Fang F, Lu X. (2020). Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives. *Chinese Journal of Pediatrics*. 2 (58): E001. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.0001.
- Goyal MK et al. (2020). Racial/ethnic and socioeconomic disparities of SARS-CoV-2 infection among children. *Pediatrics*. 146 (4): e2020009951. doi: 10.1542/peds.2020–009951.
- Hoang A, Chorath K, Moreira A et al. (2020). COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *E. Clinical Medicine*. 24: 100433. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100433. PMID: 32766542.
- Hong H et al. (2020). Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatrics & Neonatology*. 61 (2): 131–132. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.03.001.
- Kim L et al. (2020). Hospitalization rates and characteristics of children aged <18 years hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19 — COVID-NET, 14 states, March 1–July 25, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 69 (15): 458–464. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3.
- Lee P et al. (2020). Are children less susceptible to COVID-19? *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 53 (3): 371–372. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011.
- Lu X et al. (2020). SARS-CoV-2 infection in children. *New England Journal of Medicine*. 382: 1663–1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
- Posfay—Barbe KM et al. (2020). COVID-19 in children and the dynamics of infection in families. *Pediatrics*. 46 (2): e20201576. doi: 10.1542/peds.2020–1576.
- Rubens JH, Akindele NP, Tschudy MM. (2021). Acute covid-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *BMJ*. 372: n385. doi: 10.1136/bmj.n385.
- Tregoning JS, Schwarze J. (2010). Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev*. 23: 74–98.
- Viner RM et al. (2020). Susceptibility to SARS-CoV-2 infection among children and adolescents compared to adults: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics*. 175 (2): 143–156. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.4573.
- Zhang L, Peres TG, Silva MVF, Camargos P. (2020). What we know so far about Coronavirus Disease 2019 in children: A meta-analysis of 551 laboratory-confirmed cases. *Pediatr. Pulmonol*. 55: 2115–2127. doi: 10.1002/ppul.24869 pmid: 32519809.
- Zimmermann P, Curtis N. (2020). *Arch Dis Child*: 1–11. doi: 10.1136/archdischild-2020-320338.

## Відомості про авторів:

**Бондаренко Анастасія Валеріївна** — д.мед.н., проф., проф. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗ імені П.Л. Шупика; зав. каф. педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних захворювань Міжнародного Європейського університету. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька 9; тел. (044) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0002-9737-2868>.

**Волоха Алла Петрівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗ імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька 9; тел. (044) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>.

**Палатна Людмила Олександрівна** — к.мед.н., доц., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23.

**Камінська Тетяна Миколаївна** — д.мед.н., проф., директор Комунального некомерційного підприємства «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня». Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел. (044) 483-71-31.

**Ізирінська Юлія Русланівна** — ст. лаборант каф. педіатрії післядипломної освіти, викладач каф. фундаментальних дисциплін Міжнародного Європейського університету. Адреса: м. Київ, просп. Академіка Глушкова, 42В.

**Степановський Юрій Степанович** — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗУ імені П.Л. Шупика; доц. каф. педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних захворювань Міжнародного Європейського університету. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька 9; тел. (044) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0001-6339-5490>.

**Лапій Федір Іванович** — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗУ імені П.Л. Шупика; доц. каф. педіатрії, імунології та рідкісних захворювань Міжнародного Європейського університету. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька 9; тел. (044) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0002-7293-3091>.

**Савінова Катерина Борисівна** — к.мед.н., директор КНП КОР «Київська обласна дитяча лікарня». Адреса: Київська обл., м. Боярка, вул. Хрещатик, 83; тел. (045) 983-66-73. <https://orcid.org/0000-0001-7818-2228>.

**Патока Віра Сергіївна** — зав. інфекційним відділенням КНП КОР «Київська обласна дитяча лікарня». Адреса: Київська обл., м. Боярка, вул. Хрещатик, 83; тел. (045) 983-66-73.

**Касьян О.І.** — в.о. директора Комунального некомерційного підприємства «Київська міська дитяча клінічна лікарня №1». Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. (044) 201-32-33.

**Габрись Г.М.** — в.о. зав. інфекційно-боксованим відділенням Комунального некомерційного підприємства «Київська міська дитяча клінічна лікарня №1». Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. (044) 412-04-89.

Стаття надійшла до редакції 09.06.2022 р., прийнята до друку 20.09.2022 р.

UDC 616.94-06:616.124-008.6]-053.31-073.432.19

**O.K. Koloskova, N.M. Kretsu****Diagnosics of septic myocardial dysfunction in neonates**

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 5(125): 19-25. doi 10.15574/SP.2022.125.19

**For citation:** Koloskova OK, Kretsu NM. (2022). Diagnosics of septic myocardial dysfunction in neonates. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(125): 19-25. doi 10.15574/SP.2022.125.19.

Neonatal sepsis (NS) continues to be the one of the major problems in neonatal practice. This is due to the variability of clinical manifestations and, in part, the lack of available diagnostic markers that are significantly associated with mortality as a result of neonatal sepsis.

**The purpose** — to study the role of paraclinical markers of myocardial dysfunction in neonates with sepsis.

**Materials and methods.** To achieve this goal, 87 newborns (the main group) with manifestations of a generalized infectious-inflammatory process were under our observation. The control group included 30 newborns, in which infectious and inflammatory diseases were refuted. Examination and treatment of patients with NS was carried out in accordance with modern international guidelines and recommendations.

**Results and discussion.** Based on a comprehensive clinical and paraclinical examination of neonates of the main group, it was found that 25 (28.7%) newborns suffered from early sepsis, respectively, the remaining 62 (71.3%) patients had late NS. According to the severity of the condition, 76 (87.4%) children of the main group included in the study required intensive care, which was provided in the neonatal intensive care unit. The average value of procalcitonin in the main observation group was  $2.53 \pm 0.33$  ng/ml, respectively, in the control group —  $0.24 \pm 0.04$  ng/ml ( $p < 0.05$ ). The mean values of creatine phosphokinase, MB fraction and troponin I in the main observation group were  $58.44 \pm 2.39$  U/l and  $0.33 \pm 0.05$  ng/ml, respectively, in the control group —  $41.74 \pm 2.45$  U/l and  $0.04 \pm 0.01$  ng/ml ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Generalized infectious-inflammatory process in neonates is accompanied by increased activity of cardiotropic biochemical markers.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of the children's parents was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** neonate, neonatal sepsis, septic myocardial dysfunction.

**До питання діагностики септичної міокардіальної дисфункції в новонароджених****O.K. Колоскова, Н.М. Крецу**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Неонатальний сепсис (НС) й надалі залишається однією з основних проблем у неонатальній практиці. Це зумовлено варіабельністю клінічних проявів та частково браком доступних діагностичних маркерів, достовірно пов'язаних зі смертністю внаслідок НС.

**Мета** — вивчити роль окремих параклінічних маркерів міокардіальної дисфункції в новонароджених із сепсисом.

**Матеріали та методи.** Для реалізації поставленої мети під спостереження перебувало 87 новонароджених (основна група) із проявами генералізованого інфекційно-запального процесу. До групи контролю увійшло 30 новонароджених, в яких інфекційно-запальні захворювання спростовані. Обстеження та лікування хворих на НС здійснювали відповідно до сучасних міжнародних настанов і рекомендацій.

**Результати.** На підставі комплексного клінічно-параклінічного обстеження новонароджених основної групи встановлено, що на ранній сепсис страждали 25 (28,7%) новонароджених, відповідно в решти 62 (71,3%) пацієнтів мав місце пізній НС. Відповідно до тяжкості стану, 76 (87,4%) дітей основної групи потребували проведення інтенсивної терапії, яку надавали у відділенні інтенсивної терапії новонароджених. Середнє значення прокальцитоніну в основній групі спостереження становило  $2,53 \pm 0,33$  нг/мл, у контрольній групі —  $0,24 \pm 0,04$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). Середнє значення креатинфосфокінази, фракції МВ та тропоніну I в основній групі спостереження становило  $58,44 \pm 2,39$  Од/л та  $0,33 \pm 0,05$  нг/мл, у контрольній групі — відповідно  $41,74 \pm 2,45$  Од/л та  $0,04 \pm 0,01$  нг/мл ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Генералізований інфекційно-запальний процес у новонароджених супроводжується підвищенням активності кардіотропних біохімічних маркерів.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом установи, зазначеної в роботі. Дослідження виконано за інформованої згоди батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** новонароджений, неонатальний сепсис, септична міокардіальна дисфункція.

**Introduction**

Modern definition of neonatal sepsis (NS) suggests signs of life-threatening multiorgan dysfunction caused by generalized infectious-inflammatory process and, above all, inadequate response and invasion of pathogens [25]. At the same time, constellation scales confirm the existence of life-threatening dysfunctional insufficiency of individual organs and organ systems, as well as the degree of its severity [23].

Sequential organ failure assessment (SOFA), a system for quantitative assessment of organ

dysfunction, recommended according to the materials of the Third International Consensus on Sepsis and Septic Shock [25], did not meet the requirements of neonatology and needed to be adapted [18]. The Neonatal SOFA Constellation System (nSOFA) was developed to meet the need for a consensus definition of neonatal sepsis [31]. It should be noted, in particular, that cardiac dysfunction associated with neonatal sepsis is not as well studied as in older patients [2,7], but it is believed that cardiac dysfunction caused by sepsis occurs more often in newborns and older children than in adult patients [30].

Although overall neonatal survival rates have improved [34], sepsis remains an important factor associated with long-term morbidity and mortality, especially in the preterm infants [1,5,22,26]. Despite the fact that estimates of the global burden of NS differ significantly according to various sources, it is still believed that sepsis in the neonatal period leads to the annual loss of about 1.4 million children [11,24]. Thus, late sepsis, which occurs after 72 hours of life, affects from 20% to 30% of extremely premature infants and is accompanied by 15% mortality [8,10,12,27–29].

Despite numerous efforts to improve methods of diagnostics and treatment, the progress achieved in the fight against NS should be recognized as rather modest, which is partly due to the lack of available diagnostic markers that are significantly associated with mortality due to NS [4,14,32].

Unfortunately, the sepsis diagnostic clinic in newborns has some difficulties. The first manifestations of the disease are often nonspecific and can be easily confused with the manifestations of noninfectious diseases. Thus, this leads to variability of the criteria used to diagnose NS [13]. It should be noted that sepsis-mediated myocardial dysfunction is one of the most common components of multiorgan mismatch in the severe sepsis and the septic shock [15]. Myocardial dysfunction in NS is the one of the important risk factors for the growth of neonatal mortality, and its correction today seems to be quite limited both in terms of diagnostics and treatment. To date, several factors contributing to cardiomyocyte damage in NS have been identified, including increased regulation of innate immunity receptors in the heart itself, cytokine circulation, changes in nitric oxide synthesis, impaired calcium homeostasis, and oxidative stress [9,16,17].

Thus, today the issue of searching for modern screening methods that can be used to verify the possible development of septic myocardial dysfunction in newborns remains relevant.

**The purpose** – to study the role of paraclinical markers of myocardial dysfunction in neonates with sepsis.

### Materials and methods

To achieve this goal on the basis of Neonatal Intensive Care Unit (NICU), the Department of Neonatal Pathology (DNP) and Care Unit for Premature Babies in Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital under our observation there were 87 newborns (the main group) with manifestations of the generalized infectious-inflammatory process. With the informed consent of parents, the control group included 30 newborns of the neonatal units of Regional Children's Clinical Hospital (RCCH) who were of the same age (up to 28 days) and in whom infectious and inflammatory diseases were refuted, and the predominant nosological forms were hypoxic-ischemic encephalopathy, hyperbilirubinemia (due to indirect fraction), breastfeeding disorders, etc. Investigated newborns of the main group were divided into two subgroups, depending on the necessary of treatment inotropic support. Thus, 36 (41.4%) newborns received inotropic support because of hemodynamic instability, and these children were included in 1<sup>st</sup> subgroup. The 2<sup>nd</sup> subgroup consisted of the remaining 51 (58.6%) patients who did not have clinical symptoms of sepsis-associated cardiovascular disorders.

*Criteria for inclusion* in the main group were: age 0–28 days of extrauterine life, the presence of factors predisposing to infectious-inflammatory process by the mother and/or newborn, taking into account specific propensity factors, the presence of one or more loci of infection, the development of clinical manifestations of organ dysfunction, associated with the infectious and inflammatory process.

*The exclusion criteria* were: other pathological conditions of the neonatal period, accompanied by multiple organ dysfunction, as well as conge-

Table 1

General characteristics of comparison groups

Indicator			Main group (n=87)	Control group (n=30)
Gestational age, weeks		M±m	35.3±0.39	37.9±0.48*
Body weight at birth, g		M±m	2561.2±102.37	3077.3±134.52*
Body length at birth, cm		M±m	47.3±0.72	51.1±0.77*
Sex	male	abs. (%)	53 (60.9)	18 (60.0)
	female	abs. (%)	34 (39.1)	12 (40.0)
Birth by caesarean section		abs. (%)	37(42.5)	8 (26.7)

Note: \* — difference between the main group and the control group, p<0.05.

nital heart defects and cardiomyopathy of another (non-infectious) origin. The general characteristics of the comparison groups are given in table 1.

Identified intergroup differences were considered regular, which reflected the correctness of the formation of comparison groups, but they were not associated with risk factors for the development of NS.

Examination and treatment of patients with NS was carried out in accordance with modern international guidelines and recommendations [20,21]. All newborns, in addition to clinical examination, on the basis of the biochemical laboratory of Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital using a biochemical analyzer HTI BioChem FC-200 (USA) and reagents "Cormay" (Poland), biochemical determination of markers of ischemic myocardial lesions in blood serum was performed: lactate dehydrogenase activity (LDH, norm 225–450 U/l), creatine phosphokinase, MB fraction (MB-CPK, norm 24 U/l). The content of troponin I in the blood serum was determined by immunochemiluminescent analysis in the educational and scientific laboratory of BSMU (Maglumi IAA analyzer (CLIA), manufactured by Shenzhen New IBECo, PRC; reagents manufactured by SNIBE Co., Ltd, PRC, norm up to 0.10 ng/ml) and procalcitonin (analyzer Maglumi IAA (CLIA), manufactured by Shenzhen New IBECo, PRC; reagents manufactured by SNIBE Co., Ltd, PRC, norm up to 0.50 ng/ml).

The study was conducted with the informed consent of the patient's parents and was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (protocol No.7 dated April 19, 2018) for all children who participated in the study. Statistical processing of the results of the study was carried out using the methods of variation statistics with the calculation of the arithmetic mean (M) and the standard error of the mean (m). Clinical and epidemiological risk indicators were assessed by calculating the ratio of chances of an event (OR) and relative risk (RR), taking into account their 95% confidence intervals

(95% CI), as well as indicators of specificity, sensitivity, prognostic value, likelihood ratio and attributable risk (AR). Statistical processing of actual data was performed using the program StatSoft Statistica v 6.0., with a known number of observations (n). The critical level of significance of "P" in testing statistical hypotheses in this study was considered at  $p < 0.05$ .

## Results and discussion

During the study, the diagnosis of NS was made on the basis of a comprehensive clinical and paraclinical examination of newborns, in particular, 25 (28.7%) newborns suffered from early sepsis, respectively, the remaining 62 (71.3%) had late neonatal sepsis. According to the severity of the condition, 76 (87.4%) children of the main group included in the study required intensive care, which was provided in the neonatal intensive care unit. It should be noted that 24 (27.6%) newborns of the main group needed inotropic support, which lasted  $3.08 \pm 0.41$  days at the stage of maternity hospitals. In addition, 25 (28.7%) newborns required inotropic drugs for  $5.25 \pm 0.97$  days in NICU of RCCH ( $p < 0.05$ ). The average therapeutic dose of dobutamine was initially  $6.13 \pm 0.52$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , and in the neonatal intensive care unit –  $6.87 \pm 0.81$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ( $p > 0.05$ ), which reflected the severity disorders of the cardiovascular system in this cohort of newborns with neonatal sepsis. Regarding the control group, it was noted that in 3 (10%) cases the general condition after birth was assessed as severe, however, in none of the cases neonates required inotropic support.

Thus, the issue of searching for preclinical markers of cardiovascular damage that would allow timely suspicion of this complication of NS remains relevant. So, all children on admission to the neonatal intensive care unit underwent routine laboratory tests. The main indicators of the complete blood count (CBC), absolute neutrophil count (ANC), leukocyte intoxication index (LII) and nuclear intoxication index (NII) according to G.D. Dashtayantsom were taken into account. Indicators of the complete blood count at hospitaliza-

Table 2

Some indicators of the complete blood count at hospitalization in newborns of comparison groups			
Indicators	Main group (n=87)	Control group (n=30)	p
Blood leukocytes ( $\times 10^9/\text{l}$ ), $\pm m$	$20.09 \pm 1.25$	$13.41 \pm 0.79$	$p < 0.05$
Band neutrophils (%), $\pm m$	$18.0 \pm 0.94$	$8.33 \pm 1.09$	$p < 0.05$
ANC, ( $\times 10^9/\text{l}$ ), $\pm m$	$14.08 \pm 1.07$	$6.51 \pm 0.62$	$p < 0.05$
LII, $\pm m$	$2.59 \pm 0.47$	$0.42 \pm 0.06$	$p < 0.05$
NII, $\pm m$	$0.61 \pm 0.06$	$0.41 \pm 0.04$	$p < 0.05$
Thrombocytes, G/l, $\pm m$	$255.28 \pm 16.28$	$291.44 \pm 12.62$	$p > 0.05$

Notes: ANC — absolute neutrophil count; LII — leukocyte intoxication index; NII — nuclear intoxication index.

Table 3

Activity of biochemical markers of cardiovascular system damage in newborns of comparison groups

Indicators	Main group (n=87)	Control group (n=30)	p
CPK-MB, U/l, ±m	58.44±2.39	41.74±2.45	p<0.05
LDH, U/l, ±m	647.59±30.94	222.77±21.85	p<0.05
Troponin I, ng/ml, ±m	0.33±0.05	0.04±0.01	p<0.05

Notes: CPK-MB — creatine phosphokinase, MB fraction; LDH — lactate dehydrogenase.

tion in children of research groups are given in table 2.

Thus, the assessment of hemogram indicators, leukocyte indices in newborns with NS reflected the inflammatory response of the body. Along with a significant increase in the number of band neutrophils, the analysis showed that the content of leukocytes in peripheral blood more than 20.0 G/l was observed in the main group in 36 (41.4%) of patients, and in the control group — 1 (3.3%) of observations (p<0.05). Despite the lack of significant differences in absolute platelet count among newborn comparison groups, it was found that thrombocytopenia less than 100.0 G/l was observed in the main group in 13 (14.9%) of patients, and in the comparison group such a decrease in platelet count was not observed. Significant excess of the reference values of procalcitonin levels in all blood serum samples of the examined newborns confirms its importance for the verification of the infectious process in newborns [13]. Thus, the average value of procalcitonin in the main observation group was 2.53±0.33 ng/ml, respectively, in the control group — 0.24±0.04 ng/ml (p<0.05).

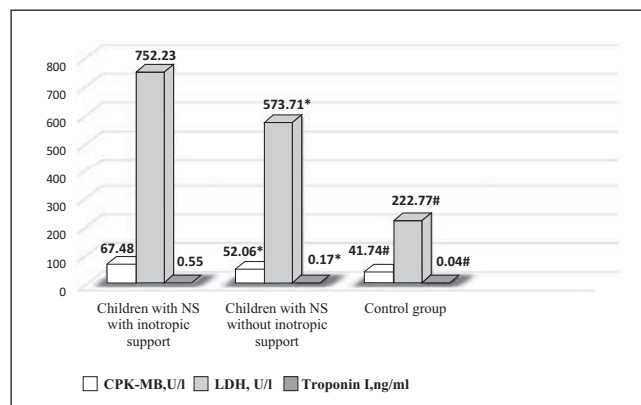
It should be noted that due to the lack of clear diagnostic criteria in the sources of the research of the cardiovascular system damage in NS, there

are significant difficulties in assessing the cardiac syndrome in newborns. Today, significant markers of cardiomyocyte death, which may indicate the involvement of the myocardium in the infectious-inflammatory process, are increased activity of blood MB-CPK, LDH and cardiac troponin I (cTn I) [6]. According to the statements in the reference resources used in the research, in newborns under the influence of the trigger factor there is an activation of the lipid peroxidation system and a decrease in antioxidant protection, which does not cope with the neutralization of reactive oxygen species that are formed. This leads to severe secondary damage to cell membranes, including cardiomyocytes, which contributes to the persistence of the pathological process and complicates the prognosis. Thus, it is shown that pathological disorders in the lipid peroxidation system persist during the first year of life, which explains the duration of preservation of CPK-MB activity and cTn I content at a high level [33].

Table 3 shows the the activity characteristics of cardiospecific enzymes in the blood serum of the examined newborns of the comparison groups.

The analysis of troponin levels and activity of the above cardiospecific enzymes in patients of the main group depending on the need of children for inotropic support during treatment requires special attention. Figure 1 shows an analysis of the frequency distribution of the mean values of the serum activity of cardiospecific markers in patients with and without inotropic support, as well as similar markers in the comparison group.

As follows from the above data, cases of high activity of cardiospecific enzymes occurred in the group of newborns with NS who needed inotropes in the treatment process, which indicated a deeper damage to cardiomyocytes. Based on this, it can be assumed that an increase in these markers is associated with a high risk of developing septic myocardial dysfunction and can be considered risk criteria for the presence of this complication in a cohort of newborns with sepsis. Distribution of activity indicators of cardiospecific markers and troponin levels in patients with and without



Notes: \* — comparison between subgroups of children with NA with the need for inotropic support and without inotropic support, p<0.05; # — comparison between a subgroup of children with NA with the need for inotropic support and without inotropic support with the control group, in all cases p<0.05; CPK-MB — creatine phosphokinase, MB fraction; LDH — lactate dehydrogenase.

Fig. 1. Distribution of the mean serum activity indicators of cardiospecific markers among newborns with NS



Table 4

**Distribution of indicators of cardiospecific marker activity among neonates with sepsis depending on reference values and averages**

Indicator	A subgroup of neonates with NS on inotropic support, 1 <sup>st</sup> subgroup (n=36)	A subgroup of neonates with NS without inotropic support, 2 <sup>nd</sup> subgroup (n=51)	Control group (n=30)	p
Frequency of cases is above average				
CPK-MB >54.16 U/l	25 (69.4%)	23 (45.1%)	6 (20%)	p <sup>1st,2nd</sup> <0.05 p <sup>1st,2nd;c</sup> <0.05
LDH >541.38 U/l	26 (72.2%)	28 (54.9%)	—	p>0.05
Troponin I >0.27 ng/ml	24 (66.7%)	5 (9.8%)	—	p<0.05
Frequency of cases is above the normative values				
CPK-MB >24 U/l	36 (100%)	48 (94.1%)	27 (90%)	p <sup>1st,2nd</sup> >0.05, p <sup>1st,2nd;c</sup> >0.05
LDH >450 U/l	33 (91.7%)	35 (68.6%)	—	p<0.05
Troponin I >0.1 ng/ml	36 (100%)	11 (21.6%)	—	p<0.05

Notes: CPK-MB — creatine phosphokinase, MB fraction; LDH — lactate dehydrogenase.

Table 5

**Diagnostic value of troponin I in the detection of cardiac dysfunction in NS**

Indicators	Diagnostic value, % (95%CI)				Likelihood Ratio	
	sensitivity	specificity	Predictive value		positive result	negative result
			positive result	negative result		
Troponin I >0.27 ng/ml	68.7 (58.6-77.6)	90.9 (83.4-95.7)	88.3 (78.9-94.5)	74.4 (65.7-81.8)	7.55	0.34

inotropic support was analyzed, using the specified normative values and average indicators as the distribution point in the total cohort of examined newborns (Table 4).

Analysis of these indicators in the control group showed that the frequency of exceedances of CPK-MB >54.16 U/l was observed in 20% of cases, while exceeding the level of LDH and troponin I above the average in this group did not occur. Analyzing these indicators in accordance with the reference values, it was found that the activity of LDH and troponin I did not go beyond their limits in any case and only in 90% of newborns the level of CPK-MB exceeded 24 U/l. Increased CPK-MB activity can probably be associated with perinatal hypoxia, cardiotoxic effects of indirect bilirubin in neonates of the control group [3,19].

In such a way, taking into account the above data, the prognostic indicators of the risk of developing septic myocardial dysfunction in newborns with sepsis were studied based on the assessment of troponin I activity in blood serum. Thus, in relation to representatives of the subgroup of newborns with NS who did not require inotropic support, in the comparison group with a level of troponin I in the blood serum >0.27 ng/ml, the risk of administration of vasopressor drugs is respectively: OR — 21.92 (95% CI 9, 83–48.8),

RR — 3.44 (95% CI 1.83–6.49), AR — 0.63. Using this paraclinical marker for diagnostic purposes in relation to cardiac dysfunction in neonatal sepsis, its diagnostic value has been measured, shown in Table 5.

The relative risk of developing septic myocardial dysfunction with the need for inotropic support in terms of CPK-MB activity >54.16 U/l was 1.7 (95% CI 1.3–2.2), the odds ratio was 2.8 (95% CI 1.54–4.9), and the attributable risk is 0.24.

### Conclusions

Generalized infectious-inflammatory process in newborns is accompanied by increased activity of cardiotropic biochemical markers.

If there is a level of troponin I >0.27 ng/ml in the blood serum, the risk of developing septic myocardial dysfunction in newborns, which is manifested by the need for inotropic support, is 21.92 (95% CI 9.83–48.8) with sensitivity 68.7% of this test.

Prospects for further research: timeliness of diagnostics of myocardial disorders in newborns with sepsis is one of the prerequisites for rational therapy aimed at eliminating these disorders and preventing further complications.

*No conflict of interests was declared by the authors.*

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Adams-Chapman I, Heyne RJ, DeMauro SB et al. (2018). Follow-up Study of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neurodevelopmental impairment among extremely preterm infants in the Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 141 (5): e20173091. doi: 10.1542/peds.2017-3091.
- Beesley SJ, Weber G, Sarge T, Nikravan S, Grissom CK, Lanspa MJ, Shahul S, Brown SM. (2018, Apr). Septic Cardiomyopathy. *Crit Care Med*. 46 (4): 625-634.
- Bezkaravajnyj BA, Solov'eva GA, Kaminskaja DV. (2010). Funkcional'noe sostojanie serdechno-sosudistoj sistemy u novorozhdennogo s gemoliticheskoj bolezn'ju. *Zdorov'e rebenka*. 4: 118-119. [Безкаравайный БА, Соловьева ГА, Каминская ДВ. (2010). Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденного с гемолитической болезнью. *Здоровье ребенка*. 4: 118-119].
- Besrukov LO, Vlasova OV, Trekush EZ. (2020). Mathematical model of sepsis of newborn, whose parents lived in places of different environmental situation. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 4 (108): 67-72. [Безруков ЛО, Власова ОВ, Трекуш ЕЗ. (2020). Математична модель сепсису новонароджених, батьки яких проживали в місцях різної екологічної обстановки. *Сучасна педіатрія. Україна*. 4 (108): 67-72]. doi: 10.15574/SP.2020.108.67.
- Brocklehurst P, Farrell B, King A et al, INIS Collaborative Group. (2011). Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 365 (13): 1201-1211. doi: 10.1056/NEJMoa1100441.
- Collinson PO, Gaze DC. (2007). Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. Biomarkers of cardiovascular damage and dysfunction—an overview. *Heart Lung Circ*. 16 (3): S71-S82. doi: 10.1016/j.hlc.2007.05.006.
- Denning NL, Aziz M, Diao L, Prince JM, Wang P. (2020). Targeting the eCIRP/TREM-1 interaction with a small molecule inhibitor improves cardiac dysfunction in neonatal sepsis. *Mol Med*. 26 (1): 121. doi: 10.1186/s10020-020-00243-6.
- Dorling J, Abbott J, Berrington J et al, SIFT Investigators Group. (2019). Controlled trial of two incremental milk-feeding rates in preterm infants. *N Engl J Med*. 381 (15): 1434-1443. doi: 10.1056/NEJMoa1816654.
- Drosatos K et al. (2015). Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. Pathophysiology of sepsis-related cardiac dysfunction: driven by inflammation, energy mismanagement, or both? *Curr Heart Fail Rep*. 12: 130-140. doi: 10.1007/s11897-014-0247.
- ELFIN trial investigators group. (2019). Enteral lactoferrin supplementation for very preterm infants: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 393 (10170): 423-433. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32221-9.
- Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. (2018, Mar). The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 6 (3): 223-230.
- Greenberg RG, Kandefer S, Do BT et al, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. (2017). Late-onset sepsis in extremely premature infants: 2000-2011. *Pediatr Infect Dis J*. 36 (8): 774-779. doi: 10.1097/INF.0000000000001570.
- Ivanova OI, Grigoriev EV. (2020). Diagnostic markers of early neonatal sepsis – limitations and perspectives. *Messenger of Anesthesiology and resuscitation*. 17 (6): 72-79.
- Klymenko TM, Kosenko KO. (2019). Predicting the course of early onset neonatal sepsis in preterm infants. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 8 (104): 19-23. [Клименко ТМ, Косенко КО. (2019). Прогнозування перебігу раннього неонатального сепсису у передчасно народжених дітей. *Сучасна педіатрія. Україна*. 8 (104): 19-23]. doi: 10.15574/SP.2019.104.19.
- Li J, Ning B, Wang Y, Li B, Qian J, Ren H, Zhang J et al. (2019). The prognostic value of left ventricular systolic function and cardiac biomarkers in pediatric severe sepsis. *Medicine*. 98 (13): e15070.
- Lv X, Wang H Mil. (2016). Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Med Res*. 3: 30.
- Martin L et al. (2019). Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. The septic heart: current understanding of molecular mechanisms and clinical implications. *Chest*. 155: 427-437. doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1037.
- Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. (2017). Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr*. 171 (10): e172352. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352.
- Narogan MV, Bazhenova LK, Kapranova EI, Mel'nikova EV, Belousova NA. (2007). Postgipoksicheskaja disfunkcija serdechno-sosudistoj sistemy u novorozhdennyh detej. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 6 (3): 42-46. [Нароган МВ, Баженова ЛК, Капранова ЕИ, Мельникова ЕВ, Белоусова НА. (2007). Постгипоксическая дисфункция сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей. *Вопросы современной педиатрии*. 6 (3): 42-46].
- National Institute for Health and Care Excellence. (2016). Sepsis: recognition, diagnosis and early management. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51>.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2021). Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng195>.
- Rand KM, Austin NC, Inder TE, Bora S, Woodward LJ. (2016). Neonatal infection and later neurodevelopmental risk in the very preterm infant. *J Pediatr*. 170: 97-104. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.11.017.
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ et al. (2016). Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 315 (8): 762-774.
- Shane AL, Stoll BJ. (2014, Jan). Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. *J Infect*. 68 (1): S24-32.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 315 (8): 801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I et al, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. (2004). Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA*. 292 (19): 2357-2365. doi: 10.1001/jama.292.19.2357.

27. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF et al, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. (2015). Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012. *JAMA*. 314 (10): 1039–1051. doi: 10.1001/jama.2015.10244.
28. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA et al. (2002). Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 110 (2; 1): 285–291. doi: 10.1542/peds.110.2.285.
29. Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A et al, Australian Placental Transfusion Study Collaborative Group. (2017). Delayed versus immediate cord clamping in preterm infants. *N Engl J Med*. 377 (25): 2445–2455. doi: 10.1056/NEJMoa1711281.
30. Wheeler DS, Wong HR, Zingarelli B. (2011, Oct 7). *Pediatric Sepsis — Part I: Children are not small adults! Open Inflamm J*. 4: 4–15.
31. Wynn JL, Polin RA. (2020). A neonatal Sequential Organ Failure Assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 88 (1): 85–90. doi: 10.1038/s41390-019-0517-2.
32. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. (2014). Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 15 (6): 523–528. doi: 10.1097/PCC.000000000000157.
33. Zhelev VA, Baranovskaya SV, Mikhalev YV, Filippov GP, Serebrov VYu, Yermolenko SP, Popova YuYu. (2007). Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. Clinical-biochemical markers of myocardial lesions in premature neonates. *Bulletin of Siberian Medicine*. 6 (4): 86–90. [Желев ВА, Барановская СВ, Михалев ЕВ, Филиппов ГП, Серебров ВЮ, Ермоленко СП, Попова ЮЮ. (2007). Клинико-биохимические маркеры поражения миокарда у недоношенных новорожденных. Бюллетень сибирской медицины. 4: 86–90].
34. Znamenska TK. (2021). Neonatalnyi sepsys: sytuatsiia v sviti ta v Ukraini. On-lain konferentsiia «Sepsys u novonarozhennykh: suchasnyi pohliad na problemu»: Kyiv. [Знаменська ТК. (2021). Неонатальний сепсис: ситуація в світі та в Україні. Он-лайн конференція «Сепсис у новонароджених: сучасний погляд на проблему»: Київ].

**Відомості про авторів:**

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

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

Стаття надійшла до редакції 28.05.2022 р., прийнята до друку 20.09.2022 р.

УДК 616.366-008.811.4-018:577.218:615.244]-074

О.Є. Абатуров, І.В. Твердохліб, В.Л. Бабич, О.О. Русакова

## Вплив холеретичної терапії на активність експресії мікроРНК-378f та м'язову оболонку стінки жовчного міхура

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 5(125): 26-34. doi 10.15574/SP.2022.125.26

**For citation:** Abaturov OE, Tverdokhlib IV, Babych VL, Rusakova OO. (2022). The effect of choleric therapy on the expression activity of microRNA-378f and the muscular layer of the gallbladder wall. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(125): 26-34. doi 10.15574/SP.2022.125.26.

Функціональні розлади жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей залишаються актуальними через значний їх відсоток у структурі хвороб біліарної системи. Одним із варіантів холеретичної терапії є застосування урсодезоксихолевої кислоти.

**Мета** — вивчити ефективність холеретичної терапії, зокрема урсодезоксихолевої кислоти, у дітей з функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді на підставі визначення активності генерації мікроРНК-378f та впливу на клітини м'язової оболонки стінки жовчного міхура.

**Матеріали та методи.** Обстежено 70 дітей з функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді. Рівень експресії мікроРНК-378f у сироватці крові визначали методом полімеразної ланцюгової реакції. Експериментальну частину дослідження проведено на 30 мишах. Ультраструктурний аналіз здійснено за стандартною схемою за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа.

**Результати.** Спостерігалися позитивна динаміка скоротливості жовчного міхура та достовірне підвищення рівня експресії мікроРНК-378f у сироватці крові в дітей з функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді після курсу терапії урсодезоксихолевою кислотою ( $p < 0,05$ ). Після впливу урсодезоксихолевої кислоти гістологічно визначалися мітотичні індекси лейоміоцитів стінки дна і тіла жовчного міхура достовірно вищі за показники інтактних мишей ( $p < 0,01$ ); значуще зростання ядерної активності фібробластів за рахунок деконденсації хроматину та збільшення кількості ядерних пор ( $p < 0,01$ ); суттєве достовірне збільшення кількості інтерстиційних клітин Кахаля в м'язовій оболонці жовчного міхура мишей ( $p < 0,01$ ).

**Висновки.** У дітей з функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді на тлі холеретичної терапії під впливом урсодезоксихолевої кислоти спостерігається підвищення зниженої скоротливості жовчного міхура та рівня експресії мікроРНК-378f у сироватці крові. Урсодезоксихолева кислота викликає гіперплазію лейоміоцитів та їх внутрішньоклітинні ультраструктурні зміни, зростання ядерної активності фібробластів і збільшення кількості інтерстиційних клітин Кахаля м'язової оболонки стінки жовчного міхура в експериментальних тварин. Дані морфологічні зміни, вірогідно, обумовлюють підвищення скоротливої функції жовчного міхура. 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. Утримання експериментальних тварин здійснено відповідно до санітарно-гігієнічних норм віварію зазначеної установи та проведено з дозволу комісії з питань біомедицини етики.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, жовчний міхур, сфінктер Одді, функціональні розлади, мікроРНК-378f, холеретична терапія, урсодезоксихолева кислота.

### The effect of choleric therapy on the expression activity of microRNA-378f and the muscular layer of the gallbladder wall

O.E. Abaturov, I.V. Tverdokhlib, V.L. Babych, O.O. Rusakova

Dnipro State Medical University, Ukraine

Functional disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi in children remain relevant due to their significant percentage in the structure of diseases of the biliary system. One of the options for choleric therapy is the use of ursodeoxycholic acid.

**Purpose** — to study the effectiveness of choleric therapy, namely ursodeoxycholic acid, in children with functional disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi by determining the activity of microRNA-378f generation and the impact on the cells of the muscular layer of the gallbladder wall.

**Materials and methods.** A comprehensive examination of 70 children with functional disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi. To determine the level of expression of microRNA-378f in the serum used the method of real-time polymerase chain reaction. The experimental part of the study was performed on 30 mice. Ultrastructural analysis was performed according to a standard scheme using a transmission electron microscope.

**Results.** Positive dynamics of gallbladder contractility and significant increase in the expression of microRNA-378f in the serum was observed in children with functional disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi after a course of ursodeoxycholic acid therapy ( $p < 0,05$ ). After exposure to ursodeoxycholic acid, the mitotic indices of leiomyocytes of the bottom wall and body of the gallbladder were significantly histologically determined compared to intact mice ( $p < 0,01$ ); there was a probable increase in the nuclear activity of fibroblasts due to decondensation of chromatin and an increase in the number of nuclear pores ( $p < 0,01$ ); significant increase in the number of Kahal interstitial cells in the muscular layer of the gallbladder of mice was observed ( $p < 0,01$ ).

**Conclusions.** In children with functional disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi during choleric therapy under the influence of ursodeoxycholic acid there is an increase in decreased contractility of the gallbladder and the level of expression of microRNA-378f in serum. The use of ursodeoxycholic acid causes leiomyocyte hyperplasia and their intracellular ultrastructural changes, increased fibroblast nuclear activity, and an increase in the number of interstitial Kahal interstitial cells of the gallbladder muscle in experimental animals. These morphological changes are likely to increase the contractile function of the gallbladder.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of the children's parents was obtained for the research. The maintenance of experimental animals was carried out in accordance with the sanitary and hygienic norms of the vivarium of the specified institution and was carried out with the permission of the commission on biomedical ethics.

The authors declare no conflict of interest.

**Keywords:** children, gallbladder, sphincter of Oddi, functional disorders, micro-RNA-378f, choleric therapy, ursodeoxycholic acid.

## Вступ

Діагностика та лікування функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді (ФР ЖМ та СФО) залишаються актуальними через значний відсоток (65,0–85,0%) цих розладів у структурі хвороб біліарної системи в дітей та високий рівень поширеності [18,29]. Загальновідомо, що хвороби біліарного тракту (БТ) є найбільш поширеними й тяжкими серед дитячої гастроентерологічної патології [20,26], яка на сучасному етапі посідає одне з провідних місць у загальній захворюваності дітей в Україні [19]. Клінічні прояви функціональних розладів БТ погіршують якість життя дітей [12,25,29].

На сьогодні науковцями визначені деякі генетичні та анамнестичні фактори, що призводять до порушення роботи сфінктерного апарату та моторики ЖМ із проявами холестазу і гепатоцитолізу [9]. Однак із розвитком сучасної науки особливого інтересу набуває вивчення механізмів епігенетичного впливу на формування функціональних розладів біліарної системи в дітей [16]. МікроРНК (microRNA, miRNA, miR) — це малі некодуючі молекули РНК довжиною 21–23 нуклеотиди, які регулюють експресію генів на посттранскрипційному рівні шляхом РНК-інтерференції. МікроРНК опосередковано беруть участь у синтезі білків, диференціюванні клітин і тканин [2,4]. За результатами всебічного огляду з використанням новітніх інформаційних пошукових баз даних встановлено, що в сучасній науковій літературі автори визначають лише асоціацію активності генерації мікроРНК і розвиток органічних захворювань біліарної системи [17,31]. Тому особливої актуальності набуває встановлення активності генерації мікроРНК ФР ЖМ та СФО в дітей для подальшої обґрунтованої медикаментозної корекції цих станів.

На цей час залишаються остаточно не вирішеними та дискусійними деякі питання холеретичної терапії функціональних розладів БТ в дітей [1,20]. Одним із варіантів холеретичної терапії є застосування урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), яка має виражений позитивний терапевтичний ефект при різних захворюваннях біліарної системи [5,8]. За останні два десятиліття вчені вивчають ефективність впливу УДХК на активність генерації деяких мікроРНК при різних органічних захво-

руваннях біліарної системи [3,13]. Встановлення зміни спектра експресії певних мікроРНК при ФР ЖМ та СФО в дітей може мати цінну діагностичну значущість, а дослідження медикаментозного управління активністю продукції деяких мікроРНК за допомогою УДХК являє собою новітній напрям терапії захворювань БТ.

**Мета** дослідження — вивчити ефективність холеретичної терапії, зокрема УДХК, у дітей з ФР ЖМ та СФО на підставі визначення активності генерації мікроРНК-378f та впливу на клітини м'язової оболонки стінки ЖМ.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено комплексне обстеження 70 дітей з ФР ЖМ та СФО віком від 4 до 14 років на базі КЗ «Дніпровська міська клінічна лікарня № 1» ДМР» м. Дніпро. Для встановлення діагнозу керувалися положеннями наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 29.01.2013 № 59 «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення» [18] та клінічними критеріями ФР ЖМ та СФО за Римською класифікацією функціональних розладів травлення ІV (2016) [7] на підставі результатів клініко-анамнестичних, загальноклінічних, біохімічних, інструментальних методів дослідження.

Дизайн дослідження обрано відкритим, моноцентровим, когортно-проспективним, рандомізованим. Дослідження виконано клінічно, контрольовано в паралельних групах. Наукове дослідження проведено за наявності інформованої згоди батьків або опікунів пацієнтів і практично здорових дітей згідно із сучасними науковими стандартами, передбачено заходи щодо забезпечення здоров'я пацієнта, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Загальної декларації про біоетику та права людини ЮНЕСКО, відповідних законодавчих актів України (Конституції України (ст. 3, 21, 24, 28, 32), Основ законодавства України про охорону здоров'я (ст. 43.1, 44.1), Закону України «Про лікарські засоби» (ст. 7, 8).

Пацієнтів із ФР ЖМ та СФО поділено на дві групи методом простої рандомізації. Основна група представлена 50 пацієнта-

ми, які отримували терапію з УДХК згідно з положеннями наказу МОЗ України від 29.01.2013 № 59, яку призначали з розрахунку 10–15 мг/кг/добу 2 рази на добу. До групи порівняння увійшло 20 пацієнтів, які отримували терапію без УДХК (екстракт листя артишоку у віковому дозуванні). Курс лікування в обох групах становив 4 тижні. Після завершення курсу комплексної терапії в поєднанні з УДХК або без неї на основі динаміки скарг, об'єктивних даних, результатів біохімічних, інструментальних методів дослідження оцінено ефективність лікування. Вірогідних відмінностей за гендерно-віковими показниками в групах обстежених дітей не виявлено.

Молекулярно-генетичне дослідження проведено з визначенням рівня експресії мікроРНК-378f у сироватці крові до початку лікування й після закінчення терапії в дітей основної групи та групи порівняння всім дітям із ФР ЖМ та СФО. Застосовано метод полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі зі зворотною транскрипцією згідно з протоколом TaqMan Gene Expression Assays. Дослідження проведено у відділі загальної і молекулярної патології Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, м. Київ (директор — д.мед.н., академік, професор О.О. Кришталь; завідувач відділу — д.мед.н., професор В.Є. Досенко).

Експериментальну частину дослідження проведено на 30 мишах лінії BALB/c, які пройшли попередню акліматизацію впродовж 14 діб та були оглянуті кваліфікованим ветеринаром за 1 добу до початку дослідження. Утримання експериментальних тварин здійснено відповідно до санітарно-гігієнічних норм віварію ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (ДЗ «ДМА МОЗ України») та проведено з дозволу комісії з питань біомедичної етики ДЗ «ДМА МОЗ України». Дослідження виконано відповідно до законодавства України з дотриманням відповідних правил ICH/GLP (Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження»), правил Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою науковою метою [10,28].

Експериментальних тварин методом простої рандомізації поділено на 2 групи: експериментальну (n=17) — тварини, які отримували УДХК в дозі 100,0 мг/кг; та контрольну

(n=13) — інтактні (дистильована вода). Досліджуваний препарат, а також дистильовану воду вводили внутрішньошлунково 1 раз на добу протягом 30 діб. На 31-шу добу мишей виводили з експерименту шляхом цервікальної дислокації.

Для морфологічних досліджень у тварин виділено ЖМ, який у подальшому фіксували, виготовляли зрізи тканини завтовшки 3–5 мкм та фарбували гематоксиліном і еозинном. Використано загальноприйняті стандарти гістологічних процедур [21]. Зображення отримано на мікроскопі «Axioskop» («Zeiss», Німеччина), за допомогою 8-бітної CCD-камери «СОНУ-4922» («СОНУ Inc.», США) їх введено в комп'ютерну систему аналізу зображень «VIDAS-386» («Kontron Elektronik», Німеччина). Морфометричний аналіз здійснено в автоматичному режимі за допомогою програми, розробленої в спеціалізованому середовищі програмування «VIDAS-2.5» («Kontron Elektronik», Німеччина). Для ультраструктурного аналізу зразки ЖМ мишей фіксовано та забарвлено за стандартною методикою. Для електронномікроскопічного дослідження ультратонкі зрізи виготовлено на ультрамікроскопі «УМТП-6М». Електронномікроскопічне дослідження виконано за стандартною схемою за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа (ТЕМ) «ПЕМ-100-01» [24].

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено з використанням пакету прикладних програм «STATISTICA 6.1» (№ AGAR909E415822FA) за допомогою персонального комп'ютера на базі процесора «Intel Pentium 4». Параметричні та непараметричні методи статистики застосовувалися залежно від результату перевірки. При нормальному розподілі значень параметрів кількісні показники наведено у вигляді середнього значення та стандартної похибки середнього ( $M \pm m$ ). Для якісних ознак розраховано відносні величини (%). Для порівняння середніх показників у всіх групах використано t-критерій Стьюдента. Відмінності між ознаками, що порівнювалися, для всіх видів аналізу прийнято статистично значущими при  $p < 0,05$  [22].

## Результати дослідження та їх обговорення

### Динаміка клінічних і параклінічних проявів функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей

Аналіз отриманих даних показав, що використання УДХК у холеретичній терапії

ФР ЖМ та СФО призводить до позитивної клінічної динаміки в стані дитини. Так, після терапії в дітей з ФР ЖМ та СФО основної групи спостерігалось повне зникнення або статистично значуще зменшення ознак больового абдомінального синдрому, повну відсутність диспептичних проявів і вірогідне зменшення симптомів астено-вегетативного синдрому. На противагу цим результатам, у пацієнтів групи порівняння зберігалися ознаки вищевказаних клінічних синдромів ФР ЖМ та СФО.

Щодо динаміки результатів дослідження біохімічних маркерів холестазу та гепатоцитолізу на тлі проведеної терапії, то в дітей основної групи, яким призначали УДХК, відмічалось достовірне зниження середніх значень вмісту аспартатамінотрансферази – АСТ ( $26,2 \pm 1,0$  н/л проти  $35,0 \pm 1,3$  н/л до лікування,  $p < 0,05$ ), аланінамінотрансферази – АЛТ ( $15,0 \pm 0,6$  н/л проти  $18,8 \pm 0,9$  н/л до лікування,  $p < 0,05$ ) та лужної фосфатази ( $359,5 \pm 16,6$  н/л проти  $507,9 \pm 19,9$  н/л до лікування,  $p < 0,05$ ) у сироватці крові. Аналогічні середні значення спостерігалися в пацієнтів групи порівняння, які не отримували УДХК, не мали вірогідних змін – АсАТ ( $29,7 \pm 1,7$  н/л проти  $28,2 \pm 1,3$  н/л до лікування,  $p > 0,05$ ), АЛАТ ( $15,9 \pm 1,2$  н/л проти  $17,4 \pm 1,5$  н/л до лікування,  $p > 0,05$ ), лужна фосфатаза ( $499,5 \pm 40,2$  н/л проти  $542,9 \pm 41,0$  н/л до лікування,  $p > 0,05$ ).

За результатами дослідження, спостерігалась позитивна динаміка скоротливості ЖМ у дітей з ФР ЖМ та СФО після курсу терапії УДХК ( $45,6 \pm 1,7\%$  проти  $23,4 \pm 1,6\%$  до лікування,  $p < 0,05$ ). У дітей, які не отримували УДХК, скорочувальна функція ЖМ залишалась зниженою ( $29,7 \pm 3,0\%$  проти  $23,8 \pm 2,3\%$  до лікування,  $p > 0,05$ ).

#### Динаміка експресії мікроРНК-378f у сироватці крові при функціональних розладах жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей

Після курсу терапії з УДХК позитивна клінічна динаміка в обстежених дітей основної групи супроводжувалась достовірним підвищенням рівня експресії мікроРНК-378f ( $5,2 \pm 0,7$  УО проти  $2,0 \pm 0,6$  УО до лікування,  $p < 0,05$ ), що може бути пов'язано з відновленням дренажу жовчі на тлі застосування УДХК. У дітей групи порівняння при терапії без УДХК змін рівня експресії мікроРНК-378f не спостерігалось ( $4,5 \pm 0,8$  УО проти  $2,1 \pm 1,0$  УО до лікування,  $p > 0,05$ ).

За результатами дослідження, УДХК у дітей з ФР ЖМ та СФО чинила позитив-

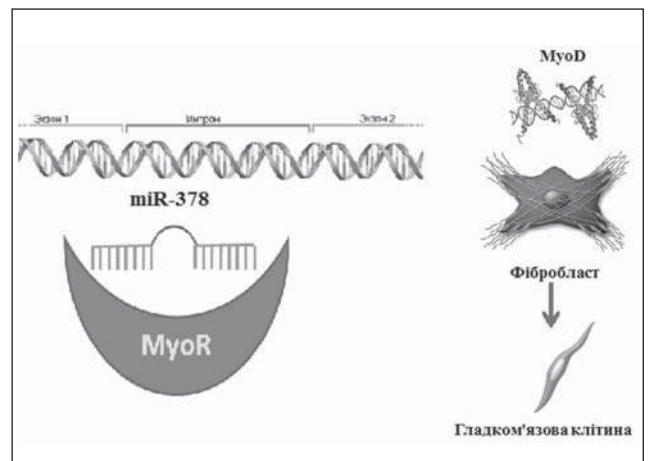
ний вплив на скорочувальну функцію ЖМ і сприяла підвищенню рівня експресії мікроРНК-378f у сироватці крові.

#### Механізм диференціації фібробластів у гладком'язові клітини за участю мікроРНК-378

Важливу роль у багатьох клітинних процесах відіграє мікроРНК-378 [27,30]. У дослідженні, проведеному командою науковців під керівництвом Jeffrey Gagan у 2011 р., встановлено роль мікроРНК-378 у мітохондріальному енергетичному гомеостазі клітини та пов'язаних із ним біологічних процесах, таких як розвиток, диференціювання і регенерація м'язів [11]. В експериментальних дослідженнях цих науковців визначено та пізніше іншими дослідниками підтверджено, що експресія мікроРНК-378 підвищена під час диференціювання скелетних м'язів [11,14].

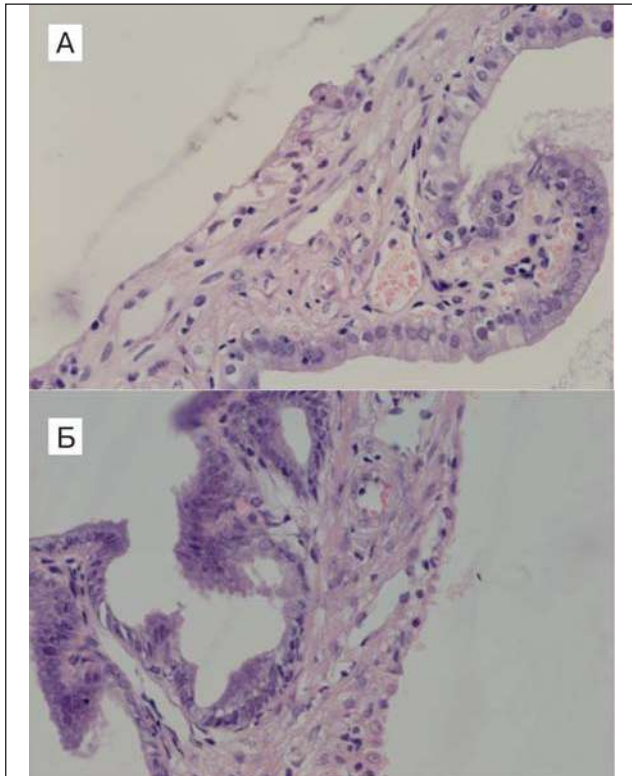
Механізм диференціації фібробластів у гладком'язові клітини (гладкі міоцити, лейоміоцити) відбувається таким чином. Білок диференціації фібробластів MyoD (*myoblast determination protein*) бере участь у пригніченні активних антагоністів MyoR (*myogenic repressor*, міогенний репресор), тим самим сприяє розвитку міоцитів. Протеїн MyoR запобігає MyoD-опосередкованому трансдиференціюванню фібробластів (рис. 1) [11,14]. Роль MyoD у процесах міогенезу і регенерації м'язів складається в активації фібробластів для розмноження і диференціації в гладкі міоцити [11].

МікроРНК-378 індукує транскрипційну активність білка диференціації фібробластів MyoD, частково шляхом сайленсингу його антагоніста MyoR, оскільки 3'-нетрансльовані

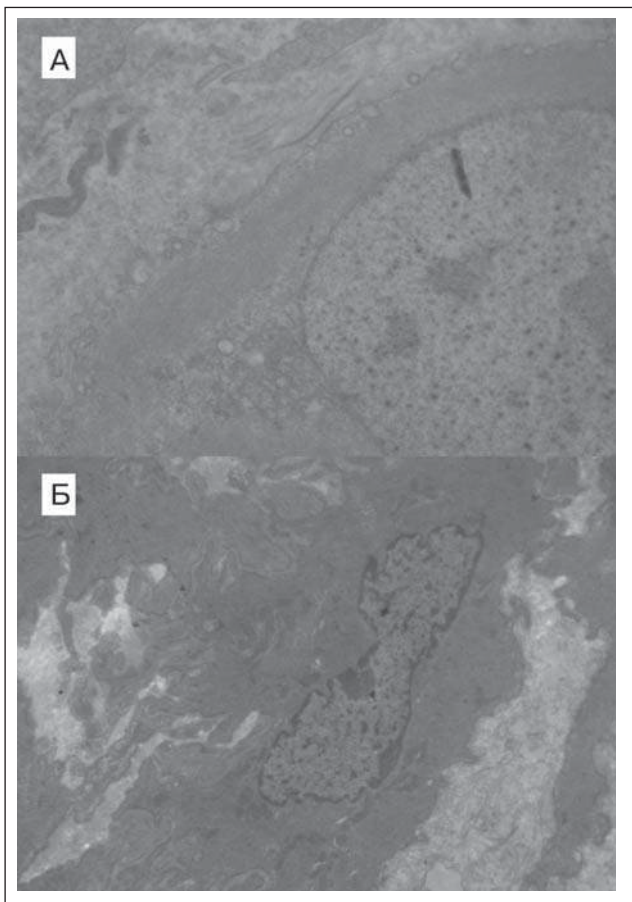


Примітки: MyoD (myoblast determination protein) — білок диференціації фібробластів; MyoR (myogenic repressor) — міогенний репресор.

Рис. 1. Схема механізму диференціації фібробластів у гладком'язові клітини за участю мікроРНК-378



**Рис. 2.** Гістологічна мікрофотографія печінкової стінки дна жовчного міхура миші в експериментальній (А) та контрольній групах (Б). Зафарбовування гематоксилином та еозином.  $\times 400$



**Рис. 3.** Електронна мікрофотографія фрагмента лейоміоциту м'язової оболонки печінкової стінки тіла жовчного міхура миші в експериментальній (А,  $\times 12000$ ) та контрольній групах (Б,  $\times 10000$ )

ділянки  $\text{MyoR}$  містять сайт прямого зв'язування для мікроРНК-378 [11]. Інгібування трансляції  $\text{MyoR}$  мікроРНК-378 сприяє регенерації м'язів (рис. 1) [11,14].

Регулювання переходу фібробластів у гладком'язові клітини відбувається завдяки системі, яка дає змогу тонко регулювати кількість гладком'язових клітин залежно від апоптозу, пошкодження та необхідності їх функціонування. Якщо рівень експресії мікроРНК-378 підвищується, то відбувається блокування синтезу міогенного репресора  $\text{MyoR}$ , тому білок диференціації фібробластів  $\text{MyoD}$  синтезується в достатній кількості й відбувається перехід фібробластів у гладком'язові клітини.

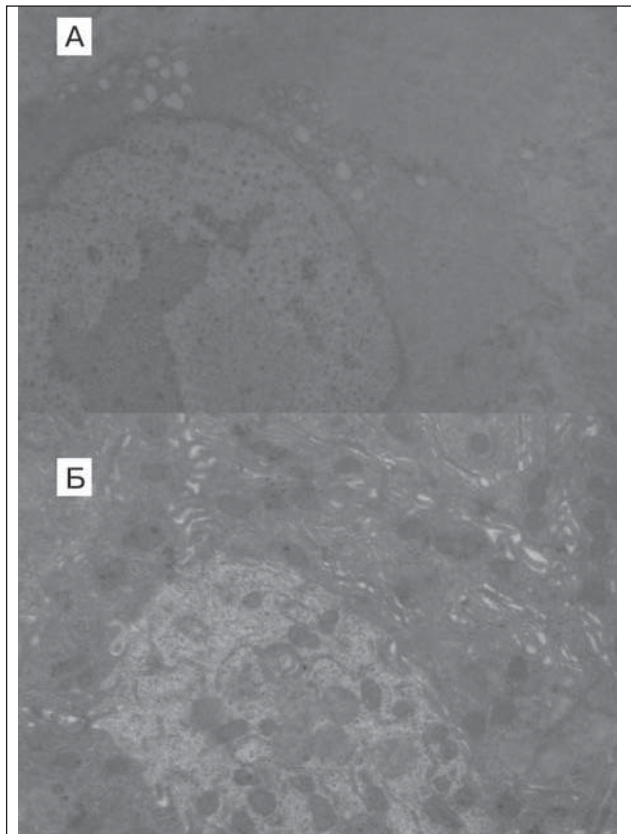
Отже, беручи до уваги результати власних досліджень і враховуючи вищезазначене, нами запропонована гіпотеза щодо можливості під впливом УДХК через підвищений рівень експресії мікроРНК-378 заблокувати синтез міогенного репресора  $\text{MyoR}$ , активізувати білок диференціації фібробластів  $\text{MyoD}$  і підвищити, таким чином, диференціацію фібробластів у гладком'язові клітини стінки ЖМ на експериментальній моделі мишей. Оскільки в дітей УДХК позитивно впливає на скорочувальну функцію ЖМ, ми вважаємо, що це відбувається за рахунок підвищення рівня експресії мікроРНК-378f та гіперплазії гладких міоцитів м'язової оболонки стінки ЖМ.

Для підтвердження гіпотези проведено дослідження експериментальної групи мишей за умовами введення препарату УДХК і контрольної групи мишей, яким внутрішньошлунково вводили дистильовану воду.

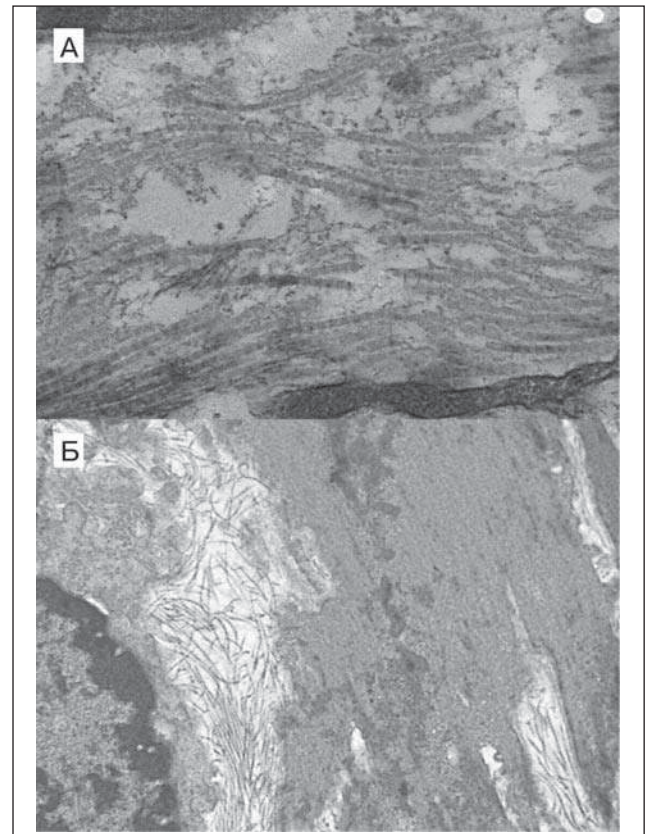
**Гістологічні та ультраструктурні зміни клітин м'язової оболонки стінки жовчного міхура мишей під впливом урсодезоксихолевої кислоти**

При дослідженні за допомогою світлооптичної мікроскопії у складі м'язової оболонки стінки ЖМ тварин обох досліджуваних груп візуалізувалося пухке сітчастоподібне розташування гладких міоцитів (лейоміоцитів). Клітини мали видовжену веретеноподібну форму з поодинокими відростками. Розміри лейоміоцитів в обох групах тварин були довжиною 15–25 мкм і діаметром 3–7 мкм. Стінка дна та тіла жовчного міхура була представлена поздовжньо та косо орієнтованими міоцитами і значними прошарками ендомізійу зі значною кількістю мікросудинних і нервових елементів (рис. 2).





**Рис. 4.** Електронна мікрофотографія цитоплазми лейоміоциту м'язової оболонки стінки дна жовчного міхура миші в експериментальній (А,  $\times 12000$ ) та контрольній групах (Б,  $\times 10000$ )



**Рис. 5.** Електронна мікрофотографія колагенового матрикса ендомізію м'язової оболонки вісцеральної стінки тіла жовчного міхура миші в експериментальній (А,  $\times 25000$ ) та контрольній групах (Б,  $\times 15000$ )

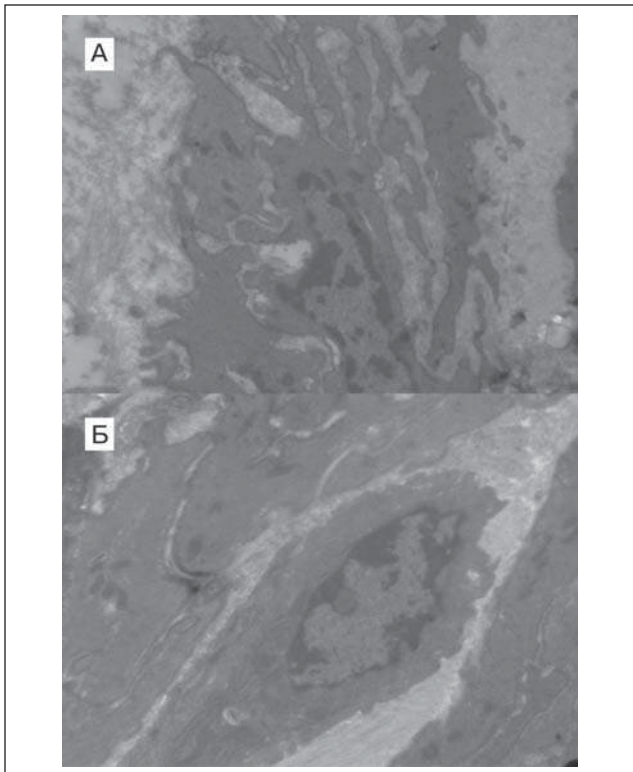
Після впливу УДХК гістологічно визначалися ознаки гіперплазії лейоміоцитів стінки ЖМ. Мітотичні індекси міоцитів стінки дна ( $1,794 \pm 0,103\%$ ) і тіла ( $1,607 \pm 0,095\%$ ) ЖМ експериментальної групи мишей виявлялися достовірно частіше порівняно з контрольною групою мишей ( $0,946 \pm 0,058\%$  і  $0,873 \pm 0,061\%$  відповідно), ( $p < 0,01$ ). Вірогідно значуща велика кількість апоптотичних фігур міоцитів стінки дна ( $0,762 \pm 0,046\%$  проти  $0,225 \pm 0,016\%$ ) і тіла ( $0,598 \pm 0,038\%$  проти  $0,247 \pm 0,021\%$ ) ЖМ спостерігалася в експериментальній групі мишей ( $p < 0,01$ ).

Типова ультраструктурна будова цитоплазми, ядер і клітинної поверхні лейоміоцитів ЖМ обох досліджуваних груп зображена на рис. 3. Активність ядер інтерфазних міоцитів не відрізнялася в досліджуваних групах. Звичайну будову і локалізацію в цитоплазмі міоцитів також мали й органели загального призначення.

Невеликі мітохондрії розташовувалися поблизу ядра та мали відмінності в клітинах різних досліджуваних груп (рис. 4).

Питома площа поверхні мітохондріальних крист клітин дна ЖМ у мишей експериментальної групи становила  $5,32 \pm 0,39$  мкм/мкм<sup>2</sup>, клітин тіла ЖМ —  $3,85 \pm 0,31$  мкм/мкм<sup>2</sup> і достовірно відрізнялася від показників мишей контрольної групи — відповідно  $2,04 \pm 0,15$  мкм/мкм<sup>2</sup> й  $1,43 \pm 0,12$  мкм/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ). Щільність мікропіноцитозних везикул цитоплазми лейоміоцитів мишей після дії УДХК (тіло —  $46,1 \pm 3,6$  мкм<sup>-2</sup>) вірогідно перевищувала значення показників тварин контрольної групи (тіло —  $20,5 \pm 1,8$  мкм<sup>-2</sup>), ( $p < 0,01$ ). Достовірне зростання кількості кавеол на поверхні плазмалеми спостерігалася після введення УДХК (дно —  $67,6 \pm 4,9$  мкм<sup>-1</sup>; тіло —  $44,1 \pm 3,5$  мкм<sup>-1</sup>), на відміну від групи, яка не отримувала препарату (дно —  $23,5 \pm 2,1$  мкм<sup>-1</sup>; тіло —  $13,9 \pm 1,5$  мкм<sup>-1</sup>), ( $p < 0,01$ ). Для клітин м'язової оболонки стінки шийки ЖМ зміни не були характерними.

Пучки актинових філаментів являли собою спеціалізовані скоротливі структури міоцитів. Пучки актинових філаментів розташовувалися поздовжньо або косо відносно довгої



**Рис. 6.** Електронна мікрофотографія інтерстиційних клітин ендомізю м'язової оболонки стінки тіла жовчного міхура миші в експериментальній (А,  $\times 4000$ ) та контрольній групах (Б,  $\times 8000$ )

осі клітин. Насиченість цитоплазми актиновими філаментами спостерігалася після дії УДХК протягом 1 місяця.

Фібробласти веретеноподібної форми з незначною кількістю відростків спостерігалися між пухко розташованими міоцитами в стінці тіла ЖМ мишей експериментальної та контрольної груп. виявлялися звичайні фібробласти. З лейоміоцитами фібробласти не контактували. Фібробласти не утворювали організованих пучків та були оточені еластичними й тонкими колагеновими волокнами (рис. 5). У шийці ЖМ обох досліджуваних груп прошарки ендомізю були значно вужчими і містили щільніші фібрили.

Після дії УДХК відзначалося вірогідне зростання ядерної активності фібробластів за рахунок деконденсації хроматину та збільшення кількості ядерних пор ( $p < 0,01$ ). Співвідношення конденсованого і деконденсованого хроматину ядер фібробластів дна м'язової оболонки ЖМ мишей експериментальної групи становило  $0,106 \pm 0,007$ , тіла —  $0,121 \pm 0,009$ , шийки —  $0,094 \pm 0,008$ , на відміну від вказаного показника в мишей контрольної групи (дна —  $0,253 \pm 0,018$ , тіла —  $0,195 \pm 0,016$ , шийки —  $0,206 \pm 0,015$ ), ( $p < 0,01$ ).

У складі ендомізю м'язової оболонки стінки ЖМ мишей в обох досліджуваних групах зустрічалися гетероморфні інтерстиційні клітини Кахаля (телоцити) (рис. 6). За розмірами тіла клітин Кахаля варіювали від 8 до 30 мкм і містили від 2 до 8 відростків. Характерними для інтерстиційних клітин Кахаля були численні контакти відростків із мембраною сусідніх лейоміоцитів. Окремі телоцити з 2–3 відростками розташовувалися вздовж нервових волокон або контактували з нервовими закінченнями в товщі ендомізю.

Суттєве вірогідне збільшення кількості інтерстиційних клітин Кахаля в м'язовій оболонці дна ( $4,61 \pm 0,37 \text{ мм}^2$ ) і тіла ( $5,48 \pm 0,40 \text{ мм}^2$ ) ЖМ мишей спостерігалося після введення УДХК у протилежність значенням, отриманим у мишей, які не отримували УДХК (дно —  $2,77 \pm 0,23 \text{ мм}^2$ , тіло —  $2,06 \pm 0,19 \text{ мм}^2$ ), ( $p < 0,01$ ). Вказані зміни не відбувалися в ділянці сфінктера шийки ЖМ. Ультраструктурні ознаки ядерної та цитоплазматичної активності інтерстиційних клітин Кахаля не відрізнялися від показників контрольної групи тварин. Не спостерігалося будь-яких змін у структурі контактів телоцитів із лейоміоцитами або нервовими елементами.

Результати експериментального дослідження мишей підтверджують запропоновану гіпотезу. Виявлено, що після дії УДХК відмічаються гістологічні ознаки гіперплазії лейоміоцитів і зростання ядерної активності фібробластів м'язової оболонки стінки ЖМ мишей. Ультраструктурні зміни гладких міоцитів м'язової стінки ЖМ експериментальних мишей вказують на зміни їх скоротливої діяльності на внутрішньоклітинному рівні.

На відміну від загального уявлення про антиапоптотичний ефект УДХК на епітеліальні клітини гепатобіліарної системи [23], активація апоптозу гладких міоцитів може бути пов'язана з нерегульованим характером надлишкової активації гіперпластичних процесів, що виникає за нормальних умов при введенні УДХК.

Вказані вірогідні зміни з боку мітохондрій і поверхневих структур лейоміоцитів безпосередньо пов'язані з транспортом іонів кальцію в цитоплазму міоцитів для ініціації скорочення. Це вказує на стимуляцію скоротливої діяльності лейоміоцитів із боку УДХК.

Отже, ультраструктурний аналіз лейоміоцитів м'язової оболонки мишей показує декілька важливих особливостей. Визначена вірогідна різниця між групою тварин після введення УДХК та групою інтактних тварин. Гіпертрофія м'язової оболонки в експериментальній групі на тлі гіперплазії гладких міоцитів і численних апоптозів відбувається не на тканинному, а на внутрішньоклітинному рівні. Гіпертрофія м'язової оболонки в мишей експериментальної групи відбувається за рахунок збільшення вмісту та активності елементів скоротливого та енергетичного апарату лейоміоцитів, а також транспорту іонів кальцію.

Активна перебудова структури ендомізію спостерігається в м'язовій оболонці ЖМ мишей експериментальної групи. Це підтверджено наявністю незрілих колагенових фібрил поряд зі звичайними посмугованими волокнами. На наш погляд, це пов'язано з паралельними гіперпластичними і апоптотичними процесами у м'язовій оболонці ЖМ, які відбуваються під впливом УДХК. Зазначені процеси потребують прискорених перетворень інтерстицію.

Гістологічна будова м'язової оболонки стінки ЖМ представлена, окрім гладких міоцитів, численною кількістю інтерстиційних клітин у складі розвиненого ендомізію. Серед інтерстиційних клітин м'язової оболонки стінки ЖМ відокремлюють клітини Кахалю, які багаті мітохондріями, кавеолами та утворюють тісні зв'язки між собою та з гладкими міоцитами [6]. Результати наукових досліджень підтверджують роль інтерстиційних клітин Кахалю в генерації і поширенні спонтанної ритмічності, а також збудливості ЖМ [15]. Припускаємо, що підвищення щільності телочитів у м'язовій оболон-

ці призводить до стимуляції моторики стінки ЖМ. Враховуючи сучасні уявлення про пейсмейкерну роль інтерстиційних клітин Кахалю в ініціації скорочення гладком'язових комплексів, можна припустити, що важливим механізмом дії УДХК є стимуляція моторики стінки ЖМ.

### Висновки

У дітей з ФР ЖМ та СФО на тлі холеретичної терапії під впливом УДХК регресують клінічні прояви больового абдомінального, диспептичного та астено-вегетативного синдромів, нормалізуються змінені біохімічні маркери холестази й гепатоцитолізу та підвищується знижена скоротливість ЖМ. Застосування УДХК у холеретичній терапії ФР ЖМ та СФО в дітей є безпечним та обґрунтованим за рахунок її високої ефективності.

Результати молекулярно-генетичних досліджень свідчать про унікальну властивість УДХК впливати на активність генерації мікроРНК-378f, яка є генним регулятором клітинних механізмів, що впливають на експресію генів на посттранскрипційному рівні. Вплив УДХК у лікуванні ФР ЖМ та СФО в дітей призводить до підвищення рівня експресії мікроРНК-378f у сироватці крові.

Застосування УДХК викликає гіперплазію лейоміоцитів та їх внутрішньоклітинні ультраструктурні зміни, зростання ядерної активності фібробластів і збільшення кількості інтерстиційних клітин Кахалю м'язової оболонки стінки ЖМ в експериментальних тварин. Дані морфологічні зміни, вірогідно, обумовлюють підвищення скоротливої функції ЖМ.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abaturov AE, Babych VL (2019). Prediction of choleric therapy of functional disorders of the gallbladder and Oddi's sphincter in children. *Child's health*. 7 (14): 12–20. [Абатуров ОЕ, Бабич ВЛ. (2019). Прогнозування ефективності холеретичної терапії функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей. *Здоров'я дитини*. 7 (14): 12–20].
2. Abaturov AE, Babych VL. (2021). The world of microRNAs of the hepatobiliary system *Child's health*. 1 (16): 122–131. [Абатуров ОЕ, Бабич ВЛ. (2021). Світ мікроРНК гепатобіліарної системи. *Здоров'я дитини*. 1 (16): 122–131].
3. Abaturov AE, Vysochyna IL, Babych VL, Dosenko VE. (2020). Regulation of microRNA expression level by choleric therapy in functional disorders of the gallbladder and Oddi's sphincter in children. *Wiadomości Lekarskie*. 73 (1): 41–45.
4. Bartel DP. (2018). Metazoan MicroRNAs. *Cell*. 173: 20–51. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.006.
5. Belousova O, Voloshyna L, Hanzii O, Babadzhanian O, Slobodianuk O. (2018). Experience of using ursodeoxycholic acid in the therapy of biliary sludge in children. *Child's health*. 13 (1): 41–49. [Белюсова ОЮ, Волошина ЛГ, Ганзій ОБ, Бабаджанян ОМ, Слободянюк ОЛ. (2018). Досвід використання урсодеохіолової кислоти в терапії біліарного сладжу в дітей. *Здоров'я ребенка*. 13 (1): 41–49]. doi: 10.22141/2224-0551.13.0.2018.131177.
6. Ding R, Wei J, Xu J. (2019). Gallbladder interstitial Cajal-like cells and gallbladder contractility in patients with cholelithiasis: a prospective study. *Folia Histochem Cytobiol*. 57 (2): 94–100. doi: 10.5603/FHC.a2019.0011. Epub 2019 Jun 25.
7. Drossman DA. (2016). Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 150 (6): 1262–1279. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
8. Efe C, Taşçılar K, Henriksson I, Lytvak E, Alalkim F et al. (2019). Validation of Risk Scoring Systems in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients With Primary Biliary Cholangitis.

- American Journal of Gastroenterology. 114 (7): 1101–1108. doi: 10.14309/ajg.000000000000290.
9. European Association for the Study of the Liver (EASL). (2016). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 65 (1): 146–181. doi: 10.1016/j.jhep.2016.03.005.
  10. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. (1986). *European Treaty Series 123.* Strasbourg, France: Council of Europe.
  11. Gagan J, Dey BK, Layer R, Yan Z, Dutta A. (2011). MicroRNA-378 targets the myogenic repressor MyoR during myoblast differentiation. *J Biol Chem.* 286 (22): 19431–19438. doi: 10.1074/jbc.M111.219006.
  12. Kharitonova LA. (2020). The place of cholelitholytics in the conservative treatment of diseases of the biliary tract in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 173 (1): 111–120. [Харитонова ЛА. (2020). Место холеспазмолитиков в консервативной терапии заболеваний билиарного тракта у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 173 (1): 111–120]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-111-120.
  13. Kim DJ, Chung H, Ji SC et al. (2019). Ursodeoxycholic acid exerts hepatoprotective effects by regulating amino acid, flavonoid, and fatty acid metabolic pathways. *Metabolomics.* 15: 30. doi: 10.1007/s11306-019-1494-5.
  14. Krist B, Florczyk U, Pietraszek-Gremplewicz K, Józkowicz A, Dulak J. (2015). The Role of miR-378a in Metabolism, Angiogenesis, and Muscle Biology. *International Journal of Endocrinology.* ArticleID281756: 13. doi: 10.1155/2015/281756.
  15. Lavoie B, Balemba OB, Nelson MT, Ward SM, Mawe GM. (2007). Morphological and physiological evidence for interstitial cell of Cajal-like cells in the guinea pig gallbladder. *J Physiol.* 579 (2): 487–501. doi: 10.1113/jphysiol.2006.122861.
  16. Liddle RA. (1994). Regulation of cholecystokinin synthesis and secretion in rat intestine. *J Nutr.* 124 (48): 1308S–1314S. doi: 10.1093/jn/124.suppl\_8.1308s.
  17. López-Riera M, Conde I, Castell JV, Jover R. (2020). A Novel MicroRNA Signature for Cholestatic Drugs in Human Hepatocytes and Its Translation into Novel Circulating Biomarkers for Drug-Induced Liver Injury Patients. *Toxicological Sciences.* 2 (173): 229–243. doi: 10.1093/toxsci/kfz138.
  18. Ministry of Health of Ukraine. (2013). Unified clinical protocols of medical care for children with diseases of the digestive system. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 59 of January 29. *Sovremennaya pedyatryya.* 4: 20–31. [Міністерство охорони здоров'я. (2013). Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №59 від 29.01.2013. *Современная педиатрия.* 4: 20–31].
  19. Ministry of Health of Ukraine. (2018). Annual report on the state of health of the population, sanitary and epidemiological situation and the results of the health care system of Ukraine, 2017. *Ukrainian Institute for Strategic Studies of the Ministry of Health of Ukraine.* Київ: IEC Medinform: 458. [МОЗ України. (2018). Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України, 2017 р. Український інсти-
  - тут стратегічних досліджень МОЗ України. Київ: МВЦ Медінформ: 458]. doi: 10.32471/umj.1680-3051.129.137062.
  20. Parkhomenko L, Strashok L, Isakova M, Yeshchenko A, Khomenko M, Pavlova O, Kvaratskheheliya T. (2018). Improving the diagnosis and treatment of hepatobiliary pathology in adolescents with obesity. *Child's health.* 13 (1): 58–62. [Пархоменко ЛК, Страшок ЛА, Ісакова МЮ, Єщенко АВ, Хоменко МА, Павлова ОС, Кварацхелія ТМ. (2018). Удосконалення діагностики й лікування гепатобілярної патології в підлітків з ожирінням. *Здоров'я ребенка.* 13 (1): 58–62]. doi: 10.22141/2224-0551.13.0.2018.131180.
  21. Pierce E. (1962). *Histochemistry: Per. from English.* Moscow: Publishing house in. lit: 962. [Пирс Э. (1962). *Гистохимия: Пер. с англ.* Москва: Изд-во ин. Лит: 962].
  22. Rebrova OYu. (2006). *Statistical analysis of medical data. Application of the application package STATISTICA.* Moscow: MediaSphere: 312. [Реброва ОЮ. (2006). Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера: 312].
  23. Rockey DC. (2013). Translating an understanding of the pathogenesis of hepatic fibrosis to novel therapies. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 11: 224–231. doi: 10.1016/j.cgh.2013.01.005.
  24. Sarkisov DS, Perova YL. (1996). *Microscopic technique.* Moscow: Medicine: 542. [Саркисов ДС, Перова ЮЛ. (1996). *Микроскопическая техника.* Москва: Медицина: 542].
  25. Shanmugam H, Molina Molina E, Di Palo DM et al. (2020). Physical Activity Modulating Lipid Metabolism in Gallbladder Diseases. *J Gastrointest Liver Dis.* 29 (1): 99–110. doi: 10.15403/jgld-544. PMID: 32176752. PMCID: PMC8114792.
  26. Simon DA, Friesen CA, Schurman JV, Colombo JM. (2020). Biliary Dyskinesia in Children and Adolescents: A Mini Review. *FrontPediatr.* 8: 122. doi: 10.3389/fped.2020.00122. PMID: 32266192. PMCID: PMC7105807.
  27. Sun X, Liu K, Zhao Y, Zhang T. (2022). High miRNA-378 expression has high diagnostic values for pulmonary tuberculosis and predicts adverse outcomes. *BMC molecular and cell biology.* 23 (1): 14. doi: 10.1186/s12860-022-00413-w. PMID: 35305574. PMCID: PMC8934448.
  28. Verkhovna Rada of Ukraine. (2006). On the protection of animals from cruelty. *Law of Ukraine.* [Верховна Рада України. (2006). Про захист тварин від жорстокого поводження. *Закон України.* URL: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>].
  29. Volosovec OP, Zubarenko OV, Kryvopustov SP et al. (2017). *Pediatrics (Gastroenterology and Pathology of the Early Age): Teach. Manual.* Odessa: Printing house, Printing South: 165–180. [Волосовец ОП, Зубаренко ОВ, Кривопустов СП та ін. (2017). *Педіатрія (гастроентерологія та патологія раннього віку): навч. посібник.* Одеса: Друкарський дім, Друк Південь: 165–180].
  30. Wang H, Song Y, Wu Y, Kumar V, Mahato RI, Su Q. (2021). Activation of dsRNA-Dependent Protein Kinase R by miR-378 Sustains Metabolic Inflammation in Hepatic Insulin Resistance. *Diabetes.* 70 (3): 710–719. doi: 10.2337/db20-0181.
  31. Wasik U, Kempinska-Podhorodecka A, Bogdanos DP et al. (2020). Enhanced expression of miR-21 and miR-150 is a feature of anti-mitochondrial antibody-negative primary biliary cholangitis. *Mol Med.* 26: 8. doi: 10.1186/s10020-019-0130-1.

#### Відомості про авторів:

**Абатуров Олександр Євгенович** – д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. Вернадського, б. 9. <https://www.scopus.com/authorid/detail?authorid=650723302>. <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>.

**Твердохліб Ігор Володимирович** – д.мед.н., проф., зав. каф. гістології Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. Вернадського, б. 9. <https://orcid.org/0000-0002-8672-3773>.

**Бабич Вероніка Леонідівна** – д.філос., асистент каф. педіатрії 1 та медичної генетики, Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. Вернадського, б. 9. <https://orcid.org/0000-0001-9261-9051>.

**Русаква Олена Олексівна** – к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. Вернадського, б. 9. Стаття надійшла до редакції 11.05.2022 р., прийнята до друку 03.09.2022 р.

UDC 616.831-002

**L.V. Pyra, Ju.N. Lysytsia, D.S. Polishchuk,  
R.V. Svistilnik, K.Yu. Romanchuk**

## **Clinical-epidemiological characteristics of acute bacterial meningitis in children of Khmelnytskyi region (Podilsky region, Ukraine): fifteen-year-long**

National Pyrogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 5(125): 35-42. doi 10.15574/SP.2022.125.35

**For citation:** Pyra LV, Lysytsia JuN, Polishchuk DS, Svistilnik RV, Romanchuk KYu. (2022). Clinical-epidemiological characteristics of acute bacterial meningitis in children of Khmelnytskyi region (Podilsky region, Ukraine): fifteen-year-long. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(125): 35-42. doi 10.15574/SP.2022.125.35.

Acute bacterial meningitis (ABM) leads to a significant number of complications and high mortality.

**The aim** — to analyze the etiological structure, epidemiological, socio-demographic features and complications in ABM in children of Khmelnytskyi region during 2004–2018.

**Materials and methods.** The analysis of 346 cases of ABM, of which 217 boys and 129 girls was conducted. The etiology of meningitis was determined by bacterioscopy, bacteriological sowing, latex agglutination and polymerase chain reaction. Complications were revealed based on the clinical picture and computed tomography and magnetic resonance imaging. The processing of the results was carried out using analytical method, t-criterion and constructing 95% confidence interval.

**Results.** The disease started with fever 346 (100%), neck stiffness 289 (83.5%) and vomiting 273 (78.9%), less common, alteration of consciousness 28 (8.1%) and seizures 9 (2.6%). The high level of the cytosis were observed in meningococcal (5801.3±4856.7 cells/mm<sup>3</sup>) and Hib meningitis (5152.6±4153.1 cells/mm<sup>3</sup>), the lowest level was in pneumococcal meningitis (2601.0±1839.6 cells/mm<sup>3</sup>). The highest level of liquor protein was in pneumococcal meningitis (179.0±51.0 mg/dl), and the lowest level was in meningococcal meningitis (102.0±49.0 mg/dl) and Hib meningitis (112.0±56.0 mg/dl). The etiological factor was established in 121 (35.0%) of patients. 52 (15.4%) of patients had neurological complications.

**Conclusions.** The majority (58.1%) of ABM are in children under the age of 3. The main causative agent remains *N. meningitidis* — 57.9%, the second place is *S. pneumoniae* — 21.5%, the third *Hib* — 9.9% of cases. Frequent complications were brain edema 32 (61.5%), seizures 19 (36.5%) and hydrocephalus 8 (15.4%).

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of the children's parents was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** children, bacterial meningitis, epidemiology, etiology.

### **Клініко-епідеміологічна характеристика гострих гнійних менінгітів у дітей Хмельницької області (Подільський регіон, Україна): п'ятнадцятилітнє епідеміологічне спостереження**

**Л.В. Пипа, Ю.М. Лисиця, Д.С. Поліщук, Р.В. Свістільник, К.Ю. Романчук**

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

Гострий бактеріальний менінгіт (ГБМ) призводить до значної кількості ускладнень та високої летальності.

**Ціль** — проаналізувати етіологічну структуру, епідеміологічні, соціально-демографічні особливості та ускладнення при ГБМ у дітей Хмельницької області за 2004–2018 рр.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз 346 випадків ГБМ, з яких 217 хлопчиків та 129 дівчаток. Етіологія менінгіту визначалася методами бактеріоскопії, бактеріологічного посіву, латексної аглютинації та полімеразної ланцюгової реакції. Ускладнення визначалися на підставі клінічної картини, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії. Обробка результатів проводилася з використанням аналітичного методу, t-критерію та побудови 95% довірчого інтервалу.

**Результати.** Захворювання почалося з лихоманки 346 (100%), ригідності шиї 289 (83,5%) та блювання 273 (78,9%), рідше, зміни свідомості 28 (8,1%) та судом 9 (2,6%). Високий рівень цитозу відзначений при менінгококовому (5801,3±4856,7 клітин/мм<sup>3</sup>) та Hib-менінгіті (5152,6±4153,1 клітин/мм<sup>3</sup>), найменший — при пневмококовому менінгіті (2601,0±1 мм<sup>3</sup>). Найвищий рівень білка в лікворі був при пневмококовому менінгіті (179,0±51,0 мг/дл), а найнижчий — при менінгококовому менінгіті (102,0±49,0 мг/дл) та менінгіті, викликаному Hib (112,0±56,0 мг/дл). Етіологічний фактор встановлено у 121 (35,0%) хворих. У 52 (15,4%) пацієнтів були неврологічні ускладнення.

**Висновки.** Більшість ОБМ (58,1%) припадає на дітей віком до 3 років. Основним збудником залишається *N. meningitidis* — 57,9%, на другому місці *S. pneumoniae* — 21,5%, на третьому — *Hib* — 9,9% випадків. Частими ускладненнями були набряк мозку 32 (61,5%), судоми 19 (36,5%) та гідроцефалія 8 (15,4%).

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, бактеріальний менінгіт, епідеміологія, етіологія.

## Introduction

Acute bacterial meningitis (ABM) is considered as one of the most dangerous infectious diseases, which leads to a significant number of complications and high mortality [1]. It meets a frequency of 2–5 per 100 thousand people in Western Europe and can be tens of times higher in less developed countries [10]. ABM is among the top ten causes of death related to infectious diseases in the world, the mortality rate of which is 20–30% [10,12]. In 30–50% of those who recovered they have permanent neurological complications [10].

Approximately 70% of cases of meningitis occur in children under the age of 5 years and in adults over the age of 60 [11].

ABM in children is associated with a significant risk of cognitive impairment, mental retardation and hearing impairment that persist in adolescence and can impair training, lead to behavioral disorders and social functioning [2].

Almost all bacterial pathogens have the potential to cause meningitis in human, however the relatively small number of pathogens (i.e. *Streptococcus B*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae b* (*Hib*), *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis*) accounts for the majority of ABM cases in newborns and children, although the causes this association remains incompletely understood [15].

More than 90% of ABM cases in the world cause three major pathogens: *Hib*, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) and *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*). However, the introduction of protein conjugated vaccines against these three pathogens in some countries has changed the epidemiology of bacterial meningitis [3,11,17]. In the United States there is a tendency to reduce morbidity and mortality for pneumococcal and meningococcal meningitis which are associated with the introduction of appropriate vaccination [9].

Thus, etiological agents, climatic and epidemiological factors that contribute to meningitis vary according to country and area. Determining these factors is crucial for monitoring and preventing this problem [14].

**The aim** of the study – to analyze the etiological structure, epidemiological, socio-demographic features and complications in ABM in children of Khmelnytsky region during 2004–2018.

## Materials and methods

It was conducted a prospective analysis of 346 cases of ABM in children undergoing treat-

ment at the Khmelnytsky Infectious Diseases Hospital for the period from 2004 to 2018 of which 217 boys and 129 girls.

The diagnosis was based on clinical data (presence of intoxication, cerebral and meningeal syndromes) and liquor analysis (cytosis with predominance of neutrophils).

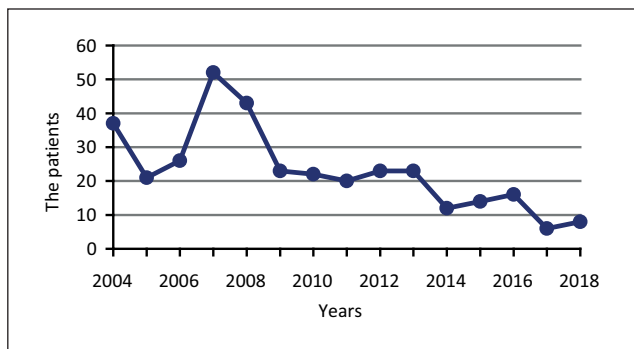
Establishment of the etiological pathogen of meningitis was carried out until 2007 by the bacteriological method. Starting from 2007, the research was carried out at the Central Sanitary and Epidemiological Station of Ukraine (Kyiv) by polymerase chain reaction (PCR) method using a set of reagents “Ampli Sens” *Neisseria* ssp, *Haemophilus* ssp, *Streptococcus* ssp produced by the State Research Center of the Central Research Institute of Rospotrebnadzor. Simultaneously with the PCR method bacterioscopy techniques were used to treat smear of liquor with coloring of Gram material, bacteriological cultures of blood and liquor and the method of latex agglutination.

Complications from the central nervous system were manifested on the basis of a clinical picture of their development (paresis of extremities, convulsions, etc.) and by additional research methods mainly computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) both during the acute period of the disease and during the early convalescence. In the study we used an analytical method. The processing of the results was carried out by means of determining the standard deviation of the arithmetic mean ( $M \pm \sigma$ ), Student's criterion and constructing a 95% confidence interval (CI) for the difference of averages.

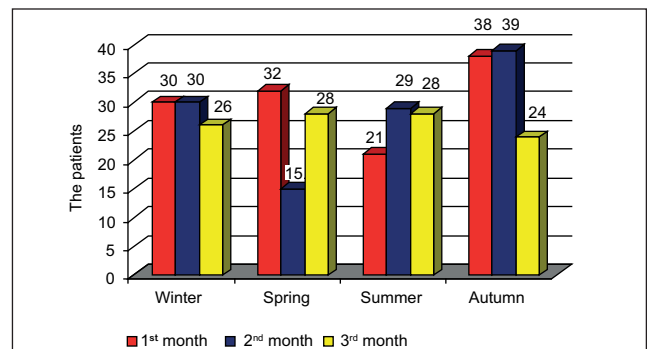
The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee for participant. Informed consent of the children's parents was obtained for the research.

## Results and discussion

Analyzing the dynamics of the incidence of ABM in children, it can be noted mainly its stable nature with slight annual fluctuations and a noticeable outbreak of infection in 2007–2008 as shown in figure 1. According to the diagram, the peak incidence occurred in 2007 and 2008, while a noticeable decline in incidence has been observed since 2014 with the lowest rates in 2017–2018. A similar trend with a decrease in the incidence rate can be associated primarily with the introduction in Ukraine to children under 1 year of age, starting in 2006, of routine vaccination against *Hib*-in-



**Fig. 1.** Dynamics of sickness for ABM in children of Khmelnytskyi region during 2004–2018



**Fig. 2.** The seasonal morbidity of ABM in children in Khmelnytskyi Region from 2004 to 2018

fection and, as a result, a decrease in the proportion of meningitis caused by *Hib*-infection, as well as socio-demographic factors (especially migration of the population and a decrease in the number of children in the region).

ABM in children practically equally arose in all seasons with slight variations depending on the month. The lowest incidence was observed in April 15 (4.3%) and the highest in September and October (by 38 (10.9%) and 39 (11.3%), respectively), (Fig. 2). In general, the highest seasonal increase in the incidence of ABM in children is in the autumn period and it is 101 (29.2%) of the total annual incidence.

An increase in the incidence of ABM in children in the autumn is most likely due to seasonal climatic changes, an increase in the number of respiratory diseases and an increase in contacts with other children in kindergartens and schools.

In the Egyptian study the highest morbidity in the ABM was observed in the autumn and winter periods [2]. In Italian observations the maximum number of cases of ABM (63.5%) occurred for the period from October to March [5].

The average age of children with ABM disease was  $4.26 \pm 0.26$  years. According to age categories the incidence of ABM was distributed as follows: in the first year of life 112 (32.4%) children suffered from illness, 89 (25.7%) from 1 to 3 years old, 61 (17.6%) from 4 to 11 years old, from 8 to 12 years old – 40 (11.6%) and from 13 to 18 years old – 44 (12.7%). Thus, the overwhelming majority of ABM was found in children aged 1 month to 3 years 201 (58.1%) especially before 1 year 112 (32.4%). Similar data was obtained in other studies [1,13].

A similar trend, in which the greatest incidence occurs in children under 1 year old and from 1 year to 3 years and which can be traced in studies in other countries can be explained by the immaturity

of the immune system and central nervous system (especially the blood-brain barrier). Also, the risk of the disease increases in the presence of an unfavorable premorbid background (prematurity, previous intrauterine hypoxia, anemia) and concomitant diseases, which are very often observed in this age category. In our study, premorbid background and concomitant pathologies were observed in 92 (46%) patients under 3 years of age and were mainly represented by anemia 66 (71.7%), perinatal CNS lesions 15 (16.3%), and malnutrition 9 (9.8%) and etc.

According to the received data the number of male patients who were ill with ABM was 212 (62.7%), while the female population was 126 (37.3%) which corresponded to the ratio of boys to girls 1.7:1.

The etiological factor of ABM was established in 121 (35.0%) patients (Fig. 3). The detection of pathogens of ABM in other countries and regions varies slightly and does not always reaches even an average level which can be due to many factors. According to the study [16] the average level of detection of ABM in the country was 37.1%, among which the detection of meningococcal etiology was 41.8% and meningitis of nonmeningococcal etiology was not more than 32% [16]. At the same time, in Italy the detectability of the pathogens of the ABM reached 65.9% [5].

Figure 3 shows that *Neisseria meningitidis* remains the main pathogen among children with ABM which was detected in 70 (57.9%) cases. The second ranked place is *S. pneumoniae*, which was detected in 26 (21.5%) patients. The third place was usually *Haemophilus influenzae*, which was detected in 12 (9.9%) patients. *Staphylococcus aureus* 5 (4.2%) was a notable percentage among the pathogens and other agents were isolated in rare cases.

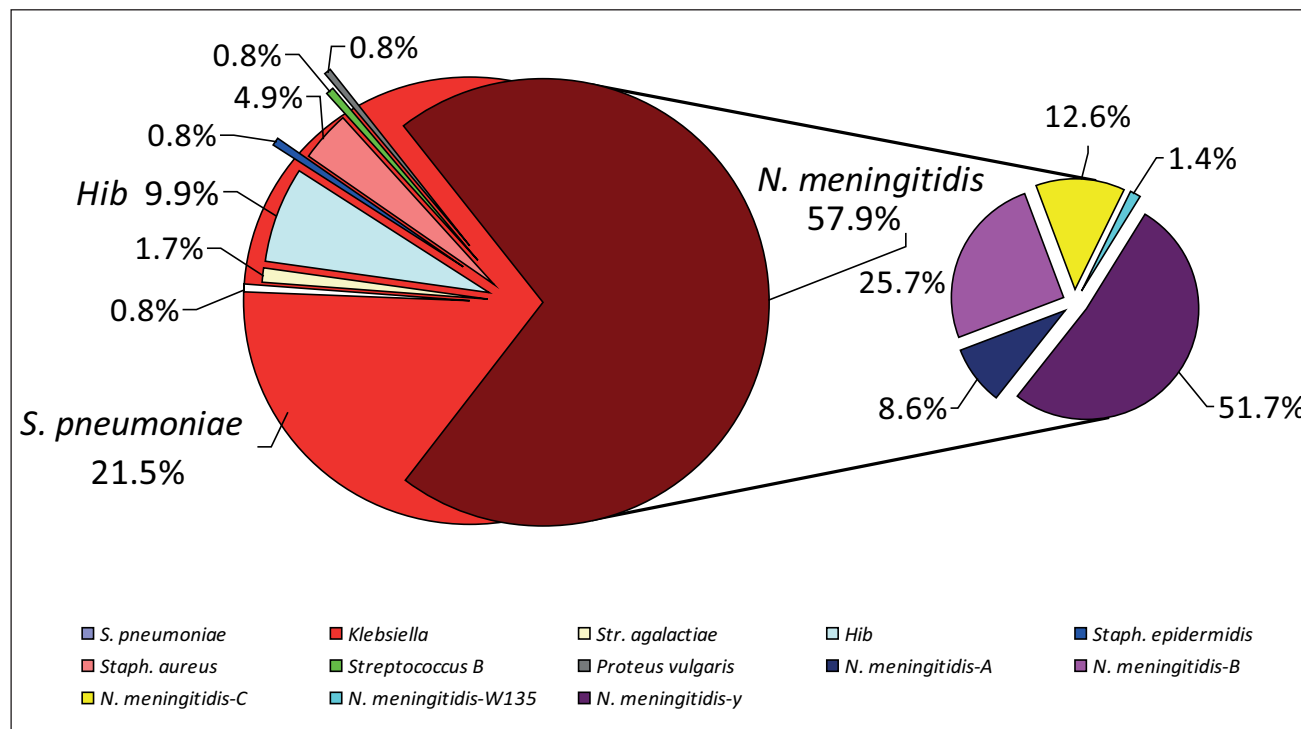


Fig. 3. The etiological structure of purulent meningitis in children in Khmelnytskyi region from 2004–2018

Since 2006 routine vaccination of children against *Hib*-infection has been carried out in Ukraine, at the same time vaccination against meningococcal and pneumococcal infections has not been carried out and is not carried out, therefore it is possible that these pathogens dominate the etiological structure of ABM both in the region and throughout the country.

It should be noted that 9 out of 12 children in whom *Hib* was identified were not vaccinated against this infection.

It should be noted that in 34 (48.3%) of cases it was detected the serogroup *N. meningitidis* where meningococcal serogroup B 18 (25.7%) was the most frequent and serogroups C 9 (12.6%) and A 6 (8.6%) were found to be less frequent. In only one case it was detected the meningococcal serogroup W135; in other cases the serogroup of the pathogen was not successful.

The method of PCR liquor was verified by the pathogen in 66 (54.5%) patients, by bacterioscopy of the smear of the liquor – in 45 (37.2%) patients, by latex agglutination method – in 5 (4.1%) and bacteriological sowing method of the material – in general 65 (53.7%) patients. The method of bacteriological cure of the liquor was verified in 42 (64.6%) patients, the sowing of blood – in (23.2%) patients and in 4 (6.1%) patients the causative agent was sown posthumously from the shells of the brain.

Among the above-mentioned verification methods only one method detected a pathogen in 74 (61.1%) patients with two methods simultaneously in 38 (31.4%) patients and at the same time in three methods in 9 (7.5%) patients.

The received data from the etiological factor in most cases coincide with the data obtained in other regions and countries.

However, in some countries the etiological structure of ABM differs from the usual which can be explained by the use of appropriate vaccines against the main pathogens of meningitis as well as geographical features and socio-demographic factors.

Quite different data were obtained in China. The main causative agent of ABM was also *S. pneumoniae* 33.2% but *E. coli* 10.9% took the second place and *Enterococcus* 10.0% took the third place which could be explained by the fact that the group of patients was predominantly composed of children under the age of 1 where these pathogens can often be the cause of ABM [13].

In our study the bacterial culture of *N. meningitidis* was detected in 34 patients, *S. pneumoniae* – in 13 and *Hib* – in 7 patients. Accordingly, a study was conducted on sensitivity to antibiotics. In the course of the research it was determined that *N. meningitidis* was in most cases susceptible to most antibacterial agents namely: chloramphenicol, ampicillin, penicillin, ceftriaxone, meropenem,



ofloxacin, ampicillin, and gentamicin. In two (5.8%) cases *N. meningitidis* serotype B was not susceptible to vancomycin and in two (5.8%) cases they were moderately susceptible to vancomycin and clindamycin.

*S. pneumoniae* was almost always susceptible to chloramphenicol, ampicillin, penicillin, ceftriaxone, meropenem, ofloxacin, ampicillin, vancomycin, ciprofloxacin, levofloxacin and rifampicin. In three (23.0%) cases *S. pneumoniae* was not susceptible to ofloxacin and in one (7.7%) case – to chloramphenicol.

*Hib* was susceptible to chloramphenicol, ceftriaxone, amoxicillin, levofloxacin, cefepime and doxycycline. In two (28.5%) cases *Hib* was not susceptible to ceftriaxone, ampicillin, ampicillin and imipenem.

In 305 (88.1%) children the disease was overwhelming as meningitis whereas meningoencephalitis was diagnosed in 41 (11.9%) children. There was no significant difference in the incidence between the children of the countryside and the city. Mostly children living in urban areas 186 (53.8%) in comparison with rural children 160 (46.2%), were ill that corresponding to a ratio of 1.2:1.

In 346 (100%) of cases, the disease began with fever. Very frequent symptoms of ABM were neck stiffness 289 (83.5%) and vomiting 273 (78.9%). Seizures was almost always manifested by tonic-clonic epileptic seizures and was observed in 9 (2.6%) of patients for the first day of the disease, subsequently they developed in another 10 (2.9%) of patients. Focal neurological signs were presented in the form of development of limb paresis in 4 (13.8%) patients, cranial nerve involvement in 5 (17.2%) patients, oculomotor disorders in 15 (51.8%) patients, limb tone disorders, anisoreflexia, and the presence of pathological reflexes in another 5 (17.2%) patients. The clinical manifestation of ABM is presented in table.

The development of similar clinical symptoms characteristic of ABM in different ratios is also noted in studies by other authors.

The highest level of cytositis with the predominance of neutrophils was observed in meningitis caused by *N. meningitidis* which was  $5801.3 \pm 4856.7$  cells/mm<sup>3</sup> and significantly exceeded the cytositis level in meningitis caused by *S. pneumoniae* in which it reached  $2601.0 \pm 1839.6$  cells/mm<sup>3</sup> ( $p < 0.001$ ) (95% CI, 1246.5 to 5154.0 cells/mm<sup>3</sup>). It was slightly lower and statistically insignificant ( $p > 0.05$ ) than with meningococcal meningitis it was observed the cytositis at meningitis induced *Hib* which

**Clinical manifestation of acute bacterial meningitis in children**

Table

Clinical symptoms	Number of patients	%
Fever	346	100
Headache	124	35.8
Vomit	273	78.9
Neck stiffness	289	83.5
Kernig's sign	176	50.8
Brudzinski's sign	122	35.2
Hyperesthesia	130	37.6
Irritability	36	10.4
Alteration of consciousness	28	8.1
Seizures	9	2.6
Focal neurological signs	29	8.4
Septic shock	21	6.0
Petechial rash	56	16.2

was  $5152.6 \pm 4153.1$  cells/mm<sup>3</sup>, however cytositis was significantly superior in meningitis induced *S. pneumoniae* ( $p < 0.01$ ), (95% CI, 597.7 to 4505.4 cells/mm<sup>3</sup>). The high level of cytositis in meningitis caused by *N. meningitidis* and *Hib* can be explained by a significant inflammatory reaction of the body in response to the release of bacterial endotoxin, the main factor of the emergence of toxic shock, which is released only when the bacteria are destroyed, which is especially characteristic of meningococcus and other gram-negative bacteria. The toxic effect of endotoxin stimulates the cells of the immune system, which leads to the release of a large number of inflammatory mediators and cytokines with the development of a pronounced inflammatory response.

The level of protein of the liquor was the highest in meningitis caused by *S. pneumoniae* and was  $179.0 \pm 51.0$  mg/dl in comparison to meningitis induced *N. meningitidis* where its level was  $102.0 \pm 49.0$  mg/dl ( $p < 0.001$ ), (95% CI, 54.0 to 99.0 mg/dl) and meningitis induced *Hib* where the protein level was  $112.0 \pm 56.0$  mg/dl ( $p < 0.05$ ), (95% CI, 29.0 to 104.0 mg/dl).

This difference can be explained by the fact that meningitis caused by *S. pneumoniae* has a more severe course and it is much more often causes damage of the brain substance with the development of neurological complications and the tendency to abscess. Similar changes in contrast to gram-negative pathogens are associated mainly with the action of exotoxin bacteria. In studies by J.S. Braun et al. (2007) it was shown that it is pneumolysin that is the key factor in the development of neuronal damage and death in pneumococcal meningitis [8].

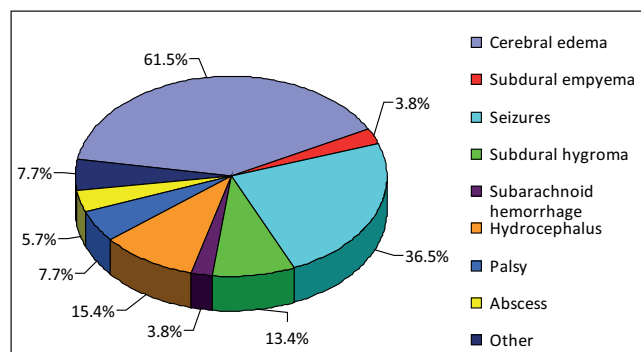


Fig. 4. General complications of ABM in children from the central nervous system

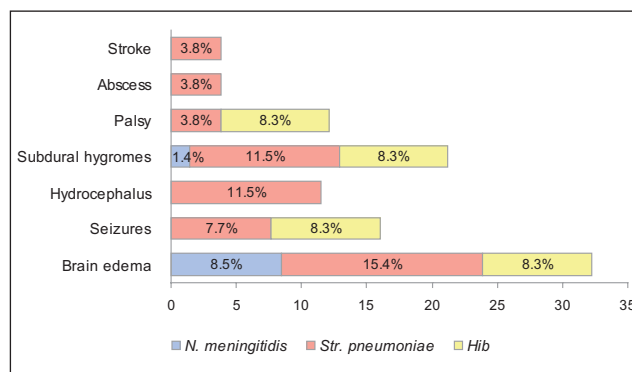


Fig. 5. Complications of the CNS caused by the main pathogens of ABM

A similar trend was observed with the levels of sugar in liquor. At the lowest level it was detected in meningitis induced *S. pneumoniae* and it was  $1.91 \pm 0.35$  mmol/l, while in meningitis induced *N. meningitidis* the sugar level was  $2.41 \pm 0.47$  mmol/l ( $p < 0.01$ ), (95% CI, 0.29 to 0.70 mmol/l) and with meningitis caused by *Hib*  $2.35 \pm 0.34$  mmol/l ( $p < 0.01$ ), (95% CI, 0.19 to 0.68 mmol/l) compared with pneumococcal meningitis. There was no significant difference between the level of liquor sugar between meningococcal meningitis and meningitis induced *Hib*.

According to the European Federation of Neurological Societies (EFNS) the neurological complications of ABM occur in 30–50% of cases. Chronic fatigue, depression and sleep disturbance are often found in reconvalescents of meningitis. Cognitive dysfunction, behavioral disorders, convulsions, and motor disorders are common complications of meningitis in adults and children. Delay in growth and mental development are delayed complications of ABM found in children. Chronic fatigue, depression and sleep disturbance are common in reconvalescents of meningitis [10].

In a study by M.C. Atti et al. (2014) in 34.1% of cases of ABM there was at least one complication of the course of pathology, in 7.1% there were severe complications [5]. The most serious and frequent complications arise in meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* with a high mortality rate of up to 36% of cases [7]. In 40% of cases of pneumococcal meningitis there are neurological complications of which the most frequent are behavioral disorders (22.9%) [4].

According to G. Berberian et al. (2014) complications of pneumococcal meningitis occurred in 50% of patients and the lethal end was observed in 10% of cases. In 22% of cases pneumococcal meningitis was secondary, most often as a result of pneumonia, otitis and sinusitis [6].

In our observation, in 52 (15.4%) patients, both acute and late neurological complications of the disease were observed, a significant part of which were severe (Fig. 4).

Of severe infections which complicated the course of the disease the brain edema 32 (61.5%), epileptic seizures 19 (36.5%) and hydrocephalus 8 (15.4%) were common. Subdural hygromes 7 (13.4%), paresis of extremities 4 (7.7%), abscess formation 3 (5.7%), subarachnoid hemorrhage, hearing impairment and subdural empyema were detected (by 2 (3.8%), respectively). Among other lesions 4 (7.7%) isolated cases were parenchymal and subdural hemorrhages, ischemic stroke, visual impairment with the development of amaurosis and ventriculitis. In 18 (34.6%) patients several complications were observed at the same time.

In our study the most severe and frequent complications occurred in meningitis caused by *S. pneumoniae* compared to other bacterial meningitiditis agents (Fig. 5).

Thus, the most severe cerebral complications were observed in meningitis caused by *S. pneumoniae* and *Hib*.

The outcome of the disease with full recovery was observed in 268 (77.4%) patients and in 78 (22.6%) patients the consequences of the disease were observed in the form of cerebroasthenic syndrome 67 (85.9%), autonomic dysfunction 4 (5.3%), and epilepsy 4 (5.3%), deafness 2 (2.6%), apallic syndrome, atactic syndrome and amaurosis 1 (1.3% each). It should be noted that all cases of deafness occurred with *Hib* meningitis.

Also during the study period 15 (4.3%) patients died, including boys 11 (73.3%) and 4 (26.7%) girls corresponding to 2.75:1 with a total annual mortality of 0.44 per 100 thousand children. After the introduction of vaccination against *Hib*-infection, there is also a decrease in mortality from ABM in children. If during the study period the highest

mortality from ABM was observed in 2006 (1.62 per 100 thousand children), then the lowest mortality was observed in 2016 (0.41 per 100 thousand children).

In 11 (73.3%) patients the disease was overwhelming as meningoencephalitis. Almost all deceased causes of death were the development of cerebral edema with insertion into the large occipital opening, while in 4 (26.6%) patients occlusive hydrocephalus was detected, in 2 (13.3%) the brain abscess was detected and 1 (6.6%) subdural hemorrhage and ventriculitis were detected.

The majority 11 (73.7%) of deceased children were under 1 year old. In 9 (60.0%) dead patients the pathogen was detected of which 3 (33.3%) were *S. pneumoniae*, 3 (33.3%) children had *N. meningitidis*, and 1 (11.1%) kid had *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and *Proteus vulgaris*. In the other 6 (40.0%) children the pathogen was not identified.

Taking into account epidemiological data, during the study the prevalence of ABM among children in the Khmelnytskyi region was determined which in total was 10.0 per 100 thousand children per year. It can be noted that the obtained indicator is somewhat higher than the total European population which is probably related to the climatic conditions of the region and the absence of planned vaccination against major pathogens of the ABM (*N. meningitidis* and *S. pneumoniae*).

### Conclusions

Over the past ten years, there has been a significant decrease in the disease by ABM in children, which is probably associated with the introduction in Ukraine, starting in 2006, of a planned vaccination against *Hib*-meningitis.

Mostly (58.1%) children with ABM aged 1 month to 3 years old, especially one year old (32.4%) are ill. The disease is more common in boys than in girls in the ratio of 1.7:1.

The etiological factor of ABM was established in 121 (35.0%) patients. *N. meningitidis* remains the major causative agent among children with ABM which was detected in 70 (57.9%) cases. The second place is *S. pneumoniae* – 26 (21.5%) cases. The third place was *Hib* which was detected in 12 (9.9%) patients. *Staphylococcus aureus* 5 (4.2%) was a notable percentage; other agents were isolated in rare cases.

All detected pathogens of ABM were sensitive to the main antibacterial preparations (ceftriaxone, penicillin, chloramphenicol, meropenem, etc.) which are used as a starting therapy in the treatment of ABM.

In 346 100% of cases, the disease began with fever. Very frequent symptoms of ABM were neck stiffness 289 (83.5%) and vomiting 273 (78.9%). The highest level of cytosis with neutrophil prevalence was observed in meningitis caused by *N. meningitidis* compared with pneumococcal meningitis ( $p < 0.001$ ). The level of cerebrospinal fluid protein was highest with pneumococcal meningitis compared with meningococcal meningitis and *Hib*-meningitis ( $p < 0.05$ ).

In our observation, neurological complications of the disease were observed in 52 (15.4%) patients. The most common complications were cerebral edema 32 (61.5%), epileptic seizures 19 (36.5%) and hydrocephalus 8 (15.4%). The most severe cerebral complications occurred in meningitis caused by *S. pneumoniae*. The outcome of the disease with full recovery was observed in 268 (77.4%) patients and the effects of the disease were observed in 78 (22.6%) patients.

During the study 15 (4.3%) patients died which corresponded to an annual mortality of 0.44 per 100 thousand children.

In the course of the study the prevalence of ABM among children in the Khmelnytskyi region was determined which in total was 10.0 per 100 thousand children per year.

*No conflict of interests was declared by the authors.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abdinia B, Rezaee MA, Oskouie SA. (2014). Etiology and Antimicrobial Resistance Patterns of Acute Bacterial Meningitis in Children: A 10-Year Referral Hospital-Based Study in Northwest Iran. *Iran Red Crescent Med J.* 16 (7): 17616. doi: 10.5812/ircmj.17616.
2. Alam AA, Morad WS, Bahbah MH, Labeeb AZ. (2013). Epidemiological and Clinical Study of Bacterial Meningitis in Menoufiya Governorate. *Journal of Medical Science and Clinical Research.* 1 (3): 130–140.
3. Antipkin YuG, Marushko RV, Dudina EA. (2021). Evolution of infant mortality in Ukraine. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 1 (113): 6–14. [Антипкін ЮГ, Марушко РВ, Дудіна ОО. (2021). Еволюція малюкової смертності в Україні. *Сучасна педіатрія. Україна.* 1 (113): 6–14]. doi: 10.15574/SP.2021.113.6.
4. Antoniuk SA, Hamdar F, Ducci RD, Kira ATF, Cat MNL, R da Cruz C. (2011). Childhood acute bacterial meningitis: risk factors for acute neurological complications and neurological sequelae. *J Pediatr (Rio J).* 87 (6): 535–540. doi: 10.2223/JPED.2138.

5. Atti MC, Esposito S, Parola L, Ravà L, Gargantini G, Longhi R, GSAQ working group. (2014). In-hospital management of children with bacterial meningitis in Italy. *Italian Journal of Pediatrics*. 40: 87. doi: 10.1186/s13052-014-0087-1.
6. Berberian G, Guadalupe Pérez M, Epelbaum C, Del Carmen Ceinos M, Lopardo H, Rosanova MT. (2014). Pneumococcal meningitis: A 12 year experience in a children's hospital prior to the universal immunization with a conjugate vaccine. *Arch Argent Pediatr*. 112 (4): 332–336. doi: 10.5546/aap.2014.332.
7. Biaukula VL, Tikoduadua L, Azzopardi K, Temple B, Richmond P, Robins-Browne R, Mulholland EK, Russell FM. (2012). Meningitis in children in Fiji: etiology, epidemiology, and neurological sequelae. *International Journal of Infectious Diseases*. 16 (4): 289–295. doi: 10.1016/j.ijid.2011.12.013.
8. Braun JS, Hoffmann O, Schickhaus M, Freyer D, Dagand E, Bermpohl D, Mitchell TJ, Bechmann I, Weber JR. (2007). Pneumolysin causes neuronal cell death through mitochondrial damage. *Infection and Immunity*. 75 (9): 4245–4254. doi: 10.1128/IAI.00031-07.
9. Castelblanco RL, Lee M, Hasbun R. (2014). Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis*. 14 (9): 813–819. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70805-9.
10. Chaudhuri A, Martin PM, Kennedy PGE, Andrew Seaton R, Portegies P, Bojar M, Steiner I, for the EFNS Task Force. (2008). EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur. J. Neurol*. 15 (7): 649–655. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02193.x.
11. Erum A, Zafar MZ, Rasool S, Ali Z, Yousaf K, Razzaq S, Farooq U, Gulbaqir HM, Tariq M. (2017). Different Incidences of Acute Bacterial Meningitis in Children of Central Punjab in Pakistan. *Journal of Neurology and Neuroscience*. 8 (4): 231. doi: 10.21767/2171-6625.1000231.
12. Ghotaslou R, Sefidan FY, Salahi-Eshlaqi B, Ebrahimzadeh-Leylabadlo H. (2015). Etiology of Acute Bacterial Meningitis in Iran: a Systematic Review. *Acta Med Iran*. 53 (8): 454–461.
13. Guo LY, Zhang ZX, Wang X, Zhang P-P, Shi W, Yao K-H, Liu L-L, Liu G, Yang Y-H. (2016). Clinical and pathogenic analysis of 507 children with bacterial meningitis in Beijing, 2010–2014. *Int J Infect Dis*. 50: 38–43. doi: 10.1016/j.ijid.2016.07.010.
14. Joardar S, Joardar GK, Mandal PK, Mani S. (2012). Meningitis in Children: A Study in Medical College & Hospital, Kolkata. *Bangladesh J Child Health*. 36 (1): 20–25. doi: 10.3329/BJCH.V36I1.13031.
15. Kim KS. (2010). Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis*. 10 (1): 32–42. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70306-8.
16. Koroleva IS, Beloshickij GV, Koroleva MA, Zakroeva IM, Spirihina LV, Mironov KO, Shipulin GA. (2013). Meningokokkovaya infekciya i gnojnye bakterialnye meningity v Rossijskoj Federacii: desyatiletnee epidemiologicheskoe nablyudenie. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni* 2: 15–20. [Королева ИС, Белошицкий ГВ, Королева МА, Закроева ИМ, Спирихина ЛВ, Миронов КО, Шипулин ГА. (2013). Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации: десятилетнее эпидемиологическое наблюдение. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2: 15–20].
17. Usacheva EV, Dralova AA, Pakholchuk TN, Konakova OV, Silina EA. (2020). Features of the course of serious meningites of herpetic ethiology. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2 (106): 38–42. [Усачова ОВ, Дралова ОА, Пахольчук ТМ, Конакова ОВ, Сіліна ЄА. (2020). Особливості перебігу серозних менингітів герпетичної етіології. Сучасна педіатрія. Україна. 2 (106): 38–42]. doi: 10.15574/SP.2020.106.38.

#### Відомості про авторів:

**Піпа Лариса Володимирівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії, акушерства та гінекології ФПО Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Хмельницький, вул. Кам'янецька, 94. <https://orcid.org/0000-0002-4448-5308>.

**Лисиця Юлія Миколаївна** — к.мед.н., асистент каф. педіатрії, акушерства та гінекології ФПО Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Хмельницький, вул. Водопровідна 8/1. <https://orcid.org/0000-0003-0248-0338>.

**Поліщук Дмитро Степанович** — к.мед.н., асистент каф. терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Хмельницький, вул. Водопровідна 8/1.

**Свістільнік Руслан Вікторович** — к.мед.н., доц. каф. неврології та нейрохірургії ФПО Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Хмельницький, вул. Водопровідна 8/1. <https://orcid.org/0000-0002-9378-7388>.

**Романчук Катерина Юрївна** — к.мед.н., асистент каф. інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Стаття надійшла до редакції 01.06.2022 р., прийнята до друку 20.09.2022 р.

УДК 616-02+616.24-002+613.95

О.Л. Цимбаліста<sup>1</sup>, І.О. Борис<sup>2</sup>, Х.О. Ласяк<sup>1</sup>

## Аналіз результатів бактеріологічної діагностики ускладненої пневмонії в дітей та резистентності збудників до протимікробних препаратів

<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, Україна<sup>2</sup>КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 5(125): 43-49. doi 10.15574/SP.2022.125.43

**For citation:** Tsymbalista OL, Borys IO, Lasiak HO. (2022). Analysis of bacteriological diagnosis of complicated pneumonia in children and antibiotic resistance in isolated pathogens. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(125): 43-49. doi 10.15574/SP.2022.125.43.**Мета** — проаналізувати результати бактеріологічної діагностики ускладненої пневмонії в дітей та резистентності виділених збудників до протимікробних препаратів.**Матеріали та методи.** Проаналізовано медичні карти стаціонарного хворого (форма 003/о) дітей, хворих на ускладнену пневмонію, віком від 2 місяців до 18 років (n=1175), яких лікували в комунальному неприбутковому підприємстві «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» за період 2012–2020 рр. Із них за тяжкістю стану госпіталізовано до відділення анестезіології та інтенсивної терапії 827 (70,4%) дітей, серед яких було 248 (29,9%) дітей першого року життя. У решти (348 (29,6%) хворих) пневмонію розцінено як нозокоміальну, у тому числі вентилятор-асоційовану пневмонію — у 103 (29,6%) дітей.

У більшості (1092 (92,9%) дитини) випадків ускладненої пневмонії розвивалися на тлі гнійного ендобронхіту. Гнійні легеневі і легенево-плевральні процеси зустрічалися рідше (83 (7,1%) пацієнти). Проведено 3196 бактеріологічних досліджень, із них бронхіального аспірату (2695 (84,3%) випадків), плеврального ексудату (175 (5,5%) випадків), і зроблено 326 (10,2%) посівів крові на стерильність. Бактеріологічні дослідження виконано згідно з наказом МОЗ України від 05.04.2007 № 167 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».

**Результати.** У 773 (28,7%) пробах отримано позитивні результати бактеріологічних досліджень аспірату бронхіального дерева, висіяно 956 патогенів, тобто у 183 (23,7%) випадках виявлено мікст-інфекцію. У спектрі збудників ускладненої пневмонії висіяно переважно грамнегативні бактерії (n=797 — 83,4%): *Pseudomonas aeruginosae* (n=383 — 48,1%), рідше — *Klebsiella pneumoniae* (n=140 — 17,6%) і *Acinetobacter baumannii* (n=104 — 13,0%).

Висіаний спектр грамнегативних мікроорганізмів характеризувався високою резистентністю до протимікробних препаратів резерву: карбапенемів (68,4%–52,9%), цефалоспоринов IV (цефепіму — 65,6%), III класів (52,5%–31,6%) і меншою мірою — до інгібіторзахищених цефалоспоринов. За час спостереження виявлено тенденцію до зростання резистентності висіяних збудників до фторхінолонів, інгібіторзахищених пеніцилінів.

Грампозитивні збудники ускладненої пневмонії становили 16,6%, більшість із них — *Staphylococcus aureus* (76,1%) із високою резистентністю майже до усіх груп антибіотиків.**Висновки.** На основі викладеного за останні 8 років спостерігається велика частота інфікування пацієнтів з ускладненою пневмонією грамнегативними мікроорганізмами та доведена висока резистентність висіяних патогенів до антибіотиків, передусім до препаратів резерву. Серед грамнегативних збудників ускладненої пневмонії переважають *Pseudomonas aeruginosae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*.Грампозитивні збудники ускладненої пневмонії становлять 16,6% випадку і серед них переважає *Staphylococcus aureus* із доволі високою резистентністю до протимікробних препаратів.

Найважливішою умовою зменшення росту резистентності бактерій до антибіотиків є дотримання показань, дозування і термінів лікування та врахування чутливості патогенів до протимікробних препаратів у кожному лікувальному закладі. Аналогічно можна досягнути уповільнення росту резистентності грибів до протимікотичних препаратів і попередити розвиток генералізованих форм мікозів.

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:** діти, ускладнена пневмонія, бактеріологічна діагностика, резистентність до антибіотиків.

### Analysis of bacteriological diagnosis of complicated pneumonia in children and antibiotic resistance in isolated pathogens

O.L. Tsymbalista<sup>1</sup>, I.O. Borys<sup>2</sup>, H.O. Lasiak<sup>1</sup><sup>1</sup>Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine<sup>2</sup>Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital of the Ivano-Frankivsk Regional Council, Ukraine**Purpose** — to analyze the results of bacteriological diagnosis of complicated pneumonia in children and antibiotic resistance in isolated pathogens.**Materials and methods.** There were analyzed inpatient medical records (form 003/o) of 1,175 patients with complicated pneumonia at the age from 2 months to 18 years treated at the Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital of the Ivano-Frankivsk Regional Council during 2012–2020. Due to the severity of illness, 827 (70.4%) children were hospitalized to the anesthesiology department and intensive care unit. Among patients with community-acquired pneumonia, there were 248 (29.9%) one-year-old children. The rest of children (n=348 – 29.6%) were diagnosed with nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia in 103 (29.6%) children.

In most cases (n=1,092 — 92.9%), complicated pneumonia developed secondary to purulent endobronchitis. Purulent pulmonary and pulmonary pleural pathological processes were less common (n=83 — 7.1%). A total of 3,196 bacteriological studies were carried out, including studies of bronchial aspirate (n=2,695 — 84.3%), pleural effusion (n=175 — 5.5%), and blood culture for sterility (n=326 — 10.2%).

Bacteriological studies were carried out in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 167 on Approval of the Methodological Guidelines «Determination of the Sensitivity of Microorganisms to Antibacterial Drugs» dated April 05, 2007.

**Results.** During bacteriological investigation of bronchial tree aspirate, the positive results were obtained in 773 (28.7%) cases, there were

isolated 956 pathogens, including 183 (23.7%) cases had a mixed infection. Gram-negative bacterial pathogens prevailed: *Pseudomonas aeruginosa* (n=383 — 48.1%), *Klebsiella pneumoniae* (n=140 — 17.6%) and *Acinetobacter baumannii* (n=104 — 13.0%).

Gram-negative bacteria isolated from blood cultures were characterized by high resistance to the following reserve antimicrobials: carbapenems (68.4%–52.9%), fourth-generation cephalosporins (cefepime — 65.6%), third-generation cephalosporins (52.5%–31.6%) and to a lesser extent, to cephalosporins/beta-lactamase inhibitors. There was an upward trend in the resistance of isolated pathogens to fluoroquinolones, penicillin / beta lactamase inhibitors.

Gram-positive bacterial pathogens demonstrating high resistance to almost all antibiotic groups accounted for 16.6%, with *Staphylococcus aureus* (76.1%) being the most predominant pathogen.

**Conclusions.** Over the past eight years, a high frequency of infecting by gram-negative microorganisms among patients with complicated pneumonia has been observed and high antibiotic resistance of isolated pathogens, especially to reserve antimicrobials, has been proven. *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* are dominant among gram-negative pathogens causing complicated pneumonia.

Gram-positive bacterial pathogens of complicated pneumonia accounted for 16.6%, with *Staphylococcus aureus* being the most predominant bacterium, and demonstrated a fairly high antibiotic resistance.

Both the compliance with the indications, dosage and treatment regimens and consideration of antibiotic sensitivity of pathogens in every medical institution are the most important prerequisites for reducing antibiotic resistance, as well as slowing down the spread of antifungal resistance and preventing generalized mycosis.

The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was adopted by the Local Ethics Committee of the institutions specified in the work. The informed consent of the parents or guardians of the children was obtained for the study. No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** children, complicated pneumonia, bacteriological diagnosis, antibiotic resistance.

## Вступ

Лікування пневмонії в дітей завжди залишається актуальним, оскільки захворювання і в цей час супроводжується розвитком тяжких ускладнень (передусім гнійних легневих), які часто визначають несприятливий його прогноз [1,6,13]. Інфекції нижніх дихальних шляхів, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), є однією з основних причин швидких темпів зростання смертності та також і в людей зрілого віку [6,13,14]. Зростання частоти тяжких ускладнень і летальності від пневмонії в пацієнтів усіх вікових груп найбільше зумовлено зростанням резистентності бактерій до усіх відомих протимікробних препаратів [1,4,8,12].

Окрім цього, важливе значення в тяжкому перебігу пневмонії, передусім у дітей, та розвитку летальних ускладнень, хронізації запального процесу в легенях мають значення такі фактори: виживання дітей з раніше некурабельною патологією (первинні імунodefіцитні захворювання, вади розвитку дихальної системи, спадкові захворювання легень, муковісцидоз, спадковий дефіцит альфа-1 антитрипсину тощо), зростання частоти інфікування ВІЛ серед дітей, соціальна дезадаптація, екологічна агресія [9,11].

Лікування цього контингенту пацієнтів потребує тривалої антибактеріальної терапії в умовах стаціонару, зокрема у відділеннях інтенсивної терапії. Останнє призводить до розвитку резистентності збудників позалікарня-

них інфекцій до протимікробних препаратів, інфікування внутрішньолікарняними, особливо умовно патогенними збудниками, яким зазвичай притаманна висока антибіотикорезистентність [6,7,11,12].

Остання значною мірою зумовлена появою мутантних штамів бактерій, які швидко розмножуються впродовж кількох годин після початку лікування антибіотиками.

Окрім цього, важливе значення у формуванні резистентності бактерій до протимікробних препаратів мають керовані причини: необґрунтоване призначення антибіотиків в амбулаторних умовах, некоректне їх дозування, кількадобові курси лікування, проведення антибактеріальної терапії без ідентифікування збудника і визначення чутливості до антибіотиків.

Велике значення у формуванні резистентності мікробного оточення до антибіотиків мають не завжди коректне їх використання в сільському господарстві і ветеринарії [6,11–13].

Усе це призводить до порушень мікробіому в організмі дитини, розвитку імуносупресії, медикаментозної анафілаксії, порушення ерадикації збудників з організму пацієнтів, утворення мутантних штамів, яким властива висока вірулентність, патогенність і резистентність до антибіотиків, інших ускладнень антибактеріальної терапії [6,7,10,11,13].

Враховуючи вищезазначене, лікування бактеріальних інфекцій особливо є складним у відділеннях інтенсивної терапії, в яких домінуючими збудниками є внутрішньолікарняні грамнегативні патогени з висо-

ким ступенем мультирезистентності до антибіотиків [5,10,12,13].

Тому проблема резистентності бактерій до антибіотиків є однією з пріоритетних проблем ВООЗ. Одними з напрямів подолання резистентності бактерій до антибіотиків у лікуванні бактеріальних інфекцій є: лікарські препарати, не антибіотики з бактерицидним ефектом; препарати, які призупиняють продукцію або активність факторів вірулентності бактерій; препарати, які попереджають кворум-сенсинг і утворення біоплівки патогенних бактерій, та препарати, які вибірково впливають на імунну відповідь організму на бактеріальну агресію [3,11,14].

У відділеннях інтенсивної терапії важливим моментом є дотримання основних положень програми «Antimicrobial Stewardship» і конгресу «Раціональне використання антибіотиків. Antibiotic resistance STOP!». Серед останніх чільне місце посідають рекомендації для профілактики вентилятор-асоційованих інфекцій нижніх дихальних шляхів, передусім застосування одноразових матеріалів в апаратах штучної вентиляції легень і для догляду за дихальними шляхами, а також використання бактеріальних фільтрів для захисту дихального контуру від контамінації бактеріальними патогенами, застосування ендотрахеальних трубок, покритих протимікробними препаратами, які попереджують формування біоплівки [3,6,8].

**Мета** дослідження — проаналізувати результати бактеріологічної діагностики ускладненої пневмонії в дітей та резистентності виділених збудників до протимікробних препаратів.

### Матеріали та методи дослідження

Медичні карти стаціонарного хворого (форма 003/о) дітей, хворих на ускладнену пневмонію, віком від 2 місяців до 18 років (n=1175), яких лікували в комунальному неприбутковому підприємстві «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» за 2012–2020 рр. Із них за тяжкістю стану госпіталізували до відділення анестезіології та інтенсивної терапії 827 (70,4%) дітей. Серед хворих на позалікарняну пневмонію діти першого року життя становили незначну частку (n=248 — 29,9%).

У решти (n=348 — 29,6%) пневмонія розвинулася переважно після третьої доби в

лікуванні з приводу інших захворювань — госпітальна (нозокоміальна пневмонія). Вентилятор-асоційована в структурі нозокоміальної пневмонії займала досить велику частку (n=103 — 29,6%).

У більшості випадків ускладнені пневмонії розвинулися на тлі гнійного ендобронхіту (n=1092 — 92,9%). У структурі ускладнень чільне місце посіли гнійні легеневі (абсцедування, бактеріальні деструкції) і легенево-плевральні процеси з піопневмотораксом (n=83 — 7,1%).

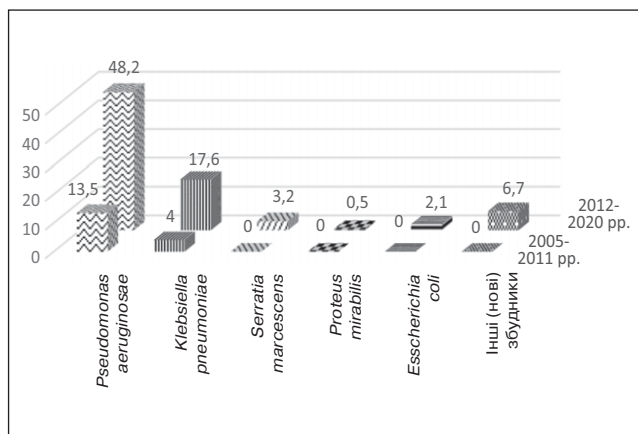
Проведено 3196 бактеріологічних досліджень в обстежених дітей. Матеріалом для бактеріологічного дослідження завжди був аспірат бронхіального дерева, забраний під час бронхоскопії, з інтубаційної трубки і через трахеотомічну трубку (n=2695 — 84,3%) і рідше — плевральний ексудат (n=175 — 5,5%). Зроблено 326 (10,2%) посівів крові на стерильність.

Бактеріологічні дослідження виконано згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 05.04.2007 № 167 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» (чинний до грудня 2021 року).

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

### Результати дослідження та їх обговорення

Під час аналізу результатів бактеріологічного дослідження аспіратів бронхіального дерева виявлено позитивні результати в 773 (28,7%) пробах. При цьому висіяно 956 патогенів, тобто в 183 (23,7%) випадках відмічено мікст-інфекцію. Звертає на себе увагу висока частота висіву грамнегативних мікроорганізмів (n=797 — 83,4%), і тільки у 159 (16,6%) досліджень висіяно грампозитивні збудники. Гриби роду *Candida* висівалися рідко (n=87 — 9,1%) і в переважній більшості в поєднанні з бактеріальними патогенами. Грамнегативні збудники висіяно в дітей з повторними епізодами пневмонії та при пізній нозокоміальній пневмонії, у тому числі при вентилятор-асоційованій пневмонії із супутнім двобічним гнійним ендобронхітом. При бактеріологічному дослідженні плевраль-



**Рис. 1.** Порівняльна характеристика частоти грамнегативних збудників, висіяних із бронхіального дерева, у дітей з ускладненою пневмонією за два періоди спостереження (%)

ного ексудату позитивні результати отримано доволі рідко (n=12 – 6,9%).

Заслуговує на увагу аналіз спектра збудників ускладненої пневмонії за останні 8 років. Серед грамнегативних мікроорганізмів найчастіше висівалися представники сімейства *Pseudomonadaceae*: *Pseudomonas aeruginosae* (n=383 – 48,1%) і *Stenotrophomonas maltophilia* – (n=70 – 8,8%). Чільне місце в структурі висіяних збудників посіли *Klebsiella pneumoniae* (n=140 – 17,6%) і *Acinetobacter baumannii* (n=104 – 13,0%). Рідше висівалися *Serratia marcescens* (n=25 – 3,1%), *Escherichia coli* (n=17 – 2,1%), і рідко – *Proteus mirabilis* (n=4 – 0,5%). Казуїстично рідко (n=54 – 6,7%) збудниками пневмонії були (переважно за останні 3 роки) *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Flavobacterium*, *Chryseobacter indologenes*, *Arcanobacterium haemoliticum*,

*Citrobacterium freundii*, *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomonas putida*, *Acromobacterium xylosooxidans*.

Порівняно з результатами бактеріологічної діагностики аспірату нижніх дихальних шляхів за 2005–2011 рр. [9] і 2012–2020 рр. можна констатувати зміну мікробного пейзажу в розвитку гнійних ускладнень пневмонії: зросла роль грамнегативних мікроорганізмів у 2,6 разу (від 30,9% до 83,4%). Відповідно значно зріс спектр висіяної грамнегативної мікрофлори. *Pseudomonas aeruginosae* – у 3,6 разу (від 13,5% до 48,1%), *Klebsiella pneumoniae* – у 4,4 разу (від 4,0% до 17,6%), *Serratia marcescens* – від поодиноких посівів до 3,2% випадків. Спостерігалось істотне зниження частоти позитивних посівів *Proteus mirabilis* (у 4,3 разу) і *Escherichia coli* (у 3 разу). За останні 8 років найчастіші патогени зустрічалися майже з однаковою частотою протягом кожного року спостереження (рис. 1).

Висіяний спектр грамнегативних мікроорганізмів характеризувався доволі високою резистентністю до протимікробних препаратів резерву (табл.). *Pseudomonas aeruginosae* є високорезистентною до карбапенемів (меропенему – 68,4%, циластатину-імпіпенему – 52,9%), до цефалоспоринів IV (цефепіму – 65,5%), цефалоспоринів III класів (цефтріаксону/сульбактаму – 36,7%, менша – до цефтріаксону/тазобактаму – 17,3%, цефоперазону/сульбактаму – 10,0%) випадків.

За період 2012–2020 рр. спостерігалася тенденція до зростання резистентності висіяних збудників до фторхінолонів (левофлоксацину – 27,0%, ципрофлоксацину – 49,6%),

Таблиця

**Резистентність грамнегативних збудників до антибіотиків у дітей з ускладненою пневмонією за 2012–2020 рр. (%)**

Антибіотик	<i>Pseudomonas aeruginosae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
Меропенем	68,4	14,6	37,9
Ціластатин імпіпенем	52,9	5,8	34,5
Цефепім	65,5	58,2	60,3
Цефоперазон	31,6	22,3	–
Цефтазидим	52,2	41,7	–
Цефтріаксон	53,4	53,4	–
Цефтріаксон/сульбактам	36,7	17,5	–
Цефтріаксон/тазобактам	17,3	–	–
Тикарцилін	–	–	50,2
Цефоперазон/сульбактам	10,0	22,3	3,0
Левовфлоксацин	27,0	–	–
Ципрофлоксацин	49,6	22,3	–
Тикарцилін/клавуланат	14,7	–	10,3
Піперацилін/тазобактам	15,0	–	32,7
Амікацин	22,6	10,7	32,7
Піперацилін	–	–	50,0
Азтреонам	–	–	36,2



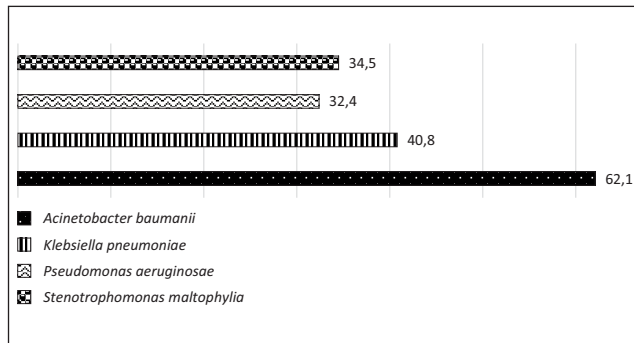


Рис. 2. Резистентність грамнегативних збудників до усіх досліджуваних антибіотиків у дітей з ускладненою пневмонією за 2012–2020 рр. (%)

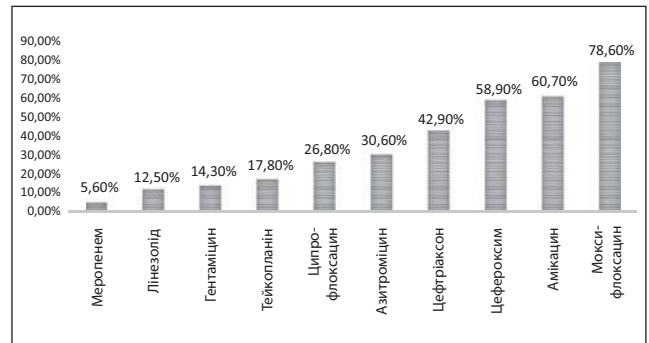


Рис. 3. Резистентність грампозитивних збудників до антибіотиків у дітей з ускладненою пневмонією за 2012–2020 рр. (%)

до антисиньогнійних інгібіторзахищених пеніцилінів (тикарциліну/клавуланату — 14,7%, піперациліну/тазобактаму — 15,0%). Важливо відзначити появу останніми роками резистентності до тобраміцину (4,3%), колістиметату натрію (1,1%).

Резистентність *Klebsiella pneumoniae* була аналогічною і найвищою до цефалоспоринів IV класу (цефепіму — 58,2%), цефалоспоринів III класу (цефтазидиму — 41,7%, цефтріаксону — 53,4%), нижчою — до цефоперазону/сульбактаму — 22,3%, цефтріаксону/сульбактаму — 17,5%. Порівняно меншою була резистентність *Klebsiella pneumoniae* до карбапенемів (меропенему — 14,6%, циластатину-іміпенему — 5,8%), аміноглікозидів (амікацину — 10,7%), фторхінолінів (ципрофлоксацину — 22,3%, норфлоксацину — 4,8%).

На особливу увагу заслуговує висока резистентність *Acinetobacter baumannii* до сучасних антибіотиків, яка мала явну тенденцію до росту останніми роками: до аміноглікозидів (гентаміцину, амікацину — по 32,7%), антисиньогнійних пеніцилінів (піперациліну — 50,0%, тикарциліну — 55,2%, піперациліну/тазобактаму — 32,7%), менше — до тикарциліну/клавуланату — 10,3%. Майже такий самий рівень резистентності спостерігався до карбапенемів (меропенему і циластатину-іміпенему — 37,9% і 34,5% відповідно), до цефалоспоринів III–IV класу (найвища до цефепіму — 60,3%). Окрім цього, збудник мав високу резистентність до монобактамного антибіотика азтреонаму (36,2%).

За два періоди спостереження відмічався явний ріст резистентності ідентифікованих збудників гнійних легеневих ускладнень до антибіотиків, зокрема до препаратів резерву.

Слід зазначити, що в частини дітей за останні 8 років спостерігалася резистентність на-

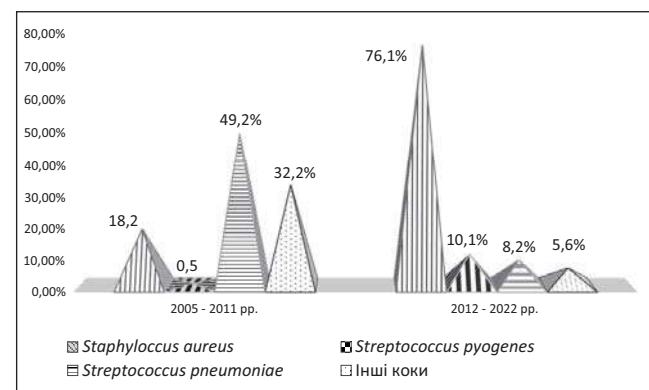


Рис. 4. Порівняльна характеристика частоти грампозитивних збудників, висіяних із бронхіального дерева, у дітей з ускладненою пневмонією за два періоди спостереження (%)

йчастіших грамнегативних збудників до усіх досліджуваних антибіотиків: *Pseudomonas aeruginosa* — 32,4%, *Acinetobacter baumannii* — 62,1%, *Klebsiella pneumoniae* — 40,8%, *Stenotrophomonas maltophilia* — 34,5% випадків (рис. 2).

Порівняння частоти висіву грампозитивних бактерій за два періоди спостереження показало зниження їх ролі в розвитку гнійних ускладнень пневмонії в 4,9 раза — від 69,1% за 2005–2011 рр. [9] до 16,6% за 2012–2020 рр. Переважну більшість у мікробному спектрі на цьому етапі роботи становила *Staphylococcus aureus* (n=121 — 76,1%). Частота висіву останнього порівняно з 2005–2011 рр. зросла в 4,2 раза від 18,2% до 76,1% випадків і мала характер синусоїди з піком у 2012–2013 рр., 2015 р. із 2017 р. знову крива зросла до 2019 р. (рис. 3).

*Streptococcus pneumoniae* як домінуючий збудник ускладненої пневмонії за перший період спостереження висівався у 6 разів рідше — від 49,2% до 8,2% випадків відповідно порівняно з другим періодом. Частота *Streptococcus pyogenes* зросла від поодиноких до 10,1% випадків. Інші грампозитивні коки висівали казуїстично рідко.

Резистентність до антибіотиків двох домінуючих грампозитивних коків була майже однаковою. Найвища резистентність останніх відмічалася до цефтріаксону (42,9%), меропенему (5,6%), амікацину (60,7%), цефуроксиму (58,9%) і моксифлоксацину (78,6%). Рідше виявлялася резистентність до азитроміцину (30,6%), ципрофлоксацину (26,8%), гентаміцину (14,3%). Відносно високою була резистентність до лінезоліду (12,5%) і тейкопланіну (17,8%). З найменшою частотою констатували резистентність до меропенему (5,6%). Спостерігалася тенденція до збільшення частоти їх полірезистентних штамів (рис. 4).

Слід зазначити, що позитивні посіви плеврального ексудату спостерігалися рідко ( $n=12$  – 6,9%) і завжди висівали грампозитивні домінуючі коки.

Посіви крові на стерильність дуже рідко ( $n=24$  – 7,4%) давали позитивний ріст. Це пояснюється тим, що кров на дослідження брали під час лікування антибіотиками. З отриманого мікробного спектра переважаючими були грампозитивні коки – 54,2% [*Staphylococcus aureus* ( $n=11$  – 84,6%), *Streptococcus pneumoniae* ( $n=2$  – 15,4%)]; рідше висівали *Klebsiella pneumoniae* ( $n=7$  – 29,2%). Тільки по 2 випадки висівали *Pseudomonas aeruginosa* (8,3%) і *Candida* (8,3%).

Результати посівів крові не відповідали таким із бронхіального дерева і не відрізнялися за чутливістю до антибіотиків.

Колонізація слизових нижніх дихальних шляхів грибами роду *Candida* спостерігалася рідко, без клінічних проявів. У педіатричній практиці існує хибне поняття «профілактичного призначення протимікотичних препаратів» у разі призначення антибактеріальної терапії. Це призвело до швидкого росту резистентності грибів, зокрема *Candida*, до протимікотичних препаратів. Найвища резистентність грибів роду *Candida* спостерігалася до флуконазолу (77,3%), ітраконазолу (72,7%), менша – до кетоконазолу (61,4%) та амфотерицину В (47,7%). У поодиноких випадках виявлено резистентність до клотримазолу (1,1%) і ністатину.

## Висновки

На основі викладеного за останні 8 років спостерігається значна частота інфікування пацієнтів з ускладненою пневмонією грампозитивними мікроорганізмами та великий їх мікробний спектр.

Доведена висока резистентність висіяних патогенів до антибіотиків, передусім до препаратів резерву. Серед грампозитивних збудників ускладненої пневмонії переважають *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*.

Грампозитивні збудники ускладненої пневмонії становлять 16,6%, серед них переважає *Staphylococcus aureus* із доволі високою резистентністю до протимікотичних препаратів.

Найважливішою умовою зменшення росту резистентності бактерій до антибіотиків є дотримання показань, дозування і термінів лікування та врахування чутливості патогенів до протимікробних препаратів у кожному лікувальному закладі. Аналогічно, можна досягнути уповільнення росту резистентності грибів до протимікотичних препаратів і попередити розвиток генералізованих форм мікозів.

## Перспективи подальших досліджень

У подальшому слід проводити постійний моніторинг результатів бактеріологічних досліджень біологічних середовищ пацієнтів з ускладненою пневмонією і вивчати чутливість виявлених збудників до антибіотиків; продовжувати впровадження в практику препаратів, які впливають на мікроби в біоплівці; ширше застосовувати фаготерапію, протимікробні пептиди для лікування бактеріальних інфекцій.

Необхідно використовувати одноразові матеріали в апаратах для штучної вентиляції легень і бактеріальні фільтри для захисту дихального контуру від контамінації мікроорганізмами, застосовувати ендотрахеальні трубки, покриті протимікробними препаратами, які попереджують формування біоплівки.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abaturov AE, Kriuchko TA. (2017). Current and future etiologic therapy of bacterial pneumonia. 1. Antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. *Child's Health*. 12 (3): 95–102. [Абатуров АЕ, Крючко ТА. (2017). Настоящая и будущая этиологическая терапия бактериальных пневмоний. 1. Антибактериальная терапия внебольничных пневмоний. *Здоровье ребенка*. 12 (3): 95–102]. doi: 10.22141/2224-0551.12.3.2017.104231.
2. Abaturov AE, Kriuchko TA. (2018). Antibiofilm therapy in the treatment of respiratory infectious diseases caused by bacterial pathogens. *Child's Health*. 13 (7): 126–130. [Абатуров АЕ, Крючко ТА. (2018). Антибиотикопленочная терапия при лечении респираторных инфекционных заболеваний, вызванных бактериальными патогенами. *Здоровье ребенка*. 13 (7): 126–130].
3. Abaturov AE, Kriuchko TA. (2019). Inhibition of bacterial quorum sensing (general concept). *Child's Health*. 14 (1): 79–84. [Абатуров АЕ, Крючко ТА. (2019). Ингибирование бактериального кворум сегмента (Общие представления). *Здоровье ребенка*. 14 (1): 79–84].
4. Bielenechev IF, Horchakova NO, Bukhtiarova NV et al. (2021). *Pobichna diia likiv: pidruchnyk*. Vinnytsia: Nova knyha: 360. [Беленечев ИФ, Горчакова НО, Бухтиярова НВ та ін. (2021). Побічна дія ліків: підручник. Вінниця: Нова книга: 360].
5. Bradley YS, Nelson JD, Barnett ED et al. (2019). Pediatric antimicrobial Therapy. *American Academy of Pediatric*: 331.
6. Esakova NV, Pampura AN. (2020). Epidemiological aspects of drug-induced anaphylaxis in children. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 99 (2): 242–248. [Есакова НВ, Палепура АН. (2020). Эпидемиологические аспекты лекарственной анафилаксии у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.И. Сперанского*. 99 (2): 242–248].
7. Kryvopustov SP. (2017). Suchasnyi dosvid antybiotykoaterapii infektsii orhaniv dykhannia u ditei: u fokusi uvahy problema antybiotykoerezystentnosti. *Child's Health*. 12 (8): 116–118. [Кривопустов СП. (2017). Сучасний досвід антибіотикотерапії інфекцій органів дихання у дітей: у фокусі уваги проблема антибіотикорезистентності. *Здоров'я дитини*. 12 (8): 116–118].
8. MedExpert. (2018). Resolution First International Congress Antibiotic resistance STOP! (Kyiv, November 15–16, 2018). *Perinatologiya i Pediatriya*. 4: 12–13. [МедЕксперт. (2018). Резолюція I Міжнародного конгресу «Раціональне використання антибіотиків. Antibiotic resistance STOP» (Київ, 2018). *Перинатологія і педіатрія*. 4: 12–13].
9. Tsybalyista OL. (2014). The microbic analysis of the bronchial tree and antibioticoresistance under complicated pneumonia among children. *Perinatologiya i Pediatriya*. 2: 54–57. [Цимбаліста ОЛ. (2014). Аналіз мікробного пейзажу бронхіального дерева і антибіотикорезистентності при ускладненій пневмонії у дітей. *Перинатологія і педіатрія*. 2: 54–57].
10. Tsybalyista OL. (2017). Problem of antibiotic resistance of microorganisms (lecture). *Modern pediatrics*. 2: 52–56. [Цимбаліста ОЛ. (2017). Проблема резистентності мікроорганізмів до антибіотиків. *Сучасна педіатрія*. 2: 52–56]. doi: 10.15574/SP.2017.82.52.
11. Tsybalyista OL. (2021). *Dytiacha pulmonologiya: navchalnyi posibnyk*. Kyiv: Medytsyna: 624. [Цимбаліста ОЛ. (2021). Дитяча пульмонологія: навчальний посібник. За ред. Київ: Медицина: 624].
12. Vyhovska OV, Grechuha YeO, Tkachuk OI. (2017). Antibiotic susceptibility and antibiotic resistance according to the data of Kyiv Municipal Children's Clinical Infectious Diseases Hospital from 2012 to 2016. *Actual Infectology*. 5: 39–44. [Виговська ОВ, Гречуха ЄО, Ткачук ОІ. (2017). Антибіотикочутливість та антибіотикорезистентність за даними Київської міської клінічної інфекційної лікарні за період з 2012 по 2016 рік. *Актуальна інфектологія*. 5: 39–44]. doi: 10.22141/2312-413x.5.5.2017.121632.
13. Yovenko IA, Balaka IV. (2017). Programma «Antimicrobial Stewardship» — strategiya antibakterialnogo kontrolya v OIT v Epokhu antibiotikorezistentnosti. *Acute and emergency conditions in medical practice*. 5–6: 5–14. [Йовенко ІА, Балака ІВ. (2017). Програма «Antimicrobial Stewardship» — стратегія антибактеріального контролю в ОІТ в Епоху антибіотикорезистентності. *Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря*. 5–6: 5–14].
14. Zabolotnyi DI, Sambur MB, Voroshylova NM, Verevka SV. (2019). Extracellular components of biofilms in the formation of antibiotic resistance and chronicity of the inflammatory process. *State of the problem. Otorhinolaryngology*. 2–3: 72–84. [Заболотный ДИ, Самбур МБ, Ворошилова НВ, Вережка СВ. (2019). Внеклеточные компоненты биопленок в формировании антибиотикорезистентности и хронизации воспалительного процесса. *Состояние проблемы. Оториноларингология*. 2–3: 72–84].

## Відомості про авторів:

**Цимбаліста Ольга Леоніівна** — д.мед.н., проф. кафедри дитячих хвороб ПО ННІ ПО Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0003-3038-7050>.

**Борис Інна Олегівна** — зав. бактеріологічної лабораторії КНП «Івано-Франківська ОДКЛ ІФОР». Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132.

**Ласяк Христина Олександрівна** — лікар-інтерн кафедри дитячих хвороб ПО за спеціальністю «Педіатрія» Івано-Франківського НМУ.

Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

Стаття надійшла до редакції 22.06.2022 р., прийнята до друку 20.09.2022 р.

УДК 614.1:313.1-053.37,,477”

**Ю.Г. Антипкін, Р.В. Марушко, О.О. Дудіна, Н.Ю. Бондаренко**

## Сучасні особливості захворюваності дітей першого року життя: регіональні аспекти

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 5(125): 50-59. doi 10.15574/SP.2022.125.50

**For citation:** Antypkin YuG, Marushko RV, Dudina OO, Bondarenko NY. (2022). Modern features of the injury of children of the first year of life: regional aspects. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(125): 50-59. doi 10.15574/SP.2022.125.50.

**Мета** — виявити характерні тенденції і регіональні особливості захворюваності дітей першого року життя в Україні у XXI ст.

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз і оцінку динаміки захворюваності дітей першого року життя в Україні та її регіонах за період 2000–2021 рр. за даними державної і галузевої статистики. Застосовано методи системного підходу, епідеміологічного аналізу графічного зображення. Статистичну обробку матеріалів дослідження проведено з використанням методів біометричного аналізу.

**Результати.** Зменшення чисельності новонароджених, що народилася в закладах МОЗ України, у 2000–2021 рр. супроводжувалося дестабілізацією здорового старту життя за показниками високої частоти народження маловагових і недоношених новонароджених за ті самі роки при стабільному перевищенні числа маловагових над недоношеними новонародженими. Негативний тренд маловагових і недоношених новонароджених утримувався в переважній більшості регіонів, за винятком Миколаївської та Одеської областей, при більш високому темпі приросту в Київській, Закарпатській та Кіровоградській областях. При позитивному тренді частоти народжених хворими і захворілих новонароджених у 2021 р. все ще кожне п'яте немовля в період новонародженості мало відхилення в стані здоров'я. Лідерами щодо частоти народжених хворими і захворілих новонароджених у 2021 р. були м. Київ, Полтавська та Київська області. Лише в Тернопільській, Черкаській, Миколаївській та Закарпатській областях цей показник становив менше 145%. Оцінка динаміки загальної захворюваності дітей першого року життя засвідчила стале її зниження в усіх регіонах. Надвисокими залишалися показники захворюваності немовлят у Запорізькій, Рівненській, Івано-Франківській, Хмельницькій і Одеській областях при відносно низьких показниках у Тернопільській, Луганській та Миколаївській областях. Позитивний тренд захворюваності дітей першого року життя зумовлений її зниженням при переважній більшості класів хвороб, за винятком хвороб нервової системи, хвороб кістково-м'язової системи та сполучної тканини. У 2021 р. традиційно провідну позицію в рівні і структурі захворюваності дітей першого року життя посідали хвороби органів дихання, окремі стани, що виникли в перинатальному періоді, та хвороби шкіри і підшкірної клітковини.

**Висновки.** Позитивний тренд захворюваності малюків, як мірила доступності медичної допомоги дітям і водночас дієвого показника діагностичної спроможності системи охорони здоров'я, на тлі дестабілізації здорового старту життя, як чинника неблагополуччя репродуктивного здоров'я жінок, може бути зумовлений підвищенням ефективності медичної допомоги новонародженим і дітям першого року життя. Отримані результати дослідження можуть бути основою для розроблення і прийняття додаткових управлінських рішень щодо забезпечення базових гарантій життєдіяльності та розвитку дітей раннього віку.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** новонароджені, діти першого року життя, вагові категорії, здоровий старт, захворюваність.

### Modern features of the injury of children of the first year of life: regional aspects

**Yu.G. Antypkin, R.V. Marushko, O.O. Dudina, N.Y. Bondarenko**

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

**Purpose** — to identify characteristic trends and regional features of the incidence of children in the first year of life in Ukraine in the XXI century.

**Materials and methods.** It was carried out a retrospective analysis and assessment of the dynamics of the incidence of children in the first year of life in Ukraine and its regions for the period 2000–2021 according to state and industry statistics. There were applied methods of system approach, epidemiological analysis of graphic image. Statistical processing of the research materials was carried out using biometric analysis methods.

**Results.** Decrease in the number of newborns born in the institutions of the Ministry of Health of Ukraine in the period 2000–2021 was accompanied by destabilization of a healthy start of life in terms of high birth rates of low weight and premature infants for the same years with a stable excess of the number of low weight over premature infants. The negative trend of underweight and premature infants persists in the vast majority of regions, with the exception of Mykolayiv and Odesa oblasts, with a higher growth rate in Kyiv, Zakarpattia oblast and Kirovohrad oblast. With a positive trend in the frequency of births of sick and sick newborns still every fifth baby in the newborn period has a deviation in health. Kyiv, Poltava and Kyiv oblasts remain the leaders in the frequency of births of sick and sick newborns in 2021. Only in Ternopil, Cherkasy, Mykolaiv and Zakarpattia oblasts this indicator is less than 145%. Assessment of the dynamics of the overall morbidity of children in the first year of life showed a steady decrease in all regions. Infant morbidity rates remain extremely high in Zaporizhia, Rivne, Ivano-Frankivsk, Khmelnytsky and Odesa oblasts with relatively low rates in Ternopil, Luhansk and Mykolaiv oblasts. The positive trend in the incidence of children in the first year of life is due to its decrease in the vast majority of classes of diseases, except for diseases of the nervous system and diseases of the musculo-skeletal system and connective tissue. In 2021, traditionally, the leading position in the level and structure of morbidity of children in the first year of life was occupied by respiratory diseases, some conditions that occurred in the perinatal period, and skin diseases and subcutaneous tissue.

**Conclusions.** The positive trend in the incidence of infants as a measure of access to medical care for children and at the same time an effective indicator of the diagnostic capacity of the health care system against the background of destabilizing a healthy start of life as a factor in women's reproductive health may be due to the results of the study can be the basis for the development and adoption of additional management decisions to provide basic guarantees of life and development of young children.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** newborns, children of the first year of life, weight categories, healthy start, morbidity.

**З**а даними Індексу людського капіталу 2020, Україна має середній рівень загального індексу людського розвитку, маючи тягар багатьох соціально-економічних та демографічних проблем і один із найгірших в Європі показників життєдіяльності [1,4]. Життєздатність і здоров'я не лише теперішнього, але й майбутнього визначає стан здоров'я матерів і дітей. Якість здоров'я дитини, безумовно, впливає на тривалість та повноцінність подальшого її життя, інтелект, фізичний розвиток та працездатність, що в сукупності має неабияке значення для гармонічного розвитку усього соціуму, зокрема обороноздатності країни, що є вкрай важливим у нинішніх умовах агресивної війни Росії проти України. Невипадково пріоритет здоров'ю і добробуту жінок та дітей сфокусовано в документі «Цілі сталого розвитку ООН» (2016–2030), у якому із 17 цілей центральне місце посідає ціль № 3 «Забезпечення здорового способу життя та сприяння благополуччю для всіх у будь-якому віці», а Конвенцією ООН про права дитини визнано право дитини на користування найбільш досконалими послугами системи охорони здоров'я та засобами лікування хвороб і відновлення здоров'я [11–13].

Визначальними у формуванні здоров'я дитини є здоровий старт та перший рік життя. На баченні майбутнього, в якому кожне народження дитини стане святом і де для всіх немовлят буде забезпечено виживання, подальший розвиток і повна реалізація їхнього потенціалу, заснована Концепція плану дій «Кожен новонароджений» Глобальної стратегії здоров'я жінок, дітей та підлітків [10,14]. Доказова уніфікована система заходів щодо формування, збереження і зміцнення здоров'я дітей віком до 3 років із визначенням термінів та обсягів проведення обов'язкових профілактичних медичних оглядів, основних принципів догляду для розвитку, раціонального вигодовування та харчування, оцінки фізичного та психомоторного розвитку, цільового консультування батьків регламентована наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 20.03.2008 № 149 «Про затвердження Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років» [8].

**Мета** дослідження – виявити характерні тенденції та регіональні особливості захворюваності дітей першого року життя України у XXI ст.

## Матеріали та методи досліджень

Проведено ретроспективний аналіз і оцінку динаміки захворюваності дітей першого року життя в Україні та її регіонах за період 2000–2021 рр. за даними державної і галузевої статистики. Застосовано методи системного підходу, епідеміологічного аналізу, графічного зображення. Статистичну обробку матеріалів дослідження проведено з використанням методів біометричного аналізу.

## Результати дослідження та їх обговорення

Тривожною тенденцією XXI ст. є зменшення чисельності новонароджених в Україні з 387890 у 2000 р. до 260502 у 2021 р., що супроводжувалося негативним трендом об'єктивного критерію здорового старту потомства – збільшенням частоти маловагових і недоношених дітей, для яких характерні морфологічні, фізіологічні та метаболічні особливості, порушення неврологічного, соматичного та імунного статусу, підвищений ризик неонатальної захворюваності та смертності (рис. 1). Найбільший ризик перинатальної захворюваності, смертності та віддалених несприятливих наслідків мають новонароджені з дуже малою, менше 1500 г, масою тіла при народженні.

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), новонароджена дитина з малою масою тіла – це дитина, яка народилася з масою менше 2500 г незалежно від терміну гестації. Мала маса тіла дітей при народженні пов'язана з низкою короткострокових та довгострокових наслідків і корелює з виживанням новонародженого та здоров'ям протягом усього життя. У цілому аналіз фізичного розвитку 9,06 млн новонароджених, що народилися в закладах охорони здоров'я МОЗ України упродовж 2000–2021 рр., за даними маси тіла при народженні, засвідчив найбільшу частоту новонароджених із масою тіла при народженні 3500 г і більше (39,59%) та з масою тіла 3000–3499 г (39,31% при 15,63% серед новонароджених із масою тіла 2500–2999 г, 3,6% з масою тіла 2000–2499 г, 1,11% з масою тіла 1500–1999 г та 0,72% з масою тіла 500–1499 г).

Динамічний аналіз складу новонароджених за масою тіла при народженні засвідчив суттєве збільшення частоти новонароджених із дуже малою масою тіла при народженні (500–1499 г) з 0,59% у 2000 р. до 0,95%

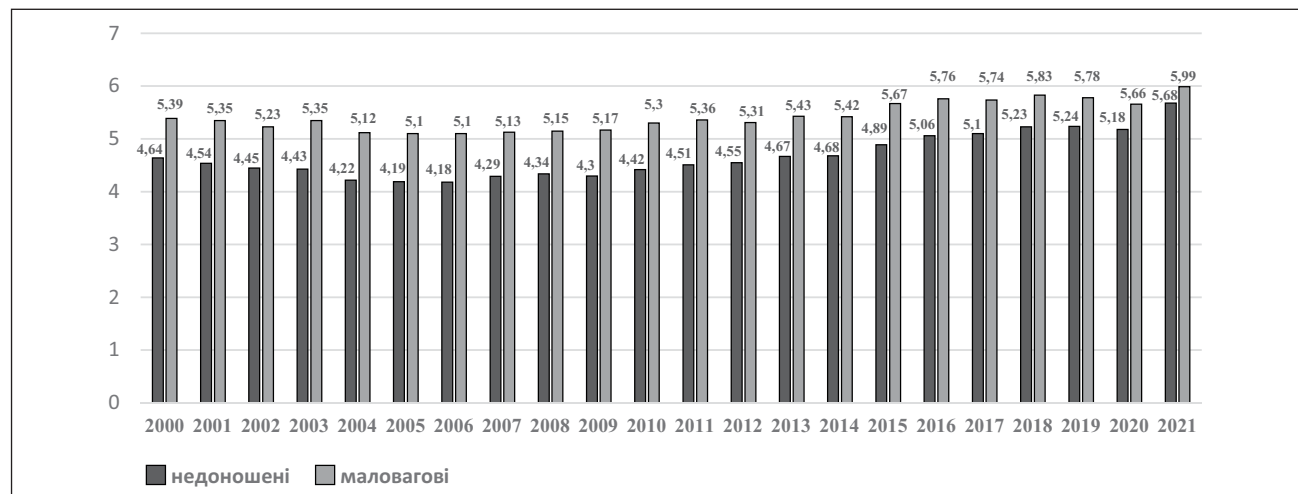


Рис. 1. Частота недоношених і маловагових новонароджених, Україна, 2000–2021 рр., на 100 народжених живими

у 2021 р., ВШ з 95% ДІ 1,6 (1,53–1,71),  $p < 0,0001$ , із тенденцію до збільшення частоти новонароджених із масою тіла при народженні 1500–1999 г — з 1,04% до 1,09%, ВШ з 95% ДІ 1,05 (1,0–1,1),  $p < 0,0001$ ; 2000–2499 г — з 3,76% до 3,95%, ВШ з 95% ДІ 1,02 (0,99–1,05),  $p < 0,0001$ ; та 3500 г і більше — з 37,92% до 38,97%, ВШ з 95% ДІ 1,17 (1,16–1,19),  $p < 0,0001$ , і в цілому маловагових — з 5,39% до 5,99% та недоношених дітей — з 4,64% до 5,68%, ВШ з 95% ДІ 1,12 (1,09–1,15),  $p < 0,0001$ , та ВШ з 95% ДІ 1,24 (1,21–1,27),  $p < 0,0001$ , за ті ж роки. При цьому характерна тенденція до зменшення частоти новонароджених із масою тіла 2500–2999 г з 16,28% до 16,09%, ВШ з 95% ДІ 0,98 (0,97–0,99),  $p < 0,0001$ , та 3000–3499 г з 40,4% до 38,93%, ВШ з 95% ДІ 0,94 (0,93–0,95),  $p < 0,0001$  відповідно. Слід зазначити, що найменший ризик розвитку перинатальної патології характерний для новонароджених із середньою масою тіла при народженні 3000–3499 г. Новонароджені вагової групи 2500–2999 г мають порушення фізичного розвитку не лише за антропометричними, але й за соматичними і функціональними показниками, а новонароджені з відносно великою (3500 г і більше) і великою (4000 г і більше) масою тіла при народженні, порівняно з дітьми, які мають середній фізичний розвиток, у 2–3 рази частіше страждають від внутрішньої маткової гіпоксії, асфіксії і пологового травматизму, мають тяжчий перебіг періоду ранньої адаптації [2,7,15].

Загалом динаміку фізичного розвитку новонароджених за масою тіла при народженні можна вважати негативною, оскільки збільшилася частка новонароджених із підвище-

ним ризиком перинатальної патології з малою (500–2499 г) та відносно великою (3500 г і більше) масою тіла при народженні. Характерно, що зміна структури народжених дітей за масою тіла супроводжувалася стабільним перевищенням числа маловагових дітей над числом недоношених, що відображає неблагополуччя репродуктивного здоров'я жінок і якості життя на рівні популяції.

Висока частота при негативному тренді маловагових новонароджених утримується за рахунок більш високої долі і темпу приросту цієї категорії новонароджених у Київській (8,1%, темп приросту — 50,0%), Закарпатській (7,49% і 34,7%), Кіровоградській (7,19% і 32,4%), Запорізькій (6,6% і 21,8%), Дніпропетровській (6,51% і 22,8%) та Луганській (6,51% і 10,3%) областях. Менше 5% утримується в ХХІ ст. частота маловагових новонароджених лише у Волинській, Рівненській і Сумській областях.

Наразі вже на старті життя кожна п'ята дитина має окремі захворювання. Аналіз стану загальної популяції новонароджених за досліджуваний період засвідчив неоднорідну динаміку — загалом частота новонароджених, що народилися хворими і захворіли, поступово зменшувалася з 280,8‰ у 2000 р. до 149,8‰ у 2014 р. з подальшою тенденцією до збільшення до 196,9‰ у 2021 р. Аналогічною була і динаміка частоти народжених хворими і захворілих доношених новонароджених — зменшення з 246,0‰ у 2000 р. до 120,1‰ у 2012 р. із подальшим зростанням до 158,5‰ у 2021 р. Динаміка частоти народжених хворими і захворілих недоношених новонароджених також мінчалася по-різному і мала хвилеподібний характер —

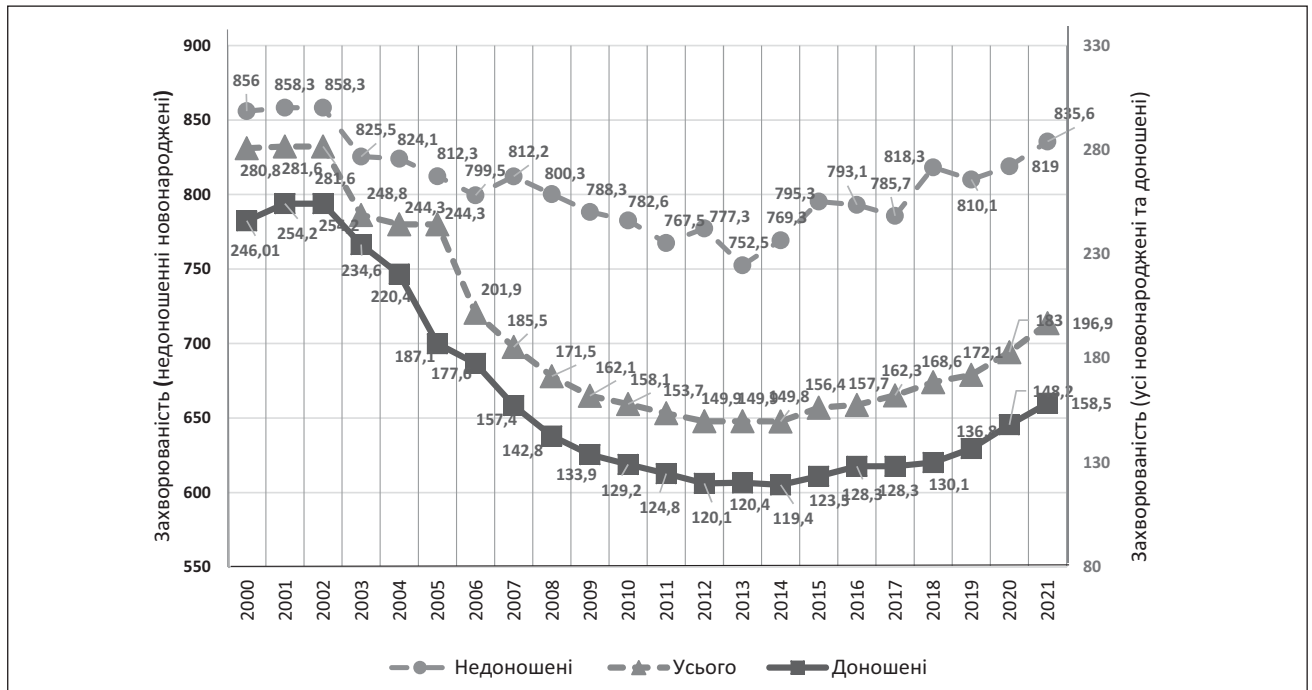


Рис. 2. Динаміка частоти народжених хворими та захворілих новонароджених, Україна, 2000–2021 рр., %

з тенденцією до збільшення з 856,0‰ у 2000 р. до 864,9‰ у 2002 р. із подальшим зменшенням до 799,5‰ у 2006 р., збільшенням до 812,2‰ у 2007 р., тенденцією до зменшення до 752,5‰ у 2013 р. з подальшою тенденцією до збільшення з 769,3‰ у 2014 р. до 835,6‰ у 2021 р. У цілому в ХХІ ст. тренд до зниження частоти хворих новонароджених відмічався як серед загальної популяції новонароджених, ВШ з 95% ДІ 0,67 (0,65–0,67),  $p < 0,0001$ , так і серед доношених, ВШ з 95% ДІ 0,58 (0,57–0,59),  $p < 0,0001$ , та недоношених новонароджених, ВШ з 95% ДІ 0,93 (0,87–0,98),  $p = 0,012$  (рис. 2).

У розрізі регіонів частота народжених хворими і захворілих новонароджених у цілому та доношених новонароджених зростає в переважній більшості областей, за винятком Житомирської і Полтавської областей, де темп приросту становив 9,7% та 1,9% у Житомирській і 17,4% та 1,25% у Полтавській областях відповідно. Частота народжених хворими і захворілих недоношених новонароджених збільшилася в 12 регіонах при більш високих темпах приросту в Донецькій (20,1%), Житомирській (14,8%) та Полтавській (12,3%) областях. Впевненими лідерами щодо частоти народжених хворими і захворілих новонароджених у 2021 р. були м. Київ (276,3‰), Полтавська (259,7‰), Київська (256,9‰), Дніпропетровська (237,1‰), Херсонська (236,3‰) та Житомирська (235,4‰) області. Відносно низькі показники частоти народжених

хворими і захворілих новонароджених при позитивній динаміці утримуються в Тернопільській (124,9‰), Черкаській (140,8‰), Миколаївській (141,7‰) і Закарпатській (143,4‰) областях.

При в цілому загальній позитивній динаміці частоти народжених хворими і захворілих новонароджених захворюваність їх за окремими патологічними станами була неоднозначною і зумовлена переважно зменшенням рівня патології перинатального походження – внутрішньоматкової гіпоксії й асфіксії в пологах (темп убутку – 85,1%), уповільнення росту і недостатності харчування (75,6%), родових травм (43,2%), у тому числі внутрішньочерепних родових травм (91,8%). Слід зазначити, що інтенсивне зниження рівня цих станів перинатального періоду співпало з впровадженням у діяльність закладів акушерсько-гінекологічної і неонатологічної допомоги сучасних перинатальних технологій з доведеною ефективністю. Тенденція до зниження характерна і для захворюваності на уроджені аномалії, деформації та хромосомні порушення (темп убутку – 3,1%) та гемолітичну хворобу, обумовлену ізоімунізацією (2,92%), (табл. 1).

На тлі зниження рівня вищезазначених патологій викликає занепокоєння послідовне зростання рівня тяжких станів, що суттєво впливають на якість подальшого життя і спричиняють інвалідизацію дітей, – зростання сепсису новонароджених у 16,7 раза, розладів

Таблиця 1

**Динаміка захворюваності новонароджених на окремі патологічні стани, Україна, 2000–2021 рр., на 1000 народжених живими**

Окремі стани	2000	2005	2010	2015	2019	2020	2021	Темп приросту / убутку, %
Уроджені аномалії, деформації та хромосомні порушення	30,73	22,93	22,33	24,02	26,26	26,83	29,75	-3,1
Сповільнений ріст і недостатність живлення плода	73,67	54,02	28,55	20,79	20,68	18,32	18,01	-75,6
Родова травма	34,76	24,18	н/д	17,64	19,46	20,78	19,72	-43,2
у тому числі внутрішньочерепна родова травма	0,86	0,16	0,06	0,03	0,01	0,05	0,07	-91,8
Внутрішньоматкова гіпоксія і асфіксія в родах	111,67	72,38	26,56	18,61	13,85	13,6	16,44	-85,1
Розлади дихальної системи, що виникають у перинатальному періоді	н/д	н/д	н/д	21,91	27,54	35,21	46,79	113,3
у тому числі синдром респіраторного розладу та інші респіраторні стани	16,45	13,88	10,92	12,09	14,97	19,31	23,8	44,8
Уроджені пневмонії	3,18	3,95	4,39	4,38	5,46	5,82	6,88	116,3
Інфекції, специфічні для перинатального періоду	8,63	4,44	5	6,64	10,5	12,2	14,7	70,33
Сепсис новонароджених	0,09	0,08	0,18	0,37	0,74	1,21	1,5	1566,7
Внутрішньошлункові і субарахноїдальні крововиливи	2,23	1,95	1,53	1,97	1,91	2,21	3,59	60,9
Гемолітична хвороба, обумовлена ізоімунізацією	11,29	8,24	6,83	7,76	8,2	9,85	10,96	-2,92
Неонатальна жовтяниця, обумовлена надмірним гемолізом, іншими причинами	н/д	н/д	н/д	31,11	43,65	49,72	58,99	89,62
Гематологічні порушення	3,64	1,68	1,17	1,19	1,64	2,26	4,15	12,28
Інші порушення церебрального статусу новонародженого	н/д	н/д	18,58	23,05	28,23	33,86	43,66	134,98

Примітки: \* — 2021/2015, %; \*\* — 2021/2010, %.

дихальної системи, що виникають у перинатальному періоді, темп приросту — 113,3%, у тому числі синдрому респіраторного розладу та інших респіраторних станів — 44,8%, інфекцій, специфічних для перинатального періоду, — 70,33%, уроджених пневмоній — 116,3%, внутрішньошлункових і субарахноїдальних крововиливів — 60,9%, а за період із 2010 р. інших порушень церебрального статусу новонародженого — 138,94%, з 2015 р. неонатальної жовтяниці — 89,62%.

У 2021 р. перші рангові місця в частоті народжених хворими і захворілих новонароджених визначають неонатальну жовтяницю, яка обумовлена надмірним гемолізом, іншими причинами — 58,99%, розлади дихальної системи, що виникають у перинатальному періоді, — 46,79%, інші порушення церебрального статусу новонародженого — 43,66%, уроджені аномалії, деформації та хромосомні порушення — 29,75%, родові травми — 19,7%. Усе ще високий рівень порушення здоров'я новонароджених у 2000–2021 рр., безумовно, негативним чином може позначатися на стані здоров'я дітей першого року життя.

Після народження частота хворих дітей збільшується. Найважливішим етапом розвитку дитини, який характеризується особливо високими темпами фізичного, нерво-психічного розвитку, функціонального дозрівання органів і систем є перший рік життя [10]. Серед співвідносної дії факторів, що впливають на стан захворюваності дітей першого року життя, важливе значення має грудне вигодовування. Доведено, що грудне вигодовування і особливо виключно грудне вигодовування є важливою умовою, що забезпечує адекватне дозрівання різних органів і тканин, оптимальні параметри фізичного, психомоторного, інтелектуального розвитку, стійкість немовлят до несприятливих факторів за рахунок розвитку імунної системи і формування активного та пасивного імунітету [3]. За даними ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України», частка дітей, які закінчили грудне вигодовування у 3 місяці, зменшилася з 50,1% у 2000 р. до 29,24% у 2021 р., ВШ з 95% ДІ 0,41 (0,41–0,42),  $p < 0,0001$ , а частка дітей, які закінчили грудне вигодовування в 6 місяців, — з 61,9% до 56,1% відповідно, ВШ



з 95% ДІ 0,78 (0,77–0,79),  $p < 0,0001$ . На жаль, система державної статистики не включає рекомендованих ВООЗ даних щодо частоти виключно грудного вигодовування при виписці немовлят із пологового стаціонару, у віці 6 місяців та охоплення грудним вигодовуванням дітей, які досягли 1 року життя; а такі дані необхідні для розроблення стратегії охорони здоров'я дітей. У 2021 р., за даними моніторингу діяльності сертифікованих на статус «Лікарня, доброзичлива до дитини» закладів охорони здоров'я, упродовж останніх років у цих закладах на достатньому рівні зберігається охоплення виключно грудним вигодовуванням новонароджених (93,8%–93,7%).

Більш активно проводиться робота щодо забезпечення грудного вигодовування немовлят, де кожний 7-й малюк закінчив грудне вигодовування у тримісячному віці у м. Києві, кожний 4–5-й – у Сумській, Волинській, Дніпропетровській, Закарпатській і Миколаївській областях, а майже кожний 2-й малюк у шестимісячному віці – у Дніпропетровській, Житомирській, Закарпатській, Луганській і Одеській областях. Потребує посилення робота з пропаганди і забезпечення грудного вигодовування немовлят перших трьох місяців життя в Закарпатській, Луганській і Одеській областях, у яких майже кожний 2-й малюк закінчує грудне вигодовування в тримісячному віці, та в Сумській, Черкась-

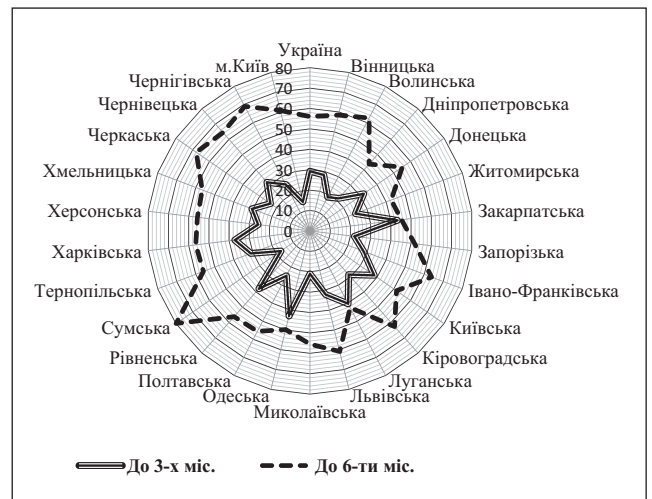


Рис. 3. Характеристика грудного вигодовування немовлят, які закінчили грудне вигодовування, у різних областях України, 2021 р. (%)

кій і Чернігівській областях, у яких близько 67–80% малюків у шестимісячному віці закінчують грудне вигодовування (рис. 3).

Реально вплинути на обсяги охоплення дітей грудним вигодовуванням та його тривалість можна шляхом більш повного впровадження сумісного перебування матері та дитини, раннього прикладання новонародженого до грудей матері та виключно грудного вигодовування. Суттєвий вплив на рівень захворюваності дітей першого року життя має і переорієнтація медичної допомоги дітям на медико-організаційні технології з доведеною ефективністю. Запровадження упродовж останніх років сучасних медико-організацій-

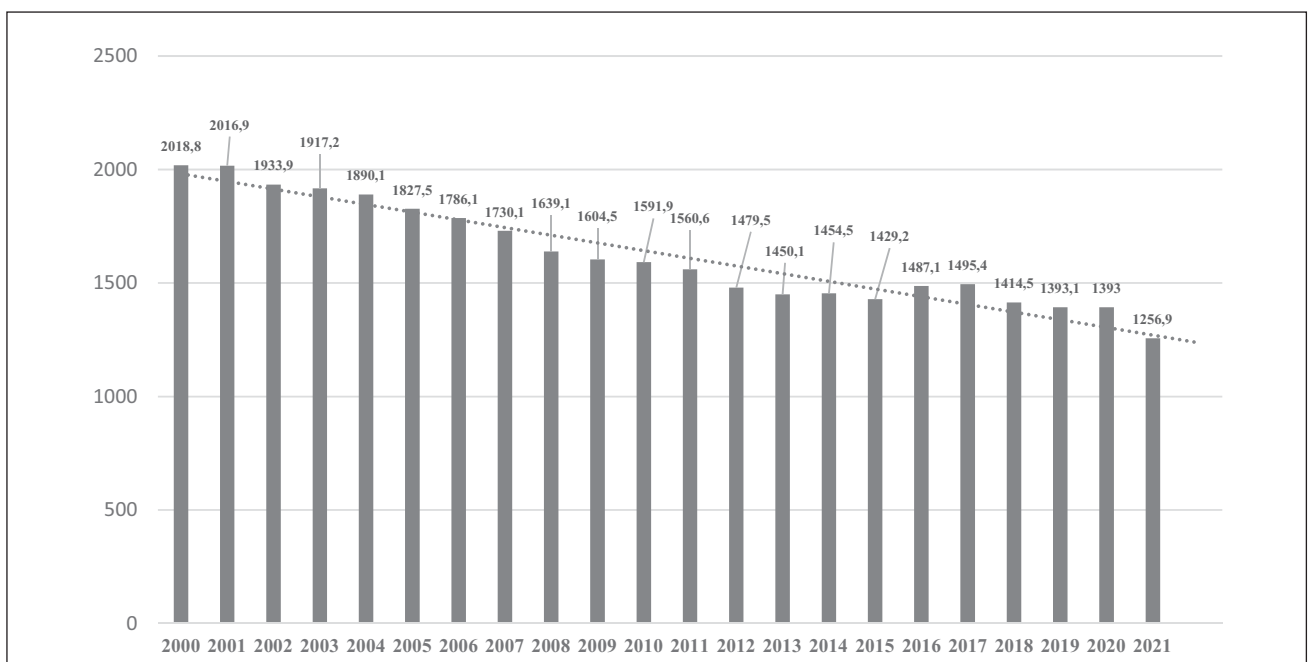


Рис. 4. Динаміка захворюваності дітей першого року життя, Україна, 2000–2021 рр., на 1000 дітей відповідного віку

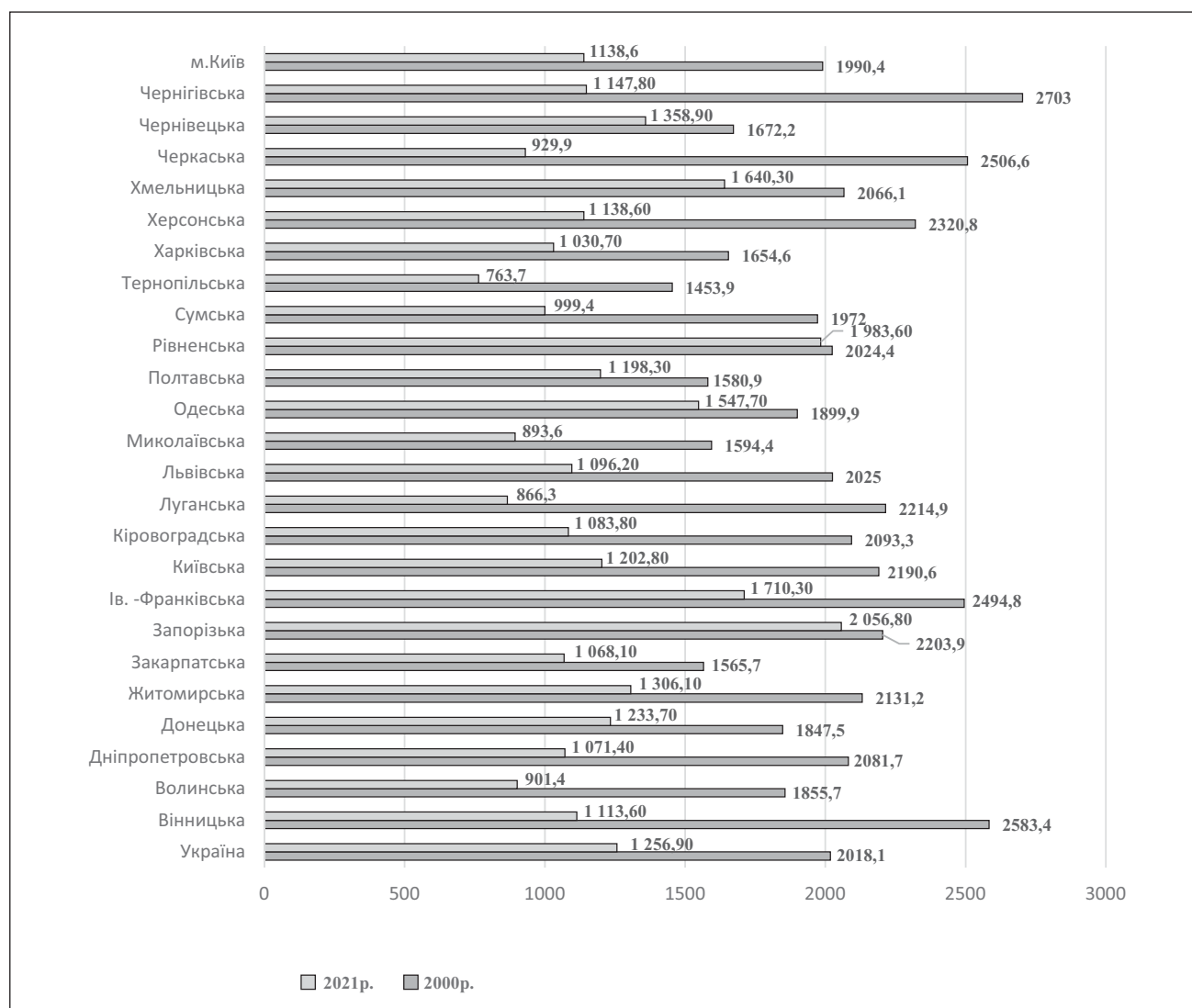


Рис. 5. Характеристика захворюваності дітей першого року життя на різних територіях України, 2000, 2021 рр., %

них технологій, атестації та функціонування «Клінік, дружніх до дитини», розширення можливостей надання медичної допомоги дітям сільської місцевості, наближення до них спеціалізованої медичної допомоги сприяло зниженню рівня захворюваності дітей першого року життя.

У цілому рівень захворюваності дітей першого року життя у XXI ст. зменшився з 2018,8 на 1000 дітей першого року у 2000 р. до 1256,9 у 2021 р., темп убутку – 37,7% (рис. 4).

При загальному тренді зниження динаміка загальної захворюваності дітей першого року життя мала нелінійний характер – зниження з 2018,8‰ у 2000 р. до 1450,7‰ у 2013 р. (темп убутку – 28,1%) із подальшим зростанням до 1495,4‰ у 2017 р. (темп приросту – 3,1%) і скороченням до 1256,9‰ у 2021 р. (темп убутку – 15,5%). Зниження захворюваності цього контингенту дітей відбулося в усіх регіонах

при більш значному, у 2 рази і більше її зниженні в Луганській (темп убутку – 60,9%), Черкаській (62,9%), Чернігівській (57,5%), Волинській (56,9%), Вінницькій (51,4%) і Херсонській (50,9%) областях. У розрізі регіонів упродовж 2000–2021 рр. високий, при позитивній динаміці, рівень захворюваності дітей першого року життя утримувався в Житомирській, Запорізькій, Івано-Франківській, Рівненській та Хмельницькій областях, а значно нижчий за середній – у Волинській, Миколаївській, Сумській та Тернопільській областях. У 2021 р. перші рангові місця за рівнем захворюваності цієї категорії дітей посідали Запорізька (2056,8‰), Рівненська (1983,6‰), Івано-Франківська (1710,3‰), Хмельницька (1640,3‰) та Одеська (1547,7‰) області (рис. 5).

Позитивний тренд захворюваності цього контингенту дітей у XXI ст. відбувся за раху-

Таблиця 2

**Динаміка захворюваності дітей першого року життя за основними класами хвороб, Україна, %**

Клас хвороб	2000 р.	2005 р.	2010 р.	2015 р.	2021 р.	Темп приросту, 2000-2021 рр., %
Усі захворювання	2018,8	1827,8	1591,9	1429,2	1256,9	-37,7
Деякі інфекційні та паразитарні хвороби	56,1	45,7	35,04	33,6	25,99	-53,7
Новоутворення	*	*	12,4	12,1	9,37	-24,4
Хвороби ендокринної системи, розлади харчування та порушення обміну речовин	*	*	54,8	37,9	20,95	-61,8
Хвороби крові й кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму	136,3	123,2	85,21	69,3	52,5	-61,5
Хвороби нервової системи	45,0	89,4	72,87	62,2	54,1	20,2
Хвороби ока та його придаткового апарату	45,2	56,8	53,32	51,8	41,1	-9,1
Хвороби вуха та соскоподібного відростка	41,0	38,8	28,89	26,2	26,6	-35,1
Хвороби органів дихання	980,9	901,1	872,92	793,1	715,8	-27,0
Хвороби органів травлення	67,8	66,9	58,73	54,44	56,0	-17,4
Хвороби шкіри та підшкірної клітковини	*	*	71,2	66,6	59,6	-16,3
Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини	*	*	6,1	8,8	11,9	95,1
Хвороби сечостатевої системи	18,4	21,4	18,5	16,1	13,5	-26,6
Окремі стани, що виникають у перинатальному періоді	343,8	246,8	157,43	133,1	114,2	-66,8
Вроджені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії	57,1	49,3	44,95	44,98	40,2	-
Травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх причин	9,6	7,9	6,5	5,5	3,5	-63,5

Примітки: \* — дані не передбачені звітними формами, \*\* — темп приросту / убутку 2005–2021 рр., %.

нок значущого зниження її від переважної більшості класів хвороб. Найвищі темпи зниження, у 2 рази і більше, відмічались при окремих станах, що виникають у перинатальному періоді (темп убутку — 66,8%), травмах, отруєннях та деяких інших наслідках дії зовнішніх причин (63,5%), хворобах ендокринної системи, розладах харчування та порушеннях обміну речовин (61,8%), хворобах крові й кровотворних органів (61,5%), деяких інфекційних та паразитар-

них хворобах (57,3%). Повільніше знижувався рівень захворюваності малюків на хвороби вуха та соскоподібного відростка (темп убутку — 35,1%), хвороби органів дихання (27,0%), новоутворення (24,4%), хвороби сечостатевої системи (26,6%). Збільшилася за цей період лише захворюваність малюків на хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини, а також на хвороби нервової системи — темп приросту 95,1% і 20,2% відповідно (табл. 2).

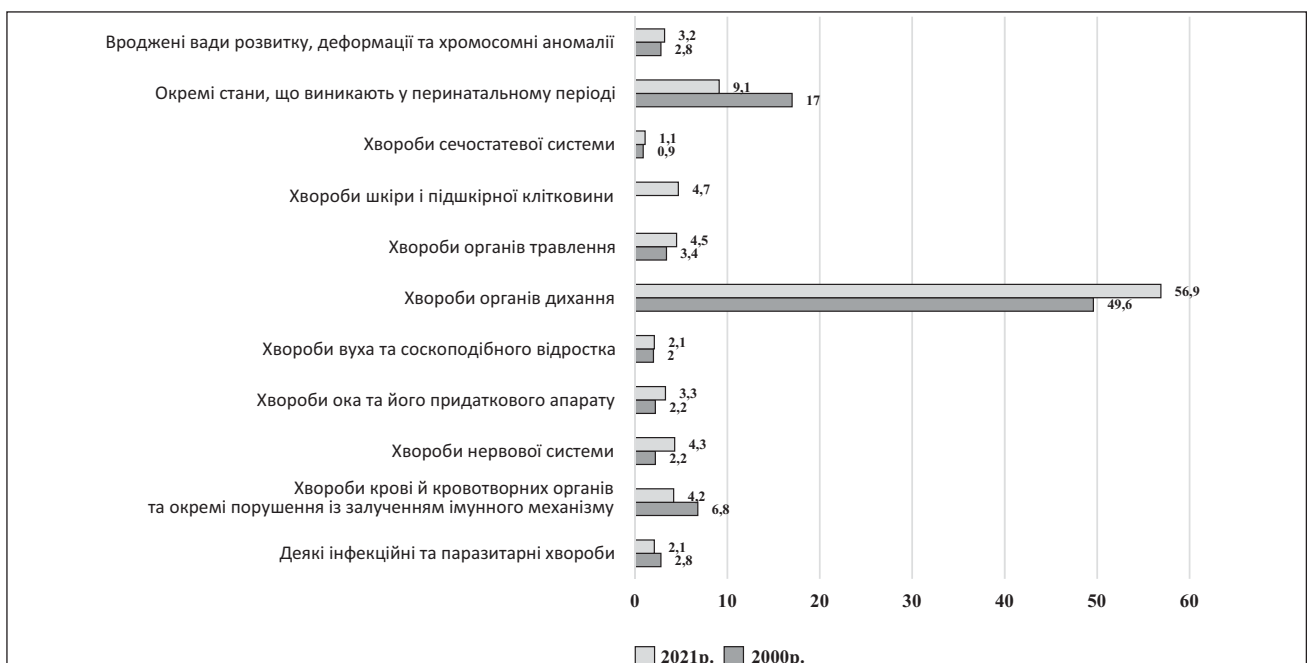


Рис. 6. Структура захворюваності дітей першого року життя, Україна, 2000, 2021 рр., %

Упродовж усіх років спостереження найчисленнішими групами хвороб дітей першого року життя стабільно залишалися хвороби органів дихання, які в структурі захворюваності посідали перше місце (49,6% — у 2000 р., 56,9% — у 2021 р.), та окремі стани, що виникають у перинатальному періоді (17,0% і 9,1%), які постійно займали друге місце. Наступні рангові місця в структурі захворюваності посідали: у 2000 р. III місце — хвороби крові й кровотворних органів (6,8%), IV — хвороби органів травлення (3,4%), V — вроджені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії (2,8%); а у 2021 р. III місце — хвороби шкіри та підшкірної клітковини (4,7%), IV — хвороби органів травлення (4,5%), V — хвороби нервової системи (4,3%), (рис. 6).

### Висновки

Системний аналіз особливостей захворюваності дітей першого року життя свідчить, що в XXI ст. утримується дестабілізація здорового старту життя за показниками високої частоти народження маловагових (5,39% — у 2000 р., 5,99% — у 2021 р.) і недоношених новонароджених (4,64% і 5,68% відповідно). Проблемними за частотою при негативній динаміці маловагових (понад 7,0%) і недоношених (понад 6,0%) новонароджених залишаються Закарпатська, Київська та Кіровоградська області.

Уже вступаючи в життя, немовлята мають низку захворювань. Наразі при позитивному тренді частоти народжених хворими і захворілих новонароджених (280,8% — у 2000 р., 196,9% — у 2021 р.) кожне п'яте немовля в період новонародженості має відхилення в стані здоров'я. Лідерами щодо частоти народжених хворими і захворілих новонароджених у 2021 р. залишаються м. Київ, Полтавська та Київська (276,3%, 259,7% і 256,9% відповідно) області. Тільки в Тернопільській, Черкаській, Миколаївській та Закарпатській областях цей показник становить менше 145%.

Оцінка динаміки загальної захворюваності дітей першого року життя засвідчила стале зниження в усіх її регіонах при все ще високому рівні (2018,8% — у 2000 р., 1256,9% — у 2021 р., темп убутку — 37,7%). Надвисокими (2056,8–1547,7%) залишаються показники захворюваності немовлят у Запорізькій, Рівненській, Івано-Франківській, Хмельницькій і Одеській областях при низьких (763,7–893,6%) у Тернопільській, Луганській та Миколаївській областях. Позитивний тренд захворюваності дітей першого року життя зумовлений її зниженням при переважній більшості класів хвороб, за винятком хвороб нервової системи та хвороб кістково-м'язової системи та сполучної тканини (темп приросту — 20,2% і 95,1%).

Традиційно лідируючу позицію в рівні і структурі захворюваності дітей першого року життя у 2021 р. посідають хвороби органів дихання (715,8% і 56,9%), окремі стани, що виникають у перинатальному періоді (114,2% і 9,1%), а також хвороби шкіри і підшкірної клітковини (59,6% і 4,7%).

У цілому позитивні тенденції протягом досліджуваного періоду захворюваності новонароджених і дітей першого року життя можна пов'язати з впровадженням у суверенній Україні медико-організаційних технологій з доведеною ефективністю, зокрема, регіоналізацією перинатальної допомоги та виключно грудного вигодовування.

**Фінансування.** Роботу виконано в межах ініціативної НДР «Визначити головні критерії оцінки діяльності служби охорони здоров'я матері і дитини в умовах трансформації сфери охорони здоров'я» (№0120U100236) за рахунок власних коштів дослідників, а також за підтримки наукової діяльності здобувачів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Antipkin YuG, Volosovets OP, Maidannik VG, Berezenko VS et al. (2018). Status of child population health — the future of the country (part 1). Health of Child. 13 (1): 1–11. [Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ, Березенко ВС та інші. (2018). Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країни (частина 1). Здоров'я дитини. 13 (1): 1–11]. doi: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059.
2. Chiavaroli V, Derraik JG, Hofman PL, Cutfield WS. (2016). Born large for gestational age: bigger is not always better. J Pediatr. 170: 307–311. doi: org/10.1016/j.jpeds.2015.11.043.

3. Fedortsiv OE, Mudryk UM, Vorontsova TO. (2015). The connection of illness of the first-year children with the duration of the natural bringing. *Actual Problems of pediatrics, Obstetrics and Genecology*. 1: 32–34. [Федорців ОЕ, Мудрик УМ, Воронцова ТО. (2015). Вплив поширеності та тривалості грудного вигодовування на захворюваність дітей першого року життя. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 1: 32–34]. doi: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2014.1.6593>.
4. Knyazevych VM. (2008). Development of the national health care system: status, prospects and ways of development. *Eastern Europe Journal of Public Health*. 3 (3): 23–37. [Князевич ВМ. (2008) Розвиток національної системи охорони здоров'я: стан, перспективи та шляхи розбудови. *Східноєвропейській журнал громадського здоров'я*. 3 (3): 23–37].
5. Levchuk—Vorontsova TO. (2021). Optimization of prevention and prediction of the development of physical and psychomotor disorders in children of young age born with low body weight. Abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in medicine. Zaporozhye: 19. [Левчук—Воронцова ТО. (2021). Оптимізація профілактики та прогнозування розвитку фізичних та психомоторних порушень у дітей раннього віку, народжених з малою масою тіла. 14.0110. Педіатрія. Автор. дисс. ... канд. мед наук. Запоріжжя: 21]. URL: <https://zsmu.edu.ua/upload/updisert/d1760002/16201953751.pdf>.
6. Liu Q, Yang H, Sun X, Li G. (2019). Risk factors and complications of small for gestational age Pak. *J. Med. Sci*. 35 (5): 1199–1203. doi: 10.12669/ pjms.35.5.253.
7. Marushko RV, Dudina OO, Marushko TL. (2020). Analysis of the health status of children of the first year of life (2020). *Modern Pediatrics. Ukraine*. 5 (109): 24–32. [Марушко РВ, Дудина ЕА, Марушко ТЛ. (2020). Аналіз стану здоров'я дітей першого року життя. *Сучасна педіатрія. Україна*. 5 (109): 24–32]. doi: 10.15574/SP.2020.109.24.
8. Ministry of Health of Ukraine. (2008). Order of Ministry of Health of Ukraine. On approval of the Clinical Protocol of medical care for a healthy child under 3 years of age dated on 20.03.2008 No.149. [МОЗ України. (2008). Наказ МОЗ України “Про затвердження Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років” від 20.03.2008 №149]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0149282-08?lang=uk#Text>.
9. Rejali M, Mansourian M, Babaei Z, Eshrati B. (2017). Prediction of Low Birth Weight Delivery by Maternal Status and Its Validation: Decision Curve Analysis. *Int J Prev Med*. 8: 53. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM\_146\_16.
10. Slabkiy GO, GaboretsYuYu, Dudina EA. (2018). Characteristics of infants' morbidity in the first year of life. *Ukraine. Health of the nation*. 3: 84–87. [Слабкий ГО, Габорець ЮЮ, Дудіна ОО. (2018). Характеристика захворюваності дітей першого року життя. *Україна. Здоров'я нації*. 3: 84–87]. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn\\_2018\\_3\\_16](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn_2018_3_16).
11. The International Bank for Reconstruction and Development/ The World Bank. (2021). The Human Capital Index 2020 Update. *Human Capital in the Time of COVID-19. USA*. URL: [https://knowledge4policy.ec.europa.eu/publication/human-capital-index-2020-update-human-capital-time-covid-19-0\\_en](https://knowledge4policy.ec.europa.eu/publication/human-capital-index-2020-update-human-capital-time-covid-19-0_en).
12. United Nations. (2014). Convention on the Rights of the Child, New York, adopted on 20 November 1989, adopted by Verkhovna Rada of Ukraine, 03.04.2003, current edition on 20.11.2014. [Конвенція про права дитини. (2014). Конвенція ратифікована Постановою ВР №789XII від 27.02.91: за станом на 03.04.2003; 20.11.2014]. URL: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995\\_021#Text](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_021#Text).
13. United Nations. (2015). Sustainable development goals 2016–2030 adopted on 70<sup>th</sup> session of the UN General Assembly. URL: <https://ukraine.un.org/uk/sdgs>.
14. WHO. (2015). The Global Strategy For Women's, Children's And Adolescents' Health (2016–2030). *Every Woman Every Child*. URL: <https://globalstrategy.everywomaneverychild.org>.
15. Znamenska TK, Antipkin YG, Aryaev ML, Pasychnikova NV, AbaturovOE, BatmanYuA, BeketovaGV. (2020). *Neonatology: Textbook in 3 volumes. Vol. 1. Lviv: 1244*. [Знаменська ТК, Антипкін ЮГ, Аряєв МЛ, Пасечнікова НВ, Абатуров ОЕ, Батман ЮА, Бекетова ГВ. (2020). *Неонатологія: Підручник в 3-х томах. Т. 1. Львів: 1244*]. URL: [https://medkniga.com.ua/download/Neonatolog%D1%96ja.\\_1\\_tom\\_Fragment.pdf](https://medkniga.com.ua/download/Neonatolog%D1%96ja._1_tom_Fragment.pdf).

#### Відомості про авторів:

**Антипкін Юрій Геннадійович** — проф., академік НАМН України, директор ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 484-18-71. <https://orcid.org/0000-0002-8018-4393>.

**Марушко Ростислав Володимирович** — д.мед.н., зав. науково-організаційним відділенням ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 484-18-71. <https://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

**Дудіна Олена Олександрівна** — к.мед.н., ст.н.с., пров.н.с. науково-організаційного відділення ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044)483-92-59. <https://orcid.org/0000-0001-9828-976X>.

**Бондаренко Наталія Юрївна** — к.мед.н., ст.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; тел. (044) 484-18-71. <https://orcid.org/0000-0001-6858-8814>.  
Стаття надійшла до редакції 03.06.2022 р., прийнята до друку 20.09.2022 р.

**Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак, Н.Г. Костинська**

## Дослідження маси тіла, зросту та обводу талії в дітей м. Києва на сучасному етапі

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 5(125): 60-68. doi 10.15574/SP.2022.125.60

**For citation:** Marushko YuV, Hyshchak TV, Kostynska NG. (2022). Research of body weight, height and waist circumference in children of Kyiv at the present stage. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(125): 60-68. doi 10.15574/SP.2022.125.60.

Протягом останніх десятиріч реєструється невпинне зростання поширеності ожиріння в дітей у світі. Невисокий рівень поширеності ожиріння в дітей в Україні свідчить на користь гіподіагностики цього захворювання лікарями. Крім загальноприйнятих показників (маса тіла, індекс маси тіла — ІМТ), для діагностування ожиріння та прогнозування ускладнень перспективним є застосування даних обводу талії та співвідношення обводу талії до зросту.

**Мета** — вивчити та оцінити показники маси тіла, зросту, ІМТ, обводу талії та співвідношення обводу талії до зросту в дітей м. Києва на сучасному етапі.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз результатів обстеження 784 дітей віком від 3 до 18 років. Зріст, масе тіла, ІМТ та обвід талії оцінено за допомогою загальноприйнятих центильних таблиць. Для оцінки співвідношення обводу талії до зросту граничним значенням прийнято 0,5. Статистичну обробку даних виконано за допомогою програм «MedStat v 5.2» та «EZR v1.35».

**Результати та висновки.** Показники зросту в 56,5% обстежених дітей міста Києва були в межах від 15 до 85 перцентилів, у 27,3% спостерігалися надмірні показники зросту, у 12,8% показники зросту перевищували 97 перцентиль. Виражена низькорослість спостерігалася тільки в 0,5% обстежених. Маса тіла більше 97 перцентилів майже в 2 рази частіше зустрічалась у хлопчиків, ніж у дівчаток ( $p < 0,05$ ). Показники ІМТ у 66,9% дітей були в межах норми. Надмірна маса тіла спостерігалась у 13,0% дітей, ожиріння мали 10,1% обстежених. Ожиріння в хлопчиків спостерігалось частіше, ніж у дівчаток ( $p = 0,02$ ). За результатами оцінки обводу талії у 21,4% з усіх досліджуваних виявлялися результати більше 90 перцентилів. Збільшені показники обводу талії майже в 2 рази частіше ( $p < 0,05$ ) спостерігалися серед хлопчиків, ніж серед дівчаток (у 25,4% і 17,3% відповідно). У хлопчиків з ожирінням та надмірною масою тіла цей показник перевищував норму частіше, ніж у дівчаток ( $p < 0,05$ ). Середні показники співвідношення обводу талії до зросту становили  $0,46 \pm 0,19$  серед хлопчиків та  $0,43 \pm 0,07$  серед дівчат. Індивідуальний аналіз показав перевищення порогового значення співвідношення обводу талії до зросту у 22,4% хлопчиків і у 15,2% дівчаток. Серед хлопчиків та дівчаток з ожирінням перевищення порогового значення співвідношення обводу талії до зросту спостерігалось у 58,2% і 58,3% відповідно.

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:** антропометрія, ожиріння, зріст, маса тіла, індекс маси тіла, обвід талії, діти.

### Research of body weight, height and waist circumference in children of Kyiv at the present stage

**Yu.V. Marushko, T.V. Hyshchak, N.G. Kostynska**

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

In recent decades, there has been a steady increase in the prevalence of obesity in children around the world. The low prevalence of obesity in children in Ukraine indicates the underdiagnosis of this disease by doctors. In addition to the generally accepted indicators — body weight, body mass index, for the diagnosis of obesity and prediction of complications is promising to use the data of waist circumference and waist-to-height ratio.

**Purpose** — to study and evaluate the indicators of body weight, height, body mass index, waist circumference and waist-to-height ratio in children in Kyiv at the present stage.

**Materials and methods.** An analysis of the results of the survey of 784 children aged 3 to 18 years. Height, body weight, body mass index and waist circumference were estimated using standard centile tables. To estimate waist-to-height ratio, the limit value was considered to be 0.5. Statistical data processing was performed using MedStat v 5.2 and EZR v1.35.

**Results and conclusions.** The height rates of 56.5% of the surveyed children in Kyiv ranged from 15 to 85 percentiles, 27.3% had excessive height rates and 12.8% exceeded 97 percentiles. Significant short stature was observed in only 0.5% of respondents. Body weight over 97 percentiles was almost twice as common in boys than in girls ( $p < 0.05$ ). BMI in 66.9% of children was within normal limits. Overweight was observed in 13.0% of children, 10.1% of respondents had obesity. Obesity was observed in boys more often than in girls ( $p = 0.02$ ). According to the results of the assessment of the waist circumference in 21.4% of all respondents, the results were found above 90 percentile. Increases in waist circumference were almost twice as common ( $p < 0.05$ ) among boys than among girls (25.4% and 17.3%, respectively). In boys with obesity and overweight, this figure exceeded the norm more often than in girls ( $p < 0.05$ ). The averages waist-to-height ratio was  $0.46 \pm 0.19$  among boys and  $0.43 \pm 0.07$  among girls. Individual analysis showed that the waist-to-height ratio was exceeded in 22.4% of boys and 15.2% of girls. Among boys and girls with obesity, the waist-to-height ratio was exceeded in 58.2% and 58.3%, respectively.

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:** anthropometry, obesity, height, body weight, body mass index, waist circumference, children.

**В**имірювання антропометричних даних пацієнта — це один із найважливіших етапів об'єктивного обстеження. Будь-які відхилення від норми допомагають діагностувати, а також прогнозувати розвиток захворювань. Протягом останнього десятиріччя в усьому світі реєструється невпинне зростання поширеності ожиріння. Так, за останніми даними близько 39 млн дітей віком до 5 років і більше ніж 330 млн дітей віком від 5 до 19 років в усьому світі мають зайву вагу або ожиріння [8,51]. Поширеність надмірної маси тіла (МТ) та ожиріння в різних країнах становить від 7% до 45% [12,13,36,49].

В Україні ожиріння реєструється тільки в 1,3% населення [36]. Однак проведені рядом науковців дослідження вказують на явну гіподіагностику цього захворювання [26,56–58]. Це, своєю чергою, відволікає увагу вчених від цієї проблеми.

Сучасність ставить багато запитань перед науковцями щодо ожиріння, яке погіршує якість життя та призводить до великої кількості різноманітних ускладнень. Ряд авторів вказують на те, що перебіг інших патологічних станів при коморбідності з ожирінням погіршується [9,17,29]. Так, за наявності в одного пацієнта артеріальної гіпертензії та ожиріння суттєво знижується його толерантність до фізичного навантаження, якість життя та ін. [21–23,27,37,54].

Традиційно для діагностики ожиріння використовують індекс маси тіла (ІМТ). Однак із часом з'являються нові індекси, які допомагають краще оцінити антропометричні показники. Перед лікарями стоїть завдання щодо оцінювання та впровадження даних індексів у практику. Це потребує утворення нових нормативів.

У літературі вказують на важливий критерій для оцінки ожиріння — вимірювання обводу талії (ОТ) [30,55]. Так, вимірювання ОТ дає змогу спрогнозувати ризик розвитку інсуліно-резистентності та серцево-судинних ускладнень [3,35,43,45].

Зручним у користуванні є визначення співвідношення ОТ до зросту. Цей показ-

ник корелює з кількістю вісцерального жиру в організмі та допомагає визначитися з природою збільшення МТ — за рахунок жирової чи м'язової тканини [15,19,20]. Також доведена його прогностична роль для визначення ризику розвитку серцево-судинних захворювань [18], цукрового діабету [4,33], захворювань щитоподібної залози.

Вимірювання зросту в дитячому віці має значення для діагностики деяких ендокринних захворювань, пов'язаних із порушенням вироблення гормонів, які впливають на зріст [10].

Останніми роками у світі та Україні науковці реєструють процеси акселерації, порушень фізичного розвитку, що впливає на антропометричні показники дітей [26,42].

Дослідники здебільшого приділяють увагу визначенню МТ в дорослих, що має значення для діагностики метаболічного синдрому. Серед дітей такі дослідження поодинокі [56] і торкаються окремих показників.

**Мета** дослідження — вивчити та оцінити показники МТ, зросту, ІМТ, ОТ та співвідношення талії до зросту в дітей м Києва на сучасному етапі.

### Матеріали та методи дослідження

На першому етапі в дослідженні взяли участь 855 дітей віком від 3 до 18 років, які звернулися до сімейного лікаря для профілактичного огляду (2020–2021 рр.). Усі діти проживали в Святошинському районі міста Києва. Лікарі провели обстеження дітей та заповнення анкети, яка включала такі пункти: вік, стать, МТ, зріст, ОТ.

Надалі з дослідження вилучили 54 дитини через некоректно заповнені анкети. Ще 17 дітей вилучили з дослідження через наявність у них патології, яка може впливати на вищевказані показники (полікістоз нирок — 1, хронічний пієлонефрит — 1, пієлоектазія — 1, надшлуночкова тахікардія — 1, вторинна кардіопатія — 4, коарктація аорти — 1, мітральний стеноз — 1, дитячий церебральний параліч — 2, гіпопітуїтаризм — 1, гемофілія А — 2, вроджена вада головного мозку — 1, цукровий діабет — 1). Усього

Таблиця 1

Розподіл дітей за віком і статтю

Стать	Вік				усього
	3–6 років	7–10 років	11–14 років	15–17 років	
Хлопчики	123	111	107	57	398
Дівчатка	119	113	93	61	386
Усього	242	224	200	118	784

після вилучення некоректно заповнених анкет та дітей із захворюваннями до дослідження залучили 784 дитини (табл. 1).

Зріст оцінювали згідно з центильними таблицями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) для дітей віком від 2 до 5 років і від 5 до 19 років [50,51]. Зріст вважали середнім, якщо він знаходився в межах від 15 до 85 перцентилля, вищим за середній — у межах від 85 до 97 перцентилля, надмірним — більше 97 перцентилля. Низькорослість встановлювали при показниках зросту в межах від 3 до 15 перцентилля, виражену низькорослість — при показниках менше 3 перцентилля [48,50].

Масу тіла оцінювали за допомогою центильних таблиць ВООЗ для дітей віком від народження до 5 років і від 5 до 10 років. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, для дітей віком від 10 років оцінку ізолюваного показника МТ за центильними таблицями не проводять, а відповідні таблиці відсутні [48,52,53]. У зв'язку з цим у своєму дослідженні ми оцінювали ізолюваний показник МТ тільки для дітей віком до 10 років. Нормальною вважали МТ від 15 до 85 перцентилля, підвищеною — від 85 до 97 перцентилля, як ожиріння — більше 97 перцентилля, зниженою — від 3 до 15 перцентилля, значно зниженою — менше 3 перцентилля.

Проводили розрахунок показника ІМТ і порівнювали з центильними таблицями Центру контролю і профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention — CDC) [7], оскільки вони рекомендовані для діагностування надмірної МТ або ожиріння в дітей і підлітків Європейським ендокринологічним товариством (European Society of Endocrinology) і Педіатричним ендокринологічним товариством (Pediatric Endocrine Society). Показники, які відповідали від 15 до 85 перцентилля, розцінювали як нормальну МТ, від 85 до 95 перцентилля — як надмірну, більше 95 перцентилля — як ожиріння. Показники від 3 до 15 перцентилля розцінювали як зниження МТ, нижче 3 перцентилля — як значне зниження МТ [45,48].

Обвід талії визначали на рівні гребнів клубових кісток за допомогою гнучкої, нерозтяжної мірної стрічки з точністю до 1 мм [45]. Для оцінки ОТ загальноприйнятим є використання центильних таблиць Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation), розроблених для європейців відповідно до віку та статі [14]. Показники в межах від 25

до 75 перцентилля розцінювали як середні, від 75 до 90 перцентилля — дещо підвищені. Показники більше 90 перцентилля трактували як підвищені, оскільки такі показники вважаються клінічно значущим («cut-off point») для профілактики та діагностики ряду захворювань [34]. Показники в межах від 10 до 25 перцентилля розцінювали як дещо знижені, менше 10 перцентилля — знижені.

Для визначення абдомінального ожиріння та кардіометаболічних ризиків для європейських дітей пороговим значенням багатьма дослідниками прийнято співвідношення ОТ до зросту більше 0,5 [2,28,46], тому ми у своїй роботі також користувалися цими даними для оцінки вказаних показників.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програм «MedStat v 5.2» ((Ю.Є. Лях, В.Г. Гур'янов) та «EZR v1.35» (Saitama Medical Centre, Jichi Medical University, Saitama Japan 2017) з використанням методів параметричної та непараметричної статистики. Перевірку варіаційного ряду на нормальність провели за допомогою критерію Шапіро–Уїлка. Результати дослідження представили у вигляді середнього значення та середнього квадратичного відхилення. Для порівняння середніх значень у двох незалежних групах використовували t-критерій Стьюдента. Для представлення якісних показників розраховували частоту прояву (%), для порівняння розподілу якісних показників у групах використовували критерій  $\chi^2$  квадрат. Критичний рівень значущості (p) для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймали за  $p < 0,05$ . Довірчий інтервал — 95%.

Дослідження виконано відповідно до міжнародних принципів проведення клінічних досліджень GCP, GLP, протокол затверджено на засіданні Комісії з питань біоетичної експертизи при НМУ імені О.О. Богомольця (протокол № 127 від 2 грудня 2019 року).

## Результати дослідження та їх обговорення

Серед 784 обстежених дітей більшість (443 дитини, 56,5%) мали показники зросту в межах від 15 до 85 перцентилля (табл. 2).

За даними таблиці 2, 214 дітей мали показники зросту, що відповідали від 85 до 97 перцентилля. Це становило 27,3% серед усіх обстежених. Така ситуація вказувала на збільшення останніми роками кількості дітей зі зростом, вищим за середній. У 53 (13,3%) хлопчиків та у 47 (12,2%) дівчаток спостерігався надмірний зріст. Водно-



Таблиця 2

Перцентильний розподіл показників зросту в дітей, абс. (%)

Стать	Перцентилі					Усього
	менше 3	від 3 до 15	від 15 до 85	від 85 до 97	більше 97	
Хлопчики	1 (0,3)	9 (2,3)	239 (60,0)	96 (24,1)	53 (13,3)	398 (100)
Дівчатка	3 (0,8)	14 (3,6)	204 (52,8)	118 (30,6)	47 (12,2)	386 (100)
Усього	4 (0,5)	23 (2,9)	443 (56,5)	214 (27,3)	100 (12,8)	784 (100)

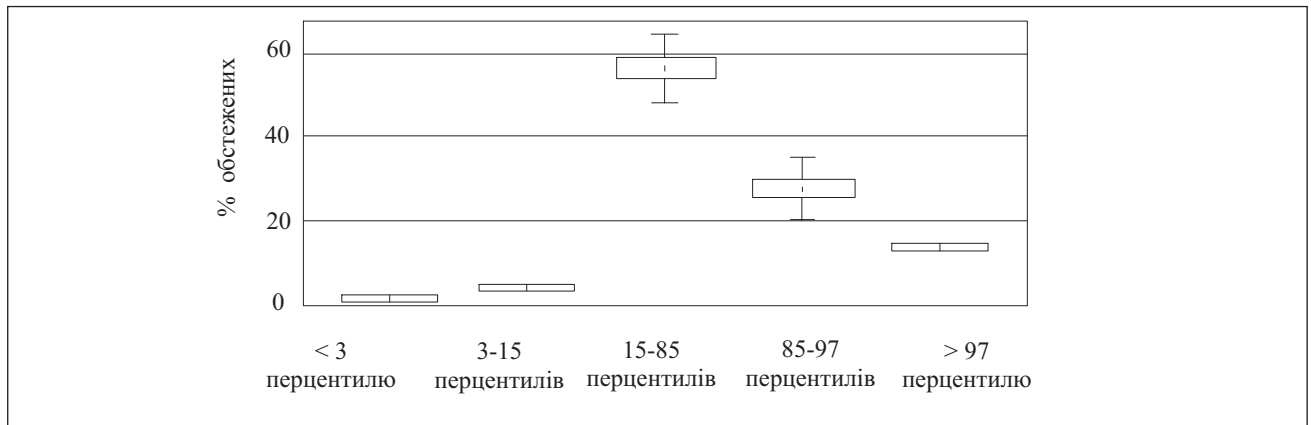


Рис. 1. Кількість дітей відповідно до центильних таблиць розподілу зросту (%)

час виражена низькорослість спостерігалася тільки в 1 (0,3%) хлопчика та в 3 (0,8%) дівчаток, отже, більшість дітей мали нормальний або зріст, вищий за середній.

На рис. 1 наведено розподіл дітей у відсотках відповідно до показників центильних таблиць зросту.

Як видно з рис. 1, більшість обстежених дітей мали нормальний або зріст, вищий за середній, – 657 (83,6%) обстежених.

Серед 466 обстежених дітей віком до 10 років МТ в межах від 15 до 85 перцентилія спостерігалась у 259 (55,6%) дітей. Перцентильний розподіл показників МТ в дітей наведено в таблиці 3.

За даними таблиці 3, МТ в межах від 85 до 97 перцентилія спостерігалась у 93 (19,9%) дітей. Показники більше 97 перцентилія відмічались у 88 (23,1%) обстежених. При цьому перевищення 97 перцентилія спостерігалось у 54 (23,1%) хлопчиків і 34 (14,7%) дівчаток ( $p < 0,05$ ). МТ менше 3 перцентилія була у 2 (0,9%) хлопчиків і 4 (1,7%) дівчаток. Отже, з таблиці 3 видно, що МТ більше 97 перцентилія зустрічалася частіше, ніж менше 3 перцентилія ( $p < 0,05$ ).

Серед обстежених дітей ІМТ в межах від 15 до 85 перцентилія спостерігався у 524 (66,9%) дітей (рис. 2).

Розподіл дітей за показниками ІМТ з урахуванням статі наведено в табл. 4.

За ІМТ надмірна МТ спостерігалась у 102 (13,0%) обстежених, серед них 64 (16,1%)

хлопчики та 38 (9,8%) дівчаток. Ожиріння мали 79 (10,1%) обстежених. Як видно з таблиці 4, серед хлопчиків ожиріння спостерігалось у 13,8% випадків, а серед дівчаток – у 6,2%, тобто ожиріння серед хлопчиків спостерігалось достовірно частіше, ніж серед дівчаток ( $p = 0,02$ ). Знижену масу тіла серед хлопчиків мали 8,3%, серед дівчаток – 9,6%. Значно знижену масу тіла мали 0,7% хлопчиків і 1,6% дівчаток. ІМТ більше 95 перцентилія серед обстежених дітей обох статей відмічався достовірно частіше ( $p < 0,001$ ), ніж менше 3 перцентилія. Тобто для дітей міста Києва більш характерне ожиріння, ніж значно знижена МТ.

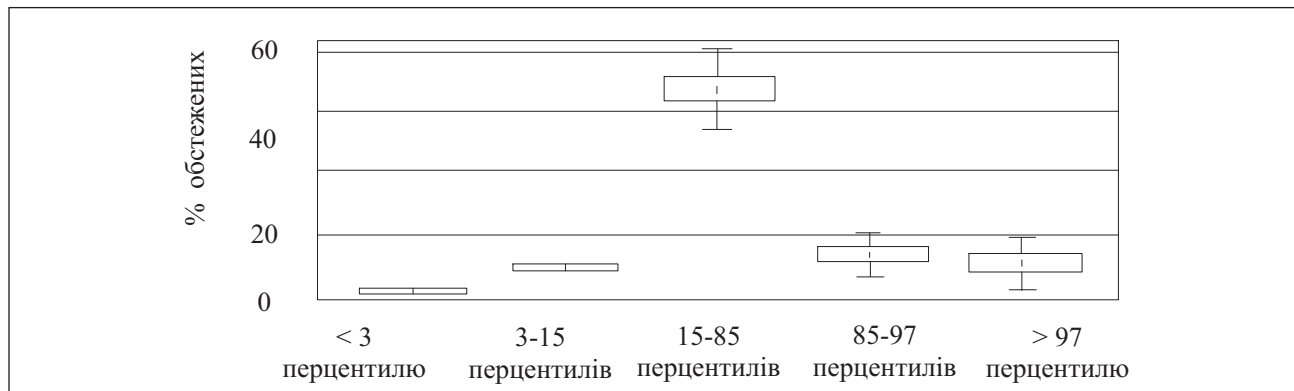
Показники ОТ в обстежених дітей наведено в табл. 5.

У 250 (32%) обстежених дітей були показники в межах від 25 до 75 перцентилів. Показники більше 90 перцентилія спостерігались у 171 (21,4%) дитини. За даними таблиці 5, підвищення ОТ майже в 2 рази частіше відмічалось серед хлопчиків, ніж серед дівчаток (25,4% серед хлопчиків і 17,3% серед дівчаток). У хлопчиків з ожирінням та надмірною МТ цей показник перевищував норму частіше, ніж у дівчат, на рівні значущості  $p < 0,05$ . ОТ менше 10 перцентилія спостерігався у 74 (9,5%) дітей, різниця між показниками хлопчиків і дівчаток була статистично незначною. ОТ більше 90 перцентилія серед обох статей відмічався достовірно частіше, ніж менше 3 перцентилія ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 3

**Перцентильний розподіл показників маси тіла в дітей, абс. (%)**

Стать	Перцентилі					Усього
	менше 3	від 3 до 15	від 15 до 85	від 85 до 97	більше 97	
Хлопчики	2 (0,9)	11 (4,7)	129 (55,1)	38 (16,2)	54 (23,1)	234 (100)
Дівчатка	4 (1,7)	9 (3,9)	130 (56,0)	55 (23,7)	34 (14,7)	232 (100)
Усього	6 (1,3)	20 (4,3)	259 (55,6)	93 (19,9)	88 (18,9)	466 (100)



**Рис. 2.** Розподіл обстежених дітей (у відсотках) за показником індексу маси тіла згідно з центильними таблицями CDC. Наведено стандартну похибку та 95% ДІ частоти

Таблиця 4

**Перцентильний розподіл показників індексу маси тіла в дітей, абс. (%)**

Стать	Перцентилі					Усього
	менше 3	від 3 до 15	від 15 до 85	від 85 до 97	більше 97	
Хлопчики	3 (0,7)	33 (8,3)	243 (61,1)	64 (16,1)	55 (13,8)	398 (100)
Дівчатка	6 (1,6)	37 (9,6)	281 (72,8)	38 (9,8)	24 (6,2)	386 (100)
Усього	9 (1,1)	70 (8,9)	524 (66,9)	102 (13,0)	79 (10,1)	784 (100)

Середні показники співвідношення ОТ до зросту становили  $0,46 \pm 0,19$  серед хлопчиків та  $0,43 \pm 0,07$  серед дівчат. Різниця між статтю відмічалася на рівні значущості  $p=0,008$ .

Перевищення порогового значення співвідношення ОТ до зросту ( $ОТ/зріст > 0,5$ ) спостерігалось у 22,4% серед хлопчиків і у 15,2% серед дівчат (табл. 6). Серед хлопчиків з ожирінням перевищення порогового значення співвідношення ОТ до зросту спостерігалось у 58,2%, серед дівчат з ожирінням – у 58,3%.

Проведений аналіз показників зросту в дітей міста Києва показав, що 27,3% дітей мають зріст, вищий за середній, 12,8% – надмірний. Такі результати вказують на певну високорослість дітей міста Києва відносно загальноприйнятих світових стандартів. Це також вказує на необхідність розроблення локальних центильних таблиць, які б дали змогу проводити точнішу оцінку антропометричних показників українських дітей. На цю проблему вказують і ряд інших авторів. Так, дослідження, проведені в Малайзії [6], Єгипті [10], Пакистані [1], Північному Ірані [11], Гренландії [16], Хорватії [59], обґрунтовують розроблення

локальних довідкових таблиць для оцінки антропометричних показників дитячого населення у своїх країнах.

Однак дослідження, проведені у Франції, у яких взяло участь 27257 дітей обох статей віком від народження до 18 років, вказують на доцільність використання центильних таблиць ВООЗ (2006) для оцінки антропометричних показників у французьких дітей. Зріст дітей у цій популяції був ближчим до таблиць ВООЗ (2006), ніж до місцевих еталонних кривих 1979 р., якими прийнято користуватися на момент дослідження [39].

Проблема зростання поширеності надмірної МС та ожиріння серед дітей торкається майже усіх країн світу. Так, за даними CDC Національного центру статистики охорони здоров'я, поширеність ожиріння в США в дітей віком від 2 до 18 років у 2020 р. становила 19,7% (14,7 млн дітей) [40]. За даними ВООЗ, в останні десятиріччя поширеність дитячого ожиріння в Ізраїлі зросла майже вдвічі (з 5,8% до 11,9%). У 2016 р. серед дітей віком від 5 до 18 років поширеність ожиріння у Великій Британії становила 10,2%, у Португалії – 10,4%, у

Перцентильний розподіл показників обводу талії в дітей, абс. (%)

Таблиця 5

Стать	Перцентили					Усього
	менше 10	від 10 до 25	від 25 до 75	від 75 до 90	більше 90	
Хлопчики	32 (8,1)	49 (12,3)	111 (27,9)	104 (26,1)	102 (25,6)	398 (100)
Дівчатка	42 (10,9)	39 (10,1)	140 (36,3)	96 (24,9)	69 (17,8)	386 (100)
Усього	74 (9,5)	88 (11,2)	250 (32,0)	200 (25,5)	171 (21,8)	784 (100)

Розподіл за статтю співвідношення обводу талії до зросту в дітей, абс. (%)

Таблиця 6

Стать	ОТ/зріст <0,5	ОТ/зріст >0,5	Усього
Хлопчики	309 (77,6)	89 (22,4)	398 (100)
Дівчатка	327 (84,8)	59 (15,2)	386 (100)
Усього	636 (81,1)	148 (18,9)	784 (100)

Болгарії – 10,8%, в Іспанії – 10,8%, у Хорватії – 10,9%, в Угорщині – 11,1%, у Туреччині – 11,5%, на Кіпрі – 12,2%, в Італії – 12,5%, в Андоррі – 12,8%, на Мальті – 13,4%, у Греції – 13,8%. Крім того, насторожив рівень поширеності надмірної МТ серед дітей того ж віку. Так, у Греції він становив 49,1% серед хлопчиків і 45,1% серед дівчат, в Іспанії – 44,4% та 40,5% відповідно [29,46].

В Україні, за даними Центру медичної статистики МОЗ України, поширеність ожиріння серед дітей віком від 0 до 18 років у 2017 р. в різних областях становила від 0,7% до 2,7%, у місті Києві – 1,3% [25]. Однак результати нашого дослідження показали значне перевищення ожиріння в дітей міста Києва. Так, 18,9% пацієнтів мали показники МТ, що перевищували 97 перцентиль, і 10,1% дітей – перевищення 95 перцентилів за показниками ІМТ. Подібні результати отримані в місті Харкові в 2014 р. [32]. Автори обстежили 4789 дітей віком від 7 до 18 років. Ожиріння відмічалось у 5,9% дітей (серед хлопчиків – у 7,3%, серед дівчаток – у 4,4% випадків). Слід зазначити, що в цьому ж дослідженні виявлено статистично значущу різницю поширеності ожиріння серед хлопчиків і дівчаток. Подібний розподіл відмічався і в нашому дослідженні (13,8% серед хлопчиків і 6,2% серед дівчаток за показником ІМТ). Це частково можна пояснити порушеннями харчування і тим, що хлопці менш мотивовані мати нормальну МТ, ніж дівчата. В інших країнах такої різниці поширеності ожиріння за статтю не виявлено [46].

Показники МТ та ІМТ важливі для визначення надмірної МТ та ожиріння, однак вони не дають уявлення про природу походження збільшення МТ (жирова чи м'язова тканина) [40]. Більшість дослідників вказують на кореляцію між показником ОТ і співвідношенням ОТ до

зросту та підвищенням вмістом жирової тканини в організмі [5,24,44].

З 2006 р. і до сьогодні в рамках Європейської ініціативи ВООЗ із наглядом за дитячим ожирінням (Childhood Obesity Surveillance Initiative – COSI) з метою створення міжнародної системи моніторингу дитячого ожиріння в Європейському регіоні ВООЗ проводиться популяційне антропометричне дослідження в дітей різних вікових груп. У дослідженні визначаються також ОТ і співвідношення ОТ до зросту. Проміжні результати дослідження показують, що перевищення 90 перцентилів за показниками ОТ у Північній Македонії реєструвалось у 45,7%, у Греції – у 44,2%, в Іспанії – у 42,2% дітей. Деяко рідше спостерігалось перевищення граничних норм цього показника в країнах Східної Європи: у Болгарії – у 22,5%, у Чехії – у 26,6%. За даними дослідження, перевищення показників співвідношення ОТ до зросту понад 0,5 у Північній Македонії спостерігалось в 25,6%, у Греції – у 22,4%, в Іспанії – у 19,7%, у Болгарії – в 11,3%, у Чехії – у 9,9% випадків [46]. У нашому дослідженні серед дітей міста Києва перевищення 90 перцентилів за показниками ОТ відмічалось у 21,8% обстежених. Перевищення граничних норм співвідношення ОТ та зросту спостерігалось у 18,9% дітей, що певним чином відповідає показникам по окремих країнах Європи.

У вересні 2021 р. в Україні вперше стартувало дослідження COSI, яке має на меті визначити рівень поширеності ожиріння серед дітей віком від 7 років. Однак на сьогодні дослідження не завершено [47].

Отже, нашим дослідженням встановлено, що на сьогодні збільшилася кількість дітей з надмірним зростом і високорослістю, надмірною МТ та ожирінням, перевищенням граничних показників ОТ і співвідношення ОТ

до зросту. Такі дані слід враховувати в проведенні епідеміологічних антропометричних досліджень, а також під час індивідуального оцінювання показників фізичного розвитку. Враховуючи постійний вплив акселеративних процесів, є потреба в утворенні локальних центильних таблиць зросту, МТ, ІМТ, ОТ. Також важливим перспективним напрямом є інформування медичного персоналу та населення щодо важливості профілактики та вчасної діагностики ожиріння в дітей.

### Висновки

Показники зросту у 56,5% обстежених дітей міста Києва були в межах від 15 до 85 перцентилля, у 27,3% спостерігалися надмірні показники зросту, у 12,8% перевищували 97 перцентиль. Виражена низькорослість спостерігалася тільки в 0,5% обстежених.

Маса тіла більше 97 перцентилля майже в 2 рази частіше зустрічалась у хлопчиків, ніж у дівчаток ( $p < 0,05$ ). Так, МТ більше 97 перцентилля спостерігалась у 18,8% хлопчиків і 10,9% дівчаток. Водночас МТ менше 3 перцентилля була в 1% хлопчиків і 1,8% дівчаток.

Показники ІМТ у 66,9% дітей були в межах норми. Надмірна МТ спостерігалась у 13,0% ді-

тей, ожиріння мали 10,1% обстежених. Ожиріння в хлопчиків спостерігалось частіше, ніж у дівчаток ( $p = 0,02$ ). Так, ожиріння в хлопчиків було у 13,8% обстежених, а серед дівчаток — у 6,2% випадків. Знижену масу тіла серед хлопчиків мали 8,3%, а серед дівчаток — 9,6% обстежених. Значно знижену масу тіла мали 0,7% хлопчиків і 1,6% дівчаток.

За результатами оцінки ОТ, у 21,4% з усіх досліджуваних виявлені результати більше 90 перцентилля. Підвищення ОТ майже у 2 рази частіше ( $p < 0,05$ ) спостерігалось серед хлопчиків, ніж серед дівчаток (у 25,4% і 17,3% відповідно). У хлопчиків з ожирінням і надмірною МТ цей показник перевищував норму частіше, ніж у дівчат ( $p < 0,05$ ).

Середні показники співвідношення ОТ до зросту становили  $0,46 \pm 0,19$  серед хлопчиків і  $0,43 \pm 0,07$  серед дівчат. Індивідуальний аналіз показав перевищення порогового значення співвідношення ОТ до зросту у 22,4% хлопчиків і у 15,2% дівчат. Серед хлопчиків і дівчаток з ожирінням перевищення порогового значення співвідношення ОТ до зросту спостерігалось у 58,2% і 58,3% відповідно.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Asif M, Aslam M, Khan S et al. (2021). Developing neck circumference growth reference charts for Pakistani children and adolescents using the lambda-mu-sigma and quantile regression method. *Public Health Nutr.* 24 (17): 5641–5649. doi: 10.1017/S1368980021003669.
- Vasopoulou F, Efthymiou V, Landis G, Rentoumis A, Chrousos GP. (2015). Waist circumference, waist-to-hip ratio and waist-to-height ratio reference percentiles for abdominal obesity among Greek adolescents. *BMC Pediatr.* 15 (1): 50.
- Bahar A, Kashi Z, Kheradmand M et al. (2020). Prevalence of metabolic syndrome using international diabetes federation, National Cholesterol Education Panel- Adult Treatment Panel III and Iranian criteria: results of Tabari cohort study. *J Diabetes Metab Disord.* 19 (1): 205–211. Published 2020 Jan 17. doi: 10.1007/s40200-020-00492-6.
- Bhattacharya K, Sengupta P, Dutta S, Chaudhuri P, Das Mukhopadhyay L, Syamal AK. (2021). Waist-to-height ratio and BMI as predictive markers for insulin resistance in women with PCOS in Kolkata, India. *Endocrine.* 72 (1): 86–95. doi: 10.1007/s12020-020-02555-3.
- Bim MA, Pinto AA, Claumann GS, Pelegrini A. (2021). High waist-to-height ratio and associated factors in adolescents from a city in Southern Brazil: a cross-sectional study. *Rev Paul Pediatr.* 40: e2020468. Published 2021 Oct 4. doi: 10.1590/1984-0462/2022/40/2020468.
- Bong Y, Shariff AA, Mohamed AM, Merican AF. (2015). Malaysian growth centiles for children under six years old. *Ann Hum Biol.* 42 (2): 108–115. doi: 10.3109/03014460.2014.912679.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2022). Data Table of BMI-for-age Charts. National Center for Health Statistics. URL: <https://inlink.ru/20JjI4>.
- Di Cesare M, Soric M, Bovet P et al. (2019). The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med.* 17 (1): 212. Published 2019 Nov 25. doi: 10.1186/s12916-019-1449-8.
- Dzhuriak VS, Bondarchuk IV, Sydorчук LP. (2017). Ryzky vynykennia khronichnoi khvoroby nyrok ta tsukrovoho diabetu u khvorykh na arterialnu hipertenziiu. *Semeinaia medytsyna.* 2 (70): 51–54. [Джуряк ВС, Бондарчук ІВ, Сидорчук ЛП. (2017). Ризик виникнення хронічної хвороби нирок та цукрового діабету у хворих на артеріальну гіпертензію. *Семейная медицина.* 2 (70): 51–54]. URL: <http://family-medicine.com.ua/article/download/115031/109778>.
- El Shafie AM, El-Gendy FM, Allahony DM et al. (2020). Establishment of Z Score Reference of Growth Parameters for Egyptian School Children and Adolescents Aged From 5 to 19 Years: A Cross Sectional Study. *Front Pediatr.* 8: 368. Published 2020 Jul 21. doi: 10.3389/fped.2020.00368.
- Esmaili H, Hajiahmadi M, Fathi M, Ghadimi R. (2019). Northern Iranian growth charts for children aged 7–11 years: comparison with international reference curves. *East Mediterr Health J.* 24 (12): 1146–1154. Published 2019 Feb 18. doi: 10.26719/2018.24.12.1146.
- Forno E, Celedón JC. (2017). The effect of obesity, weight gain, and weight loss on asthma inception and control. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 17 (2): 123–130. doi: 10.1097/ACI.0000000000000339.
- Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM et al. (2016). American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract.* 22 (3): 1–203. doi: 10.4158/EP161365.GL.
- International diabetes federation. (2017). The IDF consensus definition of the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. URL: <https://inlink.ru/VoVnGn>.
- Jensen NS, Camargo TF, Bergamaschi DP. (2016). Comparison of methods to measure body fat in 7-to-10-year-old children:

- a systematic review [published correction appears in Public Health. 2018 Aug; 161: 49]. Public Health. 133: 3–13. doi: 10.1016/j.puhe.2015.11.025.
16. Kløvgård M, Nielsen NO, Sørensen TL et al. (2018). Growth of children in Greenland exceeds the World Health Organization growth charts. *Acta Paediatr.* 7 (11): 1953–1965. doi: 10.1111/apa.14369.
  17. Kovalova ON, Sytina IV. (2013). Osoblyvosti parametriv dobovoho monitoruvannya arterialnogo tysku u khvorykh iz komorbidityu ozhyrinnia ta hipertoničnoi khvoroby. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal.* 5 (53): 21–25. [Ковальова ОН, Ситіна ІВ. (2013). Особливості параметрів добового моніторингування артеріального тиску у хворих із коморбідністю ожиріння та гіпертонічної хвороби. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 5 (53): 21–25].
  18. Lee HJ, Shim YS, Yoon JS, Jeong HR, Kang MJ, Hwang IT. (2021). Distribution of waist-to-height ratio and cardiometabolic risk in children and adolescents: a population-based study. *Sci Rep.* 11 (1): 9524. Published 2021 May 4. doi: 10.1038/s41598-021-88951-9.
  19. Mahmoud I, Al-Wandi AS, Gharaibeh SS, Mohamed SA. (2021). Concordances and correlations between anthropometric indices of obesity: a systematic review. *Public Health.* 198: 301–306. doi: 10.1016/j.puhe.2021.07.042.
  20. Martín-Calvo N, Moreno-Galarra L, Martínez-González MA. (2016). Association between Body Mass Index, Waist-to-Height Ratio and Adiposity in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 8 (8): 512. Published 2016 Aug 20. doi: 10.3390/nu8080512.
  21. Marushko Y, Hyshchak T, Marushko T, Onufriev O, Zlobynets A, Khomych O et al. (2020). Health-related quality of life in pediatric patients with high-normal blood pressure and primary arterial hypertension. *Family Medicine & Primary Care Review.* 22 (4): 291–296. doi: 10.5114/fmpcr.2020.100433.
  22. Marushko YuV, Kostynska NH, Hyshchak TV. (2021). Tolerantnist do fizychnoho navantazhennia pry arterialnii hipertenzii v ditei shkilnoho viku zalezno vid masu tila. *Zaporizkyi medychnyi zhurnal.* 23: 4. [Марушко ЮВ, Костинська НГ, Гишчак ТВ. (2021). Толерантність до фізичного навантаження при артеріальній гіпертензії в дітей шкільного віку залежно від маси тіла. *Запорізький медичний журнал.* 23: 4]. doi: 10.14739/2310-1210.2021.4.227348.
  23. Marushko YuV, Kostynska NG, Hyshchak TV, Marushko TV. (2022). The biological role of chromium and the impact of changes in its content on the course of obesity and hypertension in children (literature review, own research). *Modern Pediatrics. Ukraine.* 3(123): 73–79. [Марушко ЮВ, Костинська НГ, Гишчак ТВ, Марушко ТВ. (2022). Біологічна роль хрому і вплив змін його вмісту на перебіг ожиріння та артеріальної гіпертензії в дітей (огляд літератури, власні дослідження). *Сучасна педіатрія. Україна.* 3(123): 73–79]. doi: 10.15574/SP.2022.123.73.
  24. Moya M, Pérez-Fernández V. (2021). Estimating trunk fat in children according to sex using basic somatic readings: an opportunity for improving evaluation among girls. *BMC Pediatr.* 21 (1): 446. Published 2021 Oct 11. doi: 10.1186/s12887-021-02918-3.
  25. MOZ Ukrainy. (2018). Statystychno-analitychni dovidnyk z dytiachoi endokrynolohii za 2017 rik. [МОЗ України. (2018). Статистично-аналітичний довідник з дитячої ендокринології за 2017 рік]. URL: <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXVII.html>.
  26. Mysiura KV. (2015). K voprosu o razlychyiakh v masse tela horodskoho naseleniia, poseshchaiushcheho polyklynicheskoe uchrezhdeniia. *Nauchnyi rezultat. Seryia: medytsyna u farmatsyia.* 1 (1): 75–80. [Мисюра КВ. (2015). К вопросу о различиях в массе тела городского населения, посещающего поликлинические учреждения. *Научный результат. Серия: медицина и фармация.* 1 (1): 75–80].
  27. Natsis M, Antza C, Doundoulakis I, Stabouli S, Kotsis V. (2020). Hypertension in Obesity: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev.* 16 (1): 30–36. doi: 10.2174/1573402115666190415154603.
  28. Navarych T, Khaas HM, Kshyzhaniak A, Shvandt P, Ostrovska-Navarych L. (2013). Rozpodil okruzhnosti talii ta spivvidnoshennia talii do zrostu u polskykh ta nimetskykh shkoliariv: porivnialnyi analiz. *Int J Poperednia Med.* 4 (7): 786–796. [Наварич Т, Хаас ГМ, Кшижаняк А, Швандт П, Островська-Наварич Л. (2013). Розподіл окружності талії та співвідношення талії до зросту у польських та німецьких школярів: порівняльний аналіз. *Int J Poperednia Med.* 4 (7): 786–796].
  29. Netiazhenko VZ, Bazhenova NM. (2020). Vplyv ozhyrinnia na stan trombotsytarno-plazmovoho hemostazu u khvorykh na hipertoničnu khvorobu u poiednanni z nealkoholnoiu zhyrovouiu khvorobou pechinky. *Simeina medytsyna.* 4: 56–62. [Нетязенко ВЗ, Баженова НМ. (2020). Вплив ожиріння на стан тромбоцитарно-плазмове гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Сімейна медицина.* 4: 56–62].
  30. Nimptsch K, Konigorski S, Pischon T. (2019). Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. *Metabolism.* 92: 61–70. doi: 10.1016/j.metabol.2018.12.006.
  31. Nittari G, Scuri S, Petrelli F, Pirillo I, di Luca NM, Grappasonni I. (2019). Fighting obesity in children from European World Health Organization member states. *Epidemiological data, medical-social aspects, and prevention programs.* *Clin Ter.* 170 (3): e223–e230. doi: 10.7417/CT.2019.2137.
  32. Ohniv VA, Pomohaibo KH. (2016). Analiz ta otsinka spravzhnogo rivnia poshyrennia nadmirnoi vahy ta ozhyrinnia sered ditei shkilnoho viku m. Kharkova. *Statti uchasnkyv konferentsii SSN 2077–6594. Ukraina. Zdorovia natsii.* 4 (1): 41 [Огнев ВА, Помогайбо КГ. (2016). Аналіз та оцінка справжнього рівня поширення надмірної ваги та ожиріння серед дітей шкільного віку м. Харкова. *Статті учасників конференції SSN 2077–6594. Україна. Здоров'я нації.* 4 (1): 41].
  33. Özçabi B, Tarçın G, Şengünç E et al. (2021). Is Waist-height Ratio Associated with Thyroid Antibody Levels in Children with Obesity? *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 13 (2): 152–159. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2020.20.0170.
  34. Panda PK. (2019). Metabolic Syndrome in Children: Definition, Risk Factors, Prevention and Management-A Brief Overview. *Pediatr Oncall J.* 6: 67–72. doi: 10.7199/ped.oncall.2019.17.
  35. Perona JS, Schmidt-RioVale J, Fernández-Aparicio Á, Correa-Rodríguez M, Ramirez-Vélez R, González-Jiménez E. (2019). Waist Circumference and Abdominal Volume Index Can Predict Metabolic Syndrome in Adolescents, but only When the Criteria of the International Diabetes Federation are Employed for the Diagnosis. *Nutrients.* 11 (6): 1370. Published 2019 Jun 18. doi: 10.3390/nu11061370.
  36. Pomahaibo KH. (2019). Medyko-sotsialne obhruntuvannia modeli upravlinnia yakistiu zhyttia ditei z ozhyrinniam. 14.02.03-sotsialna medytsyna Dysertatsiia na здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук 2019 рік. [Помогайбо КГ. (2019). Медико-соціальне обґрунтування моделі управління якістю життя дітей з ожирінням. 14.02.03-соціальна медицина Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук 2019 рік].
  37. Ruilope LM, Nunes Filho ACB, Nadruz W Jr, Rodríguez Rosales FF, Verdejo-Paris J. (2018). Obesity and hypertension in Latin America: Current perspectives. *Riesgo Vasc.* 35 (2): 70–76. doi: 10.1016/j.hipert.2017.12.004.
  38. Saari A, Sankilampi U, Hannila ML, Kiviniemi V, Kesseli K, Dunkel L. (2011). New Finnish growth references for children and adolescents aged 0 to 20 years: Length/height-for-age, weight-for-length/height, and body mass index-for-age. *Ann Med.* 43 (3): 235–248. doi: 10.3109/07853890.2010.515603.
  39. Scherdel P, Botton J, Rolland-Cachera MF et al. (2015). Should the WHO growth charts be used in France? *PLoS One.* 10 (3): e0120806. Published 2015 Mar 11. doi: 10.1371/journal.pone.0120806.
  40. Setiono FJ, Guerra LA, Leung C, Leak TM. (2021). Sociodemographic characteristics are associated with prevalence of high-risk waist circumference and high-risk waist-to-height ratio in U.S. adolescents. *BMC Pediatr.* 21 (1): 215. Published 2021 May 3. doi: 10.1186/s12887-021-02685-1.
  41. Stierman B, Afful J, Carroll MD, Chen TC, Davy O et al. (2021). National Health and Nutrition Examination Survey 2017–March 2020 Prepandemic Data Files Development of Files and

- Prevalence Estimates for Selected Health Outcomes. National Center for Health Statistics (U.S.). URL: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/106273>.
42. Strashok LA, Buznytska OV. (2021). Anthropometric characteristics of adolescents with signs of metabolic syndrome. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 5(117): 35–40. [Страшок ЛА, Бузницька ОВ. (2021). Антропометрична характеристика підлітків з ознаками метаболічного синдрому. *Сучасна педіатрія. Україна*. 5(117): 35–40]. doi 10.15574/SP.2021.117.35.
  43. Sun JY, Hua Y, Zou HY et al. (2021). Association Between Waist Circumference and the Prevalence of (Pre) Hypertension Among 27,894 US Adults. *Front Cardiovasc Med*. 8: 717257. Published 2021 Oct 12. doi: 10.3389/fcvm.2021.717257.
  44. Swainson MG, Batterham AM, Tsakirides C, Rutherford ZH, Hind K. (2017). Prediction of whole-body fat percentage and visceral adipose tissue mass from five anthropometric variables. *PLoS One*. 12 (5): e0177175. Published 2017 May 11. doi: 10.1371/journal.pone.0177175.
  45. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL et al. (2017). Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 102 (3): 709–757. doi: 10.1210/je.2016-2573.
  46. Taxová Braunerová R, Kunešová M, Heinen MM et al. (2021). Waist circumference and waist-to-height ratio in 7-year-old children-WHO Childhood Obesity Surveillance Initiative. *Obes Rev*. 22 (6): e13208. doi: 10.1111/obr.13208.
  47. Tsentr hromadskoho zdorov'ia MOZ Ukrainy. (2021). Doslidzhennia poshyrenosti dytiachoho ozhyrinnia. [Центр громадського здоров'я МОЗ України. (2021). Дослідження поширеності дитячого ожиріння]. URL: <https://phc.org.ua/news/v-ukraini-startue-doslidzhennya-poshyrenosti-dityachoho-ozhyrinnya>.
  48. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. (2006). WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 450: 76–85. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x.
  49. World health organization. (2017). Tenfold increase in childhood and adolescent obesity in four decades: new study by Imperial College London and WHO. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/11-10-2017-tenfold-increase-in-childhood-and-adolescent-obesity-in-four-decades-new-study-by-imperial-college-london-and-who>.
  50. World health organization. (2022). Height-for-age (5–19 years). URL: <https://inlnc.ru/G6YRne>.
  51. World health organization. (2022). Obesity and overweight. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
  52. World health organization. (2022). Weight-for-age (5-10 years). URL: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/weight-for-age-5to10-years>.
  53. World health organization. (2022). Weight-for-age. URL: <https://inlnc.ru/AKBN3P>.
  54. Wühl E. (2019). Hypertension in childhood obesity. *Acta Paediatr*. 108 (1): 37–43. doi:10.1111/apa.14551.
  55. Yamanaka AB, Davis JD, Wilkens LR et al. (2021). Determination of Child Waist Circumference Cut Points for Metabolic Risk Based on Acanthosis Nigricans, the Children's Healthy Living Program. *Prev Chronic Dis*. 18: E64. Published 2021 Jun 24. doi: 10.5888/pcd18.210021.
  56. Zabolotna I, Yashchenko L. (2019). Ozhyrinnia ta nadmirna masa tila v ditei, kryterii diahnozyky ta statystyka poshyrenosti. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna*. 2 (8): 36–46. [Заболотна І, Яценко Л. (2019). Ожиріння та надмірна маса тіла в дітей, критерії діагностики та статистика поширеності. *Клінічна та профілактична медицина*. 2 (8): 36–46]. doi: 10.31612/2616-4868.2(8).2019.04
  57. Zabolotna IE, Yashchenko YuB. (2017). Poshyrenist ozhyrinnia ta nadlyshkovoї masy tila sered ditei i stan yikhnoho Ukrainyskyi zhurnal dytiachoi endokrynolohii. 3–4: 22–28. [Заболотна ІЕ, Яценко ЮБ. (2017). Поширеність ожиріння та надлишкової маси тіла серед дітей і стан їхнього Український журнал дитячої ендокринології. 3–4: 22–28].
  58. Zelinska NB, Rudenko NH, Krushinska ZH. (2018). Khvoroby endokrynnoi systemy v ditei Ukrainy u 2017 rotsi: pokaznyky poshyrenosti y zakhvoriuvanosti ta yikh dynamika. *Ukrainyskyi zhurnal dytiachoi endokrynolohii*. 2: 5–15. [Зелінська НБ, Руденко НГ, Крушинська ЗГ (2018). Хвороби ендокринної системи в дітей України у 2017 році: показники поширеності й захворюваності та їх динаміка. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2: 5–15].
  59. Zvonar M, Štefan L, Kasović M. (2019). Percentile Curves for Body-Mass Index, Waist Circumference, Waist-To-Height Ratio and Waist-To-Height Ratio (Exp) in Croatian Adolescents. *Int J Environ Res Public Health*. 16 (11): 1920. Published 2019 May 30. doi: 10.3390/ijerph16111920.

#### 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>.

**Гицак 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>.

**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>.

Стаття надійшла до редакції 03.06.2022 р., прийнята до друку 20.09.2022 р.

УДК 616.72-002-053.2:615.356:572.161.2-03

**О.М. Муквіч, Н.М. Вдовіна, Л.І. Омельченко, Т.А. Людвік, С.К. Стрижак**

## Персоніфікований вибір дозових режимів і тривалості застосування вітаміну D при ювенільному ідіопатичному артриті

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 5(125): 69-75. doi 10.15574/SP.2022.125.69

**For citation:** Mukvich OM, Vdovina NM, Omelchenko LI, Ludvik TA, Strizhak SK. (2022). Personalized choice of dosage regimens and duration of vitamin D use in juvenile idiopathic arthritis. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(125): 69-75. doi 10.15574/SP.2022.125.69.**Мета** — підвищити ефективність профілактики та корекції D-гіповітамінозу при ювенільному ідіопатичному артриті (ЮІА) шляхом оптимізації алгоритмів дозових режимів і тривалості застосування препаратів вітаміну D (ВД).**Матеріали та методи.** Проведено клініко-лабораторне обстеження 118 дітей, хворих на ЮІА, віком від 3 до 18 років. ВД-статус оцінено за концентрацією 25(ОН)D у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізатора фотоелектричного «Reader ER 500». Усім пацієнтам у комплексі лікувальних заходів призначено препарати вітаміну D<sub>3</sub> відповідно до розроблених алгоритмів з урахуванням наявності тригерних факторів зниження забезпеченості організму цим вітаміном, існуючих світових рекомендацій та вихідного рівня 25(ОН)D у сироватці крові.**Результати.** Застосування препаратів вітаміну D<sub>3</sub> за схемою 4000 МО/д протягом двох місяців із подальшим продовженням у дозі 2000 МО/д протягом одного місяця сприяло досягненню у всіх пацієнтів достатніх концентрацій 25(ОН)D (36,7–47,5 нг/мл) у сироватці крові. У разі застосування ВД у дозі 4000 МО/д протягом одного місяця, а потім ще упродовж двох місяців по 2000 МО/д оптимальні концентрації 25(ОН)D у сироватці крові (31,55–45,14 нг/мл) були досягнуті лише в 52,9% дітей. Підтримувальна терапія в подальшому протягом шести місяців у дозі 1000 МО/д забезпечувала у 61,86% дітей достатні концентрації ВД, а у 38,14% відмічалася тенденція до зниження вмісту 25(ОН)D (26,83±2,99) нг/мл, що свідчило про недостатність зазначеної підтримувальної дози ВД для дітей з хронічним прогресуючим запальним процесом і наявністю коморбідної патології та несприятливих факторів ризику, які впливають на забезпеченість організму цим вітаміном.**Висновки.** При ЮІА дозу насичення (4000 МО/д) препаратами ВД слід визначати залежно від вихідного ступеня його недостатності в організмі, особливостей клінічного перебігу та застосованої терапії основного захворювання, наявності факторів, що призводять до зниження забезпеченості організму ВД. Підтримувальна терапія в дозі 2000 МО/д протягом шести місяців дає змогу з високою вірогідністю утримувати оптимальну концентрацію 25(ОН)D в організмі.

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:** ювенільний ідіопатичний артрит, D-гіповітаміноз, лікування, профілактика.

### Personalized choice of dosage regimens and duration of vitamin D use in juvenile idiopathic arthritis

**O.M. Mukvich, N.M. Vdovina, L.I. Omelchenko, T.A. Ludvik, S.K. Strizhak**

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

**Purpose** — to increase the effectiveness of prevention and correction of D hypovitaminosis in juvenile idiopathic arthritis (JIA) by optimizing the algorithms of dosage regimens and duration of vitamin D supplementation.**Materials and methods.** A clinical and laboratory examination of 118 children aged 3 to 18 years with a diagnosis of JIA was carried out. Vitamin D status was assessed by the concentration of 25(OH)D in the blood serum using a Reader ER 500 enzyme immunoassay photoelectric analyzer. All patients in the complex of therapeutic measures were prescribed vitamin D<sub>3</sub> preparations according to the developed algorithms, taking into account the presence of trigger factors for reducing the supply of this vitamin to the body, existing world recommendations and the initial level of 25(OH)D in blood serum.**Results.** The use of vitamin D<sub>3</sub> preparations according to the scheme of 4000 IU/d for two months, followed by continuation at a dose of 2000 IU/d for one month, contributed to the achievement of sufficient concentrations of 25(OH)D (36.7–47.5 ng/ml) in the blood serum in all patients. When taking vitamin D at a dose of 4000 IU/d for one month, and then for another two months at 2000 IU/d, the optimal concentrations of 25(OH)D in the blood serum (31.55–45.14 ng/ml) were achieved only in 52.9% children. Maintenance therapy in the future for 6 months at a dose of 1000 IU/d provided sufficient concentrations of vitamin D in 61.86% of children, and in 38.14% there was a tendency to reduce the content of 25(OH)D (26.83±2.99) ng/ml, which indicated the insufficiency of the specified maintenance dose of vitamin D for children with chronic progressive inflammation and the presence of comorbid pathology and the impact on adverse risk factors that affect the body's supply of this vitamin.**Conclusions.** In JIA, the dose of saturation (4000–6000 IU/d) with vitamin D preparations should be determined depending on the initial degree of its insufficiency in the body, the characteristics of the clinical course and treatment of the underlying disease, and the presence of factors that contribute to a decrease in the supply of vitamin D to the body. Maintenance therapy at a dose of 2000 IU/d for 6 months makes it possible to maintain the optimal concentration of 25(OH)D in the body with a high probability.

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:** juvenile idiopathic arthritis, D hypovitaminosis, treatment, prevention.

## Вступ

Дані численних світових і вітчизняних досліджень свідчать про зниження забезпеченості організму вітаміном D (ВД) у переважній більшості пацієнтів із ревматичними захворюваннями [4,7,18–20]. За результатами досліджень, проведених протягом останніх десяти років у ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», недостатність або дефіцит ВД відмічаються у 82,6% пацієнтів із ревматичними захворюваннями, і лише у 17,4% хворих концентрація 25(ОН)D в сироватці крові достатня [15,16]. Встановлено, що низькі концентрації 25(ОН)D в сироватці крові виявляються значно частіше в пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) за наявності ризик-факторів розвитку D-вітамінної недостатності: висока активність, тривалий перебіг хвороби, часті загострення суглобового синдрому, застосування глюкокортикоїдної терапії, коморбідна патологія та часті інтеркурентні захворювання, клінічно значущі трофологічні порушення (індекс маси тіла – понад 30 кг/м<sup>2</sup>), недостатнє перебування в умовах природної інсоляції та обмежене вживання продуктів харчування, що містять ВД (молоко, риба, морепродукти тощо) [11]. Наявність цих тригерних факторів у пацієнтів статистично значуще призводить до збільшення частки дітей з високим ризиком дефіциту ВД і його несприятливих наслідків для здоров'я. У таких пацієнтів поза загостренням основного захворювання спостерігаються симптоми, що свідчать про порушення кальцієво-фосфорного обміну (ізолювані або генералізовані осалгії, міалгії, вторинний остеопороз, загальна слабкість, ознаки вегетативних розладів нервової системи) [12].

У літературі опубліковані дані про наявність асоціацій дієтичного та додаткового застосування ВД з частотою розвитку ревматоїдного артриту. Доведено, що достатнє споживання ВД обернено пов'язане з ризиком захворювання на ревматоїдний артрит, тобто додаткове застосування цього вітаміну знижує частоту розвитку хвороби. При цьому підкреслено, що рівні метаболітів ВД в крові можуть бути пов'язані з поточною активністю, тяжкістю хвороби та функціональною недостатністю в пацієнтів із раннім ревматоїдним артритом [2,10]. Водночас існують

дані про відсутність відмінностей у концентраціях 25(ОН)D у крові між пацієнтами, які застосовували ВД, і тими, хто цього не робив [1]. Звертається увага, що у хворих на ЮІА зі зниженням вмісту 25(ОН)D в сироватці крові у 60% випадків спостерігається остеопенічний синдром. Показники мінеральної щільності кісткової тканини в них мають сильну негативну кореляційну залежність від активності хвороби, а помірну – від рівня 25(ОН)D [8].

Важливими, але достатньо суперечливими залишаються питання корекції дефіциту ВД у пацієнтів із ревматоїдними захворюваннями і подальшої підтримки в них оптимальних концентрацій 25(ОН)D в сироватці крові. Ці питання остаточно не вирішені не тільки для хворих дітей, але й для здорових. Потрібні подальші дослідження для обґрунтування ефективних профілактичних і терапевтичних доз ВД в дитячому віці. Більшість дослідників для корекції D-гіповітамінозу рекомендують дотримуватися принципу досягнення значень 25(ОН)D в сироватці крові в межах 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л) через відсутність доказів додаткового позитивного ефекту від концентрацій понад 60 нг/мл [13,22].

У групі турецьких дітей пубертатного віку показано, що в разі застосування ВД у дозі менше 1000 МО/добу концентрація 25(ОН)D в крові менше 11 нг/мл [11]. Доведено, що в цій віковій групі для підтримки концентрації понад 30 нг/мл доза ВД має становити не менше 2000 МО/добу [5]. Під час визначення потреби в ВД у ліванських дітей віком 10–17 років показано, що в разі призначення їм протягом року щотижневих доз 1400 МО концентрація 25(ОН)D в крові збільшувалася з 14,8 нг/мл до 17,6 нг/мл, тоді як після застосування 14000 МО/тиждень концентрація зростала з 14,8 нг/мл до 38,31 нг/мл. При цьому жодних симптомів гіперкальціємії не відзначалося, хоча троє з цих дітей мали достатньо високі концентрації 25(ОН)D (103 нг/мл, 161 нг/мл і 195 нг/мл) наприкінці дослідження [14].

На цей час розроблені керівні принципи клінічної практики з оцінкою ефективності лікування та профілактики дефіциту ВД в педіатрії, наведені схеми доз та алгоритм тривалості призначення цього вітаміну [3,5,6]. Рекомендована доза для дітей віком від 1 року до 18 років із дефіцитом ВД становить 2000 МО вітаміну D<sub>2</sub> чи D<sub>3</sub> на добу, або 50000 МО один раз на тиждень протягом



принаймні шести тижнів для досягнення концентрації в крові 25(OH)D понад 30 нг/мл, подальша підтримувальна доза становить 600–1000 МО/добу. Для лікування дефіциту ВД у пацієнтів з ожирінням, синдромом мальабсорбції або в разі застосування препаратів, які впливають на метаболізм ВД, пропонуються вищі дози (6000–10000 МО/добу) ВД, а для підтримки концентрації 25(OH)D понад 30 нг/мл – 3000–6000 МО/добу.

Повідомляють, що для швидшого досягнення ефекту деяким категоріям пацієнтів можна призначати досить високі дози ВД: від 1000000 до 6000000 МО протягом однієї-п'яти діб, а в дітей і підлітків із дефіцитом ВД можна застосовувати дози 10000 МО/добу протягом тривалого періоду [1].

Вважають, що високі концентрації ВД можуть мати генетичні та епігенетичні ефекти і позитивно впливати на перебіг аутоімунного процесу. Однак на сьогодні не визначена безпечна й ефективна концентрація 25(OH)D в сироватці крові для досягнення коригувального ефекту при складних дисфункціях імунної системи в ревматичних пацієнтів, до того ж серед дитячих ревматологів є побоювання, що вживання надвисоких доз ВД може нести ризик гіперкальціємії й токсичності. Наявні на тепер результати клінічних спостережень спростовують ці сумніви, оскільки в дітей з дефіцитом ВД, які отримували разово 200000–600000 МО цього вітаміну перорально, ознак токсичності не встановлено. Крім того, доведено, що ризик гіперкальціємії можна суттєво знизити за рахунок зменшення споживання кальцію з їжею [6].

В одному з останніх рандомізованих, контрольованих досліджень, про які повідомляла Всесвітня організація охорони здоров'я, проведено порівняння результатів щоденних добавок ВД з депо-терапією цим вітаміном у групі підлітків у Західній Австралії. Встановлено, що в групі щоденної терапії шанси на підвищення і підтримання оптимальної концентрації 25(OH)D збільшуються в 1,5 раза [24].

Щодо підтримувальних доз після завершення лікування дефіциту ВД більшість авторів схильні рекомендувати застосування ВД в дозах 800–1000 МО/добу допоки не нормалізується сироваткова лужна фосфатаза [3,6]. Доведено, що на прогноз досягнення фізіологічної концентрації 25(OH)D в сироватці

крові більше впливає величина курсової дози ВД, ніж режим його застосування (щоденно, потижнево або щомісячно). Недотримання режиму дозування курсу є важливою причиною відсутності реакції на терапію [24].

За спостереженням окремих авторів ефективність саплементації пацієнтів з ЮІА препаратами ВД залежить від віку, клінічного варіанта захворювання та застосування хворими модифікуючих препаратів базисної терапії (метотрексат). Показано, що для дітей з ЮІА й тривалістю хвороби понад два роки, які застосовували метотрексат не менше шести місяців у дозі 10 мг/м<sup>2</sup>, добова доза ВД 2000 МО протягом трьох місяців була недостатньою для досягнення оптимальної концентрації цього метаболіту в сироватці крові пацієнтів [23].

Призначення ВД також стало привабливим і важливим варіантом ад'ювантної терапії дітей з ЮІА. Однак питання алгоритму відновлення концентрації ВД і запобігання зниженню забезпеченості організму цим вітаміном при ЮІА та інших ревматичних захворюваннях у дітей остаточно не вирішені. Оскільки існуючі рекомендації дозового режиму призначення ВД розроблені здебільшого для здорових дітей, їх безпосереднє застосування при ЮІА може бути недостатнім, оскільки пацієнти мають додаткові потреби в ВД через хворобу та наслідки протизапальної, насамперед стероїдної та базової терапії, що потребує принаймні подвоєної від рекомендованої добової дози ВД [17].

З огляду на вищевикладене, зниження забезпеченості організму ВД є важливою проблемою в дитячій ревматології, а досягнення та підтримка оптимального ВД-статусу в дітей з ревматичними захворюваннями становить науковий і практичний інтерес. Залишаються дискусійними питання щодо вибору дозових режимів і тривалості призначення препаратів ВД, обговорюється можливість індивідуалізації профілактики та лікування дефіциту ВД для пацієнтів з ЮІА.

**Мета** дослідження – підвищити ефективність профілактики та корекції D-гіповітамінозу при ЮІА шляхом оптимізації алгоритмів дозових режимів і тривалості застосування препаратів ВД.

### Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням були 118 дітей (віком від 3 до 18 років), які перебували на стаціонарному лікуванні в ДУ «Інститут педіа-

Таблиця 1

**Дозові режими препаратів вітаміну D при ювенільному ідіопатичному артриті протягом перших трьох місяців терапії залежно від вихідної забезпеченості**

Забезпеченість ВД*	Значення 25(ОН)D, нг/мл	Режим перорального дозування ВД
Значний дефіцит	менше 10	Початкова доза 4000–6000 МО/добу протягом чотирьох тижнів за наявності несприятливих факторів, додатково 4000 МО/добу протягом наступних двох місяців
Помірний дефіцит	10–20	4000 МО/добу протягом одного або трьох місяців залежно від наявності факторів ризику, у подальшому 2000 МО/добу протягом одного місяця
Недостатність	20–30	4000 МО/добу протягом одного-двох місяців залежно від наявності факторів ризику, далі 2000 МО/добу протягом другого-третього місяців
Оптимальна концентрація	30–60	Підтримувальна терапія препаратами 25(ОН)D протягом одного року становить 1000–2000 МО/добу залежно від наявності несприятливих факторів

Примітка: \* — концентрація 25(ОН)D у сироватці крові визначається в разі призначення ВД, після закінчення тримісячного курсу та через півроку.

трії акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» у відділенні дитячої ревматології та аутозапальних захворювань.

Діагноз ЮІА встановлювали відповідно до критеріїв Всесвітньої ліги ревматологічних асоціацій [20]. Дослідження виконували відповідно до принципів Гельсінської декларації та Конвенції ООН про права дитини. Протокол дослідження погодили з Локальним етичним комітетом.

Поряд із загальноприйнятими методами обстеження відповідно до уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит (наказ МОЗ України від 22 жовтня 2012 року № 832), в усіх пацієнтів оцінювали ступінь забезпеченості організму ВД з використанням імуноферментного набору для кількісного визначення концентрації 25(ОН)D та інших гідроксильованих метаболітів у сироватці або плазмі крові шляхом імуноферментного аналізу на фотоелектричному апараті «Reader ER 500».

Усім пацієнтам призначали в комплексі лікувальних заходів ВД за алгоритмом, розробленим на основі існуючих світових реко-

мендацій і результатів попередніх власних досліджень [5,6,11,12,23] з урахуванням наявності у хворих тригерних факторів зниження забезпеченості організму ВД (рис.).

Добова доза для пацієнтів із недостатністю ВД (рівень — від 20 нг/мл до 30 нг/мл у сироватці крові) становила 2000–3000 МО/добу залежно від активності ЮІА і застосовуваної терапії, а при концентрації 25(ОН)D в сироватці крові менше 20 нг/мл — 4000–5000 МО/добу (100,0 мкг/добу — 125,0 мкг/добу). Наявність більше трьох значущих факторів ризику (висока активність ЮІА, тривалість захворювання понад два роки, ожиріння, застосування глюкокортикоїдної терапії тощо) потребує збільшення дози до 8000 МО протягом чотирьох тижнів, а в подальшому — 4000 МО протягом наступних двох місяців (табл. 1).

У дітей і підлітків (віком 3–17 років) з ЮІА за наявності значущих факторів ризику розвитку дефіциту ВД навіть при початковому оптимальному статусі ВД (25(ОН)D від 30 нг/мл до 50 нг/мл) рекомендована доза становила не менше 2000 МО/добу протягом року.

З метою корекції порушень статусу ВД для кожного пацієнта з ЮІА була використана двохетапна схема терапії; яка передбачала періоди насичення і підтримки з регулярним добовим застосуванням препаратів ВД протягом року (табл. 1).

В окремих пацієнтів у разі зниження концентрації 25(ОН)D оцінювали основні параметри фосфорно-кальцієвого обміну: загальний кальцій, іонізований кальцій, неорганічний фосфор, гормон паращитоподібної залози, креатинін із розрахунком швидкості

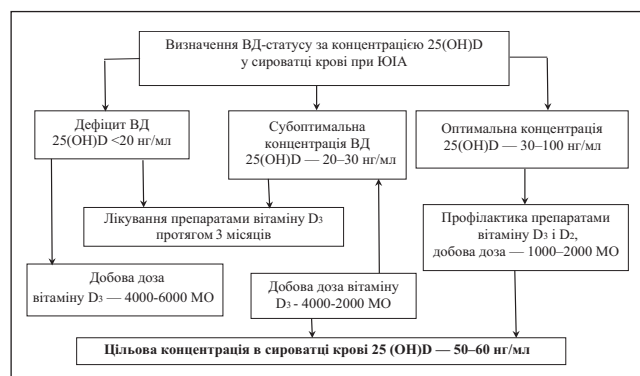


Рис. Алгоритм корекції та профілактики зниження забезпеченості організму вітаміном D при ювенільному ідіопатичному артриті

Таблиця 2

**Динаміка концентрацій 25(ОН)D в сироватці крові пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом після отримання дози насичення**

Група дітей	Кількість дітей, абс.	Значення показника 25(ОН)D, нг/мл	
		перед лікуванням	через три місяці
Дефіцит ВД	51	(14,19±0,87)*	(34,24±2,37)*
Недостатність ВД	67	(22,54±0,34)*	(43,22±3,13)*

Примітка: \* — різниця вірогідна,  $p < 0,05$ .

клубочкової фільтрації в крові, кальцію і креатиніну в добовій сечі для вирішення питання про доцільність призначення хворим препаратів кальцію. Одночасно з препаратами ВД хворим за показаннями призначали препарати кальцію в дозі 30–75 мг/кг/добу елементарного кальцію протягом чотирьох тижнів.

Після досягнення достатньої забезпеченості ВД пацієнтам з ЮІА призначали підтримувальну дозу 2000 МО/д протягом одного року.

Моніторинг концентрації 25(ОН)D в сироватці крові та стану кальцієво-фосфорного обміну проводили після закінчення тримісячного курсу застосування ВД і через півроку.

Отримані числові дані обробляли статистично за допомогою комп'ютерних програм «Microsoft Excel». Надійність відмінностей оцінювали за допомогою Т-критерію Стьюдента. Різницю між порівнянними значеннями вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення**

Застосування ВД у хворих на ЮІА з недостатністю або дефіцитом цього вітаміну протягом перших трьох місяців терапії приводило до поліпшення самопочуття, зменшення артралгій та осалгій і збільшення концентрації 25(ОН)D в сироватці крові (табл. 2). У пацієнтів, які мали вихідний рівень 25(ОН)D 14,19±0,87 нг/мл, через три місяці була досягнута концентрація 34,24±2,37 нг/мл, а в дітей з недостатністю ВД концентрація збільшилася з 22,54±0,34 нг/мл до 43,22±3,13 нг/мл,  $p < 0,05$ .

Слід зазначити, що застосування препаратів ВД в комплексній терапії дефіциту ВД у дітей з ідіопатичними артритами за схемою 4000 МО/добу протягом двох місяців, із подальшим його застосуванням протягом одного місяця 2000 МО/добу у всіх пацієнтів сприяло позитивним змінам концентрації 25(ОН)D — у межах 36,7–47,5 нг/мл.

У разі застосування препаратів ВД у дозі 4000 МО/добу протягом одного місяця, а потім двох місяців — по 2000 МО/добу, позитивна динаміка вмісту 25(ОН)D у сироватці

крові теж відмічалася, але оптимальні концентрації (31,55–45,14 нг/мл) досягнуті лише у 52,9% дітей, а в інших — коливалися в межах 25,61–29,44 нг/мл. Відсутність нормалізації рівня 25(ОН)D переважно відмічалася в пацієнтів із наявністю факторів, які негативно впливають на забезпеченість організму ВД в умовах хронічного системного запального процесу: за прогресуючого перебігу ЮІА, високої активності аутоімунного процесу, тривалого застосування глюкокортикоїдів, наявності синдрому Іценко—Кушинга, коморбідної патології, порушень трофологічного статусу та ін.

Продовження застосування препаратів ВД у цих хворих у дозі 2000 МО/добу протягом наступних трьох місяців сприяло підвищенню концентрації ВД до оптимальної (33,7–39,21 нг/мл). Отже, усі пацієнти з ЮІА, які отримували терапію відповідно до алгоритму, через три місяці застосування підтримувальних доз ВД досягли оптимальної концентрації 25(ОН)D в сироватці крові.

Пацієнтам із тяжким дефіцитом (25(ОН)D — менше 10 нг/мл) призначали препарати ВД у дозі 6000 МО/добу протягом чотирьох тижнів, а потім протягом наступних двох місяців — 4000 МО/добу, у подальшому до шести місяців — 2000 МО/добу.

Частина пацієнтів з ЮІА, які через три місяці досягли оптимальної концентрації 25(ОН)D в сироватці крові, у подальшому приймали підтримувальну дозу ВД 1000 МО/д. У них в 61,86% випадків зберігалася достатня концентрація 25(ОН)D, а в інших 38,14% відмічалася тенденція до зниження концентрації 25(ОН)D в сироватці крові (26,83±2,99 нг/мл), що може свідчити про недостатність такої підтримувальної дози ВД за високої потреби дитини з хронічним аутоімунним прогресуючим процесом і доцільність надання переваги застосуванню у всіх пацієнтів підтримувальної дози 2000 МО/добу.

Слід зазначити, що у всіх пацієнтів з ЮІА, які мали менше трьох факторів ризику розвитку дефіциту ВД, у динаміці саплемен-

тації препаратами ВД відповідно до наведеного алгоритму, досягнуто оптимальних концентрацій 25(ОН)D в сироватці крові.

Поряд із цим у клінічній картині ЮІА у хворих відмічалася позитивна динаміка з боку суглобового синдрому, зменшувалися виразність і тривалість ранкової скрутості, артралгій, осалгій, міалгій. У більшості дітей стали менш вираженими прояви інтоксикації та розлади вегетативної нервової системи (слабкість, тривожність, підвищена стомлюваність, порушення сну, емоційні розлади, лабільність, дратівливість).

### Висновки

Отримані результати обґрунтовують доцільність індивідуального підходу до вибору добових доз і тривалості застосування препаратів ВД у хворих на ЮІА залежно від ступеня його недостатності в організмі, особливостей перебігу захворювання, наявності факторів ризику, що зумовлюють зниження ВД в ор-

ганізмі, а також застосованої терапії та вихідного рівня 25(ОН)D в сироватці крові. Лікувальні дози насичення можуть коливатися в межах 4000–6000 МО/добу. Підтримувальна терапія препаратами ВД у дозі 2000 МО/добу протягом шести місяців дає змогу з високою вірогідністю утримувати оптимальну концентрацію 25(ОН)D в сироватці крові.

Моніторинг концентрації 25(ОН)D в сироватці крові дітям зі зниженням забезпеченості ВД під час лікування проводиться через три і шість місяців, а пацієнтам з оптимальним його рівнем — один раз на рік.

Запропонований алгоритм призначення ВД для корекції недостатності та дефіциту ВД дає змогу досягти в більшості пацієнтів з ЮІА оптимальних концентрацій 25(ОН)D в сироватці крові та підтримувати його протягом року, що свідчить про доцільність його використання в практиці дитячого ревматолога.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bechtold S. (2009). Natural history of growth and body composition in juvenile idiopathic arthritis. *Roth Horm Res J.* 72 (1): 13–19.
2. Bolland MJ, Grey A, Avenell A et al. (2011). Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis *BMJ.* 342 (19): 20–40.
3. Bolshova OV, Riznychuk MO, Kvachenuk DA. (2019). Vitamin D metabolism in children with stunted growth. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 7(103): 50–57. [Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА. (2019). Метаболізм вітаміну D у дітей із затримкою росту. *Сучасна педіатрія. Україна.* 7(103): 50–57]. doi:10.15574/SP.2019.103.50.
4. Bruzzese V, Zullo A, Picchianti Diamanti A et al. (2016). Vitamin D deficiency in patients with either rheumatic diseases or inflammatory bowel diseases on biologic therapy. *Intern Emerg Med.* 11 (6): 803–807.
5. Department of Health. (2011). National diet and nutrition survey: Headline results from years 1 and 2 (combined) of the rolling programme 2008/9. 2009/10. URL: [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsStatistics/DH\\_128166](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsStatistics/DH_128166).
6. Endocrine Society Task Force. (2011). Evolution, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. URL: <http://www.endo-society.org/guidelines/final/upload/final-standalone-vitamin-dguideline.pdf>.
7. Mailhot G, White JH. (2020). Vitamin D and Immunity in Infants and Children. *Nutrients.* 12: 1233.
8. Marushko TV, Holubovska YuYe. (2019). Vitamin D status and bone mineral density in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Zdorov'e rebenka.* 14 (1): 13–18. [Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. (2019). Забезпеченість вітаміном D та мінеральна щільність кісткової тканини у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. *Здоров'я дитини.* 14 (1): 13–18]. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd\\_2019\\_14\\_1\\_5](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2019_14_1_5).
9. Marushko YuV, Hyshchak TV. (2021). Prevention of vitamin D deficiency in children. The state of the problem in the world and in Ukraine. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 4(116): 36–45. [Марушко ЮВ, Гишчак ТВ. (2021). Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей. Стан проблеми у світі та Україні. *Сучасна педіатрія. Україна.* 4(116): 36–45]. doi 10.15574/SP.2021.116.36.
10. Michelle C, Thaís T, Teresa M. (2009). Inadequate dietary intake of children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Pediatr (Rio J).* 85 (6): 509–515.
11. Mukvich OM, Omelchenko LI, Dudka IV, Belska OA, Vdovina NM, Matsyuk NB, Matskevich AM, Ludvik TA, Ismakaeva DL. (2021). Risk factors for reduced vitamin D supply in juvenile idiopathic arthritis. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology.* 14 (1): 89. [Муквіч ОМ, Омельченко ЛІ, Дудка ІВ, Бельська ОА, Вдовіна НМ, Мацюк НБ, Мацкевич АМ, Людвік ТА, Ісмакаєва ДЛ. (2021). Фактори ризику зниження забезпеченості вітаміном D при ювенільному ідіопатичному артриті. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології.* 14 (1): 89].
12. Mukvich OM, Omelchenko LI, Dudka IV, Belska OA, Vdovina NM, Matsyuk NB, Matskevich AM, Ludvik TA, Ismakaeva DL. (2021). Identification of a patient at risk of vitamin D deficiency in juvenile idiopathic arthritis. *Child health.* 16 (6): 12–18. [Муквіч ОМ, Омельченко ЛІ, Дудка ІВ, Бельська ОА, Вдовіна НМ, Мацюк НБ, Мацкевич АМ, Людвік ТА, Ісмакаєва ДЛ. (2021). Ідентифікація пацієнта із ризиком дефіциту

- вітаміну D при ювенільному ідіопатичному артриті. Здоров'я дитини. 16 (6): 12–18].
13. National Osteoporosis Society. (2012). Vitamin D and bone health: A practical clinical guideline for patient management: 275. URL: <http://www.nos.org.uk/page.aspx?pid=275>.
  14. Nisar MK, Masood F, Cookson P. (2013). What do we know about juvenile idiopathic arthritis and vitamin D? A systematic literature review and meta-analysis of current evidence. Clin Rheumatol. 32 (6): 729–734. doi: 10.1007/s10067-012-2159-1.
  15. Omelchenko LI. (2017). Vitamin D status and current issues of its correction in patients with juvenile idiopathic arthritis. Perinatologiya i pediatriya. 4: 115–118. [Омельченко ЛІ. (2017). Д-вітамінний статус і актуальні питання його корекції у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит. Перинатологія і педіатрія. 4: 115–118].
  16. Omelchenko LI. (2021). Vitamin D in the practice of pediatric rheumatologist. Health of Ukraine. 10 (503): 38–39. [Омельченко ЛІ. (2021). Вітамін D у практиці дитячого ревматолога. Здоров'я України. 10 (503): 38–39].
  17. Pearce EL, Poffenberger MC, Chang CH, Jones RG. (2013). Fueling immunity: insights into metabolism and lymphocyte function. Science. 342: 1242–1254.
  18. Pludorvski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carler GD. (2013). Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. Endocrinol Polska.
  19. Potrokhova EA, Sobotyuk NV, Bochantsev SV, Gaponenko VP. (2017). Vitamin D and autoimmune diseases. Ros. Vestn Perinatol i Pediatr. 62 (1): 26–32.
  20. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T. (2019). Arthritis Foundation: Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis and Enthesitis. American College of Rheumatology. 71 (6): 717–734.
  21. SACN. (2007). Update on vitamin D: Position status by the Scientific Advisory Committee on Nutrition, London: TSO.
  22. Schwartz GJ, Schwartz GYu. (2010). Vitamin D deficiency: Medical, molecular biological and pharmacological aspects. Clinical endocrinology and endocrine surgery. 3: 67–72. [Шварц ГЙ, Шварц ГЮ. (2010). Дефіцит вітаміну D: Медичні, молекулярно-біологічні та фармакологічні аспекти. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 3: 67–72].
  23. Shevchenko N, Khadzhyanova Y. (2021). Substantiation of methods for the correction of vitamin D deficiency in children with juvenile idiopathic arthritis. Child's health. 15 (6): 444–449. doi: 10.22141/2224-0551.15.6.2020.215530.
  24. Wadia U, Soon W, Chivers P, Thambiran A, Burgner D, Cherian S, Sifarikas A. (2018). Randomised controlled trial comparing daily VerSus depot vitamin D3 therapy in 0–16-year-old newly settled refugees in Western Australia over a period of 40 weeks. Nutrients. 10: 3. doi: 10.3390/u10030348.

#### Відомості про авторів:

**Муквіч Олена Миколаївна** — д.мед.н., проф., зав. відділення дитячої ревматології та аутозапальних захворювань ДУ «ІПАГ імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0001-6405-4997>.

**Омельченко Людмила Іванівна** — д.мед.н., проф., гол.н.с. відділення дитячої ревматології та аутозапальних захворювань ДУ «ІПАГ імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», засл. діяч науки і техніки України. Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-2989-9278>.

**Вдовіна Ніна Михайлівна** — лікар-ординатор ДУ «ІПАГ імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-3949-8857>.

**Людвік Тетяна Анатоліївна** — к.мед.н., ст.н.с. відділу хвороб сполучної тканини у дітей ДУ «ІПАГ імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

**Стрижак Світлана Костянтинівна** — н.с. лабораторії цитології, ендокринології та біохімії ДУ «ІПАГ імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Стаття надійшла до редакції 24.06.2022 р., прийнята до друку 20.09.2022 р.

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

## Пароксизмальні розлади сну в дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 5(125): 76-83. doi 10.15574/SP.2022.125.76

**For citation:** Kyrylova LG, Miroshnikov OO, Yuzva OO. (2022). Paroxysmal sleep disorders in children with epileptic encephalopathies and autism spectrum disorders. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(125): 76-83. doi 10.15574/SP.2022.125.76.

**Мета** — визначити поширеність розладів нічного сну в дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра (РАС); оцінити ефективність засобу нейроадаптогенної дії «Сілента» в коригуванні порушення сну в дітей цієї групи.

**Матеріали та методи.** Обстежено 50 дітей з клінічними проявами РАС віком від 2 до 8 років (середній вік становив  $4,3 \pm 1,5$  року), серед яких — 31 хлопчик і 19 дівчаток. Усіх дітей поділено на 2 групи залежно від клінічних особливостей: 1-ша група — 28 дітей з РАС, які мали епілептичні напади на момент огляду або в анамнезі (діти з епілептичними енцефалопатіями); 2-га група — 22 дитини з РАС без клінічних епілептичних нападів. Усім дітям призначено нейроадаптоген «Сілента» у вікових дозах протягом 30 діб. Обстеження включало збір анамнезу з уточненням особливостей перебігу пре- і перинатального періоду, клініко-неврологічне обстеження, відео-ЕЕГ-моніторинг під час нічного сну тривалістю 8 год, опитування батьків стосовно якості сну дитини з використанням опитувальника «Children's Sleep Habits Questionnaire» (CSHQ).

**Результати.** У дітей з РАС та епілептичними нападами відмічалися вищі показники за субшкалами «Труднощі з засинанням», «Парасомнії», а також за загальним балом за шкалою CSHQ-A. Отримані результати засвідчили негативний вплив епілептичних нападів у дітей з РАС на якість сну та частоту пароксизмальних розладів сну. Загальна поширеність порушень сну в дітей з РАС визначалася за допомогою опитувальника CSHQ-A до та після лікування. Частота порушень сну в дітей з РАС та епілептичними нападами після курсу лікування знизилася з 85,7% до 53,6%, а в дітей з РАС без епілептичних нападів — з 63,6% до 22,7%. В обох групах виявлено статистично достовірне зменшення частки дітей з порушеннями сну після курсу лікування із застосуванням нейроадаптогену.

**Висновки.** Показано, що частота розладів сну в дітей з РАС та епілептичними нападами становила 85,7%, а в дітей з РАС без епілептичних нападів — 63,6%. У дітей з РАС та епілептичними нападами частота порушень нічного сну протягом 30 діб застосування нейроадаптогену зменшилася до 53,6%, а в дітей з РАС без епілептичних нападів — до 22,7%.

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, пароксизмальні порушення нічного сну, розлади аутистичного спектра, епілепсія, парасомнії, нейроадаптогени.

### Paroxysmal sleep disorders in children with epileptic encephalopathies and autism spectrum disorders

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

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

**Purpose** — to determine the prevalence of sleep disorders in children with epileptic encephalopathies and autism spectrum disorder (ASD); to evaluate the effectiveness of neuroadaptogenic «Silenta» in the treatment of sleep disorders in children in this group.

**Materials and methods.** We examined 50 children with clinical manifestations of ASD aged 2 to 8 years (mean age was  $4.3 \text{ years} \pm 1.5$ ), including 31 boys and 19 girls. The examination included anamnesis to clarify the features of the pre- and perinatal period, clinical and neurological examination, video EEG monitoring during night sleep for 8 hours, survey of parents on the quality of sleep in children using the Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ). All children were divided into 2 groups depending on clinical features: Group 1 — 28 children with ASD who had epileptic seizures at the time of examination or in the anamnesis (children with epileptic encephalopathies); Group 2 — 22 children with ASD without clinical epileptic seizures. Children from the 1st group were prescribed neuroadaptogen «Silenta» for 30 days.

**Results.** Children with ASD and epileptic seizures had higher sub-scales «Difficulty falling asleep», «Parasomnia» and the overall score on the CSHQ-A scale. The results indicate a negative impact of epileptic seizures in children with ASD on sleep quality and the frequency of paroxysmal sleep disorders. The overall prevalence of sleep disorders in children with ASD was determined using the CSHQ-A questionnaire before and after treatment. The incidence of sleep disorders in children with ASD and epileptic seizures after treatment decreased from 85.7% to 53.6%, and in children with ASD without epileptic seizures — from 63.6% to 22.7%. In both groups statistically significant reduction in the proportion of children with sleep disorders after a course of treatment with neuroadaptogen «Silenta».

**Conclusions.** It is shown that the frequency of sleep disorders in children with ASD and epileptic seizures is 85.7%, and in children with ASD without epileptic seizures — 63.6%. In children with ASD and epileptic seizures the incidence of sleep disorders during 30 days of the neuroadaptogen «Silenty» decreased to 53.6%, and in children with ASD and without epileptic seizures the incidence of sleep disorders decreased to 22.7%.

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:** children, paroxysmal sleep disorders, autism spectrum disorders, epilepsy, parasomnias, neuroadaptogens.

## Вступ

**С**омнологія — розділ медицини, що вивчає сон та його порушення і має справу зі значною кількістю дивних та незрозумілих розладів. Серед них нарколепсія з катаплексією, сонний параліч, сомнамбулізм, сплутані пробудження. Особливі труднощі для практичного лікаря викликають пароксизмальні стани, що виникають у дитини під час сну. У більшості випадків у структурі пароксизмальних розладів сну наявний моторний компонент у вигляді рухів тілом або поведінкових проявів, тому завжди існує ризик помилитися при спробах диференціювати розлади сну неепілептичного генезу від нічних епілептичних нападів.

Міжнародна класифікація порушень сну виділяє понад 100 окремих форм розладів сну, умовно поділених на вісім груп: інсомнії, гіперсомнії, парасомнії, порушення циркадних ритмів, пов'язані зі сном порушення дихання тощо [21].

Раніше автори цієї статті неодноразово зверталися до теми порушень сну в дітей, розглядаючи проблему гіперсомній та інших найпоширеніших розладів сну дитячого віку [14–16].

Відповідно до результатів спостережень за дітьми з цією патологією проведених у нашій клініці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», можна зробити висновок, що моторні феномени, які часто на перший погляд виглядають доброякісними, у багатьох випадках являють собою епілептичні напади. Найчастіше, помилки трапляються в діагностуванні нападів, що виникають у лобних частках мозку, оскільки такі напади можуть проявлятися дивними руховими пароксизмами під час сну в поєднанні з часто нормальною або неспецифічною картиною міжіктальної та іктальної електроенцефалографії (ЕЕГ) [15].

Найчастіше епілептичні напади під час нічного сну виникають при аутосомно-домінантній нічній лобній епілепсії (АДНЛЕ) — одній із форм фокальних епілепсій з генетичною етіологією. Епілептичні напади при нічній лобній епілепсії частіше за все виникають у стадію повільного сну (NREM) та можуть помилково інтерпретуватися як парасомнії пробудження у фазу NREM-сну. Розрізняють три підтипи моторних нападів при АДНЛЕ:

1) пароксизмальні пробудження — раптові часті пробудження, що супроводжуються стереотипними гіпермоторними проявами;

2) пароксизмальна дистонія — повторювані моторні напади з дистонічними або дискінетичними рухами тривалістю менше двох хвилин;

3) епізодичне блукання — сомнамбулічна поведінка, що виникає у фазі повільного сну.

Через незвичність пароксизмів, які іноді виникають не лише вночі, але і вдень, діти часто потрапляють у поле зору психіатрів. Типовими при АДНЛЕ є нічні гіпермоторні напади у вигляді боксування, педалювання, химерних рухів тазом. Причиною цієї форми епілепсії є мутації в таких генах, як DEPDC5, CHRNA4, CHRN2, CHRNB2, KCNT1 і CRH. Найінформативнішим методом діагностики є відеополісомнографія, однак у 25% пацієнтів патологічна активність на ЕЕГ не виявляється ні на міжіктальній ЕЕГ, ні при іктальному записі. Препаратами вибору, за даними експертів, є карбамазепін та окскарбазепін, при цьому в близько 30% пацієнтів напади залишаються фармакорезистентними [3,13]. Однак, на думку вчених, дітям віком до 5 років призначення карбамазепінів має бути завжди обдуманим та обґрунтованим, зважаючи на здатність цих лікарських засобів викликати феномен вторинної білатеральної синхронізації [6].

Особливо складною є диференційна діагностика, яку варто проводити, як із порушеннями розвитку, зокрема аутистичного спектра (РАС), так і з функціональними дезадаптаційними розладами засинання та підтримання сну на тлі хронічного стресу в дітей у сучасних умовах.

Відомо, що, з одного боку, діти з РАС мають підвищений ризик розвитку епілептичних нападів, а з іншого — у багатьох дітей з РАС відмічаються порушення нічного сну та епізоди парасомній [4], що мають тенденцію до наростання при психоемоційних перенавантаженнях у силу анатомічних особливостей структур головного мозку, що відповідають за соціальну поведінку та патофізіологічні реакції на стрес, як-от мигдалина [20].

Функціональні розлади виникають на тлі дисбалансу співвідношення стрес-систем та їхніх антагоністів стрес-лімітуючих систем, зокрема, ГАМК-ергічної, серотонінергічної, опіоїдергічної, кортиколіберинової, простагландинової, антиоксидантної систем. Розлади засинання і підтримання сну є одними з ключових складових реакцій тривожності та виснаження, тому посідають важливе місце в переліку диференційних діагнозів.

У коригуванні порушень сну в дітей з РАС широко застосовують нейрорадаптоген «Сілен-

та», що має збалансований склад із вмістом необхідних вітамінів, мікроелементів та амінокислот. Завдяки їх застосуванню відбувається швидка нормалізація балансу збуджувальних і гальмівних нейромедіаторів, що позитивно впливає на емоційну, поведінкову та когнітивну сфери дитини [14,15].

**Мета** дослідження — визначити поширеність розладів нічного сну в дітей з епілептичними енцефалопатіями та РАС; оцінити ефективність нейроадаптогену «Сілента» в коригуванні порушень сну в дітей цієї групи.

### Матеріали та методи дослідження

Під час дослідження обстежено 50 дітей з клінічними проявами РАС середній вік яких становив  $4,3 \pm 1,5$  роки. Діти, які взяли участь у дослідженні, відповідали таким критеріям: вік від 2 до 8 років, стабільний соматичний стан та відсутність змін у застосуванні ліків, пов'язаних зі сном або станом здоров'я, за останні 3 місяці.

Серед обстежених дітей — 31 хлопчик і 19 дівчаток, які перебували на обстеженні та лікуванні у відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» протягом 2020–2021 рр. Усім дітям встановлено діагноз РАС на підставі клінічного огляду та результатів опитувальників М-CHAT (модифікований скринінговий тест на аутизм для дітей раннього віку) і CARS (рейтингова шкала аутизму в дітей), а також відповідно до критеріїв DSM-V. Оцінку якості сну та ефективності лікування проведено з використанням «Children's Sleep Habits Questionnaire» (CSHQ).

Дослідження виконано згідно з принципами біоетики і деонтології та узгоджено з локальною етичною комісією вищезазначеної установи. У батьків обстежених дітей отримано інформовані згоди на проведення дослідження.

Усім дітям проведено комплексне обстеження, що включало збір анамнезу з уточненням особливостей перебігу пре- і перинатального періоду, клініко-неврологічне обстеження, відео-ЕЕГ-моніторинг під час нічного сну тривалістю 8 год, опитування батьків стосовно якості сну дитини з використанням CSHQ. Також для порівняння опитано 88 батьків здорових дітей з використанням опитувальника CSHQ.

Усіх дітей з РАС поділено на дві групи залежно від клінічних особливостей:

1-ша група — 28 дітей з РАС, які мали епілептичні напади на момент огляду або в анамнезі (діти з епілептичними енцефалопатіями);

2-га група — 22 дитини з РАС без клінічних епілептичних нападів.

Усім дітям призначено нейроадаптоген «Сілента» протягом 30 днів у такому дозуванні:

дітям віком від 1 до 3 років: по 2,5 мл 3 рази на добу;

дітям віком від 3 до 6 років: по 5 мл 3 рази на добу;

дітям віком від 6 років: по 10 мл 2 рази на добу.

Для коригування порушень сну в дітей раннього та дошкільного віку було обрано нейроадаптоген «Сілента», оскільки він містить збалансований склад, що дозволяє швидко досягнути нормалізації балансу збуджуючих та гальмівних нейромедіаторів з позитивним впливом на емоційну, поведінкову та когнітивні сфери дитини.

До складу засобу «Сілента» входить 50 мг амінокислоти L-триптофан, 30 мг магнію, 80 мг екстракту квітів ромашки, 50 мг екстракту листків меліси і 20 мг екстракту суцвіть липи широколистої. L-триптофан являє собою амінокислоту, яка виступає в ролі попередника нейрогормону серотоніну, що бере участь у регуляції засинання, настрою, циркадних ритмів і поведінки. Завдяки вмісту L-триптофану, магнію та трав'яних екстрактів «Сілента» має виражену седативну, анксиолітичну та нормотимічну дію.

Результати лікування оцінено за допомогою Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) в адаптації Ю. Вакуленка (2020) [25].

У цьому дослідженні для оцінки проблем сну використано скорочений опитувальник дитячих звичок сну (CSHQ-A), який складався з 22 запитань (NICHD SECCYD — Вісконсін) [7]. Дані проаналізовано за допомогою U-тесту Манна—Уїтні для порівняння балів CSHQ-A між дітьми з епілепсією та без, тоді як частку проблем зі сном оцінено за допомогою тесту хі-квадрат з 95% довірчим інтервалом.

### Результати дослідження та їх обговорення

Серед 50 дітей з клінічними ознаками РАС, які були залучені до дослідження, було встановлено, що у 58% були в анамнезі або на момент обстеження епілептичні напади і тільки у 42% епілептичні напади не відмічались. Суттєвих відмінностей за віком і статтю серед обстежених груп не виявлено (табл. 1).



Таблиця 1

**Характеристика обстежених дітей за віком та статтю**

Показник	1-ша група (n=28)	2-га група (n=22)	P
Вік, роки	4,8±1,1	5,2±1,3	>0,05
Хлопчики, абс. (%)	18 (64,3)	13 (35,7)	>0,05
Дівчатка, абс. (%)	10 (35,7)	9 (64,3)	>0,05

Таблиця 2

**Середні бали згідно з опитувальником CSHQ-A**

Показник	1-ша група (n=28)	2-га група (n=22)	P
Труднощі з засинанням	18,68±2,16	16,77±1,35	<0,05*
Нічні пробудження	13,36±2,29	11,04±1,24	>0,05
Парасомнії	5,76±2,01	3,66±1,75	<0,05*
Денна сонливість	6,22±2,21	6,51±2,29	>0,05
Загальний бал	42,34±5,28	36,28±2,81	<0,05*

Примітка: \* $p < 0,05$  — різниця між групами статистично достовірна.

Таблиця 3

**Частка дітей з PAC і порушеннями сну до та після лікування, абс. (%)**

Порушення сну	1-ша група (n=28)		2-га група (n=22)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Так	24 (85,7%)	15 (53,6%)	14 (63,6%)	5 (22,7%)
Ні	4 (14,3%)	13 (46,4%)	8 (36,4%)	17 (77,3%)
$\chi^2$	6,8416 ( $p < 0,05$ )		5,9284 ( $p < 0,05$ )	

На наступному етапі проведено опитування батьків із використанням опитувальника CSHQ-A для визначення якості сну в дітей. Якість сну оцінено за 4 субшкалами:

- 1) труднощі з засинанням (інсомнії);
- 2) нічні пробудження;
- 3) парасомнії;
- 4) денна сонливість.

Після аналізу результатів опитування отримано середні показники балів в обох групах за 4 субшкалами опитувальника CSHQ-A [7] і загальним балом. Відмінність між групами проаналізовано за допомогою U-тесту Манна—Уїтні. Результати наведено в таблиці 2.

Отже, у дітей з PAC та епілептичними нападами відмічалися вищі показники за субшкалами «Труднощі з засинанням», «Парасомнії», а також за загальним балом за шкалою CSHQ-A. Отримані результати засвідчили негативний вплив епілептичних нападів у дітей з PAC на якість сну та частоту пароксизмальних розладів сну.

Загальну поширеність порушень сну в дітей з PAC визначено за допомогою опитувальника CSHQ-A до та після лікування (табл. 3).

Отже, частота порушень сну в дітей з PAC та епілептичними нападами після курсу лікування знизилася з 85,7% до 53,6%, а в дітей з PAC без епілептичних нападів — з 63,6% до 22,7%.

Для перевірки статистичної значущості отриманих результатів використано аналіз чотирьох таблиць спряженості із застосу-

ванням критерію  $\chi^2$ . В обох групах виявлено статистично достовірне зменшення частки дітей з порушеннями сну після курсу лікування із застосуванням лікарського засобу нейроадаптогенної «Сілента».

Серед основних розладів сну в дітей з PAC були відмічені наступні: безсоння (42,8%), часті пробудження (50,6%), денна гіперсомнія (24,6%), сплутані пробудження (50,6%), сомнамбулізм (12,9%), нічні жахи (9,1%), бруксизм (29,8%), синдром неспокійних ніг (33,7%), нічне апное (29,8%).

Під маскуванням розладів нічного сну в дітей з PAC може перебігати широкий спектр епілептичних енцефалопатій з продовженою пік-хвильовою активністю в стадію повільного сну. До них, зокрема, належить синдром CSWS, відомий як синдром продовженої пік-хвильової активності у стадію повільного сну або електричний епілептичний статус під час сну (ESES) — епілептична енцефалопатія, яка характеризується різними типами нападів, комбінаціями когнітивних, моторних і поведінкових порушень, а також своєрідною електроенцефалографічною картиною пароксизмальної активності, яка значно активізується під час повільного сну [9].

Синдром Ландау–Клефнера є рідкісним епілептичним синдромом (частота 0,2% серед пацієнтів з епілепсією) з дебютом у віці від 3 до 8 років, що характеризується набутотою

афазією, продовженою пік-хвильовою активністю у стадію повільного сну, нервово-психічним дефіцитом і поведінковими розладами. На ЕЕГ під час неспання можуть відмічатися мультифокальні або генералізовані розряди, частіше задньоскроневої локалізації, однак під час сну спостерігається виражена активація епілептиформної активності, як і при CSWS-синдромі [10]. Характерною ознакою синдрому Ландау–Клефнера є набута афазія. Порушення мови, які можуть наростати задовго до початку епілептичних нападів, виникають після періоду нормального мовленнєвого розвитку спочатку через слухову агнозію, а потім через регрес експресивної мови.

Набутий епілептиформний оперкулярний синдром є рідкісним епілептичним синдромом, який починається у віці 4–8 років. Клінічно він характеризується оро-фаціально-лінгвальним дефіцитом, зокрема серйозною дисфункцією м'язів обличчя, слинотечею, дизартрією, регресом мовлення або слабкістю обличчя та язика. Епілептичні напади мають фокальний моторний характер, частіше захоплюють м'язи обличчя (роландичні напади), рідше виникають типові або атипові абсанси. На ЕЕГ відмічаються двобічні центрально-скроневи або скроневи спайки. ЕЕГ сну характеризується появою комплексів спайк-хвиля з вторинною білатеральною синхронізацією та поступовим розвитком електричного статусу нічного сну [24].

Доброякісна дитяча епілепсія з центрально-скроневи спайками (BECTS) є поширеною формою епілепсії дитячого віку з початком у віці від 3 до 8 років. Клінічно характеризується простими фокальними нападами у вигляді коротких геміфасціальних судом із подальшою зупинкою мовлення та слинотечею, іноді з вторинною генералізацією. Електроклінічно така форма епілепсії характеризується нечастими нічними фокальними нападами та наявністю міжіктальних гострих хвиль і спайків у центрально-скроневи ділянках, які значно активізуються під час повільного сну та іноді можуть призводити до розвитку електричного статусу нічного сну. Медикаментозне лікування зазвичай ефективне, а спонтанна ремісія часто настає наприкінці дитячого віку. Незважаючи на те, що така форма описується як «доброякісна» або «самообмежувана», у частини дітей розвиваються серйозні порушення розвитку, такі як когнітивний дефіцит, поведінкові проблеми та проблеми з навчанням. За отриманими дани-

ми, електрографічні спайк-хвильові розряди у період сну локалізовані в лобно-центрально-лівій скроневи ділянці, за відсутності або наявності одиничних епілептичних випадків, є факторами ризику нервово-психічного та когнітивного дефіциту (когнітивна епілептиформна дезінтеграція) [8]. Фокальна спайк-хвильова активність у деяких випадках може трансформуватися в електричний епілептичний статус повільного сну, що призводить до появи тяжких нервово-психічних [2,7]. За наявності ЕЕГ-патерну CSWS/ESES вживають термін «атипова доброякісна дитяча епілепсія з центрально-скроневи спайками» [9].

Епілептичні напади та міжіктальна епілептиформна активність негативно впливають на якість нічного сну, включаючи появу труднощів із засинанням, часті нічні пробудження, парасомнії та денну сонливість. Це може додатково до негативного впливу епілептиформної активності погіршувати когнітивні та поведінкові функції дитини, її денне функціонування. Діти з порушенням нічного сну протягом тривалого часу можуть страждати на ранкову та денну втому, виснаження, дратівливість, роками відчувати денну втому, порушення уваги та збудження, без явних причин [7,24].

За даними закордонних авторів [8], порушення сну відмічаються вдвічі частіше в пацієнтів із фокальною епілепсією порівняно з контрольною групою, при цьому більшість характеристик сну (тривалість, глибина, частота пробуджень та ін.) у дітей значною мірою порушені. Отже, порушення сну в дітей з епілепсією та епілептичними енцефалопатіями мають значний негативний вплив на і так не бездоганну якість життя.

Діти, які страждають на епілепсію або епілептичні енцефалопатії, зазвичай мають гіршу якість нічного сну, підвищену тривожність, поверхневий, неспокійний та переривистий сон, розлади дихання під час сну. У дітей також можуть відмічатися тривале засинання, часті нічні пробудження, збільшення кількості сплутаних пробуджень та інших парасомній [7]. Частота та вираженість розладів сну корелює з частотою епілептичних, віком дитини, тривалістю хвороби, наявністю пароксизмальної активності на ЕЕГ і поведінкових проблем. ЕЕГ у багатьох випадках фіксує порушення структури нічного сну у вигляді нестійкості та скорочення тривалості фази REM. Відомо також про феномен зникнення фази REM-сну в дітей з епілептич-

ними енцефалопатіями. Напроти, відновлення фази REM-сну є важливим критерієм успішності лікування епілептичної енцефалопатії [12].

Парасомнії, згідно з визначенням Міжнародної класифікації розладів сну, являють собою «неприємні та небажані поведінкові явища, які виникають переважно або виключно під час періоду сну» (ASDA, 2005). Згідно з ICSD-2, парасомнії поділяються на три підгрупи: розлади збудження (пов'язані зі стадією NREM-сну), парасомнії, асоційовані з REM-сном та інші [23].

Розлади пробудження є поширеними розладами в дитинстві, які зустрічаються приблизно в 15–20% дітей до початку підліткового віку [1]. Поширеність нічних жахів оцінюється на рівні від 1% до 6,5% [20], при цьому сомнамбулізм відмічається у  $\leq 15\%$  дітей та підлітків. Нічні жахи зазвичай починаються приблизно у віці 18 місяців, з піком поширеності у віці 5–7 років.

Розлади пробудження в стадію NREM-сну типово виникають у стадію повільного сну. Вони є найпоширенішими парасомніями дитячого віку та найчастіше стають джерелом помилок при диференційній діагностиці з епілепсією. Розлади пробудження характеризуються пароксизмальною руховою поведінкою без усвідомлення дитиною і мають широкий спектр клінічних проявів. У клінічній практиці вони поділяються на три основні форми:

1) сплутані пробудження, які супроводжуються незначними руховими або вегетативними проявами;

2) сомнамбулізм (лунатизм), який супроводжується вираженою руховою активністю, але незначними вегетативними проявами;

3) страхи сну (*avor nocturnus*), при яких виражена вегетативна активність супроводжується різним ступенем рухової активності. Нерідким є поєднання двох та більше форм парасомній в однієї дитини, а також наявність у картині парасомній ознак 2–3 розладів пробудження одночасно. Сприяють появі розладів пробудження інфекційні захворювання з лихоманкою, хаотичний графік сну, а також емоційний стрес [5].

Розлади пробудження зазвичай виникають під час стадії NREM-сну та пов'язані з порушенням механізмів пробудження. Вони являють собою найпоширенішу форму парасомній, які зазвичай починаються в дитинстві та безслідно зникають у підлітковому віці. Натомість недосвідчений клініцист легко може потрапити

в пастку, помилково діагностуючи парасомнії в дитини з лобною нічною епілепсією [3].

*Сплутані або конфузійні пробудження* характеризуються раптовим пробудженням із дезорієнтацією та розгубленістю, які іноді супроводжуються нецілеспрямованими поведінковими проявами, вокалізаціями або зв'язним мовленням. Під час пароксизму дитина часто виглядає засмученою, схвильованою або агресивною, особливо якщо її намагаються втішити або розбудити. Конфузійні пробудження зазвичай короткі, тривають протягом 1–2 хв, рідше —  $\geq 10$  хв, протягом цього часу пацієнта дуже складно або неможливо розбудити [11].

Поширеність розладів розвитку та поведінки в дітей з конфузійними пробудженнями оцінюється на рівні 2,4–13,5%. Часто вони виникають у дітей з PAC, розумовою відсталістю, тривожними і біполярними розладами [19]. Імовірно, конфузійні порушення в деяких дітей пов'язані з органічним ураження задніх відділів гіпоталамусу, ретикулярної формації та перивентрикулярної білої речовини. Іншою можливою причиною конфузійних пробуджень при PAC є дисфункція нейронної мережі, що підтримує стабільність повільного сну та пробудження [19].

*Сомнамбулізм* — найпоширеніший з розладів пробудження. Епізоди сомнамбулізму проявляються простою або складною моторною поведінкою під час сну, під час якої дитина зазвичай встає з ліжка та ходить. Дитина може виходити зі спальні, іноді виходячи з дому, виконувати цілеспрямовані дії, такі як переміщення предметів, розмовляти, одягатися, їсти та пити. Іноді повідомлялося про сексуальну та насильницьку поведінку в підлітків під час сомнамбулізму. Епізоди можуть тривати від кількох хвилин до  $>30$  хв і зазвичай закінчуються поверненням пацієнта до ліжка і сном. Після пробудження від сну спостерігається повна амнезія. Сомнамбулізм може бути спровокований різними станами, такими як недостатній сон через нерегулярний графік сну, відмова від денного сну або пробудження рано вранці [11]. Іншими провокуючими факторами є лихоманка, стрес, застосування ліків (фенотіазини, хлоралгідрат, літій) та інші розлади, які призводять до збудження (обструктивне апное сну, роздутий сечовий міхур, гучний шум) [11,19]. Кілька останніх досліджень повідомляють про відсутність чіткого зв'язку між психопатологією та сомнамбулізмом [19].

Аномалії ЕЕГ зареєстровані в 47% пацієнтів із парасомніями. Повідомляється, що активність на ЕЕГ у пацієнтів із сомнамбулізмом зберігається до більш старшого віку. Це відповідає теорії про те, що розлад збудження пов'язаний із затримкою дозрівання центральної нервової системи. Отже, хоча важливо виключити діагноз епілепсії, слід також уникнути її гіпердіагностики [19].

*Нічні страхи (терори)* є найбільш драматичними розладами збудження, що характеризуються вираженими вегетативними та афективними особливостями. Дитина раптово прокидається від глибокого сну, зазвичай з криком, виглядає блідою і наляканим. Часто спостерігається збуджена поведінка, а іноді дитина може намагатися вибігти з кімнати. Сильне хвилювання може призвести до травм через стрибки з вікон або спуску сходами. Дані пароксизми можуть тривати від кількох до 10 хвилин або довше.

Розлади поведінки під час швидкого сну (RBD) належать до парасомній, пов'язаних зі швидким сном. Цей розлад характеризується раптовим зникненням м'язової атонії під час швидкого сну, що призводить до появи рухової активності, яка відображає зміст сновидінь (так звана «онейрична поведінка»). Під час розладу швидкого сну пацієнти демонструють складну драматичну, схвильовану і часто насильницьку поведінку, таку як безглузді розмови, крики, удари кулаками та ногами, стрибки з ліжка та біг. Це може призвести до травмування дитини або оточуючих. Епізоди можуть тривати від кількох хвилин до півгодини та виникати з різною частотою [19].

Отже, пароксизмальні порушення нічного сну є гетерогенною та складною для диференційної діагностики групою розладів у дітей. Особливі труднощі становить диференційна діагностика між парасомніями та епілептичними нападами під час нічного сну. Відео-ЕЕГ-моніторинг під час нічного сну є «золотим стандартом» діагностики цих розладів та має за-

стосовуватися в усіх випадках, коли є найменші сумніви щодо генезу нічних пароксизмів.

## Висновки

Пароксизмальні розлади нічного сну в дітей залишаються однією з найскладніших проблем сучасної нейропедіатрії. Підходи до диференційної діагностики та лікування пароксизмальних розладів сну залишаються одними з найзагадковіших розділів сомнології. Критерії діагнозу та прогнозу, тактика лікування — ось неповний перелік запитань, які ставить перед собою дитячий невролог, спостерігаючи дитину з пароксизмальними розладами сну. У цій роботі проаналізовано дані зарубіжної та вітчизняної літератури, які стосуються сучасних напрямів діагностичного пошуку за наявності клініки моторних пароксизмів під час сну, а також підходів до лікування.

На основі досліджень показано, що частота розладів сну в дітей з РАС та епілептичними нападами становить 85,7%, а в дітей з РАС без епілептичних нападів — 63,6%. Призначення нейроадаптогену «Сілента» та дітям із РАС, які мають прояви порушень нічного сну, у більшості випадків призводить до підвищення якості життя завдяки швидкій нормалізації засинання, зменшення кількості пробуджень, парасомній.

У дітей з РАС та епілептичними нападами частота порушень нічного сну протягом 30 діб застосування нейроадаптогену «Сілента» зменшилася до 53,6%, у дітей із РАС без епілептичних нападів — до 22,7%.

Отже, при інсомніях, парасомніях і рухових розладах сну в дітей раннього та дошкільного віку, що супроводжуються порушеннями денної активності, наявності супутньої емоційної лабільності, вегетативних розладах, гіперактивності з дефіцитом уваги показане застосування нейроадаптогенного засобу «Сілента».

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Agargun MY, Cilli AS, Sener S, Bilici M, Ozer OA, Selvi Y, Karacan E. (2004). The prevalence of parasomnias in preadolescent school-aged children: a Turkish sample. *Sleep*. 27 (4): 701–705. doi: 10.1093/sleep/27.4.701.
2. Al-Biltagi MA. (2014). Childhood epilepsy and sleep. *World journal of clinical pediatrics*. 3 (3): 45–53. doi: 10.5409/wjcp.v3.i3.45.
3. Beniczky S, Sommerlund M, Granild-Jensen JB, Gregersen PA. (2022). Autosomal dominant sleep-related hypermotor epilepsy caused by a previously unreported CHRNA4 variant. *European journal of medical genetics*. 65 (3): 104444. doi: 10.1016/j.ejmg.2022.104444.
4. Devnani PA, Hegde AU. (2015). Autism and sleep disorders. *Journal of pediatric neurosciences*. 10 (4): 304–307. doi: 10.4103/1817-1745.174438.
5. Ekambaram V, Maski K. (2017). Non-Rapid Eye Movement Arousal Parasomnias in Children. *Pediatric annals*. 46 (9): e327-e331. doi: 10.3928/19382359-20170814-01.
6. Gayatri NA, Livingston JH. (2006). Aggravation of epilepsy by anti-epileptic drugs. *Developmental medicine and child neurology*. 48(5):394–398. doi: 10.1017/S0012162206000843.
7. Irwanto, Rehatta NM, Hartini S, Takada S. (2016). Sleep Problem of Children with Autistic Spectrum Disorder Assessed by Children Sleep Habits Questionnaire-Abbreviated in

- Indonesia and Japan. The Kobe journal of medical sciences. 62 (2): E22-E26.
8. Kirilova LG, Miroshnikov AA, Yuzva AA. (2021). Kognitivnaya dezintegratsiya kak rasstroystvo neyrorazvitiya detskogo vozrasta: klassifikatsiya, diagnostika i vozmozhnosti terapii. *Pediatrics. Vostochnaya Evropa*. 9 (1): 63–78. [Кирилова ЛГ, Мирошников АА, Юзва АА. (2021). Когнитивная дезинтеграция как расстройство нейроразвития детского возраста: классификация, диагностика и возможности терапии. *Педиатрия. Восточная Европа*. 9 (1): 63–78].
  9. Kirilova LG, Yuzva OO, Miroshnikov OO. (2021). Kliniko-geneticheskie aspekty narusheniya razvitiya rechi, assotsirovannykh s epilepticheskimi entsefalopatiyami i rasstroystvami avtisticheskogo spektra u detey. *Pediatrics. Vostochnaya Evropa*. 9 (3): 456–468. [Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Мирошников ОО. (2021). Клинико-генетические аспекты нарушений развития речи, ассоциированных с эпилептическими энцефалопатиями и расстройствами аутистического спектра у детей. *Педиатрия. Восточная Европа*. 9 (3): 456–468]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47079155>.
  10. Kotagal P. (2017). Current Status of Treatments for Children with Electrical Status in Slow-Wave Sleep (ESES/CSWS). *Epilepsy currents*. 17 (4): 214–216. doi: 10.5698/1535-7597.17.4.214.
  11. Kotagal S. (2008). Parasomnias of childhood. *Current opinion in pediatrics*. 20 (6): 659–665. doi: 10.1097/MOP.0b013e328316bd9d.
  12. Kumar J, Solaiman A, Mahakkanukrauh P, Mohamed R, Das S. (2018). Sleep Related Epilepsy and Pharmacotherapy: An Insight. *Frontiers in pharmacology*. 9: 1088. doi: 10.3389/fphar.2018.01088.
  13. Kurahashi H, Hirose S. (2002). Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al, editors. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1169/>.
  14. Kyrylova LH, Miroshnykov OO, Yuzva OO, Berehela OV. (2021). Naibilsh poshyreni rozlady snu u ditei ta pidkhody do yikhfarmakolohichnoi ta nefarmakolohichnoi korektsii. *Zdorov'ia dytyny*. 16: 1. [Кирилова ЛГ, Мирошников ОО, Юзва ОО, Берела ОВ. (2021). Найбільш поширені розлади сну у дітей та підходи до їх фармакологічної та нефармакологічної корекції. *Здоров'я дитини*. 16: 1]. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/50345>.
  15. Kyrylova LH, Miroshnykov OO. (2020). Dyferentsialna diahnozyka syndromu rannoi dytiachoi nervovosti u praktytsi pediaatra. *Zdorovia dytyny*. 15 (5): 24–32. [Кирилова ЛГ, Мирошников ОО. (2020). Диференціальна діагностика синдрому ранньої дитячої нервовості у практиці педіатра. *Здоров'я дитини*. 15 (5): 24–32].
  16. Kyrylova LH, Shevchenko OA, Hrabovenska IO, Miroshnykov OO. (2012). Hipersomnii u ditei: narkolepsiia ta syndrom Kleina-Levina-Krichli. *Ukr med almanakh*. 15 (4): 69–74. [Кирилова ЛГ, Шевченко ОА, Грабовенська ІО, Мирошников ОО. (2012). Гіперсомнії у дітей: нарколепсія та синдром Клейна-Левіна-Крічлі. *Укр мед альманах*. 15 (4): 69–74].
  17. Leung A, Leung A, Wong A, Hon KL. (2020). Sleep Terrors: An Updated Review. *Current pediatric reviews*. 16 (3): 176–182. doi: 10.2174/1573396315666191014152136.
  18. Manni R, Zambrelli E, Bellazzi R, Terzaghi M. (2005). The relationship between focal seizures and sleep: an analysis of the cyclic alternating pattern. *Epilepsy research*. 67 (1–2): 73–80. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2005.08.008.
  19. Ming X, Sun YM, Nachajon RV, Brimacombe M, Walters AS. (2009). Prevalence of parasomnia in autistic children with sleep disorders. *Clinical medicine. Pediatrics*. 3: 1–10. doi: 10.4137/cmpep.s1139.
  20. Sarilar AC, Ismailogullari S, Yilmaz R, Erdogan FF, Per H. (2021). Electroencephalogram abnormalities in patients with NREM parasomnias. *Sleep medicine*. 77: 256–260. doi: 10.1016/j.sleep.2019.05.009.
  21. Sateia MJ. (2014). International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 146 (5): 1387–1394. doi: 10.1378/chest.14-0970.
  22. Schenck CH, Mahowald MW. (2002). REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep*. 25 (2): 120–138. doi: 10.1093/sleep/25.2.120.
  23. Singh S, Kaur H, Singh S, Khawaja I. (2018). Parasomnias: A Comprehensive Review. *Cureus*. 10 (12): e3807. doi: 10.7759/cureus.3807.
  24. Tachikawa E, Oguni H, Shirakawa S, Funatsuka M, Hayashi K, Osawa M. (2001). Acquired epileptiform opercular syndrome: a case report and results of single photon emission computed tomography and computer-assisted electroencephalographic analysis. *Brain & development*. 23 (4): 246–250. doi: 10.1016/s0387-7604(01)00198-x.
  25. Vakulenko Yu. (2020). Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): adaptatsiia na ukrainskii vybirti. *Problemy suchasnoi psykholohii*. 48: 35–58. [Вакулєнко Ю. (2020). Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): адаптація на українській вибірці. *Проблеми сучасної психології*. 48: 35–58].

#### Відомості про авторів:

**Кирилова Людмила Григорівна** — д.мед.н., зав. відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'яновича НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-9879-1132>.

**Мирошников Олександр Олександрович** — к.мед.н., учений секретар ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'яновича НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>.

**Юзва Олександр Олександрович** — н.с. відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'яновича НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-0918-4788>.

Стаття надійшла до редакції 01.06.2022 р., прийнята до друку 20.09.2022 р.

**Ю.В. Марушко, О.А. Дмитришин, Б.Я. Дмитришин,  
О.А. Бовкун, Т.В. Іовіца**

## **Роль урсодезоксихолевої кислоти в терапії захворювань гепатобіліарного тракту в дітей**

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 5(125): 84-92. doi 10.15574/SP.2022.125.84

**For citation:** Marushko YuV, Dmytryshyn OA, Dmytryshyn BYa, Bovkun OA, Iovitsa TV. (2022). The role of ursodeoxycholic acid in the treatment of hepatobiliary diseases in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(125): 84-92. doi 10.15574/SP.2022.125.84.

Відомо, що значну частку в структурі захворювань органів травлення в дітей становлять розлади біліарного тракту, в основі яких лежить порушення регуляції жовчоутворення і жовчовиділення.

Актуальним питанням є пошук безпечних і ефективних препаратів, що можуть запобігати трансформації біліарних розладів в органічну патологію, зокрема холецистит, жовчнокам'яну хворобу. Одним із таких лікарських засобів є урсодезоксихолева кислота (УДХК), яка активно використовується в педіатрії завдяки її гепатопротекторним, імунomodulatory, холеретичним, антихолестатичним та іншим властивостям.

Результати огляду літератури свідчать про те, що терапія УДХК забезпечує різноманітні клінічні ефекти: поліпшує функцію печінки за рахунок зниження рівня печінкових ферментів, запобігає прогресуванню захворювань печінки, трансформації функціональних змін в органічну патологію, особливо в пацієнтів із холестатичними захворюваннями гепатобіліарного тракту, і є альтернативним варіантом для лікування хронічних захворювань печінки.

Доведена терапевтична ефективність, висока якість та безпека УДХК створюють перспективу доцільності введення цього препарату до схеми лікування дітей з функціональними та органічними захворюваннями печінки і біліарного тракту.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** урсодезоксихолева кислота, первинний біліарний холангіт, холестаза, біліарні дисфункції, медикаментозне ураження печінки, гепатопротектор, жовчнокам'яна хвороба.

### **The role of ursodeoxycholic acid in the treatment of hepatobiliary diseases in children**

**Yu. V. Marushko, O. A. Dmytryshyn, B. Ya. Dmytryshyn, O. A. Bovkun, T. V. Iovitsa**

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

It is a well-known that a significant part in the structure of the digestive system diseases in children compounds disorders of the biliary tract, which are based on violations of the regulation of bile production and bile secretion.

The topical issue is the search for safe and effective drugs that can prevent the transformation of biliary disorders into organic pathology, including cholecystitis, gallstone disease. One of such drugs is ursodeoxycholic acid (UDCA), which is actively use in pediatrics due to its hepatoprotective, immunomodulatory, choleric, anticholestatic and other properties.

The results of the literature review indicate that UDCA therapy provides various clinical effects: it improves liver function by lowering the level of liver enzymes, prevents the progression of liver diseases. In addition, its influence on the transformation of functional changes into organic pathology, especially in patients with diseases of the hepatobiliary tract associate with cholestasis, and is an alternative option for the treatment of chronic liver disease.

Proven therapeutic efficacy, high quality and safety of UDCA create the prospect of including this drug in the treatment of children with functional and organic diseases of the liver and biliary tract.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** ursodeoxycholic acid, primary biliary cholangitis, cholestasis, biliary dysfunction, drug-induced liver disease, hepatoprotector, gallstone disease.

**В**ідомо, що гепатобіліарній системі належить провідна роль у процесах біотрансформації поживних речовин (харчових інгредієнтів) і лікарських засобів. У структурі поширеності захворювань у дітей віком 0–17 років хвороби органів травлення посідають друге місце [4]. Серед них одне із провідних місць займають розлади біліарного тракту. Значна поширеність функціональних розладів має місце в ранньому й дошкільному віці.

Найчастіше біліарні дисфункції обумовлені порушенням регуляції жовчоутворення і жовчовиділення завдяки їхнім анатомо-фізіологічним особливостям у дітей [17]. Тому

первинна діагностика, своєчасна терапія та реабілітація хворих із функціональними розладами біліарного тракту набувають особливого значення в запобіганні їх трансформації в органічну патологію, зокрема холецистит, жовчнокам'яну хворобу.

Зміну фізико-хімічних властивостей жовчі, формування біліарного сладжу та холелітазу в дітей дослідники все частіше пов'язують із медикаментозним ураженням печінки, при якому на перший план виходять такі часто застосовувані в педіатрії лікарські середники, як парацетамол, цефтріаксон, біологічно активні добавки [3].

Поряд із тим у терапії будь-яких захворювань у дітей широко застосовується медикаментозна терапія. У разі призначення комбінації препаратів необхідно враховувати можливий ризик медикаментозного ураження печінки, яке є досить частим ускладненням фармакотерапії [26]. Враховуючи потенційну гепатотоксичність значної кількості лікарських засобів, у процесі лікування будь-якого основного захворювання слід пам'ятати про печінку - орган, що завжди знаходиться «під прицілом» чужорідних речовин природного й синтетичного походження.

Тому так важливо поряд із протокольним лікуванням основного захворювання знайти безпечний ефективний лікарський середник для забезпечення раціонального функціонування гепатобіліарного тракту в дітей. Одним із таких середників вважаються препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), яка активно застосовується в педіатрії завдяки її гепатопротекторним, імуномодуляторним, холеретичним та іншим властивостям. Препарати УДХК відзначаються високою ефективністю, доброю переносимістю, високим профілем безпеки [44].

Перша згадка про застосування УДХК у лікуванні захворювань печінки датується 369 роком н.е., періодом правління китайської династії Танг. У ті часи УДХК отримували з жовчі дорослого гімалайського ведмеда, і препарат під однойменною назвою «суха ведмежа жовч» застосовували для лікування захворювань печінки, м'язів, нервової системи та навіть геморою [8].

У 1902 р. шведський біохімік Олоф Хаммарстен виділив УДХК із жовчі полярного ведмеда; згодом, через півстоліття, японський вчений Канасава вперше синтезував УДХК з холевої кислоти. Це стало поштовхом для випуску першого медикаментозного препарату УДХК на фармацевтичний ринок. Біохімічні властивості УДХК описані у 1986 р., і саме ці знання стали остаточним поштовхом до застосування препаратів УДХК у практичній медицині, зокрема в педіатрії [8].

Урсодезоксихолева кислота є вторинною жовчною кислотою (ЖК), що синтезується в організмі людини в дуже незначній кількості. ЖК — це група стероїдних кислот, що входять до складу жовчі [39]. Циклічне перетворення ЖК у травному тракті називається «ентеро-гепатична циркуляція ЖК», і під час цього

процесу утворюються первинні та вторинні ЖК [18].

До первинних належать холева і хеноксидезоксиколева (ХДХК) кислоти, що синтезуються в гепатоцитах із холестерину, і їх вміст становить левову частку пулу ЖК. Так, вміст ХДХК становить 38–54% серед усіх ЖК, холевої — 26–39%. Вторинні ЖК (дезоксиколева, літохолева, урсодезоксиколева, алохолева) утворюються з первинних ЖК у товстому кишечнику під дією кишкової мікрофлори. Наприклад, УДХК є продуктом бактеріального окислення ХДХК [48].

Вторинні ЖК реабсорбуються в кишечнику і потрапляють назад у печінку, де формують кон'югати з гліцином і таурином та надходять спочатку в жовч, потім у кишку. Та частина вторинних ЖК, яка не взяла участі у травленні, знову всмоктується і через порталну систему потрапляє назад у печінку, що завершує коло «ентеро-гепатичної циркуляції» [13]. Вміст вторинних ЖК становить: дезоксиколева — 16–33%, літохолева і УДХК — 0,1–5%.

Жовчні кислоти відіграють важливу роль у забезпеченні нормального процесу травлення. Вони емульгують жири, що спрощує перетравлювання та сприяє всмоктуванню ліпідів і жиророзчинних вітамінів з їжі; підвищують активність усіх ферментів, особливо ліпаз, стимулюють секрецію білірубину, впливають на зменшення вмісту холестерину в жовчі, поліпшують перистальтику кишечника. Також посилюють виділення панкреатичного соку і в комбінації з ним нейтралізують кислоту реакцію хімусу, що надходить зі шлунка. Крім цього, ЖК володіють значними антибактеріальними властивостями, впливаючи на склад мікрофлори кишечника та підтримуючи стерильність жовчовивідних шляхів [39].

Проте, крім позитивних впливів на функціонування гепатобіліарної системи, ЖК є цитотоксичними. Ступінь прояву їхньої цитотоксичності залежить від здатності до перекисного окислення ліпідів і рівня ліпофільності та гідрофобності різних молекул ЖК [39]. Саме ліпофільність зумовлює здатність ЖК проникати в мембрани клітин та мітохондрій, що призводить до загибелі клітини. Встановлено, що найбільш токсичною та гідрофобною є літохолева кислота, а найменш токсичною і гідрофільною — УДХК [13].

У разі перорального застосування УДХК всмоктується в порожній кишці за рахунок па-

сивної дифузії, а в клубовій кишці — за допомогою активного транспортування. У печінці молекула УДХК зв'язується з гліцином і таурином, як і її ендogenousний аналог. Кон'югати, що утворюються, секретуються в жовч, кислота включається в систему печінково-кишкової циркуляції. За систематичного застосування УДХК стає основною ЖК у сироватці крові. У разі регулярного застосування відбувається дозозалежне збільшення її частки в пулі ЖК до 50–75%. При цьому частка так званих «шкідливих» ЖК пропорційно зменшується. Такий перерозподіл здійснюється за рахунок пригнічення всмоктування ендogenousних ЖК клубовою кишкою і допускає реалізацію властивостей та вплив УДХК на роботу травної системи [18].

Молекула УДХК діє на печінку за допомогою різних складних і взаємодоповнюючих механізмів, володіє низкою властивостей, що пояснює її широке застосування в гепатології. Це холеретичні, літолітичні, гіпохолестеринемічні, цитопротективні, антиапоптичні, протизапальні, антиоксидантні та імуномодулюючі ефекти УДХК [44].

Добре виражені холеретичні та антихолестатичні властивості дають змогу включити УДХК до патогенетичного лікування хвороб печінки, які супроводжуються холестазом, таких як первинний біліарний холангіт (ПБХ), дитячі холестатичні захворювання, муковіцидоз [9].

Жовчогінний ефект УДХК пояснюється її здатністю індукувати секрецію ЖК без потенційної токсичності останніх, що робить застосування УДХК корисним для лікування холестатичних розладів. УДХК індукує везикулярний екзоцитоз у холестатичних гепатоцитах шляхом опосередкованого підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію. Інший вивчений механізм холерезу, спричиненого УДХК, включає модуляцію мембранних транспортних білків, таких як хлорид-бікарбонатний аніонообмінник, який, як виявили дослідження, зменшується в клітинах епітелію жовчних шляхів пацієнтів із холестазом [9]. Крім цього, антихолестатичний вплив УДХК реалізовується шляхом зниження лужної фосфатази (ЛФ) та гамма-глутаміл-транспептидази (ГГТП) і активації фарнезоїд-Х-рецептора  $\alpha$ , який регулює проліферацію, диференціацію та секреторну активність холангіоцитів [32].

Урсодезоксихолева кислота є найбільш детально дослідженим та дещо дискусійним варіантом медикаментозного лікування первинного біліарного холангіту. Існує ряд досліджень, проведених на початку ХХІ ст., які показали зниження рівня печінкових ферментів і білірубину в пацієнтів з ПБХ на тлі застосування УДХК. Зокрема, одне з таких досліджень, проведене у Франції у 2000 р. науковцями С. Corpechot, F. Carrat, показало, що в пацієнтів, які вживали УДХК, швидкість прогресування хвороби від ранньої стадії захворювання до значного фіброзу або цирозу була в 5 разів нижчою (7% на рік із застосуванням УДХК проти 34% на рік за умови використання плацебо) [10]. Поряд із цим одне зі спільних досліджень британських та канадських вчених 2014 р. вказало, що навіть у разі застосування УДХК приблизно у 40% пацієнтів з ПБХ все ж розвинувся цироз протягом 10 років спостереження [45].

Проте аналіз літератури останніх років показав інші дані, що засвідчили ефективність застосування УДХК при ПБХ. Зокрема, згідно з дослідженнями 2017 р., УДХК може значно затримувати прогресування цирозу печінки в пацієнтів із ранніми стадіями ПБХ [6]. Ще в одному експерименті ймовірність відсутності розвитку фіброзу або цирозу після лікування УДХК становила 76% і 61% відповідно після лікування протягом 4 і 8 років [36]. Подібні результати спостерігалися і в інших дослідженнях випадок-контроль. На сьогодні триває ряд клінічних випробувань, що тестують доцільність призначення УДХК при ПБХ [28].

Урсодезоксихолева кислота — препарат, схвалений Управлінням із контролю за продуктами і ліками США (FDA) для лікування первинного біліарного холангіту з 2016 р. [15]. Таке рішення FDA пов'язано з тим, що при ПБХ відсутнє будь-яке доказове лікування, окрім трансплантації печінки, і застосування УДХК є чи не єдиною альтернативною терапією та поліпшення прогнозу перебігу ПБХ. Крім цього, застосування УДХК рекомендовано в оптимально безпечній дозі, що не створює негативних наслідків і проявів побічних дій [28].

З 2017 р. УДХК визнано препаратом першої лінії терапії пацієнтів з ПБХ за клінічно-практичним гайдлайном EASL «Діагностика та ведення пацієнтів з ПБХ» [14]. Ця рекомендація зберігається і в оновленому гайдлайні 2021 р. [20].



Згідно з цією настановою, рекомендована безпечна доза УДХК становить 13–15 мг/кг/добу [20]. Цю загальну рекомендацію підтверджено результатами багатоцентрового когортного довгострокового спостереження, проведеного групою вчених у 8 країнах Європи та Північної Америки в 2019 р. У цьому дослідженні обґрунтовано терапевтичну користь УДХК, оскільки 10-річне виживання без трансплантації печінки пацієнтів, які отримували УДХК, було помітно вищим порівняно з таким у популяції хворих, що не вживали УДХК (79,7% проти 60,7%,  $p < 0,001$ ). Цей зв'язок між застосуванням УДХК та кращою виживаністю без трансплантації печінки виявлено у всіх пацієнтів, незалежно від початкової стадії або ступеня захворювання [19]. Окрім цього, відмічалось значне поліпшення показників печінкових маркерів у пацієнтів з ПБХ, що вживали УДХК.

Доцільність застосування УДХК при ПБХ також можна пояснити її імуномодуючим впливом на гепатоцити. Імовірно, це відбувається через взаємодію з мембранним рецептором ЖК, пов'язаним із білком G (GPBAR) [30].

Імуномодуючий ефект доведено в нижченаведеному експерименті. У щурів із позапечінковою обструкцією, спричиненою перев'язкою жовчних протоків, дослідники спостерігали підвищену печінкову експресію антигенів I класу головного комплексу гістосумісності (МНС I). Відомо, що пацієнти з ПБХ мають аберантну експресію антигенів МНС I на гепатоцитах і клітинах жовчних протоків. Експресія цих антигенів може призвести до імуноопосередкованого руйнування активованими лімфоцитами, що спричиняє ураження печінки. Показано, що УДХК знижує експресію антигенів МНС I при захворюваннях печінки, що супроводжуються холестазом [25].

Стосовно педіатричних холестатичних захворювань печінки, таких як біліарна атрезія, синдром Алажиля, прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз, спадковий фіброз печінки, первинний склерозуючий холангіт, — УДХК теж є чи не єдиним варіантом лікування за рахунок властивостей [25]. Ретроспективні дослідження в дітей з первинним склерозуючим холангітом показали поліпшення біохімічних показників після лікування стандартним дозуванням УДХК. І хоча в жодному з цих досліджень не виявля-

но покращення довгострокових результатів, у пацієнтів, які лікувалися УДХК, частіше спостерігалася нормалізація біохімічних маркерів, що вважається предиктором поліпшення довгострокових результатів [12].

Захворювання печінки, асоційоване з муковісцидозом (ЗПАМ), є одним з основних показань до застосування УДХК. Рекомендована доза становить 20 мг/кг/добу, поділена на 2 рази на добу і збільшена до 30 мг/кг/добу [46]. Кокранівський огляд [7] показав, що проведено лише кілька досліджень, які оцінювали і доводили ефективність застосування УДХК при ЗПАМ. Проте немає опублікованих даних про вплив УДХК на довгострокові результати, включаючи потребу в трансплантації печінки або смертність. Отже, рішення щодо тривалого застосування УДХК при ЗПАМ слід розглядати в індивідуальному порядку [46]. Водночас мультицентрове когортне дослідження, проведене в 2021 р., показало, що пацієнти зі ЗПАМ, які застосовували УДХК, не показали нижчої частоти розвитку портальної гіпертензії порівняно з пацієнтами, які не використовували УДХК. Ці результати ставлять під сумнів корисність УДХК для зниження частоти розвитку печінкових ускладнень при муковісцидозі [9]. Отже, дані щодо призначення УДХК при муковісцидозі є суперечливими і потребують додаткових досліджень.

Профілактичне застосування УДХК дає змогу запобігати розвитку холестазу, асоційованого з повним парентеральним харчуванням у недоношених новонароджених дітей. Такий висновок зроблено в рандомізованому контрольованому дослідженні, проведеному у 2021 р. Проаналізовано показники біохімічного аналізу крові 102 недоношених новонароджених. Максимальний рівень прямого білірубину в сироватці крові (13,0 (12–16) проти 15,2 (12,5–19,6) мкмоль/л,  $P < 0,05$ ) був значно нижчим у групі дітей, які отримували УДХК, ніж у контрольній групі. Піковий рівень загального білірубину в сироватці крові (101,1±34 проти 116,5±28,7 мкмоль/л,  $P < 0,05$ ) також був значно нижчим у групі дітей, які отримували УДХК, ніж у контрольній групі [29].

Гепатопротекторну функцію УДХК доведено численними результатами когортних досліджень і метааналізами попередніх років [38]. Зокрема, дані метааналізу 2020 р. показали, що пероральне застосування УДХК значно знижувало рівень аланінамінотрансфера-

зи (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), ГГТП, ЛФ та фракцій білірубину. При цьому звернуто увагу на тривалість застосування УДХК. Показники АСТ та ЛФ були значно нижчими в разі тривалості застосування УДХК  $\geq 1$  року порівняно з терапією протягом  $< 1$  року [41].

Припускається, що гепатопротекторна дія УДХК може бути пов'язана з її антиоксидантними, протизапальними, антиапоптичними та цитопротекторними властивостями. УДХК зменшує окислювальний стрес у гепатоцитах через підвищені концентрації глутатіону і тіолвмісних білків, а також може перешкоджати клітинам Купфера, резидентним макрофагам у печінці, генерувати активні форми кисню, таким чином знижуючи рівень оксидного стресу в гепатоцитах [41].

Урсодезоксихолева кислота запобігає апоптозу клітин печінки шляхом інгібування деполаризації мітохондріальних мембран і зниження вироблення ЖК активних форм кисню. Вона забезпечує цитозахист в епітелії печінки, при збереженні клітинних структур, включаючи плазматичні мембрани та мітохондрії, пригнічує NF- $\kappa$ B-залежну транскрипцію шляхом активації глюкокортикоїдних рецепторів, що призводить до протизапальної активності в печінці [41].

Також цитопротекторний ефект полягає у здатності зменшувати внутрішньопечінкове накопичення цитотоксичних ЖК. УДХК конкурентно витісняє ендogenous ЖК на рівні всмоктування клубової кишки або на рівні гепатоцитів, таким чином знижуючи концентрацію токсичних гідрофобних ЖК і водночас збільшуючи всмоктування гідрофільних ЖК [44].

Результати багатьох досліджень показали, що УДХК може інгібувати прозапальні цитокини, такі як TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4 та IL-6 на рівнях мРНК і білка [24]. Так, встановлено, що УДХК є головним активатором генерації мікро-РНК 21, взаємодія якої з різними мРНК супроводжується такими клінічними ефектами, як інгібування запалення та регенерація гепатоцитів. Тому вважається, що активація генерації мікро-РНК 21b на тлі терапії УДХК може сприяти попередженню розвитку та прогресуванню запальних захворювань, пов'язаних із порушенням моторики жовчовивідних шляхів, а також репарації паренхіми печінки [1].

Гепатопротекторна функція УДХК дає змогу застосовувати цей препарат як допоміжну

терапію при вірусних гепатитах у дітей. Доведено, що УДХК прискорює нормалізацію рівня печінкових ферментів у дітей з вірусним гепатитом А [42], неонатальними гепатитами [50], хронічними вірусними гепатитами В і С у дорослих [23,43].

Гепатопротекторні властивості УДХК особливо важливі в аспекті токсичних (післямедикаментозних) уражень печінки. Огляд клініко-практичного гайдлайну, виданого Європейською асоціацією з вивчення печінки (EASL) у 2019 р., щодо медикаментозно-індукованих ушкоджень печінки показав, що ураження печінки, викликане застосуванням ліків, варіюється від легких біохімічних відхилень до токсичних, медикаментіндукованих аутоімунних, гранулематозних гепатитів, вторинних склерозуючих холангітів, жирової інфільтрації печінки, гострої та хронічної печінкової недостатності [35].

Виділяють дві групи медикаментозних уражень печінки залежно від фармакологічного впливу: перша — індуковані прямим токсичним впливом лікарського засобу на тканину печінки, наприклад при передозуванні; друга — ідіосинкратичні, не пов'язані з дозою препарату, належать до непередбачуваних реакцій, зумовлених індивідуальними особливостями організму пацієнта [26].

Власне більшість побічних реакцій з боку печінки є саме ідіосинкратичними і виникають у більшості випадків за 5–90 діб після останнього застосування ліків, що викликали захворювання [3].

Найчастіше токсичні пошкодження печінки в дітей розвиваються на тлі антибіотиків (амоксцилін-клавуланат, ампіцилін, еритроміцин, цiproфлоксацин, левофлоксацин), протитуберкульозних препаратів (ізоніазид, рифампіцин), антипіретичних ліків (ацетамінофен, парацетамол), протипухлинних і цитостатичних препаратів (метотрексат, азатіопірин), глюкокортикоїдів, протиепілептичних медикаментозних засобів (вальпроати) [27,40].

Доцільним є призначення УДХК для лікування токсичного гепатиту або профілактики медикаментозного ураження печінки на тлі необхідного застосування умовно гепатотоксичного препарату [35]. Аналіз результатів опублікованого дослідження, в якому вивчали токсичний вплив препаратів хіміотерапії на функцію печінки в дітей з лейкозами,

показав, що у 75% дітей, які застосовували УДХК протягом 10 діб, відмічалось зменшення АЛТ за 1 місяць після завершення застосування порівняно з 20% дітей, які УДХК не вживали [47]. Подібні результати отримані і в дослідженнях, що вивчали вплив метотрексату і ніволумабу. В обох випадках УДХК впливала на швидкість нормалізації печінкових проб (АЛТ, АСТ, ЛФ) та поліпшення функцій печінки в дітей, які застосовували ці препарати у зв'язку з основним захворюванням [5,16].

Також необхідно пам'ятати про потенційну гепатотоксичність фітопрепаратів і харчових добавок [26]. У 2021 р. у журналі «Клінічна та експериментальна гематологія» вийшла публікація з описом серії випадків токсичного ураження печінки на тлі імуномодуляторів рослинного походження в дорослих, хворих на COVID-19. Відмічено, що в протокол лікування пацієнтів включено глюкокортикоїди та УДХК у дозі 15 мг/кг. Зазначено, що нормалізація печінкових проб відбулася за 10–12 тижнів від початку лікування [33].

Ще однією, добре дослідженою та апробованою на досвіді, є літолітична властивість УДХК і здатність зменшувати літогенність жовчі. Це пов'язано з антихолестатичним, цитопротективним та гіпохолестеринемічним ефектом. Останній пояснюється здатністю УДХК помітно знижувати насичення жовчовивідних шляхів холестерином шляхом інгібування всмоктування холестерину в кишковожоловий секрет в жовч, про що свідчить знижена фракція холестерину в жовчних ліпідах і, таким чином, зменшувати формування холестеринових каменів. Така властивість формує ще ряд терапевтичних мішеней для УДХК – біліарна дисфункція, синдром біліарного сладжа, жовчнокам'яна хвороба [17].

Ефективність УДХК при цих патологіях підтверджено результатами різних досліджень. Автори одного з досліджень вивчали вплив УДХК на колоїдний склад жовчі в дітей. Діти з основної групи застосовували УДХК у дозі 10 мг/кг/д протягом 1 місяця, діти з контрольної групи УДХК не отримували. Згодом встановлено, що в пацієнтів основної групи протягом місяця відбувся повний регрес ультразвукових симптомів, пов'язаних із холестазом. Нормалізувався фізико-хімічний склад жовчі, поліпшився стан стінки жовчного міхура [31].

Дані щодо ефективності застосування УДХК при терапії ЖКХ серед дітей є обмеже-

ними у зв'язку з нечисленністю досліджень. Проте в дорослій популяції такі дослідження проводилися неодноразово і в більшості випадків давали позитивні результати. Перші дані щодо розчинення жовчних каменів за допомогою УДХК опубліковано в 1998 р., і цей метод запропоновано як альтернативу холецистектомії. У подальшому проведено ще ряд досліджень, що підтверджували результати попереднього. Повідомлено, що швидкість розчинення становить 30–60% (зменшення діаметра каменя приблизно на 1 мм за місяць); при цьому показано, що початковий діаметр жовчного каменя є найважливішим фактором, що впливає на швидкість розчинення. Інше клінічне дослідження показало повне зникнення дрібних каменів (<5 мм) у лікуванні УДХК у дозі 8–10 мг/кг/добу через 6 місяців (90% зменшення діаметра каменя приблизно на 1 мм за місяць майже в 90% випадків). Водночас показано, що шанс зменшити за допомогою розчинення розміру великих (діаметром >20 мм) або множинних каменів дуже низький (менше 40–50% після 1 року лікування) [37].

Незважаючи на те, що за десятки років існування та застосування УДХК більшість властивостей та показань є добре вивченими та застосовані на практиці, і досі тривають інтенсивні пошуки нових фармакологічних властивостей цієї молекули та сфер застосування.

Завдяки здатності ЖК зменшувати апоптоз клітин, окислювальний стрес і запалення, нещодавно науковці почали вивчати вплив УДХК на згадані вище механізми в контексті неврологічних, нейродегенеративних і нервово-психічних розладів [21]. Наприклад, в одному з останніх досліджень вивчено вплив УДХК на процес дегенерації сітківки ока в людей, що перенесли відшарування сітківки. Встановлено, що після перорального застосування УДХК певний її рівень визначався в очних середовищах. Це відбувалося за рахунок проникнення УДХК через гематоенцефалічний бар'єр. За 6 місяців після оперативного втручання темп відновлення зору був кращим у пацієнтів із вищим рівнем УДХК в очному середовищі. Це пояснюється захистом фоторецепторів сітківки від апоптозу та некрозу і доводить нейропротекторну функцію УДХК [11].

У певних дослідженнях попередніх років виявлено сприятливу дію УДХК при захво-

рюваннях органів дихання. Показано значне поліпшення всіх гістопатологічних змін, що виникали в контексті ремоделювання дихальних шляхів. Ці сприятливі ефекти можна пояснити ефективною модуляцією цитокінів, що походять від Th-2 лімфоцитів, та інгібуванням апоптозу епітеліальних клітин дихальних шляхів [22]. В іншому дослідженні доведено, що УДХК стимулює кліренс альвеолярної рідини при набряку легень, спричиненому ліпополісахаридами, через шлях ALX/сAMP/РІЗК, що призводить до поліпшення динаміки перебігу гострого респіраторного дистрес-синдрому [34]. Аналіз протизапальних, антиоксидатних, імуномодулюючих властивостей УДХК та даних досліджень вказує на те, що УДХК може мати багатообіцяючий терапевтичний ефект при пневмонії, спричиненій COVID-19, та пов'язаному з нею набряку легень. Ця гіпотеза заслуговує на додаткове вивчення та клінічні випробування [2].

Отже, результати огляду літератури свідчать про те, що терапія УДХК забезпечує різноманітні клінічні ефекти, зокрема, поліпшує функцію печінки за рахунок зниження рівня печінкових ферментів, запобігає прогресуванню захворювань печінки, трансформації функціональних змін в органічну патологію,

особливо в пацієнтів із холестатичними захворюваннями гепатобіліарного тракту, і є альтернативним варіантом для лікування хронічних захворювань печінки [41].

Вказані дані дають змогу визначити такі показання до застосування препарату, як захворювання печінки, що супроводжуються синдромом холестази, у тому числі ПБХ, муковісцидоз; біліарна дисфункція, синдром біліарного сладжа, ЖКХ; гострі та хронічні вірусні гепатити, медикаментозне ураження печінки. Рекомендована доза 10–15 мг/кг на добу розділена на 2 прийоми. Протипоказаннями до призначення УДХК є визначена гіперчутливість до препарату, гострий холецистит, гострий холангіт, обтурація жовчовивідних шляхів, відсутність адекватного жовчного відтоку в дітей з атрезією жовчних шляхів. Високий профіль безпеки УДХК дає змогу застосовувати препарати з місячного віку.

Отже, доведена терапевтична ефективність, висока якість і безпечність УДХК створює перспективу доцільності введення цього препарату до схеми лікування дітей з функціональними та органічними захворюваннями печінки і біліарного тракту.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abaturon AE. (2017). Vliyanye ursodezoksykholevoi kysloty na ekspressiyu mykro-RNK pry zabolevaniyah bylyarnoi systemy u detei. Zdorovia Ukrainy. Tematychnyi nomer «Pediatriia». 4: 3–3. [Абатуров, АЕ. (2017). Влияние урсодезоксихолевой кислоты на экспрессию микро-РНК при заболеваниях билиарной системы у детей. Здоров'я України. Тематичний номер «Педіатрія». 4: 3–3].
2. Abdulrab S, Al-Maweri S, Halboub E. (2020). Ursodeoxycholic acid as a candidate therapeutic to alleviate and/or prevent COVID-19-associated cytokine storm. Medical Hypotheses. 143: 109897.
3. Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, Suzuki A, Kullak-Ublick GA et al. (2019). Drug-induced liver injury. Nature Reviews Disease Primers. 5 (1): 1–22.
4. Antypkin YuH, Volosovets OP, Maidannyk VH, Berezenko VS, Moiseienko RO et al. (2018). Stan zdoroviadytiachoho naselennia — maibutnie krainy. Zdrove rebenka. 1: 1–11. [Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ, Березенко ВС, Моїсеєнко РО та інш. (2018). Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країни. Здоров'я ребенка. 1: 1–11].
5. Bordbar M, Shakibzad N, Fattahi M, Haghpanah S, Honar N. (2018). Effect of ursodeoxycholic acid and vitamin E in the prevention of liver injury from methotrexate in pediatric leukemia. The Turkish Journal of Gastroenterology. 29 (2): 203.
6. Chascsa D, Carey EJ, Lindor KD. (2017, Apr). Old and new treatments for primary biliary cholangitis. Liver Int. 37 (4): 490–499. doi: 10.1111/liv.13294. PMID: 28371104.
7. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. (2017). Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. Cochrane Database of Systematic Reviews: 9.
8. Chernobrovyi VM, Melashchenko SH. (2014). Ursodezoksykholeva kyslota: klinichna praktyka (mynule ta sohodennia). Suchasna gastroenterologhiia. 1: 99–109. [Чернобровий ВМ, Мелашченко СГ. (2014). Урсодезоксихолева кислота: клінічна практика (минуле та сьогодні). Сучасна гастроентерологія. 1: 99–109].
9. Colombo C, Alicandro G, Oliver M, Lewindon PJ, Ramm GA et al. (2022). Ursodeoxycholic acid and liver disease associated with cystic fibrosis: A multicenter cohort study. Journal of Cystic Fibrosis. 21 (2): 220–226.
10. Corpechot C, Carrat F, Bonnard AM, Poupon RE, Poupon R. (2000). The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. Hepatology. 32 (6): 1196–1199.
11. Daruich A, Jaworski T, Henry H, Zola M, Youale J et al. (2021). Oral Ursodeoxycholic Acid Crosses the Blood Retinal Barrier in Patients with Retinal Detachment and Protects Against Retinal Degeneration in an Ex Vivo Model. Neurotherapeutics. 18 (2): 1325–1338.

12. Deneau M, Perito E, Ricciuto A, Gupta N, Kamath BM et al. (2019). Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric primary sclerosing cholangitis: predictors of gamma glutamyltransferase normalization and favorable clinical course. *The Journal of pediatrics*: 209: 92–96.
13. Enright EF, Griffin BT, Gahan CG, Joyce SA. (2018). Microbiome-mediated bile acid modification: role in intestinal drug absorption and metabolism. *Pharmacological Research*. 133: 170–186.
14. European Association for the Study of the Liver. (2017). EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of hepatology*. 67 (1): 145–172.
15. Food and Drug Administration. (2016). Summary minutes of the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee (GIDAC). URL: [http://www.sefap.it/farmacovigilanza\\_news\\_201102/UCM242264.pdf](http://www.sefap.it/farmacovigilanza_news_201102/UCM242264.pdf).
16. Gelsomino F, Vitale G, D'Errico A, Bertuzzi C, Andreone P, Ardizzoni A. (2017). Nivolumab-induced cholangitic liver disease: a novel form of serious liver injury. *Annals of Oncology*. 28 (3): 671–672.
17. Guarino MPL, Cocca S, Altomare A, Emerenziani S, Cicala M. (2013). Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 19 (31): 5029.
18. Hanafi NI, Mohamed AS, Sheikh Abdul Kadir SH, Othman MHD. (2018). Overview of bile acids signaling and perspective on the signal of ursodeoxycholic acid, the most hydrophilic bile acid, in the heart. *Biomolecules*. 8 (4): 159.
19. Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, Thorburn D, Janssen HL et al. (2019). Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology*. 71 (2): 357–365.
20. Hirschfield GM, Chazouillères O, Cortez–Pinto H, Macedo G, de Lédinghen V et al. (2021). A consensus integrated care pathway for patients with primary biliary cholangitis: a guideline-based approach to clinical care of patients. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 15 (8): 929–939.
21. Huang F, Pariante CM, Borsini A. (2022). From dried bear bile to molecular investigation: A systematic review of the effect of bile acids on cell apoptosis, oxidative stress and inflammation in the brain, across pre-clinical models of neurological, neurodegenerative and neuropsychiatric disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*. 99: 132–146.
22. Işık S, Karaman M, Micili SÇ, Çağlayan–Sözmen Ş, Bağrıyanık HA et al. (2017). Beneficial effects of ursodeoxycholic acid via inhibition of airway remodelling, apoptosis of airway epithelial cells, and Th2 immune response in murine model of chronic asthma. *Allergologia et immunopathologia*. 45 (4): 339–349.
23. Kim HY, Kim SU, Kwon JH, Lee JH, Yim HJ, Cheong JY. (2020). PE-028: An Exploratory, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tenofovir with and without Ursodeoxycholic Acid in Patients with Hepatitis B Virus. *춘·추계 학술대회 (KASL)*. 1: 179–179.
24. Ko WK, Kim SJ, Jo MJ, Choi H, Lee D et al. (2019). Ursodeoxycholic acid inhibits inflammatory responses and promotes functional recovery after spinal cord injury in rats. *Molecular Neurobiology*. 56 (1): 267–277.
25. Kriegermeier A, Green R. (2020). Pediatric cholestatic liver disease: review of bile acid metabolism and discussion of current and emerging therapies. *Frontiers in Medicine*. 7: 149.
26. Kushnir IE. (2020). Медикаментозне ураження печінки: епідеміологія, клінічні прояви, діагностичні критерії та принципи лікування. *Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія*. 1 (55): 10–12. [Кушнір ІЕ. (2020). Медикаментозне ураження печінки: епідеміологія, клінічні прояви, діагностичні критерії та принципи лікування. *Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія*. 1 (55): 10–12].
27. Lang SM, Ortmann J, Rostig S, Schiffh H. (2019). Ursodeoxycholic acid attenuates hepatotoxicity of multidrug treatment of mycobacterial infections: A prospective pilot study. *International journal of mycobacteriology*. 8 (1): 89.
28. Laschtowitz A, de Veer RC, Van der Meer AJ, Schramm C. (2020). Diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis. *United European gastroenterology journal*. 8 (6): 667–674.
29. Liu SY, Chang LW, Wang J, Xie M, Chen LL, Liu W. (2022). Ursodeoxycholic acid prevention on cholestasis associated with total parenteral nutrition in preterm infants: a randomized trial. *World Journal of Pediatrics*. 8 (2): 100–108. doi: 10.1007/s12519-021-00487-0. Epub 2022 Jan 6.
30. Lu R, Yan X, Fang G, Zhuang Y, Guo Let al. (2022). A molecular mechanism of UDCA engagement with GPBAR and subsequent G protein interaction revealed by scattered alanine scanning. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 600: 14–21.
31. Marushko YuV, Todyka YuY. (2014). Experience using ursodeoxycholic acid in children with disorders of the colloidal composition of bile. *Sovremennaya pedyatriya*. 5 (61): 135–139. [Марушко ЮВ, Тодыка ЮИ. (2014). Опыт использования урсодезоксихолевой кислоты у детей с нарушением коллоидного состава желчи. *Современная педиатрия*. 5 (61): 135–139]. doi: 10.15574/SP.2014.61.135.
32. Mueller M, Thorell A, Claudel T, Jha P, Koefeler H et al. (2015). Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *Journal of hepatology*. 62 (6): 1398–1404.
33. Nagral A, Adhyaru K, Rudra OS, Gharat A, Bhandare S. (2021). Herbal immune booster-induced liver injury in the COVID-19 pandemic—a case series. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 11 (6): 732–738.
34. Niu F, Xu X, Zhang R, Sun L, Gan N, Wang A. (2019). Ursodeoxycholic acid stimulates alveolar fluid clearance in LPS-induced pulmonary edema via ALX/cAMP/PI3K pathway. *Journal of Cellular Physiology*. 234 (11): 20057–20065.
35. Panel CPG, European Association for the Study of the Liver. (2019). EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *Journal of hepatology*. 70 (6): 1222–1261.
36. Patel A, Seetharam A. (2016, Dec). Primary Biliary Cholangitis: Disease Pathogenesis and Implications for Established and Novel Therapeutics. *J Clin Exp Hepatol*. 6 (4): 311–318.
37. Portincasa P, Di Ciaula A, Bonfrate L, Wang DQ. (2012). Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*. 3 (2): 7.
38. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Glud C. (2012). Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis.

- The Cochrane database of systematic reviews. 12 (12): CD000551. doi: 10.1002/14651858.CD000551.pub3.
39. Šarenac TM, Mikov M. (2018). Bile acid synthesis: from nature to the chemical modification and synthesis and their applications as drugs and nutrients. *Frontiers in Pharmacology*. 9: 939.
40. Shi Q, Yang X, Greenhaw JJ, Salminen AT, Russotti GM, Salminen WF. (2017). Drug-induced liver injury in children: clinical observations, animal models, and regulatory status. *International Journal of Toxicology*. 36 (5): 365–379.
41. Simental—Mendía M, Sánchez—García A, Simenta—Mendía LE. (2020). Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *British journal of clinical pharmacology*. 86 (8): 1476–1488.
42. Tabrizian K, Shahramian I, Bazi A, Afshari M, Ghaemi A. (2019). Alleviating Effects of Ursodeoxycholic Acid in Children with Acute Hepatitis A Infection: A Randomized Clinical Trial. *Hepatitis Monthly*. 19: 7.
43. Takeyama Y, Sakisaka S. (2017). Bile Acids and Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. In: *Bile Acids in Gastroenterology*. Tokyo: Springer: 157–168.
44. Tonin F, Arends IW. (2018). Latest development in the synthesis of ursodeoxycholic acid (UDCA): a critical review. *Beilstein journal of organic chemistry*. 14 (1): 470–483.
45. Trivedi PJ, Bruns T, Cheung A, Li KK, Kittler C, Kumagi T et al. (2014). Optimising risk stratification in primary biliary cirrhosis: AST/platelet ratio index predicts outcome independent of ursodeoxycholic acid response. *Journal of hepatology*. 60 (6): 1249–1258.
46. Valampampil JJ, Gupte GL. (2021). Cystic fibrosis associated liver disease in children. *World Journal of Hepatology*. 13 (11): 1727.
47. Wohab M, Selimuzzaman M, Chowdhury NAB. (2019). Protective effects of ursodeoxycholic acid on chemotherapy induced hepatic injury in acute leukemia patients: A study in Dhaka Shishu (Children) Hospital, Dhaka, Bangladesh. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 18: 74–78.
48. Xiong J, Hu H, Xu C, Yin J, Liu M, Zhang L et al. (2022). Development of gut microbiota along with its metabolites of preschool children. *BMC pediatrics*. 22 (1): 1–11.
49. Yan T, Yan N, Wang H, Yagai T, Luo Y, Takahashi S et al. (2021). FXR-Deoxycholic Acid-TNF- $\alpha$  Axis Modulates Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity. *Toxicological Sciences*. 181 (2): 273–284.
50. Zhu L, Zhu J, Niu M, HU D, QI B. (2015). Effects of ursodeoxycholic acid on proinflammatory cytokines in children with infantile hepatitis syndrome. *Chinese Journal of Pathophysiology*: 1142–1144.

**Відомості про авторів:**

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

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

**Дмитришин Богдана Ярославівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-2360-6609>.

**Бовкун Оксана Анатоліївна** — к.мед.н., асистент каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-7091-4025>.

**Іовіца Тетяна Володимирівна** — к.мед.н., асистент каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-7952-2650>.

Стаття надійшла до редакції 18.06.2022 р., прийнята до друку 20.09.2022 р.

УДК 616.34-008.1-053.2-056.5

**Т.О. Крючко<sup>1</sup>, О.А. Пода<sup>1</sup>, І.М. Несіна<sup>1</sup>, І.О. Коленко<sup>1</sup>, І.Г. Черевко<sup>2</sup>**

## Стан кишкової мікробіоти як один із патогенетичних факторів розвитку метаболічних порушень і терапевтична мішень у дітей з ожирінням (огляд літератури, власні дослідження)

<sup>1</sup>Полтавський державний медичний університет, Україна<sup>2</sup>Комунальне підприємство «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 5(125): 93-102. doi 10.15574/SP.2022.125.93

**For citation:** Kryuchko T, Poda O, Nesina I, Kolenko I, Cherevko I. (2022). The state of the intestinal microbiota as one of the pathogenetic factors in the development of metabolic disorders and a therapeutic target in children with obesity (literature review, own research). Modern Pediatrics. Ukraine. 5(125): 93-102. doi 10.15574/SP.2022.125.93.

Значний рівень поширеності ожиріння серед дітей та підлітків на сучасному етапі становить важливу медико-соціальну проблему в педіатричній практиці. Наявність ожиріння в дитини є вагомим фактором ризику розвитку метаболічних порушень в організмі. Патогенетичні механізми розвитку метаболічних порушень в осіб з ожирінням залишаються до кінця не вивченими, але як один із ключових факторів їх формування розглядається наявність в організмі хронічного запального процесу. На сьогодні багатьма науковцями вивчається стан мікробіоти кишечника як одного з вірогідних тригерів хронічного запалення та розвитку метаболічних змін у людей з ожирінням.

**Мета** – узагальнити дані літератури та результати власних досліджень щодо вивчення ефективності терапевтичного впливу пробіотичних культур на основні метаболічні показники в дітей з ожирінням.

**Результати та висновки.** На сучасному етапі продовжуються дослідження щодо вивчення ролі кишкової мікробіоти як в якості маркера метаболічних змін в організмі людей з ожирінням, так і в якості вірогідної терапевтичної мішені. За даними систематичних оглядів, в організмі осіб з ожирінням значно підвищений рівень прозапальних цитокінів і відзначаються виражені дисбіотичні порушення. Додавання до терапії пробіотичних культур, за даними різних дослідників, дає змогу поліпшити основні метаболічні показники та знизити рівень маркерів запалення в людей з ожирінням. У результаті власного дослідження виявлено поліпшення показників вуглеводного та ліпідного обмінів, структурно-функціонального стану печінки та загального стану дітей з ожирінням, які застосовували синбіотичний препарат у комплексному лікуванні.

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:** кишкова мікробіота, ожиріння, метаболічний синдром, коморбідність, діти.

### The state of the intestinal microbiota as one of the pathogenetic factors in the development of metabolic disorders and a therapeutic target in children with obesity (literature review, own research)

**T. Kryuchko<sup>1</sup>, O. Poda<sup>1</sup>, I. Nesina<sup>1</sup>, I. Kolenko<sup>1</sup>, I. Cherevko<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Poltava State Medical University, Ukraine<sup>2</sup>Municipal enterprise «Children's City Clinical Hospital of the Poltava City Council», Ukraine

The high prevalence of obesity among children and adolescents at the current stage is an important medical and social problem in pediatric practice. The presence of obesity in children is a significant risk factor for the development of metabolic disorders in the body. Pathogenetic mechanisms of the development of metabolic disorders in obese people remain to be fully understood, but the presence of a chronic inflammatory process in the body is considered to be one of the key factors in their formation. For today, many scientists are studying the state of the intestinal microbiota as one of the likely triggers of chronic inflammation and the development of metabolic changes in obese people.

**Purpose** – to summarize the literature data and the results of our own research on the effectiveness of the therapeutic effect of probiotic cultures on the main metabolic indicators in children with obesity.

**Results and conclusions.** At the current stage, scientific researches on the study the role of intestinal microbiota both as a marker of metabolic changes in the body of obese people and as a potential therapeutic target are continuing. According to systematic reviews, the level of pro-inflammatory cytokines in the body of obese people is significantly increased and pronounced dysbiotic disturbances are noted. Addition of probiotic cultures to therapy has been reported by various researchers to improve basic metabolic parameters and reduce inflammatory markers in obese people. As a result of our own research, improvements in carbohydrate and lipid metabolism indicators, the structural and functional state of the liver, and the general condition of obese children who took a synbiotic drug in complex treatment were revealed.

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:** intestinal microbiota, obesity, metabolic syndrome, comorbidity, children.

## Вступ

Протягом останніх десятиліть населення світу зазнало значних змін у стані здоров'я, харчової поведінки та способу життя. Ці зміни полягають у збільшенні вживання висококалорійної їжі та солодких напоїв, а також у вагомому зниженні рівня фізичної активності. Як наслідок — постійне зростання рівня поширеності надмірної маси тіла та ожиріння, яке на сьогодні вже досягло масштабу неінфекційної пандемії. На сучасному етапі дитяче ожиріння є серйозною проблемою в США, яка загрожує здоров'ю дітей та підлітків. За даними Національного центру статистики охорони здоров'я (NCHS) щодо вивчення проблеми ожиріння серед пацієнтів віком від 2 до 19 років протягом 2017–2020 рр., поширеність дитячого ожиріння сягає 19,7% — близько 14,7 млн дітей та підлітків [33]. Проблема зростання кількості осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням є актуальною для країн Європи. Результати дослідження, опубліковані рядом авторів у 2020 р., показують негативну тенденцію до зростання кількості осіб з ожирінням серед 18 європейських країн світу, причому пікове зростання цього захворювання прогнозується на період 2030–2052 рр. [16].

На сучасному етапі ожиріння вже не розглядається як лише ендокринологічна патологія, без своєчасної корекції воно здатне формувати виражені порушення вуглеводного та ліпідного обміну — метаболічний симптомокомплекс, що визначається як метаболічний синдром (МС) та розвивається зазвичай у дітей з фенотипом «метаболічно нездорового ожиріння» (metabolically unhealthy obese). Ключовими ознаками такого фенотипу ожиріння є переважне відкладення надлишкового жиру в абдомінальній ділянці, наявність ознак стеатозу печінки та підшлункової залози, порушення фізіологічної секреції інсуліну та недостатній рівень чутливості до його дії, дисліпідемія, підвищення рівня С-реактивного протеїну та прозапальних цитокінів в організмі дитини. Незважаючи на те, що на цьому етапі існує кілька різних визначень МС, зокрема і в педіатричній практиці, майже всі сучасні визначення включають в якості основних верифікуючих критеріїв наявність абдомінального ожиріння, знижений рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності

(ЛПВЩ), гіпертензію та підвищений рівень тригліцеридів у плазмі крові пацієнтів із діагностованою інсулінорезистентністю як потенційний об'єднуючий патогенний фактор [36]. Слід зазначити, що актуальність проблеми МС пов'язана не лише з його стрімким поширенням в усьому світі як у дорослих, так і серед дітей, але й з тим, що наявність цього симптомокомплексу може бути вірогідним прогностичним маркером розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, серцево-судинних захворювань та інших патологій у пацієнтів із діагностованим ожирінням [3,12,35].

Патофізіологічні механізми формування в організмі дитини метаболічного симптомокомплексу на сьогодні залишаються до кінця невідомими та недостатньо вивченими. За останнє десятиліття розроблення високоефективних медичних технологій дало змогу дослідникам визначити склад і функціональні властивості мікробіоти кишечника та її взаємозв'язок з розвитком різноманітних патологій в організмі людини [39]. На сьогодні відомо та науково доведено, що мікробіота відіграє важливу роль при функціональних захворюваннях шлунково-кишкового тракту (ШКТ), ожирінні, ЦД, порушеннях ліпідного обміну в організмі. Все частіше останніми роками з'являються наукові роботи, які показують потенційний зв'язок між змінами в складі кишкової мікробіоти та розвитком ожиріння [37].

**Мета** дослідження — узагальнити літературні дані та результати власного дослідження щодо вивчення ефективності впливу пробіотичних культур на основні показники метаболічного профілю в дітей з діагностованим ожирінням.

## Матеріали та методи дослідження

Для узагальнення літературних даних щодо взаємозв'язку між станом хронічного запалення та наявністю метаболічних порушень в організмі, а також впливу кишкового мікробіому на основні метаболічні параметри в осіб з ожирінням проведено якісний систематичний огляд рандомізованих клінічних досліджень із використанням електронних баз даних «PubMed», «UpToDate», «Web of Science» і «MedLine». Власне дослідження виконано на базі ендокринологічного відділення КП «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради» м. Полтава. Усього під



спостереженням перебувало 40 дітей віком від 10 до 17 років (18 дівчаток і 22 хлопчики), які становили основну групу та мали діагностоване екзогенно-конституційне ожиріння відповідно до міжнародних рекомендацій та чинного протоколу діагностики та лікування ендокринних захворювань у дітей. Контрольну групу, сформовану з метою вихідного порівняння основних метаболічних показників, становили 10 дітей з нормальною масою тіла відповідного віку та статі. Критеріями вилучення з дослідження були: вік до 10 років (через труднощі з верифікацією МС у цієї категорії пацієнтів); вторинне ожиріння, пов'язане з ендокринопатіями та генетичними синдромами; новоутворення і тяжкий соматичний стан; відмова пацієнтів або їхніх батьків від участі в дослідженні. Дослідження проведено згідно зі стандартами біоетики відповідно до принципів Гельсінської декларації, на його проведення отримано інформовану згоду пацієнтів. Усім дітям проведено комплексне обстеження, що передбачало збір анамнестичних даних, антропометрію та загальноклінічні аналізи. З метою виявлення порушень вуглеводного обміну як одного з основних критеріїв МС усім пацієнтам визначено концентрацію глюкози крові та імунореактивного інсуліну (ІРІ) натщесерце з розрахунком індексу НОМА, що є показником інсулінорезистентності в організмі за формулою:

$$\text{НОМА-IR} = \text{інсулін (мкОд/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5.$$

Стан ліпідного обміну оцінено за основними показниками ліпідотранспортної системи сироватки крові. Дослідження включало традиційне визначення концентрації загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ЛПВЩ, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та розрахунку індексу атерогенності (ІА). З метою отримання інформації щодо структурно-функціонального стану печінки всім пацієнтам здійснено ультразвукове дослідження (УЗД) печінки та визначення біохімічних показників печінкового профілю. Опитування та огляд хворих проведено з оцінкою основних клінічних синдромів. Кожну клінічну ознаку оцінено в балах за такою шкалою: 1 — наявність симптому; 0 — його відсутність. Надлишкова маса тіла / ожиріння розраховано за відсотком надлишкової маси від потрібної з використанням перцентильних таблиць відповідно до віку і статі.

Враховуючи мету дослідження, усі діти, які страждають на ожиріння, після завершення обстеження на тлі протокольного лікування екзогенно-конституційного ожиріння та дотримання дієтичних рекомендацій отримували синбіотичний препарат «Сантіжен®» (Ananta Medicare, дієтична добавка, не є лікарським засобом), що містить штами мікроорганізмів *Lactobacillus sporogenes* ( $50 \times 10^6$  CFU), *Streptococcus faecalis* ( $30 \times 10^6$  CFU), *Clostridium butyricum* ( $2 \times 10^6$  CFU), *Bacillus mesentericus* ( $1 \times 10^6$  CFU), що володіють широким спектром пре- та пробіотичних властивостей, забезпечують антагоністичну активність щодо патогенних та умовно-патогенних бактерій і здатні до активізації специфічного та неспецифічного імунітету. Важливою характеристикою обраного синбіотичного препарату є наявність у його складі штаму *Clostridium butyricum*, здатного до продукції масляної кислоти (бутирату) — однієї з основних коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК), які, за літературними даними, володіють вираженими протизапальними функціями та здатні впливати на проникність кишкової стінки. До складу цього синбіотичного препарату входять також штами *Bacillus mesentericus* та *Lactobacillus sporogenes*, терапевтичні ефекти яких полягають у здатності відновлювати екологічний баланс кишкової мікрофлори, стимулювати імунітет і нормалізувати процеси травлення. Включені до складу синбіотичного препарату «Сантіжен®» грампозитивні комменсальні бактерії *Streptococcus faecalis* володіють вираженими імуномодулюючими властивостями, підвищують хемотаксичні, фагоцитарні та літичні властивості макрофагів. Курс застосування синбіотичного препарату «Сантіжен®», відповідно до дизайну дослідження, тривав 4 тижні, кратність прийому препарату — по 1–2 саше двічі на добу (залежно від віку дитини).

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено з використанням статистики пакетів «SPSS 17.0», «Excell for Windows» та «STATISTICA». Первинну обробку отриманих результатів виконано за допомогою методів варіаційної статистики. Для порівняння статистичних сукупностей обстежуваних груп дітей використано двосторонній критерій Стьюдента за умови нормального розподілу, а при розподілі, відмінному від нормального, — непараметричний критерій Манна—

Уітні. Для встановлення наявності статистично значущої різниці між частотою зустрічальності ознаки використано точний тест Фішера.

### Результати дослідження та їх обговорення

На думку деяких авторів, тригером прогресування коморбідної патології системи травлення за МС є запалення, тісно пов'язане як із розвитком стеатогепатиту, стеатопанкреатиту, холедохолітазу, кишкової ендотоксемії, супутніх захворювань та їх ускладнень, так і головним чином ожиріння — облігатного для МС стану. Останніми роками з'являється все більше наукових робіт, які показують, що в кровообігу людей з МС значно підвищується рівень прозапальних цитокінів, що мають негативний вплив на метаболізм периферичних тканин [21,32]. Протягом останніх десятиліть також встановлено, що хронічне, так зване «метаболічне» запалення, наявне в організмі за надлишкової маси тіла та ожиріння, безпосередньо призводить до розвитку інсулінорезистентності та прогресування ЦД 2-го типу. Цікавими є також результати дослідження, що показують вищу схильність до респіраторних вірусних інфекцій, а також розвитку тяжкої астми в осіб з інсулінорезистентністю порівняно з людьми, чутливими до дії інсуліну, причому в одній з робіт безпосередньо вивчався взаємозв'язок між тяжкістю захворювання та станом мікробіоти кишечника [23]. На сучасному етапі увагу вчених привертає розроблення та вивчення фармакологічних методів лікування, що спрямовані на зниження запалення при метаболічних захворюваннях та позитивно впливають на толерантність до глюкози як у тварин, так і в людей. До таких стратегій лікування належить, зокрема, блокування рецептора інтерлейкіна (IL) 1 [18], антагонізм IL 1 $\beta$  та TNF [5,7], а також інгібування прозапального шляху NF- $\kappa$ B [9]. Слід зазначити, що, за літературними даними, кілька років тому запропоновано концепцію постійної активації ядерного фактора  $\kappa$ B як одного з ключових ланок у формуванні патологічного кола «інсулінорезистентність — запалення — атеросклероз» [30].

На сьогодні з'являється все більше наукових робіт, які наглядно доводять взаємозв'язок між ожирінням і підвищеним виробленням прозапальних медіаторів, а також їх вплив на метаболічні процеси в організмі. Так, ще в 1993 р. опубліковано дослідження, що вия-

вило суттєве підвищення експресії TNF-альфа в жировій тканині та його пряму роль у розвитку інсулінорезистентності, пов'язаної з ожирінням [15], а в 2007 р. в журналі «Diabetologia» опубліковано іншу роботу, що також підтверджувала зв'язок між зниженою чутливістю до інсуліну та підвищенням рівня TNF-альфа в плазмі крові [26]. Відомо, що макрофаги жирової тканини є основним джерелом добре вивченого прозапального цитокіну IL-6, проведені в різні роки дослідження на тваринах, показали, що хронічно підвищені рівні IL-6 знижують чутливість печінки до дії інсуліну *in vitro*, провокуючи тим самим розвиток інсулінорезистентності та опосередковано знижуючи чутливість до інсуліну також у м'язовій тканині [25,38].

Як відомо, запалення є біологічною реакцією імунної системи організму у відповідь на вплив різноманітних патогенів, пошкоджених тканин або дії токсичних сполук. Як один із потенційних тригерних факторів розвитку запальної реакції на сучасному етапі розглядаються ліпополісахариди (LPS) бактеріальної стінки грамнегативних бактерій, чисельність яких, як встановлено в ході досліджень, вірогідно збільшується в кровообігу людей з ЦД 2-го типу [11]. На сьогодні існує гіпотеза, яка обґрунтовує надмірне потрапляння LPS до системного кровотоку внаслідок патологічних змін проникності кишкової стінки [10], однією з причин якої, безперечно, є зміни в мікробіотичному складі кишечника. Проведені протягом останніх десятиріч дослідження також виявили взаємозв'язок між підвищеною концентрацією бактеріальних ліпополісахаридів та деякими аспектами метаболічного синдрому в людській популяції, зокрема, з розвитком дисліпідемії та інсулінорезистентності на тлі ожиріння та хронічного запалення в організмі [19].

Кишковий мікробіом сьогодні розглядається як основний метаболічний внутрішній орган, що складається з понад тисячі мікроорганізмів та містить другий геном (названий метагеномом), у сотні разів більший за сам людський геном. Саме тому мікробіота кишечника має величезне значення для здоров'я людини, відіграючи ключову роль у процесах травлення, виробленні метаболітів, здатних впливати на людську життєдіяльність, та чинить безпосередній вплив на стан імунної системи людського організму. Отже,

імуномодулюючі властивості кишкової мікробіоти становлять особливий інтерес, враховуючи її вплив на регуляцію процесів хронічного запалення в організмі, яке, за результатами наукових досліджень, відмічається в осіб з ожирінням і ЦД 2-го типу [20,34]. Слід зазначити, що, за літературними даними, питання взаємозв'язку між виникненням стану хронічного запалення та наявністю метаболічних порушень при ожирінні та ЦД 2-го типу досліджуються науковцями вже понад 25 років, тоді як наукові спостереження за виявленням причинного взаємозв'язку між станом кишкової мікробіоти та наявними метаболічними порушеннями в організмі людини є відносно новим науковим напрямом, який на сьогодні лише розвивається та потребує подальших досліджень.

Модуляція кишкової мікробіоти на сучасному етапі вважається новим потенційним інструментом для поліпшення метаболічних процесів, пов'язаних з ожирінням і ЦД 2-го типу. Останніми роками з'являється все більше досліджень щодо вивчення взаємозв'язку між станом мікробіоти та метаболічними порушеннями в організмі, при цьому основна увага приділяється зміні кількісного та якісного складу в структурі мікробіому людини. Так, за результатами досліджень встановлено збільшення чисельності бактерій роду *Firmicutes* (зокрема, такі сімейства, як *Staphylococcaceae*, *Lactobacillaceae*, *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* та *Clostridiaceae*) і відповідно зменшення *Bacteroidetes* (*Bacteroidaceae*, *Porphyromonadaceae* та *Rikenellaceae*), що спостерігалось як в експериментах на тваринах, так і при дослідженнях у людській популяції [37] в осіб з ожирінням. Нещодавнє дослідження показало, що люди з високим вмістом *Prevotella* більш сприйнятливі до втрати ваги порівняно з людьми з превалюванням кількості *Bacteroides* незалежно від характеру дієти [14]. Однією з останніх гіпотез, що пов'язує стан кишкового мікробіому з розвитком метаболічних порушень та хронічного запального процесу, є продукція кишкових метаболітів, які потрапляють до системного кровотоку та чинять різноманітний вплив на організм господаря. Ці метаболіти пов'язані зі специфічною кишковою мікробіотою. До найвідоміших на сьогодні кишкових метаболітів належать КЛЖК – ацетат, бутират

і пропіонат, які утворюються кишковою мікробіотою внаслідок ферментування неперетравлюваних харчових компонентів, таких як складні вуглеводи (клітковина) [4]. Крім того, як показано в деяких клінічних дослідженнях, саме споживання достатньої кількості клітковини сприяє розширенню класу мікроорганізмів, здатних виробляти КЛЖК, а також підвищує толерантність до глюкози в пацієнтів із ЦД 2-го типу [40]. Деякі дослідження, що проводилися в популяції дорослих людей з надмірною масою тіла та ожирінням, показали, що додавання інуліну (клітковини з високим вмістом ферментованої клітковини) до харчового раціону не лише поліпшує чутливість до дії ендогенного інсуліну, але й сприяє зниженню ІЛ-8 [6], що свідчить про сприятливий вплив дієти, збагаченої клітковиною, на параметри запалення.

Так, в одному з досліджень щодо вивчення стану мікробіоти при ЦД 2-го типу показано, що знижена кількість протизапальних бактерій, зокрема таких як *F. prausnitzii*, пов'язана з порушенням продукції КЛЖК мікробіоти кишечника [27]. Відомо, що саме КЛЖК, які є результатом мікробної деградації харчових волокон, чинять сприятливий вплив на метаболізм господаря. Дослідниками сформульовано припущення, що одним із патогенетичних механізмів розвитку ЦД 2-го типу може бути як знижене виробництво, так і зменшення поглинання КЛЖК, зокрема бутирату, який має високу протизапальну активність [31]. Однак вагомої доказової бази даної концепції на сьогодні немає. Водночас проведене нещодавно інше дослідження також виявило причинно-наслідковий зв'язок між збільшеним продукуванням бутирату та підвищеною чутливістю до інсуліну в осіб із метаболічними порушеннями у вигляді інсулінорезистентності [29].

На сучасному етапі проводяться численні дослідження, присвячені вивченню окремих штамів пробіотичних культур, що володіють вираженими імуномодулюючими та метаболічними властивостями. На сьогодні існують дані, які доводять, що бактерії *Lactobacillus*, *Streptococcus* і *Bifidobacterium* здатні чинити протективний вплив на розвиток метаболічних захворювань у людській популяції [13]. З 1963 р. з'являється безліч наукових публікацій щодо широкого використання в азійській популяції (Японія, Корея та Китай) грам-

позитивних анаеробних бацил *Clostridium butyricum* у пацієнтів із захворюваннями імунної системи. Існують також дослідження, які показують, що пробіотики штаму *Clostridium butyricum* – бактерії, що продукують бутират, зменшували накопичення ліпідних крапель у гепатоцитах при жировій дегенерації печінки, знижують інсулінорезистентність та рівень ліпідів та ендотоксинів у печінкових клітинах [2]. За результатами досліджень доведено, що штам культур *Clostridium butyricum*, які активно синтезують бутират, чинить виражений терапевтичний вплив на початкові прояви ожиріння, викликаного дієтою з високим вмістом жирів, і має терапевтичний вплив на стан інсулінорезистентності в експериментальних моделях тварин [22].

Подібні дослідження проводилися в різні роки також у дитячій популяції і показали позитивні результати. Так, у клінічному дослідженні, у якому брали участь діти та підлітки з ожирінням на тлі застосування симбіотичного комплексу, що складався з кількох штамів пробіотиків, у пацієнтів відмічалася достовірне зниження індексу маси тіла (ІМТ) порівняно з контрольною групою, крім того, спостерігалися ознаки зменшення запалення (зниження рівнів IL-6 і TNF $\alpha$ ), поліпшення чутливості тканин до інсуліну та кардіопротекторний ефект шляхом корекції ліпідного профілю крові [17,28]. Група японських вчених провела відкрите проспективне дослідження з вивчення впливу напоїв, що містять штам *Lactobacillus casei Shirota* (LcS) на стан здоров'я дітей з ожирінням. Через 6 місяців застосування молочних продуктів, що містили цей пробіотичний штам, відмічалася достовірне зниження маси тіла та підвищення антиатерогенної фракції ліпопротеїдів у дітей з ожирінням порівняно з групою пацієнтів, де проводилися лише дієтичні інтервенції та дозовані фізичні навантаження [24]. А за результатами потрійного сліпого клінічного дослідження, опублікованими групою авторів у 2017 р., застосування мультипробіотичного штаму в комплексній терапії ожиріння в дітей дало змогу не тільки достовірно знизити ІМТ, але й поліпшити ліпідний спектр крові та структурно-функціональний стан печінки [8]. Важливо, що практично у всіх випадках кращі результати відмічалися на тлі застосування мультипробіотичних штамів культур.

Проведене нами власне дослідження складалося з кількох етапів. Першим етапом став ретельний збір скарг у дітей з ожирінням та порівняння цих скарг до та після курсу лікування. Адже відомо, що ожиріння зазвичай сприймається, як пацієнтами, так і їхніми батьками, більше як естетична, а не медична проблема, крім того, це захворювання не має специфічних клінічних проявів. Наступним важливим етапом нашої роботи був аналіз лабораторних показників, що свідчать про порушення вуглеводного та ліпідного обміну як основних критеріїв сформованого МС. І завершальним окремим етапом нашого дослідження стало вивчення структурно-функціонального стану печінки в дітей з ожирінням, адже саме печінка є одним із внутрішніх органів, які передусім реагують на метаболічні порушення в організмі, а також безпосередньо залучені до формування метаболічного симптомокомплексу.

Оцінюючи клінічну симптоматику захворювання, слід зазначити, що скарги всіх дітей були практично однаковими, не мали специфічності й були пов'язані більше зі змінами, викликаними супутньою патологією ШКТ і серцево-судинної системи. Найчастіше діти з ожирінням висловлювали скарги на головний біль (36% дівчат і майже 60% хлопчиків), на тлі якого досить часто реєструвалося підвищення артеріального тиску, а 12 (30%) дітей підліткового віку (переважно хлопчики) перебували під наглядом у дитячого кардіолога з діагнозом «Артеріальна гіпертензія» та отримували відповідну протокольну терапію. Практично кожна друга дитина з ожирінням мала скарги на підвищену втомлюваність, слабкість, пітливість і розлади пам'яті та уваги, що створювало певні труднощі під час шкільного навчання, а більш ніж половина обстежуваних дітей мали скарги на підвищення апетиту, яке досить складно було контролювати. Не менш рідкісною була клінічна симптоматика з боку органів ШКТ в обстежуваних дітей. У пацієнтів основної групи найчастіше відмічалися скарги, які є проявом диспепсичного синдрому, зокрема, нудота, відчуття тяжкості та переповнення після вживання їжі, печія, відрижка повітрям та неприємний запах із ротової порожнини, що є найчастішими проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби як однієї з коморбідних патологій у дітей з ожирінням. Слід зазначити, що переважна

Таблиця 1

**Динаміка основних клінічних симптомів у дітей з ожирінням в процесі лікування**

Симптоми	До лікування	Після лікування	$\chi^2$ , df=1	p
	абс. (%)	абс. (%)		
<i>Астено-вегетативний синдром</i>				
Втомлюваність	28 (70)	16 (40)	6,11	0,013
Слабкість	22 (55)	8 (20)	9,01	0,003
Порушення пам'яті та уваги	16 (40)	11 (28)	0,89	0,344
<i>Больовий синдром</i>				
Головний біль	28 (70)	16 (40)	6,11	0,013
Абдомінальний біль	23 (58)	8 (20)	10,32	0,001
<i>Диспептичний синдром</i>				
Підвищення апетиту	34 (85)	16 (40)	8,23	0,004
Нудота	16 (40)	7 (18)	2,92	0,088
Метеоризм	32 (80)	12 (30)	11,32	0,001
Схильність до закрепів	24 (60)	9 (23)	10,11	0,001
Відчуття тяжкості та переповнення після вживання їжі	18 (45)	7 (18)	5,82	0,016

більшість дітей основної групи мала скарги на постійний метеоризм (80% пацієнтів), який часто супроводжувався гострим переходним абдомінальним болем, і часті закрепи (60% дітей), що можна було пояснити як погрішностями в харчуванні, так і синдромом хронічної мезентеріальної ішемії, який також властивий дітям із вираженим ожирінням, особливо за вісцеральним типом і, безперечно, може бути проявом наявного кишкового дисбіозу.

Після закінчення лікування відмічалася виражена регресія клінічної симптоматики (табл. 1). Одним із найважливіших показників позитивної динаміки було поліпшення самопочуття дітей, що відобразалося в достовірному зниженні таких скарг, як виражена слабкість та втомлюваність ( $p < 0,05$ ). Скарги на головний біль і підвищення артеріального тиску все ще відмічалися у 16 (40%) обстежуваних дітей, проте на початку терапії турбували більше половини дітей з діагностованим ожирінням. Але найбільш виражені позитивні зміни в пацієнтів основної групи виявлялися з боку ШКТ. Зокрема, відмічалася тенденція до зниження в дітей такого суб'єктивного відчуття, як нудота, що турбувала їх переважно після вживання їжі, та достовірне зниження частоти таких проявів, як відчуття тяжкості та переповнення в епігастрії, а також абдомінальний біль ( $p < 0,01$ ). Серед інших диспептичних проявів, які достовірно зменшилися на тлі лікування з додаванням синбіотичного комплексу, самі пацієнти окремо відзначили метеоризм і схильність до закрепів, які під час першого опитування турбували велику частку пацієнтів з ожирінням — 80%

і 60% дітей відповідно. Необхідно зазначити, що тенденцію до нормалізації частоти випорожнень, а відповідно, зниження абдомінального болю та метеоризму, які є частими проявами закрепів у дитячому віці, відзначили більшість пацієнтів з ожирінням, при цьому вони не отримували в терапії жодних послаблюючих препаратів.

Під час дослідження ліпідотранспортної системи крові в обстежуваних дітей спостерігалася досить висока частота порушень практично всіх основних показників ліпідного обміну в дітей з ожирінням. Середні показники загального холестерину хоч і були в межах норми, але достовірно відрізнялися від аналогічних показників у дітей з нормальною масою тіла (табл. 2). Слід зазначити, що практично 20,5% пацієнтів основної групи мали показники рівня ЗХС, які перевищували гранично допустиму вікову норму ( $\geq 5,2$  ммоль/л). Також пацієнти основної групи мали високий середній показник рівнів ТГ (оптимальний рівень — до 1,3 ммоль/л) і гранично високий середній рівень ЛПНЩ ( $2,9 \pm 0,11$  ммоль/л) при одночасному відносному зниженні основної антиатерогенної фракції ЛПВЩ, що відобразало проатерогенну спрямованість ліпідного спектра крові в дітей з діагностованим ожирінням. Слід окремо зазначити, що практично всі показники ліпідного спектра крові в пацієнтів основної групи мали достовірні негативні відмінності порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ). Порівняння основних показників ліпідного профілю крові в дітей з ожирінням до та після лікування виявило позитивну динаміку в корекції дисліпідемії. Зокрема, відмічалася тенденція до зниження або ж достовір-

Таблиця 2

**Основні показники вуглеводного та ліпідного обмінів в обстежуваних дітей**

Показник	Основна група		Група порівняння (контролю)
	до лікування	після лікування	
ЗХ, ммоль/л	4,76±0,10#	4,53±0,087	4,34±0,13
ТГ, ммоль/л	1,6±0,13*#	1,13±0,067	0,73±0,02
ЛПНЩ, ммоль/л	2,9±0,11#	2,64±0,09	1,9±0,07
ЛПВЩ, ммоль/л	1,18±0,57**	1,34±0,04	1,47±0,03
КА, Од	3,32±0,22**	2,4±0,13	1,6±0,09
Глюкоза натщесерце, ммоль/л	4,66±0,15	4,34±0,09	4,25±0,18
ІРІ, мкОд/мл	16,9±1,55**	12,2±0,89	10,05±0,83
НОМА-ІR	3,84±0,41**	2,35±0,19	1,9±0,10

Примітки: \* — достовірність різниці відносно показників до та після лікування в дітей основної групи ( $p < 0,05$ ); # — достовірність різниці відносно показників групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

не зниження практично всіх проатерогенних показників ліпідного спектра крові (табл. 2), при цьому важливим є достовірне зниження середнього показника ТГ до фізіологічної норми та майже в 1,5 раза нижчий за попереднє значення коефіцієнт атерогенності — 2,4 Од проти 3,32 Од на початку дослідження відповідно ( $p < 0,05$ ).

Моніторинг стану вуглеводного обміну показав, що вміст глюкози натщесерце був на граничній межі норми практично у всіх обстежуваних основної групи (82,5%), проте не мав достовірних відмінностей з групою контролю, тільки 5 пацієнтів мали збільшення рівня глікемії натщесерце вище 5,6 ммоль/л, а у 2 дітей було діагностовано ЦД 2-го типу. Дещо інші результати відмічались щодо рівня імунореактивного інсуліну (ІРІ), підвищений вміст якого, так звана гіперінсулінемія (згідно з рекомендаціями Американської кардіологічної асоціації, пограничним вже вважається рівень ІРІ в межах 15–20 мкОд/мл), як один із типових проявів МС, фіксувалися майже у чверті обстежених пацієнтів із діагностованим ожирінням — 9 (22,5%) дітей. Відповідно, майже вдвічі достовірно вищим порівняно з групою контролю в дітей з ожирінням виявився і середній показник індексу НОМА (3,84 Од проти 1,9 Од,  $p < 0,05$ ), що відображає вже сформований стан інсулінорезистентності та є вагомим предиктором розвитку ЦД 2-го типу в цієї категорії пацієнтів у майбутньому. На тлі проведеної комплексної терапії та дієтичних інтервенцій відмічалось достовірне зниження рівнів ІРІ та індексу НОМА в переважній більшості дітей основної групи (табл. 2).

Відомо, що у формуванні метаболічного симптомокомплексу в дітей з ожирінням безпосередню участь бере печінка [1], саме тому наступним важливим етапом нашого

дослідження стало визначення основних показників структурно-функціонального стану печінки. Аналіз показників гепатограми в дітей з ожирінням на початку дослідження показав достовірне підвищення середнього рівня печінкових трансаміназ порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла (середній рівень аланінамінотрансферази (АлАт) становив 42,4±3,8 Од/л проти 19,7±2,6 Од/л, а середній рівень аспартатамінотрансферази — 47,9±4,8 Од/л проти 23,1±3,2 Од/л відповідно,  $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що підвищення рівня АлАт понад граничну норму (рекомендовані на сьогодні верхні межі нормативних значень становлять 22 Од/л для дівчаток та 26 Од/л для хлопчиків) відмічалось практично в третини обстежених пацієнтів — 14 (35%) дітей та вже потребувало, згідно із сучасними міжнародними рекомендаціями, негайних терапевтичних інтервенцій з метою попередження розвитку метаболічної патології печінки, асоційованої з ожирінням. При цьому в усіх пацієнтів групи контролю з нормальною масою тіла показники рівня печінкових трансаміназ вкладалися в рекомендовану вікову норму. Усі інші показники біохімічного аналізу крові в обстежуваних пацієнтів обох груп були на межі фізіологічних значень і не мали достовірних відмінностей ( $p \geq 0,05$ ). За даними трансабдомінальної сонографії печінки, практично у 85% пацієнтів основної групи відмічалась неоднорідність структури печінки, при цьому майже в третини (35%) обстежених виявлялися ознаки стеатогепатозу, які описувались у вигляді дифузної дрібновогнищевої неоднорідності печінкової тканини, гіперехогенності паренхіми та нечіткості судинного малюнка. Невиражена гепатомегалія спостерігалась тільки в трьох пацієнтів основної групи. Слід зазначити, що прояви стеатогепатозу чітко корелювали з підвищен-

ням рівня печінкових трансаміназ, особливо АлАт, та відмічалися переважно в пацієнтів із вираженим ожирінням при ІМТ $\geq$ 97 перцентилі. Аналіз динаміки параметрів біохімічного аналізу крові після завершення курсу терапії та спостереження показав тенденцію до зниження показників печінкових трансаміназ, особливо рівня АлАт (з  $42,4\pm 3,8$  Од/л до  $34,2\pm 2,57$  Од/л) навіть без призначення гепатопротекторів, що може свідчити про досить високу ефективність дієтичних інтервенцій у комплексі з корекцією кишкової мікробіоти за умови дотримання комплаєнсу між лікарем і пацієнтом.

### Висновки

Підсумовуючи дані огляду літератури, можна стверджувати, що хронічне запалення в осіб з ожирінням може виступати вагомим тригером порушень основних метаболічних процесів і призводити до розвитку таких метаболічно асоційованих патологій, як ЦД 2-го типу, дисліпідемія, атеросклероз, метаболічно асоційована жирова хвороба печінки тощо. З огляду на результати оприлюднених на сьогодні досліджень з'являється все більше доказів того, що кишкова мікробіота відіграє важливу та безпосередню роль у формуванні метаболічних порушень, шляхом модуляції запального процесу, як власним складом, так і своїми метаболітами. Багато сучасних досліджень, присвячених аналізу взаємозв'язків між кишковою мікробіотою та різноманітними інфекційними й неінфекційними захворюваннями, у тому числі ожиріння, визначають стан мікробіому не лише як вірогідного маркера розвитку певної патології, але й розглядають його як терапевтичну мішень.

Ожиріння в дитячому віці є вагомим предиктором розвитку коморбідної патології ШКТ, серцево-судинної системи, опорно-рухового апарату та інших органів і систем, що значно погіршує якість життя дитини. Результати проведеного нами дослідження також свідчать про досить високу частоту порушень структурно-функціонального стану печінки в дітей з ожирінням, що зумовлює необхідність своєчасної превентивної терапії та постійного моніторингу за її станом. Отже, підхід до терапії ожиріння та асоційованих з ним метаболічних порушень у педіатричній практиці має бути комплексним, з урахуванням корекції проявів супутньої патології. За результатами власного дослідження, призначення в комплексній терапії ожиріння синбіотичного препарату для поліпшення стану кишкової мікрофлори не лише усуває диспепсичні прояви з боку ШКТ, які є досить частими в цієї категорії пацієнтів, але й здатне додатково позитивно впливати на основні показники метаболічного профілю в організмі дитини, тим самим профілактуючи розвиток і подальше прогресування асоційованих з ожирінням патологій.

### Перспективи подальших досліджень

Вивчення взаємозв'язку між станом кишкового мікробіому та розвитком метаболічно асоційованих захворювань у дітей на сучасному етапі є відносно новим, досить суперечливим, проте дуже перспективним науковим напрямом, але потребує низки подальших досліджень.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

*Автори висловлюють подяку компанії «Ananta Medicare» за підтримку в публікації статті.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abaturov Ole, Nikulina AO. (2021). Metabolichno asotsiiovana zhyrova khvoroba pechinky u ditei. Navchalno-metodychnyi posibnyk. Dnipro: LIRA: 724. [Абатуров ОЕ, Нікуліна АО. (2021). Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки у дітей. Навчально-методичний посібник. Дніпро: ЛІРА: 724].
2. Bluemel S, Williams B, Knight R, Schnabl B. (2016). Precision medicine in alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease via modulating the gut microbiota. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 311 (6): 1018–1036. doi: 10.1152/ajpgi.00245.2016.
3. Bodhini D, Mohan V. (2018). Mediators of insulin resistance & cardiometabolic risk: Newer insights. *Indian J Med Res.* 148 (2): 127–129. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_969\_18.
4. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. (2015). Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol.* 11: 577–591. doi: 10.1038/nrendo.2015.128.
5. Cavelti-Weder C, Babians-Brunner A, Keller C, Stahel MA, Kurz-Levin M, Zayed H et al. (2012). Effects of gevokizumab on glycemia and inflammatory markers in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 35: 16–54. doi: 10.2337/dc11-2219.
6. Chambers ES, Byrne CS, Morrison DJ, Murphy KG, Preston T, Tedford C et al. (2019). Dietary supplementation with inulin-propionate ester or inulin improves insulin sensitivity in adults with overweight and obesity with distinct effects on the gut microbiota, plasma metabolome and systemic inflammatory responses: a randomised cross-over trial. *Gut.* 68: 1430–1438. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318424.
7. Dominguez H, Storgaard H, Rask-Madsen C, Steffen Hermann T, Ihlemann N, Baunbjerg Nielsen D et al. (2005). Metabolic and vascular effects of tumor necrosis factor-alpha blockade with etanercept in obese patients with type 2 diabetes. *J Vasc Res.* 42: 517–525. doi: 10.1159/000088261.
8. Famouri F, Shariat Z, Hashemipour M, Keikha M, Keli-shadi R. (2017). Effects of Probiotics on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 64: 413–417. doi: 10.1097/MPG.0000000000001422.
9. Fleischman A, Shoelson SE, Bernier R, Goldfine AB. (2008). Salsalate improves glycemia and inflammatory parameters

- in obese young adults. *Diabetes Care*. 31: 289–294. doi: 10.2337/dc07-1338.
10. Ghoshal S, Witta J, Zhong J, De Villiers W, Eckhardt E. (2009). Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res*. 50: 90–97. doi: 10.1194/jlr.M800156-JLR200.
  11. Gomes JMG, Costa JA, Alfenas RCG. (2017). Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: a systematic review. *Metabolism*. 68: 133–144. doi: 10.1016/j.metabol.2016.12.009.
  12. Haffner SM. (2007). Abdominal adiposity and cardiometabolic risk: do we have all the answers? *Am J Med*. 120 (9): 10–16. Discussion S16–17. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.06.006.
  13. He X, Ji G, Jia W, Li H. (2016). Gut Microbiota and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Insights on Mechanism and Application of Metabolomics. *Int J Mol Sci*. 17 (3): 300. doi: 10.3390/ijms17030300.
  14. Hjorth MF, Blædel T, Bendtsen LQ, Lorenzen JK, Holm JB, Kiilerich P, Roager HM, Kristiansen K et al. (2019). Prevotella-to-Bacteroides ratio predicts body weight and fat loss success on 24-week diets varying in macronutrient composition and dietary fiber: results from a post-hoc analysis. *Int J Obes*. 43: 149–157. doi: 10.1038/s41366-018-0093-2.
  15. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 259: 87–91. doi: 10.1126/science.7678183.
  16. Janssen F, Bardoutsos A, Vidra N. (2020). Obesity Prevalence in the LongTerm Future in 18 European Countries and in the USA. *Obesity Facts*. 1: 14. doi: 10.1159/000511023.
  17. Kelishadi R, Farajian S, Safavi M, Mirolohi M, Hashemipour M. (2014). A randomized triple-masked controlled trial on the effects of synbiotics on inflammation markers in overweight children. *J Pediatr*. 90: 161–168. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.07.003.
  18. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Volund A, Ehres JA, Seifert B et al. (2007). Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 356: 1517–1526. doi: 10.1056/NEJMoa065213.
  19. Lassenius MI, Pietilainen KH, Kaartinen K, Pussinen PJ, Syrjanen J, Forsblom C et al. (2011). Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care*. 34: 1809–1815. doi: 10.2337/dc10-2197.
  20. Lazar V, Ditu L-M, Pircalabioru GG, Gheorghe I, Curutiu C, Holban AM et al. (2018). Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer. *Front Immunol*. 9: 1830. doi: 10.3389/fimmu.2018.01830.
  21. Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M. (2016). Adiponectin, TNF- $\alpha$  and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 86: 100–109. doi: 10.1016/j.cyto.2016.06.028.
  22. Luo X, Kong Q, Wang Y, Duan X, Wang P, Li C, Huan Y. (2021). Colonization of *Clostridium butyricum* in Rats and Its Effect on Intestinal Microbial Composition. *Microorganisms*. 9 (8): 1573. doi: 10.3390/microorganisms9081573.
  23. Michalovich D, Rodriguez-Perez N, Smolinska S, Pirozynski M, Mayhew D, Uddin S et al. (2019). Obesity and disease severity magnify disturbed microbiome-immune interactions in asthma patients. *Nat Commun*. 10: 5711. doi: 10.1038/s41467-019-13751-9.
  24. Nagata S, Chiba Y, Wang C, Yamashiro Y. (2017). The effects of the *Lactobacillus casei* strain on obesity in children: A pilot study. *Benef Microbes*. 8: 535–543. doi: 10.3920/BM2016.0170.
  25. Nieto-Vazquez I, Fernández-Veledo S, De Alvaro C, Lorenzo M. (2008). Dual role of interleukin-6 in regulating insulin sensitivity in murine skeletal muscle. *Diabetes*. 57: 3211. doi: 10.2337/db07-1062.
  26. Plomgaard P, Nielsen AR, Fischer CP, Mortensen OH, Broholm C, Penkowa M, et al. (2007). Associations between insulin resistance and TNF- $\alpha$  in plasma, skeletal muscle and adipose tissue in humans with and without type 2 diabetes. *Diabetologia*. 50: 2562–2571. doi: 10.1007/s00125-007-0834-6.
  27. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F et al. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 490: 55–60. doi: 10.1038/nature11450.
  28. Safavi SM, Farajian S, Kelishadi R, Mirolohi M, Hashemipour M. (2013). The effects of synbiotic supplementation on some cardio-metabolic risk factors in overweight and obese children: A randomized triple-masked controlled trial. *Int J Food Sci Nutr*. 64: 687–693. doi: 10.3109/09637486.2013.775224.
  29. Sanna S, Van Zuydam NR, Mahajan A, Kurilshikov A, Vich Vila A, Vösa U et al. (2019). Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nature Genetics*. 51: 600–605. doi: 10.1038/s41588-019-0350-x.
  30. Savchenko LG, Digtar NI, Selikhova LG, Kaidasheva EI, Shlykova OA, Vesnina LE, Kaidashev IP. (2019). Liraglutide exerts an anti-inflammatory action in obese patients with type 2 diabetes. *Rom J Intern Med*. 57 (3): 233–240. doi: 10.2478/rjim-2019-0003. PMID: 30901315.
  31. Segain J-P, De La Blétière DR, Bourreille A, Leray V, Gervois N, Rosales C et al. (2000). Butyrate inhibits inflammatory responses through NF $\kappa$ B inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut*. 47: 397–403. doi: 10.1136/gut.47.3.397.
  32. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M et al. (2003). Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes. *Diabetes*. 52: 812. doi: 10.2337/diabetes.52.3.812.
  33. Stierman B, Afful J, Carroll MD et al. (2021). National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey 2017-March 2020 Prepandemic Data Files Development of Files and Prevalence Estimates for Selected Health Outcomes. Source : National Health Statistics Reports. Series: NHR No.158. URL: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/106273>.
  34. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*. 361: k2179. doi: 10.1136/bmj.k2179.
  35. Wang DQ, Portincasa P, Neuschwander-Tetri BA. (2013). Steatosis in the liver. *Compr Physiol*. 3 (4): 1493–1532. doi: 10.1002/cphy.c130001.
  36. Wang HH, Lee DK, Liu M, Portincasa P, Wang DQ. (2020). Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 23 (3): 189–230. doi: 10.5223/pghn.2020.23.3.189.
  37. Wiciński M, Gębalski J, Gołębiowski J, Malinowski B. (2020). Probiotics for the Treatment of Overweight and Obesity in Humans-A Review of Clinical Trials. *Microorganisms*. 8 (8): 11–48. doi: 10.3390/microorganisms8081148.
  38. Xu E, Pereira MMA, Karakasilioti I, Theurich S, Al-Maarri M, Rappal G et al. (2017). Temporal and tissue-specific requirements for T-lymphocyte IL-6 signalling in obesity-associated inflammation and insulin resistance. *Nat Commun*. 8: 14803. doi: 10.1038/ncomms14803.
  39. Yan H, Qin Q, Chen J, Yan S, Li T, Gao X, Yang Y, Li A, and Ding S. (2022). Gut Microbiome Alterations in Patients With Visceral Obesity Based on Quantitative Computed Tomography. *Front Cell Infect Microbiol*. 11: 823262. doi: 10.3389/fcimb.2021.823262.
  40. Zhao L, Zhang F, Ding X, Wu G, Lam YY, Wang X et al. (2018). Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*. 359: 1151–1156. doi: 10.1126/science.aao5774.

**Відомості про авторів:**

**Крючко Тетяна Олександрівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №2 Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23; тел.: (0532) 60-64-91. <https://orcid.org/0000-0002-5034-4181>.

**Пода Ольга Анатоліївна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23; тел.: (0532) 60-64-91; <https://orcid.org/0000-0002-2314-8628>.

**Несіна Інна Миколаївна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23; тел.: (0532) 60-64-91; <https://orcid.org/0000-0003-1514-2434>.

**Коленко Ірина Олександрівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23; тел.: (0532) 60-64-91; <https://orcid.org/0000-0003-2124-4509>.

**Червко Ірина Григорівна** — к.мед.н., зав. відділенням ендокринних та орфанних захворювань КП «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради».

Адреса: м. Полтава, вул. О. Бідного, 2; тел.: (0532) 60-64-91.

Стаття надійшла до редакції 02.07.2022 р., прийнята до друку 03.09.2022 р.



УДК 616.24-002+616.8-007.1]-056.7-053.2

**О.Р. Боярчук**

## Інтерстиціальне захворювання легень та нейродегенеративні розлади при синдромі FINCA: нові знання змінюють старі судження

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 5(125): 103-107. doi 10.15574/SP.2022.125.103

**For citation:** Boyarchuk OR. (2022). Interstitial lung disease and neurodegeneration in FINCA syndrome: new knowledge changes old judgments. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(125): 103-107. doi 10.15574/SP.2022.125.103.

Синдром FINCA (fibrosis, neurodegeneration, cerebral angiomas) — нове генетичне поліорганне захворювання, спричинене мутацією в NHLRC2 (NHL repeat-containing protein 2). Захворювання маніфестує в ранньому віці інтерстиціальним ураженням легень, нейродегенеративними розладами, гемолітичною анемією, гастроінтестинальними порушеннями, дисфункцією печінки та іншими мультиорганными змінами. Синдром уперше описано у 2018 р. у 3 дітей, які померли до дворічного віку. Дослідження останніх років значно розширили спектр клінічних симптомів при синдромі FINCA, а також показали велику варіабельність тяжкості перебігу синдромів, особливо ураження органів дихальної системи. Враховуючи неврологічні проблеми у всіх описаних пацієнтів, NHLRC2 доцільно включити до панелей секвенування неврологічних захворювань (нейродегенеративних, порушення розвитку, епілептичної). Рецидивні інфекції дихальних шляхів та епізодичний діарейний синдром, а також гіпогаммаглобулінемія в більшості пацієнтів потребує вивчення ролі NHLRC2 білка у функціонуванні імунної системи.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** FINCA-синдром, інтерстиціальне захворювання легень, нейродегенеративні розлади, гемолітична анемія, епізодична діарея.

### Interstitial lung disease and neurodegeneration in FINCA syndrome: new knowledge changes old judgments

**O.R. Boyarchuk**

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

FINCA syndrome (fibrosis, neurodegeneration, cerebral angiomas) is a new genetic multiorgan disease caused by a mutation in NHLRC2 (NHL repeat-containing protein 2). Disease manifests at an early age by interstitial lung disease, neurodegenerative disorders, hemolytic anemia, gastrointestinal disorders, liver dysfunction and other multiorgan changes. The syndrome was first described in 2018 in three children who died before the age of two. Studies in recent years have significantly expanded the range of clinical symptoms of FINCA syndrome, and also showed great variability in the severity of the symptoms, especially respiratory lesions. Taking into account the neurological problems in all described patients, NHLRC2 should be included in the sequencing panels of neurological diseases (neurodegenerative, neurodevelopmental disorders, epilepsy). Recurrent respiratory infections and episodic diarrhea, as well as hypogammaglobulinemia in most patients require study of the role of NHLRC2 protein in the functioning of the immune system.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** FINCA syndrome, interstitial lung disease, neurodegenerative disorders, hemolytic anemia, episodic diarrhea.

**С**индром FINCA (fibrosis, neurodegeneration, cerebral angiomas) — нове генетичне поліорганне захворювання, спричинене мутацією в NHLRC2 (NHL repeat-containing protein 2). Захворювання маніфестує в ранньому віці інтерстиціальним ураженням легень, нейродегенеративними розладами, гемолітичною анемією, гастроінтестинальними порушеннями, дисфункцією печінки та іншими мультиорганными змінами [6,11,18].

Синдром FINCA вперше описаний у 2018 р. у трьох фінських дітей із двох сімей [18]. Дослідники дали назву синдрому з урахуванням провідних клінічних ознак, що визначали перебіг і наслідки хвороби. На сьогодні є близько 10 публікацій у PubMed, присвячених синдрому FINCA, в яких описані 13 випадків захворювання у світі, один з яких — в Україні [1,6,16,18].

NHLRC2 ген розташований у 10-й хромосомі і кодує слабо вивчений NHLRC2 білок, що містить N-кінцевий тіоредоксинподібний домен разом із шістьма повторами амінокислотної послідовності NHL (названими на честь трьох оригінальних генів NCL1, NT2A і LIN-41) [2,14]. Білок NHLRC2 експресується в багатьох органах і клітинах, у тому числі в ділянках мозку людини. Його функції до сьогодні досліджені слабо. Він бере участь у клітинній організації та відповідає за регуляцію транспортування везикул та динаміки цитоскелета [15]. Деякі дослідники припускають, що NHLRC2 відіграє важливу роль у регулюванні апоптозу, індукованого активними формами кисню [14]. Мутації NHLRC2 гена можуть викликати неконтрольований фіброз тканин і диференціацію фібробластів до міофібробластів [15]. Дисфункція везикулярно-

го транспортування є причиною схильності до нейродегенерації при хворобі FINCA [10].

Раніше не були встановлені асоціації мутації в NHLRC2 з будь-якими іншими захворюваннями людини [18].

Перші публікації про синдром FINCA описували захворювання як край тяжке, з фіброзним ураженням легень і летальними наслідками, оскільки всі троє описаних дітей із двох сімей померли до 2-річного віку від прогресуючої дихальної недостатності [18]. Уперше описані діти із синдромом FINCA були хлопчиками, народженими від неспоріднених шлюбів. Захворювання манифестувало у 2-місячному віці з неврологічних проявів, порушення харчування, гемолітичної анемії, респіраторних проблем, які мали прогресуючий перебіг і не нагадували жодного раніше відомого захворювання. Крім того, спостерігалася транзиторна печінкова дисфункція, затримка росту і розвитку. В однієї дитини був знижений імуноглобулін (Ig) G, в іншій — збільшений тимус. Дані комп'ютерної томографії показали інтерстиціальне захворювання легень, ателектази. Гістологічне дослідження підтвердило інтерстиціальний фіброз і раніше не описані гранульомоподібні ураження. З боку нервової системи виявлені церебральний ангіоматоз, вакуолярна дегенерація, втрата мієліну в білій речовині та нейронна дегенерація. Печінкові розлади проявлялися гепатомегалією, стеатозом і накопиченням колагену. Секвенування екзому (WES) виявило змішаний гетерозиготний варіант у NHLRC2 [18].

Четвертий випадок синдрому FINCA в дитини з України описаний нами разом із науковцями з генетичної лабораторії Єльського університету (США), у якій проводили WES [6]. Хлопчик народився доношеним із масою тіла 3050 г. Проте вже від народження в дитини спостерігалася інтерстиціальне запалення легень із вираженою дихальною недостатністю, гемолітична анемія, з приводу чого він до 6-місячного віку тричі перебував на стаціонарному лікуванні в медичних закладах різного рівня. З 6-місячного віку почали наростати неврологічні проблеми: м'язова гіпотонія, затримка психомоторного розвитку, після року приєднався судомний синдром. З 8 місяців спостерігалися гастроентерологічні порушення у вигляді рецидивного гастроентериту, синдрому мальабсорбції. У хлопчика також відмічалася виражена деформація грудної клітки, білково-енергетична недостатність, рецидивні інфекції нижніх ди-

хальних шляхів та шлунково-кишкового тракту, дефіцит IgG. Незважаючи на позитивні зміни з боку легень на комп'ютерній томографії, утримувалося тахіпноє. У віці 1 рік 9 місяців хлопчика прооперували з приводу деформації грудної клітки, одночасно провели біопсію легень, на якій підтвердили локальний фіброз. У післяопераційному періоді приєдналася респіраторна інфекція, з приводу чого хлопчик близько місяця лікувався стаціонарно, проте в подальшому почав добре набирати вагу, зменшилася частота і тяжкість епізодів респіраторних захворювань та розладів із боку шлунково-кишкового тракту, незначні позитивні зрушення були і в психомоторному розвитку. Проте гостре респіраторне захворювання в лютому 2020 року (не можна виключити COVID-19, підтвердити який на той час не було змоги) мало прогресуючий перебіг і призвело до смерті дитини віком 2 роки 5 місяців.

Загалом власний досвід підтвердив судження попередніх дослідників щодо фатальності синдрому FINCA від прогресуючої дихальної недостатності, незважаючи на те, що в нас з'явилася надія на життя дитини, враховуючи загальне поліпшення стану у 2-річному віці.

У 2021 р. опублікована робота німецьких науковців, які досліджували наявність NHLRC2 мутації в дітей з бази даних реєстру пацієнтів з інтерстиціальною хворобою легень у ранньому дитячому віці та додатковими неврологічними ознаками [16]. Загалом виявлені шість пацієнтів із трьох сімей з біалельними варіантами в NHLRC2. Двоє з цих дітей померли у віці до двох років (один хлопчик і одна дівчинка), а четверо інших були живими на момент дослідження, їхній вік становив від 4 до 14 років (один хлопчик і троє дівчаток). Інтерстиціальна хвороба легень була виражена майже у всіх пацієнтів у ранньому віці та стабілізувалася протягом захворювання, при цьому затримка нервово-психічного розвитку мала найбільш виражений клінічний результат. Окрім цього, в дітей також відмічалися епізоди діареї, проте лише у двох пацієнтів спостерігалася анемія. У 3 із 4 дітей рівень IgG був зниженим. Практично всі діти мали труднощі при годуванні, недостатню вагу та порушення зору [16].

Показано, що синдром FINCA може мати клінічні прояви різного ступеня тяжкості і, що найголовніше, захворювання не завжди є фатальним, як вважалося раніше, і діти мають шанси на виживання.

Таблиця

**Клінічні ознаки живих і померлих пацієнтів із синдромом FINCA, описані в літературних джерелах**

Симптоми	Пацієнти із синдромом FINCA		
	померлі (n=6)	живі (n=7)	усі (n=13)
Стать: ч/ж	5/1	1/6	6/7
Походження	фінське (3), українське (1), грецьке (2)	грецьке (1), бельгійське (1), йорданське (2), польське (3)	фінське (3), українське (1), грецьке (3), польське (3), йорданське (2), бельгійське (1)
Мутації: гомозиготна/гетерозиготний компаунд	0/5	4/3	4/8
Початок хвороби, місяці	0–7	0–12	0–12
Час останнього спостереження, роки	1–2,5 (13–29 місяців)	4–14	1–14
<b>Ознаки ураження дихальної системи:</b>			
Рецидивні інфекції дихальних шляхів	6/6	5/6	11/12
Прогресуючий перебіг дихальних розладів	5/6	3/7	8/13
<b>Гістологічні зміни легень:</b>			
фіброз	4/6	0	4/7
гранульомоподібні зміни	3/6	0	3/7
альвеолярний протеїноз	1/6	0	1/7
пневмонія, пневмоніт	1/6	1/1	2/7
<b>Неврологічні порушення:</b>			
Дратівливість	6/6	7/7	13/13
Гіпотонія	6/6	6/7	12/13
Затримка розвитку	6/6	7/7	13/13
Стереотипні рухи рук	0/0	3/3	3/3
Проблеми з годуванням	6/6	3/7	9/13
Поганий візуальний контакт	5/6	4/7	9/13
Судоми	5/6	3/7	8/13
Атрофія мозку	5/5	1/5	6/10
Ангіоматоз	3/5	0/5	3/10
Стоншення мозолистого тіла	4/5	2/5	6/10
<b>Гастроентерологічні порушення:</b>			
Епізодична діарея	6/6	2/5	7/11
Гепатомегалія	5/6	0/4	5/10
Транзиторна дисфункція печінки	3/6	3/7	6/13
Гемолітична анемія	4/6	3/7	7/13
Транзиторна панцитопенія	1/5	0/7	1/12
Кардіомегалія	2/6	0/4	2/10
Дефіцит IgG	4/5	4/5	8/10

Децю іншим шляхом пішли дослідники з Польщі [1]. У 2022 р. вони опублікували наукову роботу, у якій вивчали наявність мутацій в NHLRC2 гені у пацієнтів із неврологічними та психологічними розладами. Дослідники описали трьох пацієнтів як з раніше відомими гетерозиготними варіантами мутаціями в гені NHLRC2, так і з новими варіантами міссенсу в цьому гені. У двох випадках виявили гомозиготну мутацію с.442G>T, р.(D148Y). Зазначене дослідження зруйнувало існуючий до тепер стереотип щодо ураження легень при синдромі FINCA, оскільки в описаних випадках не виявили інтерстиціального захворювання легень, також магнітно-резонансна томографія не показала виражених нейродегенеративних порушень. У клінічній картині перше місце посіли

проблеми з поведінкою (спалахи агресії, дефіцит уваги та дратівливість), інтелектуальна недостатність із вираженою затримкою мовлення при відносному збереженні розуміння мови. Враховуючи стереотипні рухи кінцівок, порушення дрібної моторики та мовлення, у двох дівчаток підозрювали атипичний синдром Ретта. Автори запропонували включити NHLRC2 до панелей секвенування наступного покоління для синдрому Ретта [1]. Отже, розширено нейропсихологічний фенотип, пов'язаний з геном NHLRC2.

В усіх трьох пацієнтів спостерігалися рецидивні інфекції дихальних шляхів і зниження рівня IgG. Враховуючи і більш ранні повідомлення про гіпогаммаглобулінемію в пацієнтів із синдромом FINCA, питання включення цьо-

го синдрому до вроджених помилок імунітету з дефектами антитілоутворення потребує подальшого вивчення. Крім того, практично в усіх описаних дітей відмічалися рецидивні інфекції дихальних шляхів незалежно від наявності інтерстиціального захворювання легень, що також може вказувати на порушення в функціонуванні імунної системи [3,13,17].

Кожне нове дослідження і описані випадки розширювали як спектр клінічних проявів синдрому FINCA, так і ступінь їхньої тяжкості, що підтверджує необхідність нових досліджень і поширення знань серед медичної спільноти щодо клінічних проявів рідкісних захворювань [4,5].

Підсумувавши відомі на сьогодні дані про клінічні прояви синдрому FINCA (табл.), можна зробити висновок, що цей синдром уражує різні органи і системи організму, передусім нервову, дихальну і травну, може мати різний ступінь тяжкості. Саме інтерстиціальне ураження легень і прогресуюча дихальна недостатність призводять до летальних наслідків. Звертає на себе увагу, що 6 (85,7%) із 7 живих пацієнтів були жіночої статі, тоді як серед померлих переважали особи чоловічої статі — 5 (83,3%) із 6, що може свідчити про легший перебіг захворювання в осіб жіночої статі. Проте ця гіпотеза потребує додаткового підтвердження в більших групах пацієнтів.

Серед живих пацієнтів частіше зустрічалися гомозиготні мутації NHLRC2 гена (4 з 7 пацієнтів). Серед симптомів, які зустрічалися частіше в померлих пацієнтів, можна виділити прогресуючий перебіг дихальних розладів і гістологічні зміни легень у вигляді фіброзу, гранульомоподібних змін; атрофію мозку, церебральний ангіоматоз, судоми; епізодичну діарею, гепатоспленомегалію.

У всіх пацієнтів спостерігалися неврологічні порушення із затримкою розвитку, порушенням поведінки. Причому затримка психомоторного розвитку також була різного ступеня вираженості: від кількох місяців до глибокої затримки (одна дитина не сиділа у віці 4 роки, інша — почала ходити в 4 роки). Значні проблеми спостерігали і в мовленнєвому розвитку. Більшість дітей мали затримку мовленнєвого розвитку, у віці 6–13 років вимовляли окремі слова. Окрім того, діти з польської когорти мали хитку ходу та стереотипні рухи верхніми кінцівками [1].

Проблемним є питання лікування синдрому FINCA. Оскільки найбільш критичним є ура-

ження легень, швидкий розвиток фіброзу, то саме лікування інтерстиціального захворювання легень потребує першочергового вирішення.

Європейський протокол діагностики та початкового лікування інтерстиціальних захворювань легень у дітей [7] базується на методі Дельфі для досягнення консенсусу провідних експертів. Лікування передбачає застосування внутрішньовенних і пероральних кортикостероїдів, а також додаткові методи лікування, такі як гідроксихлорохін та азитроміцин. Існуючі публікації щодо синдрому FINCA більше спрямовані на опис клінічних симптомів захворювання, ніж на лікування, тому неможливо оцінити відповідність проведеного лікування та його ефективність.

Враховуючи наявність фіброзних змін у легенях, які зумовлювали тяжкість перебігу та вплив білка NHLRC2 на формування неконтрольованого фіброзу тканин і диференціацію фібробластів до міофібробластів, як опцію лікування можна розглядати застосування антифібротичних препаратів, зокрема пірфенідону чи інгібітора протеїнтирозинкінази нінтеданібу. Ці препарати успішно призначаються дорослим пацієнтам з ідіопатичним фіброзуючим альвеолітом, системною склеродермією з фіброзом легень, неklasифікованим прогресуючим інтерстиціальним захворюванням легень із фіброзом [8,9,12]. На цей час вказані препарати не застосовуються в дітей.

Польський досвід показав, що в однієї дитини з когорти FINCA-синдрому діарея була тимчасово усунена за допомогою кромогліцевої кислоти [1]. Це лікування було пробним як рішення «останнього шансу» і не мало жодних підстав із боку маркерів алергії. Відомо, що кромогліцева кислота перешкоджає активації тучних клітин і дегрануляції, а також пригнічує хемотаксис нейтрофілів. Тому необхідне подальше вивчення потенційного зв'язку дисфункції в NHLRC2 гені та порушення функції тучних клітин і нейтрофілів.

## Висновки

Отже, дослідження останніх років значно розширили спектр клінічних симптомів при синдромі FINCA, а також показали велику варіабельність тяжкості перебігу симптомів, особливо ураження органів дихальної системи. Враховуючи неврологічні проблеми у всіх описаних пацієнтів, NHLRC2 доцільно включити до пане-

лей секвенування неврологічних захворювань (нейродегенеративних, порушення розвитку, епілептичних). Рецидивні інфекції дихальних шляхів та епізодичний діарейний синдром, а також гіпогаммаглобулінемія в більшості пацієнтів потребують вивчення ролі NHLRC2 біл-

ка у функціонуванні імунної системи. Подальші дослідження на більшій когорті виявлених пацієнтів дадуть змогу визначити предиктори тяжкості та життєвозагрозливих станів.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Badura-Stronka M, Śmigiel R, Rutkowska K et al. (2022). FINCA syndrome-Defining neurobehavioral phenotype in survivors into late childhood. *Mol Genet Genomic Med.* 10 (4): e1899. doi: 10.1002/mgg3.1899.
2. Biterova E, Ignatyev A, Uusimaa J, Hinttala R, Ruddock LW. (2018). Structural analysis of human NHLRC2, mutations of which are associated with FINCA disease. *PLoS One.* 13 (8): e0202391. doi: 10.1371/journal.pone.0202391.
3. Boyarchuk O, Dmytrash L. (2019). Clinical Manifestations in the Patients with Primary Immunodeficiencies: Data from One Regional Center. *Turkish Journal of Immunology.* 7 (3): 113–119.
4. Boyarchuk O, Kinash M, Hariyan T, Bakalyuk T. (2019). Evaluation of knowledge about primary immunodeficiencies among postgraduate medical students. *Archives of the Balkan Medical Union.* 54 (1): 11–19.
5. Boyarchuk O, Lewandowicz-Uszyńska A, Kinash M, Haliyash N, Sahall, Kovalchuk T. (2018). Physicians' awareness concerning primary immunodeficiencies in the Ternopil Region of Ukraine. *Pediatrica Polska.* 93 (3): 221–228.
6. Brodsky NN, Boyarchuk O, Kovalchuk T et al. (2020). Novel compound heterozygous variants in NHLRC2 in a patient with FINCA syndrome. *J Hum Genet.* 65 (10): 911–915. doi: 10.1038/s10038-020-0776-0.
7. Bush A, Cunningham S, de Blic J et al. (2015). European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax.* 70 (11): 1078–1084. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207349.
8. Distler O, Highland KB, Gahlemann M et al. (2019). Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 380 (26): 2518–2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076.
9. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V et al. (2019). Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 381 (18): 1718–1727. doi: 10.1056/NEJMoa1908681.
10. Hiltunen AE, Kangas SM, Ohlmeier S et al. (2020). Variant in NHLRC2 leads to increased hnRNP C2 in developing neurons and the hippocampus of a mouse model of FINCA disease. *Mol Med.* 26 (1): 123. doi: 10.1186/s10020-020-00245-4.
11. Horvath B, Kloesel B. (2022). FINCA syndrome, a novel interstitial lung and multiorgan disease. *Paediatr Anaesth.* doi: 10.1111/pan.14475.
12. Maher TM, Corte TJ, Fischer A et al. (2020). Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 8 (2): 147–157. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30341-8.
13. Marunchyn TA, Volokha AP. (2019). Management of children with primary and secondary hypogammaglobulinemia (literature review). *Modern Pediatrics.Ukraine.* 5(101): 123132. doi 10.15574/SP.2019.101.123.
14. Nishi K, Iwaihara Y, Tsunoda T et al. (2017). ROS-induced cleavage of NHLRC2 by caspase-8 leads to apoptotic cell death in the HCT116 human colon cancer cell line. *Cell Death & Disease.* 8: 3218.
15. Paakkola T, Salokas K, Miinalainen I et al. (2018). Biallelic mutations in human NHLRC2 enhance myofibroblast differentiation in FINCA disease. *Hum Mol Genet.* 27 (24): 4288–4302. doi: 10.1093/hmg/ddy298.
16. Rapp CK, Van Dijk I, Laugwitz L et al. (2021). Expanding the phenotypic spectrum of FINCA (fibrosis, neurodegeneration, and cerebral angiomas) syndrome beyond infancy. *Clin Genet.* 100 (4): 453–461. doi: 10.1111/cgge.14016.
17. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A et al. (2021). European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol.* 148 (5): 1332–1341. e5. doi: 10.1016/j.jaci.2021.04.015.
18. Uusimaa J, Kaarteenaho R, Paakkola T et al. (2018). NHLRC2 variants identified in patients with fibrosis, neurodegeneration, and cerebral angiomas (FINCA): characterisation of a novel cerebropulmonary disease. *Acta Neuropathol.* 135 (5): 727–742. doi: 10.1007/s00401-018-1817-z.

### Відомості про авторів:

**Боярчук Оксана Романівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб із дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Воли, 1. <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>.

Стаття надійшла до редакції 10.06.2022 р., прийнята до друку 17.09.2022 р.

УДК 612.766.1-053.2:[616.98:578.834COVID-19]-036.8

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

## **Толерантність до фізичного навантаження та її зміни у дітей, які перенесли COVID-19 (огляд літератури, власні дані)**

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 5(125): 108-116. doi 10.15574/SP.2022.125.108

**For citation:** 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.

**Мета** — узагальнити дані літератури та власний досвід щодо перебігу COVID-19 у дітей; визначити зміни толерантності до фізичного навантаження в дітей, які перенесли COVID-19.

У зв'язку з пандемією COVID-19 усе частіше порушується питання довгострокових і віддалених наслідків перенесеного COVID-19. Актуальною є і проблема змін функціонального стану організму, здоров'я та підвищення якості життя дітей, які перехворіли на COVID-19. Для аналізу цих параметрів доцільно застосовувати оцінку толерантності до фізичного навантаження. Толерантність до фізичного навантаження є сумарним показником фізіологічних можливостей організму, що дає змогу оцінити процеси споживання кисню міокардом і міокардіальні резерви, які мають значення в загальній адаптації організму. «Золотим стандартом» оцінки толерантності до фізичного навантаження є визначення максимального  $VO_2$  та інших показників, контроль за якими в динаміці дасть змогу розробити лікувально-реабілітаційні заходи, спрямовані на ліквідацію постковідних симптомів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** пост-COVID-19, толерантність до фізичного навантаження, велоергометрія, максимальне  $VO_2$ , якість життя, діти.

### **Tolerance to physical activity and its changes in children after COVID-19 (literature review, own data)**

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

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Purpose** — to summarize data from the literature and own experience regarding the course of COVID-19 in children; to determine changes in tolerance to physical activity in children who have experienced COVID-19.

The issue of long-term consequences of the transferred COVID-19 is increasingly being raised in connection with the pandemic of COVID-19. The problem of changes in the functional state of the body, health and improving the quality of life of children who have infected COVID-19 is relevant. To analyze these parameters, it is advisable to use the assessment of tolerance to physical activity. Tolerance to physical activity is a total indicator of the body's physiological capabilities, which allows you to assess the processes of oxygen consumption by the myocardium and myocardial reserves, which are important in the overall adaptation of the body. The «gold standard» of assessing tolerance to physical activity is the determination of the maximum  $VO_2$ , and other indicators, the control of which in dynamics will allow the development of medical and rehabilitation measures aimed at the elimination of post-COVID symptoms.

The authors declared no conflict of interest.

**Key words:** post-COVID-19, tolerance to physical activity, cycle ergometer, maximal  $VO_2$ , quality of life, children.

Пандемія COVID-19 стала глобальною проблемою систем охорони здоров'я всіх без винятку країн світу і викликом для світової медичної спільноти, дала поштовх до розвитку нових медичних протоколів і настанов щодо лікування та ведення пацієнтів із COVID-19 [22]. Особливості перебігу COVID-19 активно вивчаються, а розроблені клінічні настанови апробуються на практиці.

Важливу проблему становить стан здоров'я пацієнтів, що перенесли COVID-19. Реабілітаційні заходи мають бути спрямовані на ліквідацію постковідних симптомів, підвищення якості життя, відновлення толерантності до фізичного навантаження, повернення до повноцінного життя якнайшвидше. У цьому плані слід використовувати доступні методи контролю фізичної форми пацієнтів, спостереження в динаміці.

Одним із таких методів є визначення толерантності до фізичного навантаження.

**Мета** роботи — узагальнити дані літератури та власний досвід щодо перебігу COVID-19 у дітей; визначити зміни толерантності до фізичного навантаження в дітей, які перенесли COVID-19.

Відомо, що за роки пандемії змінилися акценти щодо проблеми COVID-19. Помічено, що в деяких пацієнтів, які одужали від інфекції, розвивалися довгострокові наслідки, важливі для наукової та медичної спільноти, оскільки стосувалися патогенезу та мультидисциплінарного підходу до лікування COVID-19 [43]. Виникла необхідність в розробленні класифікації COVID-19 залежно від тривалості захворювання.

Британський National Institute for Health and Care Excellence (NICE) за погодженням зі

Scottish Intercollegiate Guidelines Network і The Royal College of General Practitioners у своїх клінічних настановах 30 жовтня 2020 року вперше описав таку класифікацію COVID-19:

1. Гострий COVID-19 (*acute COVID-19*) – скарги і симптоми COVID-19 тривалістю до 4 тижнів;
2. Постійний симптоматичний COVID-19 (*ongoing symptomatic COVID-19*) – скарги і симптоми COVID-19 тривалістю від 4 до 12 тижнів;
3. Пост-COVID-19 синдром (*post-COVID-19 syndrome*) – скарги і симптоми, які розвиваються під час або після COVID-19 і тривають довше 12 тижнів та не є результатом іншого діагнозу. Зазвичай це проявляється групами симптомів, які часто накладаються, можуть змінюватися з часом і здійснювати вплив на будь-яку систему організму.

Також у цьому гайдлайні вперше вживається термін «тривалий» COVID-19 (*long-COVID*). Термін «long-COVID» зазвичай використовується для опису ознак і симптомів, які тривають після гострого перебігу COVID-19, і включає як постійний симптоматичний COVID-19, так і пост-COVID-19 [34].

В оновленій настанові «COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19» від NICE, опублікованій 01.03.2022, вказана класифікація публікується без змін [33].

Певні групи дослідників публікують праці, в яких вказують на доцільність введення поняття «персистуючий пост-COVID-19» у разі наявності скарг і симптомів COVID-19 тривалістю понад 24 тижні [12]. А група Британських вечних запропонувала замінити пост-COVID-19 на визначення «хронічний COVID», що описується як збереження описаних вище симптомів протягом 12 тижнів після перенесеного випадку COVID-19 [16]. Проте в офіційних гайдлайнах така інформація відсутня.

Актуальність цієї проблеми є настільки значною, що дослідники публікують заяви стосовно початку епідемії пост-COVID-19, а таких пацієнтів називають «довгожителами з COVID-19» (*long-haulers*) [26,40].

Огляд метааналізу, проведеного у 2021 р., вивчав поширеність симптомів пост-COVID-19 у госпіталізованих і негоспіталізованих пацієнтів, показав, що понад 60% дорослих, які хворіли на COVID-19, мали принаймні один пост-COVID-19 симптом через 12 тижнів після перенесеного COVID-19. Проаналізовано 33 дослідження, які сумарно включали 24 255 дорослих. Найпоширенішими симптомами пост-COVID-19 були втома (63,4%), кашель

(60,2%), лихоманка (55,3%), агевзія (46,0%), аносія (45,7%) і задишка (44,1%). Найчастіше симптоми пост-COVID-19 реєструвалися до 60 і понад 90 днів від початку гострої фази COVID-19 [13].

Одне з описаних досліджень включало 298 пацієнтів із пневмонією, асоційованою з COVID-19. Задишка була найпоширенішим симптомом: 60% людей частіше відчували задишку порівняно зі станом до COVID-19. Інші поширені симптоми включали міалгію (про яку повідомляють 51,5% пацієнтів), тривожність (47,8%), сильну втому (39,6%), поганий настрій (37,3%) та порушення сну (35,1%). Вказане дослідження підтвердило відсутність кореляції між тяжкістю COVID-19 під час госпіталізації та тяжкістю симптомів упродовж подальшого спостереження [45].

Результати різних наукових робіт вказують, що випадки пост-COVID-19 реєструються і серед дітей, при цьому основні симптоми схожі на описані раніше в дорослих [4,9,16,46].

В одноцентровому дослідженні, проведеному в Італії, симптоми постковіду зареєстровані в 42,6% дітей, які звернулися до цієї лікарні з COVID-19. До дослідження залучені діти з інфекцією SARS-CoV-2, діагностованою за 30 днів до обстеження, та не бралися до уваги діти, які мали тяжку нейрокогнітивну недостатність, оскільки це не дало змоги належно оцінити ознаки та симптоми пост-COVID-19. Досліджувана когорта включала 129 дітей: 25,6% хворіли безсимптомно, 74,4% мали клінічні прояви COVID-19, серед них 2,3% – мультисистемний запальний синдром, 1,6% – міокардит. Зареєстровані такі симптоми пост-COVID-19, як безсоння (18,6%), респіраторні симптоми (у тому числі біль і стиснення в грудях), (14,7%), закладеність носа (12,4%), втома (10,8%), біль у м'язах (10,1%) і суглобах (6,9%), а також труднощі з концентрацією уваги (10,1%). Ці симптоми, описані як у дітей із симптоматичним, так і безсимптомним гострим COVID-19, найчастіше виявлялися в тих, кого обстежили пізніше 60 днів після встановлення первинного діагнозу [5].

У листопаді 2020 року J.F. Ludvigsson та співавтори повідомили про серію випадків тривалого захворювання на COVID-19, зокрема, з п'ятьма пацієнтами. Зазначено, що жодна дитина з описаних випадків не мала пневмонії, кардиту під час гострої фази COVID-19. Проте всі діти мали симптоми пост-COVID-19, такі як втома, задишка, прискорене серцебиття або біль

у грудях, головний біль, через 6–8 місяців після COVID-19 і не могли відвідувати школу протягом цього періоду [24].

Вказані дані свідчать про те, що пост-COVID-19 існує серед дитячого населення і може бути актуальною клінічною проблемою та призводити до обмежень у повсякденному функціонуванні дітей. У більшості випадків прогноз сприятливий, але в деяких дітей можуть розвиватися тривалі симптоми, що значно впливають на якість життя [48].

Саме тому важливо визначити важливість біопсихосоціальних ефектів COVID-19 і те, як вони можуть спричинити розвиток довготривалих і віддалених наслідків поза межами стану пост-COVID-19, а також їхній вплив на фізичне та психічне здоров'я дітей [45].

Довгострокові наслідки COVID-19 у дітей, на відміну від таких у дорослих, вивчені та описані значно менше; поодинокі ґрунтовні дослідження стану дітей різного віку після COVID-19 диктують необхідність збирати, узагальнювати та поширювати на національному та міжнародному рівнях рекомендації щодо ведення та реабілітації таких пацієнтів [4].

В аспекті цього важливо розглянути механізми розвитку пост-COVID-19 та віддалених наслідків перенесеного COVID-19 [38].

Основні гіпотези розвитку пост-COVID-19 та його довгострокових наслідків пов'язують безпосередньо з особливостями патогенезу гострої фази COVID-19.

Важливим фактором розвитку COVID-19 є ліганд-рецепторна взаємодія вірусу SARS-CoV-2 з рецептором клітини-хазяїна, зокрема, рецепторами ангіотензинперетворюючого фактора 2 (АПФ2). Саме тому мішенями для COVID-19 є органи, клітини яких експресують АПФ2 — легені, серце, нирки, органи травного тракту, нервова система [18].

Вірус SARS-CoV-2 водночас і використовує протеїн АПФ2 для проникнення в середину клітини, і пригнічує його продукцію, що призводить до посилення запалення і до uszkodження легень. Протеїн АПФ2 переважно експресується на клітинах дихального тракту, особливо на альвеолоцитах I та II типів, що пояснює основну причину переважного ураження нижніх дихальних шляхів та розвиток пневмонії при COVID-19. При ураженні дихальних шляхів інюкуляція SARS-CoV-2 пригнічує активність мукоциліарного кліренсу за рахунок інгібування рухливості війок епітелію. Спочатку збудник

зв'язується поверхневими шипами з протеїном АПФ2, що розташований на клітинній мембрані альвеолоцитів, потім відбувається проникнення, реплікація вірусу з вивільненням нових віріонів. Уражені АПФ2-експресуючі клітини продукують прозапальні цитокіни, що активують ефекторні клітини (макрофаги, нейтрофіли) і вивільняють аларміни, які, своєю чергою, індукують активність інфламасом. Інфламасоми — це багатобілковий олігомерний комплекс, відповідальний за активацію запальної відповіді. Функціонування інфламасом супроводжується вивільненням значної кількості прозапальних цитокінів і розвитком «цитокінового шторму». Цитокіни підсилюють участь зазначених вище макрофагів і нейтрофілів, створюючи надзвичайно високий рівень запальної реакції і призводячи до розвитку набряку легень. «Цитокіновий шторм» лежить в основі розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому та системної поліорганної недостатності [21,25].

Глікопротеїн вірусу SARS-CoV-2 є тропним і до ендотеліоцитів, які також мають рецептор АПФ2. Вірус SARS-CoV-2 атакує одношаровий ряд плоских клітин, що вистилають внутрішню поверхню кровоносних і лімфатичних судин, а також порожнин серця. Як наслідок, розвивається ендотеліальна мікросудинна дисфункція шляхом зміщення судинної рівноваги в напрямку вазоконстрикції з наступною ішемією органа, а також прокоагулянтним станом крові. Також важливу роль у пошкодженні ендотеліальних судин у пацієнтів із COVID-19 може відігравати індукція апоптозу і піроптозу клітин ендотелію. Паралельно відбуваються зміни в системі згортання крові — це неконтрольована надмірна продукція факторів згортання крові, яка проявляється тромбоцитопенією, тромбозом. Зазначене може пояснити системне ураження ендотелію з розвитком васкулітів, кардиту і порушенням мікроциркуляції в судинному руслі різних органів, систем [47]. Крім цього, припускають, що розвиток уражень серця, асоційованих з COVID-19, обумовлений станом ренін-ангіотензинової системи. Пригнічення синтезу АПФ2 призводить до токсичного надлишку ангіотензину II, який викликає розвиток блискавичного міокардиту [17].

Наявність АПФ2 на глії та нейронах кори головного мозку, смугастого тіла, гіпоталамусу і в стовбурі головного мозку робить ці клітини чутливими до інфікування вірусом SARS-CoV-2, що призводить до ураження центральної нерво-



вої системи у вигляді порушення свідомості й цереброваскулярних розладів (запаморочення, головного болю), зниження смакової (авгезії) і нюхової (аносмії) чутливості. Ураження нервової системи може відбуватися як безпосередньо з розвитком енцефаліту (переважно уражує клітини таламусу і стовбура), так і опосередковано, шляхом надмірної активації імунної системи («цитокіновий шторм») [23].

Ряд факторів, таких як: запальне ураження легень, макро- і мікроциркуляторного русла, серця, коагуляційного гемостазу, тривала токсична вірусемія, надмірна активація імунної відповіді з розвитком системного запалення в поєднанні з тривалою госпіталізацією і гіподинамією, пояснюють механізм розвитку симптомів у періоді пост-COVID-19 [14].

Вплив цих факторів є тривалим, і довгострокові наслідки є очевидними. Зміни функціонального стану дихальної, серцево-судинної, нервової систем після COVID-19 можуть призводити до розвитку різноманітних захворювань у подальшому.

Також описані фактори можуть впливати і на психологічну компоненту, тобто на рівень якості життя дітей після COVID-19. Показник якості життя — це важливий критерій оцінки стану здоров'я, коливання якого може бути пов'язане з тривалим застосуванням препаратів, персистенцією симптомів, змінами та появою обмежень звичного способу життя, фізичної активності [27]. Зниження якості життя після COVID-19 може бути обумовлене як індивідуальними ситуаціями розвитку пост-COVID-19, так і глобальним впливом пандемії на психосоціальне життя дітей і дорослих.

Отже, актуальним є питання вивчення впливу перенесеного COVID-19 на функціональний стан організму та здоров'я в цілому. Для дослідження цієї проблеми доцільно використовувати оцінку толерантності до фізичного навантаження. Толерантність до фізичного навантаження є одним із критеріїв якості життя, сумарним показником фізіологічних можливостей організму, що дає змогу оцінити процеси споживання кисню міокардом і міокардіальні резерви, що мають значення в загальній адаптації організму [19].

Існують різні сучасні методики оцінки толерантності до фізичного навантаження та фізичної підготовки. Розроблена класифікація залежно від методу фіксації показника максимального споживання кисню ( $VO_{2max}$ ):

1. Тести з газоаналізатором видихуваної суміші газів: серцево-легенева проба з наван-

таженням (СЛПН), (*cardiopulmonary exercise test*, СРЕТ) є «золотим стандартом» оцінки толерантності до фізичного навантаження згідно з гайдлайном Американського торакального товариства (2003). Стандартизована методика включає виконання фізичного навантаження на велоергометрі або біговій доріжці. При цьому обстежуваний дихає через спеціальну маску, і проводиться аналіз видихуваної суміші газів із визначенням прямого  $VO_{2max}$ ,  $VCO_{2max}$ . Крім цього, під час тесту записується частота серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск (АТ), електрокардіограма (ЕКГ), сатурація ( $SpO_2$ ) [1].

Серцево-легенева проба з навантаженням є дослідженням, яке входить до переліку діагностичних заходів, рекомендованих Європейським респіраторним товариством / Американським торакальним товариством для пацієнтів після COVID-19 [39].

Але існують певні недоліки — для проведення цих проб потрібне складне дороговартісне обладнання, спеціально підготовлений персонал, тривалий час на виконання [37].

2. Тести без газоаналізатора видихуваної суміші газів: це групи тестів, під час яких визначається непрямий  $VO_{2max}$ , що обчислюється за допомогою математичної формули залежно від протоколу виконання тесту:

2а. Проби з дозованим фізичним навантаженням на тренажерах, під час яких вимірюється ЧСС, АТ, обсяг виконаної роботи (А), максимальна потужність навантаження (Р), записується ЕКГ та комп'ютерно фіксується низка показників, що дають змогу оцінити рівень толерантності до фізичного навантаження. Це велоергометрія, тредміл-тест із використанням різних протоколів: протокол Брюса, протокол Астранда—Рімінга, PWC 170, максимальний велосипедний тест Сторера, MILFIT тест та інші.

Використання цих тестів є альтернативою СЛПН та оптимальним методом оцінки толерантності до фізичного навантаження в практичній медицині, оскільки дає можливість оцінити непрямий показник споживання кисню, міокардіальні резерви, зміни серцевого ритму та частоти у відповідь на фізичне навантаження [37].

Аналіз результатів дослідження порівняння прямого і непрямого  $VO_{2max}$ , виміряних у здорових молодих людей методом виконання велоергометрії за MILFIT протоколом, показав помірну кореляцію між обома показниками [42]. Отже, доцільно рекомендувати описану групу тестів для впровадження в практичну діяльність дослідників.

26. Проби з певним комплексом фізичних вправ під час яких фіксуються ЧСС (до виконання тесту, під час і після), кількість присідань або пройдена дистанція. Оновлені настанови (2021), опубліковані Центром з контролю та профілактики захворювань у США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) щодо оцінки фізичної толерантності в пацієнтів, які перенесли COVID-19, пропонують використання таких тестів: 1-хвилинний тест «сісти-встати», 2-хвилинний степ-тест, ходьба на дистанцію 10 метрів (10MWT), тест «6-хвилинна ходьба» [10]. Також можливе застосування й інших видів тестів, таких як проба Руфьє, біг 1,5 милі, ходьба на дистанцію 1 миля, тест «12-хвилинна ходьба», тест «перенесення сумки», 20-метровий човниковий біг та інші.

Переваги цієї групи тестів: простота виконання, відсутність додаткового обладнання, коротка тривалість за часом, будь-яке місце проведення (амбулаторія, медичний пункт, школа, спортивний зал). У разі виконання такої групи тестів також можливе визначення непрямого  $VO_{2max}$  який обчислюється за допомогою математичної формули — залежно від протоколу виконання тесту. Наприклад, під час виконання тесту «12-хвилинна ходьба» обстежуваний отримує вказівку якнайшвидше ходити з кінця в кінець приміщення протягом 12 хвилин. Після виконання проби вимірюється пройдена відстань у милях.  $VO_{2max}$  обчислюється за формулою:

$$VO_{2max} = 35,97 \times \text{дистанція (мили)} - 11,29 [7].$$

Звісно, діагностична цінність цієї групи тестів є нижчою, оскільки фіксуються лише ЧСС, або пройдена дистанція, на основі чого обчислюється  $VO_{2max}$ . У зв'язку з цим проаналізовано результати досліджень щодо наявності кореляції між визначенням прямого і непрямого  $VO_{2max}$  у разі виконання групи тестів 26.

Огляд дослідження, де аналізувалися прямий  $VO_{2max}$  під час велоергометрії й непрямий  $VO_{2max}$  у спортсменів, які виконували 20-метровий човниковий біг, встановив сильний кореляційний зв'язок між обома показниками ( $r=0,78$ ). Отже, можна стверджувати, про рівнозначність обох методів для оцінки толерантності до фізичного навантаження [41].

Виходячи з цього, ряд авторів рекомендують групу тестів 26, як скринінгові для швидкої оцінки фізичної підготовки, виявлення груп ризику з порушенням толерантності до фізичного навантаження, проведення оцінки в динаміці [7,20].

Під час аналізу огляду літератури встановлено, що найчастіше для порівняння змін фізичної толерантності використовується показник споживання кисню ( $VO_2$ ) у мл/хв, та різні його варіації [28,36]. Зокрема, є такі види  $VO_2$ :

— *Максимальне  $VO_2$  ( $VO_{2max}$ )* у мл/хв або мл/кг/хв — максимальна кількість кисню, що поглинається та використовується організмом під час інтенсивних фізичних навантажень із залученням значної можливої частини м'язів, при яких подальше збільшення швидкості роботи не призводить до додаткового підвищення  $VO_2$  (тобто плато).

— *Пікове  $VO_2$  ( $VO_2$ )* у мл/хв або мл/кг/хв — найвище значення  $VO_2$ , досягнуте під час високоінтенсивного одиночного тесту з фізичним навантаженням, призначеного для того, щоб підвести суб'єкта до межі толерантності. Пікове  $VO_2$  — це показник, який характеризує окислювальну функцію серцево-судинної системи та скелетних м'язів, а також вентиляційну та дифузійну здатність легень і відображує інтегровану здатність транспортувати кисень з атмосферного повітря до мітохондрій для виконання роботи [8]. Визначається перед досягненням максимального  $VO_2$ , відповідно показник пікового  $VO_2$  менший за показник максимального  $VO_2$  [15].

Обидва результати є прямими показниками споживання кисню під час фізичного навантаження.

— *Прогнозоване максимальне  $VO_2$  ( $VO_{2max}$  predicted)* у % — показник споживання кисню обчислений, за відповідними формулами залежно від протоколу виконання фізичного навантаження. Він є непрямим показником оцінки толерантності до фізичного навантаження.

Наприклад, якщо оцінка толерантності до фізичного навантаження проводиться за MIFIT-тестом, тоді прогнозований  $VO_2$  вираховується за таким рівнянням:

$$VO_{2max} \text{ predicted} = 12.35 \times P_{max}/m + 3.5,$$

де  $P_{max}$  — це найвища потужність, досягнута під час випробування (Вт),

$m$  — маса тіла обстежуваного (кг).

Для кожного протоколу дослідження існує окрема формула [7].

Діагностична цінність прогнозованого  $VO_2$  полягає в можливості порівняти з прямим  $VO_2$  і визначити відсоток пікового чи максимального  $VO_2$  від прогнозованого  $VO_2$ . Чим вищий цей показник, тим більша толерантність організму

до фізичного навантаження, тобто фізична тренуваність є задовільною [42].

—  $VO_2$  на анаеробному порозі (*anaerobic threshold*  $VO_2$ ) у % — це показник споживання кисню, що досягається в момент між помірними та високоінтенсивними фізичними вправами, тобто коли виникає зменшення достатнього постачання кисню працюючим м'язам і відбувається продукція гліколітичного АТФ та накопичення молочної кислоти [36]. Виражається у відсотках від максимального  $VO_2$ . Середні показники — 50–60% для населення в цілому, 75% і вище для спортсменів. Цей показник є основним показником оцінки толерантності до фізичного навантаження в професійних спортсменів: чим вищий  $VO_2$  на анаеробному порозі, тим вищу інтенсивність фізичного навантаження може витримати спортсмен без вироблення молочної кислоти [35].

Окрім цього, під час проведення проб із фізичним навантаженням можна оцінити й інші показники [31]:

1. Подвійний добуток (ПД), приріст якого характеризує міокардіальні резерви.

2. Хронотропний резерв (ХР) і індекс хронотропного резерву (ІХР) — характеризують серцевий компонент функціональних резервів.

3. Інотропний резерв (ІР) і індекс інотропного резерву (ІІР) — характеризують судинний компонент функціональних резервів.

4. Обсяг виконаної роботи (А).

5. Порогова потужність (Р).

6. Серцевий навантажувальний індекс (СНІ) — характеризує гемодинамічне забезпечення фізичного навантаження.

7. Індекс енергетичних витрат (ІЕВ), коефіцієнт витрачання резервів міокарда (КВРМ), індекс ефективності роботи серця (ІЕРС) — характеризують міокардіальні резерви, тобто використання резервів скоротливої роботи серця.

Діагностична цінність цих показників полягає в можливості оцінки функціональних резервів та реакції серцево-судинної системи на фізичне навантаження, що робить їх широко застосовуваними в дослідницькій діяльності [29,32].

Нами проведено аналіз оглядів і результатів досліджень, що вивчали зміни фізичної толерантності в дітей та дорослих, які перенесли COVID-19.

Перше дослідження, що вивчало порушення толерантності до фізичного навантаження в дорослих, які перенесли COVID-19, прове-

дено в Мілані (Італія) у 2021 р. Оцінку проведено за допомогою СЛПН. Встановлено, що через 3 місяці після захворювання на COVID-19 середнє значення пікового  $VO_2$  досліджуваної популяції становило 20,0 мл/кг/хв. 55% пацієнтів показали пікове  $VO_2 < 85\%$  від прогнозованого. Отже, у тих дорослих пацієнтів, які перенесли COVID-19, спостерігалось незначне зниження толерантності до фізичного навантаження, імовірно, викликане розслабленням м'язів [39].

Пізніше та ж група італійських вчених досліджувала зміни толерантності до фізичного навантаження в дорослих залежно від тяжкості перенесеного COVID-19. Результати їх дослідження показали, що тяжкість захворювання не впливає на порушення фізичної толерантності в пацієнтів після COVID-19 через 3 місяці після виписки (пікове  $VO_2$  в мл/кг/хв 22,1 проти 18,4 проти 19,8,  $p=0,127$ , у пацієнтів із легким, середнім і тяжким ступенем тяжкості перебігу COVID-19 відповідно) [38].

Цікавим питанням є вивчення механізмів порушення толерантності до фізичного навантаження після COVID-19.

Центральні механізми зниження толерантності до фізичного навантаження включають гіпотетичну наявність міокардиту та мікросудинних уражень легень у гострій фазі COVID-19, тобто хронічний запальний процес у міокарді.

Периферичні механізми зниження толерантності до фізичного навантаження пов'язані з порушенням транспортування  $O_2$  наприклад за рахунок анемії, периферичної утилізації або екстракції  $O_2$  унаслідок пошкодження мітохондрій, як наслідок — негативний вплив на виробництво енергії під час клітинного дихання для утворення АТФ [14].

Результати дослідження Varatto та ін. показали, що пацієнти, які перенесли COVID-19, під час тренувань мали низький показник екстракції м'язового  $O_2$ , при цьому збільшений серцевий викид, відсутність підвищення тиску в легеневій артерії, що пояснює низький показник пікового  $VO_2$  [3].

Група американських вчених провела оцінку толерантності до фізичного навантаження в постковідних дорослих пацієнтів за допомогою інвазивного СЛПН. Результати дослідження показали, що пацієнти, які одужали від COVID-19, демонстрували помітно знижене пікове  $VO_2$  порівняно з групою контролю

(70±11% прогнозованих проти 131±45% прогнозованих;  $P<0,0001$ ). Таке зниження пікового  $VO_2$  пов'язано з порушенням системної екстракції кисню (тобто незначна різниця вмісту кисню у венах до співвідношення вмісту кисню в артерії) порівняно з учасниками контролю (0,49±0,1 проти 0,78±0,1;  $P<0,0001$ ). Це вказує на низьку дифузійну доставку  $O_2$  до мітохондрій. Крім того, пацієнти, які одужали від COVID-19, продемонстрували більшу вентиляційну неефективність (тобто ненормальний нахил вентиляційної ефективності [VE/VCO<sub>2</sub>]: 35±5 проти 27±5;  $P=0,01$ ) порівняно з учасниками контролю [44].

Отже, аналіз даних літератури показав, що перенесений COVID-19 призводить до зниження толерантності до фізичного навантаження, змін функціонального стану серцево-судинної, дихальної систем у дорослих.

Описуючи зміни толерантності до фізичного навантаження в дітей унаслідок COVID-19, варто вказати, що дані літератури пов'язують механізм розвитку вказаних порушень із впливом пандемії на загальний стиль життя, як дорослих, так і дітей. Ще в допандемічну еру різні автори публікували дані, що недостатній рівень фізичної активності мають до 75% дітей, у результаті чого сучасні діти та підлітки постійно перебувають в умовах рухового «голоду» [30]. Локдаун, значні карантинні обмеження, впровадження дистанційної освіти, обмеження роботи спортивних секцій, тренажерних залів значно погіршили цю ситуацію і ще більш знизили рівень фізичної активності серед дітей і підлітків, що також негативно позначилося на роботі серцево-судинної системи.

У 2022 р. в м. Філадельфія, США, провели одноцентрове ретроспективне пролонговане дослідження серед 122 пацієнтів віком від 6 до 22 років. Порівнювали результати СЛПН кожного пацієнта перед пандемією COVID-19 (з 1 січня 2019 року по 13 березня 2020 року) та під час пандемії COVID-19 (червень з 1 травня 2020 року по 7 травня 2021 року).

Результати дослідження показали, що під час пандемії відбулося збільшення індексу маси тіла порівняно з попередніми даними, як серед хлопчиків, так і серед дівчаток. Крім цього, значно знизилися показники аеробної здатності в обох досліджуваних групах. У групі юнаків до пандемії COVID-19 показник пікового  $VO_2$  становив 96% від прогнозованого, під час пандемії — 92% від прогнозованого ( $p=0,008$ ).

Результати в групі дівчат — 92% від прогнозованого пікового  $VO_2$  до пандемії та 82% під час пандемії COVID-19 ( $p=0,047$ ).

Автори дослідження пов'язали описані результати зі зміною якості життя пацієнтів — зменшенням фізичної активності [6].

В іншому одноцентровому ретроспективному дослідженні «випадок-контроль» також проведено порівняння показників максимального  $VO_2$  і  $VO_2$  на анаеробному порозі між досліджуваними групами до та після COVID-19. Максимальний  $VO_2$  у групі після COVID-19 був значно нижчим, ніж у групі до COVID-19 (39,1 мл/кг/хв проти 44,7 мл/кг/хв,  $p=0,031$ ). Показник  $VO_2$  на анаеробному порозі становив 24,6 мл/кг/хв у пацієнтів до COVID-19 і 21,5 мл/кг/хв після COVID-19 ( $p=0,082$ ). Відсоток прогнозованого  $VO_2$  був значно нижчим у когорті пост-COVID-19 (94,6% проти 105%,  $p=0,042$ ) [11].

Подібні результати отримано в ході аналізу змін толерантності до фізичного навантаження серед юнаків — спортсменів Індонезійської національної збірної. Зазначено, що середній показник максимального  $VO_2$  (51,9 мл/кг/хв) до пандемії належав до категорії «дуже високий», а під час пандемії становив 44,2 мл/кг/хв і знизився до категорії «добре» [2].

Нами вивчено і проаналізовано вплив перенесеного COVID-19 на толерантність до фізичного навантаження в дітей від 8 до 18 років. Обстежуваним дітям виконано велоергометрію за протоколом PWC 170. Використано метод оцінки непрямого показника максимального споживання кисню ( $VO_2$  max), результат якого фіксували при досягненні частоти пульсу 170 уд/хв.

Обстежено 10 дітей групи дослідження, які перенесли COVID-19, та 18 дітей контрольної групи, які на COVID-19 не хворіли. Показано, що в дітей групи дослідження показник  $VO_2$  max становив у середньому 24,75 мл/хв/кг. Результат був значно нижчим, ніж у дітей, які не хворіли, тобто контрольної групи, показник  $VO_2$  max яких у середньому дорівнював 45,2 мл/хв/кг.

Такі перші дані проведеного нами дослідження можуть свідчити про різну вираженість зниження толерантності до фізичного навантаження в дітей після COVID-19, що вказує на погіршення стану здоров'я дітей, асоційоване з COVID-19.

Також нами проведено порівняння апаратного показника непрямого  $VO_2$  max і прогно-

зованого  $VO_2$  max, обчисленого за формулою. Встановлено, що у 70% дітей, які перенесли COVID-19, спостерігалися результати непрямого  $VO_2$  max менше 90% від прогнозованого  $VO_2$  max, на відміну від дітей контрольної групи. Такі дані можуть свідчити про нераціональне використання функціональних резервів організму, а особливо серцево-судинної системи в дітей після перенесеного COVID-19.

Проведене нами дослідження і виявлені дані співпадають із результатами низки інших досліджень та відображають наявність тенденції до зниження толерантності до фізичного навантаження в дітей після перенесеного COVID-19 [6,11].

Слід зазначити, що майже не вивченою є оцінка порушення фізичної толерантності в ді-

тей, які перехворіли на COVID-19, з точки зору визначення виду, тривалості та наслідків її змін залежно від ступеня тяжкості, ускладнень і тривалості періоду COVID-19. Подібні дослідження є актуальними і потребують подальшого вивчення.

Отже, узагальнені дані щодо перебігу COVID-19 та визначення змін толерантності до фізичного навантаження в дітей, які перенесли COVID-19, є важливою клінічною проблемою, вирішення якої шляхом розроблення лікувально-реабілітаційних заходів підвищить якість життя таких пацієнтів у значно коротші строки.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. (2003). ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 167 (2): 211–277. doi: 10.1164/rccm.167.2.211.
- Ariestika E, Widiyanto W, Nanda FA. (2020). Physical activities and vo2 max: Indonesian national team, is there a difference before and after covid-19? *Jurnal SPORTIF. Jurnal Penelitian Pembelajaran.* 6 (3): 763–778.
- Baratto C, Caravita S, Faini A, Perego GB, Senni M, Badano LP, Parati G. (2021). Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: a combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985).* 130 (5): 1470–1478.
- Brackel CL, Lap CR, Buddingh EP, van Houten MA, van der Sande LJ, Langereis EJ, Terheggen-Lagro SW. (2021). Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? *Pediatric Pulmonology.* 56 (8): 2495–2502.
- Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, Valentini P. (2021). Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992).* 110 (7): 2208–2211.
- Burstein DS, Edelson J, O'Malley S, McBride MG, Stephens P, Paridon S, Brothers JA. (2022). Cardiopulmonary Exercise Performance in the Pediatric and Young Adult Population Before and During the COVID-19 Pandemic. *Pediatric Cardiology:* 1–6.
- Buttar KK, Saboo N, Kacker S. (2019). A review: Maximal oxygen uptake ( $VO_2$  max) and its estimation methods. *IJPESH.* 6: 24–32.
- Cade WT, Bohnert KL, Reeds DN, Peterson LR, Bittel AJ, Bashir A, Taylor CL. (2018). Peak oxygen uptake ( $VO_2$ peak) across childhood, adolescence and young adulthood in Barth syndrome: Data from cross-sectional and longitudinal studies. *PLoS One.* 13 (5): e0197776.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. (2020). Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 324 (6): 603–605.
- Centers for disease control and prevention (CDC). (2021). Evaluating and Caring for Patients with Post-COVID Conditions: Interim Guidance. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-assessment-testing.html>.
- Dayton JD, Ford K, Carroll SJ, Flynn PA, Kourtidou S, Holzer RJ. (2021). The deconditioning effect of the COVID-19 pandemic on unaffected healthy children. *Pediatric cardiology.* 42 (3): 554–559.
- Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. (2021). Defining post-COVID symptoms (post-acute COVID, long COVID, persistent post-COVID): an integrative classification. *International journal of environmental research and public health.* 18 (5): 2621.
- Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Florencio LL, Cuadrado ML, Plaza-Manzano G, Navarro-Santana M. (2021). Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *European journal of internal medicine.* 92: 55–70.
- Ferreira EVM, Oliveira RK. (2021). Mechanisms of exercise intolerance after COVID-19: new perspectives beyond physical deconditioning. *Jornal Brasileiro de Pneumologia:* 47.
- Green S, Askew C. (2018).  $VO_2$ peak is an acceptable estimate of cardiorespiratory fitness but not  $VO_2$ max. *Journal of Applied Physiology.*
- Greenhalgh T, Knight M, Buxton M, Husain L. (2020). Management of post-acute covid-19 in primary care. *Bmj:* 370.
- Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. (2020). Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system? A call for epidemiologic investigations. *Clinical Infectious Diseases.* 71 (15): 870–874.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herberich S, Pöhlmann S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 181 (2): 271–280.
- Hyshchak TV. (2015). Stan toleranciji sertsjevo-sudynnoi systemy do fizychnoho navantazhennia ta kharakterystyka miokardialnykh rezerviv za rezultatamy velerohometrychnoi proby v ditei z pervynnoiu arterialnoi hipertenzieiu. Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii. 1: 22–25. [Гущак ТВ. (2015). Стан толерантності серцево-судинної системи до фізичного навантаження та характеристика міокардіальних резервів за результатами велоергометричної проби в дітей з первинною артеріальною гіпертензією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 1: 22–25]. doi: 10.11603/24116-4944.2015.1.4660.
- Jankowski M, Niedzielska A, Brzezinski M, Drabik J. (2015). Cardiorespiratory fitness in children: a simple screening test for population studies. *Pediatric cardiology.* 36 (1): 27–32.
- Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, Hsueh PR. (2020). Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 53 (3): 404–412.
- Lambert H, Gupte J, Fletcher H, Hammond L, Lowe N, Pelling M, Shanks K. (2020). COVID-19 as a global challenge: towards an inclusive and sustainable future. *The Lancet Planetary Health.* 4 (8): e312–e314.
- Li Z, Huang Y, Guo X. (2020). The brain, another potential target organ, needs early protection from SARS-CoV-2 neuroinvasion. *Science China. Life Sciences.* 63 (5): 771.
- Ludvigsson JF. (2021). Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term

- effects to adults after clinical COVID-19. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway) : 1992. 110 (3): 914–921.
25. Maly VP, Asoyan IM, Sai IV, Andrusovych IV. (2020). Patohenez koronavirusnoi infektsii COVID-19. *Infektsiini khvoroby*. 3: 73–83. [Малий ВП, Асоян ІМ, Сай ІВ, Андрусович ІВ. (2020). Патогенез коронавірусної інфекції COVID-19. *Інфекційні хвороби*: 3: 73–83].
  26. Marshall M. (2020). The lasting misery of coronavirus long-haulers. *Nature*. 585 (7825): 339–342.
  27. Marushko Y, Hyshchak T, Marushko T, Onufriev O, Zlobynets A, Khomych O, Moskovenko O. (2020). Health-related quality of life in pediatric patients with high-normal blood pressure and primary arterial hypertension. *Family Medicine & Primary Care Review*. 22 (4): 291–296.
  28. Marushko YuV, Kostynskaia NH, Hyshchak TV. (2021). Tolerantnist do fizychnoho navantazhennia pry arterialnii hipertenzii v ditei shkilnoho viku zalezno vid masy tila. *Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal*. 23 (4): 509–515. [Марушко ЮВ, Костинская НГ, Гишак ТВ. (2021). Толерантність до фізичного навантаження при артеріальній гіпертензії в дітей шкільного віку залежно від маси тіла. *Запорожський медичинський журнал*. 23(4): 509–515].
  29. Marushko YV, Hyschak TV, Zlobynets AS, Boiko NS. (2016). Rezultaty velerhometrychnoi probe u ditei z pervynoiu arterialnoiu hipertenzieiu na foni kompleksnoho likuvannia iz zastosuvanniam Mahne-B6. *Vrachebnoe delo*. 5–6 (1139): 137–145. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ, Злобинець АС, Бойко НС. (2016). Результати велоергометричної проби у дітей з первинною артеріальною гіпертензією на фоні комплексного лікування із застосуванням Магне-В6. *Врачебное дело*. 5–6(1139): 137–145].
  30. Marushko YV, Hyschak TV. (2014). Diagnostic and correction problem of reduced exercise tolerance in school age children. *Sovremennaya pedyatriya*. 7(63): 34–40. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2014). Проблема діагностики і корекції зниженої толерантності до фізичного навантаження у дітей шкільного віку. *Современная педиатрия*. 7(63): 34–40]. doi 10.15574/SP.2014.63.34
  31. Marushko YV, Hyschak TV. (2014). Systemni mekhanizmy adaptatsii. *Stres u ditei*. Monohrafiia. Kyiv: 138. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2014). Системні механізми адаптації. *Стрес у дітей*. Монографія. Київ: 138].
  32. Marushko YV, Hyschak TV. (2017). Osoblyvosti funktsionalnykh rezerviv sertsevo-sudynnoi systemy za rezultatamy velerhometrii u ditei z pervynnoiu arterialnoiu hipertenzieiu i defitsytom mahniiu ta vyjavlenykh porushen. *Sovremennaia pedyatriya*. 1 (81): 92–98. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2017). Особенности функциональных резервов сердечно-сосудистой системы по результатам велоэргометрии у детей с первичной артериальной гипертензией и дефицитом магния и коррекция выявленных нарушений. *Современная педиатрия*. 1 (81): 92–98]. doi 10.15574/SP.2017.81.92.
  33. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) and Royal College of General Practitioners (RCGP). (2022). COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>.
  34. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2020). COVID-19 guideline scope: management of the long-term effects of COVID-19. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/documents/final-scope>.
  35. Pennington C, Kinesiology MS. (2015). The exercise effect on the anaerobic threshold in response to graded exercise. *International Journal of Health Sciences*. 3 (1): 225–234.
  36. Price S, Wiecha S, Ciešliński I, Sliž D, Kasiak PS, Lach J, Mamcarz A. (2022). Differences between treadmill and cycle ergometer cardiopulmonary exercise testing results in triathletes and their association with body composition and body mass index. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 19 (6): 3557.
  37. Raghuvver G, Hartz J, Lubans DR, Takken T, Wiltz JL, Mietus-Snyder M, American Heart Association Young Hearts Athero, Hypertension and Obesity in the Young Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young. (2020). Cardiorespiratory fitness in youth: an important marker of health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 142 (7): e101-e118.
  38. Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, Baccelli A, Pitari F, Brambilla E, Centanni S. (2021). Severity does not impact on exercise capacity in COVID-19 survivors. *Respiratory Medicine*. 187: 106–577.
  39. Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, Pitari F, Brambilla E, Luraschi S, Centanni S. (2021). Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *European Respiratory Journal*. 58: 2.
  40. Rubin R. (2020). As Their Numbers Grow, COVID-19 «Long Haulers» Stump Experts. *JAMA*. 324 (14): 1381–1383.
  41. Rusdiana A. (2020). Analysis differences of Vo2max between direct and indirect measurement in badminton, cycling and rowing. *International Journal of Applied Exercise Physiology*. 9 (3): 162–170.
  42. Santtila M, Häkkinen K, Pihlainen K, Kyröläinen H. (2013). Comparison between direct and predicted maximal oxygen uptake measurement during cycling. *Military medicine*. 178 (2): 234–238.
  43. Sanyaolu A, Marinkovic A, Prakash S, Zhao A, Balendra V, Haider N, Okorie C. (2022). Post-acute Sequelae in COVID-19 Survivors: an Overview. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 4 (1): 1–12.
  44. Singh I, Joseph P, Heerdt PM, Cullinan M, Lutchmansingh DD, Gulati M, Waxman AB. (2022). Persistent exertional intolerance after COVID-19: insights from invasive cardiopulmonary exercise testing. *Chest*. 161 (1): 54–63.
  45. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. (2021). Post-COVID-19 symptom burden: what is long-COVID and how should we manage it? *Lung*. 199 (2): 113–119.
  46. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Rose EB, Shapiro NI, Files DC, IVY Network Investigators. (2020). Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network-United States, March-June 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 69 (30): 993.
  47. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Moch H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 395 (10234): 1417–1418.
  48. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. (2021). How common is long COVID in children and adolescents? *The Pediatric infectious disease journal*. 40 (12): e482.

#### Відомості про авторів:

**Гишак Тетяна Віталіївна** — д.мед.н, проф. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. 01601. <https://orcid.org/0000-0002-7920-7914>.

**Марушко Юрій Володимирович** — д.мед.н, проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. 01601. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

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

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

**Дмитришин Богдана Ярославівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. 01601. <https://orcid.org/0000-0002-2360-6609>.

Стаття надійшла до редакції 14.06.2022 р., прийнята до друку 19.09.2022 р.

УДК 616.993.1-06:617.735-002]-07-085-053.6

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

## Токсоплазмозний хоріоретиніт у підлітка: опис власного клінічного випадку

Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 5(125): 117-122. doi 10.15574/SP.2022.125.117

**For citation:** Khapchenkova DS, Husiev VM, Dubyna SO. (2022). Toxoplasmic chorioretinitis in the adolescent: description of the own clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(125): 117-122. doi 10.15574/SP.2022.125.117.

Токсоплазмоз — зоонозне протозойне захворювання, викликане внутрішньоклітинним паразитом *Toxoplasma gondii* і характеризується поліморфізмом клінічних симптомів із переважним ураженням нервової, лімфатичної систем, очей, скелетних м'язів і міокарда. Незважаючи на різноманітність лікувальних засобів, лікування токсоплазмозу залишається проблематичним та потребує міждисциплінарного підходу. Повне звільнення організму від токсоплазм утруднене, хоча теоретично і можливе. Цей процес залежить від сукупності індивідуальних особливостей місцевого і загального імунітету макроорганізму, кількості збудника, що потрапив, та його вірулентності.

**Мета** — описати клінічний випадок хоріоретиніту як приклад клінічного прояву токсоплазмозної інфекції.

**Клінічний випадок.** Дівчина звернулася до офтальмолога зі скаргами на погіршення зору та почервоніння очей. Після огляду лікарем їй проведено офтальмоскопію, констатовано наявність двох хоріоретинальних вогнищ в обох очах. Рекомендовано обстеження на TORCH-інфекції. Виявлено підвищений рівень IgM та IgG до *Toxoplasma gondii*. Пацієнтці призначено курс антибактеріальної та гормональної терапії з позитивним ефектом. За 8 місяців потому в дівчини поновилися скарги, з'явилися ознаки синовіту колінних суглобів, приєднався анемічний синдром. При повторній офтальмоскопії констатовано три хоріоретинальних вогнища. Дівчину госпіталізовано до офтальмологічного відділення для більш детального дообстеження та вирішення подальшої тактики спостереження.

**Висновки.** Описано випадок хоріоретиніту як клінічного прояву токсоплазмозної інфекції в підлітковому віці. Своєчасна діагностика та розпочата терапія вищеописаної патології є запорукою задовільного прогнозу для одужання, попередження розвитку негативних наслідків цього захворювання.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** токсоплазма, підлітки, хоріоретиніт.

### Toxoplasmic chorioretinitis in the adolescent: description of the own clinical case

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

Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Toxoplasmosis is a zoonotic protozoal disease caused by the intracellular parasite *Toxoplasma gondii* and is characterized by a polymorphism of clinical symptoms with predominant involvement of the nervous, lymphatic systems, eyes, skeletal muscles and myocardium. Despite the variety of therapeutic agents, the treatment of toxoplasmosis remains problematic and requires an interdisciplinary approach. Complete the release of toxoplasmas from the body is difficult, although theoretically possible. This process depends on the combination of individual characteristics of local and general immunity of the macroorganism, the amount of the pathogen and its virulence.

**Purpose** — to present a clinical case of the patient with chorioretinitis as an example of a clinical manifestation of toxoplasmosis infection.

**Clinical case.** The girl turned to an ophthalmologist with complaints of worsening vision and red eyes. After a doctor's examination, an ophthalmoscopy was performed, the presence of two chorioretinal foci in both eyes was confirmed. Examination for TORCH-infection is recommended. An elevated level of IgM and IgG to *Toxoplasma gondii* was detected. The patient received a course of antibacterial and hormonal therapy with a positive effect. After 8 months, the girl's complaints resumed, signs of synovitis of the knee joints appeared, and anemic syndrome joined. During repeated ophthalmoscopy, three chorioretinal foci were found. The girl was hospitalized in the ophthalmology department for a more detailed examination and to decide on further observation tactics.

**Conclusions.** A case of chorioretinitis as a clinical manifestation of toxoplasmosis infection in adolescence is described. Timely diagnosis and started therapy of the above-described pathology are the key to a satisfactory prognosis for recovery, prevention of the development of negative consequences of this disease.

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 interest was declared by the authors.

**Keywords:** toxoplasma, adolescents, chorioretinitis.

**Т**оксоплазмоз — зоонозне протозойне захворювання, викликане внутрішньоклітинним паразитом *Toxoplasma gondii* і характеризується поліморфізмом клінічних проявів із переважним ураженням нервової, лімфатичної систем, очей, скелетних м'язів і міокарда [3,9,11].

Інфікованість дорослого населення токсоплазмозом становить від 30% до 80%, у деяких

регіонах наближаючись до 90% і вище. Захворюваність на токсоплазмоз пов'язана з кліматичними, соціальними, релігійними особливостями населення. Показники інфікованості залежать також від доступності специфічних скринінгових досліджень. У зв'язку з екологічним станом довкілля, соціальною нестабільністю ця проблема стала ще актуальною сьогодні [8,12].

Збудник *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) (підцарство *Protozoa*, тип *Apicomplexa*, загін *Coccidia*, підзагін *Eimeriina*, родина *Eimeriidae*). *T. gondii* є облигатним внутрішньоклітинним паразитом, що існує в трьох формах: тахізоїт (ендозоїт або трофозоїт), брадізоїт (цистозоїт) і ооциста [4,10,11].

Остаточним хазяїном і резервуаром паразитів є домашня кішка або інші представники родини котячих. Близько 1% домашніх котів із випорожненнями виділяє ооцисти. Основні господарі інвазуються при поїданні м'яса проміжних хазяїв, що містить псевдоцисти, або безпосередньо при заковтуванні зрілих (спорувльованих) ооцист із зовнішнього середовища. Захворювання в котячих може перебігати як у безсимптомній формі, так і з тяжким ураженням нервової системи та гарячкою.

Проміжні господарі токсоплазм (людина, сільськогосподарські і домашні тварини, гризуни, птахи тощо) є епідеміологічним тупиком для збудника. Особливо часто токсоплазмозом заражуються мишеподібні гризуни та зайці, формуючи природні вогнища інвазії. М'ясоїдні можуть інвазуватись як ооцистами, так і псевдоцистами. Слід зазначити, що повторні зараження представників родини котячих у зв'язку з формуванням імунітету вже не супроводжуються виділенням ооцист і вони перестають бути джерелом інвазії. Механізм передачі токсоплазм — переважно фекально-оральний. Шляхи його реалізації — аліментарний, водний, контактнo-побутовий. Основний фактор передачі — сире, недостатньо термічно оброблене м'ясо (особливо бараняче, свиняче), що містить у собі псевдоцисти збудника. Додатковими факторами передачі можуть слугувати погано вимиті овочі, фрукти, зелень, брудні руки. Можлива також реалізація контактнoго механізму передачі через мікротравми зовнішніх шкірних покривів і тісний контакт із контамінованою тваринною сировиною [5,10,12].

Найбільш загрозливою ситуація є тоді, коли серонегативна мати вперше інвазується незадовго до зачаття або під час виношування дитини. Якщо жінка інфікується за 6 і більше місяців до вагітності, ризик розвитку вродженого токсоплазмозу дуже малий. При зараженні матері в перший триместр вагітності тяжкий перебіг уродженого токсоплазмозу розвивається в 10–25% дітей, часто вагітність переривається викиднем або завмирає.

За аналогічної ситуації в другому триместрі розвиваються тяжкі прояви вродженого токсоплазмозу в 30–54%, у третьому триместрі — у 60–65% новонароджених відповідно, але хвороба набуває частіше малосимптомного перебігу [1,2,6,13].

Воротами інвазії при набутому токсоплазмозі є органи травлення. Паразити потрапляють у тонку кишку, переважно в нижні відділи, з їжею, що містить ооцисти або псевдоцисти. Захисні оболонки збудника розчиняються травними ферментами людини, паразити вивільнюються і починають активно розмножуватись у клітинах кишкового епітелію, що призводить до формування вогнищ некрозу з наступною загибеллю клітин. Токсоплазми фагоцитуються макрофагами, але фагоцитоз часто залишається незавершеним, що створює умови для подальшої інвазії. Надалі збудники потрапляють до мезентеріальних лімфатичних вузлів, унаслідок чого розвивається специфічний мезаденіт. Долаючи цей бар'єр, токсоплазми гематогенним і лімфогенним шляхом дисемінують, проникаючи в усі клітини-мішені органів із добрим кровопостачанням (головний мозок, скелетні м'язи, печінка, селезінка, очі, міокард, лімфатичні вузли) [7,10,11].

Особливо небезпечний токсоплазмоз для людей з імунодефіцитом як первинного, так і вторинного генезу та розглядається як опортуністична інфекція [5,8].

Токсоплазмоз класифікується таким чином: *за способом зараження* — природжений та набутий; *за патогенетичною стадією* — гострий та хронічний; *за характером перебігу* — маніфестний та латентний; *за тяжкістю перебігу* — легкий, середній, тяжкий. Враховуючи органний принцип, виділяють такі *клінічні форми* токсоплазмозу: токсоплазмозний хоріоретиніт (B58.0); токсоплазмозний гепатит (B58.1); токсоплазмозний менінгоенцефліт (B58.2); легеневий токсоплазмоз (B58.3); токсоплазмоз з ураженням інших органів (B58.8) [3,9,12].

Первинне інфікування в більшості випадків (понад 95%) перебігає латентно та проявляється лише сероконверсією. Маніфестна форма гострої стадії набутого токсоплазмозу характеризується поступовою появою симптоматики. На тлі нормальної температури тіла або субфебрилітету починають збільшуватися шийні або пахвові лімфатичні вузли,



не спаяні між собою, еластичні, безболісні при пальпації, досягаючи 2–2,5 см у діаметрі. Процес найчастіше залишається непоміченим. Інколи захворювання може розпочатися з пропасниці, підвищення температури тіла до 38,5°C і вище, головного болю, симптомів гострого ентериту або гастроентериту. До кінця першого тижня хвороби збільшується печінка і селезінка. У хворих з'являються помірні міалгії у верхніх і нижніх кінцівках, біль у суглобах без об'єктивних ознак артриту. З другого тижня хвороби значно зменшуються прояви загальної інтоксикації, зникає діарейний синдром, але прогресують ознаки ураження опорно-рухового апарату, серцево-судинної системи та органів ретикулоендотеліальної системи (лімфаденіт, мезаденіт, гепатолієнальний синдром). З третього-четвертого тижня хвороби зменшується інтенсивність усіх симптомів токсоплазмозу, але протягом деякого часу зберігаються лімфаденопатія і гепатолієнальний синдром. У 95–99% імунокомпетентних осіб гостра стадія переходить у латентну форму хронічної стадії, що характеризується розвитком нестерильного імунітету. При цьому в пацієнтів немає скарж, органна патологія не діагностується [3,5,10].

Маніфестна форма вродженого токсоплазмозу розвивається за умови інфікування на пізніх стадіях вагітності та перебігає у вигляді важкого генералізованого захворювання з вираженою інтоксикацією, гарячкою, висипанням на шкірі, виразкуванням слизових дихальних шляхів, жовтяницею, набряками та гепатоспленомегалією. Пізніше розвивається токсоплазмозний енцефаліт, діагностуються ураження очей та інших органів. Якщо плід хворіє на гострий токсоплазмоз внутрішньоматерно, дитина може народитися з ознаками вже хронічного вродженого токсоплазмозу: наслідками перенесеного енцефаліту у вигляді гідроцефалії, олігофренії, судомного синдрому, мікро- або анофтальмії. Поступово процес трансформується в хронічну форму з резидуальними наслідками [2,7].

В осіб з імунодефіцитними станами (СНІД, злаякісні лімфоми, на тлі застосування цитостатиків, глюкокортикостероїдів тощо) латентний перебіг токсоплазмозу або первинне зараження набуває генералізованого характеру з ураженням головного мозку, міокарда, легень. У разі розвитку раннього токсоплазмозного енцефаліту, який розпочинається з

неврологічних порушень підгостро або гостро за типом гострого порушення мозкового, протягом найближчих місяців настає смерть. У хворих швидко з'являються сплутаність свідомості, нервово-психічні та рухові розлади, менінгеальні ознаки, епілептиформні напади, симптоми ураження черепних нервів. Якщо процес набуває затяжного характеру, у деяких хворих відмічається тремор, можливий розвиток паркінсонізму, деменції, тяжких нервово-психічних розладів [3,8,9].

Токсоплазмоз є однією з основних причин виникнення задніх увеїтів (30–50%) з одно- або двобічним ураженням у вигляді хоріоретиніту або навіть генералізованого увеїту. При токсоплазмозному ураженні очей пацієнти скаржаться на «мерехтіння мушок» перед очима, нечіткість зору, почервоніння, біль в очах. Основним офтальмологічним проявом є вогнищеві ураження та клітинна реакція склоподібного тіла. На очному дні можуть виявлятися вогнища трьох типів: великі деструктивні (за розміром більші за диск зорового нерва (ДЗН)); невеликі вогнища у внутрішніх шарах сітківки; невеликі у зовнішніх шарах сітківки. Окрім вогнищевих уражень очного дна, токсоплазмоз очей може перебігати у вигляді папіліту та васкуліту сітківки. У 1–5% випадків центральний хоріоретиніт ускладнюється хороїдальною неоваскуляризацією, розвитком атрофії зорового нерва, відшаруванням сітківки, вторинною глаукомою. Загострення захворювання характеризується появою нового вогнища на межі старого. Найчастіше ушкоджуються макулярна та перипаплярна зони. Зниження зорових функцій може відбуватися при центрально розташованому вогнищі, зміні в склоподібному тілі, набряку макулярної зони та при запаленні зорового нерва, що є показанням для призначення лікування [4].

Найбільшого поширення для діагностики токсоплазмозу набули методи виявлення специфічних антитіл і антигенів у крові та інших біологічних середовищах організму (сеча, ліквор, водяниста волога): *Anti IgM Toxoplasma gondii* є маркерами гострого процесу і виявляються під час гострого токсоплазмозу або при загостренні хронічного; *Anti IgA Toxoplasma gondii* є більш надійними маркерами для діагностики вродженого токсоплазмозу; *Anti IgG Toxoplasma gondii* звичайно з'являються між 1–2-м тижнями захворювання, пік кон-

центрації припадає на 1–2-й місяць, поступово знижуючись у майбутньому. Цей маркер свідчить про інвазованість організму і зберігається впродовж усього життя людини. Титр антитіл може змінюватися, але самостійного діагностичного значення за відсутності клінічних проявів та інших маркерів загострення процесу він не має. Відсутність антитіл виключає діагноз вродженого токсоплазмозу. Наявність IgM підтверджує діагноз. Виявлення тільки IgG потребує повторного обстеження через 4–6 тижнів для визначення їх приналежності. Найбільше значення для верифікації діагнозу токсоплазмозного хоріоретиніту в пацієнтів має визначення ДНК збудника в рідині передньої камери ока [1,2,12].

Незважаючи на різноманітність лікувальних засобів, терапія токсоплазмозу залишається проблематичною. Повне звільнення організму від токсоплазм утруднене, хоча теоретично і можливе. Цей процес залежить від сукупності індивідуальних особливостей місцевого і загального імунітету макроорганізму, кількості збудника, що потрапив, його вірулентності тощо. Хворий на токсоплазмоз може бути госпіталізований до будь-якого відділення, тому що при звичайному спілкуванні небезпеки для оточуючих не становить. Спеціальних інструкцій щодо організації харчування та режиму хворих не розроблено. Залежно від тяжкості ураження тієї чи іншої системи або наявної супутньої патології можуть бути надані відповідні рекомендації. Лікуванню підлягають хворі з гострим токсоплазмозом і хронічним — у стадії загострення. Загальними показаннями для проведення терапії токсоплазмозу є: усі форми гострого токсоплазмозу в імунокомпетентних пацієнтів, хворих на СНІД, вагітних; хронічні форми токсоплазмозу в період загострення; хронічні форми токсоплазмозу в період ремісії за наявності специфічного хоріоретиніту, невиношування вагітності, безпліддя [2,3,5,9,12].

**Мета** дослідження — висвітлити клінічний випадок токсоплазмозного хоріоретиніту як приклад прояву паразитарного ураження в підлітковому віці.

### Клінічний випадок

Дівчинка віком 13 років звернулася до офтальмолога зі скаргами на погіршення зору, почервоніння очей, втому під час зорових навантажень. З анамнезу захворювання ві-

домо, що у лютому 2021 року перехворіла на COVID-19 у легкій формі, отримувала симптоматичне лікування (IgG до SARS-CoV-2 — 276 ВАУ/мл); у вересні 2021 року звернулася до лікаря з вищеперерахованими скаргами. Огляд окуліста — хоріоретиніт невідомого генезу. Гіперметропія слабкого ступеня. *Огляд очного дна обох очей*, вересень 2021 року — очне дно спокійне, середовища прозорі; ДЗН блідо-рожевий, межі чіткі, від диска по периферії — два хоріоретинальні вогнища, розміром один як ДЗН, інший — трохи більший. Поміж вогнищами — незначний набряк. Межі вогнищ із зубчастими краями, пігментація нерівномірна. Призначені обстеження на TORCH-інфекції. Виявлені IgG до *Toxoplasma gondii* — 281 IU/ml; IgM до *Toxoplasma gondii* — 0,238 (у родині проживає домашня кішка, стан тварини задовільний). Госпіталізована до офтальмологічного відділення. Встановлений діагноз «Центральний токсоплазмозний хоріоретиніт обох очей». Отримувала етіологічну та симптоматичну терапію з позитивним ефектом. Виписана з рекомендаціями.

Динаміка лабораторних показників: *січень 2022 року* — IgG до *Toxoplasma gondii* — 5,8 IU/ml; IgM до *Toxoplasma gondii* — 0,16. Скарж не відзначала, отримувала вітаміни та імунопідтримувальні препарати.

Дівчинка у квітні 2022 року почала скаржитися на біль у колінних суглобах, метеозалежність, періодичний головний біль, блідість шкіри, погіршення апетиту.

**Об'єктивно:** стан задовільний, правильної статури, худорлява. Шкірні покриви бліді, чисті. Язик обкладений білим нальотом. Периферичні лімфатичні вузли — до 0,5 мм, не збільшені. Множинні фенотипові ознаки дисплазії сполучної тканини. Колінні суглоби візуально не змінені, ознак запального процесу немає, активні та пасивні рухи безболісні. Над легеньми вислуховується везикулярне дихання з частотою 17 за хвилину. Тони серця ясні, прискорені, частота серцевих скорочень (ЧСС) — 90 уд./хв, систолічний шум на верхівці та V точці. Артеріальний тиск — 110/70 мм рт. ст. Серцева діяльність ритмічна. Живіт м'який при пальпації, безболісний, печінка та селезінка не збільшені.

**Ультразвукове дослідження колінних суглобів** — синовіїт обох колінних суглобів. Дегенеративні зміни суглобових хрящів. *Елек-*

*трокардіографія* – ритм синусовий, регулярний, вертикальне положення електричної осі серця, з ЧСС – 73 уд./хв. *Ехокардіографічне дослідження* – міокард не потовщений. Клапани інтактні. Прогин передньої стулки мітрального клапана з мінімальною регургітацією. Скоротлива здатність лівого шлуночка задовільна. *Консультація кардіоревматолога* – синовіт невідомого генезу обох колінних суглобів (можливо, токсоплазмозний?). Нездиференційована дисплазія сполучної тканини. Призначена кардіотрофічна терапія, препарати L-карнітину, обмеження фізичної активності (дівчинка займалася в танцювальній секції).

У клінічному аналізі крові: еритроцити –  $3,84 \times 10^{12}/л$ ; рівень гемоглобіну – 108 г/л, гематокрит – 33%; пличкоядерні нейтрофіли – 1%, сегментоподібні – 50%, лімфоцити – 40%, моноцити – 7%, швидкість осідання еритроцитів – 16 мм/год; пойкилоцитоз. *Біохімічні показники крові* – у межах норми. Гострофазові показники – у межах норми; антистрептолізин-О – 233 МО/мл. Вітамін В<sub>12</sub> – 268 пг/мл, залізо – 5,93 мкмоль/л, феритин – 6,11 мкг/л.

У період дообстеження в дівчинки з'явилися скарги на погіршення зору, почервоніння очей. *Огляд очного дна обох очей*, липень 2022 року – очне дно спокійне, середовища прозорі; ДЗН блідо-рожевий, межі чіткі, від диска по периферії – три хоріоретинальні вогнища, розмірами як ДЗН. Поміж вогнищами відзначається незначний набряк. Межі вогнищ із нерівними краями з нерівномірною пігментацією (рис.).

За рекомендацією офтальмолога обстежена повторно: 7 липня 2022 року – IgG до *Toxoplasma gondii* – 35,6 IU/ml; IgM до *Toxoplasma gondii* – 0,16; авідність IgG до *Toxoplasma gondii* – 92,2%. Полімеразна ланцюгова реакція до ДНК *Toxoplasma gondii* (кров, сеча) – збудник не виявлений. 28 липня 2022 року – IgG до *Toxoplasma gondii* – 44,6 IU/ml.

Враховуючи появу скарг, приєднання анемічного синдрому, зростання титру IgG до *Toxoplasma gondii*, поява «нового» хоріоретинального вогнища на очному дні, дитині рекомендована консультація в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В.П. Філатова НАМН України», м. Одеса.

Описана клінічна картина не є класичним проявом токсоплазмозу в підлітковому віці.



Рис. Хоріоретинальні вогнища на очному дні

В даному випадку важливим був ретельний збір анамнезу та чітко визначений алгоритм обстеження підлітка. Міждисциплінарний підхід до діагностики вищеописаної патології надасть змогу уникнути помилок в лікуванні та подальшому спостереженні даної категорії пацієнтів.

## Висновки

Незважаючи на достатню вивченість токсоплазмозу, залишається багато спірних питань щодо діагностування та лікування зазначеної патології. Тільки сукупність наявних скарг, даних анамнезу, результатів об'єктивного та інструментально-лабораторних методів обстеження можуть слугувати підставою для підтвердження токсоплазмозу.

Описано випадок токсоплазмозного хоріоретиніту в підлітка як клінічний прояв паразитарного ураження. Дані офтальмологічного дослідження дали змогу запідозрити токсоплазмоз, а завдяки лабораторним показникам – підтвердити діагноз.

Лікарям різних спеціальностей слід знати клінічні прояви цього захворювання, щоб своєчасно діагностувати і розпочати етіо- та патогенетичну терапію. Своєчасна та правильно призначена терапія є запорукою задовільних лікувальних ефектів й профілактики небажаних наслідків перенесеного захворювання в майбутньому.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Bondarenko AN, Bondarenko AA. (2008). Diagnosis of toxoplasmosis in pregnant women. *Modern infections*. 4: 11–24. [Бондаренко АН, Бондаренко АА. (2008). Диагностика токсоплазмоза у беременных. *Сучасні інфекції*. 4: 11–24].
- Chene G, Thiebaut R. (2009). Options for clinical trials of pre and post-natal treatments for congenital toxoplasmosis. *Mem. Inst. Oswaldo. Cruz*. 104 (2): 299–304.
- Dubynska GM, Izyumska OM, Kozyuk PM and others (2003). Toxoplasmosis. Clinic, diagnosis and treatment. *News of medicine and pharmacy*. 1 (129): 23–25. [Дубинська ГМ, Ізюмська ОМ, Козюк ПМ. та ін. (2003). Токсоплазмоз. Клініка, діагностика та лікування. *Новости медицины и фармации*. 1 (129): 23–25].
- Ermakova NA. (2012). Eye damage in toxoplasmosis. *Ophthalmology. Practical medicine*. 2: 51–56. [Ермакова НА. (2012). Поражение глаз при токсоплазмозе. *Офтальмология. Практическая медицина*. 2: 51–56].
- Estee Torok M, Fiona J. Cooke, Ed Moran. (2009). *Infectious Diseases and Microbiology*. New York: Oxford University Press: 894.
- Giannoulis C, Zournatzi B, Giomisi A et al (2008). Toxoplasmosis during pregnancy: a case report and review of the literature. *Hippokratia*. 12 (3): 139–143.
- Kramarev SO, Nadruga OB, Pyra LV and others (2010). *Infectious diseases in children: a textbook*. Kyiv: Medical University «Medicine»: 392. [Крамарьов СО, Надруга ОБ, Пира ЛВ та ін. (2010). *Інфекційні хвороби в дітей: підручник*. Київ: ВСВ «Медицина»: 392].
- Pappas G, Roussos N, Falagas ME. (2009). Toxoplasmosis snapshots: global status of toxoplasma gondii seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *Int. J. Parasitol.* 39 (12): 1385–1394.
- Popovich OO, Moroz LV, Chabanov FA. (2011). Toxoplasmosis (analysis of fundamental data). *News of medicine and pharmacy*. 5 (356): 4–8. [Попович ОО, Мороз ЛВ, Чабанов ФА. (2011). Токсоплазмоз (аналіз фундаментальних даних). *Новости медицины и фармации*. 5 (356): 4–8].
- Sergiev VP, Lobzin YuV, Kozlov SS. (2008). *Parasitic human diseases (protozooses and helminthiases): A guide for physicians*. St. Petersburg: Foliant Publishing LLC. 592. [Сергиев ВП, Лобзин ЮВ, Козлов СС. (2008). *Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей*. СПб.: ООО «Издательство Фоллиант»: 592].
- Vozianova ZNI. (2001). *Infectious and parasitic diseases*. K.: Health. 3: 266–294. [Возіанова ЖІ. (2001). *Інфекційні і паразитарні хвороби*. К.: Здоров'я. 3: 266–294].
- Yushchuk ND, Vengerov YuYa. (2009). *Infectious diseases: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media: 1056. [Ющук НД, Венгеров ЮЯ. (2009). *Інфекційні хвороби: національне керівництво*. М.: ГЕОТАР-Медіа: 1056].
- Znamenskaya TK. (2008). *TORCH-infections in obstetrics and neonatology*. K.: Standard Digital Print: 200. [Знаменская ТК. (2008). *TORCH-инфекции в акушерстве и неонатологии*. К.: Standard Digital Print: 200].

### Відомості про авторів:

**Халченкова Дар'я Сергіївна** — дитячий кардіоревматолог поліклініки Medical Plaza м. Дніпро, асистент каф. анатомії людини Донецького НМУ.

Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27. <https://orcid.org/0000-0002-5965-9905>.

**Гусев Вячеслав Михайлович** — к.мед.н., доц., доц. каф. акушерства і гінекології Донецького НМУ. Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-7589-3785>.

**Дубина Сергій Олександрович** — к.мед.н., доц., зав. каф. анатомії людини Донецького НМУ. Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-0721-0855>.

Стаття надійшла до редакції 05.06.2022 р., прийнята до друку 20.09.2022 р.

УДК 616.155.32-053.31-07(477)

**Н.М. Ярема<sup>1</sup>, Г.В. Макух<sup>2,3</sup>, Л.М. Вірстюк<sup>4</sup>,  
О.В. Фединська<sup>4</sup>, О.Р. Боярчук<sup>1</sup>**

## Клінічний випадок комбінованого імунодефіциту, діагностованого за допомогою визначення TREC

<sup>1</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

<sup>2</sup>Інститут спадкової патології НАМН України, м. Львів

<sup>3</sup>Науково-медичний генетичний центр «LeoGENE», LTD, м. Львів, Україна

<sup>4</sup>Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 5(125): 123-127. doi 10.15574/SP.2022.125.123

**For citation:** Yarema NM, Makukh HV, Virstyuk LM, Fedynska OV, Boyarchuk OR. (2022). A clinical case of combined immunodeficiency diagnosed by TREC assay. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(125): 123-127. doi 10.15574/SP.2022.125.123.

Рання діагностика комбінованих імунодефіцитів (КІД) тачасна терапія мають вкрай важливе значення для подальшого життя дитини. При народженні в дітей частіше немає специфічних ознак хвороби, проте вже з перших місяців життя можуть спостерігатися тяжкі інфекційні захворювання, які впливають на результати подальшого радикального лікування. Виявлення Т-клітинної лімфопенії за допомогою визначення кількості кілець висічення рецепторів Т-клітин (*T-cell receptor excision circle* — TREC) у сухій плямі крові після народження дитини лягли в основу неонатального скринінгу тяжких КІД. Для виявлення В-клітинної лімфопенії використовують визначення KREC (*kappa-deleting recombination excision circle*).

**Клінічний випадок.** Наведено перший випадок КІД (Т-В+НК+), запідозреного за допомогою аналізу TREC в Україні в дитини віком 2,5 місяця. Імунодефіцит маніфестував тяжкою ускладненою пневмонією у віці 2 місяці, яка мала атиповий перебіг, була резистентною до лікування. Проведене скринінгове дослідження для виявлення Т- і В-лімфопенії із застосуванням TREC/KREC-методу двічі показало нульове значення TREC і показник KREC — 3,  $12 \times 10^5$  на  $10^6$  клітин, що вказувало на тяжкий КІД. Проведене в подальшому імунологічне дослідження підтвердило дефіцит Т-ланки імунітету. Приєднання тромбозу вен і наростання поліорганної недостатності призвели до смерті дитини.

Отже, проведення скринінгу новонароджених із використанням аналізу TREC дає змогу вчасно розпізнавати комбіновані імунодефіцити, що дозволяє в подальшому проводити адекватну терапію та заходи для попередження життєвоzagрозливих інфекцій, у тому числі SARS-CoV-2.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** тяжкий комбінований імунодефіцит, неонатальний скринінг, TREC, COVID-19.

### A clinical case of combined immunodeficiency diagnosed by TREC assay

**N.M. Yarema<sup>1</sup>, H.V. Makukh<sup>2,3</sup>, L.M. Virstyuk<sup>4</sup>, O.V. Fedynska<sup>4</sup>, O.R. Boyarchuk<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>1. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup>2. Institute of Hereditary Pathology of the NAMS of Ukraine, Lviv

<sup>3</sup>3. Scientific and Medical Genetic Center «LeoGENE», LTD, Lviv, Ukraine

<sup>4</sup>4. Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine

Early diagnosis and timely treatment of combined immunodeficiency (CID) is extremely important for the child's future life. At birth, children often have no specific signs of the disease, but from the first months of life CID manifests by severe infections that can impact on the results of further treatment. Detection of T-cell lymphopenia by determining the number of T-cell receptor excision circles (TRECs) in a dry spot after the birth of a child formed the basis for newborn screening for severe CID. KREC (*kappa-deleting recombination excision circle*) assay is used for detection of B-cell lymphopenia.

**Clinical case.** We report the first case of CID (T-B+NK+) suspected by detection of TREC in Ukraine in a 2.5-month-old child. Immunodeficiency was manifested by severe complicated pneumonia at the age of 2 months, which had an atypical course and was resistant to treatment. A screening study to detect T- and B-lymphopenia using the TREC/KREC assay twice showed a zero TREC value and a KREC number of  $3.12 \times 10^5$  per  $10^6$  cells, indicating severe CID. Subsequent immunological studies confirmed the deficiency of T-cell immunity. Venous thrombosis and increasing multiorgan failure led to the death of the child.

Thus, newborn screening using TREC assay will allow the timely detection of severe combined immunodeficiencies with further adequate therapy and measures to prevent life-threatening infections, including SARS-CoV-2.

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:** severe combined immunodeficiency, newborn screening, TREC, COVID-19.

### Вступ

Комбіновані імунодефіцити (КІД) порушують як клітинний, так і гуморальний імунітет і є одними з найтяжчих серед первинних імунодефіцитів (ПІД) [9,11]. Пізня діагностика і неадекватне лікування зазвичай призводять до тяжких

наслідків і навіть до смерті таких дітей [5,9]. Серед КІД виділяють підгрупу тяжких комбінованих імунодефіцитів (ТКІД), при яких може уражатися або Т-ланка імунітету (Т-В+), або Т- і В-ланки імунітету (Т-В-). При народженні в дітей частіше відсутні специфічні ознаки хвороби, що ускладнює ранню діагностику вроджених помилок імуні-

тету, у тому числі ТКІД [4,5]. Маніфестація симптомів починається вже в перші місяці життя. Найчастіше ТКІД проявляється тяжкими бактерійними, вірусними й грибковими інфекціями [2,9]. При певних варіантах можливі й інші маніфестації – ранні прояви алергії, онкопатології або автоімунні порушення [3,4].

У пацієнтів із КІД завжди страждає клітинна ланка імунітету, що проявляється зниженням чи відсутністю Т-клітин або порушенням їхньої функції [9,11]. Саме виявлення Т-клітинної лімфопенії за допомогою визначення кількості кілець висічення рецепторів Т-клітин (*T-cell receptor excision circle* – TREC) у сухій плямі крові після народження дитини лягли в основу неонатального скринінгу ТКІД [9]. Для виявлення В-клітинної лімфопенії використовують визначення KREC ( *kappa-deleting recombination excision circle*). Низькі рівні TREC можуть спостерігатися і при інших вроджених помилках імунітету, при яких спостерігається Т-лімфопенія [5], що також може допомогти в їх ранній діагностиці.

Наводимо клінічний випадок КІД (Т-В+НК+) у дитини віком 2,5 місяця, який маніфестував тяжкою ускладненою пневмонією у віці 2 місяці з атипичним перебігом, резистентністю до лікування. Приєднання тромбозу вен і наростання поліорганної недостатності призвели до смерті дитини. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

### Клінічний випадок

Дівчинка, віком 2,5 місяця, надійшла до обласної лікарні зі скаргами на задишку, утруднене носове дихання, неспокій, періодичне покашлювання. Мама зазначила, що дівчинка захворіла раптово, у день госпіталізації. Два тижні тому в дитини спостерігалася подібна симптоматика, з приводу чого дівчинка лікувалася в пульмонологічному відділенні обласної лікарні протягом 10 днів. Виписана додому з поліпшенням стану.

З анамнезу відомо, що дитина народжена від першої вагітності, перших пологів. Отримувала штучне вигодовування.

На момент госпіталізації температура тіла дитини була 37°C, частота дихання – 52 за хвилину, частота серцевих скорочень –

128 за хвилину, сатурація кисню – 98%. Дитина була задовільного живлення. Спостерігалися множинні стигми дизембріогенезу: «лялькоподібне» обличчя, високе чоло, широке перенісся, довгі вії, голубі склери, високе піднебіння, коротка вуздечка язика, коротка шия, широке нігтьове ложе. Шкірні покриви бліді. Утруднене носове дихання, слизисті виділення з носа. Зів гіперемійований. В акті дихання брала участь допоміжна мускулатура – втягування міжреберних проміжків, спостерігалася ретракція грудини. Аускультативно в легенях вислуховували сухі свистячі хрипи.

На момент госпіталізації в загальному аналізі крові виявлялися помірна лімфопенія ( $1,9 \times 10^9/\text{л}$ ) та анемія (гемоглобін – 108 г/л), тромбоцитоз ( $600 \times 10^9/\text{л}$ ). Коагулограма та рівень D-димера були в нормі. У біохімічному аналізі крові спостерігалася гіпокальціємія (2,09 ммоль/л). Швидкий антигенний тест на коронавірус на момент госпіталізації був негативним. Антитіла класу М до SARS-CoV-2 в дитини не виявлялися, натомість відмічались антитіла класу G у титрі 2,156 при нормі до 1,1.

На рентгенограмі на момент госпіталізації спостерігалася картина двобічної пневмонії. При бронхоскопії – дифузний слизистий ендобронхіт. За результатами ультразвукового дослідження (УЗД) вилочкової залози: об'єм вилочкової залози – 9 см<sup>3</sup>, тимічний індекс – 0,13% (10 центиль), неоднорідна структура, гіпоплазія. За результатами УЗД серця: відкрите функціонуюче овальне вікно 2–3 мм, розходження листків перикарду по передній стінці – 5 мм, по задній – 4 мм. За результатами УЗД органів черевної порожнини – без значущих відхилень.

Призначена антибактеріальна терапія цеф-тазидимом та амікацином і симптоматична бронхолітична терапія не дали вираженого ефекту.

Враховуючи рецидив респіраторних проявів, низьку відповідь на антибактеріальну терапію, запідозрили імунодефіцит. Диференційну діагностику провели з вродженою патологією дихальних органів, вродженими вадами серця, діафрагмальною кілою, стороннім тілом, алергією, судомним синдромом. Проведені дослідження виключили ВІЛ-інфекцію, муковісцидоз, алергію, еквіваленти судом. За результатами комп'ютерної томо-

графії (КТ) органів грудної клітки виключили вроджену патологію дихальних органів, діафрагмальну килу. Враховуючи повторні епізоди нападів задишки, які супроводжувалися порушенням стану дитини, ціанозом і не відповідали на бронхолітичну терапію, також виключили тромбоемболію гілок легеневої артерії. Проте дані коагулограми, D-димера на момент госпіталізації та КТ не були достатньо переконливими щодо цього діагнозу.

Проведене скринінгове дослідження для виявлення Т- і В-лімфопенії з використанням ТREC/KREC-методу двічі показало нульове значення TREC і показник KREC —  $3,12 \times 10^5$  на  $10^6$  клітин, що вказувало на ТКІД. Проведене в подальшому імунологічне дослідження підтвердило дефіцит Т-ланки імунітету. Результати імунологічного дослідження наведено в таблиці 1.

Динаміку показників загального аналізу крові наведено в таблиці 2.

У подальшому стан дитини був нестабільним, із періодичним погіршенням на тлі лікування. Виникали часті спонтанні напади задишки, неспокою, їх інтенсивність і частота наростали в динаміці, незважаючи на інтенсивну терапію. Частота дихання при нападах підвищувалася до 60 за хвилину, напади супроводжувалися ціанозом і зниженням сатурації до 94–96%. Напади знімалися застосуванням кисневої терапії та діазепаму. Медикаментозна бронхолітична терапія не була ефективною. У міжнападний період задишки не було, дитина була спокійною, активною. Двічі дівчинку переводили до відділення інтенсивної терапії у зв'язку з раптовим погіршенням стану.

У загальному аналізі крові наростала лімфопенія (до  $0,7 \times 10^9/\text{л}$ ), анемія. У біохімічному аналізі крові спостерігався незначно підвищений рівень печінкових ферментів (аланінамі-

Показники імунограми пацієнта

Таблиця 1

Показник	Пацієнт	Референтні значення
Ig A, г/л	<0,15	0,08–0,34
Ig M, г/л	0,62	0,03–1,45
Ig G, г/л	3,7	2,3–14,1
Ig E, МО/л	2,5	<12
CD3, %	<b>39,8</b>	55–80
CD3, $10^9/\text{л}$	<b>0,52</b>	2,0–6,5
CD4, %	<b>20,2</b>	38–60
CD4, $10^9/\text{л}$	<b>0,26</b>	1,4–5,0
CD8, %	19,4	15–35
CD8, $10^9/\text{л}$	<b>0,25</b>	0,6–2,2
CD4/CD8	<b>1,04</b>	1,3–3,2
CD19, %	47,3	17–32
CD19, $10^9/\text{л}$	0,62	0,5–2,2
NK, %	9,8	2–14
NK, $10^9/\text{л}$	0,13	0,05–0,7

нотрансферази — до 46 од/л, аспартатамінотрансферази — до 90 од/л). У коагулограмі відмічалася помірне зниження протромбінового часу (ПЧ) — до 11,9 с (норма — 12,5–16,8 с) та міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) — до 0,91 (норма — 0,98–1,16), що вказувало на гіперкоагуляцію. D-димер на момент госпіталізації був у нормі, тоді як за 2 тижні потім спостерігалася його зростання до 2176 нг/мл, за норми до 500 нг/мл.

За місяць після госпіталізації стан дівчинки знову раптово погіршився — напади задишки наростали за частотою й тривалістю протягом кількох годин, не купірувалися ні медикаментозно, ні кисневою терапією, у зв'язку з чим дитину перевели до відділення інтенсивної терапії та реанімації. За результатами УЗД встановили тромбоз глибоких вен правої верхньої кінцівки. У дівчинки наростала поліорганна недостатність, яка призвела до смерті.

У цій статті повідомляємо про перший випадок КІД (Т-В+НК+), запідозреного за допо-

Показники загального аналізу крові обстеженої дитини

Таблиця 2

Дата	Еритроцити, $10^{12}/\text{л}$	Hb, г/л	Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	Тромбоцити, $10^9/\text{л}$	ШОЕ, мм/год	Лейкоцити						
						Паличко-ядерні, %	Сегменто-ядерні, %	Нейтрофіли, $10^9/\text{л}$	Лімфоцити, %	Лімфоцити, $10^9/\text{л}$	Моноцити, %	Еозинофіли, %
09.02	3,39	108	8,3	600	5	3	63	5,5	23	<b>1,9</b>	10	1
22.02	3,63	115	7,5	638	5	7	73	6,0	17	<b>1,3</b>	2	1
09.03	4,71	142	5,4	435	3	4	80	4,5	13	<b>0,7</b>	3	0
12.03	3,24	99	25,1	304	4	15	57	18,1	20	5,0	6	

могою аналізу TREC в Україні, який, на жаль, закінчився летально. Особливістю цього випадку є нетиповий перебіг захворювання з ураженням нижніх дихальних шляхів. Відмічалися напади задишки, які супроводжувалися ціанозом, помірним зниженням сатурації до 94–96%, спочатку купірувалися при подачі кисню, застосуванні діазепаму, а в подальшому були резистентні до кисневої, бронхолітичної та антибактеріальної терапії. Враховуючи стигми диземріогенезу, гіпоплазію тимусу, транзиторну гіпокальціємію, нетиповий перебіг захворювання, запідозрили вроджену патологію, насамперед ПІД. Відсутні TREC і проведення імунологічного дослідження крові дали змогу підтвердити вроджену помилку імунітету. На жаль, кількість та якість наявного біологічного матеріалу не дали змоги провести подальше поглиблене генетичне дослідження для визначення наявної мутації. Проте однозначно можна сказати про наявний вроджений імунодефіцит та необхідність медичного і генетичного консультування батьків для виявлення гетерозиготного носійства патогенних генів, які зумовили захворювання.

Відкритим питанням залишається роль SARS-CoV-2 інфекції, як у перебігу захворювання, так і в наслідках. У дівчинки були позитивними антитіла класу G до COVID-19. Проте невідомо, чи це були передані материнські антитіла (хоча не було даних про перенесену коронавірусну хворобу в мамі під час вагітності), чи дитина перенесла COVID-19, який вплинув на перебіг захворювання. Загалом тромбоцитоз, підвищений рівень D-димера та підвищена схильність до тромбозів є характерними для SARS-CoV-2 інфекції [1,6]. У наведеної вище пацієнтки на тлі T-клітинної лімфопенії спостерігалися тромбоцитоз, анемія, підвищення рівня D-димера та ознаки гіперкоагуляції (зниження ПЧ та МНВ), що все-таки схиляє до думки про перенесений COVID-19 дитиною, що і могло спричинити венозний тромбоз і летальний наслідок у дитини з КІД.

Зазвичай для дітей характерний легкий перебіг COVID-19, хоча при цьому в окремих випадках розвивається гострий респіраторний дистрес-синдром, який потребує перебування у відділенні інтенсивної терапії. Перебіг захворювання середньої тяжкості супроводжується пошкодженням ендотелію, коагуло-

патією і високим ризиком тромбоемболії легневих артерій [1]. Для тяжкого перебігу характерна суперінфекція, переважно бактерійного генезу.

Що стосується перебігу коронавірусної інфекції в пацієнтів із вродженими помилками імунітету, то літературні дані суперечливі. Дослідники з Туреччини показали високий ризик смертності в пацієнтів із ПІД (23,5%), особливо серед пацієнтів із КІД, причому наявність диспное на момент госпіталізації було незалежним фактором ризику смерті, пов'язаної з COVID-19 [1]. В окремих дослідженнях показано більший ризик захворюваності і смертності від COVID-19 у дорослих пацієнтів із ПІД порівняно із загальною популяцією, особливо в пацієнтів із коморбідністю [10]. З іншого боку, низка науковців вказують на незначний вплив COVID-19 на більшість пацієнтів із ПІД, у тому числі ризик виникнення гіперзапалення по типу мультисистемного запального синдрому (MIS), асоційованого з SARS-CoV-2, також не є вищим у пацієнтів із ПІД [7]. Зазначається, що однією з причин незначного клінічного впливу COVID-19 на пацієнтів із вродженими помилками імунітету може бути висока настороженість, обережність і самоізоляція пацієнтів. У період пандемії COVID-19 лікарям слід підвищити настороженість не тільки до коронавірусної інфекції в пацієнтів із ПІД, але й необхідно вчасно діагностувати імунодефіцити для проведення превентивних заходів [2,8]. Впровадження скринінгу ТКІД за допомогою аналізу TREC дасть змогу вчасно розпізнавати імунодефіцити з T-лімфопенією і здійснювати превентивні заходи попередження інфекцій та вчасне проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

### Висновки

Рання діагностика КІД у дітей може бути ускладненою через відсутність ознак захворювання в перші місяці після народження, а в подальшому — у зв'язку з атипичним перебігом, незвичними симптомами хвороби за поєднання з іншими станами. Скринінг новонароджених із застосуванням аналізу TREC дасть змогу вчасно розпізнавати КІД, проводити адекватну терапію та заходи для попередження життєвогрозливих інфекцій, у тому числі SARS-CoV-2.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*



**Фінансування.** Дослідження фінансувалося Міністерством охорони здоров'я України за кошти державного бюджету, назва проекту «Пілотне дослідження з неонатального

скринінгу первинних імунodefіцитів методом TRECs і KRECs визначення Т- і В-лімфопеній», номер 0120U104282, термін виконання — 2020–2022 рр.

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Asakura H, Ogawa H. (2021). COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 113 (1): 45–57.
- Boyarchuk O, Volyanska L, Kosovska T, Lewandowicz–Uszynska A, Kinash M. (2018). Awareness of primary immunodeficiency diseases among medical students. *Georgian Med News.* 12 (285): 124–130.
- Boyarchuk O. (2018). Allergic manifestations of primary immunodeficiency diseases and its treatment approaches. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 11: 83–90.
- Kinash M, Boyarchuk O, Shulhai O, Boyko Y, Hariyan T. (2020). Primary immunodeficiencies associated with DNA damage response: complexities of the diagnosis. *Archives of the Balkan Medical Union.* 55 (3): 11–18.
- King J, Hammarström L. (2018). Newborn screening for primary immunodeficiency diseases: history, current and future practice. *J Clin Immunol.* 38: 56–66.
- López Castro J. (2020). COVID-19 and thrombosis: Beyond a casual association. *Medicina clinica.* 155 (1): 44. doi: 10.1016/j.medcli.2020.04.014.
- Meys I, Buccioli G, Quinti I et al. (2021). Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 147 (2): 520–531.
- Okhotnikova OM, Ivanova TP, Oshlyanskaya OA, Ponochevnaya OV et al. (2020). Treatment protocol of coronavirus infection (COVID-19) in children with chronic somatic diseases. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 4(108): 18–32. [Охотнікова ОМ, Іванова ТП, Ошлянська ОА, Поночевна ОВ та інш. (2020). Клінічний протокол медичної допомоги дітям із коронавірусною інфекцією (COVID-19), яка перебігає на фоні хронічних соматичних захворювань. *Сучасна педіатрія. Україна.* 4(108): 18–32]. doi 10.15574/SP.2020.108.18.
- Puck JM. (2019). Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev.* 287 (1): 241–252.
- Shields AM, Burns SO, Savic S et al. (2021). COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: The United Kingdom experience. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 147 (3): 870–875.
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A et al. (2019). Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International U235nion of Immunological Societies Expert Committee. *J of Clin Immunol.* 40 (1): 24–64.

### Відомості про авторів:

**Ярема Наталя Михайлівна** — доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0003-2458-8454>.

**Макух Галина Василівна** — д.біол.н., зав. молекулярно-генетичної лабораторії ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України». Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31а. <https://orcid.org/0000-0001-7749-5353>.

**Вірстюк Леся Маркіянівна** — лікар Івано-Франківської обласної дитячої клінічної лікарні. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця 132.

**Фединська Ольга Володимирівна** — зав. медико-генетичним центром Івано-Франківської обласної дитячої клінічної лікарні. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця 132.

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

Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1; тел. +38 (0352) 52-44-92. <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>.

Стаття надійшла до редакції 29.05.2022 р., прийнята до друку 18.09.2022 р.

УДК 616.5-004.1-053.2-07-08

**Т.В. Тараненко, В.Г. Козачук, О.Є. Онуфреїв**  
**Ювенільний системний склероз у дітей**  
**(клінічний випадок)**

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 5(125): 128-134. doi 10.15574/SP.2022.125.128

**For citation:** Taranenko TV, Kozachuk VG, Onufreiv OE. (2022). Juvenile systemic sclerosis in children (clinical case). Modern Pediatrics. Ukraine. 5(125): 128-134. doi 10.15574/SP.2022.125.128.

Наведено дані про походження, діагностичні підходи та лікування ювенільної системної склеродермії в дитини з початком захворювання в ранньому віці. Висвітлено діагностичну цінність анамнезу та клінічних даних, лабораторних та інструментальних методів дослідження, зокрема, виявлення імунологічних маркерів ювенільної системної склеродермії, ультразвукового доплерівського сканування судин, а також капіляроскопії нігтьового ложа.

Основними даними інструментальних досліджень для встановлення діагнозу були пневмофіброз, зниження фракції викиду лівого шлуночка, крупновогнищевий кардіосклероз, потовщення комплексу інтима-медіа, ознаки периферичного васкулярного феномену Рейно. Діагностичними лабораторними маркерами є підвищені титри антитіл до нативної та денатурованої ДНК, антитіла до нуклеосом, антитіла до Scl-70, циркулюючі імунні комплекси та С-реактивний білок. Схема лікування має розроблятися індивідуально та спрямовуватися на сповільнення прогресування аутоімунного процесу.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** ювенільна системна склеродермія, дитина, імунологічні маркери, комплекс інтима-медіа, капіляроскопія, лікування.

**Juvenile systemic sclerosis in children (clinical case)**

**T.V. Taranenko, V.G. Kozachuk, O.E. Onufreiv**

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

The up-to-date data on origin, diagnostic approach and treatment of juvenile systemic scleroderma in the child with the disease onset at early age are presented in the article. The diagnostic value of anamnesis and clinical data, laboratory and instrumental methods of investigation, in particular, identification of juvenile systemic scleroderma immunological markers, ultrasound Doppler scan of vessels as well as capillaroscopy of the nail bed are covered.

The main data of instrumental examinations for the diagnosis were pulmonary fibrosis, decreased cardiac ejection fraction of left ventricles, large-focal cardiosclerosis, thickening of the intima-media complex, signs of peripheral vascular Raynaud's phenomenon. The diagnostic laboratory markers are increased titers of antibodies to native and denatured DNA, antibodies to nucleosomes, antibodies to Scl-70, circulating immune complexes and CRP. The treatment regimen should be developed individually and be aimed at deceleration of the progression of the autoimmune process.

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:** juvenile systemic scleroderma, child, immunological markers, intima-media complex, capillaroscopy, treatment.

**Вступ**

**Ю**венільний системний склероз (ювенільна системна склеродермія — ЮССД) — рідкісне аутоімунне захворювання сполучної тканини невідомої етіології, яке характеризується фіброзом шкіри, підшкірної клітковини та внутрішніх органів, васкулопатією та дисрегуляцією імунної системи в дітей віком до 16 років. Основною характеристикою захворювання є витончення шкіри із запально-рубцевими змінами в різноманітних органах (легенях, нирках, серці, кишечнику тощо). Не існує загальноприйнятого патогенетичного лікування системної склеродермії, однак коригування деяких клінічних проявів може бути ефективним.

Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), визначають сім склеродермічних захворювань. Ювенільна

системна склеродермія — системна склеродермія, що маніфестувала у віці до 1 року (код за МКХ-10 — М34.9). Для педіатричної практики найбільше зацікавлення становлять два основні типи склеродермії: локалізована (з ураженням шкіри та прилеглих сполучних тканин), а також системна (системний склероз) — найтяжча форма захворювання, що уражує не тільки шкіру, але й внутрішні органи, м'язи, суглоби, неухильне прогресування якої спричиняє передчасну смерть [5,7,10].

Труднощі діагностики системної склеродермії обумовлені збігом клінічних проявів із дерматоміозитом з відповідною затримкою формування остаточного діагнозу на декілька років. Відстрочення встановлення діагнозу визначають особливості клінічного перебігу захворювання в дітей порівняно з дорослими: синдром Рейно має довготривалий перебіг без додаткових симптомів; частий суглобовий синдром

супроводжується вираженими контрактурами; шкірні прояви мають локальний характер змін; притаманна гіпер- і гіпопигментація; вісцеральні ураження частіше проявляються функціональними порушеннями; патологія має хронічний перебіг із невисокою активністю маркерів запального процесу та можливістю досягнення стійкої ремісії [7,10].

Дослідження останніх років спрямовані на виявлення взаємозв'язку між генами, що контролюють експресію дермальних фіброblastів, станом імунної системи та розвитком ЮССД. Це дасть змогу визначити найефективніші підходи до лікування захворювання [9].

Вищезазначена патологія являє собою одне з найбільш серйозних ревматичних захворювань, що обумовлює доцільність розбору кожного випадку для визначення клінічних особливостей та підходів до діагностики й лікування.

У батьків дитини, інформацію про хворобу якої наведено нижче, отримано інформовану згоду на публікацію опису про цей клінічний випадок та публікацію фотографій. Кожний представлений графічний об'єкт є авторським та не запозичений з інших джерел. Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської декларації.

### Клінічний випадок

Уперше *дівчинку К.*, 2013 року народження, проконсультовано на кафедрі педіатрії № 2 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика у віці 9 місяців. Для уточнення діагнозу та лікування дитину госпіталізовано в стані, близькому до тяжкого,

до відділення кардіоревматології Київської міської клінічної лікарні № 1.

Основними скаргами матері були: поширені шкірні зміни з ділянками ущільнення та стоншення; вогнища гіпер- і гіпопигментації; скутість та дефігурація крупних і дрібних суглобів; постійний неспокій; поява кальцифікатів і виразок на кінчиках пальців та в ділянці колінних суглобів; відмова від їжі, втрата маси тіла.

Для встановлення діагнозу використано діагностичні критерії системної склеродермії, розроблені Європейським педіатричним ревматологічним товариством, Американською колегією ревматологів та Європейською лігою боротьби з ревматизмом з урахуванням рекомендацій Міністерства охорони здоров'я України [2].

Проведено три послідовні етапи діагностичного обстеження дитини для підтвердження попереднього діагнозу:

- перший етап – вивчення анамнезу життя та хвороби, уточнення основних скарг;
- другий етап – узагальнення даних першого етапу з уточненням клінічного статусу, провідних симптомів, ступеня тяжкості перебігу захворювання, динаміки клінічних проявів у призначенні лікування;
- третій етап – доповнення результатів попередніх досліджень за допомогою залучення суміжних фахівців і лабораторно-інструментальних методів дослідження.

Для встановлення діагнозу ЮССД важливе значення має анамнез хвороби. Випадків захворювань сполучної тканини в сім'ї не було. Під час вагітності мати дитини контактувала з ток-



**Рис. 1.** Деформація суглобів та атрофія м'язів нижніх кінцівок у дитини К. з ювенільною системною склеродермією (вид ззаду)



**Рис. 2.** Деформація суглобів та атрофія м'язів нижніх кінцівок у дитини К. з ювенільною системною склеродермією (вигляд спереду)



**Рис. 3.** Характерний вигляд кистей рук дитини К. з ювенільною системною склеродермією

сичними промисловими хімічними речовинами. З шестимісячного віку в дитини відмічалися ділянки шкіри з депігментацією та набряком. Перші вогнища депігментації та набряку мати дитини виявила на спині. Попереднім діагнозом дільничного педіатра був алергічний дерматит, піодермія. Відповідно до цього діагнозу призначалися антигістамінні та місцеві антибактеріальні препарати, але стан дитини продовжував погіршуватися.

На момент госпіталізації відмічався загальний неспокій дівчинки, болісний крик. Під час загального огляду спостерігалось генералізоване ураження шкіри з ділянками витончення та рубцювання (індурація, фіброз). На голові відмічалися поширені вогнища алопеції. Міжфалангові, п'ястково-фалангові та колінні суглоби деформовані. Рухи в суглобах були обмеженими, спостерігалися множинні контрактури (рис. 1–3). На кінчиках пальців і над поверхнею колінних суглобів відмічалися множинні кальцифікати з ділянками виразкування. Обличчя мало маскоподібний вигляд із деформацією оральної зони за типом «риб'ячого роту». Пошкодження м'язів перебігало за типом дифузного інтерстиціального фіброзу.

Обсяг інструментальних досліджень: методи рентгенологічного дослідження органів грудної клітки, ехокардіографія (ЕхоКГ), фіброезофагогастродуоденоскопія, ультразвукове дослідження судин шії та голови, капіляроскопія.

Рентгенографічно виявлено пневмофіброз. ЕхоКГ виявила зниження фракції викиду до 48%, крупновогнищевий кардіосклероз, потовщення стінки міокарда. Зміни судин голови та шії проявлялися в потовщенні комплексу інтима-медіа, порушенні швидкості кровотоку в крупних екстракраніальних судинах з ознаками вираженого судинного спазму.

При капіляроскопії відмічено ознаки периферичного васкулярного феномену Рейно — зміни капілярів нігтьового ложа, телеангіоектазії, редукція капілярів, поява безсудинних полів. Капіляроскопія нігтьового ложа також дала змогу встановити перваскулярний набряк, вкорочення капілярних петель, збільшення апікальної та прилеглих частин капілярів, зниження густини судин, наявність аваскулярних полів. Також виявлено склеродермічне ураження шлунково-кишкового тракту з проявами у вигляді ерозивного езофагіту, дуоденогастрального рефлюкс.

Лабораторними дослідженнями встановлено підвищення швидкості осідання еритроцитів

(ШОЕ) >20 мм/год, гіперпротеїнемію (>85 г/л), гіпергаммаглобулінемію (>23%). Титри антитіл до нуклеосом, антитіла до Scl-70 (антитіла до топоізомерази-1, високоспецифічні для системної склеродермії), циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) та С-реактивний білок (СРБ) були підвищеними, що свідчило про специфічний та неспецифічний аутоімунний процес.

За даними клінічного та лабораторно-інструментального дослідження встановлено діагноз «Ювенільна системна склеродермія з ураженням шкіри, підшкірної клітковини, м'язів, із порушенням функції опорно-рухового апарату, вторинним синдромом Рейно з різко вираженими трофічними змінами. Швидкопрогресуючий перебіг, ступінь активності III, стадія II. Атрофічний гастрит, дуодено-гастральний рефлюкс. Початкові прояви пневмофіброзу, активність I ступеня. Гіпертрофічна необструктивна кардіоміопатія зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка».

Диференційно-діагностичний пошук проведено для виключення псевдосклеродермії — патологічного стану шкіри, який спостерігається при вроджених та набутих порушеннях метаболізму (фенілкетонурії, порфірії, склеромікседемі, синдромі Ротмунда, синдромі Вернера); інших захворюваннях склеродермічної групи (мультифокального фіброзу, дифузного еозинофільного фасціїту, склеродермі Бушке); а також дерматоміозиту (у дітей при дерматоміозиті часто виникає кальциноз шкіри, ураження суглобів, інфаркти та набряклість білянігтьового ложа, еритематозне (геліотропне) висипання на шкірі).

Схему лікування пацієнтки розроблено індивідуально та спрямовано на сповільнення прогресування аутоімунного процесу, стабілізацію стану дівчинки та зменшення проявів ускладнень. Лікування розпочато в умовах стаціонару під постійним контролем лікаря та моніторингом лабораторно-інструментальних показників. Особливу увагу приділено інформуванню батьків про хворобу дитини, тривалість лікування, необхідність заміни препаратів та постійного контролю за станом дівчинки.

Як стартову терапію призначено антифіброзні препарати в дозах, відповідних масі тіла пацієнтки (D-пеніцилін, лідаза). Нестероїдні протизапальні засоби призначено для коригування суглобового синдрому. У зв'язку з прогресуючим дифузним ураженням шкіри, гострим перебігом і проявами високої запальної активності призначено глюкокортикостероїди.

Коригування лікувального комплексу проведено у зв'язку з недостатнім терапевтичним ефектом за 3 місяці від початку лікування: вводили метотрексат у дозі 7,5–10 мг/м<sup>2</sup> 1 раз на тиждень із фолієвою кислотою (для профілактики таких побічних ефектів, як ознаки фолатної недостатності, гіпертрансаміназемія, панцитопенія). До лікувального комплексу також введено блокатори кальцієвих каналів, антиагреганти, ангіопротектори, ω-3-поліненасичені жирні кислоти. Місцеве лікування передбачало призначення препаратів із пом'якшувальним та антифіброзним ефектом (нафталанове масло, мазь на основі екстракту центелли азійської; гель із вмістом аллантаїну та гепарину).

Частиною лікування був масаж, лікувальна фізкультура, диметилсульфоксид у вигляді аплікацій (препарат володіє протизапальною, знеболювальною та помірно фібринолітичною дією).

Санаторно-курортне лікування розпочато після стабілізації стану дитини та регресу тяжких клінічних проявів (фізіотерапія, бальнеолікування, лікувальні грязі санаторію «Куяльник», м. Одеса).

На цей момент вік дитини – 11 років. Лікування продовжується з коригуванням відповідно до маси тіла, віку, даних моніторингу показників. Відмічається сповільнення прогресування хвороби зі зниженням активності показників імунного процесу (ШОЕ, рівень СРБ, антитіл до Scl-70, протеїнів, титрів антитіл до нативної та денатурованої ДНК, антитіл до нуклеосом, ЦИК). За даними ультразвукового дослідження відмічається покращення по артеріях голови та шиї, зниження коефіцієнта асиметрії кровотоку, нормалізація товщини та архітекtonіки комплексу інтима-медіа, зниження швидкісних показників кровотоку. Також

спостерігається регресія шкірних проявів та збільшення м'язової маси. Методи фізичної реабілітації сприяли зменшенню ступеня контрактур, дали змогу пересуватися та тримати в руках дрібні предмети, що, нарешті, дозволило дитині навчатися в школі, без домашнього навчання.

### Обговорення

**Сучасні підходи до діагностики і ведення ювенільної системної склеродермії та медичного супроводу в наведеному клінічному випадку**

Діагностика та визначення класифікаційного типу захворювання ґрунтується на клінічних проявах, основним з яких є стоншення шкіри і/або ураження кінчиків пальців, аномальні капіляри нігтьового ложа. Згідно з консенсусом Європейського педіатричного ревматологічного товариства разом з (PRES)/ACR/EULAR, класифікаційні критерії ювенільної склеродермії засновані на одному великому критерії (склероз або потовщення шкіри проксимальних відділів метакарпо-фалангових або метатарсо-фалангових суглобів), плюс два малі критерії [2,4]. Класифікаційні критерії Американського коледжу ревматології разом з Європейською протиревматичною лігою, які використовуються для дорослих хворих, мають низький ступінь валідності в дітей. Слід зазначити, що великі критерії, на яких заснована діагностика ЮССД, можуть сприяти затримці ранньої діагностики захворювання в дітей. У зв'язку з цим для виявлення патології в дітей використовується система, заснована на бальній оцінці клініко-лабораторних та інструментальних показників, відібраних як діагностичні критерії (з чутливістю 0,93 та специфічністю 0,94) (табл.) [4]. Максимальне значення такої баль-

Таблиця

**Бальна система оцінки критеріїв встановлення діагнозу ювенільної системної склеродермії**

Показник	Кількість балів
Потовщення шкіри пальців обох рук, що простирається проксимальніше метакарпо-фалангових суглобів	9
Потовщення пальців: – за рахунок набряків – склеродактилія дистальніше метакарпо-фалангових суглобів	2 4
Ураження кінчиків пальців: – виразки на кінчиках пальців – шрами від виразок на кінчиках пальців	2 3
Телеангіоектазії	2
Аномалії капілярів нігтьових лож	2
Артеріальна легенева гіпертензія і/або інтерстиціальна хвороба легень	2
Феномен (симптом) Рейно	3
Наявність «хворобо-специфічних» антиядерних аутоантитіл*	3

Примітка: \* — аутоантитіла до центромер, до топоізомери 1, до рибонуклеопротеази, до рибонуклеопротеїнів UIRP та U3RNP.

ної шкали може становити 19 балів, але загальне значення  $\geq 9$  балів є достатнім для встановлення діагнозу системної склеродермії [11]. Причому такого критерію, як потовщення шкіри пальців обох рук, що простирається проксимальніше метакарпо-фалангових суглобів (9 балів), достатньо одного для встановлення діагнозу ЮССД. За наявності двох ознак по одному критерію, наприклад потовщення пальців, вибирається максимально високий бал. Чутливість і специфічність такої системи становить 0,97 та 0,88 відповідно.

Рекомендації з лікування ЮССД в дітей, засновані на доказах, нечисленні та суперечливі, а лікування переважно базується на досвіді лікаря. Більше того, схеми лікування різняться по країнах Європи та США. З 2012 р. активно інтегрується в практику європейська ініціатива SHARE (Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe) з метою оптимізації та поширення схем діагностики й лікування дітей та молодих людей з ревматичними захворюваннями, у тому числі з ЮССД [1].

Відповідно до рекомендацій з оцінки ЮССД, основним принципом ведення дитини є госпіталізація для спостереження мультидисциплінарною командою в ревматологічному центрі, що і зроблено в наведеному випадку [2]. Капіляроскопія нігтьових лож також є обов'язковим дослідженням для діагностики захворювання, що регулярно проводилося в пацієнтки.

Також для клінічної оцінки шкіри пацієнтів з ЮССД слід використовувати стандартизований інструмент, наприклад модифіковану шкалу оцінки Роднана (modified Rodnan skin score, MRSS), що базується на 17 пунктах оцінки, легку у виконанні, надійну та чутливу щодо визначення товщини шкірних покривів [3]. Визначення товщини шкіри застосовується як сурогатний метод встановлення тяжкості та прогнозування прогресування хвороб із залученням внутрішніх органів, підвищенням частоти смертності.

Однак у вітчизняній практиці педіатричної ревматології використання цього інструмента на первинному рівні надання медичної допомоги обмежене. На сьогодні в Україні не існує затверджених рекомендацій та валідних шкал з оцінки стану шкіри в дітей з ЮССД.

До стандарту оцінки залучення внутрішніх органів при ЮССД належать дослідження функції легень із визначенням здатності до дифузії вуглекислого газу і комп'ютерної томо-

графії з високим розрішенням для визначення наявності та тяжкості інтерстиціального ураження легеневої тканини.

Оцінку характеру змін у легенях, ЕхоКТ, функції нирок та даних модифікованої шкали Роднана, відповідно до міжнародних рекомендацій, слід проводити кожні 6 місяців. В Україні рішення з приводу обсягу та частоти обстежень пацієнта зі склеродермією є вибором та відповідальністю лікуючого лікаря.

Основним напрямом лікування ЮССД є призначення системних глюкокортикостероїдів у комбінації з хворобомодифікуючими антиревматичними препаратами, особливо у фазі активного запалення. Експертний комітет (PRES)/ACR/EULAR рекомендує застосовувати системні імуномодулюючі препарати (метотрексат) одразу після встановлення діагнозу ЮССД [8]. За умови недостатньої ефективності метотрексату можна призначити імуномодулюючу терапію.

У веденні пацієнтки дотримано такі міжнародні рекомендації: дитина отримує курс індивідуально розробленої терапії, спрямованої на призупинення прогресування аутоімунного процесу, стабілізацію стану пацієнтки та зменшення проявів ускладнення хвороби. Курс лікування тривалий, продовжується до сьогодні з урахуванням стану дитини, її віку та маси тіла.

При кардіальних і легневих ускладненнях можна призначити циклофосфамід. У наведеному клінічному випадку циклофосфамід не застосовували у зв'язку з відсутністю досвіду введення препарату дитині такого раннього віку. На сьогодні стан серцево-судинної та дихальної системи дівчинки не потребує введення до схеми лікування циклофосфаміду.

Також до комплексу лікування в разі втягнення до патологічного процесу судин (ішемія пальців із виразкуванням) можна ввести іллопрост [8]. Це — препарат групи простагландинів, який застосовують у схемі лікування системного склерозу в дорослих при тяжкому перебігу синдрому Рейно. У наведеному клінічному випадку препарат не призначали через вікові обмеження. У подальшому розглядають можливість призначення препаратів цієї групи.

Доведено, що застосування простаноїдів у терапії легеневої гіпертензії та босентану при рефрактерних до блокаторів кальцієвих каналів виразкуваннях пальців поліпшує перебіг і ЮССД. Ведення наведеного клінічного випадку не по-

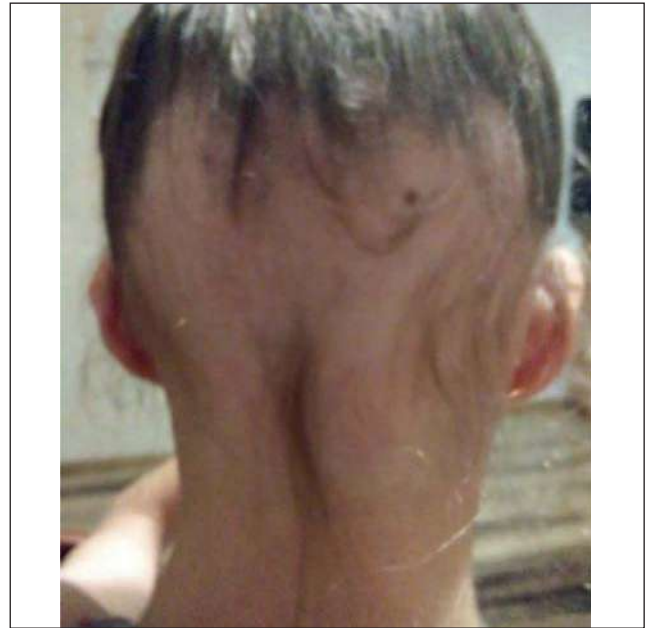
требувало призначення цих препаратів у зв'язку з відсутністю вираженої легеневої гіпертензії.

Рефрактерний прогресуючий перебіг ювенільної склеродермії потребує введення до комплексу терапії імунобіологічних препаратів — тоцилізумабу або ритуксимабу [12]. Під час розроблення схеми лікування вищезазначеної пацієнтки імунобіологічні препарати не вводили з декількох причин: дитячий вік до 2 років є протипоказанням до призначення препаратів; на момент початку терапії генноінженерні біологічні препарати не входили до рекомендацій з лікування ЮССД. На сьогодні розглядають можливість і необхідність призначення тоцилізумабу.

Слід зазначити, що обов'язковими складовими міждисциплінарного обстеження дитини з ЮССД є оцінювання стану суглобів, у тому числі скронево-мандибулярного, консультування ортодонтом і щелепно-лицеве оцінювання [8]. Важливим є офтальмологічне обстеження, що включає скринінг увеїту, особливо при ураженні шкіри обличчя та голови, яке слід проводити як при встановленні діагнозу ЮССД, так і при подальшому медичному супроводі дитини для оцінки ефективності проведеної терапії та необхідності її коригування. У наведеному клінічному випадку відмічалось ураження шкіри голови у вигляді дифузної, а на тлі лікування — вогнищевої алопеції (рис. 4), явища увеїту не спостерігалися.

Регулярний офтальмологічний скринінг проводився лише з 2 років за рішенням лікуючого лікаря. Це ще раз підтверджує необхідність створення вітчизняного протоколу ведення дітей з ЮССД зі вказаним необхідним обсягом скринінгів.

Сучасні методи, що дають змогу визначити активність захворювання та ключові підходи щодо своєчасного коригування ефективності лікування, активно розвиваються та застосовуються в кардіоревматологічній практиці [8]. Наприклад, параінфрачервона термографія є неінвазивною технологією, яка дає змогу визначити інфрачервоне випромінювання та забезпечити зображення розподілу температури по всій поверхні тіла. Параінфрачервона термографія дає змогу виявляти активні ураження з високою чутливістю (92%) і помірною специфічністю (68%). Цей метод дослідження не застосовують у вітчизняній педі-



**Рис. 4.** Ураження шкіри голови у вигляді вогнищевої алопеції в дівчинки з ювенільною системною склеродермією

атричній ревматології, що викликає питання щодо застосування нових технологій на практиці.

### Висновки

Незважаючи на активне вивчення патофізіологічних механізмів розвитку ЮССД, роль різноманітних факторів у розвитку захворювання залишається невідомою, що утруднює створення загальноприйнятих міжнародних рекомендацій стосовно алгоритму діагностики, обсягу лабораторно-інструментальних втручань та моніторингу активності захворювання / ефективності лікування, а також схем терапії залежно від форми патології.

Лікування та діагностика ЮССД значною мірою утруднені у зв'язку з відсутністю патогенетичної терапії ЮССД та наявністю вікових обмежень щодо призначення препаратів. Проведення довічного лікування дітей обумовлює необхідність встановлення тісних довірчих стосунків із батьками дитини.

Для уніфікації процесу медичного супроводу дітей з ЮССД на всіх рівнях надання медичної допомоги необхідно створити єдині рекомендації з урахуванням доступних методів діагностики, лікування, методів реабілітації та соціальної адаптації таких дітей.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

**REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА**

- Culpo R, Vastert SJ, Ravelli A et al. (2014). SHARE — work package 5: evidence based recommendations for diagnosis and treatment of juvenile localized scleroderma and juvenile systemic sclerosis. *Pediatr Rheumatol*. 12: 117. doi: 10.1186/1546-0096-12-S1-P117.
- Foeldvari I, Culpo R, Sperotto F, Anton J et al. (2021). Consensus-based recommendations for the management of juvenile systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 60 (4): 1651–1658. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214697.
- Kaldas M, Khanna PP, Furst DE, investigators of the human recombinant relaxin and oral bovine collagen clinical trials. (2009). Sensitivity to change of the modified Rodnan skin score in diffuse systemic sclerosis-assessment of individual body sites in two large randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford, England)*. 48 (9): 1143–1146. doi: 10.1093/rheumatology/kep202.
- Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L et al. (2009). EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 68 (5): 620–628. doi: 10.1136/ard.2008.096677.
- Li SC. (2018). Scleroderma in children and adolescents: localized scleroderma and systemic sclerosis. *Pediatr Clin North Am*. 65: 757–781. doi: 10.1016/j.pcl.2018.04.002.
- Marushko T, Kurilina T, Taranenko T, Marushko Yu. (2022). Features of the course of and diagnostics of juvenile localized scleroderma: analysis of clinical cases. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 4(124): 28–33. [Марушко ТВ, Куріліна ТВ, Тараненко ТВ, Марушко ЮВ. (2022). Особливості перебігу та діагностики ювенільної локалізованої склеродермії: аналіз клінічних випадків. *Сучасна педіатрія. Україна*. 4(124): 28–33]. doi 10.15574/SP.2022.124.28.
- Omelchenko LI, Mukvich OM, Ismakaeva DL, Belskaya OA, Ludvik TA. (2021). Concentration of 25(OH)D in blood serum and certain aspects of the clinical course of juvenile scleroderma. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 3(87): 44–50. [Омельченко ЛІ, Муквіч ОМ, Ісмакаєва ДЛ, Бельська ОА, Людвік ТА. (2021). Концентрація 25(OH)D у сироватці крові та окремі аспекти клінічного перебігу ювенільної склеродермії. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*. 3(87): 44–50]. doi 10.15574/PP.2021.87.44.
- Petty RE. (2021). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Elsevier. 8: 768.
- Stevens AM, Torok KS, Li SC, Taber SF, Lu TT, Zulian F. (2019). Immunopathogenesis of Juvenile Systemic Sclerosis. *Frontiers in immunology*. 10: 1352. doi: 10.3389/fimmu.2019.01352.
- Stevens BE, Torok KS, Li SC, Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry Investigators. (2018). Clinical Characteristics and Factors Associated With Disability and Impaired Quality of Life in Children With Juvenile Systemic Sclerosis: Results From the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Legacy Registry. *Arthritis care & research*. 70 (12): 1806–1813. doi: 10.1002/acr.23547.
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. (2013). 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology / European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 72 (11): 1747–1755. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.
- Volkman ER, Varga J. (2019). Emerging targets of disease-modifying therapy for systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 15: 208–224. doi: 10.1038/s41584-019-0184-z.

**Відомості про авторів:**

**Тараненко Тамара Вікторівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30. <https://orcid.org/0000-0003-2277-1546>.

**Козачук Валентина Григорівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30. <https://orcid.org/0000-0003-1981-7347>.

**Онуфреїв Олена Євгенівна** — аспірант, кафедра педіатрії-2 НУОЗ України ім. П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30. <https://orcid.org/0000-0001-5240-3440>.

Стаття надійшла до редакції 13.06.2022 р., прийнята до друку 19.09.2022 р.



УДК 616.98.511-02:578.834.1]-053.2

**С.О. Никитюк<sup>1</sup>, І.М. Цимбалюк<sup>2</sup>, М.В. Долинна<sup>2</sup>,  
Н.Я. Боднарчук-Сохацька<sup>2</sup>, Ю.П. Полигач**

## **Синдром втомлюваності після перенесеної вірусної хвороби. Постковідна екзантема інфікована. Іхтіоз шкіри ніг. (Клінічний випадок)**

<sup>1</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна

<sup>2</sup>КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 5(125): 135-140. doi 10.15574/SP.2022.125.135

**For citation:** Nykytyuk SO, Tsimbalyuk IM, Bodnarchuk-Sokhatska NYa, Polyhach YuP, Dolylna MV. (2022). Fatigue syndrome after a viral illness. Post COVID-19 exanthema infection. Ichthyosis of the skin of the feet. (Clinical case). Modern Pediatrics. Ukraine. 5(125): 135-140. doi 10.15574/SP.2022.125.135.

Пандемія COVID-19 поставила багато викликів перед медичною спільнотою, низка з яких залишиться і в найближчому майбутньому. Аналіз клінічних випадків допомагає визначати проблеми, планувати майбутні дослідження, що може змінити розуміння наслідків хвороби.

У міру віддалення від першого року цієї пандемії з'являється краще розуміння патофізіології вірусу та різноманітних результатів візуалізації COVID-19 в уражених органах, що має вирішальне значення для покращення лікування цієї складної хвороби та поліпшення здоров'я.

Описано клінічний випадок екзантеми в пацієнта 11-річного віку після перенесеного COVID-19.

Застосовано клінічні та імунологічні методи дослідження.

Стан дитини був середньої тяжкості, обумовлений шкірним і астено-вегетативним синдромами. Дитині встановлено діагноз COVID-19; синдром втомлюваності після перенесеної вірусної хвороби; постковідну екзантему інфіковану; іхтіоз шкіри ніг.

Особливість наведеного випадку полягає у виникненні екзантеми на шкірі в дитини після перенесеного COVID-19. У таких випадках слід підвищувати обізнаність лікарів-педіатрів для підвищення рівня знань про правильний діагностичний алгоритм.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** дитина, COVID-19, екзантема, діагностичний алгоритм, покази до лікування.

### **Fatigue syndrome after a viral illness. Post COVID-19 exanthema infection. Ichthyosis of the skin of the feet. (Clinical case)**

**S.O. Nykytyuk<sup>1</sup>, I.M. Tsimbalyuk<sup>2</sup>, N.Ya. Bodnarchuk-Sokhatska<sup>2</sup>, Yu.P. Polyhach<sup>2</sup>, M.V. Dolylna<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup>Ternopil Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine

The COVID-19 pandemic has posed many challenges to the medical community, a number of which will remain in the near future. Analysis of clinical cases helps to identify problems, to plan future research, which can change the understanding of the consequences of the disease.

As the first year of the pandemic progresses, there is a better understanding of the pathophysiology of the virus and the varied results of imaging COVID-19 in affected organs, which is crucial for improving the treatment of this complex disease and improving health outcomes.

It is described a clinical case of exanthema in an 11-year-old patient after COVID-19.

Clinical and immunological methods of investigation are used.

The child's condition was of the moderate severity, caused by skin and asthenovegetative syndromes. The child was diagnosed with COVID-19; fatigue syndrome after a viral illness; post COVID-19 exanthema infection crustal ichthyosis of the legs.

A particular feature of this case is the occurrence of exanthema on the skin of the child after COVID-19. In these cases, the awareness of pediatricians should be raised to increase the level of knowledge of the correct diagnostic algorithm.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** child, COVID-19, exanthema, diagnostic algorithm, indications for treatment.

**П**андемія коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19), спричинена новим тяжким гострим респіраторним синдромом (коронавірус SARS-CoV-2), уразила майже всі країни світу, що призвело до серйозної захворюваності, смертності та економічної скрути, а також змінила ландшафт охорони здоров'я назавжди. Пов'язаних із COVID-19 «висипань» настільки багато, що їх зазвичай дуже складно ідентифікувати [1]. Ряд авторів нещодавно повідомили про шкірні прояви у 18 італійських пацієнтів з інфекцією коро-

навірусу (SARS-CoV-2) або коронавірусною хворобою 2019 (COVID-19), описуючи «еритематозне висипання», «значно поширену кропив'янку» і везикули, як «вітряну віспу» [2]. Також висипання описувалося, як петехіальні та пурпурні зміни, транзиторне ретикулярне ліведо та акроішемічні ураження. Оскільки побічні реакції на ліки є частими причинами появи екзантем, невідомо, чи ці прояви безпосередньо пов'язані з COVID-19. Важливою підказкою для встановлення причинного зв'язку екзантеми з COVID-19 є наявність екзантеми

(уражень ротової порожнини). За даними авторів, це ускладнюються тим, що в багатьох пацієнтів із підозрою або підтвердженим COVID-19 не оглядають ротову порожнину.

### Клінічний випадок

Наведено клінічний випадок екзантеми в пацієнта 11-річного віку після перенесеного COVID-19. Скарги на момент госпіталізації — втома, сонливість, лабільність психіки, висипання на шкірі обличчя, шиї, тулуба, кінцівок.

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

**Анамнез хвороби.** Хлопчик 2 місяці тому переніс SARS-CoV-2. За 2 тижні після перенесеного захворювання відмічалися одностороннє підвищення температури тіла до фебрильних цифр, блювання, в'ялість, відмова від вживання їжі та пиття, порушення сну. Отримувалася рясне, дрібне пиття. Через добу з'явилося висипання червоного кольору, деяке з них згодом трансформувалося в інфільтрат зі стержнем, з подальшим відторгненням вмісту з утворенням кірочки, а потім пігментації. Свербежу та больових відчуттів не було. За порадою лікаря, мама не проводила щоденний туалет шкіри, тому в дитини з'явилися вторинні елементи інфікування шкіри. У динаміці кожного дня впродовж останніх двох місяців з'являлися нові елементи та утримувалися виражені втома, сонливість, лабільність психіки, порушення сну. У зв'язку з цими проявами дитину госпіталізували для обстеження і лікування.

**Анамнез життя.** Від I вагітності, I пологів. У періоді новонародженості не хворів. Дитина хворіла на іхтіоз.

**Алергічний анамнез,** зі слів мами хлопчика, не обтяжений.

**Епідеміологічний анамнез.** Протягом 21 дня контакту з інфекційними хворими не був.

**Профілактичні щеплення** — відповідно до віку.

**Об'єктивний статус.** Загальний стан дитини середньої тяжкості за рахунок синдромів: слабкості й шкірного. Свідомість ясна. Видимі слизові чисті, блідо-рожеві. На шкірі всього тіла, крім волосистої частини голови, долонь і стоп, — плямисто-папульозне негеморагічне висипання у вигляді плям і папул червоного, деякі з них застійно-червоного кольору, різного розміру — від 2–3 мм до 0,5 см, переважно округлої форми. Деякі елементи оточені дрібними лусочками. Незначна кількість елементів — у вигляді гіперпігментованих плям. Суб'єктивний прояв у вигляді свербежу не спостерігається. Шкірні покриви сухі. На шкірі стоп і рук сухість, невелика шорсткість (рис. 1–4). Підшкірно-жирова основа розвинена задовільно. Набряки відсутні. Видимі слизові оболонки блідо-рожеві, чисті. Дихання носом вільне. Зів рожевий, чистий. Мигдалики не збільшені. Язик вологий, чистий. Щитоподібна залоза не збільшена. Лімфовузли не збільшені. Перкуторно: межі відносної серцевої тупості не розширені. Аускультативно: діяльність серця аритмічна, тахікардія, тони звучні. Частота серцевих скорочень —

Таблиця 1

Показники загального аналізу крові пацієнта

Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	Hb, г/л	Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л	ШОЕ, мм/год	Нейтрофіли (%)		Лімфоцити (%)	Моноцити (%)
					паличко- ядерні	сегменто- ядерні		
4,16	124	4,8	160	5	10	43	42	5

Примітка: зсув лейкоцитарної формули ліворуч до паличкоядерних нейтрофілів.

Таблиця 2

Результати біохімічного аналізу крові пацієнта

Показник	Результат	Референтні норми
Глюкоза, ммоль/л	4,88	3,33–5,89
Загальний білок, г/л	77,4	60–80
Загальний білірубін, мкмоль/л	12,4	17
Холестерин, ммоль/л	3,28	Less 5,2
Аланінамінотрансфераза, МО/л	10,3	37,0
Аспартатамінотрансфераза, МО/л	29,0	50,0
Креатинін, мк/л	40,6	73,32
Сечовина, ммоль/л	4,4	1,79–6,43
Амілаза, Од/л	29,4	28–100
Калій, ммоль/л	3,75	5,1
Натрій, ммоль/л	132	135–145
С-реактивний білок, мг/л	0,44	Менше 5
Креатинфосфокіназа, Од/л	65,2	39,0–308
Лактатдегідрогеназа, Од/л	193,4	120–300



Рис. 1. Зміни на шкірі рук



Рис. 2. Зміни на шкірі живота



Рис. 3. Зміни на шкірі нижніх кінцівок



Рис. 4. Шкіра долонь у дитини (сухість долонь)

90/хв. Перкуторно — над легеньми ясний легеневий звук. Аускультативно — жорстке дихання. Частота дихання — 25/хв. Живіт при поверхневій пальпації м'який, не болючий. Печінка +1,0 см, не болюча, край гладкий, поверхня еластична. Селезінка не пальпується. Нирки не пальпуються. Сечовипускання вільне, регулярне, не болюче. Діурез достатній. Випорожнення — до 2 разів на добу.

Проведено такі обстеження (табл. 1–6):

1. Загальний та біохімічний аналіз крові.
2. HBsAg — негативний.
3. Анти-HCV — результат негативний.
4. ІФА на СНІД — результат негативний.
5. Тироксин вільний — 0,71 нг/дл (норма — 0,8–2,0 нг/дл).
6. Тиреотропний гормон — 2,85 мкМО/мл (норма — 0,27–4,20 мкМО/мл).
7. Бактеріологічний посів крові — росту мікроорганізмів немає.

8. Бакпосів із носа та зіву — виявлено *S. aureus*  $10^5$  КУО/мл, *Str. viridans*  $10^4$  КУО/мл.

9. Копрограма — кал оформлений, коричневий, мила небагато, слиз — помірна кількість, епітелій — 0–1 у полі зору, Le — 0–1 у полі зору, еритроцити — поодинокі в полі зору, гриби — невелика кількість, яйця глистів — не виявлено.

10. Зішкріб на ентеробіоз — не виявлено.

11. Антитіла IgG до SARS-CoV-2 — результат позитивний.

*Диференційний діагноз:* із синдромом Джанотті–Крості. Критерієм вилучення є відсутність папуло-везикулярного висипання, гепатиту В, лімфаденопатії. Коросту виключили через відсутність парних елементів, свербезу шкіри, типової локалізації та характеру висипання. Інфекційний мононуклеоз — не виявлені антитіла IgM та IgG до капсидного антигена вірусу Епштейн–Барра.

Таблиця 3

**Імунологічні обстеження на паразитарні інфекції (імуоферментний метод)**

Показник	Індекс позитивності	Референтні норми
<i>Ascaris lumbricoides</i> , IgG	0,60	Менше 0,9 — негативний Більше 1,2 — позитивний
<i>Gardia lamblia</i> , Ig A/M/G	0,14	Менше 0,9 — негативний Більше 1,2 — позитивний
<i>Toxocara canis</i> , IgG	0,14	Менше 0,9 — негативний Більше 1,2 — позитивний

Таблиця 4

**Обстеження на TORCH-інфекції методом імуоферментного аналізу**

Показник	Результат	Одиниці виміру	Референтні норми
IgE	589,7	Од/мл	Менше 90,0
Герпес. <i>Varicella Zoster</i> , антитіла до типу 3 IgG, матеріал — сироватка	1,6	Од/мл	Менше 9,0 — негативний Більше 11,0 — позитивний
Герпес. <i>Varicella Zoster</i> , антитіла до типу 3 IgM, матеріал — сироватка	2,4	AI (індекс антитіл)	Менше 9,0 — негативний Більше 11,0 — позитивний
Антитіла IgG до капсидного антигена вірусу Епштейн-Барра (EBV-VCA IgG)	1,93	AI (індекс антитіл)	Менше 9,0 — негативний Більше 11,0 - виявлені антитіла IgG до капсидного антигену вірусу Епштейн-Барра
Антитіла IgM до капсидного антигена вірусу Епштейн-Барра (EBV-VCA IgM)	0,133	AI (індекс антитіл)	Менше 9,0 — негативний Більше 1,1 — виявлені антитіла IgM до капсидного антигена вірусу Епштейн-Барра

Таблиця 5

**Імунологічні обстеження**

Антитіла	Концентрація	Референтні норми
IgG	12,34	7,00–16,00
IgA, МО/мл	1,89 г/л	0,70–4,00
IgM, МО/мл	1,61 г/л	0,40–2,30
IgE, МО/мл	2,6	>280

Таблиця 6

**Імуоферментне виявлення антитіл IgM+IgA та IgG до антигена коронавірусу SARS-CoV-2**

Показник	Індекс антитіл	Референтні норми
Антитіла IgM+IgA, SARS-CoV-2, г/л	—	1-3 роки: менше 6,0
IgG, SARS-CoV-2, г/л	28,59	Менше 4,0 — негативний Більше 6,0 — позитивний

**Клінічний діагноз:** Синдром втомлюваності після перенесеної вірусної хвороби. Постковідна екзантема, інфікована. Іхтіоз шкіри, ксеродермія.

Проведено лікування. Дієта, аналогічна дієті № 5, режим — щадний. Купання дитини — 2 рази на добу тривалістю до 5 хв. Після купання — зовнішньо на шкіру «Ліпікар Бауме AP+M». Застосовано обробку висипань розчином бетадину 2–3 рази на добу, антибактеріальна терапія — амікацин. Дитину виписано з поліпшенням під нагляд педіатра.

**Дискусія**

Проаналізовано клінічний випадок, коли в дитини після перенесеного COVID-19 за 2 тижні з'явилися одноденне підвищення температури тіла до фебрильних цифр, блювання, слаб-

кість, відмова від їжі та пиття, порушення сну. Через добу після цих проявів мама відмітила висипання червоного кольору по всьому тілу і кінцівках, крім кистей, стоп і волосистої частини голови. Деякі з них згодом трансформувалися в інфільтрати, з наступним відторгненням вмісту з утворенням кірочки, а потім — пігментації. На момент госпіталізації відмічалось висипання на шкірі всього тіла, крім волосистої частини голови, долонь і стоп, плямисто-папульозне негеморагічне висипання червоного, іноді — застійно-червоного кольору, різного розміру — від 2–3 мм до 0,5 см, переважно округлої форми. Деякі елементи були оточені дрібними лусочками. Незначна кількість елементів у вигляді гіперпігментованих плям. Суб'єктивних проявів у вигляді свербіжів і болючості не від-

мічалось. Шкіра тіла і особливо шкіра стоп та рук була сухою. Спостерігалася невелика шорсткість кистей рук і стоп.

Беручи до уваги наявність анамнезу хвороби, який свідчив про появу висипання після перенесеного COVID-19 у вигляді плям і папул, із наступним інфікуванням шкіри у вигляді утворення інфільтративних ущільнень із подальшим відторгненням вмісту, відсутність даних бактеріологічного посіву вмісту, що відторгався, інтактність слизових оболонок, висівання стафілокока зі слизової ротогорла, наявність у загальному аналізі крові зсуву лейкоцитарної формули ліворуч до паличкоядерних нейтрофілів, відсутність лабораторних підтверджень захворювань на віруси *Varicella Zoster*, Епштейн—Барра, паразитарні хвороби, такі як аскаридоз і токсокароз, проведення диференційного діагнозу і виключення таких захворювань, як короста і синдром Джанотті—Крості, дало змогу зробити висновок на користь бактерійного походження синдрому екзантеми. Проведення системного і місцевого антибактерійного лікування дало позитивний ефект, що підтвердило правильність цього висновку.

За даними літератури, в основі утворення екзантем при різних інфекційних захворюваннях лежать такі механізми: пряме інфікування клітин епідермісу або дерми, імуносупресивні механізми — унаслідок активації імунної системи проти збудника, вироблення антитіл і утворення імунних комплексів, що акумулюються в судинах мікроциркуляторного русла [6], зокрема в шкірі. Це викликає розширення судин і місцеву запальну реакцію. Аналогічні механізми є типовими для вірусних інфекцій, бактерій. Найбільшу питому вагу серед інфекційних причин плямистої або плямисто-папульозної еритеми в дітей становлять віруси: аденовіруси, вірус Епштейн—Барра, віруси герпесу 6 і 7-го типу, цитомегаловіруси, кір. Також такі висипання можуть викликатися грибами, найпростішими, гельмінтами. Проте систематичних даних про дитячий COVID-19 не вистачає [3]. Не встановлені закономірності появи тих чи інших симптомів при COVID-19-інфекції, тривалого її перебігу [5]. Серед перебігу найчастіше відмічають легкий перебіг хвороби (91,1%). Тяжкий і безсимптомний перебіг спостерігаються майже з однаковою частотою (2,2% і 3,3% відповідно), середньої тяжкості — лише в 6,7% [5]. Відмічають, що за 1–7 місяців після початку інфекції майже в 60% переохворілих дітей

з'являються різні функціональні порушення у вигляді втомлюваності та задишки. З кожним днем зростає кількість повідомлень про різні можливі варіанти уражень при цій інфекції в дитячому віці. Діагностика шкірних проявів у пацієнтів із COVID-19 залишається проблематичною, оскільки невідомо, чи пов'язані ураження шкіри з вірусом. Особливо це стосується дітей, які страждають від таких проявів, як кропив'янка або плямисто-папульозне висипання. Однак слід урахувувати, що висипання при інфекціях SARS-CoV-2 зазвичай з'являються одночасно із системними симптомами, тоді як побічні реакції на ліки виникають після декількох годин або днів після початку лікування.

Шкірні прояви, нещодавно описані в пацієнтів із новою коронавірусною інфекцією, подібні до ураження шкіри, що виникає при поширених вірусних інфекціях. Також відзначають, що в інфікованих COVID-19 людей спостерігаються плямисто-папульозне висипання, кропив'янка, мономорфні дисеміновані везикулярні ураження, акральні везикулярно-пустульозні ураження, ліведо або некроз [6].

У незначній кількості пацієнтів із COVID-19 зі шкірним висипанням дослідники спостерігали петехіальні ураження ротової порожнини, що підтверджує все більше доказів того, що вірус викликає не тільки дерматологічні прояви [3]. Автори дослідження та інші експерти припускають, що масштабні дослідження мають вивчити та підтвердити цю асоціацію. Хуан Хіменес—Кауе, доктор медичних наук, дерматолог із лікарні Університетського університету Рамона-і-Кахала, Мадрид, узагальнили власні висновки в дослідницькому листі в «*JAMA Dermatology*» про те, що COVID-19 викликає енантему на додаток до екзантеми [3]. Вони обстежили ротову порожнину 21 пацієнта з COVID-19 та висипанням на шкірі та класифікували енантеми на чотири категорії: петехіальні, макулярні, макулярні з петехіями або еритематозо-везикулярні [5].

Також у пацієнтів з SARS-CoV-2 описані ураження шкіри, подібні до Kawasaki—синдрому, які включають еритематозне висипання, кон'юнктивіт і глосит із високою температурою, болем у животі [4].

Дослідники Graeme M. Lipper (2020) виявили, що під час COVID-19 найбільш рано з'являється везикулярне висипання. У 15% пацієнтів воно виникає до появи будь-яких інших симптомів. Розвивається на тулубі та кінцівках, найчастіше зу-

стрічається в дорослих середнього віку і зазвичай триває протягом близько 10 діб [4]. Коли у хворих на коронавірус з'являється синдром екзантеми — одна з багатьох загадок. Для деяких людей це перший або навіть єдиний симптом, який вони помічають. Інші бачать проблему одночасно або навіть за кілька тижнів після більш поширених і серйозних симптомів COVID-19 [6].

За даними науковців, при деяких вірусних інфекціях і синдромі екзантеми обличчя слизові оболонки порожнини рота, долоні та підощви не уражуються [1].

Пропонується діагностичний алгоритм синдрому екзантеми при вірусній інфекції COVID-19 [7,8]:

— про інфекційну екзантему свідчать гострий початок, одночасна її поява з інтоксикаційним синдромом та ознаками, характерними для COVID-19, — наявність взаємозв'язку із застосуванням медикаментозних засобів, схильність до алергії;

— слід враховувати епідеміологічне оточення з уточненням можливих контактів, звертати увагу на наявність щеплень;

— необхідно визначати морфологію висипання з обов'язковим зазначенням локалізації висипання, розмірів, кольору, схильності до злиття;

— потрібно враховувати дані показників крові, виділення збудника при мікробіологічно-

му дослідженні або виявлення антитіл до різних збудників у динаміці, за необхідності — враховувати дані дерматоскопії [8].

## Висновки

З урахуванням вищенаведеного випадку слід зазначити, що сьогодні вкрай важливо формувати настороженість у педіатрів до можливого розвитку стійкої інфекційної екзантеми шкіри та підвищувати рівень знань про правильний діагностичний алгоритм, зокрема: про інфекційну екзантему свідчать гострий початок, одночасна її поява з інтоксикаційним синдромом та ознаками, характерними для COVID-19, — наявність взаємозв'язку із застосуванням медикаментозних засобів, схильність до алергії; слід враховувати епідеміологічне оточення з уточненням можливих контактів, звертати увагу на наявність щеплень; необхідно визначати морфологію висипання з обов'язковим зазначенням локалізації висипання, розмірів, кольору, схильності до злиття; потрібно враховувати дані показників крові, виділення збудника при мікробіологічному дослідженні або виявлення антитіл до різних збудників у динаміці, за необхідності — враховувати дані дерматоскопії

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Anfiova MR. (2015). Dyferentsiina diahnozyka ta likuvannia virusnykh ekzantem. Klinichna imunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia. Spetsvyпуск. No 1: 38–43. [Анфілова МР. (2015). Диференційна діагностика та лікування вірусних екзантем. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спецвипуск. 1: 38–43].
2. Huxol H, Yaddanapudi K, Bushau–Sprinkle A, Palmer K, Bickel S, Morton R, Harris C. (2022). COVID-19 Disease in Children with Medical Complexity in a Pediatric Long-Term Care Facility: A Case Series. The Pediatric Infectious Disease Journal. 5: 23. doi: 10.1097/INF.0000000000003587.
3. Jimenez–Cauhe J, Ortega–Quijano D, de Perosanz–Lobo D, Burgos–Blasco P, Vañó–Galván S, Fernandez–Nieto D. (2020). Enanthem in Patients With COVID-19 and Skin Rash. JAMA Dermatol. 156 (10): 1134–1136. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.2550.
4. Lipper GM. (2020, May). 'COVID Toes', 'Kawasaki' Rash: 5 Cutaneous Signs in COVID-19. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/930180>.
5. Lubell J. (2020, Jul). Is the Presence of Enanthem a Clue for COVID-19. Medscape. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/934561>.
6. Martinez–Lopez A et al. (2020). J Am Acad Dermatol. doi: 10.1016/j.jaad.2020.08.006.
7. Ortemenka YeP, Andriyчук TR, Solonar YaL, Sichkar IB et al. (2019). Diagnostic information of clinical markers in the verification of acute infectious-inflammatory processes of the lower respiratory tract in children. Modern pediatrics. Ukraine. 4(100): 18–23. [Ортеменка ЄП, Андрійчук ТР, Солоняр ЯЛ, Січкач ІБ та ін. (2019). Діагностична інформативність клінічних маркерів у верифікації гострих інфекційно-запальних процесів нижніх дихальних шляхів у дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 4(100): 18–23. doi 10.15574/SP.2019.100.18].
8. Zimmermann P, Curtis N. (2021). Why is COVID-19 less severe in children. A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. Arch Dis Child. 106: 429–439.

### Відомості про авторів:

**Никитюк Світлана Олександрівна** — лікар-інфекціоніст, к.мед.н., доц. каф. педіатрії дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Воли, 1. <https://orcid.org/0000-0003-3146-9664>.

**Цимбалюк Ірина Миколаївна** — лікар онкогематологічного відділення КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР. Адреса: м. Тернопіль, вул. Сахарова, 2.

**Долинна Марія Володимирівна** — лікар онкогематологічного відділення КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР. Адреса: м. Тернопіль, вул. Сахарова, 2.

**Боднарчук-Сохацька Наталя Ярославівна** — зав. онкогематологічного відділення КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР. Адреса: м. Тернопіль, вул. Сахарова, 2.

**Полигач Юлія Петрівна** — лікар онкогематологічного відділення КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР. Адреса: м. Тернопіль, вул. Сахарова, 2.

Стаття надійшла до редакції 03.06.2022 р., прийнята до друку 17.09.2022 р.

## Європейська консультативна рада з питань дитячої неврології

### Звіт № 13:

# Оцінювання підготовки з дитячої неврології в Україні 2021 рік

Автори **Coriene Catsman-Berrevoets and Dana Craiu**

Голова: **Coriene Catsman-Berrevoets**

Делегати Комітету національних представників: **Maja Steinlin, Nina Barisic**

Делегати ради EPNS та комітету з освіти та навчання: **Coriene Catsman-Berrevoets, Banu Anlar, Sameer Zuberi, Dana Craiu**

Президент **EPNS Sameer Zuberi**

Секретар **EPNS Robb Forsyth**

### Резюме рекомендацій

Порада 1: Медичні університети повинні тісно співпрацювати з університетськими чи іншими великими лікарнями. Це знизить витрати на базову медичну підготовку, зменшить вартість підготовки надмірної кількості лікарів і допоможе виховати ліцензованих молодих лікарів із кращим клінічним та професійним досвідом.

Порада 2: Навчайте студентів-медиків високому рівню англійської мови — всесвітньої наукової мови. Це дасть їм змогу читати світову літературу, брати участь у дискусіях із колегами за кордоном, стежити за тренінгами в режимі онлайн та належним чином отримувати інформацію на міжнародних конгресах.

Порада 3: Сформууйте підготовку дитячого невролога відповідно до європейської програми та продовжте період навчання до 5 років, включаючи базову підготовку не менше 2 років із педіатрії чи дорослої неврології та включаючи всі відповідні модулі в подальші 3 роки.

Порада 4: Починайте навчання після отримання базових практичних медичних знань та базової медичної сертифікації.

Порада 5: Під час навчання в якості дитячого невролога стажисти повинні мати змогу функціонувати як резиденти, які є повністю ліцензованими лікарями, під наглядом старших дитячих неврологів.

Порада 6: Вищі відповідні структури Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України повинні забезпечити наявність медикаментів, необхідних для лікування поширених неврологічних захворювань дитячого віку.

Порада 7: Українські дитячі неврологи добре ознайомлені з повсякденними проблемами дітей з неврологічними захворюваннями і мають бути важливим джерелом та рівноправним партнером інформації для всіх дискусій на рівні міністерства/професійних асоціацій та прийняття інших рішень щодо спеціальності та дітей з неврологічними захворюваннями

Порада 8: Для того, щоб ступінь доктора філософії була порівнянною і такою ж значущою, як і в західних країнах, робота на здобуття цього ступеня повинна мати принаймні 3–4 публікації в рецензованих журналах (наприклад, у журналах під егідою EPNS, ICNA, EACD).

Порада 9: Наполегливо заохочується посилення програми співпраці з дослідницькими центрами по всій Європі, куди можна було б відправляти аспірантів для розширення їхнього досвіду та знань. EPNS може підтримати ці зусилля, наприклад, через програми стипендій та запрошених викладачів.

Порада 10: Клінічні та дослідницькі програми стипендій для молодих дитячих неврологів або стажерів, які пропонуються EPNS, також дають змогу отримати знання з дитячої неврології під час перебування у визнаних дитячих неврологічних центрах високого рівня в Західній Європі.

Порада 11: Асоціація дитячих неврологів України могла б сприяти створенню привабливої післядипломної програми співпраці з університетами. Необхідно розробити належну винагороду, щоб мотивувати ліцензованих (старших) колег активізувати знання англійської наукової мови для заохочення їх участі в міжнародних курсах та конгресах. З іншого боку, можливим є переклад українською мовою онлайн-курсів із дитячої неврології у співпраці та за допомогою електронної платформи Української академії дитячої інвалідності.

Порада 12: Якість нейрофізіологічних досліджень та їхню оцінку можна поліпшити, зосередивши цей тип досліджень в одному відділенні або центрі під опікою спеціалізованих дитячих неврологів/нейрофізіологів.

Порада 13: Українським регуляторним органам пропонується прийняти рішення про те, що деякі навчальні програми EPNS також мають бути обов'язковими для всіх викладачів дитячої неврології та завідувачів дитячих неврологічних відділень міських та обласних лікарень.

Порада 14: Надзвичайно важливо поширювати теоретичні та практичні рекомендації щодо мультидисциплінарного підходу серед дитячих неврологів, фахівців реабілітаційного профілю в Україні.

Порада 15: Разом із підвищенням рівня підготовки з дитячої неврології до європейського стандарту необхідно розробити програми для підготовки парамедичних працівників, таких як фізіотерапевти, логопеди/терапевти, сенсорні терапевти.

Порада 16: Необґрунтовані доказово терапевтичні програми у сфері комплементарної та альтернативної медицини не входять до звичайних медичних терапевтичних програм і не підлягають введенню до національних протоколів.

## Вступ

Дитяча неврологія прийнята на європейському рівні як субспеціальність педіатрії, а також неврології у 2002 р. Європейський навчальний план та навчальна програма з дитячої неврології розроблені та прийняті Європейським товариством дитячої неврології (EPNS) та Комітетом національних представників із дитячої неврології (CNA), а також відповідними філіями Союзу європейських медичних спеціалістів (UEMS). Остання редакція програми прийнята у 2019 р.

Європейська тренінгова консультативна рада (ТАВ) з дитячої неврології діє як спільні зусилля EPNS та CNA як засіб реалізації програми в підготовці спеціалістів із дитячої неврології в європейських країнах. Кінцева мета полягає в тому, щоб стажисти кожної європейської країни отримали підготовку такої якості, яка б відповідала європейській програмі навчання EPNS. Тренінгова консультативна рада пропонує національним дитячим неврологічним товариствам можливість співпраці для оцінки національної системи навчання.

До тренінгової консультативної ради входять чотири делегати від CNA, чотири — від Комітету з освіти та навчання EPNS, а також президент і секретар EPNS. Голова CNA очолює раду.

Українські дитячі неврологи через своє представництво в Комітеті національних радників EPNS ініціювали оцінку українського навчання відповідно до цієї мети. Візит відбувся 25–26 жовтня 2021 року в Києві. Після візиту приблизно за рік має бути звіт української групи.

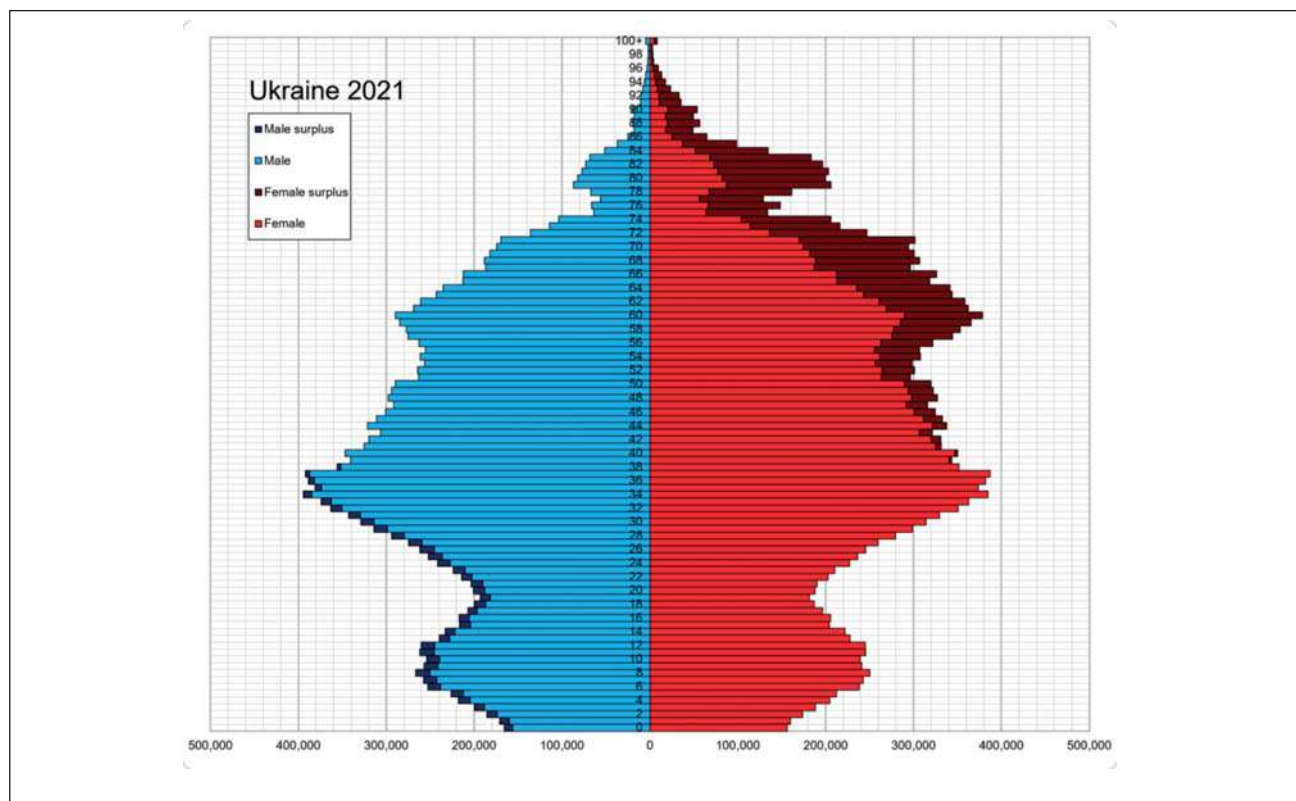


*Демографічні показники та медичне обслуговування*

Республіка Україна — держава в Східній Європі, друга за величиною держава в Європі, межує на сході та північному сході з Росією; на півночі — з Білоруссю; на заході — з Польщею, Словаччиною та Угорщиною; на півдні — з Румунією та Молдовою; має берегову лінію вздовж Азовського та Чорного морів.



Населення становить 43734 млн. Україна є восьмою за чисельністю населення країною в Європі. Столицею і найбільшим містом країни є Київ. Орієнтовна кількість дітей віком до 18 років становить 7834000. В Україні державні лікарні надають безкоштовну допомогу дітям із неврологічними проблемами.



**Популяційна піраміда України (за даними Комітету державної статистики України)**

*Перелік зустрічей та відвідуваних установ, під час яких отримана інформація*

Під час нашого візиту ми були гостями Володимира Мартинюка, завідувача кафедри дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, лікарів Назар Оксани та Нечай Алли.

Лікар Нечай Алла, представник СНА в Україні, надала інформаційні дані перед візитом, а також виступила перекладачем.

Зустрічі:

Понеділок 25 жовтня 2021 року

МОЗ України:

— Орабіна Тетяна Миколаївна, в.о. генерального директора Управління медичних кадрів, освіти і науки.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика:

— професор ТОЛСТАНОВ Олександр, д.мед.н., проректор із навчальної роботи;  
— професор Гульчій Олеся, д.мед.н., проректор із міжнародних зв'язків та навчання іноземних студентів.

Неврологічне відділення Київської міської дитячої клінічної лікарні № 1:

— лікар Нечай Алла, к.мед.н., дитячий невролог;  
— лікар Ніколаєнко Ірина, дитячий невролог;  
— лікар Смульська Наталія, к.мед.н., дитячий невролог.

Викладацький склад кафедри дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації (Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика):

— доцент Свистільник Вікторія;  
— доцент Панасюк Людмила;  
— доцент Невірковець Анатолій.

Вівторок 26 жовтня 2021 року

ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України»:

Володимир Мартинюк, директор центру та головний позаштатний дитячий невролог МОЗ України до 2017 року, експерт МОЗ України з 2020 року.

Також інші співробітники, у тому числі дитячі неврологи, які поєднують роботу дитячого невролога з Войта-терапією, фізіотерапією, роботою з епілепсією, нейрофізіологічними методиками, ортопедичними засобами, рефлексотерапією, акупунктурою. Крім того, ми відвідали медичних спеціалістів із психології, корекційних педагогів і (нейро)радіологів.

Національна спеціалізована дитяча лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ:

— лікар Савченко Олена, завідувач відділення дитячої неврології;  
— Пічкур Наталія, д.мед.н., завідувач Центру орфанних хвороб;  
— Ольхович Наталія, д.мед.н., завідувач лабораторії медичної генетики;  
— Ребенков Станіслав, завідувач радіологічного відділення.

Неврологічне відділення Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України:

— запланований візит довелося скасувати через спалах COVID-19.

### Історія дитячої неврології в Україні

Витоки дитячої неврології в Україні тісно пов'язані з двома основними джерелами — Московською та Харківською школами нейропатології та психоневрології. У 1911 р. у Москві відкрито перший у Європі Інститут дитячої неврології та психології (директор — проф. Россолімо Г.І.), а в 1921 р. організовано Всеукраїнський психоневрологічний інститут (м. Харків). У 1932 р. в Українській академії психоневрології, а пізніше в Інституті неврології, психіатрії та наркології АМН України відкрито кафедру дитячої психоневрології. У 1945 р. на базі нинішнього Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України (м. Київ) організовано відділення дитячих нервових хвороб. Історія науково-педагогічної діяльності за спеціальністю «Дитяча неврологія» в Україні почалася в містах Харкові, Києві та Донецьку.

У перші роки незалежності України неоціненну допомогу у створенні дитячої нейрореабілітаційної служби надали фахівці дитячого центру Мюнхена (директор — проф. Х. фон Фосс). У співпраці МОЗ України та Міністерства праці та соціального права, сім'ї, жінок та охорони здоров'я Федеральної землі Баварія (д-р Крістоф Хельцель) в Україні закладено основи соціальної педіатрії.

З 1993 р. Міністерством юстиції України зареєстровано громадську організацію — Асоціацію дитячих неврологів України, яку в різні роки очолювали С.К. Євтушенко, В.Ю. Мартинюк, В.І. Козявкін, О.П. Перфілов, Т.І. Померанцева, Л.Г. Кирилова.

За роки незалежності України значно поліпшилися професійні зв'язки зі спеціалізованими іноземними організаціями дитячих неврологів. Так, 9–12 вересня 2009 року у Києві відбувся Міжнародний конгрес дитячих неврологів під егідою Всесвітньої асоціації дитячих неврологів (ICNA). У конгресі взяли участь експерти з 44 країн світу.

Регулярно проводяться Міжнародні українсько-баварські симпозиуми «Медико-соціальна реабілітація дітей з обмеженням життєдіяльності». Усього проведено 13 симпозиумів у Києві, Мюнхені, Львові, Одесі, Дніпрі, Харкові, Євпаторії, Кропивницькому. Перший симпозиум відбувся в 1995 р. в Херсоні.

Конгреси з перинатальної неврології проводяться під егідою Європейського товариства дитячих неврологів (EPNS).

Продовжується активна співпраця з Європейською академією дитячої інвалідності (EACD). Лікар Кочмар О.О. є членом правління EACD. Національний представник України — лікар Назар О.В. У 2021 р. в Києві відбулася перша спільна конференція Української академії дитячої інвалідності та Європейської академії дитячої інвалідності, в якій взяли участь 41 експерт з Європи, США та Канади.

### Сучасний стан дитячої неврології в Україні

В Україні спеціальність «Дитяча неврологія», відповідно до наказів МОЗ України (від 11.10.1993 № 214 і від 28.10.2002 № 385), є окремою медичною спеціальністю. Неврологічну допомогу дітям надають близько 700 дитячих неврологів (1 на 8400 дітей) під керівництвом головних спеціалістів ДООЗ обласних (міських) державних адміністрацій. Спеціалізована допомога дітям надається в дитячих неврологічних відділеннях обласних (міських) дитячих лікарень (близько 30 в Україні), дитячих амбулаторіях (близько 1050 закладів у всіх областях України). В Україні реабілітація в дітей вважається частиною дитячої неврології, а не окремою спеціальністю. Центри медико-соціальної реабілітації дітей (близько 100 центрів), дитячий спеціалізований санаторій в Одесі «Хаджибей». Дитячі неврологи в цих центрах можуть поєднувати основну роботу з функцією спеціаліста-реабітолога/фізіотерапевта або з роботою за професіями, які в деяких країнах вважалися б допоміжними, такими як рефлексотерапія, фізіотерапія, ортопедичні засоби, сенсорна терапія. Застосування акупунктури, яка в західних країнах вважається частиною комплементарної

та нетрадиційної медицини, також доступна принаймні в Києві в Українському медичному центрі реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України. В основних реабілітаційних центрах часто проводиться повна діагностична програма, що включає нейрофізіологічні дослідження, такі як електроенцефалографію (ЕЕГ) та електроміографію (ЕМГ), ультразвукову діагностику (УЗД).

#### **Вищі консультативно-діагностичні установи**

— Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» У цій лікарні є не лише неврологічне відділення, але й Центр орфанних захворювань, до якого спрямовують дітей із захворюваннями обміну речовин для діагностики та лікування. У цій лікарні також є лабораторія медичної генетики, в якій можна проводити основні метаболічні дослідження, а також первинні генетичні тести. У радіологічному відділенні є магнітно-резонансний томограф, а також за допомогою фахівців відділення інтенсивної терапії для пацієнтів можливе проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) під седацією/анестезією.

— ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

— Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України.

— ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України».

— Провідними реабілітаційними закладами для дітей з хронічною патологією нервової системи є Міжнародна реабілітаційна клініка (м. Трускавець), Одеський центр реабілітації дітей-інвалідів благодійного фонду «Майбутнє», санаторій «Хаджибей», Чернігівський центр медико-соціальної реабілітації дітей з інвалідністю «Відродження».

Неврологічна допомога дітям в Україні здійснюється відповідно до Концепції вдосконалення неврологічної допомоги дітям (1998 р.), Концепції комплексної реабілітації дітей з інвалідністю (2008 р.), Стандартів медико-соціальної реабілітації дітей з органічними захворюваннями нервової системи (2005 р.), Концепції соціальної педіатрії (2011 р.). Метою Концепції соціальної педіатрії є подальше вдосконалення діючої системи реабілітації дітей з інвалідністю з визначенням пріоритетних напрямів, зокрема: профілактика інвалідизуючої патології в дітей; формування єдиного реабілітаційного простору навколо дитини з інвалідністю та її сім'ї; створення відповідно до міжнародних стандартів системи комплексної медико-соціальної реабілітації дітей з інвалідністю, яка забезпечить надання кваліфікованої медичної допомоги, належне включення в освітнє середовище, ранню профорієнтацію та проектування життєвого простору в суспільстві, у тому числі здоров'я.

#### **Шкільна система в Україні\***

Шкільна система поділяється на початкову школу (6 років; віковий рівень 6–12), базову (3 роки; віковий рівень 12–15) і середню (3 роки; віковий рівень 15–18). Учні із сертифікатом про середню шкільну освіту мають доступ до вищої освіти. До вищого навчального закладу, що має державну акредитацію, можуть вступати лише студенти, які склали іспити Зовнішнього незалежного оцінювання за рейтингом отриманих балів. Більшість із цих закладів пропонують такі рівні навчання: програма бакалавра (3–4 роки); магістерська програма (2 роки). Українські випускники вищих медичних закладів зобов'язані пройти інтернатуру тривалістю 1–3 роки.

---

\*Щодо шкільної системи в Україні: <https://ukrlawcouncil.org/en/education-system/>  
Щодо медичної освіти: <https://mcu.org.ua/medicinskie-obrazovanie-v-ukraine/?lang=en>

Базова медична підготовка здійснюється за 6-річним навчальним планом.

Для вступу на навчання з педіатрії чи неврології необхідно закінчити один із медичних університетів України.

### **Навчання дитячій неврології**

Базова медична підготовка складається з 6 років навчання в 14 державних та 5 приватних медичних університетах. Післядипломне навчання дитячої неврології в Україні здійснюють 2 заклади післядипломної підготовки: Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Харківська медична академія післядипломної освіти, також 1 заклад був у Донецьку (тимчасово не працює).

Після закінчення інтернатури на спеціалізацію з дитячої неврології можуть вступити повністю підготовлені педіатри або неврологи.

Щоб стати дитячим неврологом, потрібно 5 місяців навчання. Зазвичай педіатричні або неврологічні відділення, які потребують дитячого невролога, відбирають кандидата, який стане дитячим неврологом, направляють його на післядипломну освіту та забезпечують заробітну плату на період навчання.

2-річне навчання педіатрії та 5-місячне навчання дитячій неврології мають типову структуру.

Вранці слухачі відвідують лекції досвідченого дитячого невролога (усі — доктори філософії), який також має навчальну посаду в університеті та навчає не лише дитячих неврологів, але й навчає дитячій неврології слухачів з інших дисциплін, таких як педіатрія, неонатологія, дитяча психіатрія та анестезіологія, фізична реабілітація, сімейна медицина тощо. У другій половині дня стажисти відвідують лікарню або амбулаторію як консультанти й обговорюють випадки. У цій ситуації одного пацієнта оцінює група з 4–5 стажистів під наглядом одного викладача дитячої неврології. Наприклад, у неврологічному відділенні Київської міської дитячої лікарні № 1 на даний момент навчається 19 слухачів дитячої неврології під керівництвом чотирьох викладачів дитячих неврологів. Стажери дитячої неврології не несуть юридичної відповідальності за стаціонарних або амбулаторних пацієнтів із точки зору обстеження, лікування або подальшого спостереження. Зараз, у часи COVID-19, більшість викладання є віртуальним, і стажистам заборонено приходити до лікарні. Регулярну клінічну роботу в палатах навчального стаціонару проводять старші дитячі неврологи.

Теми дитячої неврології, які не висвітлені під час 5-місячного навчання, доступні у вигляді додаткових тематичних курсів у навчальних відділах вищезгаданих навчальних закладів. Затверджена українська навчальна програма з дитячої неврології існує, але вона не відповідає основним вимогам програми EPNS.

Основними темами підготовки з дитячої неврології є нейроанатомія, інфекційні захворювання, нейровізуалізація, неврологічне обстеження, епілепсія в дітей і новонароджених, головний біль, нейрогенетичні розлади, прогресуючі захворювання нервової системи, інсульт, перинатальне ураження нервової системи, церебральний параліч.

Після закінчення періоду навчання слухачі складають іспит, який складається з трьох частин:

1. 150 (з бази даних 2000) питань із вибором відповідей — комп'ютерний іспит.
2. Аналіз 1 історії хвороби (письмовий іспит).
3. Усний екзамен.

Більшість слухачів успішно складають іспит і стають повністю сертифікованими дитячими неврологами, повертаються до відділення, яке їх направило, і працюють там як спеціалісти дитячі неврологи. Вони можуть самостійно працювати в лікарнях, амбулаторіях. Звісно, завжди є змога обговорити складні клінічні випадки з більш старшими колегами. Проте дедалі більше дитячих неврологів обирають приватну практику.

Наразі МОЗ України, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та представники національного товариства дитячих неврологів обговорюють фундаментальні зміни в навчанні різних медичних спеціалістів. Це означало б, що стажисти певний період працюва-

тимуть як ординатори за обраною ними спеціальністю. Для дитячої неврології це, імовірно, буде 2 роки. Точний зміст навчального плану та часовий шлях поки не відомі.

### **Післядипломна підготовка та наукова діяльність**

За 3 роки після отримання сертифіката спеціаліста дитячого невролога та роботи на посаді дитячі неврологи, як правило, повертаються до закладу післядипломної підготовки на новий короткий курс (1 місяць) та складання іспиту для набуття статусу спеціаліста II категорії після процесу, який називається атестацією. Після 5 років вони також повертаються для подальшого оцінювання, щоб стати спеціалістом I категорії. Через 10 років дитячий невролог може отримати вищу категорію. Для цього тренінгу є вибір тем для підвищення кваліфікації, які доступні не тільки для дитячих неврологів, але й для інших спеціалістів, які можуть надавати допомогу дітям із неврологічними проблемами, наприклад, для дорослих неврологів, педіатрів.

Дитячі неврологи, які працюють в амбулаторних закладах по всій країні, мають залучатися до післядипломної освіти, оскільки вони повинні щороку підтверджувати свій рівень за кредитними балами та проходити освітні курси як одне з джерел отримання кредитних балів. Багато хто з них ще й досі має не дуже сучасний рівень підготовки, навчаючись за радянських часів і не пройшовши міжнародних курсів навчання, наприклад, курсів EPNS. Для навчання використовується переклад 2-го видання підручника Айкарді «Хвороби нервової системи в дитинстві» (1998 р.) російською мовою.

У клінічній медицині отримання ступеня PhD можливе і необхідне для академічної кар'єри. Програма PhD здійснюється під керівництвом українських медичних університетів та Міністерства освіти і науки України. Більша частина підготовки доктора філософії складається з 3-річного теоретичного курсу, який оцінюється іспитом. Старші наукові співробітники пропонують наукові проекти. Аспіранти проводять дослідження під суворим наглядом. Деяким студентам вдається вступити в проект, у якому українські вчені співпрацюють із центрами в США (наприклад, з Університетом Іллінойсу) або в Європі (важливі угоди існують із Каролінським інститутом у Швеції) і отримують гранти через ці канали. Головним проривом є те, що аспіранти тепер знають англійську мову і можуть знайти відповідну літературу. Однак їм все ще дуже складно публікуватися в міжнародній (англомовній) літературі. Є відчуття, що публікаціям з України має сприяти, наприклад, «Європейський журнал дитячої неврології».

### **Проблеми і загрози для навчання та практики дитячої неврології**

Можливості діагностики дитячих неврологічних захворювань обмежені (у деяких регіонах). Усі регіони забезпечені якісними апаратами МРТ та комп'ютерної томографії (КТ). Отримання якісної МРТ можливе, але іноді необхідні транспортні переміщення нерідко з важкохворими пацієнтами. Можливість отримати контрастні МРТ та КТ з використанням седації, що є передумовою гарної якості МРТ, у маленьких, тривожних, важкохворих дітей та дітей з когнітивними порушеннями, яких не можна проінструктувати лежати нерухомо, нерідко є логістичною проблемою.

Останніми роками існує конкуренція з боку приватних дитячих неврологічних центрів, за послуги яких батьки мають платити, і за якими неможливо провести оцінку якості. Пацієнти часто звертаються до державних дитячих неврологічних клінік без належного діагнозу чи висновку, але з МРТ головного мозку чи іншими додатковими обстеженнями, за які батьки повинні платити.

Усі дитячі неврологічні відділення можуть проводити ЕЕГ. Однак лише основні центри можуть надати ЕЕГ за міжнародною прийнятою системою 10/20.

В Україні доступні лабораторії, що пропонують каріотипування, мікроарей-дослідження, а також базовий метаболічний скринінг, вартість яких внесена до державної програми охорони здоров'я. Натомість, лабораторій, у яких проводяться складніші метаболічні та генетичні методи скринінгу (повне секвенування екзома, різні генні панелі), поки що в Україні немає. Матеріал, на якому доводиться робити більш складні оцінки, потрібно надсилати за кордон за високі витрати батьків.

Інша проблема полягає в тому, що в Україні немає деяких ефективних ліків для лікування поширених дитячих неврологічних захворювань. Прикладами є вігабатрин для лікування синдрому Веста, мідазолам (для внутрішньовенного або назального застосування) для лікування тривалих епілептичних нападів/епілептичного статусу та водорозчинний фенобарбітал для внутрішньовенного введення як препарат першої лінії лікування судом у новонароджених.

Науково-дослідні установи зосереджені переважно у відділеннях дитячої неврології, пов'язаних із медичними кафедрами дитячої неврології та нейрохірургії. Також існують науково-дослідні установи (щонайменше 4 — в Україні; 2 — у Києві), які проводять дослідження. Публікації цих дослідницьких програм здебільшого з'являються в україномовних або російськомовних журналах і нечасто спрямовуються до рецензованих міжнародних англомовних журналів.

### **Проблеми дитячої неврології та навчання в Україні на даний момент:**

— Недостатнє залучення слухачів до щоденної практики. Навчання неврологічному обстеженню дітей різних вікових груп із неврологічними захворюваннями може бути поліпшеним.

— Обмежена тривалість навчання дитячій неврології.

— Не всі основні модулі навчання дитячій неврології доступні, наприклад: навчання нейроофтальмології (обстеження очного дна), навчання дорослої неврології для дитячих неврологів, нейроонкології (і навпаки, навчання нейроповедінковим проблемам, таким як аутизм, синдром дефіциту уваги та гіперактивності тощо, є доступним). Діагностикою та спостереженням за дітьми з можливими поведінковими проблемами, такими як розлади аутистичного спектра, до 4–5 років займається дитячий невролог. Тільки після цього вони можуть бути спрямовані до дитячих психіатрів.

— Навчання ЕЕГ та ЕМГ не є частиною базової підготовки дитячої неврології.

— Інколи дорослі неврологи або педіатри загального профілю без або з обмеженою підготовкою можуть надавати допомогу дітям із неврологічними проблемами.

— Організація переходу дітей з неврологічними захворюваннями в дорослу службу часто ускладнюється у зв'язку з недостатньою обізнаністю більшості дорослих неврологів про специфічні проблеми молодих людей з неврологічними захворюваннями з початком у дитинстві.

— Активне та пасивне знання англійської — сучасної наукової мови світу — обмежується молодим поколінням, що ускладнює для багатьох старших дитячих неврологів участь у міжнародних дитячих неврологічних конгресах, вебінарах, дискусіях або читанні наукових праць у журналах англійською мовою. Публікація наукових праць здійснюється переважно в журналах українською або російською мовами. Під час нашого візиту неодноразово висловлювалася необхідність перекладу українською мовою навчальних курсів із дитячої неврології або змісту основних пленарних засідань міжнародних/європейських конгресів із дитячої неврології.

### **Оціночний візит — враження**

Україна — країна, яка переходить від поганої економічної ситуації до рівня Європейського Союзу. Українська дитяча неврологічна служба докладає значних зусиль для переходу від колишнього радянського типу організації та освіти до сучаснішого європейського стандарту. На цьому перехідному шляху ще потрібно усунути багато перешкод. Більшість дитячих неврологів мають обмежений доступ до сучасної дитячої неврології переважно у зв'язку з недостатнім володінням англійською мовою. У великих центрах дитячі неврологи працюють у більш сучасному стилі. Однак вони також серйозно страждають від відсутності лабораторій, які пропонують сучасний генетичний, метаболічний та біохімічний скринінг. Радіологічні засоби добре розвинені, більші центри мають доступ до МРТ. Однак досвідчені дитячі нейрорадіологи все ще дуже потрібні. Відправка матеріалу за кордон для аналізу є високовартісною і потребує багато часу. Система соціального забезпечення все ще дуже недорозвинена, і лише з цієї причини багато батьків не можуть дозволити собі базове педіатричне неврологічне обстеження та лікування власних дітей.

Відданість і клінічні навички дитячих неврологів, які працюють у великих центрах, дуже розвинені, але їхні діагностичні та терапевтичні можливості обмежені через недоступність або вартість (так, не покриваються державним відшкодуванням нещодавно розроблені препарати, що викори-

стовуються для лікування поширених дитячих неврологічних захворювань, наприклад м'язової дистрофії Дюшенна, спінальної м'язової атрофії, туберозного склерозу тощо).

Наявність дитячих центрів нейроінвалідності в Україні, які лікують дітей мультидисциплінарним способом на міжнародному рівні, є гарним початком і благородною ініціативою. Дитячі неврологи, які працюють у реабілітаційних центрах, часто поєднують свою роботу з тим, що в західних країнах часто є сферою діяльності дитячих реабілітологів.

Підготовка дитячих неврологів суттєво ускладнена через обмежену тривалість і переважно теоретичну освіту в медичних університетах та закладах післядипломної освіти. На сьогодні навчання на фахівця дитячої неврології виглядає скоріше як стажування, ніж навчання лікаря-фахівця з власними обов'язками. Натомість, ставши дитячим неврологом, він спочатку працює 3 роки під контролем завідувача відділення та старших спеціалістів, перш ніж отримати II кваліфікаційну категорію.

За змістом і тривалістю навчання дитячих неврологів в Україні не відповідає критеріям європейської програми. Тривалість навчання дитячої та дорослої неврології не відповідає європейській програмі. Що стосується нейрофізіологічних засобів, то використання та інтерпретація ЕЕГ добре інтегровані в щоденну клінічну роботу, але ЕМГ та викликані потенціали є дослідженнями, які нелегко отримати. Незалежні нейрофізіологічні підрозділи зі спеціалізованими клінічними нейрофізіологами – рідкість в Україні.

Рекомендації Навчально-консультативної ради EPNS для ситуації в Україні важливі як основа для зміцнення дитячої неврології в Україні:

– Це означало б поліпшення лікування гострих неврологічних захворювань у дітей шляхом створення доступу до лікування поширеними та ефективними препаратами (наприклад, мідазолам, внутрішньовенний фенобарбітал тощо).

– Ефективне лікування запобігає вторинному пошкодженню мозку та подальшій втраті нормального та здорового розвитку. Це поліпшить якість, тобто сприятиме зменшенню кількості дітей з розумовими вадами та сімей, які спираються на державні кошти або не можуть зробити внесок у національне виробництво.

### **Висновки та рекомендації**

1. До цього часу слухачі, які складають випускний медичний іспит у закладі післядипломної медичної підготовки, не мають достатнього клінічного досвіду. Навчання переважно теоретичне.

*Порада 1:* Медичні університети повинні тісно співпрацювати з університетськими чи іншими великими лікарнями. Це знизить витрати на базову медичну підготовку, зменшило б вартісну підготовку надмірної кількості лікарів і допомогло б підготувати ліцензованих молодих лікарів із кращим клінічним та професійним досвідом.

*Порада 2:* Навчайте студентів-медиків високому рівню англійської мови – всесвітньої наукової мови. Це дасть їм змогу читати світову літературу, брати участь у дискусіях із колегами за кордоном, стежити за тренінгами в режимі онлайн та належним чином отримувати інформацію на міжнародних конгресах.

2. На даний момент освіта дитячого невролога занадто коротка (2 роки педіатрії, 5 місяців дитячої неврології!) порівняно з європейською програмою. Крім того, слухачі де-факто не функціонують активно як лікарі, а переважно спостерігають, замість того аби працювати як лікарі.

Незважаючи на те, що сьогодні в доступі є багато протисудомних препаратів, однак немає деяких основних препаратів першої лінії, таких як мідазолам, водорозчинний фенобарбітал для внутрішньовенного введення тощо. Поліпшення якості підготовки дитячих неврологів та забезпечення доступності ліків, необхідних для лікування поширених неврологічних захворювань, призведе до їх більш раннього розпізнавання та правильного лікування, а отже, дасть змогу запобігти не



тільки емоційному, але й економічному тягарю через пізню діагностику набутих ушкоджень головного мозку як для батьків, так і для суспільства.

*Порада 3:* Доцільно сформувати підготовку дитячого невролога відповідно до європейської програми та продовжити період навчання до 5 років, включаючи базову підготовку не менше 2 років з педіатрії чи дорослої неврології та включаючи всі відповідні модулі в інші 3 роки.

*Порада 4:* Слід починати навчання після отримання базових практичних медичних знань та базової медичної сертифікації.

*Порада 5:* Під час навчання в якості дитячого невролога стажисти повинні мати можливість функціонувати як резиденти, які є повністю ліцензованими лікарями, під наглядом старших дитячих неврологів.

*Порада 6:* Вищі відповідні структури МОЗ України повинні забезпечити наявність медикаментів, необхідних для лікування поширених неврологічних захворювань дитячого віку.

*Порада 7:* Український дитячий невролог ознайомлений із повсякденними проблемами дітей з неврологічними захворюваннями та має бути важливим джерелом і рівноправним партнером надходження інформації для всіх дискусій на рівні міністерства/професійних асоціацій та прийняття інших рішень щодо спеціальності та дітей з неврологічними захворюваннями.

**3. PhD** — навчання повинно містити можливість проводити серйозні дослідження під керівництвом.

*Порада 8:* Для того, щоб ступінь доктора філософії була порівнянною і такою ж значущою, як і в західних країнах, робота на здобуття цього ступеня повинна мати принаймні 3–4 публікації в рецензованих журналах (наприклад, у журналах під егідою EPNS, ICNA, EACD)

*Порада 9:* Наполегливо заохочується посилення програми співпраці з дослідницькими центрами по всій Європі, куди можна було б спрямовувати аспірантів для розширення їхнього досвіду та знань. EPNS може підтримати ці зусилля, наприклад, через програми стипендій та запрошених викладачів.

*Порада 10:* Клінічні та дослідницькі програми стипендій для молодих дитячих неврологів або стажерів, які пропонуються EPNS, також дають змогу отримати знання з дитячої неврології, під час перебування у визнаних дитячих неврологічних центрах високого рівня в Західній Європі.

**4.** На даний момент система безперервної освіти після здобуття кваліфікаційної категорії спеціаліста дитячого невролога потребує вдосконалення, у тому числі активне та пасивне знання англійської наукової мови. Багато дитячих неврологів працюють у ситуації з обмеженим зворотним зв'язком та можливостями для стеження за новими розробками.

Дитячі неврологи повинні кожні 5 років підтверджувати власний рівень знань (усі мають набирати кредитні бали, відвідуючи курси, беручи участь у (міжнародних) конференціях чи публікуючи наукові роботи тощо).

*Порада 11:* Асоціація дитячих неврологів України могла б сприяти створенню привабливої післядипломної програми співпраці з університетами. Необхідно розробити належну винагороду, щоб мотивувати ліцензованих (старших) колег активізувати знання англійської наукової мови для заохочення їхньої участі в міжнародних курсах і конгресах. З іншого боку, можливим є переклад українською мовою онлайн-курсів із дитячої неврології у співпраці та за допомогою електронної платформи Української академії дитячої інвалідності.

5. ЕЕГ та інші нейрофізіологічні дослідження зараз проводяться лікарями, які пройшли повну підготовку за місцевою програмою. Якість оцінок та інтерпретацій ЕЕГ та інших нейрофізіологічних досліджень поза основними центрами не завжди є високопрофесійною, що потребує подальшого організаційного удосконалення.

*Порада 12:* Якість нейрофізіологічних досліджень та їх оцінку можна поліпшити, зосередивши цей тип досліджень в одному відділенні або центрі під опікою спеціалізованих дитячих неврологів/нейрофізіологів.

*Порада 13:* Українським регуляторним органам пропонується прийняти рішення про те, що деякі навчальні програми EPNS також мають бути обов'язковими для всіх викладачів дитячої неврології та завідувачів дитячих неврологічних відділень міських та обласних лікарень.

6. Наявність багатопрофільного працюючого дитячого реабілітаційного центру під експертним керівництвом дитячих неврологів розглядається як дуже позитивний розвиток, який необхідно неодмінно підтримувати. Небажано, щоб добре підготовлені дитячі неврологи де-факто працювали як парамедичні працівники.

*Порада 14:* Надзвичайно важливо поширювати теоретичні та практичні рекомендації цього мультидисциплінарного підходу серед дитячих неврологів в Україні.

*Порада 15:* Разом із підвищенням рівня підготовки з дитячої неврології до європейського стандарту слід розробити програми для підготовки парамедичних працівників, таких як фізіотерапевти, логопеди/терапевти, сенсорні терапевти.

*Порада 16:* Необґрунтовані доказово терапевтичні програми у сфері комплементарної та альтернативної медицини не входять до звичайних медичних терапевтичних програм і не підлягають введенню до національних протоколів.

### **Зворотний зв'язок**

Звіт про зворотний зв'язок до Консультативної ради з навчання приблизно через рік після цього візиту узгоджується з Українською асоціацією дитячих неврологів. Теми, які пропонується розглянути у відгуках:

- Розвиток політичного процесу з базової медичної підготовки та започаткування спеціалізації, включаючи обговорення системи ротації.
- Розвиток позиції лікарів-практикантів під час навчання та становлення незалежними спеціалістами.
- Розроблення програми післяліцензійного навчання.
- Працевлаштування та матеріальне становище лікарів-практикантів і (молодих) дитячих неврологів.
- Загальна тривалість навчання дитячої неврології — подальше розроблення та обговорення.

Бухарест і Роттердам, грудень 2021 року  
Dana Craiu.

Coriene Catsman-Berrevoets

## Правила подачі та оформлення статей

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

Оригінали супровідних документів у вигляді сканованих копій вищезазначених документів і першої (титульної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (\*.pdf) надсилаються на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською або англійською мовами.

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

**Реферат** є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг має бути 250–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

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

**Наприклад:** «Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів)»; «Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

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

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

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

Літературні джерела наводяться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за англійським алфавітом. Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

Кириличні джерела (на українській та російській мовах) наводяться латиницею у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

**Приклади оформлення літературних джерел:**

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53.

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53. [Автор AA, Автор BB, Автор CC. (2005). Назва журналу. 10(2);3:49–53].

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256. [Автор AA, Автор BB, Автор CC. (2005). Назва книжки. Місто: Видавець: 256].

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишається незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Стаття закінчується відомостями про всіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса, робочий телефон, адресу електронної пошти та ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

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

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

Редаколегія

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@med\)expert.com.ua](mailto:pediatr@med)expert.com.ua)

## ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

**Видавництво ТОВ «Група компаній МедЕксперт»** випускає журнали для лікарів різних спеціальностей. Ми створюємо видання європейського зразка з інноваційним для України підходом до формування наповнення кожного випуску і висвітлення профільної тематики. Нашими експертами є не лише визнані українські вчені, але й провідні фахівці країн Балтії, Польщі, Великої Британії, Молдови, Франції, Італії, Туреччини, Ізраїлю, Китаю та інших. Усі наші журнали видаються великими накладками, доступні для читачів і мають авторитет у фаховому середовищі. Кожен з них надійно закріпив за собою позиції кращого у спеціалізованих рейтингах.

«Український  
журнал  
Перинатологія  
і педіатрія»



«Український  
журнал  
Здоров'я  
жінки»



«Сучасна педіатрія.  
Україна»



«Хірургія  
дитячого віку.  
Україна»



**Всі журнали включені у категорію «Б» Переліку наукових фахових видань України, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.**

Визнанням авторитетності наших журналів є те, що всі вони входять у міжнародні наукометричні бази. Статтям присвоюється цифровий ідентифікатор об'єкта DOI.