

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

8(136)2023

Передплатний індекс 09850

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



КИЇВ 2023

ГРУПА КОМПАНІЙ
«МедЕксперт»
медичні видання,
конференції і семінари,
маркетингові дослідження
med-expert.com.ua

Група компаній
ME
МедЕксперт

Контакти редакції
Відповідальний редактор:
Шейко Ірина
Олександрівна
+3 044 498)08)80
+3 097 110)34)20
pediatr@medexpert.com.ua

ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

Видавництво ТОВ «Група компаній МедЕксперт» випускає журнали для лікарів різних спеціальностей. Ми створюємо видання європейського зразка з інноваційним для України підходом до формування наповнення кожного випуску і висвітлення профільної тематики. Нашими експертами є не лише визнані українські вчені, але й провідні фахівці країн Балтії, Польщі, Великої Британії, Молдови, Франції, Італії, Туреччини, Ізраїлю, Китаю та інших. Усі наші журнали видаються великими накладками, доступні для читачів і мають авторитет у фаховому середовищі. Кожен з них надійно закріпив за собою позиції кращого у спеціалізованих рейтингах.

«Український
журнал
Перинатологія
і педіатрія»



«Український
журнал
Здоров'я
жінки»



«Сучасна педіатрія.
Україна»



«Хірургія
дитячого віку.
Україна»



Всі журнали включені у Перелік наукових фахових видань України (категорії А та Б), у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.

Визнанням авторитетності наших журналів є те, що всі вони входять у міжнародні наукометричні бази. Статтям присвоюється цифровий ідентифікатор об'єкта DOI.

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

Emeritus Editor

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

Editor-in-Chief

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

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

Deputies Editor-in-Chief

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

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

Chief Scientific Adviser

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

Scientific Editor

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

Project Director D.O. Bakhtiyarova

Executive Editor I.O. Sheiko

Layout and design V.S. Scherbatykh

EDITORIAL BOARD

Abaturov A.E. (Dnipro, Ukraine)

Aryayev M.L. (Odesa, Ukraine)

Banadyga N.V. (Ternopil, Ukraine)

Beketova G.V. (Kyiv, Ukraine)

Bogmat L.F. (Kharkiv, Ukraine)

Vaideliene L. (Kauno, Lithuania)

Veres Gabor (Budapest, Hungary)

Volokha A.P. (Kyiv, Ukraine)

Gorovenko N.G. (Kyiv, Ukraine)

Hubertus von Voss (Munich, Germany)

Dudnik V.M. (Vinnytsia, Ukraine)

Yemets I.M. (Kyiv, Ukraine)

Zaychenko A.V. (Kyiv, Ukraine)

Zvolinska D. (Wroclaw, Poland)

Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)

Yspaeva Zh.B. (Almaty, Kazakhstan)

Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)

Kosakovskiy A.L. (Kyiv, Ukraine)

Kramarev S.A. (Kyiv, Ukraine)

Curteanu A.M. (Chisinau, Moldova)

Labbe A. (Clermont–Ferrand, France)

Livi P. (Florence, Italy)

Linne T. (Stockholm, Sweden)

Mazur A. (Warsaw, Poland)

Marushko Yu.V. (Kyiv, Ukraine)

Nakonechna A. (Liverpool, Great Britain)

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

Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)

Okhotnikova E.N. (Kyiv, Ukraine)

Pagava K.I. (Tbilisi, Georgia)

Pilosoff V. (Sofia, Bulgaria)

Pochinok T.V. (Kyiv, Ukraine)

Prodanchuk M.G. (Kyiv, Ukraine)

Puzievicz–Zmonarska A. (Wroclaw, Poland)

Rosenthal M. (London, Great Britain)

Simanis R. (Riga, Latvia)

Slabkiy G.A. (Uzhhorod, Ukraine)

Smiyan A.I. (Sumy, Ukraine)

Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)

Urbonas V. (Vilnius, Lithuania)

Usonis V. (Vilnius, Lithuania)

Hadjipanayis A. (Nicosia, Cyprus)

Husain S. (London, Great Britain)

Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)

Shadrin O.G. (Kyiv, Ukraine)

Soder O. (Stockholm, Sweden)

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

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

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

Publishing frequency – 8 Times/Year

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

Recommended by the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Protocol No. 10, 13.12.2023

Passed for printing 26.12.2023

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT,

«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE»

p/b 80, Kyiv, Ukraine, 04211

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

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

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

Format 60x90/8. Offset paper.

Conventional printed sheet. 13.95.

Total circulation is 8,000 copies.

Ord. 27.12/01, 27.12.2023

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

printing house, Prichalnaya Str. 5,

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

Certificate A00No.777897, 06.07.2009

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

© Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2023

© Bakhtiyarova D.O., 2023

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

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

Kyiv 2023

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

Шеф-редактор

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

Головний редактор

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

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

Заступники головного редактора

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

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

Головний науковий консультант

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

Науковий редактор

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

Директор проекту Д.О. Бахтіярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Шербатих

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

Квашніна Л.В. (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)
Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)
Няньковський С.Л. (Львів, Україна)
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)
Охотнікова О.М. (Київ, Україна)
Пагава К.І. (Тбілісі, Грузія)
Пилософф В. (Софія, Болгарія)
Починок Т.В. (Київ, Україна)

Проданчук М.Г. (Київ, Україна)
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)
Хаджипанаїс А. (Нікосія, Кіпр)
Хусаїн Ш. (Лондон, Велика Британія)
Чернишов В.П. (Київ, Україна)
Шадрін О.Г. (Київ, Україна)
Шедер О. (Стокгольм, Швеція)
Шунько Є.Є. (Київ, Україна)

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

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

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

Періодичність виходу — 8 разів на рік

Наказом МОН України від 23.12.2022 № 1166 журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включено до **категорії А**
Переліку спеціалізованих наукових видань України в галузі медичних наук. У виданні можуть бути опубліковані основні результати дисертаційних робіт

Затверджено вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика 13.12.2023, протокол №10
Підписано до друку 27.12.2023

Адреса для листування:
ТОВ «Група компаній Мед Експерт»,
«Сучасна педіатрія. Україна»
а/с 80, м.Київ-211, Україна, 04211,
Тел./факс: +38 044 498-08-80
E-mail: 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. 27.12/01 від 27.12.2023
Надруковано з готових фотоформ у типографії
«Аврора-прінт», м. Київ, вул. Причальна, 5,
тел. (044) 550-52-44
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:

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

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

© Бахтіярова Д.О., 2023

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

Увага! Передплатити журнал «Сучасна педіатрія. Україна»

Ви можете у всіх відділеннях зв'язку України.

Передплатний індекс 09850

Київ 2023

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

SHUPYK NATIONAL
HEALTHCARE UNIVERSITY
OF UKRAINE

**СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ.
УКРАЇНА**
Науковопрактичний педіатричний журнал
**MODERN PEDIATRICS.
UKRAINE**
Scientific and Practical Journal
8(136)/2023

ЗМІСТ

CONTENT

NOTA BENE

Бекетова Г.В., Попович В.І.
**Міжнародна класифікація
хвороб — 11: що потрібно знати стосовно
уражень верхніх дихальних шляхів?
Запитання та відповіді**

7 *H.V. Beketova, V.I. Popovych*
**International classification
of diseases — 11: what do you need
to know regarding upper respiratory
tract injuries? Questions and answers**

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ORIGINAL ARTICLES

Большова О.В., Ризничук М.О.
**Ідіопатична низькорослість:
особливості поліморфізму ТаqI гена
VDR рецептора вітаміну D**

14 *Bolshova O.V., Ryznychuk M.O.*
**Idiopathic short stature: characteristics
of polymorphism of the TaqI gene
of vitamin D receptor**

*Волошин О.М., Марушко Ю.В.,
Савченко І.І.*
**Лінійний регресійний аналіз впливу
біоелементів на частоту гострих
респіраторних інфекцій у дітей
дошкільного віку**

19 *Voloshin O.M., Marushko Yu.V.,
Savchenko I.I.*
**A linear regression analysis
of the effect of bioelements
on acute respiratory infections
incidence in preschool children**

Гаврилюк А.В., Коноплицький В.С.
**Математичне моделювання частоти
патології вагінального відростка
очеревини в дитячій популяції
залежно від віку та статі**

26 *Havryliuk A.V., Konopliyskiy V.S.*
**Mathematical modeling of the frequency
of pathology of the processus vaginalis
of the peritoneum in the children's
population depending on age and gender**

Дибя М.Б., Березенко В.С.
**Можливості еластографії зсувної хвилі в
діагностиці фіброзу печінки
та моніторингу аутоімунних захворювань
печінки в дітей**

34 *Dyba M.B., Berezenko V.S.*
**Possibilities of shear wave elastography
in the diagnosis of liver fibrosis
and monitoring of autoimmune liver
diseases in children**

- Мірошников О.О.*
Прогнозування ризику розвитку розладів аутистичного спектра в дітей з епілептичними енцефалопатіями
- Марушко Ю.В., Галушко Б.Л., Ходаківська С.П.*
Оцінка сироваткового загального та специфічного імуноглобуліну Е в дітей з персистуючим алергічним ринітом і поєднаним із бронхіальною астмою при сенсibiliзації до алергенів кліщів
- Ярославська С.М., Кривопустов С.П., Салтикова Г.В., Письменний В.Д., Бойко Н.С.*
Роль корекції психоемоційних розладів у пацієнтів із лікоподібною деформацією грудної клітки
- Кашкалда Д.А., Рак Л.І., Камарчук Л.В., Сухова Л.Л., Волкова Ю.В.*
Зміни показників стрес-регулюючих систем у підлітків на тлі війни в Україні
- ОГЛЯДИ**
- Богомолець О.В., Селюк О.В., Богомолець К.П., Богомолець-Шереметьєва С.О.*
Лікування інфантильних гемангіом місцевими β-блокаторами в педіатричній практиці: огляд літератури (англійською)
- Боброва В.І., Прощенко Ю.І., Павлюченко К.С.*
Жовчнокам'яна хвороба в дітей
- Гладких Ф.В., Кошурба І.В., Чиж М.О., Жученко П.С., Кошурба Ю.В.*
Безклітинні біологічні засоби: нові горизонти у лікуванні передчасно народжених дітей (огляд літератури)
- Коноплицький В.С., Погорілий В.В., Димчина Ю.А., Михальчук Т.І., Коробко Ю.Є., Ольхом'як О.О.*
Онхокриптоз у дітей: огляд літератури та узагальнення досвіду лікування на базі клініки дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова
- 42** *Miroshnykov O.O.*
Prediction of the risk of development of autistic spectrum disorders in children with epileptic encephalopathies
- 48** *Marushko Yu.V., Halushko B.L., Khodakivska S.P.*
Evaluation of total and specific immunoglobulin E in children with persistent allergic rhinitis and combined bronchial asthma with sensitization to house dust mite allergens
- 55** *Yaroslavska S.M., Kryvopustov S.P., Saltykova G.V., Pismennyi V.D., Boyko N.S.*
The role of correction psycho-emotional disorders in patients with pectus excavatum
- 61** *Kashkalda D.A., Rak L.I., Kamarchuk L.V., Sukhova L.L., Volkova Yu.V.*
Changes in indicators of stress-regulating systems in adolescents of Ukraine during the period of military actions
- REVIEWS**
- 67** *Bogomolets O.V., Selyuk O.V., Bogomolets K.P., Bogomolets-Sheremetieva S.O.*
Treatment of infantile hemangioma with topical β-blockers in pediatric practice: a review of the literature (in English)
- 79** *Bobrova V.I., Proshchenko J.I., Pavliuchenko K.S.*
Gallstone disease in children
- 86** *Hladkykh F.V., Koshurba I.V., Chyzh M.O., Zhuchenko P.S., Koshurba Yu.V.*
Cell-free biological agents: new horizons in the treatment of premature newborns (literature review)
- 94** *Konoplitskyi V.S., Pohorilyi V.V., Dymchyna Yu.A., Mykhalchuk T.I., Korobko Yu.Ye., Olkhomiak O.O.*
Onychocryptosis in children: literature review and generalization of treatment experience at the clinic of pediatric surgery of National Pirogov Memorial Medical University

Мокія-Сербіна С.О., Литвинова Т.В.
**Діагностика та лікування позаликарняної
пневмонії в дітей дошкільного віку:
проблеми та дискусійні питання**

Воробйова О.В., Мельник О.О.
**MIS (Кавасакі-подібний
мультисистемний запальний синдром),
як прояв SARS-CoV-2 у новонароджених
від матерів, що переохворіли на COVID-19
під час вагітності: огляд літератури**

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Дудник В.М., Фурман В.Г.,
Куцак О.В., Пасік В.Ю.
**Особливості клінічного перебігу
анапластичної крупноклітинної лімфони
в дітей. Клінічний випадок**

Мальська А.А., Куриляк О.Б.,
Куркевич А.К., Бурак Т.В.
**Передчасно закрита артеріальна
протока: можливі ризики для
новонародженого**

98 Mokia-Serbina S.O., Lytvynova T.V.
**Diagnosis and treatment of community-
acquired pneumonia in preschool children:
problems and controversial issues**

106 Vorobiova O.V., Melnyk O.O.
**MIS (Kawasaki-like multisystem
inflammatory syndrome) as a
manifestation of SARS-CoV-2 in newborns:
a review of the literature**

CLINICAL CASE

116 Dudnyk V.M., Furman V.H.,
Kutsak O.V., Pasik V.Yu.
**Features of the clinical course of
anaplastic lymphoma in children. Clinical
case**

124 Malska A.A., Kurilyak O.B.,
Kurkevych A.K., Burak T.V.
**Prematurely closed arterial duct:
possible risks
for the newborn**

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

Open Researcher and Contributor ID (ORCID) – міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID – це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їх дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID iD».

В реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password» (Пароль), «Confirm password»

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою. Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою.

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме, новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ORCID ідентифікатора знаходиться в лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID – це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.

ЗАСТУДА? ТОНЗИЛІТ? ІМУПРЕТ®



Пробуди
силу,
приховану
в тобі



- Діє на кожній фазі застуди¹
- Зміцнює імунітет²
- Сприяє швидкому одужанню³

ЛІКУЄ ЗАСТУДУ, А НЕ МАСКУЄ СИМПТОМИ

Імупрет®. Показання до застосування: Захворювання верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт, ларингіт). Профілактика ускладнень та рецидивів при респіраторних вірусних інфекціях внаслідок зниження захисних сил організму. Спосіб застосування та дози: В залежності від симптомів захворювання, препарат застосовують в таких дозах: гострі прояви: Дорослі та діти від 12 років по 25 крапель або по 2 табл. 5-6 разів на день, діти 6-11 років по 15 крапель або по 1 табл. 5-6 разів на день, діти з 2 до 5 років по 10 крапель 5-6 разів на день. Після зникнення гострих проявів доцільно приймати ще протягом тижня. Протипоказання: підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Не рекомендується застосовувати у період вагітності та годування груддю.

1. Мельников О.Ф., Пелешенко Н.А. Иммуномодуляция фитопрепаратами в терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Научная монография. Киев 2013.

2. Pflanzliches Kombinationspräparat stärkt die Abwehrfunktion; MMW Nr. 44, 2010.

3. A randomized, open-label, multicenter, comparative study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of BNO 1030 extract, containing Marshmallow root, Chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, dandelion herb in the treatment of acute non-bacterial tonsillitis in children aged 6 to 18 years. V.I.Popovych, American Journal of Otolaryngology, X, 2018.

Імупрет® краплі: Р.П. №UA/6909/01/01 від 28.08.17. Імупрет® таблетки: Р.П. №UA/6909/02/01 від 28.08.17.

ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Загон, 9, тел.: (044) 521-66-88, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

УДК 616.215.4+616.322-002.2-053.2+535

Г.В. Бекетова¹, В.І. Попович²

Міжнародна класифікація хвороб — 11: що потрібно знати стосовно уражень верхніх дихальних шляхів? Запитання та відповіді

¹Національний медичний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ²ВПНЗ «Львівський медичний університет», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 8(136): 7-13. doi 10.15574/SP.2023.136.7

For citation: Beketova HV, Popovych VI. (2023). International classification of diseases-11: What's you need to know regarding upper respiratory tract injuries? Questions and answers. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(136): 7-13. doi 10.15574/SP.2023.136.7.**Мета** — на прикладі нозологічних форм тонзиліту привернути увагу лікарів до структури Міжнародної класифікації хвороб 11-го перегляду (МКХ-11) для використання у клінічній діяльності.

У форматі «запитання-відповідь» надано сучасну інформацію щодо основних положень МКХ-11, впроваджені у світі з 01.01.2022. Акцентовано увагу лікарів на нозологічному підході в її структурі. На прикладі гострого та рекурентного тонзиліту показано, як правильно користуватися новою статистичною класифікацією хвороб, надано відповіді на запитання, які найчастіше ставлять практичні лікарі, встановлюючи діагноз згідно з цією класифікацією.

Висновки. МКХ-11, крім потреб статистики, додає клінічні потреби та інше, переносячи МКХ із простої статистичної бази на клінічну класифікацію для статистичного використання. Ґрунтуючись на найсучасніших клініко-епідеміологічних даних і результатах подвійних сліпих, рандомізованих, плацебо контрольованих дослідженнях МКХ-11 синхронізована із сучасними клінічними настановами для прийняття лікарями обґрунтованих рішень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: Міжнародна класифікація хвороб 11-го перегляду, діти, верхні дихальні шляхи, гострий тонзиліт, рекурентний тонзиліт.

International classification of diseases-11: What's you need to know regarding upper respiratory tract injuries?

Questions and answers

H. V. Beketova¹, V. I. Popovych²¹Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv²Higher Private Educational Institution Lviv Medical University, Ukraine**Purpose** — to draw the attention of physicians to the structure of the International Classification of Diseases, the 11th Revision (ICD-11) for use in clinical practice using the example of nosological forms of tonsillitis.

The question-and-answer format provides up-to-date information on the main provisions of ICD-11, which was implemented worldwide from 01.01.2022. The attention of doctors is focused on the nosological approach in its structure. Using the example of acute and recurrent tonsillitis, it is shown how to use the new statistical classification of diseases correctly, and answers are given to the questions most often asked by practitioners when making a diagnosis according to this classification.

Conclusions. ICD-11, in addition to statistical needs, adds clinical needs and more, moving the ICD from a simple statistical database to a clinical classification for statistical use. Based on the most up-to-date clinical and epidemiological data and the results of double-blind, randomised, placebo-controlled trials, ICD-11 is synchronized with current clinical guidelines to help clinicians make informed decisions.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: the International Classification of Diseases of the 11th Revision, children, upper respiratory tract, acute tonsillitis, recurrent tonsillitis.

Міжнародна класифікація хвороб 11-го перегляду (МКХ-11) — це глобальний стандарт щодо збору медичних даних, ведення клінічної документації та статистичного обліку. МКХ-11 може застосовуватися в тому числі лікувально-профілактичними закладами первинної медико-санітарної допомоги. Ця класифікація детально перероблена і доповнена з урахуванням найновіших наукових даних. Нова її версія призначена для використання в цифровому середовищі. Саме застосування передових інформаційних технологій сприяє зниженню витрат на впровадження МКХ-11 та навчання персоналу. Багатомовна структура МКХ-11 полегшує її використання в загальносвітових масштабах, а наявність платформи для внесення пропозицій і зауважень

дає змогу зацікавленим сторонам брати участь у процесі постійного оновлення МКХ-11. У багатьох країнах світу розпочате впровадження МКХ-11, а її англо- та іспаномовна версії вже доступні в режимі онлайн [<https://icd.who.int>]. В Україні класифікація буде впроваджена після розроблення україномовної версії.

Мета — на прикладі нозологічних форм тонзиліту привернути увагу лікарів до структури МКХ-11 для використання в клінічній діяльності.

Що нового в МКХ-11?

- характеризується простотою і точністю кодування;
- готова до використання в умовах цифрової охорони здоров'я;
- сумісна з багатьма системами інформаційно-комп'ютерних технологій (ІКТ-системами)

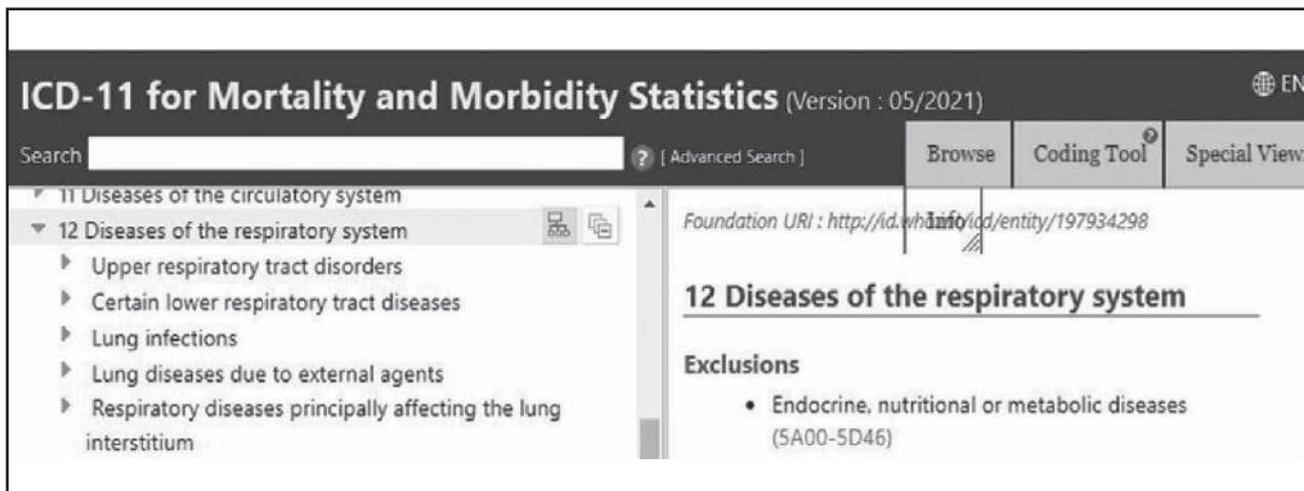


Рис. 1. МКХ-11: рубрика 12 «Захворювання респіраторної системи»

і має новий інтерфейс прикладного програмування;

- поставляється в пакеті з набором вебсервісів, включаючи багатомовні функції підтримки та вбудованого керівництва для користувачів;

- має платформу для внесення пропозицій і зауважень, що дасть змогу всім пропонувати зміни або доповнення, які будуть проглядатися та обговорюватися у відкритому режимі;

- має вбудовану функцію перекладу для узгодженості термінів різними мовами і можливості додавання термінів, що вживаються на місцях;

- введені нові основні класи захворювань і станів: «хвороби імунної системи», «розлади циклу сон-неспанья» і «стани, пов'язані з сексуальним здоров'ям»;

- добавлені ГЛАСС-коди (GLASS – Global Antimicrobial Resistance Surveillance System) для:

- ✓ типів стійкості до протимікробних препаратів;

- ✓ повного відображення питань безпеки пацієнтів відповідно до Класифікації ВООЗ в області безпеки пацієнтів;

- ✓ клінічних стадій ВІЛ-інфекції;

- ✓ ускладнень цукрового діабету;

- ✓ поширених видів раку шкіри – базаліоми і підтипів меланоми;

- ✓ дорожньо-транспортного травматизму і причин травм відповідно до міжнародної практики документування та аналізу даних;

- наведена класифікація хвороб клапанів серця і легеневої гіпертензії відповідно до сучасних діагностичних і терапевтичних можливостей;

- повністю інтегрована класифікація онкологічних захворювань на належному рівні деталізації;

- коди розширення гнучко підвищують ступінь деталізації даних для ведення медичної документації і тих, що стосуються безпечності медичних виробів або препаратів;

- коди можуть використовуватися для обліку ліків або медичних виробів із застосуванням Міжнародного непатентованого найменування лікарського засобу (МНН ВОЗ2) чи ВООЗ, а також для реєстрації ступеня тяжкості патологічних станів і внесення анатомічних уточнень та гістопатологічної інформації.

Вказані інновації, надані в МКХ-11, розширюють можливості збору медичних даних, ведення клінічної документації і статистичного обліку в лікувально-профілактичних закладах охорони здоров'я.

Запитання: Які принципи класифікації гострих уражень респіраторної системи наведені в МКХ-11?

Відповідь: МКХ-11 містить категорії хвороб, розладів, синдромів, ознак, симптомів і принципів локалізації (рис. 1).

Запитання: Чи узгоджуються принципи МКХ-11 із клінічними настановами, заснованими на доказах, та уніфікованими клінічними протоколами МОЗ України?

Відповідь: Так, у розділі гострих захворювань респіраторного тракту МКХ-11 узгоджується з клінічною настановою, заснованою на доказах, «Грип та гострі респіраторні інфекції» (оновлена у 2018 р.), а також із настановами «Гострі риносинусити» (2016 р.), «Тонзиліт» (2021 р.) (рис. 2, 3, 4).

Лікарю до уваги. З практичної точки зору важливо зауважити, що діагнозу «тонзилофарингіт» не існує.

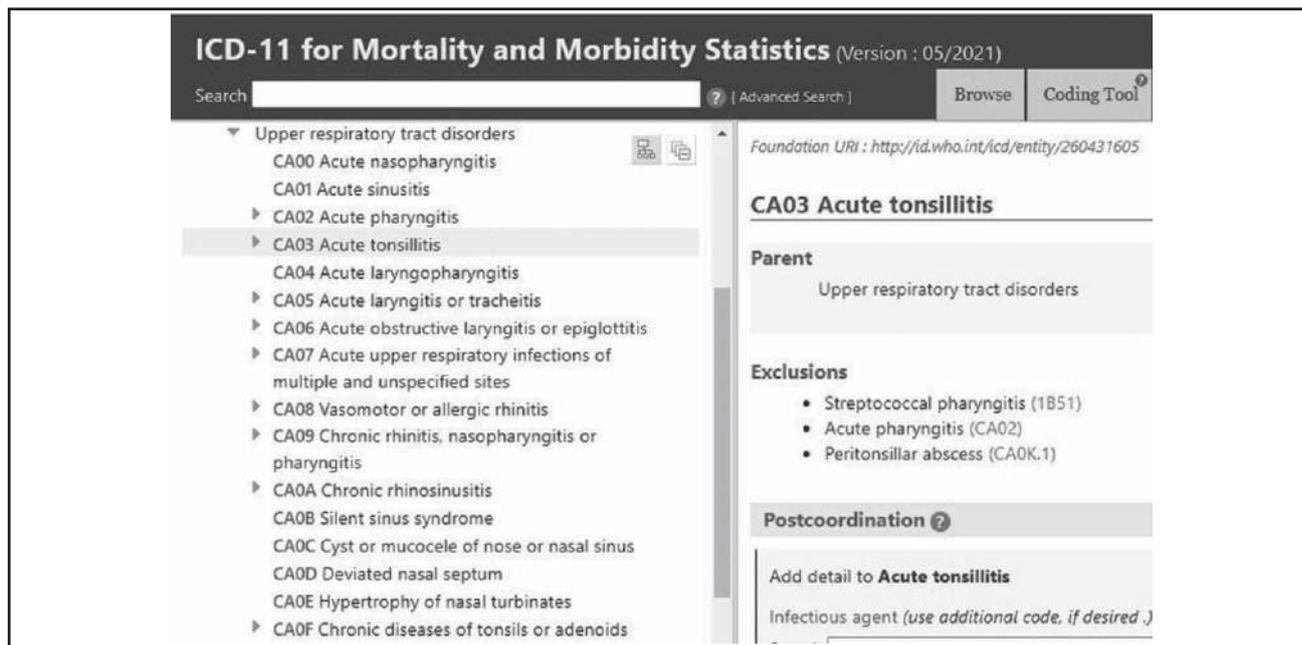


Рис. 2. МКХ-11: хвороби лімфоїдного апарату глотки

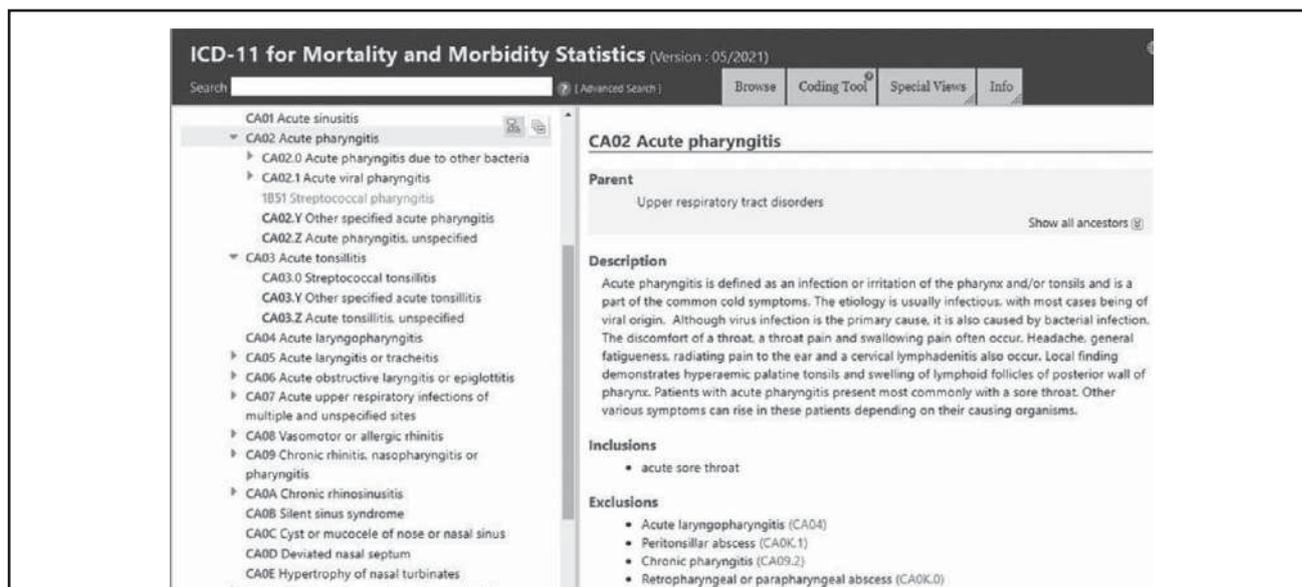


Рис. 3. МКХ-11: гострі запальні захворювання верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт)

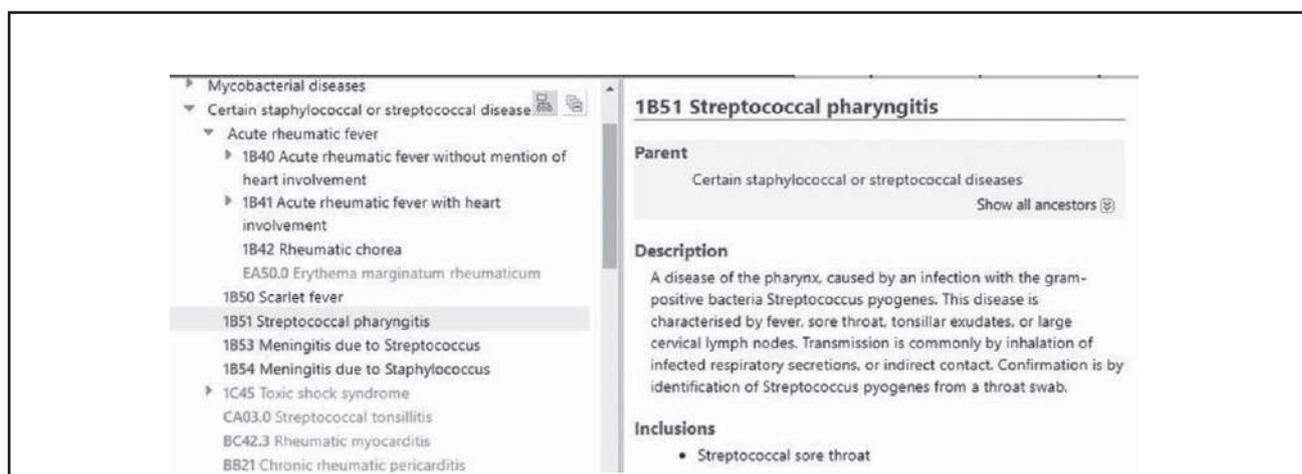


Рис. 4. МКХ-11: гострі запальні захворювання верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт)

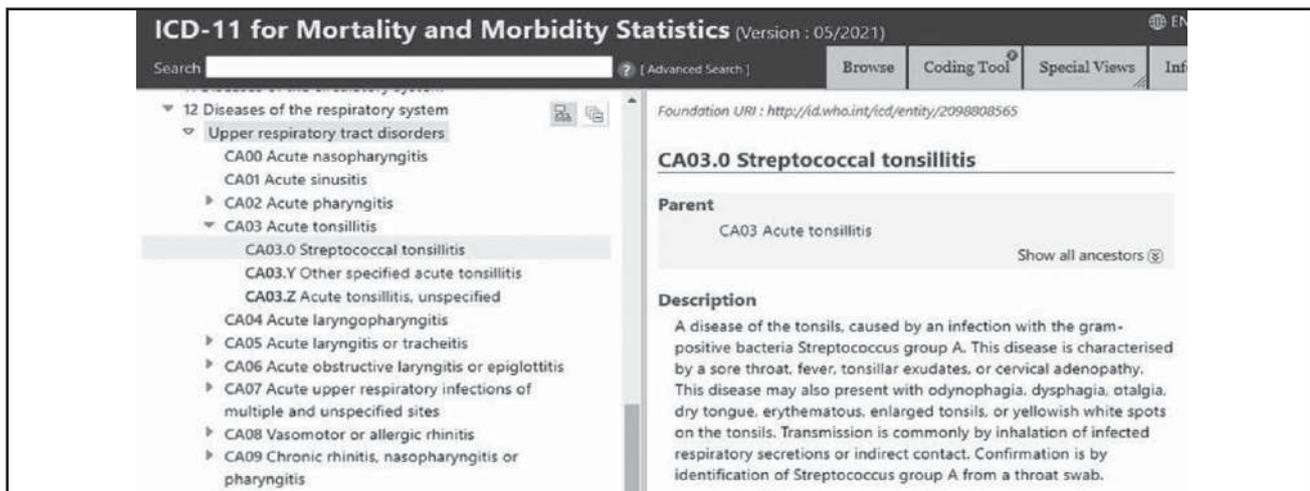


Рис. 5. МКХ-11: рівень деталізації діагнозу та антибіотикотерапія

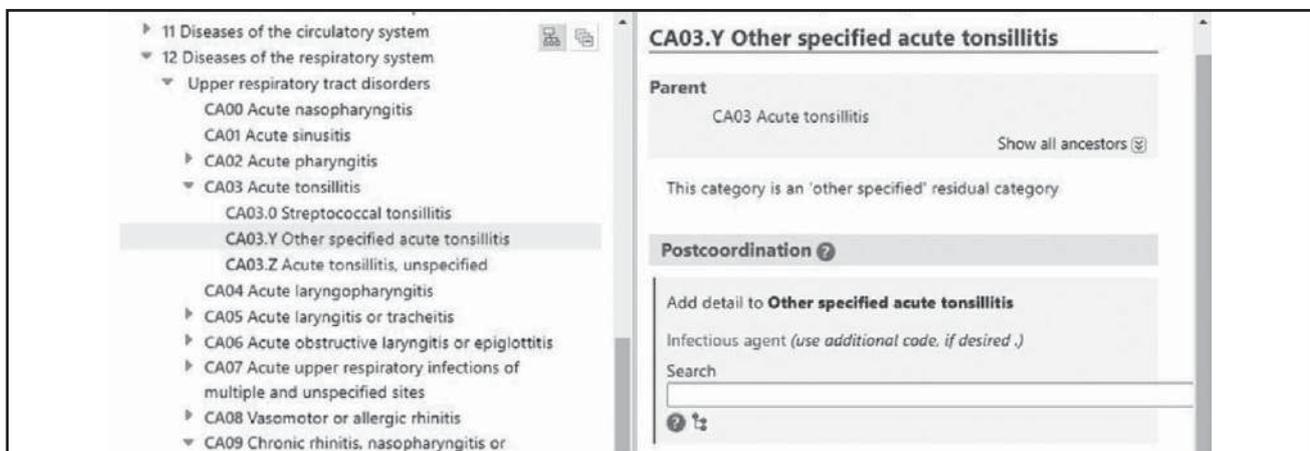


Рис. 6. МКХ-11: рівень деталізації діагнозу та антибіотикотерапія

Запитання: Чи передбачається в МКХ-11 кодування етіологічного фактора, що викликає запальний процес?

Відповідь: МКХ-11 широко спирається на метод поєднання кількох кодів для опису клінічного стану до бажаного рівня деталізації. Так, під час встановлення діагнозу «гострий тонзиліт» завжди актуальне питання щодо необхідності антибактеріальної терапії (рис. 5).

Як видно з рис. 5, в МКХ-11 є достатній рівень деталізації діагнозу, тобто виділений діагноз «стрептококовий тонзиліт», за якого потреба призначення антибактеріального препарату є очевидною.

Окрім цього, в МКХ-11 виділені інші уточнені варіанти гострого тонзиліту (ГТ), викликані людськими аденовірусами, вірусами Епштейна–Барра, парагрипу, грипу, риновірусами, вірусами Коксаки-А (ентеровірус, що викликає хворобу, відому як «герпангіна Загорського», яку можна сплутати з гострим бактеріальним тонзилітом), за яких антибак-

теріальна терапія не доцільна. Крім того, також виділений бактеріальний симбіоз *Fusobacterium nucleatum* і *Borrelia Vincentii*, що спричиняє картину хвороби, відому як ангіна Сімановського–Плаута–Венса (рис. 6).

Запитання: У сучасній клінічній практиці в Україні введена нова дефініція «рекурентний тонзиліт», чи відображається вона в МКХ-11?

Відповідь: Так, звісно. У розділі CA0F «Хронічні хвороби мигдаликів і аденоїдів» гострий рекурентний тонзиліт як варіант перебігу, тобто те, що ми раніше називали «загострення хронічного тонзиліту», є у категорії виключень, тобто цей стан не розглядається в рубриці хронічних захворювань глоткового кільця (рис. 7).

Сам діагноз «рекурентний тонзиліт» входить у підрозділ CA0F.Y «Інші верифіковані або визначені гострі тонзиліти» (рис. 8).

Запитання: У чому суть поняття «верифікований рекурентний тонзиліт»?

Відповідь: Насамперед потрібно усвідомити, що «рекурентний тонзиліт» не є си-

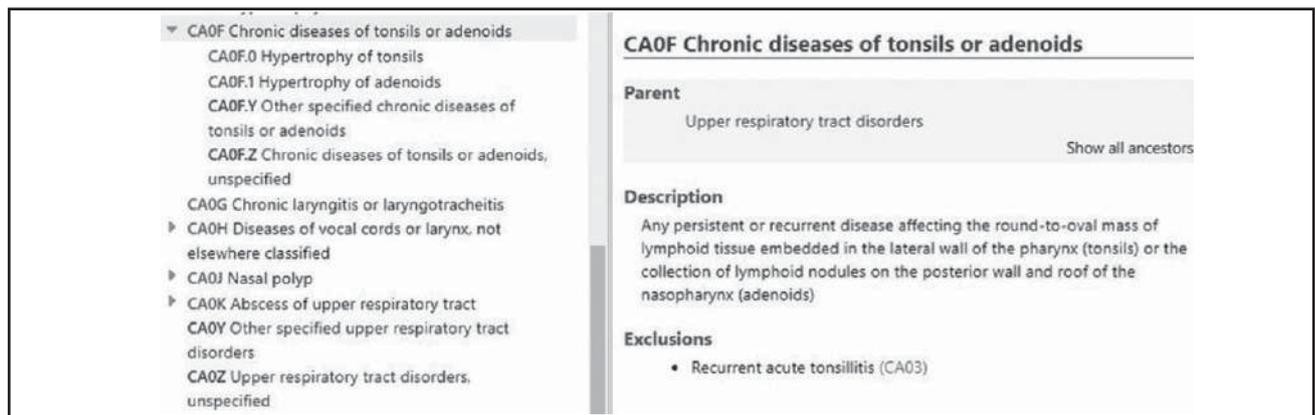


Рис. 7. МКХ-11: деталізація шляхом виключення

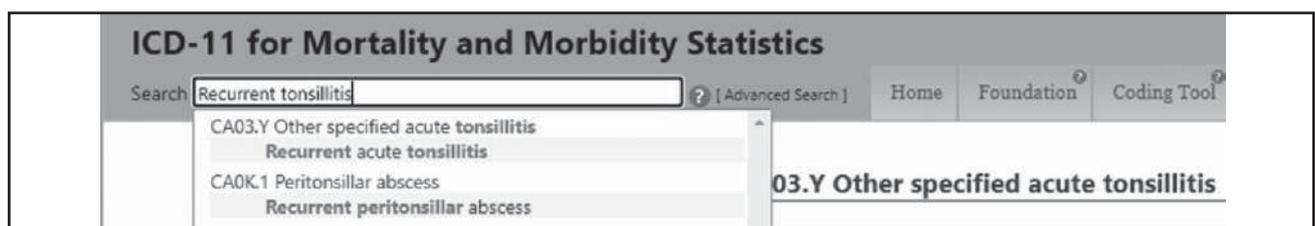


Рис. 8. МКХ-11: деталізація рекурентного тонзиліту

нонімом застарілого поняття «хронічний неспецифічний тонзиліт», яке взагалі вилучене з МКХ-11. Це пов'язано з новим, сучасним розумінням фізіології та патофізіології лімфоїдного глоткового кільця, наведеним у клінічній настанові «Тонзиліт»: мигдалики в рамках свого основного завдання — формування імунітету — постійно знаходяться у «фізіологічно-му» запальному процесі, який гістопатологічно визначається в анамнестично здорового пацієнта. Термін «хронічний тонзиліт» створює хибне уявлення про відсутність запалення мигдаликів у клінічно здорових пацієнтів, особливо в дітей [2].

Гострий рекурентний тонзиліт — повторна поява ГТ з інтервалами без істотних скарг. Однак у цьому плані конкретне число тонзилітів, які виправдовують діагноз, не визначене, але критичним є відповідність критеріям Paradise:

- щонайменше 7 епізодів за останні 12 місяців або
- щонайменше 5 епізодів на рік за останні 2 роки або
- щонайменше 3 епізоди на рік за останні 3 роки.

Критичність критеріїв Paradise полягає в тому, що за їх наявності варіант оперативного лікування, тобто тозилектомія, у такого пацієнта набуває статусу абсолютних показань, тобто операція стає безальтернативним методом

лікування. Тому, відповідно до чинної клінічної настанови «Тонзиліт», у встановленні діагнозу «рекурентний тонзиліт» вирішальне значення має анамнез, інформація про пацієнта в сімейного лікаря, а також адекватність кодування захворювання згідно з вимогами МКХ-11, а не клінічний огляд мигдаликів [2]. Повертаючись до вимог настанови «Тонзиліт», доцільно навести таку цитату зі сторінки 20: «Мигдалики не можна визначати як «хворі» або «інфіковані» шляхом клінічного огляду».

Запитання: Чи можна за клінічними ознаками визначити показання до антибактеріальної терапії?

Відповідь: Необхідно провести диференційний діагноз між бактеріальним (CA03.0 «Стрептококовий тонзиліт») і небактеріальним ГТ (CA03.Y), іншими уточненими гострими тонзилітами та ГТ неуточненим (CA03.Z), при цьому пам'ятаючи, що рекурентний тонзиліт не означає бактеріальний. Для цього доцільно використовувати бальну шкалу McIsaac або модифіковану шкалу Centor, які передбачають оцінювання типових симптомів тонзиліту (табл. 1).

У разі оцінки до 3 балів за вказаною шкалою існує висока ймовірність вірусного тонзиліту, додаткове обстеження не потрібне, а питання антибактеріальної терапії не розглядається. Це пов'язано з дослідженнями вірогідності

Таблиця 1

Шкала McIsaac (модифікована шкала Centor)

Симптом	Бал
Температура тіла >38°C	1
Відсутність кашлю	1
Збільшення шийних лімфатичних вузлів	1
Збільшення або наліт на мигдаликах	1
Вік: 3–14 років	1
15–44 роки	0
≥45 років	-1

верифікації стрептококу залежно від бальної оцінки (табл. 2).

У разі оцінки від 3 до 5 балів за шкалою McIsaac показана верифікація бета-гемолітичного стрептококу групи А (БГСГА) за допомогою бактеріоскопічного дослідження або експрес-тестування. За верифікації стрептококу показане призначення антибіотика; за відсутності верифікації – відкладене призначення антибіотика (стратегія «wait and see»). Перевага відкладеного призначення антибіотика полягає в тому, що передбачається їх призначення для пацієнтів, у яких можуть розвинутися ускладнення, оскільки пацієнти, які очікують призначення антибіотиків, можуть бути більш схильними погодитися з таким курсом лікування, ніж з повною відмовою від їх застосування. Саме тому відкладене призначення є важливою стратегією лікування для зменшення кількості недоречних призначень антибактеріальних лікарських засобів [8].

Запитання: Зважаючи на те, що в шкалі McIsaac навіть у разі великої суми балів відсоток верифікації стрептококу не перевищує 50%, то виходить, що кожний другий курс антибактеріальної терапії призначають без показань? Який вихід із цього становища?

Відповідь: Основною умовою є верифікація стрептококу. У разі верифікації антибактеріальна терапія показана з моменту верифікації, за відсутності верифікації рекомендована стратегія відкладеного призначення антибіотиків, а її основною умовою, своєю чергою, є ефективне лікування ГТ. Актуальність ГТ зумовлена насамперед наявністю болю в горлі, що призводить до вираженого зниження якості життя пацієнтів. У симптоматичному лікуванні основний акцент – на знеболюванні, насамперед місцевому. Недооцінка раннього знеболювання приводить до стійкості больової реакції і тривалого дискомфорту. Одним із провідних симптомів ГТ, крім болю в горлі, є підвищен-

Таблиця 2

Вірогідність верифікації стрептококу залежно від суми балів за шкалою McIsaac (модифікована шкала Centor)

Шкала McIsaac (модифікована шкала Centor) сума балів	Імовірність виявлення БГСГА у мазку з ротоглотки, %
-1 або 0	1
1	10
2	17
3	35
4–5	50

ня температури тіла. У разі їхнього поєднання, для полегшення симптомів, відповідно до сучасних рекомендацій, показаний парацетамол або ібупрофен [2]. Однак нестероїдні протизапальні препарати не охоплюють усього спектра механізмів формування ГТ, що є основною причиною рецидивування, незважаючи на непоганий безпосередній симптоматичний ефект. З точки зору впливу на основні компоненти етіопатогенезу ГТ, необхідне додаткове використання препаратів комплексної дії. Очікування призначення додаткового лікування найбільш високі в пацієнтів із гострим болем у горлі на тлі підвищення температури, що є однією з основних причин необґрунтованого призначення антибіотиків [2]. У світлі цільового комплексного впливу на основні ланки патогенезу доцільне застосування фітопрепаратів із доведеною ефективністю, зокрема, фітонірингового екстракту ВНО 1030, відомого як Імупрет, що складається зі стандартизованих за вмістом ключових біологічно активних речовин, компонентів семи лікарських рослин: Marshmallow root (Radix Althaeae), Chamomile flowers (Flores Chamomillae), Horstail herb (Herba Equiseti), Walnut leaves (Foliar Jungla Millefolii), Oak bark (Cortex Quercus), Dandelion herb (Herba Taraxaci). Компоненти препарату забезпечують протівірусну, антибактеріальну, протизапальну та імуномодулювальну дію. Імуномодулювальний ефект препарату реалізується через активацію фагоцитозу та підвищення його ефективності за рахунок активації вироблення кисневих радикалів фагоцитуючими клітинами та Т-лімфоцитами/кілерами, а також забезпечення елімінації патогенів із вогнища запалення. На тлі застосування препарату в пацієнтів із ГТ вірогідно зменшуються симптоми захворювання вже з другої доби лікування. У результаті вираженої регресії такого симптому, як біль у горлі, неухильно зменшується кількість застосованих антипіретиків вже з другої доби ліку-

вання. Після швидкого поліпшення загального стану, зменшення споживання антипіретиків, на тлі застосування Імупрету спостерігається «терапевтичний вигравш» 4 доби, тобто протягом 10-добового спостереження одужання настає на 4 доби раніше [5]. Високий терапевтичний ефект застосування препарату дає змогу на 43,7%, або в 2,3 раза, зменшити частоту призначень в умовах контрольованого дослідження і з 72% до 11% порівняно з рутинним їх призначенням, за даними статистики [3,7].

Запитання: Оскільки в сучасній клінічній настанові є дефініція «рекурентний тонзиліт», то що ще, крім антибіотиків, можна рекомендувати для таких пацієнтів, ґрунтуючись на даних доказової медицини?

Відповідь: Насамперед потрібно усвідомити, що рекурентний тонзиліт в умовах рутинної клінічної практики — це насамперед тип перебігу, який передбачає рецидиви гострих епізодів тонзиліту. Основною метою лікування таких пацієнтів у «холодний період» є профілактика рецидивів, звісно, за умови відсутності критеріїв Paradise, коли таким пацієнтам показане хірургічне лікування. Важливим концептуальним положенням є розуміння того, що рецидивний не значить бактеріальний. Тому призначення антибіотиків для профілактики рецидивів тонзиліту абсолютно не показане. Важливим фактором попередження рецидивів тонзиліту є утримання контролю над запаленням у рамках «фізіологічного», що в клінічних умовах прояв-

ляється відсутністю або мінімальними ознаками локальної симптоматики, що об'єктивно визначається, особливо в «холодний період». Дослідженнями показано, що застосування фітонірингового препарату Імупрет має доведений віддалений терапевтичний ефект: спостерігаються достовірно нижчі показники оцінки вираженості гіперемії задньої стінки глотки, гіперемії, набрякості та наявності нальоту на піднебінних мигдаликах протягом року спостереження. У вказаних пацієнтів протягом року значно знизилася частота рецидивів тонзиліту. Протягом тримісячного спостереження кількість рецидивів зменшилася з 25,28% до 2,28%, шестимісячного — з 38,71% до 13,68%, дванадцятимісячного — з 33,97% до 17,48%. Отже, протягом року кількість рецидивів зменшилася до 33,44%, або на 66,56% порівняно з контрольною групою [6].

Висновки

Отже, МКХ-11, крім потреб статистики, додає клінічні потреби та інше, переносючи МКХ із простої статистичної бази на клінічну класифікацію для статистичного використання. Ґрунтуючись на найсучасніших клініко-епідеміологічних даних і результатах подвійних сліпих, рандомізованих, плацебо контрольованих досліджень, МКХ-11 синхронізована із сучасними клінічними настановами для прийняття лікарями обґрунтованих рішень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy. (2021). Hryp ta hostri respiratorni infektsii. [Державний експертний центр МОЗ України. (2021). Грип та гострі респіраторні інфекції]. URL: <https://www.dec.gov.ua/mtd/gryp-ta-gostri-respiratorni-infektsiyi/>.
2. Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy. (2021). Tonzylit. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. [Державний експертний центр МОЗ України. (2021). Тонзиліт. Клінічна настанова, заснована на доказах]. URL: <https://www.dec.gov.ua/mtd/tonzylit/>.
3. National Library of Medicine. (2013). Tonsillitis: Overview. Last Update: January 17, 2019; Next update: 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0090038/>.
4. Popovych VI, Koshel IV. (2018). Pain control in acute tonsillitis as a strategy of delayed antibiotics administration. *Otolaryngology*. 8; 4: 442–454
5. Popovych V, Koshel I, Malofichuk A, Pyletska L et al. (2019). A randomized, open-label, multicenter, comparative study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of BNO 1030 extract. Containing marshmallow root, chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, dandelion herb in the treatment of acute non-bacterial tonsillitis in children aged 6 to 18 years. *American Journal of Otolaryngology*. 40(2): 265–273 doi: 10.1016/j.amjoto.2018.10.012.
6. Popovych VI, Koshel IV, Malofichuk OM, Pyletska LI et al. (2021). A randomized, open-label, multicenter, comparative study of therapeutic efficacy, preventive potential and tolerability of BNO 1030 extract, containing Althea root, Chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, dandelion herb in the treatment of acute nonbacterial tonsillitis in children aged 6 to 18 years. *Clin Phytosci*. 7. Article: 15(2021). <https://doi.org/10.1186/s40816-020-00240-6>.
7. Popovych VI, Koshel IV, Malofichuk OM, Pyletska LI et al. (2021). Multicenter, Randomized, Open-Label, Comparative Study of Therapeutic Efficacy, Safety and Tolerability of BNO 1030 Application in the Technology of Delayed Prescription of Antibiotics in Patients with Severe Acute Tonsillitis. *Ann Clin Otolaryngol*. 6; 1: Article: 1049: 1–9. URL: <http://www.remedypublications.com/open-access/multicenter-randomized-open-label-comparative-study-of-therapeutic-efficacy-safety-and-6845.pdf>.
8. WHO. (2022). International Classification of Diseases 11th Revision. The global standard for diagnostic health information. URL: https://icd.who.int_

Відомості про авторів:

Бекетова Галина Володимирівна — д.мед.н., проф., чл.-кор. НАМН України, проф. каф. педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-8400-4580>.

Попович Василь Іванович — д.мед.н., проф., зав. каф. хірургічних дисциплін №1 ВПНЗ «Львівський медичний університет» Адреса: м. Львів, вул. В.Поліщука, 76. <https://orcid.org/0000-0002-2898-8474>.

Стаття надійшла до редакції 01.09.2023 р., прийнята до друку 12.12.2023 р.

УДК 616-021.3-007.21-02:616.391:577.161.2

О.В. Большова¹, М.О. Ризничук²

Ідіопатична низькорослість: особливості поліморфізму ТаqI гена VDR рецептора вітаміну D

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

²Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 8(136): 14-18. doi 10.15574/SP.2023.136.14

For citation: Bolshova OV, Ryznychuk MO. (2023). Idiopathic short stature: characteristics of polymorphism of the TaqI gene of vitamin D receptor. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(136): 14-18. doi 10.15574/SP.2023.136.14.

Причини ідіопатичної низькорослості (ІПН) різноманітні і недостатньо вивчені. Не можна спростовувати участь у розвитку ІПН поліморфізмів гена рецептора вітаміну D (*VDR* — vitamin D receptor), дисфункції секреції гормону росту (ГР) або певних структурних аномалій ГР. Поліморфізм ТаqI розташований на межі екзон-інтрон і потенційно може впливати на стабільність мРНК гена *VDR*, а отже, і на зріст дитини.

Мета — вивчити вплив поліморфізму ТаqI гена *VDR* у дітей із ІПН на окремі показники кісткового метаболізму.

Матеріали та методи. Обстежено 22 дитини віком $10,68 \pm 3,28$ року з діагнозом ІПН. Ураховано: стать та вік пацієнта, антропометричні дані, рівень вітаміну D у крові, кістковий вік, рівень ГР базальний та стимульований, поліморфізм ТаqI гена *VDR*. Усі дані проаналізовано непараметричними методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми «MedCalc» (2006).

Результати. У всіх дітей з ІПН незалежно від поліморфного локусу ТаqI гена *VDR* виявлено низький рівень вітаміну D. Базальний рівень ГР у всіх пацієнтів був низьким, тоді як стимульований рівень відповідав нормі.

Висновки. У групі хворих з ІПН частка генотипу Т/С (ТаqI Т/С, g.65058 Т>С) у 1,63 раза вища, ніж у групі здорових. Носійство алелі С поліморфного локусу rs731236 ТаqI гена *VDR* достовірно асоціюється з ризиком розвитку ІПН — OR (Odds ratio) = 1,68 (95% CI (confidence interval): 1,41–2,01; $p < 0,001$), а також за наявності генотипу Т/С ризик цієї патології достовірно високий — OR = 3,78 (95% CI: 1,23–11,63; $p < 0,02$). У дітей із поліморфізмом Т/Т спостерігається дефіцит вітаміну D, а в пацієнтів із поліморфізмами Т/С та С/С — недостатність цього вітаміну.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вітамін D, ген *VDR* рецептора вітаміну D, діти, ідіопатична низькорослість, гормон росту, поліморфний локус rs731236 ТаqI рецептора вітаміну D.

Idiopathic short stature: characteristics of polymorphism of the TaqI gene of vitamin D receptor

O. V. Bolshova¹, M. O. Ryznychuk²

¹SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv

²Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The causes of idiopathic short stature (IS) are diverse and not well understood, including polymorphisms of the vitamin D receptor (*VDR*) gene, dysfunction of growth hormone (GH) secretion, or certain structural abnormalities of the GH cannot be denied.

The TaqI polymorphism is located at the exon-intron junction and can potentially affect the stability of the *VDR* gene mRNA and, consequently, the child's height.

Purpose — to study of the influence of the TaqI polymorphism of the *VDR* gene in children with IS on certain indicators of bone metabolism.

Materials and methods. We studied 22 children aged 10.68 ± 3.28 years diagnosed with idiopathic short stature. The following data were taken into account: sex and age of the patient, anthropometric data, blood vitamin D level, bone age, basal and after stimulation tests, and TaqI polymorphism of the *VDR* gene. All data were analyzed by non-parametric methods of variational statistics using the computer program MedCals (2006).

Results. All children with IS had low vitamin D levels, regardless of the TaqI polymorphic locus of the vitamin D receptor gene. All children with IS, regardless of the TaqI polymorphic locus of the vitamin D receptor gene, were found to have low vitamin D levels. The basal level of GH in all patients was low, while the stimulated level of GH was normal in all patients.

Conclusions. In the group of patients with IS, the frequency of the T/C (TaqI T/C, g.65058 T>C) genotype is 1.63 times higher than in the group of healthy subjects. Carriage of allele C of the polymorphic locus rs731236 TaqI of the *VDR* gene is significantly associated with the risk of developing idiopathic short stature — OR (Odds ratio) = 1.68 (95% CI (confidence interval): 1.41–2.01; $p < 0.001$), and in the presence of the T/C genotype the risk of this pathology is significantly high — OR = 3.78 (95% CI: 1.23–11.63; $p < 0.02$). Vitamin D deficiency was found in children with the T/T polymorphism, and vitamin D deficiency was found in patients with the T/C and C/C polymorphisms.

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: vitamin D, vitamin D receptor gene, children, idiopathic short stature, growth hormone, vitamin D receptor polymorphic locus rs731236 TaqI.

Вступ

Вітамін D (віт. D) бере участь у різних біологічних процесах, у тому числі в розвитку опорно-рухового апарату, еритропоезі та регуляції артеріального тиску [11].

Цей вітамін є важливим дієтичним фактором, дія якого опосередковується через рецептор віт. D (*VDR* — vitamin D receptor), що належить до суперродина рецепторів ядерних гормонів.

Він модулює транскрипцію генів-мішеней, які беруть участь в абсорбції кальцію та формуванні кісткової тканини [2]. Також віт. D регулює близько 3% геному людини, переважно ця функція здійснюється через рецептор *VDR* [7].

Геномна відповідь віт. D індукується за допомогою зв'язування кальцитріолу з цитозольним рецептором *VDR*, який має функції як ядерного рецептора, так і фактора транскрипції. Кальцитріол і *VDR* зв'язуються з рецепто-

ром ретиноїду X, і комплекс надходить у ядро, де він розпізнається та зв'язується з елементом відповіді на віт. D у промоторній ділянці генів, експресія яких залежить від наявності віт. D [1,4]. Отже, віт. D може регулювати метаболізм, проліферацію, диференціювання або апоптоз численних клітин, у тому числі адипоцити та бета-клітини підшлункової залози [4].

Ген, що кодує *VDR*, розташований на відрізьку хромосоми 12cen-q12 [2], містить 11 екзонів і охоплює приблизно 75 тис. основ геномної ДНК [12]. Ген *VDR* також запропонований як один із генів-кандидатів за контролем кісткової маси. Алейні варіанти гена, що кодує рецептор *VDR*, пов'язані зі щільністю кісткової маси і втратою останньої в людей старшого віку та приростом щільності кісткової маси після лікування 1,25-дигідроксивітаміном D₃ [12]. До них відносять поліморфні варіанти *Ara I* (алель A/a), *Bsm I* (алель B/b), *FokI* (алель F/f) і *TaqI* (алель T/C) [8].

Поліморфізм *TaqI* являє собою одонуклеотидну нуклеотидну заміну, що призводить до синонімічної зміни кодону 352 (ізолейцин) в екзоні IX. Цей поліморфізм, розташований на межі екзон-інтрон, потенційно може впливати на стабільність мРНК гена *VDR* [8].

Мета дослідження — вивчити вплив поліморфізму *TaqI* гена *VDR* у дітей з ідіопатичною низькорослістю (ІПН) на окремі показники кісткового метаболізму.

Матеріали та методи дослідження

Проводили обстеження 22 дітей з ІПН, які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Середній вік дітей (18 хлопчиків, 4 дівчинки) становив $10,68 \pm 3,28$ року.

Враховували: стать і вік пацієнта, антропометричні дані, рівень віт. D у крові (вилучені літні місяці набору хворих), кістковий вік, рівень гормону росту (ГР) до та після стимуляційних тестів (клонідин, інсулін), рівень інсуліноподібного фактора росту-1, рівень у крові загального та іонізованого кальцію. Середнє відставання у зрості становило «мінус» 2,15 ($\pm 0,53$) SDS (Standard Deviation Score). На момент обстеження всі пацієнти були в стані еутиреозу. До дослідження залучали дітей, які не отримували препаратів кальцію та віт. D упродовж більше ніж 6 місяців.

Контрольна група становила 57 здорових дітей віком $9,28 \pm 3,24$ року, які не мали кровної спорідненості.

Для визначення поліморфних варіантів *TaqI* (rs731236) використовували модифіковані протоколи гена *VDR*, що передбачають застосування олігонуклеотидних праймерів у техніці полімеразної ланцюгової реакції і наступного поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів у виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі. Для генотипування венозну кров набирали в стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти (Sarstedt, Німеччина), що слугувала антикоагулянтом. Спочатку ДНК елімінували з периферичної крові за допомогою комерційного Quick-DNA Mini — тест-система «prepPlusKit» (Zymo Research, США). Цільову ділянку гена ампліфікували за допомогою відповідного специфічного праймера (Metabion, Німеччина).

Ампліфікацію проводили за допомогою комерційного набору «Dream Taq Green PCR Master Mix» (2X) (Thermo Scientific, США) і специфічних праймерів (Metabion, Німеччина). Для відповідного теплового режиму ПЛР застосовували підсилювач «Flex Cycler» (Analytik Jena, Німеччина).

Ампліфікований продукт (амплікони) надавали гідролізу ендонуклеазами рестрикції *TaqI* (10 ОД/мкл) (ThermoScientific, США). Рестрикційний гідроліз проводили відповідно до інструкції виробника в сухому блочному нагрівачі протягом 16 годин за температури 65°C для вивчення поліморфізму гена *VDR* *TaqI*.

Фермент *TaqI* (поліморфний варіант *VDR* *TaqI*) не потребував термічної інактивації (згідно з інструкцією виробника). Стан рестрикційних фрагментів гена *VDR* (*TaqI*) аналізували в 2% агарозному гелі (CSL-AG500 agarose, Cleaver Scientific Ltd, Велика Британія) із застосуванням барвника броміду етидію. Для оцінювання розміру фрагментів вводили маркер молекулярно-масового розміру — GeneRuler 100 bp DNA Ladder (Thermo Scientific, США) та подальшою візуалізацією в транслюмінаторі за допомогою комп'ютерної програми «Vitran», забарвленому бромідом етидію.

Підсилювачі гена *VDR* *TaqI* T/C (rs731236) піддавали гідролітичному розщепленню за наявності сайту рестрикції 5'-GAATGCN↓-3', у результаті чого утворювалися рестикти молекулярною масою 496 та 249 — генотип T/T (*TaqI* T/C, g.65058 T>C). Сайт рестрикції зни-

кав після нуклеотидної заміни з Т на С, якщо ампліфіковані фрагменти ДНК після взаємодії з нуклеазою рестрикції мали молекулярну масу 295, 249 та 201, тоді був зафіксований генотип С/С (TaqI Т/С, g.65058 Т>С). Відповідно в гетерозиготному генотипі (Т/С) (TaqI Т/С, g.65058 Т>С) спостерігали одночасно всі чотири типи фрагментів: 496, 295, 249 та 201.

Статистичну обробку результатів дослідження виконували за допомогою статистичних програм «Microsoft Excel». Розподіл генотипів у групах хворих і здорових порівнювали за законом Харді–Вайнберга (χ^2):

$$p^2+2pq+q^2=100\%,$$

де p^2 – частота, з якою трапляються носії генотипу Т/Т, $2pq$ – генотипів ТС, а q^2 – з генотипом С/С.

Частоти алелів p_T і q_C розраховували як:

$$p_T = \frac{2n_{TT} + n_{TC}}{2(n_{TT} + n_{TC} + n_{CC})}; \quad q_C = \frac{2n_{CC} + n_{TC}}{2(n_{TT} + n_{TC} + n_{CC})};$$

де n – кількість осіб із певним генотипом.

Розраховували відношення шансів (OR):

$$OR = \frac{ad}{bc},$$

де a – пацієнти з наявністю ознаки, що вивчається; b – пацієнти з відсутністю ознаки, що вивчається; c – здорові та відсутність ознаки, що вивчається; d – здорові з наявністю ознаки, що вивчається.

Довірчий інтервал (OR) розраховували на рівні значущості 95%. Якщо співвідношення шансів було менше 1, то ризик зменшувався, якщо дорівнював 1, то ризику не було, якщо більше 1, то ризик існував. Усі дані аналізували непараметричними методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми «MedCalc» (2006).

Дослідження проведено відповідно до основних принципів біоетики Конвенції Ради

Європи про права людини та біомедицину (4 квітня 1997 року), Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації охорони здоров'я про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людей (1964–2013). Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. Комісією з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» не виявлено порушень моральних і правових норм під час дослідження. Отримано інформовану згоду учасників та їхніх батьків (опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

Проаналізовано розподіл генотипів поліморфізму TaqI (rs731236) гена рецептора віт. D VDR у дітей з ІПН. Результати наведено в таблиці 1.

У групі хворих з ІПН частка генотипу Т/С була в 1,63 раза вищою, ніж у контрольній групі, а частка генотипів Т/Т і С/С – в 0,25 і 0,86 раза меншою, ніж у контрольній групі.

За результатами аналізу алелей у пацієнтів з ІПН отримано такі дані: носійство алелі С поліморфного локусу rs731236 TaqI гена рецептора віт. D VDR достовірно асоціювалося з ризиком розвитку ІПН – OR=1,68 (95% CI: 1,41–2,01; $p < 0,001$).

У пацієнтів з ІПН та за наявності генотипу Т/С ризик захворювання був вірогідно високим – OR=3,78 (95% CI: 1,23–11,63; $p < 0,02$); за С/С і Т/Т ризик цієї патології був низьким – OR=0,84 (95% CI: 0,21–3,45; $p = 0,81$) та OR=0,17 (95% CI: 0,04–0,81; $p < 0,03$), відповідно, тобто ці варіанти були протекторними.

Головною алеллю в контрольній групі була Т ($p_T = 0,605$). Частота мажорної алелі С у пацієнтів ($q_C = 0,523$) була в 0,76 раза вищою, ніж у групі здорових ($q_C = 0,395$), (табл. 2).

Співвідношення частот алелей ($p_T = 0,477$, $q_C = 0,523$) практично не відрізнялося від

Таблиця 1

Розподіл генотипів у здорових дітей та дітей з ідіопатичною низькорослістю

Група	Показник	rs731236 TaqI гена рецептора вітаміну D VDR			
		ТТ	ТС	СС	усього
Контрольна*	абс.	21	27	9	57
	%	36,8	47,4	15,8	100
	OR	5,83	0,26	1,19	
	95% CI	1,24–27,48	0,09–0,82	0,29–4,87	
	p	0,03	0,02	0,81	
Пацієнти з ІПН	абс.	2	17	3	22
	%	9,1	77,3	13,6	100
	OR	0,17	3,78	0,84	
	95% CI	0,04–0,81	1,23–11,63	0,21–3,45	
	p	0,03	0,02	0,81	

Примітка: * – дані з джерела [6].

Таблиця 2

Частота алелей Т та С у дітей з ідіопатичною низькорослістю

Група	Алель	Частота
Пацієнти з ІПН	Т	0,477
	С	0,523
Контрольна*	Т	0,605
	С	0,395

Примітка: * — дані з джерела [6].

Таблиця 3

Рівновага Хайді–Вайнберга

Генотип	Т/Т	Т/С	С/С	Статистичний показник
Наявний генотип пацієнтів з ІПН	2	17	3	$\chi^2=6,62$ $p=0,01$
Очікуваний генотип пацієнтів з ІПН	5,01 (22,78%)	10,98 (49,90%)	6,01 (27,32%)	
Контрольна група (наявний генотип)*	21	27	9	$\chi^2=0,004$ $p=0,95$
Контрольна група (очікуваний генотип)*	20,88 (36,63%)	27,24 (47,78%)	8,88 (15,58%)	

Примітка: * — дані з джерела [6].

Таблиця 4

Аналіз показника 25(OH)D та соматотропного гормону сироватки крові в дітей з ідіопатичною низькорослістю залежно від поліморфізму гена VDR

Значення	Генотип		
	rs731236 Tag1, N = 22		
	Т/Т	Т/С	С/С
SDS зросту	-2,39±0,02	-2,06±0,57	-2,51±0,27
Базальний рівень ГР	0,84±0,08	0,80±0,06	0,14±0,06
Рівень ГР після стимуляційної проби з клонідином, нг/мл	14,70±2,83	14,59±5,24	17,32±5,07
25(OH)D, нмоль/л	43,83±6,47	58,97±11,78	56,93±19,54

співвідношення 1:1, що свідчило про збереження частоти алелей в українській популяції.

Частота алелей у пацієнтів з ІПН істотно відрізнялася від такої в контрольній групі, але розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді–Вайнберга (табл. 3).

У когорті український дітей переважали гетерозиготні носії Т/С, як і в контрольній групі.

Проаналізовано рівні гідроксिवітаміну D і ГР залежно від поліморфізму Tag1 гена рецептора віт. D VDR (табл. 4).

Вітамін D є основним регулятором метаболізму кальцію, регулятором всмоктування кальцію в кишечнику, чинить прямий вплив на метаболізм і моделювання кісткової тканини. Активна форма віт. D зв'язується з VDR усередині органів, таких як кістки, прищитоподібні залози та імунна система [13].

Останніми роками віт. D викликає підвищений інтерес унаслідок його надзвичайної важливості в підтримці гомеостазу кісток та обміну кальцію, клітинної проліферації, диференціювання та імунної відповіді [5].

Про етнічні відмінності в поліморфізмі VDR повідомляється в літературі [10]. Показано, що мінорна алель Tag1 (rs731236) трапляється набагато рідше в азіатів порівняно з європеїдами

та африканцями [16]. Зчеплення і/або асоціації поліморфізмів цього гена зі зростом та мінеральною щільністю кісток вивчаються різними авторами [3,9].

Враховуючи високу поширеність дефіциту віт. D у дітей та підлітків, на яку вказує низка авторів, можна припустити, що поліморфізм гена VDR пов'язаний з вищою схильністю до розвитку дефіциту віт. D. Деякі дослідження повідомляють про низькі рівні 25(OH)D у різних групах дітей та підлітків [14,15].

Дефіцит віт. D та його недостатність визначають згідно з класифікацією (2011), прийнятою Міжнародним інститутом медицини. Відповідно до цієї класифікації, дефіцит віт. D в дітей та дорослих встановлюють при показниках 25(OH)D у сироватці крові ≤ 20 нг/мл (або 50 нмоль/л); недостатність віт. D — при 21–29 нг/мл (або 50,1–74,9 нмоль/л), а нормальний рівень віт. D — при ≥ 30 нг/мл ($\geq 75,0$ нмоль/л).

У наведеному нами дослідженні в дітей із поліморфізмом Т/Т виявлено дефіцит віт. D (43,83±6,47 нмоль/л), а в дітей із поліморфізмами Т/С та С/С — недостатність цього віт. (58,97±11,78 нмоль/л та 56,93±19,54 нмоль/л, відповідно). Базальний рівень ГР у дітей незалежно від поліморфізму був низьким. Після

стимуляції клонідином рівень ГР підвищився до норми, але найвищим він був у дітей із поліморфним варіантом Tag1 C/C (17,32±5,07 нг/мл), а в дітей із поліморфізмами C/T та T/T — практично однаковим (14,59±5,24 нг/мл та 14,70±2,83 нг/мл, відповідно).

Висновки

У групі хворих з ІПН частка генотипу T/C в 1,63 раза вища, ніж у групі здорових.

Носійство алелі С поліморфного локусу rs731236 Tag1 гена VDR достовірно асоціюється з ризиком розвитку ІПН — OR=1,68 (95% CI:

1,41–2,01; $p < 0,001$), а також за наявності генотипу T/C ризик цієї патології достовірно високий — OR=3,78 (95% CI: 1,23–11,63; $p < 0,02$).

У дітей із поліморфізмом T/T спостерігається дефіцит віт. D, а в пацієнтів із поліморфізмами T/C та C/C — недостатність цього вітаміну.

Отже, носійство T/C поліморфного локусу rs731236 Tag1 гена VDR, зокрема алелі С, є фактором ризику розвитку ІПН, а наявність поліморфізму T/T у дітей з ІПН може вказувати на дефіцит віт. D.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Alathari BE, Sabta AA, Kalpana CA, Vimalaswaran KS. (2020). Vitamin D pathway-related gene polymorphisms and their association with metabolic diseases: A literature review. *J Diabetes Metab Disord.* 19 (2): 1701–1729. doi: 10.1007/s40200-020-00561-w.
- Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. (2014). Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2 (1): 76–89. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70165-7.
- Choi SK, Park MS, Song JK, Yoon KS, Yoon KL, Shim KS. (2013). Association of polymorphisms in the vitamin D receptor promoter with idiopathic short stature. *J Korean Med Sci.* 28 (9): 1329–1333. doi: 10.3346/jkms.2013.28.9.1329.
- Contreras-Bolívar V, García-Fontana B, García-Fontana C, Muñoz-Torres M. (2021). Mechanisms Involved in the Relationship between Vitamin D and Insulin Resistance: Impact on Clinical Practice. *Nutrients.* 13 (10): 3491. doi: 10.3390/nu13103491.
- Dilworth FJ, Chambon P. (2001). Nuclear receptors coordinate the activities of chromatin remodeling complexes and coactivators to facilitate initiation of transcription. *Oncogene.* 20 (24): 3047–3054. doi: 10.1038/sj.onc.1204329.
- Emmanouilidou E, Galli-Tsinopoulou A, Kyrgios I, Gbandi E, Goulas A. (2015). Common VDR polymorphisms and idiopathic short stature in children from northern Greece. *Hippokratia.* 19 (1): 25–29.
- Fronczek M, Osadnik T, Banach M. (2023). Impact of vitamin D receptor polymorphisms in selected metabolic disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 26 (4): 316–322. doi: 10.1097/MCO.0000000000000945.
- Hussain T, Naushad SM, Ahmed A, Alamery S, Mohammed AA, Abdelkader MO, Alkhrm NAN. (2019). Association of vitamin D receptor TaqI and Apal genetic polymorphisms with nephrolithiasis and end stage renal disease: a meta-analysis. *BMC Med Genet.* 20 (1): 193. doi: 10.1186/s12881-019-0932-6.
- Jehan F, Voloc A, Esterle L, Walrant-Debray O, Nguyen TM, Garabedian M. (2010). Growth, calcium status and vitamin D receptor (VDR) promoter genotype in European children with normal or low calcium intake. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 121 (1–2): 117–120. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.088.
- Jorde R, Svartberg J, Joakimsen RM, Grimnes G. (2012). Associations between polymorphisms related to calcium metabolism and human height: the Tromsø Study. *Ann Hum Genet.* 76 (3): 200–210. doi: 10.1111/j.1469-1809.2012.00703.x.
- Khattab Y, Reda R, El-Gaafary, M, Zeitoun Y, Abo-Shady R, Abdelhady W. (2022). BsmI gene polymorphism of vitamin D receptor in obese Egyptian male medical students and its relationship with vitamin D deficiency. *Egypt J Med Hum Genet.* 23: 56. <https://doi.org/10.1186/s43042-022-00275-z>.
- Nosratabadi R, Arababadi MK, Salehabad VA, Shamsizadeh A, Mahmoodi M, Sayadi AR, Kennedy D. (2010). Polymorphisms within exon 9 but not intron 8 of the vitamin D receptor are associated with the nephropathic complication of type-2 diabetes. *Int J Immunogenet.* 37 (6): 493–497. doi: 10.1111/j.1744-313X.2010.00953.x.
- Osman E, Al Anouti F, El Ghazali G, Haq A, Mirgani R, AlSafar H. (2015). Frequency of rs731236 (TaqI), rs2228570 (FokI) of Vitamin-D Receptor (VDR) gene in Emirati healthy population. *Meta Gene.* 6: 49–52. doi: 10.1016/j.mgene.2015.09.001.
- Rajakumar K, de las Heras J, Chen TC, Lee S, Holick MF, Arslanian SA. (2011). Vitamin D status, adiposity, and lipids in black American and Caucasian children. *J Clin Endocrinol Metab.* 96 (5): 1560–1567. doi: 10.1210/jc.2010-2388.
- Santos BR, Mascarenhas LP, Satler F, Boguszewski MC, Spritzer PM. (2012). Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. *BMC Pediatr.* 12: 62. doi: 10.1186/1471-2431-12-62.
- Wang W, Luo XP, Cai LX, Cui ZR, Luo XY, Luo RK. (2015). Relationship between vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and the efficacy of recombinant human growth hormone (rhGH) treatment in children with idiopathic short stature. *Genet Mol Res.* 14 (3): 10507–10514. doi: 10.4238/2015. September.8.12.

Відомості про авторів:

Большова Олена Василівна — д.мед.н., проф., зав. відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69. <https://orcid.org/0000-0003-1999-6031>.

Ризничук Мар'яна Олександрівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, пл. Театральна, 2. <https://orcid.org/0000-0002-3632-2138>.

Стаття надійшла до редакції 02.09.2023 р., прийнята до друку 12.12.2023 р.

УДК [577.1-042.3:616.2-002.6-036.1-053.4]:519.24

О.М. Волошин^{1,2}, Ю.В. Марушко¹, І.І. Савченко²

Лінійний регресійний аналіз впливу біоелементів на частоту гострих респіраторних інфекцій у дітей дошкільного віку

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Луганський державний медичний університет, м. Рівне, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 8(136): 19-25. doi 10.15574/SP.2023.136.19

For citation: Voloshin OM, Marushko YuV, Savchenko II. (2023). A linear regression analysis of the effect of bioelements on acute respiratory infections incidence in preschool children. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(136): 19-25. doi 10.15574/SP.2023.136.19.**Мета** — визначити біоелементи, що чинять найбільш значущий вплив на схильність дітей дошкільного віку до частих епізодів гострих респіраторних інфекцій (ГРІ).**Матеріали та методи.** Обстежено 30 дітей (14 хлопчиків і 16 дівчаток) віком 1–6 років, які перебували на госпітальному лікуванні з приводу ГРІ. У кожного пацієнта враховано 2 інтегральні показники рекурентності ГРІ — інфекційний індекс та індекс резистентності. У дітей проведено рентгенофлуоресцентний аналіз вмісту у волоссі 17 біоелементів — Zn, Fe, Cu, Se, Mn, Cr, Co, Br, Ni, Rb, Sr, Sn, Pb, Ca, K, S і Cl. Статистичну обробку отриманих цифрових даних виконано з використанням ліцензійної програми «IBM SPSS Statistics 28». Застосовано лінійний регресійний аналіз із покроковим залученням предикторів.**Результати.** У дітей дошкільного віку існує помірна негативна взаємозалежність між вмістом у волоссі Rb й розрахованим індексом резистентності ($\rho = -0.405$; $p = 0.026$; 95% ДІ: $(-0.674) - (-0.042)$), згідно з якою, нижчі концентрації цього біоелемента поєднуються з частішими епізодами ГРІ. До того ж Rb має статистично значущий парний взаємозв'язок із кількома іншими вивченими біоелементами і співвідношеннями між ними. Показано, що Rb перебуває в прямій і найтіснішій кореляції з K ($\rho = 0.842$; $p < 0.001$; 95% ДІ: $0.678 - 0.926$). Шляхом проведення лінійного регресійного аналізу незалежних факторів отримано прогностичну модель значень індексу резистентності, у формулі якої є присутнім лише один із таких факторів — співвідношення вмісту Mn/Cr у волоссі. Інформативність зазначеної моделі становить 24,9%, що є доволі суттєвим значенням з огляду на існування широкого спектра предикторів рекурентних респіраторних інфекцій.**Висновки.** Отримані результати доповнюють вже наявні наукові відомості щодо участі біоелементів у забезпеченні опірності частим ГРІ в дітей дошкільного віку. Планується продовжити вивчення статусу окремих біоелементів у поєднанні з іншими потенційними предикторами рекурентного перебігу ГРІ.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти дошкільного віку, рекурентні респіраторні інфекції, біоелементи, лінійний регресійний аналіз.

A linear regression analysis of the effect of bioelements on acute respiratory infections incidence in preschool children

O.M. Voloshin^{1,2}, Yu.V. Marushko¹, I.I. Savchenko²¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²Luhansk State Medical University, Rivne, Ukraine**Purpose** — to identify the bioelements having the most significant impact on the susceptibility of preschool children to frequent episodes of acute respiratory infections (ARI).**Materials and methods.** A total of 30 children (14 boys and 16 girls) aged 1–6 years, undergoing inpatient treatment on ARI, were involved in the clinical study. Two integral indicators of acute respiratory infections recurrence, i.e. the infection index and the resistance index, were taken into account for each patient. The children were tested by X-ray fluorescence analysis of 17 bioelements in their hair — Zn, Fe, Cu, Se, Mn, Cr, Co, Br, Ni, Rb, Sr, Sn, Pb, Ca, K, S, and Cl. The statistical processing of the obtained digital material was performed with IBM SPSS Statistics 28 licensed software. A linear regression analysis with stepwise involvement of predictors was applied.**Results.** In preschool children, there is a moderate negative correlation between hair Rb content and the calculated resistance index ($\rho = -0.405$; $p = 0.026$; 95% CI: $(-0.674) - (-0.042)$), according to which lower concentrations of this bioelement are associated with more frequent episodes of ARI. Additionally, Rb has a statistically significant pairwise relationship with several other bioelements studied and the ratios between them. Rb was demonstrated to be directly and most closely correlated with K ($\rho = 0.842$; $p < 0.001$; 95% CI: $0.678 - 0.926$). A prognostic model of the resistance index was obtained, using the linear regression analysis of independent factors. The formula of the prognostic model included only one of the factors studied — the ratio of Mn/Cr content in hair. The informativeness of the mentioned model was 24.9%, which is a quite significant value, taking into consideration a broad range of known predictors for recurrent respiratory infections.**Conclusions.** The findings are complementary to the available scientific data on the participation of the bioelements in providing resistance to frequent ARI in preschool children. It is planned to continue examining the status of particular bioelements in combination with other potential predictors of recurrent respiratory infections.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: preschool children, recurrent respiratory infections, bioelements, linear regression analysis.

Вступ

Біоеlementи — це хімічні елементи, що входять до складу живих тканин і відіграють важливу роль у процесах життєдіяльності. Зокрема, вони мають антиоксидантні властивості, беруть участь у синтезі багатьох ферментів і функціонуванні різноманітних ланок імунної системи [2,4,12,16]. Натепер добре відомо, що фізіологічні ефекти біоеlementів мають важливе інтегративне значення в забезпеченні структурної й функціональної цілісності вроджених та адаптивних імунних механізмів [2,12,20,29]. Оптимальна кількість в організмі цих речовин асоціюється з високим ступенем протиінфекційного захисту, а їхній дисбаланс супроводжується порушенням імунної компетентності й підвищенням сприйнятливості до інфекційних захворювань [9,16,19,26]. Слід також відзначити часту синергію між окремими біоеlementами в процесі реалізації імунної відповіді на патогенні фактори [12,19]. Крім того, наголошується, що наслідки початково неадекватного харчового статусу біоеlementів і перенесених інфекційних захворювань зазвичай мають однакову спрямованість, адже сама імунна відповідь за умов інфекційного процесу зумовлює виникнення підвищених потреб у забезпеченні біоеlementами [19].

Вельми значущими є результати дослідження, згідно з якими, інтенсивність абсорбції таких біоеlementів, як магній (Mg), фосфор (P), кальцій (Ca), залізо (Fe), цинк (Zn) і мідь (Cu), контролюється циркулюючим вітаміном D — 25-гідроксикальциферолом — і його метаболітами [1]. Як відомо, цей вітамін виконує численні біологічні функції, зокрема, стимулює дозрівання імунних клітин [29]. Підтверджено присутність вітамін-D-залежних рецепторів на моноцитах, макрофагах, дендритних клітинах і лімфоцитах, через які контролюються окремі ланки імунної системи [17]. Враховуючи зазначені відомості, подальші комплексні дослідження вітаміну D й окремих мікробіоеlementів (МіБЕ) та макробіоеlementів (МаБЕ) мають очевидне підґрунтя.

К. Рах та співавт. показали існування вірогідної залежності між забезпеченістю жінок під час вагітності деякими МіБЕ й показниками імунітету їхніх новонароджених дітей [21]. За результатами зазначеного дослідження, надлишкова концентрація Fe й дефіцит Cu в сироватці

крові жінок у третьому триместрі вагітності поєднується зі зниженою концентрацією IgG-антитіл та підвищеним вмістом антинейтрофільних автоантитіл у пуповинній крові. Крім того, доведено, що дітям і вагітним жінкам для росту й нормального функціонування організму необхідні мінеральні речовини та вітаміни в кількості, яка часто не задовольняється їхнім вмістом у продуктах харчування. У дітей такий дефіцит може зумовити виникнення затримки росту, анемії, неврологічних порушень і послаблення імунного захисту [11].

На сьогодні гострі респіраторні інфекції (ГРІ) аргументовано вважаються однією з основних причин захворюваності й смертності людей у всьому світі, про що свідчать, зокрема, наслідки сплесків сезонного грипу та пандемії коронавірусної інфекції (COVID-19), спричиненої новим коронавірусом 2 тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2) [19]. Зазначена пандемія зумовила нову хвилю клінічних досліджень біоеlementів. Так, наприклад, колективом турецьких дослідників встановлено, що діти й підлітки віком від 1 місяця до 18 років із клінічною маніфестацією інфекції COVID-19 за умови зниженої сироваткової концентрації Zn мали значно вищу частоту госпіталізації, аніж пацієнти з нормальним вмістом цього МіБЕ в крові. Водночас не зафіксовано кореляції між тяжкістю клінічного перебігу інфекційного захворювання й сироватковою концентрацією Zn [6]. Результати іншого дослідження, проведеного також у Туреччині серед хворих на інфекцію COVID-19 віком від 3 місяців до 17 років, свідчать, що середні сироваткові значення таких МіБЕ, як Zn, Cu і селен (Se), є значно нижчими на початку захворювання порівняно з терміном закінчення стаціонарного лікування [5]. Щодо особливостей терапевтичних заходів, то в дітей різного віку застосування Zn-вмісного засобу на тлі інфекції COVID-19 супроводжується суттєвим зменшенням частоти випадків дихальної недостатності, легеневих ускладнень і тривалості госпіталізації [7]. Наразі практично значущим є проведення нових клінічних досліджень для підтвердження доцільності застосування окремих біоеlementів як складового компонента лікувального комплексу у хворих на інфекцію COVID-19 [14].

Безперечно, тепер питання удосконалення й оптимізації діагностики та лікування дітей з інфекцією COVID-19 вважаються вкрай на-

гальними. Проте на цьому тлі не є менш гострою актуальністю проблеми рекурентних респіраторних інфекцій (РРІ) у педіатричній практиці. Дотепер значну кількість наукових досліджень вже присвячено вивченню статусу біоелементів у дітей із РРІ. Наприклад, отримані відомості щодо частіших епізодів ГРІ в дітей на тлі дефіциту Zn [22] і Fe [8] в їхньому організмі. Водночас подальше вивчення статусу окремих МіБЕ і МаБЕ у дітей із рекурентним перебігом ГРІ, на нашу думку, є цілком обґрунтованим, особливо з огляду на існуючі відомості, відповідно до яких імуномодуючі ефекти біоелементів зазвичай виявляються в певних межах їхнього вмісту в організмі [26].

Мета дослідження — визначити біоелементи, що чинять найбільш значущий вплив на схильність дітей дошкільного віку до частих епізодів ГРІ.

Матеріали та методи дослідження

Обсерваційне поперечне дослідження здійснено в дитячих соматичних відділеннях багатопрофільних міських лікарень міст Рубіжне, Кремінна й Северодонецьк Луганської області (Україна) у 2018–2019 рр. Обстежено 30 дітей (14 хлопчиків і 16 дівчаток) віком 12–77 місяців, які були госпіталізовані з приводу ГРІ. За даними анамнезу, у пацієнтів зареєстровано від 3 до 10 епізодів ГРІ протягом попереднього року життя, у т.ч. поточне захворювання. Структура клінічних форм гострого інфекційного ураження респіраторного тракту серед обстежених дітей виявилася такою: ринофарингіт — 5 (16,7%), ларинготрахеїт — 2 (6,6%), бронхіт — 12 (40,0%), обструктивний бронхіт — 6 (20,0%), позалікарняна пневмонія — 5 (16,7%).

Критерії залучення дітей до групи спостереження: 1) стать — хлопчики й дівчатка; 2) вік — від 1 року до 6 років 11 місяців 29 днів; 3) діагностована ГРІ з ураженням верхніх або нижніх дихальних шляхів; 4) відсутність будь-якого хронічного захворювання; 5) наявність добровільної інформованої згоди батьків щодо проведення в дитини наукових досліджень, а також щодо збирання й оброблення персональної інформації пацієнта.

Водночас у разі виникнення будь-яких ускладнень під час лікувальних заходів або самовільного їхнього припинення батьками дитини до закінчення запланованого обстеження цю дитину вилучали з групи спостереження.

Дизайном дослідження не передбачено формування групи контролю, оскільки обстежені діти мали суттєве диференціювання за частотою епізодів ГРІ.

На підставі даних анамнезу в кожного пацієнта розраховано два інтегральні клінічні показники рекурентності ГРІ: 1) модифікований інфекційний індекс (ІнІ) у вигляді співвідношення кількості епізодів ГРІ за попередній рік до віку дитини, врахованого в місяцях; 2) індекс резистентності (ІнР), що відображає середню кількість епізодів ГРІ за 1 місяць протягом попереднього року.

У всіх дітей визначено у волоссі вміст 7 есенціальних МіБЕ (Zn, Fe, Cu, Se, марганець (Mn), хром (Cr), кобальт (Co)), 2 умовно есенціальних МіБЕ (бром (Br), нікель (Ni)), 3 потенційно токсичних МіБЕ (рубідій (Rb), стронцій (Sr), олово (Sn)) й 1 токсичного МіБЕ (свинець (Pb)). У 28 з 30 обстежених пацієнтів також досліджено концентрацію у волоссі 4 МаБЕ — Ca, калій (K), сірка (S), хлор (Cl). Вивчення всіх зазначених біоелементів проведено в науково-технічному центрі «ВІРА-Ltd» (м. Київ) із застосуванням рентгенофлуоресцентного аналізатора «ElvaX-med» (Україна).

Статистичну обробку цифрових даних проведено з використанням ліцензійної програми «IBM SPSS Statistics 28» на платформі «PS IMAGO PRO 8.0» (США) від компанії «Predictive Solutions» (Україна). Перевірку на відповідність нормальному закону розподілення значень інтервальних показників у варіаційних рядах здійснено шляхом визначення критерію Шапіро–Вілка. Отримані значення цього критерію стали підставою для подальшого застосування непараметричних методів статистичного аналізу. Для опису варіаційного ряду застосовано такі характеристики, як медіана (Me), Q_1 (25%) і Q_3 (75%) кватилі, міжквартильний інтервал (Q_i), відносний показник кватильної варіації (V_q), мінімальне (X_{min}) й максимальне (X_{max}) значення показника.

Стан парної взаємозалежності між двома показниками з інтервальною шкалою розподілення визначено шляхом розрахування стандартного коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (ρ). Також враховано 95% довірчий інтервал (ДІ) для зазначеного коефіцієнта. Якісне оцінювання сили кореляції виконано за шкалою Чеддока. Для визначення потенційного впливу окремих вивчених МіБЕ, їхніх співвідношень і МаБЕ щодо врахованих показників захворюва-

ності обстежених дітей на ГРІ проведено лінійний регресійний аналіз.

Усі отримані результати вважалися статистично вірогідними за їхньої асимптотичної значущості, що була меншою за 0,05 ($p < 0,05$). У разі, коли ймовірність статистичної похибки при розрахуванні показників була меншою за 0,001, її точне значення не наведене, а зазначене як $p < 0,001$.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Раніше нами вже опубліковано результати дослідження в дітей дошкільного віку окремих МіБЕ [24] і МаБЕ [23]. У таблиці 1 наведено описові статистики інших досліджених у волоссі МіБЕ (Rb, Sr, Pb, Sn) у тих самих пацієнтів. За отриманими відомостями, кватильна варіативність виявилася найвищою для Rb (47,32%), а найнижчою — для Sn (26,47%). Щодо Sr і Pb, то їхні показники V_q мали проміжні значення — відповідно 33,33% та 41,00%.

Статистично значущі коефіцієнти взаємозалежності між Rb, Sr, Pb і Sn, з одного боку, і рештою досліджених у волоссі МіБЕ [24] і МаБЕ [23] наведено в таблиці 2. Насамперед привертає увагу висока позитивна кореляція між

Rb і K ($\rho = 0,842$; $p < 0,001$; 95% ДІ: 0,678–0,926). Крім того, Rb є ще в 6 парних комбінаціях, де зафіксовано вірогідний взаємозв'язок. Так, його кореляція з Cl була суттєво позитивною, з Cr і співвідношенням Cr/Co — помірно позитивною, а зі співвідношеннями Fe/Cr, Fe/Br і Mn/Cr — помірно негативною. Варто зазначити, що кількість спостережень у кореляційній парі Rb*Cr/Co була на 1 меншою ($n = 29$), оскільки у волоссі однієї дитини Co не виявлено. Sr мав помірно негативну взаємозалежність тільки з Co, а для Pb лише з Ca вона виявилася помірно позитивною.

Слід наголосити, що зафіксовано помірний негативний зв'язок між Rb й ІnP ($\rho = -0,405$; $p = 0,026$; 95% ДІ: (-0,674)–(-0,042)), тобто в дітей дошкільного віку нижчі концентрації цього біоелемента у волоссі поєднувалися з частішими ГРІ. Водночас зовсім не виявлено кореляції між Rb й іншим інтегральним показником рекурентності ГРІ — ІnI ($\rho = 0,075$; $p = 0,692$).

Біохімічні й фізіологічні функції Rb, що належить до лужних металів і міститься в більшості біологічних систем, дотепер залишаються маловивченими. Варто відзначити лише нещодавно наведені результати дослідження, згідно з якими концентрація Rb в амніотичній рідині в середні терміни вагітності є значущим предиктором низької маси тіла дитини при народженні [18]. Отже, з огляду на отримані нами дані щодо кореляційних зв'язків Rb в обстежених дітей у поєднанні із вже опублікованими відомостями про цей МіБЕ, подальше вивчення його значущості для фізіологічних і патологічних процесів у дітей, очевидно, є перспективним напрямом наукових досліджень.

Таблиця 1
Описові статистики вмісту у волоссі окремих мікробіоеlementів в обстежених дітей, $n = 30$

МіБЕ	Me	Q ₁ ; Q ₃	Q _i	V _q , %	X _{min}	X _{max}
Rb, мкг/г	0,56	0,40; 0,93	0,53	47,32	0,18	2,69
Sr, мкг/г	0,60	0,36; 0,76	0,40	33,33	0,06	2,42
Pb, мкг/г	1,00	0,62; 1,44	0,82	41,00	0	3,70
Sn, мкг/г	0,17	0,14; 0,23	0,09	26,47	0,11	0,31

Таблиця 2
Результати рангового кореляційного аналізу між дослідженими мікробіоеlementів в обстежених дітей

Кореляційна пара	Кількість пар спостереження, n	ρ-Спірмена	p	Межа 95% ДІ (ρ)	
				верхня	нижня
Rb*K	28	0,842	<0,001	0,678	0,926
Rb*Cl	28	0,529	0,004	0,183	0,758
Rb*Cr	30	0,376	0,041	0,007	0,655
Rb*Fe/Cr	30	-0,445	0,014	-0,700	-0,090
Rb*Fe/Br	30	-0,455	0,012	-0,706	-0,102
Rb*Mn/Cr	30	-0,490	0,006	-0,728	-0,147
Rb*Cr/Co	29	0,393	0,035	0,019	0,670
Sr*Co	30	-0,376	0,040	-0,655	-0,007
Pb*Ca	28	0,468	0,012	0,104	0,722

Шляхом здійснення лінійного регресійного аналізу з покроковим методом введення в модель незалежних факторів здійснена спроба визначення тих біоелементів і співвідношень між ними, що чинять суттєвий вплив на обидва враховані інтегральні показники рекурентності ГРІ. При цьому загальна кількість початково взятих до опрацювання предикторів була доволі значною — 53. Показано, що за використання лише ІпР як залежної змінної отримано вірогідну прогностичну модель. Моделювання із задіянням ІпІ як залежного показника виявилось безрезультатним. Слід зазначити, що в отриманій моделі, крім константи, був тільки один незалежний компонент — співвідношення Мп/Сг. Ця модель представлена у вигляді математичного алгоритму:

$$\text{ІпР}(п)^{\alpha} = 0,277^{\beta} + 0,214^{\gamma} \times \text{Мп/Сг},$$

де α — прогнозований індекс резистентності; β — константа ($p=0,006$); γ — коефіцієнт b ($p=0,010$).

Примітно, що, за проведеними розрахунками, значення коефіцієнта детермінації (R^2) виявилось невисоким — 0,249, тобто в обстежених дітей частка впливу співвідношення Мп/Сг на ІпР серед інших можливих предикторів становила лише 24,9%. Проте, враховуючи відомості літератури про вельми широке різноманіття потенційних факторів, вплив яких виявляється підвищенням схильності дітей дошкільного віку до РРІ [3,10,25,30], інформативність отриманої прогностичної моделі можна вважати доволі суттєвою.

Як впливає з наведеної вище формули, прогнозовані значення ІпР мають збільшуватися в разі, коли вміст Мп у волоссі вищий, а Сг — нижчий. Натепер достеменно доведено надзвичайно важливу й багатовекторну роль Мп в організмі людини, що насамперед полягає в його модулюючій дії щодо різноманітних сигнальних шляхів в імунній системі, участі в окислювальному фосфорилуванні, глікозилюванні й регулюванні окислювального стресу [14,27,28].

Таблиця 3

Порівняльне оцінювання значень фактичних і прогнозованих індексів резистентності в обстежених дітей, $n=30$

ІпР		DR, %	Прогнозована кількість дітей, n
фактичний	прогнозований		
0,500	0,482		
0,333	0,408		
0,250	0,491		
0,333	0,491		
0,750	0,581		
0,250	0,554		
0,583	0,545		
0,833	0,594		
0,583	0,575		
0,750	0,562		
0,333	0,482		
0,417	0,447		
0,417	0,652		
0,500	0,513		
0,333	0,460		
0,500	0,546		
0,750	0,705		
0,500	0,416		
0,500	0,403		
0,333	0,510		
0,750	0,438		
0,417	0,379		
0,500	0,515		
0,583	0,514		
0,333	0,536		
0,583	0,542		
0,417	0,466		
0,750	0,543		
0,750	0,515		
0,750	0,759		
		↑ +50	5
		↑(+45) – (+50)	1
		↑(+40) – (+45)	1
		↑(+35) – (+40)	1
		↑(+30) – (+35)	0
		↑(+25) – (+30)	0
		↑(+20) – (+25)	1
		↑(+15) – (+20)	0
		↑(+10) – (+15)	1
		↑(+5) – (+10)	2
		0 – (+5)	3
		0 – (-5)	2
		↑(-5) – (-10)	4
		↑(-10) – (-15)	1
		↑(-15) – (-20)	2
		↑(-20) – (-25)	1
		↑(-25) – (-30)	3
		↑(-30) – (-35)	1
		↑(-35) – (-40)	0
		↑(-40) – (-45)	1
		↑(-45) – (-50)	0
		↑ -50	0

Зокрема, з'ясовано, що цей есенціальний МіБЕ сенсифікує вроджений імунітет, впливає на Т-клітинну сигналізацію й виражено підсилює запальну відповідь. З іншого боку, Мп також є життєво необхідним біоелементом для патогенних мікроорганізмів, що виявляється його участю у підтримці їхніх біохімічних процесів і збереженні вірулентності. Дослідники відзначають, що параметри гомеостазу Мп мають суттєве значення на межі «господар–патогенний збудник» [27]. Щодо Сг відомо, що цей МіБЕ задіяний у метаболізм вуглеводів, ліпідів і білків переважно за рахунок підвищення ефективності дії інсуліну [15]. Так, наприклад, фактор толерантності до глюкози містить активну форму тривалентного Сг. Крім того, цей МіБЕ бере участь у синтезі рибонуклеїнових і дезоксирибонуклеїнових кислот, антиоксидантних процесах, прискорює згортання крові, підвищує активність β -глюкоронідази тощо. Натепер для Сг встановлено значно вужчий порівняно з Мп спектр впливу на імунну систему. Зокрема, опубліковано дані, відповідно до яких Сг поліпшує ефективність імунних механізмів і підсилює реакцію на профілактичну вакцинацію [13].

У таблиці 3 наведено дані порівняльної оцінки фактичних і прогнозованих ІпР, розраховані за отриманою формулою прогностичної моделі. До того ж визначено прогнозовану кількість дітей, які належать до певного відсоткового інтервалу відхилення – deviation range (DR) – між прогнозованими й фактичними значеннями ІпР. У разі, коли прогнозований ІпР був вищим за його фактичний варіант, пацієнт належав до додатного DR. У випадку зворотного співвідношення між ними дитина потрапляла у від'ємний DR. При цьому слід зазначити, що кількість і межі DR були визначені емпірично.

Найперше варто відзначити, що прогнозована кількість дітей у всіх додатних DR ($n=15$) і всіх від'ємних DR ($n=15$) була однаковою. Лише 5 (16,7%) дітей перебували в ($\uparrow+50\%$) DR, тоді як до ($\uparrow-50\%$) DR вони взагалі не потрапили. Встановлено, що в 5 (16,7%) дітей прогнозовані значення ІпР були дуже близькими до їхніх фактичних значень, знаходячись у межах поєданого ($+5 - (-5)\%$) DR. Водночас кількість дітей, які потрапили в дещо ширший поєднаний ($+10 - (-10)\%$) DR, виявилася вже значно більшою – 11 (36,7%). Примітно, що такі частоти

схожості фактичних і прогнозованих значень ІпР для обох зазначених DR є зіставними із зафіксованим відсотком інформативності прогностичної моделі – 24,9%.

Отже, отримані результати лінійного регресійного аналізу щодо прогнозованих значень ІпР є цілком релевантними і можуть бути використаними у подальших наукових дослідженнях проблеми ГРІ в дітей дошкільного віку.

Висновки

У дітей дошкільного віку існує помірна негативна взаємозалежність між вмістом у волоссі Rb і розрахованим ІпР ($\rho=-0,405$; $p=0,026$; 95% ДІ: $(-0,674)-(-0,042)$), відповідно до якої нижчі концентрації цього біоелемента поєднуються з частішими епізодами ГРІ. До того ж Rb має статистично значущий парний взаємозв'язок із кількома вивченими біоелементами і співвідношеннями між ними. Показано, що Rb перебуває в прямій і найтіснішій кореляції з К ($\rho=0,841$; $p<0,001$; 95% ДІ: $0,683-0,923$). Шляхом здійснення лінійного регресійного аналізу незалежних факторів отримано прогностичну модель значень ІпР, у формулі якої є лише один із таких факторів – співвідношення вмісту Мп/Сг у волоссі. Інформативність зазначеної моделі становить 24,9%, що є доволі суттєвим значенням з огляду на наявність широкого спектра відомих предикторів РРІ.

Перспективи подальших досліджень. Планується продовжити комплексні дослідження статусу окремих найбільш значущих МіБЕ і МаБЕ щодо особливостей їхньої участі в забезпеченні належного рівня опірності частим ГРІ в дітей дошкільного віку.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Al-Daghri NM, Alfadul H, Kattak MNK, Yakout S. (2022). Vitamin D and its influence in circulating trace minerals among Arab adults with or without adequate vitamin D levels. *Journal of King Saud University – Science*. 34 (4): 102012. doi: 10.1016/j.jksus.2022.102012.
- Alghamdi M, Gutierrez J, Komarnytsky S. (2022). Essential Minerals and Metabolic Adaptation of Immune Cells. *Nutrients*. 15 (1): 123. doi: 10.3390/nu15010123.
- Ameli F, Brocchetti F, Mignosi S, Tosca MA, Gallo F, Ciprandi G. (2020). Recurrent respiratory infections in children: a study in clinical practice. *Acta Biomedica*. 91 (4): e2020179. doi: 10.23750/abm.v91i4.8585.
- Bracchi I, Guimarães J, Rodrigues C et al. (2023). Essential Trace Elements Status in Portuguese Pregnant Women and Their Association with Maternal and Neonatal Outcomes: A Prospective Study from the IoMum Cohort. *Biology*. 12 (10): 1351. doi: 10.3390/biology12101351.
- Dalkiran T, Unsal V, Ipek S, Oncu D, Mercan M, Kandur Y. (2022). Evaluation of trace elements analysis in Pediatric Patients with COVID-19 : A report from Turkey. *Medrxiv*. doi: 10.1101/2022.07.20.22277852.
- Ekemen Keleş Y, Yılmaz Çiftdoğan D, Çolak A et al. (2022). Serum zinc levels in pediatric patients with COVID-19. *European Journal of Pediatrics*. 181: 1575–1584. doi: 10.1007/s00431-021-04348-w.
- Ibrahim Alhajjaji G, Alotaibi N, Abutaleb N et al. (2023). Effect of zinc supplementation on symptom reduction and length of hospital stay among pediatric patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Saudi Pharmaceutical Journal*. 31 (4): 585–591. doi: 10.1016/j.sjps.2023.02.011.
- Jayamanna U, Jayaweera JAA. (2023). Childhood Anemia and Risk for Acute Respiratory Infection, Gastroenteritis, and Urinary Tract Infection: A Systematic Review. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*. 18 (2): 61–70. doi: 10.1055/s-0042-1760237.
- Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, Jeewandara C, Ranasinghe P. (2020). Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 14 (4): 367–382. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.015.
- Kansen HM, Lebbink MA, Mul J et al. (2020). Risk factors for atopic diseases and recurrent respiratory tract infections in children. *Pediatric pulmonology*. 55 (11): 3168–3179. doi: 10.1002/ppul.25042.
- Khan A, Fatima S, Ahmed J et al. (2022). Long-Term Impact of Multiple Micronutrient Supplementation on Micronutrient Status, Hemoglobin Level, and Growth in Children 24 to 59 Months of Age: A Non-Randomized Community-Based Trial from Pakistan. *Nutrients*. 15 (7): 1690. doi: 10.3390/nu15071690.
- Knebusch N, Mansour M, Vazquez S, Coss-Bu JA. (2023). Macronutrient and Micronutrient Intake in Children with Lung Disease. *Nutrients*. 15 (19): 4142. doi: 10.3390/nu15194142.
- Kosla T, Lasocka I, Skibniewska E, Kohnierzak M, Skibniewski M. (2018). Trivalent chromium (CrIII) as a trace element essential for animals and humans. *Medycyna Weterynaryjna*. 74 (9): 560–567. doi: 10.21521/mw.6035.
- Kumar P, Kumar M, Bedi O et al. (2021). Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. *Inflammopharmacology*. 29 (4): 1001–1016. doi: 10.1007/s10787-021-00826-7.
- Lewicki S, Zdanowski R, Krzyżowska M et al. (2014). The role of Chromium III in the organism and its possible use in diabetes and obesity treatment. *Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM*. 21 (2): 331–335. doi: 10.5604/1232-1966.1108599.
- Maywald M, Rink L. (2022). Zinc in Human Health and Infectious Diseases. *Biomolecules*. 12 (12): 1748. doi: 10.3390/biom12121748.
- Mochulska OM, Boyarchuk OR, Kinash MI, Vorontsova TO, Volianska LA. (2021). The effects of vitamins A, E, D, disorders of their metabolism and the assessment of level of vitamin security in children (literature review). *Modern pediatrics. Ukraine*. 2: 58–66. [Мочульська ОМ, Боярчук ОР, Кінаш МІ, Воронцова ТО, Волянська ЛА. (2021). Ефекти вітамінів А, Е, D, порушення їх обміну та оцінка рівня вітамінної забезпеченості в дітей (огляд літератури). *Сучасна педіатрія. Україна*. 2: 58–66]. doi: 10.15574/SP.2021.114.58.
- Ovadia YS, Dror I, Liberty G et al. (2023). Amniotic fluid rubidium concentration association with newborn birth-weight: a maternal-neonatal pilot study. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*. 5 (11): 101149. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.101149.
- Pecora F, Persico F, Argentiero A, Neglia C, Esposito S. (2020). The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. *Nutrients*. 12 (10): 3198. doi: 10.3390/nu12103198.
- Podlecka D, Jerzyńska J, Sanad K, Polańska K, Stelmach I, Brzozowska A. (2021). Micronutrients and the Risk of Allergic Diseases in School Children. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 19 (19): 12187. doi: 10.3390/ijerph191912187.
- Rak K, Styczyńska M, Bronkowska M. (2022). Some Immune Parameters of Term Newborns at Birth Are Associated with the Concentration of Iron, Copper and Magnesium in Maternal Serum. *Nutrients*. 15 (8): 1908. doi: 10.3390/nu15081908.
- Stępień E, Jerzyńska J, Gwardys M, Stelmach I. (2020). Serum zinc levels in children with recurrent infections and atopic diseases. *Pediatrica i Medycyna Rodzinna*. 16: 181–185. doi: 10.15557/PiMR.2020.0034.
- Voloshin OM, Marushko YuV, Gnylytska IP, Masneva LP. (2020). Recurrent respiratory infections and macrobioelement balance in children aged one to six years. *Bulletin of problems biology and medicine*. 1: 329–333. [Волошин ОМ, Марушко ЮВ, Гнилицька ІП, Маснева ЛП. (2020). Рекурентні респіраторні інфекції та макробіоеlementний баланс у дітей віком 1–6 років. *Вісник проблем біології і медицини*. 1: 329–333]. doi: 10.29254/2077-4214-2020-1-155-329-333.
- Voloshin OM, Marushko YuV, Osychnyuk LM. (2020). Microbioelements and acute respiratory infections in children of preschool age. *Bulletin of problems biology and medicine*. 4: 300–305. [Волошин ОМ, Марушко ЮВ, Осичнюк ЛМ. (2020). Мікробіоеlementи та гострі респіраторні інфекції у дітей дошкільного віку. *Вісник проблем біології і медицини*. 4: 300–305]. doi: 10.29254/2077-4214-2020-4-158-300-305.
- Voloshin OM, Marushko YuV, Savchenko II. (2023). A bootstrap analysis of immune status in preschool children suffering from recurrent respiratory infections. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 3: 13–21. [Волошин ОМ, Марушко ЮВ, Савченко ІІ. (2023). Бутстреп-аналіз імунного статусу в дітей дошкільного віку з рекурентними респіраторними інфекціями. *Сучасна педіатрія. Україна*. 3: 13–21]. doi: 10.15574/SP.2023.131.13.
- Weyh C, Krüger K, Peeling P, Castell I. (2022). The Role of Minerals in the Optimal Functioning of the Immune System. *Nutrients*. 14 (3): 644. doi: 10.3390/nu14030644.
- Wu Q, Mu Q, Xia Z, Min J, Wang F. (2021). Manganese homeostasis at the host-pathogen interface and in the host immune system. *Seminars in cell & developmental biology*. 115: 45–53. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.12.006.
- Zhang K, Qi C, Cai K. (2023). Manganese-Based Tumor Immunotherapy. *Advanced Materials*. 35 (19): 2205409. doi: 10.1002/adma.202205409.
- Zhang L, Liu Y. (2020). Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *Journal of medical virology*. 92 (5): 479–490. doi: 10.1002/jmv.25707.
- Zhou B, Niu W, Liu F et al. (2021). Risk factors for recurrent respiratory tract infection in preschool-aged children. *Pediatric Research*. 90 (1): 223–231. doi: 10.1038/s41390-020-01233-4.

Відомості про авторів:

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

Марушко Юрій Володимирович — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13; тел. +38 (044) 234-40-62. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

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

Стаття надійшла до редакції 24.09.2023 р., прийнята до друку 12.12.2023 р.

УДК 617.557:616.683-008.8:616-073.75-053.81:519.6:053

А.В. Гаврилюк, В.С. Коноплицький

Математичне моделювання частоти патології вагінального відростка очеревини в дитячій популяції залежно від віку та статі

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 8(136): 26-33. doi 10.15574/SP.2023.136.26

For citation: Havryliuk AV, Konoplytskyi VS. (2023). Mathematical modeling of the frequency of pathology of the processus vaginalis of the peritoneum in the children's population depending on age and gender. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(136): 26-33. doi 10.15574/SP.2023.136.26.

Патологія вагінального відростка очеревини (пахвинна грижа, водянка оболонки яєчка) є досить поширеною серед педіатричної популяції як в Україні, так і в усьому світі в цілому. Понад 99% пахвинних гриж у дітей косі, правобічна локалізація спостерігається частіше ніж у 3 рази за лівобічну. Висока зацікавленість науковців у дослідженні патології вагінального відростка очеревини викликана даними про виникнення інфертильності як ускладнення пахвинних гриж та водянок оболонки яєчка. У структурі причин цієї ситуації 30% належить чоловічому фактору, при чому цей відсоток має постійну тенденцію до зростання. Це стало причиною додаткового вивчення математичної складової поширеності патології вагінального відростка очеревини серед дитячої популяції.

Мета — створити математичну модель поширеності патології вагінального відростка очеревини залежно від віку та статі серед дитячої популяції.

Матеріали та методи. У науковому дослідженні взяли участь 205 пацієнтів віком до 18 років, яким проведено хірургічну корекцію патології необлітерованого вагінального відростка очеревини (пахвинні грижі, водянки оболонки яєчка). Для математичного моделювання застосовано програмне забезпечення, вбудоване в Microsoft Excel (лінія Тренда, поліноміальне рівняння регресії 4-го ступеня).

Результати. У ході математичного моделювання визначено характерні особливості: стрімке зростання частоти патології вагінального відростка очеревини, а відповідно і їх хірургічної корекції, у дітей до 3–4-річного віку з подальшим зниженням частоти до 11–13-річного віку. Наступне незначне зростання частоти діагностування патології вагінального відростка очеревини та її хірургічного лікування виявлено до 15–16-річного віку з подальшим поступовим зниженням частоти до 18-річного віку.

Висновки. Отже, спостерігаються математично підтвержені два піки зростання частоти виявлення патології вагінального відростка очеревини, які припадають на вік вертикалізації дитини та вік «спеціалізованих» навантажень.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагінальний відросток очеревини, вік дітей, математичне моделювання, грижа, водянка оболонки яєчка, частота патології, хлопчики, дівчата.

Mathematical modeling of the frequency of pathology of the processus vaginalis of the peritoneum in the children's population depending on age and gender

A. V. Havryliuk, V. S. Konoplytskyi

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

The pathology of the processus vaginalis of the peritoneum (inguinal hernia, hydrocele testis) is quite widespread among the pediatric population, both in our country and throughout the whole world. More than 99% of inguinal hernias in children are oblique, right-sided localization is more than 3 times more common than left-sided. High interest of scientists in the study of the pathology of the processus vaginalis of the peritoneum is caused by data on the appearance of infertility as a complication of inguinal hernias and dropsy of the testicles. In the structure of the causes of this situation, 30% belongs to the male factor, and this percentage has a constant tendency to increase. This became the reason for an additional study of the mathematical component of the prevalence of the pathology of the processus vaginalis of the peritoneum among the children's population.

Purpose — to create a mathematical model of the prevalence of pathology of the processus vaginalis of the peritoneum depending on age and gender among the children's population.

Materials and methods. 205 patients under the age of 18 who underwent surgical correction of the pathology of non-obiterated processus vaginalis of the peritoneum (inguinal hernia, hydrocele testis) took part in the conducted scientific study. For mathematical modeling, software built into Microsoft Excel was used (Trend line, polynomial regression equation of the 4th degree).

Results. In the course of mathematical modeling, characteristic features were identified: they occur both in the female part of the pediatric population and in the male, similar fluctuations are noted in the general pediatric population, namely periods of increase in the frequency of pathology of the vaginal peritoneum, which alternate with periods of its decline. a rapid increase in the frequency of pathology of the vaginal peritoneum, and, accordingly, their surgical correction, in children under 3–4 years of age, followed by a decrease in frequency by the age of 11–13 years. The following slight increase in the frequency of diagnosis of pathology of the vaginal peritoneum and its surgical treatment was detected by the age of 15–16 years, followed by a gradual decrease in the frequency by the age of 18 years.

Conclusions. Therefore, there are two mathematically confirmed peaks of growth in the frequency of detection of the pathology of the processus vaginalis of the peritoneum, which fall on the age of verticalization of the child and the age of "specialized" loads.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Keywords: vaginal process of the peritoneum, age of children, mathematical modeling, hernia, hydrocele testis, frequency of pathology, boys, girls.

Вступ

Патологія вагінального відростка очеревини є досить поширеною серед педіатричної популяції як в Україні, так і в усьому світі в цілому [11,27]. Щорічне виявлення первинних пахвинних гриж у дітей у світі становить 0,8–4,4%, або 20 000 000 випадків, з вищим, у 6 разів, рівнем захворюваності в хлопчиків [13,14,16,30,34,35,37]. Зазвичай дослідники пов'язують переважання частоти патології в хлопчиків із відсутністю процесу облітерації вагінального відростка очеревини [21], хоча є дані про ймовірний розвиток патології як результат руху яєчка через усі шари передньої черевної стінки [1,16,37]. Понад 99% пахвинних гриж у дітей косі, правобічна локалізація спостерігається частіше ніж у 3 рази за лівобічну [9].

За даними деяких науковців, частота пахвинних гриж у дітей сягає 70–85% серед усіх гриж передньої черевної стінки серед дитячого населення та до 40–50% усіх оперативних втручань [2,12,16–19,24,26,27,29,31,33,34,41].

Висока зацікавленість науковців у дослідженні патології вагінального відростка очеревини викликана даними про виникнення інфертильності як ускладнення пахвинних гриж та водянок оболонки яєчка [1–8,10,15–17,20–24,31,32,38–40]. Хоча існує і протилежна думка. L. Politoff та співавт. стверджують про відсутність впливу гідроцеле в дитячому віці на подальшу фертильність хлопчиків [28]. У підтримку цієї думки S. Li та співавт. (2015) стверджують про відсутність переконливих даних про безпліддя як наслідок герніорафії в дитинстві [25].

За останніми даними Європейського товариства репродуктології та ембріології людини (ESHRE), в Україні від безпліддя страждає близько 1 млн подружніх пар, що становить 15–17% від їх загальної кількості. У структурі причин цієї ситуації 30% належить чоловічому фактору, при чому цей відсоток має постійну тенденцію до зростання [36].

Мета дослідження — створити математичну модель поширеності патології вагінального відростка очеревини залежно від віку серед дитячої популяції.

Матеріали та методи дослідження

Математичне дослідження побудовано на аналізі результатів хірургічного лікування

205 пацієнтів віком до 18 років із патологією вагінального відростка очеревини (пахвинна грижа, водянка оболонки яєчка), які проходили лікування в клініці дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова у період із серпня 2020 року до квітня 2023 року. Відповідно до статевого диморфізму дітей поділено на дві групи: 42 (20,49%) дівчинки та 163 (79,51%) хлопчики (рис. 1).

Для математичного моделювання застосовано програмне забезпечення, вбудоване в Microsoft Excel. З метою отримання геометричного зображення кількості оперативних втручань обрано використання лінії тренда. Лінія тренда є геометричним відображенням середніх значень аналізованих показників, отриманих за допомогою будь-якої математичної функції. Вибір функції для побудови лінії тренду зазвичай визначається характером зміни даних у часі. У результаті застосування інструмента побудови лінії тренда отримано графічне відображення частоти патології вагінального відростка очеревини відповідно до віку дітей та поліноміальне рівняння регресії 4-го ступеня. Для оцінювання адекватності математичної моделі застосовано коефіцієнт детермінації.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Для побудови математичної моделі частоти патології вагінального відростка очеревини спочатку взято лише жіночу частину досліджуваних, потім чоловічу і наостанок об'єднано всіх дітей незалежно від їхньої гендерної приналежності.

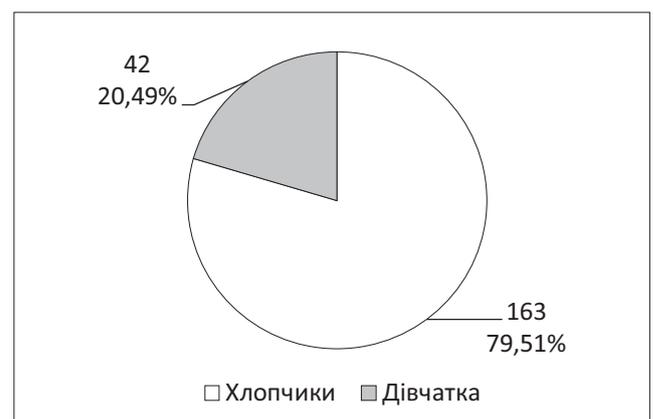


Рис. 1. Розподіл дітей за статтю

Таблиця 1

Кількісний розподіл дівчат для математичного моделювання частоти патології вагінального відростка очеревини відповідно до віку

Вік дитини, роки	до 1	1–2	3–4	5–6	7–8	9–10	11–12	13–14	15–16	17–18
Кількість спостережень	1	5	15	9	5	3	3	0	1	0

Таблиця 2

Розподіл середніх значень відповідного віку для побудови математичної моделі

Вік дитини, роки	до 1	1–2	3–4	5–6	7–8	9–10	11–12	13–14	15–16	17–18
Середнє значення відповідного віку	0,5	1,5	3,5	5,5	7,5	9,5	11,5	13,5	15,5	17,5

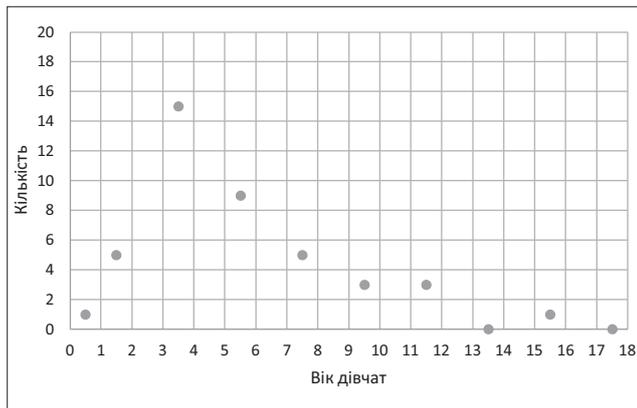


Рис. 2. Графік частоти патології вагінального відростка очеревини серед дівчат відповідно до віку

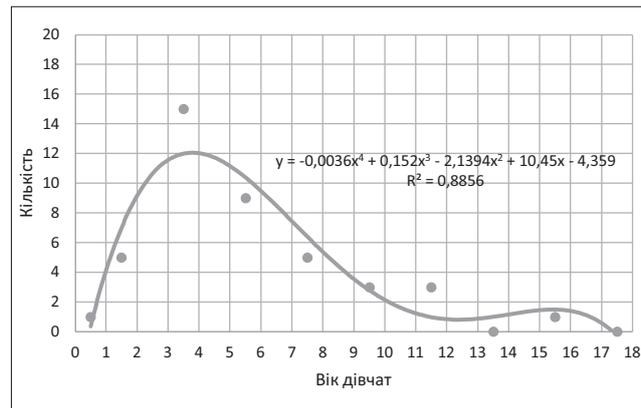


Рис. 3. Графік залежності частоти патології вагінального відростка очеревини від віку дівчат

Проаналізовано залежність частоти патології вагінального відростка очеревини від віку дитини в дівчат. Отримані дані відображають кількість прооперованих дівчат відповідно до віку на момент хірургічного лікування (табл. 1).

Для побудови математичної моделі вік дітей обрано як середнє значення відповідного вікового діапазону (табл. 2).

За допомогою електронної таблиці Microsoft Excel побудовано графік залежності частоти патології вагінального відростка очеревини серед дівчат відповідно до віку (рис. 2).

У результаті застосування інструмента побудови лінії тренда отримано графічне відображення частоти патології вагінального відростка очеревини серед дівчат відповідно до віку та поліноміальне рівняння регресії 4-го ступеня (рис. 3):

$$y(x) = -0,0036x^4 + 0,152x^3 - 2,1394x^2 + 10,45x - 4,359;$$

де: $y(x)$ — кількість оперативних втручань;
 x — вік дитини.

Коефіцієнт детермінації $R^2=0,8856$ характеризує високий ступінь адекватності математичної моделі та результатів спостереження.

Графічна залежність частоти патології вагінального відростка очеревини серед дівчат

відповідно до віку має три екстремальні точки. Для їх знаходження визначено першу похідну та прирівняно її до нуля:

$$\frac{dy(x)}{dx} = -0,0144x^3 + 0,456x^2 - 4,2788x + 10,45 = 0.$$

Розв'язавши нелінійне рівняння, отримано такі результати:

$$x_{1\max}=3,79; x_{2\min}=12,27; x_{3\max}=15,61.$$

Графік функції має чотири характерні ділянки, де функція або зростає, або спадає. Визначено ступінь зростання (спадання) для середини кожної ділянки за допомогою значення першої похідної у відповідних точках:

➤ Перша ділянка $[0,5 \div 3,79]$ $\frac{dy(x)}{dx}_{x_1=2,15} = 3,22$ — функція зростає

➤ Друга ділянка $[3,79 \div 12,27]$ $\frac{dy(x)}{dx}_{x_2=8,03} = -1,96$ — функція спадає

➤ Третя ділянка $[12,27 \div 15,61]$ $\frac{dy(x)}{dx}_{x_3=13,94} = 0,44$ — функція зростає

➤ Четверта ділянка $[15,61 \div 17,5]$ $\frac{dy(x)}{dx}_{x_4=16,56} = -0,75$ — функція спадає.

Таблиця 3

Кількісний розподіл хлопчиків для математичного моделювання частоти патології вагінального відростка очеревини відповідно до віку

Вік дитини, роки	до 1	1–2	3–4	5–6	7–8	9–10	11–12	13–14	15–16	17–18
Кількість спостережень	10	42	41	31	13	10	3	6	6	1

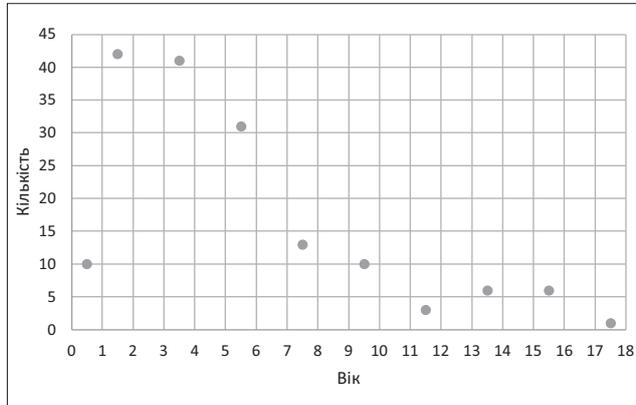


Рис. 4. Графік частоти патології вагінального відростка очеревини серед хлопчиків відповідно до віку

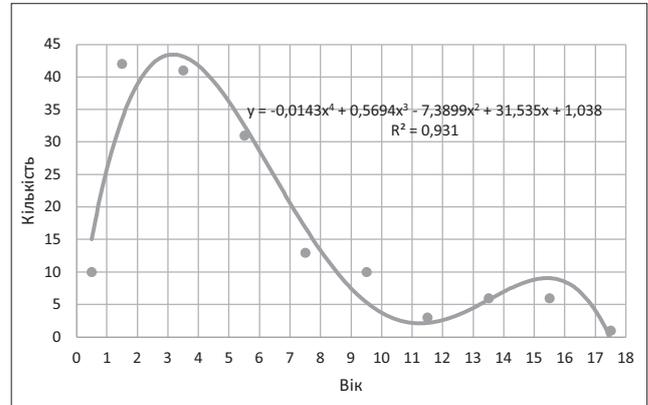


Рис. 5. Графік залежності частоти патології вагінального відростка очеревини від віку хлопчиків

Виявлено різке збільшення частоти патології вагінального відростка очеревини для віку дівчат від 0,5 до 3,79 року та повільне зростання для віку від 12,27 до 15,61 року. Також відмічено різке зменшення частоти патології вагінального відростка очеревини для віку дівчат від 3,79 до 12,27 року та повільне зменшення для віку від 15,61 до 17,5 року.

Подібним чином проаналізовано залежність частоти патології вагінального відростка очеревини в хлопчиків від віку дитини. У таблиці 3 наведено кількість прооперованих хлопчиків відповідно до віку на момент хірургічного лікування.

Для побудови математичної моделі вік хлопчиків обрано як середнє значення відповідного вікового діапазону, як зазначено вище (табл. 2).

За допомогою електронної таблиці Microsoft Excel побудовано графік залежності частоти патології вагінального відростка очеревини серед хлопчиків відповідно до віку (рис. 4).

У результаті застосування інструмента побудови лінії тренда отримано графічне відображення частоти патології вагінального відростка очеревини серед хлопчиків відповідно до віку та поліноміальне рівняння регресії 4-го ступеня (рис. 5):

$$y(x) = -0,0143x^4 + 0,5694x^3 - 7,3899x^2 + 31,535x + 1,038;$$

де: $y(x)$ — кількість оперативних втручань;
 x — вік дитини.

Коефіцієнт детермінації $R^2=0,931$ характеризує високий ступінь адекватності математичної моделі та результатів спостереження.

Графічна залежність частоти патології вагінального відростка очеревини серед хлопчиків відповідно до віку має три екстремальні точки. Для їх знаходження визначено першу похідну та прирівняно її до нуля.

$$\frac{dy(x)}{dx} = -0,0572x^3 + 1,7082x^2 - 14,7798x + 31,535 = 0.$$

Розв'язавши нелінійне рівняння, отримано такі результати:

$$x_{1\max}=3,17; x_{2\min}=11,24; x_{3\max}=15,45.$$

Графік функції має чотири характерні ділянки, де функція або зростає, або спадає. Визначено ступінь зростання (спадання) для середини кожної ділянки за допомогою значення першої похідної у відповідних точках:

- Перша ділянка $[0,5 \div 3,17] \frac{dy(x)}{dx}_{x_1=1,84} = 9,77$ — функція зростає
- Друга ділянка $[3,17 \div 11,24] \frac{dy(x)}{dx}_{x_2=7,21} = -7,67$ — функція спадає
- Третя ділянка $[11,24 \div 15,45] \frac{dy(x)}{dx}_{x_3=13,35} = 2,57$ — функція зростає
- Четверта ділянка $[15,45 \div 17,5] \frac{dy(x)}{dx}_{x_4=16,48} = -4,12$ — функція спадає.

Таблиця 4

Кількісний розподіл дітей для математичного моделювання частоти патології вагінального відростка очеревини відповідно до віку

Вік дитини, роки	до 1	1–2	3–4	5–6	7–8	9–10	11–12	13–14	15–16	17–18
Кількість спостережень	11	47	56	40	18	13	6	6	7	1

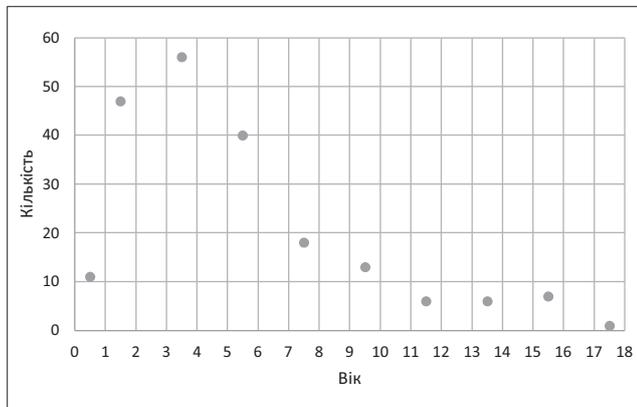


Рис. 6. Графік частоти патології вагінального відростка очеревини серед дітей відповідно до віку

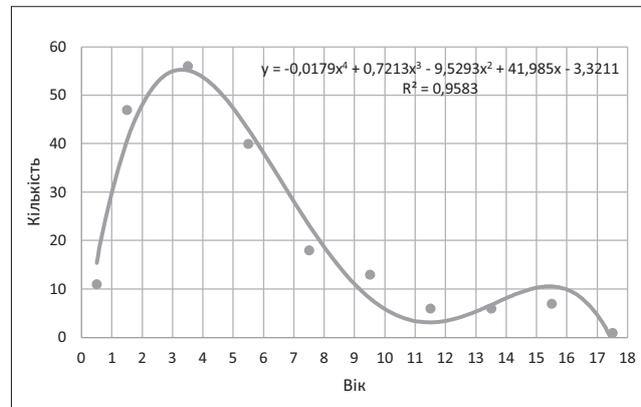


Рис. 7. Графік залежності частоти патології вагінального відростка очеревини від віку дітей

Виявлено різке збільшення частоти патології вагінального відростка очеревини для віку хлопчиків від 0,5 до 3,17 року та повільне зростання для віку від 11,24 до 15,45 року. Також встановлено різке зменшення частоти патології вагінального відростка очеревини для віку дитини від 3,17 до 11,24 року та повільне зменшення для віку від 15,45 до 17,5 року.

Наступним кроком математичного моделювання залежності частоти захворювань вагінального відростка очеревини відповідно до віку дітей обрано аналіз залежності частоти патології вагінального відростка очеревини у всій популяції дітей відповідно до віку, тобто без урахування статі дитини. У таблиці 4 наведено кількість прооперованих дітей відповідно до віку на момент хірургічного лікування.

Для побудови математичної моделі вік дитини обрано як середнє значення відповідного вікового діапазону, як зазначено вище (табл. 2).

За допомогою електронної таблиці Microsoft Excel побудовано графік залежності частоти патології вагінального відростка очеревини серед дітей відповідно до віку (рис. 6).

У результаті застосування інструмента побудови лінії тренда отримано графічне відображення частоти патології вагінального відростка очеревини серед дитячої популяції відповідно до віку та поліноміальне рівняння регресії 4-го ступеня (рис. 7):

$$y(x) = -0,0179x^4 + 0,7213x^3 - 9,5293x^2 + 41,985x - 3,3211;$$

де: $y(x)$ — кількість оперативних втручань;
 x — вік дитини.

Коефіцієнт детермінації $R^2=0,9583$ характеризує високий ступінь адекватності математичної моделі та результатів спостереження.

Графічна залежність частоти патології вагінального відростка очеревини серед дитячої популяції відповідно до віку має три екстремальні точки. Для їх знаходження визначено першу похідну та прирівняно її до нуля.

$$\frac{dy(x)}{dx} = -0,0716x^3 + 2,1639x^2 - 19,0586x + 41,985 = 0.$$

Розв'язавши нелінійне рівняння, отримано такі результати:

$$x_{1\max} = 3,31; x_{2\min} = 11,46; x_{3\max} = 15,45.$$

Графік функції має чотири характерні ділянки, де функція або зростає, або спадає. Визначено ступінь зростання (спадання) для середини кожної ділянки за допомогою значення першої похідної у відповідних точках:

- Перша ділянка $[0,5 \div 3,31] \frac{dy(x)}{dx}_{x_1=1,9} = 13,094$ — функція зростає
- Друга ділянка $[3,31 \div 11,46] \frac{dy(x)}{dx}_{x_3=13,46} = 2,89$ — функція спадає
- Третя ділянка $[11,46 \div 15,45] \frac{dy(x)}{dx}_{x_3=13,46} = 2,89$ — функція зростає
- Четверта ділянка $[15,45 \div 17,5] \frac{dy(x)}{dx}_{x_4=16,48} = -4,87$ — функція спадає.

Встановлено різке збільшення частоти патології вагінального відростка очеревини для віку дитини від 0,5 до 3,31 року та повільне зростання для віку від 11,46 до 15,45 року. Також виявлено різке зменшення частоти патології вагінального відростка очеревини для віку дитини від 3,31 до 11,46 року та повільне зменшення для віку від 15,45 до 17,5 року.

У результаті проведеного математичного моделювання частоти патології вагінального відростка очеревини виявлено характерні особливості як у дівчаток, так і в хлопчиків, аналогічні коливання відмічено і в загальній дитячій популяції, зокрема, стрімке зростання частоти патології вагінального відростка очеревини, а відповідно і їх хірургічної корекції, у дітей до 3–4-річного віку з подальшим зниженням частоти до 11–13-річного віку. Наступне незначне зростання частоти діагностування патології вагінального відростка очеревини та її хірургічного лікування виявлено до

15–16-річного віку з подальшим поступовим зниженням частоти до 18-річного віку.

Висновки

Отже, спостерігається математично підтверджене перше стрімке зростання кількості дітей з патологією вагінального відростка очеревини у віці до 3–4 років, яке пояснюється вродженою етіологією захворювання. А відповідно це є найкращий період для «дебюту» захворювання, оскільки в цей період життя діти вертикалізуються, змінюється точка дії сили тяжіння на внутрішні органи, унаслідок цього зростає внутрішньо-черевний тиск, що і змушує рідину або органи зміщуватися через відкритий вагінальний відросток очеревини в напрямку мошонки. Друге зростання кількості діагностики патології вагінального відростка очеревини припадає на період вже «спеціалізованих» навантажень, що має клінічно такий самий прояв, але в старшому віці.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Adaletli I, Kurugoglu S, Kantarci F, Tireli GA, Yilmaz MH, Gulsen F et al. (2006). Testicular volume before and after hydrocelectomy in children. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 25 (9): 1131–1136. doi: 10.7863/jum.2006.25.9.1131.
2. Baibakov VM. (2017). Laparoscopic method of correction of bilateral inguinal hernia in children. *Hospital Surgery. Journal named by L.Ya. Kovalchuk*. 4: 118–122. [Байбаков ВМ. (2017). Лапароскопічна корекція двосторонніх пахвинних гриж у дітей. *Шпитальна хірургія Журнал імені Л.Я. Ковальчука*. 4: 118–122]. doi: 10.11603/2414-4533.2017.4.8333.
3. Barannik SI, Panikova ON, Barannik OL, Chabanenko GN, Chevzov VN. (2015). Restoration blood circulations testis after surgical treatments of hernias inquistalis. *Urologiya journal*. 4 (75): 75–79. [Баранник СІ, Панікова ТМ, Баранник ТЛ, Чабаненко ГМ, Шевцов ВМ. (2015). Відновлення кровопостачання яєчка після хірургічного лікування пахвинних гриж. *Урологія*. 4 (75): 75–79].
4. Baybakov VM. (2013). Clinical and morphologic changes in lymphatic drainage channel as a link in impairment of testicular germ vaginal obliteration of the peritoneum in children. *Actual problems of the modern medicine: bulletin of Ukrainian medical stomatological academy*. 13; 4 (44): 72–77. [Байбаков ВМ. (2013). Клініко-морфологічні зміни лімфатичного русла як ланки дренажних систем яєчка при порушенні облітерації вагінального паростка очеревини у дітей. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. 13; 4 (44): 72–77].
5. Baybakov VM. (2013). The principles of morphological and functional organization of the lymphatic, arterial, venous system and sperm duct of human testicle, as it drainage systems. *World of medicine and biology*. 9 (2): 198–200. [Байбаков ВМ. (2013). Принципи морфо-функціональної організації лімфатичного, артеріального, венозного русла та сім'яносних шляхів яєчка, як його дренажних систем. *Світ медицини та біології*. 9 (2): 198–200].
6. Baybakov VM. (2013). Improved surgical treatment technique for hydrocele in children. *Surgery of Ukraine*. 4: 97–101. [Байбаков ВМ. (2013). Удосконалення хірургічної тактики лікування водянки яєчка в дітей. *Хірургія України*. 4: 97–101].
7. Baybakov VM. (2017). Laparoscopic correction of uncomplicated inguinal hernia in children. *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 17; 2 (58): 79–82. [Байбаков ВМ. (2017). Спосіб лапароскопічної корекції неускладнених пахвинних гриж у дітей. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. 17; 2 (58): 79–82].
8. Baybakov VM. (2018). Anatomical and topographic peculiarities of testicle drainage systems. *Actual problems of the modern medicine: bulletin of Ukrainian medical stomatological academy*. 18; 1 (61): 156–161. [Байбаков ВМ. (2018). Анатомо-топографічні особливості дренажних систем яєчка. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. 18; 1 (61): 156–161].
9. Bhullar JS, Martin M, Dahman B. (2013). Direct inguinal hernia containing a prolapsed bladder in an infant. *Annals of Pediatric Surgery*. 9 (4): 157–158.
10. Bondarenko NA, Chekhonatskaya ML, Maslyakova GN, Vasilevich LK, Kolesnikova EA, Spirkina TV. (2013). Antenatal fetal testicular ontogenesis. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 3; 4: 818–823. [Бондаренко НА, Чехонацкая МЛ, Маслякова ГН, Василевич ЛК, Колесникова ЕА, Спиркина ТВ. (2013). Антенатальный онтогенез яичек плода. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 3; 4: 818–823].

11. Bowling K, Hart N, Cox P, Srinivas G. (2017). Management of paediatric hernia. *British Medical Journal*. 359; 6: j4484. doi: 10.1136/bmj.j4484.
12. Chen Y, Wang FR, Zhong HJ, Zhao JF, Li Y, Shi Z. (2017). A systematic review and meta-analysis concerning single-site laparoscopic percutaneous extraperitoneal closure for pediatric inguinal hernia and hydrocele. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 31 (12): 4888–4901. doi: 10.1007/s00464-017-5491-3.
13. Chen Y–H, Wei C–H, Wang K–WK. (2018). Children with inguinal hernia repairs: age and gender characteristics. *Global pediatric health*. 5: 2333794X18816909. doi: 10.1177/2333794X18816909.
14. Емека СК. (2021). Inguinal hernia in female children: a single surgeon's experience. *Clinics in Surgery*. 6: 3198.
15. Faizulaev DA. (2013). Optymyzatsiya dyahnostyky, lecheniya y ot dalennye rezultaty ostrykh zabolevaniy yachka u detei [dissertation]. Dushanbe: Tadzh hos med un-t ym Abualy ybn Syno: 103. [Файзулаев ДА. (2013). Оптимизация диагностики, лечения и отдаленные результаты острых заболеваний яичка у детей [диссертация]. Душанбе: Тадж. гос. мед. ун-т им. Абуали ибн Сино: 103].
16. Fedus VP. (2019). Diagnostic criteria of testicles damage in boys with inguinal hernias and choice of surgical correction of pathology [dissertation]. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University: 174. [Федусь ВП. (2019). Діагностичні критерії ураження яєчок у хлопчиків з пахвинними грижами та вибір способу хірургічної корекції патології [дисертація]. Львів: Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького: 174].
17. Gorbatyuk OM, Stechenko LA, Timchenko AS, Gorbatyuk DL, Iurgenko VP, Koval ED. (2000). Clinical and experimental estimation of a morpho-immunological condition of injured testicle. *Ukrainian Medical Journal*. 3 (17): 118–120. [Горбатюк ОМ, Стеченко ЛО, Тимченко АС, Горбатюк ДЛ, Юрженко ВП, Коваль ОД. (2000). Клініко-експериментальна оцінка морфоімунного стану травмованого яєчка. Український медичний часопис. 3 (17): 118–120].
18. Gorbatyuk OM. (2011). Glabrate testicles in newborns: epidemiology, clinic, diagnostics, medical tactic (literature review and own experience). *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 1 (2): 62–65. [Горбатюк ОМ. (2011). Неопущені яєчка у новонароджених: епідеміологія, клініка, діагностика, лікувальна тактика (огляд літератури і власні дані). Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 1 (2): 62–65].
19. Gorbatyuk OM. (2021). Incarcerated inguinal hernia in newborns and infants. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 11; 3 (41): 41–45. [Горбатюк ОМ. (2021). Защемлені пахові грижі у новонароджених і немовлят. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 11; 3 (41): 41–45]. doi: 10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.7.
20. Khmara TV, Khmara AB, Kuftiak VV. (2015). Clinical and anatomical aspects of testicle descent into the scrotum. *Clinical Anatomy and Operative Surgery*. 14 (2): 26–28. [Хмара ТВ, Хмара АБ, Куфтяк ВВ. (2015). Клініко-анатомічні аспекти опускання яєчок у калитку. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 14 (2): 26–28].
21. Khmara TV, Ryznychuk MA. (2018). Age-related and individual anatomical variation in testicular topography in human fetuses. *Russian Journal of Developmental Biology*. 49 (4): 234–239. doi: 10.1134/s1062360418040021.
22. Kvyatkovska TO, Frolov OA, Korolenko GS. (2007). The structural changes of coast of testis at hydrocele. *Morphologia*. 1 (1): 76–80. [Квятковська ТО, Фролов ОА, Короленко ГС. (2007). Структурні зміни оболонки яєчка при гідроцеле. Морфологія. 1 (1): 76–80].
23. Kvyatkovskaya TS, Frolov AA. (2011). Histomorphometric changes in rat testes after sclerotherapy and simulation surgery for hydrocele. *Bulletin of problems in biology and medicine*. 2 (2): 109–110. [Квятковська ТО, Фролов АО. (2011). Гістоморфометричні зміни сім'яників щурів після склеротерапії та моделювання операцій з приводу гідроцеле. Вісник проблем біології і медицини. 2 (2): 109–110].
24. Lee DY, Baik YH, Kwak BS, Oh MG, Choi WY. (2015). A purse-string suture at the level of internal inguinal ring, taking only the peritoneum leaving the distal sac: is it enough for inguinal hernia in pediatric patients? *Hernia*. 19 (4): 607–610. doi: 10.1007/s10029-015-1348-7.
25. Li S, Tang STW, Aubdoollah TH, Li SW, Li K, Tong QS et al. (2015). A modified approach for inguinal hernias in children: hybrid single-incision laparoscopic intraperitoneal ligation. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 25 (8): 689–693. doi: 10.1089/lap.2014.0474.
26. Pereyaslov AA, Dvorakevych AO. (2016). Complications of the surgical treatment in children with inguinal hernia with the applying of the open and mini-invasive methods. *Pediatric Surgery*. 3–4 (52–53): 34–37. [Переяслов АА, Дворакевич АО. (2016). Ускладнення хірургічного лікування пахвинних гриж у дітей із використанням відкритих і малоінвазивних методів. Хірургія дитячого віку. 3–4 (52–53): 34–37]. doi: 10.15574/PS.2016.52-53.34.
27. Pereyaslov AA, Dvorakevych AO. (2016). Inguinal hernia surgery choice in newborns: what is better? *Surgery of Ukraine*. 3: 61–66. [Переяслов АА, Дворакевич АО. (2016). Вибір методу хірургічного лікування пахвинних гриж у новонароджених: що краще? Хірургія України. 3: 61–66].
28. Politoff L, Hadziselimovic F, Herzog B, Jenni P. (1990). Does hydrocele affect later fertility? *Fertility and sterility*. 53 (4): 700–703.
29. Prytula VP, Rybalchenko IG. (2015). Diagnosis and treatment of inguinal-scrotal hernias in infants. *Pathologia*. 2 (34): 48–51. [Притула ВП, Рибальченко ІГ. (2015). Діагностика та лікування пахвинно-каліткових гриж у новонароджених дітей. Патологія. 2 (34): 48–51].
30. Rassam J, Healey AE, Wood SJ, Corbett HJ. (2018). A challenging abdomino-scrotal hydrocele-successful resolution with the help of interventional radiology guided sclerosis. *Journal of Surgical Case Reports*. (9): 1–3. doi: 10.1093/jscr/rjy232.
31. Rummyantseva GN, Yusupov AA, Avrasin AL, Medvedev AA. (2008). Diagnostics and surgery of vaginal appendix of peritoneum in children with the use of state-of-the-art technologies. *Pediatric Surgery*. (2): 19–22. [Румянцева ГН, Карташев В, Юсуфов А, Аврасин А, Медведєв А. (2008). Діагностика і оперативне лікування заплемених вліщених отростка брюшини у дітей з використанням сучасних технологій. Дитяча хірургія. (2): 19–22].
32. Salopenkova AB, Proshchenko YaN. (2015). Diagnostics of testicular ischemia in children. *Detskaya khirurgiya*. 19 (6): 46–50. [Салопенкова АБ, Прощенко ЯН. (2015). Діагностика ішемії яєчка у дітей. Дитяча хірургія. 19 (6): 46–50].
33. Shalaby RY, Fawy M, Soliman SM, Dorgham A. (2006). A new simplified technique for needlescopic inguinal herniorrhaphy

- in children. *Journal of Pediatric Surgery*. 41 (4): 863–867. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.12.042.
34. Skyba VV, Ivanko AV, Voytyuk NV, Lysytsia VV, Kosiuk MA, Korchemnyi IO. (2021). Postoperative condition of patients as a result of treatment of inguinal hernias by laparoscopic and open methods. *Paediatric Surgery. Ukraine*. 3 (72): 30–35. [Скиба ВВ, Іванько ОВ, Войтюк НВ, Лисиця ВВ, Косюк МА, Корчемний ІО. (2021). Післяопераційний стан пацієнтів у результаті лікування пахових гриж лапароскопічним та відкритим методами. *Хірургія дитячого віку*. 3 (72): 30–35]. doi: 10.15574/PS.2021.72.30.
 35. Stolyar AV, Akselrov MA, Razin MP, Minaev SV, Sh PR, Barova N, Agalakova T. (2023). Outcomes of pediatric inguinal hernia repair: the single-center cohort study. *Medical News of North Caucasus*. 18 (2): 144–147. doi: 10.14300/mnnc.2023.18031.
 36. Stravska MYa, Hantimurov AV, Stravskyy TYa, Sverstiuk AS, Halytska–Kharkhalis OYa. (2019). Dynamics of the functional activity changes in rats testicles under conditions of dosage spermatic cord stenosis. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 23 (3): 479–485. [Стравська МЯ, Гантімуров АВ, Стравський ТЯ, Сверстюк АС, Галицька–Хархаліс ОЯ. (2019). Динаміка змін функціональної активності сім'яників щурів за умов експериментального дозованого стенозу сім'яного канатика та після його усунення. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 23 (3): 479–485]. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(3)-23.
 37. Tanyel FC. (2004). Obliteration of processus vaginalis: aberrations in the regulatory mechanism result in an inguinal hernia, hydrocele or undescended testis. *Turkish Journal of Pediatrics*. 46: 18–27.
 38. Topka EG, Baybakov VM. (2010). Experimental model of pathological process in testis at operative intervention and at cryptorchism at children. *World of Medicine and Biology*. 6 (4): 156–159. [Топка ЕГ, Байбаков ВМ. (2010). Експериментальна модель патологічного процесу в яечку при оперативних втручаннях при крипторхизмі у дітей. *Мир медицини и биологии*. 6 (4): 156–159].
 39. Topka EG, Baybakov VM. (2012). The methods of treating the vaginal process of the peritoneum at the surgical diseases of testis and funiculus in children. *Clinical anatomy and operative surgery*. 11 (1): 85–87. [Топка ЕГ, Байбаков ВМ. (2012). Метод обробки піхвового відростка очеревини при хірургічних захворюваннях яечка та сім'яного канатика у дітей. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 11 (1): 85–87].
 40. Zendejas B, Zarroug AE, Erben YM, Holley CT, Farley DR. (2010). Impact of childhood inguinal hernia repair in adulthood: 50 years of follow-up. *Journal of the American College of Surgeons*. 211 (6): 762–768. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.08.011.
 41. Zhurilo IP, Maltsev VN, Haragezov AM, Scherbinin AV, Fomenko SA, Scherbinin AA. (2014). Giant abdominoscrotal hydrocele in child. *Pediatric Surgery*. 1–2: 79–81. [Журило ІП, Мальцев ВН, Харатегзов АМ, Щербинин АВ, Фоменко СА, Щербинин АА. (2014). Гигантское абдоминально-мошоночное гидроцеле у ребенка. *Хірургія дитячого віку*. 1–2: 79–81].

Відомості про авторів:

Гаврилюк Андрій Валерійович — аспірант каф. дитячої хірургії Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0001-6253-1040>.

Коноплицький Віктор Сергійович — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячої хірургії Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0001-9525-1547>.

Стаття надійшла до редакції 09.10.2023 р., прийнята до друку 12.12.2023 р.

УДК 616.36-092.19-073.48-053.2

М.Б. Диба¹, В.С. Березенко^{1,2}

Можливості еластографії зсувної хвилі в діагностиці фіброзу печінки та моніторингу автоімунних захворювань печінки в дітей

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 8(136): 34-41. doi 10.15574/SP.2023.136.34

For citation: Dyba MB, Berezenko VS. (2023). Possibilities of shear wave elastography in the diagnosis of liver fibrosis and monitoring of autoimmune liver diseases in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(136): 34-41. doi 10.15574/SP.2023.136.34.

Автоімунні захворювання печінки (АЗП) у дітей за умови несвоєчасної діагностики та лікування характеризуються прогресуючим перебігом із розвитком цирозу печінки. Важливою складовою оцінювання ефективності лікування хворих з АЗП є моніторинг перебігу захворювання. На наш погляд, застосування ультразвукової еластографії не лише для діагностики фіброзу печінки, але й моніторингу перебігу АЗП у дітей є перспективним методом дослідження.

Мета — оцінити можливість застосування еластографії зсувної хвилі для діагностики фіброзу печінки та моніторингу перебігу АЗП у дітей.

Матеріали та методи. У 108 дітей з АЗП віком 3–18 років, обстежених у відділенні дитячої гепатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» за 2019–2023 рр., оцінено показники ультразвукової еластографії зсувної хвилі (2D-SWE) до лікування (0) та на 6, 12, 24, 36-му місяцях терапії залежно від стадії фіброзу печінки, визначеної гістологічним методом за шкалою Metavir (F0-F4) у всіх дітей. Статистичний аналіз проведено з використанням пакету програм «GraphPad Prism 9 version 10.0.0» (США).

Результати. Середній вік дітей становив 11 років (8–13,8 року), 91% (n=98) мали стадію фіброзу печінки \geq F2 за Metavir. Встановлено тисний зв'язок повної біохімічної ремісії з медіаною 2D-SWE на 12, 24 та 36-му місяцях лікування ($p=0,0002$; $p=0,002$; $p=0,0004$, відповідно). Площа під ROC-кривою (AUC) для діагностики стадії фіброзу печінки \geq F3 та F4 на 0, 6, 12, 24 та 36-му місяцях лікування становила 0,81; 0,78; 0,67; 0,81; 0,75 та 0,80; 0,91; 0,84; 0,89; 0,92, відповідно; оптимальний показник «cut off» медіани 2D-SWE — 10,1 кПа; 8,9 кПа; 9,1 кПа; 8,9 кПа; 7,0 кПа та 14,0 кПа; 10,5 кПа; 10,2 кПа; 9,7 кПа; 8,1 кПа, відповідно.

Висновки. Ультразвукова еластографія зсувної хвилі є ефективним методом для діагностики фіброзу \geq F3 та цирозу печінки в дітей з АЗП. Зниження показника 2D-SWE у дітей з АЗП в динаміці лікування є предиктором ефективності терапії.

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, автоімунні захворювання печінки, ультразвукова еластографія зсувної хвилі, фіброз.

Possibilities of shear wave elastography in the diagnosis of liver fibrosis and monitoring of autoimmune liver diseases in children

M.B. Dyba¹, V.S. Berezenko^{1,2}

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv
²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Autoimmune liver disease (ALD) in children, when not diagnosed and treated timely, are characterised by a progressive course leading to liver cirrhosis. Monitoring the progression of the disease is crucial for evaluating the effectiveness of treatment in ALD patients. We believe that the use of ultrasound elastography is not only valuable for diagnosing liver fibrosis but also for monitoring the course of ALD in children, representing a promising research method.

Purpose — to assess the feasibility of using shear wave elastography for diagnosing liver fibrosis and monitoring the course of ALD in children.

Materials and methods. In 108 children with ALD aged 3–18 years, examined at the Department of Pediatric Hepatology of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», from 2019 to 2023, ultrasound shear wave elastography (2D-SWE) parameters were evaluated before treatment (baseline) and at 6, 12, 24, and 36 months of therapy, depending on the stage of liver fibrosis determined by histological method using the Metavir scoring system (F0-F4) in all children. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 9 version 10.0.0.

Results. The mean age of the children was 11 years (range 8–13.8 years), with 91% (n=98) having liver fibrosis stage \geq F2 according to Metavir. There was a significant correlation between complete biochemical remission and median 2D-SWE at 12, 24, and 36 months of treatment ($p=0.0002$; $p=0.002$; $p=0.0004$, respectively). The area under the ROC curve (AUC) for diagnosing liver fibrosis stage \geq F3 and F4 at 0, 6, 12, 24 and 36 months of treatment was 0.81; 0.78; 0.67; 0.81; 0.75 and 0.80; 0.91; 0.84; 0.89; 0.92, respectively. The optimal cutoff value for median 2D-SWE was 10.1 kPa; 8.9 kPa; 9.1 kPa; 8.9 kPa; 7.0 kPa and 14.0 kPa; 10.5 kPa; 10.2 kPa; 9.7 kPa; 8.1 kPa, respectively.

Conclusions. Shear wave elastography is an effective method for diagnosing fibrosis \geq F3 and cirrhosis in children with ALD. Reduction in 2D-SWE values in children with ALD during treatment is a predictor of its effectiveness.

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, autoimmune liver diseases, shear wave elastography, fibrosis.

Вступ

Автоімунні захворювання печінки (АЗП) у дітей за умови несвоєчасної діагностики та лікування характеризуються прогресуючим перебігом із розвитком фіброзу і цирозу печінки. Важливою складовою оцінювання ефективності лікування хворих з АЗП є моніторинг перебігу захворювання та своєчасна корекція терапії. Гістологічна ремісія є бажаною кінцевою точкою лікування АЗП, тому пошук альтернативних біопсії печінки неінвазивних методів оцінювання ефективності лікування є пріоритетним напрямом наукових досліджень [18].

Сьогодні основною складовою моніторингу ефективності лікування є лабораторні методи дослідження, які не завжди відображають гістологічну активність запалення в печінці та прогресування хвороби, особливо в пацієнтів із цирозом печінки. Застосування неінвазивного методу — ультразвукової еластографії — може бути перспективним не лише для діагностики фіброзу печінки, але й для моніторингу перебігу АЗП у дітей. Опубліковані в цьому напрямі результати досліджень у дітей є малочисельними, а граничні значення для визначення стадії фіброзу печінки в різних літературних джерелах різняться. Можливості застосування еластографії для моніторингу ефективності лікування та оцінювання прогресування хвороби не визначені [1–3,6–16,19–22].

Мета дослідження — оцінити можливість застосування еластографії зсувної хвилі (2D-SWE) для діагностики фіброзу печінки та моніторингу перебігу АЗП у дітей у динаміці лікування.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 108 дітей з АЗП: автоімунний гепатит (n=62), автоімунний склерозуючий холангіт (n=26), первинний склерозуючий холангіт (n=20), які проходили обстеження у відділенні дитячої гепатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» за 2019–2023 рр. Середній вік пацієнтів становив 11 років [8–13,8 років]. Більшість дітей, залучених до дослідження, мали стадію фіброзу печінки $\geq F2$ за Metavir (90,7%; n=98). Усі хворі отримували патогенетичну терапію (глюкокортикостероїди (ГКС) у комбінації з азатіоприном або мікофенолат мофетилом) та урсодеоксихо-

леву кислоту. За період спостереження трансплантацію печінки проведено 2 дітям, померли 2 дитини.

Для верифікації діагнозу, відповідно до сучасних рекомендацій, застосовано дані анамнезу, лабораторних (біохімічне, імунологічне дослідження крові) та морфологічних методів дослідження (гістологічне та імуногістохімічне дослідження біоптатів печінки), магнітно-резонансної холангіопанкреатографії [18]. Дослідження проведено в період пандемії COVID-19 та воєнних дій в Україні, тому не всім учасникам дослідження проведено моніторингове обстеження. Для діагностування стійкої біохімічної ремісії в частини пацієнтів застосовано результати лабораторних обстежень, проведених амбулаторно за місцем проживання.

Усім пацієнтам проведено лабораторне обстеження та ультразвукове дослідження печінки з вимірюванням жорсткості тканини печінки методом 2D-SWE в динаміці спостереження: до початку лікування (0М, n=108), на 6-му місяці (6М, n=77), 12-му місяці (± 2 міс) (12М, n=82), 24-му місяці (± 2 міс) (24М, n=70), 36-му місяці (± 2 міс) (n=66) лікування. Повну біохімічну ремісію визначено відповідно до чинних рекомендацій EASL (European Association for the Study of the Liver) як нормальні показники аланінамінотрансферази (АЛТ) та IgG (та або γ -глобулінів); часткову біохімічну ремісію визначено як нормальні рівні АЛТ та IgG (та або γ -глобуліни) $>N$, відсутня біохімічна ремісія неодноразове підвищення АЛТ $>N$, IgG (та або γ -глобуліни) $>N$ [5].

Ультразвукову двовимірну еластографію зсувної хвилі для оцінювання жорсткості паренхіми печінки проведено відповідно до останньої консенсусної заяви з еластографії печінки [4,6].

Дослідження виконано зранку натще (голодування — 4–8 годин) під час вільного дихання в правій частці печінки через міжреберний доступ у положенні лежачи з піднятою над головою правою рукою конвексним датчиком i8CX1 на апараті «Canon Medical, Aplio i800» (м. Токіо, Японія). Вимірювання проведено на 2–3 см нижче капсули печінки в безперервному режимі, оцінено медіану 13 вимірювань. Критерієм якості вимірювання еластографії обрано співвідношення міжквартильного інтервалу (IQR) до медіани (М) (IQR/М) 2D-SWE. Пацієнтів зі значенням IQR/М $>30\%$ кПа вилучено з дослідження.

Усім дітям для встановлення діагнозу проведено пункційну біопсію печінки у відділен-

ні дитячої гепатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ. Стадію фіброзу оцінено за шкалою Metavir (F0-F4). Морфологічне дослідження біоптатів печінки проведено патологоанатом вищої категорії, професором Задорожною Т.Д. Отримані показники 2D-SWE оцінено залежно від стадії фіброзу печінки до лікування (0М) та на 6 (6М), 12 (12М), 24 (24М), 36-му (36М) місяцях терапії. Для цього всіх дітей поділено на п'ять підгруп залежно від стадії фіброзу (F0, F1, F2, F3, F4).

Статистичний аналіз. Загально-статистичний аналіз передбачав обчислення медіани (Me) і міжквартильних інтервалів (IQR). Для порівняння між досліджуваними групами використано двосторонній дисперсійний аналіз (Kruskal-Wallis test ANOVA). Для оцінювання зв'язку між медіаною 2D-SWE та АЛТ використано ранговий кореляційний аналіз Спірмена (r). Сила кореляції 0–0,19 вважалася дуже слабкою; 0,20–0,39 — слабкою; 0,40–0,59 — помірною, 0,60–0,79 — сильною, 0,80–1 — дуже сильною. Для оцінювання діагностичної інформативності показника застосовано ROC-аналіз (Receiver Operator Characteristic). Результат представляли як значення площі під ROC-кривою (AUC) — і 95% довірчого інтервалу (CI). Отримані дані опрацьовано статистично з використанням пакету програм GraphPad Prism 9 version 10.0.0. GraphPad Software, LLC225

BOSTON, USA. Відмінності вважалися статистично значущими, для яких величина ймовірності похибки була $p < 0,05$.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів та їхніх батьків.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами проведеного в динаміці спостереження дослідження повну біохімічну ремісію на 6М лікування досягли 27% дітей, на 12М — 39%, на 24М — 46%, на 36М лікування — 44% пацієнтів. Аналіз показників жорсткості паренхіми печінки в динаміці спостереження показав, що в дітей із АЗП спостерігалася вірогідне зниження медіани 2D-SWE в перші 12 місяців лікування ($p < 0,0001$). У подальшому показники медіани 2D-SWE не мали суттєвої відмінності в групах хворих на 12М, 24М та 36М лікування ($p > 0,99$) (рис. 1). У ці періоди більшість дітей досягли повної або часткової біохімічної ремісії.

Клініко-лабораторну характеристику, показники жорсткості паренхіми печінки (2D-SWE), стадію фіброзу в дітей з АЗП наведено в таблиці 1.

Першим етапом дослідження було оцінювання показників медіани 2D-SWE в динаміці лікування залежно від початкової стадії фіброзу

Таблиця 1

Клініко-параклінічна характеристика дітей з аутоімунними захворюваннями печінки в динаміці спостереження

Параметр	0М n=108	6М n=77	12М n=82	24М n=70	36М n=66
Вік, роки Me [IQR]	11 [8–13,8]	10,5 [9–14]	12 [10–14]	12 [10–15]	14 [12–16]
Дівчатка, абс. (%)	69 (63,9)	44 (57,1)	49 (59,8)	42 (60,0)	40 (60,6)
АЛТ, Од/л Me [IQR]	689 [353,3–954,5]	49,5 [26,5–128,0]	28,0 [22,0–47,0]	29,5 [19,0–67,3]	22,0 [13,0–26,0]
АСТ Од/л Me [IQR]	459,5 [244,8–791,5]	45,5 [32,8–94,5]	32,0 [26,0–44,0]	39,5 [28,3–51,5]	28,0 [21,0–32,0]
Тромбоцити, тис. Me [IQR]	235,0 [171,8–341,3]	238,0 [155,5–343,5]	236,5 [176,0–318,3]	234,0 [164,0–327,0]	255,5 [214,5–373,5]
Повна ремісія, абс. (%)	–	21 (27,3)	32 (39,0)	32 (45,7)	29 (44,0)
Часткова ремісія, абс. (%)	–	20 (26,0)	36 (43,9)	20 (28,6)	23 (34,8)
Відсутня ремісія, абс. (%)	–	36 (46,7)	14 (17,1)	18 (25,7)	14 (21,2)
2D-SWE, кПа Me [IQR]	10,3* [8,9–14,1]	8,4** [7,3–10,4]	7,4 [6,1–9,8]	6,8 [6,0–9,1]	6,3*** [5,6–8,7]
Стадія фіброзу F1 Metavir, абс. (%)	10 (9,3)	7 (9,1)	7 (8,5)	4 (5,7)	5 (7,6)
Стадія фіброзу F2 Metavir, абс. (%)	43 (39,8)	30 (39,1)	34 (41,5)	29 (41,4)	27 (40,9)
Стадія фіброзу F3 Metavir, абс. (%)	32 (29,6)	24 (31,2)	23 (28,0)	20 (28,6)	19 (28,8)
Стадія фіброзу F4 Metavir, абс. (%)	23 (21,3)	16 (20,8)	18 (22,0)	17 (24,3)	15 (22,7)

Примітки: АЛТ — аланінамінотрансфераза; АСТ — аспаратамінотрансфераза; кПа — кілопаскаль; F — стадія фіброзу; Me — медіана; М — місяць; IQR — міжквартильний інтервал; 2D-SWE — 2D-ультразвукова еластографія; * — $p < 0,0001$ між групою 0М та групами 12М, 24М, 36М; ** — $p = 0,002$ між групами 0М та 6М; *** — $p = 0,0009$ між групами 6М та 36М.

печінки, встановленої за результатами морфологічного дослідження печінки (рис. 2).

Отримані результати показали, що в групах дітей зі стадією фіброзу F2, F3 та F4 упродовж 3 років лікування реєструвалося вірогідне зниження медіани показника жорсткості 2D-SWE ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p = 0,003$, відповідно). Після 1 року лікування показники 2D-SWE мали тенденцію до зниження в групах дітей з фіброзом F2, F3, F4, але без суттєвої відмінності між групами на 12М, 24М та 36М лікування. Також не встановлено відмінності за медіаною показника 2D-SWE між групами дітей із F1, F2 та F3 на 24М лікування. Діти з F4 мали значно вищі показники 2D-SWE порівняно з групами F1, F2 та F3 у всі періоди спостереження (рис. 3). До дослідження залучено незначну кількість дітей з F1, тому наведені результати не можуть бути коректно інтерпретовані.

Наступним кроком дослідження було визначення оптимальних значень «cut-off» медіани

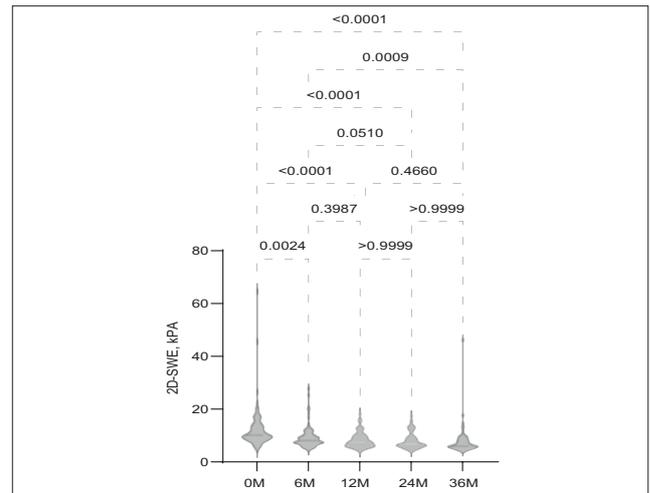


Рис. 1. Значення показника 2D-SWE (кПа) у дітей з аутоімунними захворюваннями печінки в динаміці лікування ($p < 0,0001$)

2D-SWE для діагностики стадії фіброзу печінки в дітей з АЗП. Усім дітям стадію фіброзу печінки визначали гістологічним дослідженням біоптату печінки.

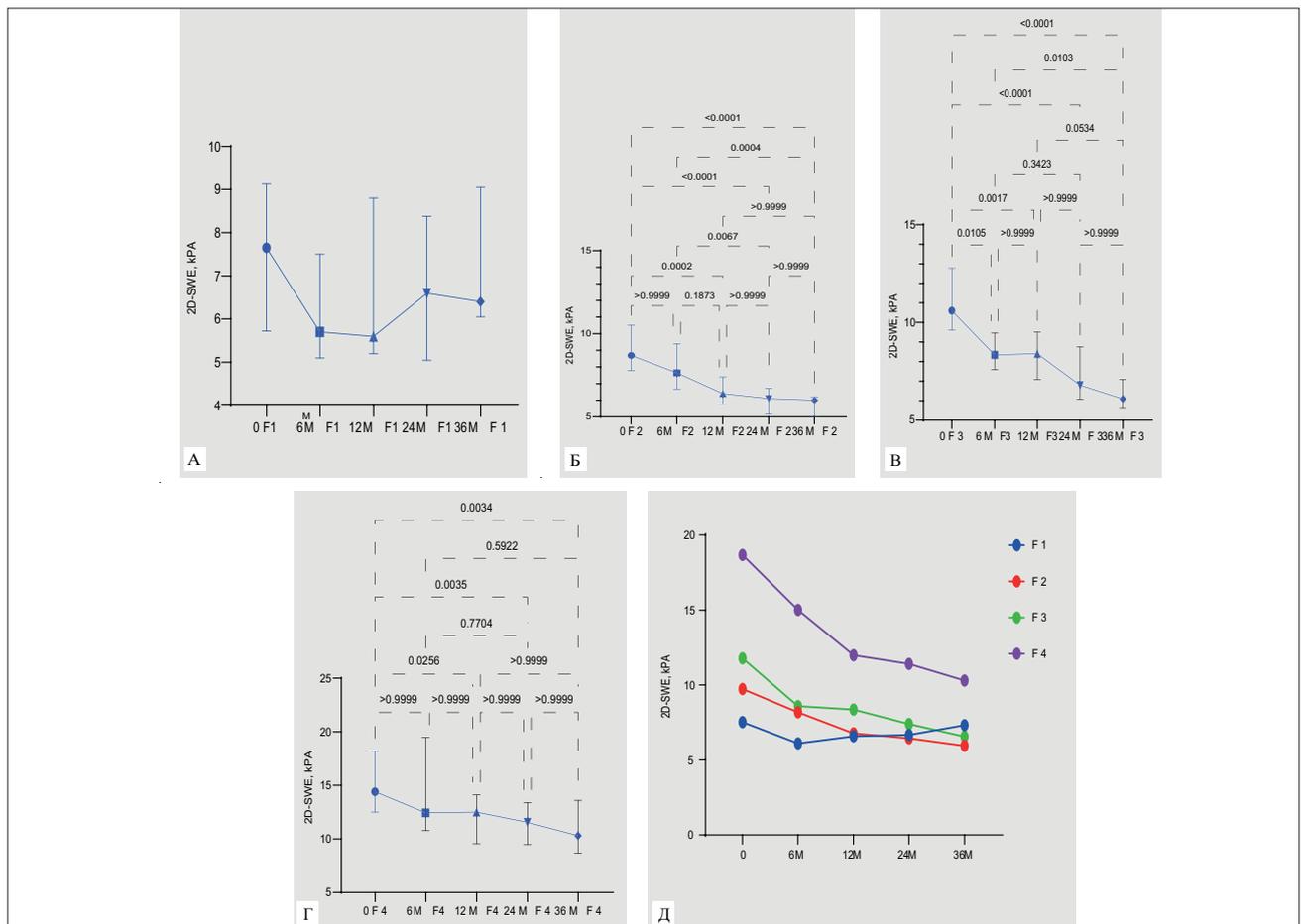


Рис. 2. Динаміка значення показника 2D-SWE (кПа) у дітей з аутоімунними захворюваннями печінки з різною стадією фіброзу печінки в динаміці лікування: **А** — показники медіани 2D-SWE у дітей зі стадією фіброзу F1; **Б** — показники медіани 2D-SWE у дітей зі стадією фіброзу F2; **В** — показники медіани 2D-SWE у дітей зі стадією фіброзу F3; **Г** — показники медіани 2D-SWE у дітей зі стадією фіброзу F4; **Д** — динаміка показників медіани 2D-SWE у дітей з різними стадіями фіброзу в періоди спостереження 0М, 6М, 12М, 24М, 36М лікування

За отриманими даними, метод 2D-SWE дав змогу діагностувати стадію фіброзу печінки \geq F3 та F4 у дітей з АЗП з високою точністю у всі періоди спостереження (AUC 0,81; 0,78; 0,67; 0,81; 0,75 на 0М, 6М, 12М, 24М, 36М лікування, відповідно, та AUC 0,80; 0,91; 0,84; 0,89; 0,94 на 0М, 6М, 12М, 24М, 36М лікування, відповідно).

Зі збільшенням тривалості лікування оптимальні значення «cut off» медіани 2D-SWE для діагностики стадії фіброзу печінки \geq F3 та цирозу печінки (F4) мали тенденцію до зниження. Показники ROC-аналізу наведено в таблицях 2, 3 та рис. 3, 4.

Ми не проводили повторного морфологічного дослідження біоптатів печінки для оціню-

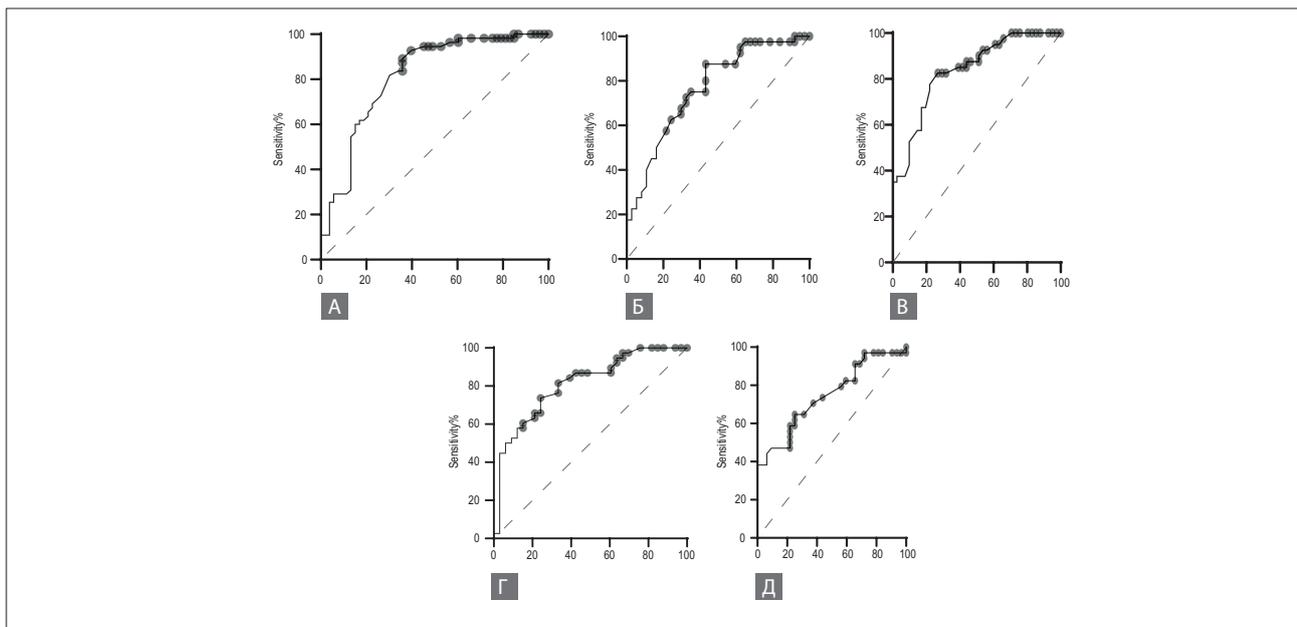


Рис. 3. ROC-крива для діагностики стадії фіброзу печінки \geq F3 за даними 2D-SWE в дітей з аутоімунними захворюваннями печінки: **А** — до лікування (0М) (n=108), площа під кривою AUC=0,81; **Б** — на 6М лікування (n=77), площа під кривою AUC=0,78; **В** — на 12М лікування (n=82), площа під кривою AUC=0,85; **Г** — на 24М лікування (n=70), площа під кривою AUC=0,81; **Д** — на 36М лікування (n=66), площа під кривою AUC=0,75

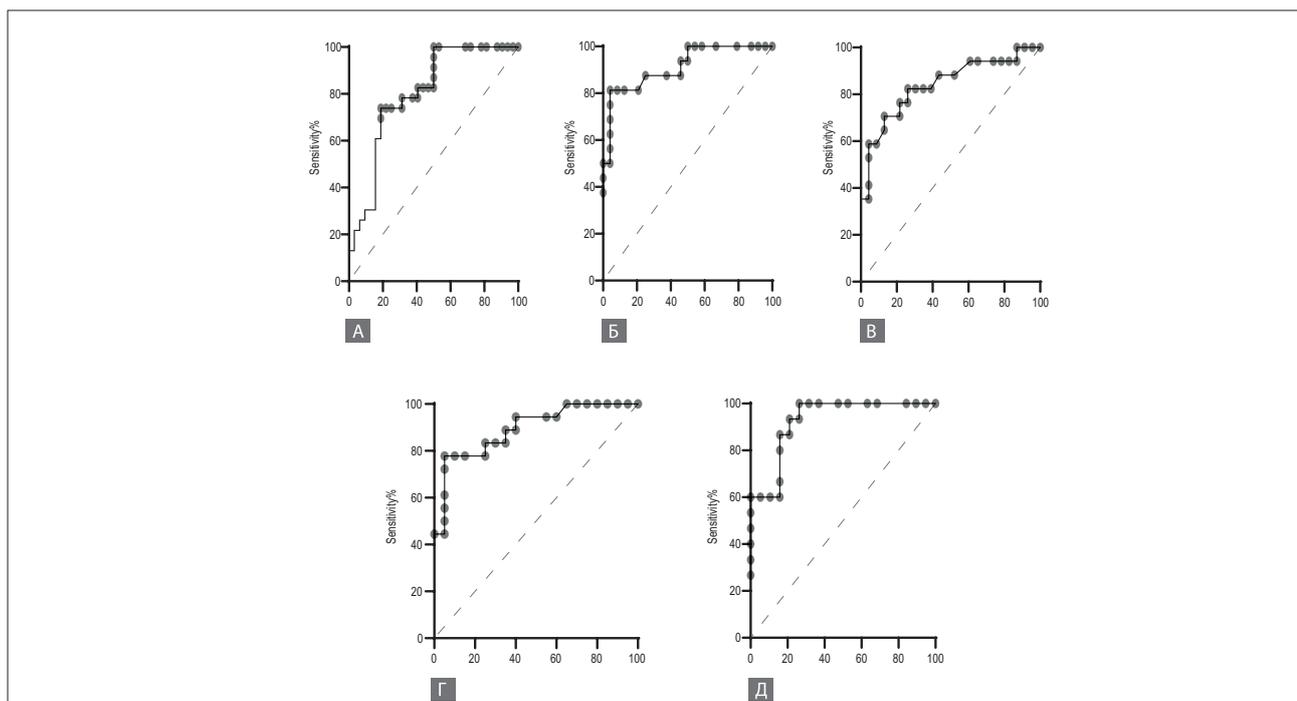


Рис. 4. ROC-крива для діагностики стадії фіброзу печінки F4 за даними 2D-SWE в дітей з аутоімунними захворюваннями печінки: **А** — до лікування (0М) (n=55), площа під кривою AUC=0,80; **Б** — на 6М лікування (n=40), площа під кривою AUC=0,91; **В** — на 12М лікування (n=40), площа під кривою AUC=0,84; **Г** — на 24М лікування (n=38), площа під кривою AUC=0,89; **Д** — на 36М лікування (n=34), площа під кривою AUC=0,94

Значення AUC для діагностики стадії фіброзу печінки в дітей з автоімунними захворюваннями печінки в динаміці лікування

Таблиця 2

Період	AUC	Стандартна похибка (SE)	95% CI	p
≥F3				
0М, n=108	0,81	0,04	0,73–0,90	<0,0001
6М, n=77	0,78	0,05	0,66–0,87	<0,0001
12М, n=82	0,67	0,04	0,57–0,77	<0,0001
24М, n=70	0,81	0,05	0,71–0,91	<0,0001
36М, n=66	0,75	0,06	0,63–0,86	0,0006
F4				
0М, n=55	0,80	0,05	0,70–0,90	<0,0001
6М, n=40	0,91	0,05	0,82–1,0	<0,0001
12М, n=40	0,84	0,07	0,71–0,97	0,0003
24М, n=38	0,89	0,05	0,79–0,99	<0,0001
36М, n=34	0,94	0,04	0,86–1,0	<0,0001

Значення показників «cut-off» медіани 2D-SWE для діагностики стадії фіброзу печінки в дітей з автоімунними захворюваннями печінки в динаміці лікування

Таблиця 3

Період	Cut-off	Чутливість (SE)	95% CI	Специфічність (SP)	95% CI
≥ F3					
0М, n=108	10,1	70,9	57,9–81,2	75,5	62,4–85,1
F4					
0М, n=55	14,0	60,9	46,5–73,6	84,4	68,3–93,1
≥F3					
6М, n=77	8,9	62,5	47,0–75,8	75,7	59,9–86,6
F4					
6М, n=40	10,5	81,3	57,0–93,4	95,8	79,8–99,8
≥F3					
12М, n=82	9,1	52,5	37,5–67,1	90,24	77,5–96,1
F4					
12М, n=40	10,2	70,6	46,9–87,6	87,0	67,9–95,5
≥F3					
24М, n=70	8,9	50,0	34,9–65,2	93,9	80,4–98,9
F4					
24М, n=38	9,7	77,8	54,8–91,0	95,0	76,4–99,7
≥F3					
36М, n=66	7,0	58,8	42,2–73,6	78,1	61,3–89,0
F4					
36М, n=34	8,1	86,7	62,1–97,6	88,0	70,0–95,8

вання гістологічної ремісії та визначення стадії фіброзу в динаміці спостереження та через 36М лікування, що не дало змоги за даними 2D-SWE стверджувати про зменшення виразності фіброзу в дітей з АЗП через 3 роки патогенетичної терапії.

За результатами дослідження виявлено тісний зв'язок повної біохімічної ремісії з регресією показника 2D-SWE у дітей з АЗП. Так, показники медіани 2D-SWE у дітей з частковою та відсутньою ремісією не мали значних відмінностей у всі періоди спостереження ($p > 0,99$), тому ці підгрупи були об'єднані в групу як пацієнти, що не досягли повної біохімічної ремісії.

Значення показника 2D-SWE у пацієнтів із повною біохімічною ремісією знижувалися впродовж періоду спостереження ($p = 0,04$), тоді як у пацієнтів, яким не вдалося досягти повної біохімічної ремісії, не відмічалось суттєвого зниження показника 2D-SWE упродовж усього періоду спостереження ($p = 0,7$). У пацієнтів із повною біохімічною ремісією значення 2D-SWE на 0М, 12М, 24М, 36М були значно нижчими, ніж у пацієнтів без повної біохімічної ремісії ($p < 0,002$; $p < 0,0001$; $p = 0,004$; $p < 0,0001$, відповідно) (рис. 5).

За результатами кореляційного аналізу Спірмена встановлено помірний кореляційний зв'язок

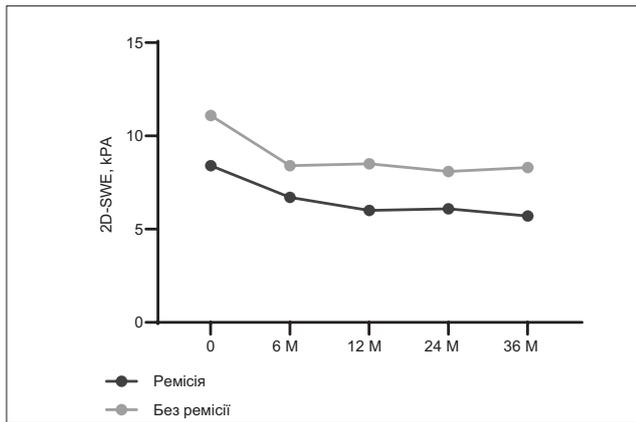


Рис. 5. Зміна медіани показника 2D-SWE у дітей з аутоімунними захворюваннями печінки залежно від ефективності терапії

Таблиця 4
Взаємозв'язок показника 2D-SWE та аланінамінотрансферази в групах дітей 0М (пацієнти не отримували ГКС), 6М, 12М, 24М, 36М лікування, коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (r)

Період спостереження	r	p	95% CI
0М (n=81)	0,41	0,002	0,15–0,61
6М (n=77)	0,57	<0,0001	0,50–0,63
12М (n=82)	0,48	<0,0001	0,26–0,67
24М (n=70)	0,48	0,0005	0,22–0,68
36М (n=66)	0,57	0,0001	0,31–0,75

Проста логістична регресія між показником 2D-SWE та повною біохімічною ремісією на 12М, 24М та 36М лікування

Параметр	Оцінка	Стандартна похибка (SE)	z	95% CI	p	AUC
12М (n=82)	-0,7	0,19	3,8	0,32–0,68	0,0002	0,84 (p<0,0001)
24М (n=70)	-0,4	0,13	3,0	-0,7–0,17	0,002	0,76 (p<0,0002)
36М (n=66)	-0,9	0,3	3,5	0,22–0,62	0,0004	0,83 (p<0,0001)

зок між показниками 2D-SWE та АЛТ у всі періоди спостереження (p=0,002; p<0,0001; p<0,0001; p=0,0005, p=0,0001, відповідно) (табл. 4).

За результатами простої логістичної регресії встановлено тісний зв'язок повної біохімічної ремісії з показником 2D-SWE на 12М, 24М та 36М лікування (p=0,0002; p=0,002; p=0,0004, відповідно) (табл. 5).

Наявність тісного кореляційного зв'язку між показником жорсткості тканини печінки та АЛТ, яка є маркером біохімічної активності запалення, свідчить, що на показник 2D-SWE впливає не тільки стадія фіброзу, але й запалення в печінці. Значне зниження медіани 2D-SWE протягом 3-річного періоду спостереження передусім обумовлене зменшенням запалення в

тканині печінки на тлі імуносупресивної терапії. Наявність статистично значущого зв'язку між 2D-SWE та повною біохімічною ремісією за результатами простої логістичної регресії дає змогу рекомендувати застосовувати 2D-SWE для моніторингу перебігу АЗП та для оцінювання ефективності імуносупресивної терапії.

Висновки

Ультразвукова еластографія зсувної хвилі є ефективним методом для діагностики фіброзу ≥F3 та цирозу печінки в дітей з АЗП. Зниження показника 2D-SWE у дітей з АЗП у динаміці лікування є предиктором його ефективності.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Alhashmi GH, Gupta A, Trout AT, Dillman JR. (2020, Aug). Two-dimensional ultrasound shear wave elastography for identifying and staging liver fibrosis in pediatric patients with known or suspected liver disease: A clinical effectiveness study. *Pediatr Radiol.* 50(9): 1255–1262. doi: 10.1007/s00247-020-04720-2.
- Andersen SB, Ewertsen C, Carlsen JF, Henriksen BM, Nielsen MB. (2016, Oct). Ultrasound Elastography Is Useful for Evaluation of Liver Fibrosis in Children-A Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 63(4): 389–399. doi: 10.1097/MPG.0000000000001171.
- Dhyani M, Gee MS, Misdraji J et al. (2015, Dec). Feasibility study for assessing liver fibrosis in paediatric and adolescent patients using real-time shear wave elastography. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 59(6): 687–694; quiz 751. doi: 10.1111/1754-9485.12388.
- Dietrich C, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, Thiele M. (2017). EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall in der Medizin – European Journal of Ultrasound.* 38(04): e16–e47. <https://doi.org/10.1055/s-0043-103952>.
- European Association for the Study of the Liver. (2015). EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology.* 63(4): 971–1004. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030>.
- Ferraioli G, Barr RG, Dillman JR. (2021, May). Elastography for Pediatric Chronic Liver Disease: A Review and Expert

- Opinion. *J. Ultrasound Med.* 40(5): 909–928. doi: 10.1002/jum.15482.
7. Ferraioli G, Maiocchi L, Dellafiore C, Tinelli C, Above E, Filice C. (2021, Jan). Performance and cutoffs for liver fibrosis staging of a two-dimensional shear wave elastography technique. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 33(1): 89–95. doi: 10.1097/MEG.0000000000001702.
 8. Franchi–Abella S, Corno L, Gonzales E et al. (2016, Feb). Feasibility and diagnostic accuracy of supersonic shear-wave elastography for the assessment of liver stiffness and liver fibrosis in children: a pilot study of 96 patients. *Radiology.* 278(2): 554–562. doi: 10.1148/radiol.2015142815.
 9. Galina P, Alexopoulou E, Mentessidou A, Mirilas P, Zellos A, Lykopoulou L et al. (2021, Jul). Diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography in detecting hepatic fibrosis in children with autoimmune hepatitis, biliary atresia and other chronic liver diseases. *Pediatr Radiol.* 51(8): 1358–1368. doi: 10.1007/s00247-020-04959-9.
 10. Hartl J, Denzer U, Ehlken H, Zenouzi R, Peiseler M, Sebode M et al. (2016, Oct). Validation of transient elastography in autoimmune hepatitis: timing determines the impact of inflammation and fibrosis *J Hepatol.* 65(4): 769–775. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.023.
 11. Hartl J, Ehlken H, Sebode M, Peiseler M, Krech T, Zenouzi R et al. (2018, Apr). Usefulness of biochemical remission and transient elastography in monitoring disease course in autoimmune hepatitis *J Hepatol.* 68(4): 754–763. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.020.
 12. Hebelka H, de Lange C, Boström H, Ekvall N, Lagerstrand K. (2021). Shear Wave Elastography in the Differentiation of Nonfibrotic Versus Fibrotic Liver Disease in Children: A Prospective Study With Histological Correlation *JPGN Reports.* 3(1): e156. doi: 10.1097/PG9.0000000000000156.
 13. Kim JR, Suh CH, Yoon HM, Lee JS, Cho YA, Jung AY. (2018, Mar). The diagnostic performance of shear-wave elastography for liver fibrosis in children and adolescents: A systematic review and diagnostic meta-analysis. *Eur Radiol.* 28(3): 1175–1186. doi: 10.1007/s00330-017-5078-3.
 14. Lawrence AE, Dienhart M, Cooper JN et al. (2019). Ultrasound elastography as a non-invasive method to monitor liver disease in children with short bowel syndrome: updated results. *J Pediatr Surg.* 54: 1179–1183. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.02.039>.
 15. Lee S, Choi YH, Cho YJ, Lee SB, Cheon JE, Kim WS et al. (2021, Apr 12). The usefulness of noninvasive liver stiffness assessment using shear-wave elastography for predicting liver fibrosis in children. *BMC Med Imaging.* 21(1): 68. doi: 10.1186/s12880-021-00601-8.
 16. Li C, Dhyani M, Bhan AK, Grajo JR, Pratt DS, Gee MS, Samir AE. (2019, Jan). Diagnostic Performance of Shear Wave Elastography in Patients With Autoimmune Liver Disease. *J Ultrasound Med.* 38(1):103–111. doi: 10.1002/jum.14668.
 17. Marginean CO, Marginean C. (2012, Aug). Elastographic assessment of liver fibrosis in children: a prospective single center experience. *Eur J Radiol.* 81(8): e870–874. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.04.014.
 18. Mieli–Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsöfi A et al. (2018, Feb). Diagnosis and Management of Paediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 66(2): 345–360. doi: 10.1097/MPG.0000000000001801.
 19. Phelps A, Ramachandran R, Courtier J et al. (2017, Jan-Feb). Ultrasound elastography: is there a shear wave speed cutoff for pediatric liver fibrosis and inflammation. *Clin Imaging.* 41: 95–100. doi: 10.1016/j.clinimag.2016.10.012.
 20. Soh EG, Lee YH, Kim YR, Yoon KH, Choi KH. (2022, Oct). Usefulness of 2D shear wave elastography for the evaluation of hepatic fibrosis and treatment response in patients with autoimmune hepatitis. *Ultrasonography.* 41(4): 740–749. Epub 2022 Apr 3. doi: 10.14366/usg.21266.
 21. Tutar O, Beser OF, Adaletli I et al. (2014, Jun). Shear wave elastography in the evaluation of liver fibrosis in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 58(6): 750–755. doi: 10.1097/MPG.0000000000000329.
 22. Yada N, Sakurai T, Minami T, Arizumi T, Takita M, Hagiwara S et al. (2017). Influence of liver inflammation on liver stiffness measurement in patients with autoimmune hepatitis evaluation by combinational elastography. *Oncology.* 92; Suppl 1: 10–15. doi: 10.1159/000451011.

Відомості про авторів:

Діба Марина Борисівна — к.мед.н., ст. дослідник, ст.н.с. відділення дитячої гепатології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: +38 (044) 489-07-55. <https://orcid.org/0000-0002-3777-5251>.

Березенко Валентина Сергіївна — д.мед.н., проф., керівник відділення дитячої гепатології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», зав. каф. педіатрії №1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: +38 (044) 489-07-55. <https://orcid.org/0000-0002-9463-7867>.

Стаття надійшла до редакції 06.10.2023 р., прийнята до друку 12.12.2023 р.

О.О. Мірошников

Прогнозування ризику розвитку розладів аутистичного спектра в дітей з епілептичними енцефалопатіями

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 8(136): 42-47. doi 10.15574/SP.2023.136.42

For citation: Miroshnykov O.O. (2023). Prediction of the risk of development of autistic spectrum disorders in children with epileptic encephalopathies. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(136): 42-47. doi 10.15574/SP.2023.136.42.

Прогнозування ризику розвитку розладів аутистичного спектра (РАС) у дітей з епілептичними енцефалопатіями ЕЕ є важливим завданням, що дає змогу визначити найбільш значущі фактори ризику та розробити шляхи їхньої модифікації.

Мета — розробити модель прогнозування ризику розвитку РАС у дітей раннього віку з ЕЕ.

Матеріали та методи. Обстежено 75 дітей віком 0–3 роки з початком епілептичних нападів на першому році життя та клінічними проявами ЕЕ. Визначено найбільш інформативні клінічні, нейрофізіологічні та нейровізуалізаційні показники прогнозування ризику клінічних проявів РАС: вік початку епілептичних нападів, індекс спайк-хвильової активності під час NREM-сну, частоту та амплітуду альфа-ритму, частоту та амплітуду епілептиформної активності, фракційну анізотропію та середній коефіцієнт дифузії в центрі Брока, фракційну анізотропію в центрі Верніке та коліні мозолистого тіла. Застосовано метод множинної лінійної регресії.

Результати. Розроблено модель прогнозування ризику розвитку клінічних проявів РАС у дітей з ЕЕ. Виявлено, що ризик розвитку клінічних проявів РАС зростає зі зменшенням віку початку епілептичних нападів, зменшенням частоти та амплітуди альфа-ритму за даними електроенцефалографії (ЕЕГ), збільшенням індексу спайк-хвильової епілептиформної активності, частоти та амплітуди епілептиформної активності за даними ЕЕГ, збільшенням показника фракційної анізотропії в передньому відділі дугоподібного тракту та зниженням середнього коефіцієнта дифузії в ділянці центру Брока, фракційної анізотропії в центрі Верніке та коліні мозолистого тіла (за даними магнітно-резонансної трактографії).

Висновки. Розроблено регресійну модель прогнозування ризику клінічних проявів РАС у дітей з ЕЕ з розрахованою середньою похибкою апроксимації 13,2% та коефіцієнтом детермінації — 0,74, яку рекомендовано для застосування у клінічній практиці з метою формування груп дітей високого ризику РАС. Такі діти вимагають подальшого динамічного спостереження та раннього втручання фахівцями мультидисциплінарної команди для своєчасного виявлення та корекції симптомів РАС.

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.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, епілептичні енцефалопатії, розлади аутистичного спектра, прогнозування, електроенцефалографія, магнітно-резонансна трактографія.

Prediction of the risk of development of autistic spectrum disorders in children with epileptic encephalopathies

O.O. Miroshnykov

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

Predicting the risk of developing autism spectrum disorders (ASD) in children with epileptic encephalopathies (EE) is an important task, which makes it possible to identify the most significant risk factors and develop ways of their modification.

Purpose — to develop a model for predicting the risk of developing ASD in young children with EE.

Materials and methods. 75 children aged 0–3 years with the onset of epileptic seizures in the first year of life, clinical manifestations of EE were examined. The most informative clinical, neurophysiological, and neuroimaging indicators for predicting the risk of clinical manifestations of ASD were determined: age of onset of epileptic seizures, index of spike-wave activity during NREM sleep, frequency and amplitude of alpha rhythm, frequency and amplitude of epileptiform activity, fractional anisotropy and mean diffusion coefficient in the Broca's center, fractional anisotropy in the Wernicke center and knee of the corpus callosum. The multiple linear regression method was used to predict the risk of developing ASD symptoms.

Results. A model for predicting the risk of developing clinical manifestations of ASD in children with EE has been developed. It was established that the risk of developing clinical manifestations of ASD increases with a decrease in the age of onset of epileptic seizures, decrease in the frequency and amplitude of the alpha rhythm according to electroencephalography (EEG) data, increase of the index of spike-wave activity, frequency and amplitude of epileptiform activity, increase in the index of fractional anisotropy in the anterior part of the arcuate tract, decrease in the average diffusion coefficient in the area of the Broca's center, fractional anisotropy in the Wernicke center and the knee of the corpus callosum according to magnetic resonance tractography.

Conclusions. A regression model for predicting the risk of clinical manifestations of ASD in children with EE was developed with an average error of approximation of 13.2% and a coefficient of determination of 0.74, which is recommended for use in clinical practice in order to form groups of children at high risk of ASD. Such children require further dynamic monitoring and early intervention by specialists of a multidisciplinary team for timely identification and correction of ASD symptoms

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 author.

Keywords: children, epileptic encephalopathies, autism spectrum disorders, prognosing, electroencephalography, magnetic resonance tractography.

Вступ

Епілептичні енцефалопатії (ЕЕ) — це група розладів нервової системи в дітей, при яких епілептична активність безпосередньо спричиняє розвиток серйозних когнітивних і поведінкових порушень, що виходять за межі очікуваних лише від основної етіології (наприклад, вади розвитку центральної нервової системи) [2]. ЕЕ характеризуються наявністю частих фармакорезистентних епілептичних нападів і продовженої міжіктальної епілептиформної активності на електроенцефалограмі (ЕЕГ), які призводять до затримки або регресу розвитку дитини [12,13].

Взаємозв'язок між розладами вищої нервової діяльності та ЕЕ широко відомий та підтверджений у різних дослідженнях. Доведено, що іктальна (епілептична) та міжіктальна (епілептиформна) активність, які реєструються на ЕЕГ, можуть порушувати розвиток мозку за допомогою різних механізмів, таких як зміна роботи нейротрансмітерних систем та властивостей електричної активності нейронів, а також хронічної ішемії в епілептогенній зоні [4,9].

Відомо, що ранній початок епілептичних нападів у значної частки дітей може призводити до формування розладів нейророзвитку, у т.ч. загальної затримки розвитку, когнітивних і мовленнєвих розладів, а також розладів аутистичного спектра (РАС) та інших форм неврологічного дефіциту [8]. У цьому аспекті саме ЕЕ, як найбільш руйнівні та фармакорезистентні форми епілепсії, чинять виражений негативний вплив на розвиток дитини. ЕЕ часто призводять до затримки або регресу розвитку з подальшим формуванням ядерних симптомів РАС у вигляді порушень соціальних функцій та стереотипної поведінки [11,14]. Тому своєчасне діагностування та лікування ЕЕ є надзвичайно актуальними, адже спрямовані на профілактику формування важкого обмеження функціонування і соціальної дезадаптації та становлять важливу проблему сучасної медицини.

Відомо, що в основі розвитку як ЕЕ, так і РАС, можуть лежати спільні генетичні причини, зокрема, мутації таких генів, як SCN1A, SCN1A, CDKL5, GRIN2A/GRIN2B, TSC1/TSC2,

MECP2, ARX тощо. Поширеність клінічних проявів РАС серед різних генетичних форм ЕЕ неповністю відома, однак вона може досягати 80–100% при таких тяжких розладах, як GRIN2A, SLC6A1, CDKL5 та SCN1A-залежні ЕЕ [11].

Методи нейровізуалізації відіграють провідну роль у діагностуванні, прогнозуванні та обранні тактики лікування ЕЕ в дітей. Структурні методи нейровізуалізації, такі як комп'ютерна томографія і магнітно-резонансна томографія (МРТ), дають змогу ідентифікувати потенційні епілептогенні вогнища. Функціональні методи, такі як МР-трактографія (МРТр) та МР-спектроскопія, надають додаткову інформацію про мікроструктуру та функціонування головного мозку, навіть у випадках, якщо стандартне МРТ негативне [10].

Магнітно-резонансна трактографія — це високочутливий неінвазивний метод нейровізуалізації, який дає змогу отримати інформацію щодо мікроструктурних властивостей і макроскопічної організації білої речовини основних провідних шляхів головного мозку [5]. Зокрема, дослідження із застосуванням МРТр у пацієнтів з РАС повідомляли про зниження цілісності білої речовини, що призводить до нижчої фракційної анізотропії (ФА) та підвищення середнього коефіцієнта дифузії (СКД) у мозолистому тілі і асоціативних волокнах, у тому числі верхньому поздовжньому пучку, нижньому поздовжньому тракті, нижньому лобно-потиличному пучку, гачкоподібному тракті і пояській звивині [1,3].

У попередніх дослідженнях нами показано зниження середніх показників ФА та СКД у передніх і задніх відділах дугоподібного тракту домінантної півкулі, що свідчить про ураження центрів Брока і Верніке, а також обох гачкоподібних трактів, які відповідають за розвиток когнітивних функцій у дітей з мовленнєвими та когнітивними порушеннями без епілептичних нападів в анамнезі [7]. Також у процесі власних досліджень нами встановлено зменшення товщини коліна, переднього, середнього та заднього відділів тіла та валика мозолистого тіла, а також площі сагітального зрізу всіх відділів мозолистого тіла в дітей з РАС без епілептичних нападів [6].

Однак на сьогодні практично немає досліджень, у яких оцінювали би стан провідних шляхів білої речовини в дітей з ЕЕ та взаємозв'язок її порушень із розвитком у подальшому клінічних проявів РАС.

Узагальнюючи дані літератури та результати власних досліджень, можна стверджувати, що діти з генетичними формами ЕЕ в подальшому мають високий ризик розвитку негативних наслідків для соціальних, мовленнєвих, комунікативних і когнітивних функцій, у т.ч. клінічних ознак РАС. Необхідність вирішення проблеми профілактики цих ускладнень у дітей з ЕЕ обумовила потребу розроблення прогностичної моделі ризику розвитку симптомів РАС у такої когорти дітей.

Мета дослідження — розробити алгоритм прогнозування ризику розвитку РАС у дітей з генетичними формами ЕЕ.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 75 дітей віком 0–3 роки з початком епілептичних нападів на першому році життя, клінічними проявами ЕЕ та встановленою генетичною етіологією. У всіх дітей ідентифіковано патогенні варіанти в генах, пов'язаних із розвитком епілептичних нападів, за допомогою методу секвенування наступного покоління (NGS). Обстеження виконано на базі відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (завідувачка — проф., д-р мед. наук Кирилова Л.Г.).

Критерії залучення до дослідження:

- вік пацієнта від 0 до 3 років;
- наявність підписаної інформованої згоди батьків на проведення обстеження;
- виключення іншої ймовірної етіології епілептичних нападів (гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, інсульт, пологова травма тощо).

Під час обстеження дітей оцінено неврологічний статус, зібрано анамнез (перинатальний та сімейний анамнез, вік початку нападів, отримання медикаментозної терапії), проаналізовано сіміологію та визначено тип нападів, проведено скринінг РАС у віці 18 міс та 24 міс, відео-ЕЕГ-моніторинг під час нічного сну, МРТ та МРТр головного мозку, генетичне обстеження методом повноекзомного секвенування.

Дослідження схвалено комісією з біоетики та деонтології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства

і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (протокол №8 від 22.06.2021). Письмову інформовану згоду на проведення аналізу та опублікування узагальнених клінічних даних та результатів генетичного обстеження отримано від батьків усіх дітей.

На першому етапі роботи створено електронну базу даних (у програмі «Microsoft Excel 2021»), яка містила дані анамнезу та інструментальних методів діагностики обстежених нами дітей.

Для прогнозування ризику розвитку симптомів РАС у віці 24 міс обрано метод множинної лінійної регресії (МЛР) — статистичний метод, який використовує кілька пояснювальних змінних для прогнозування результату змінної відповіді. Метою МЛР є моделювання лінійного співвідношення між пояснювальними (незалежними) змінними та змінною реакції (залежною). Формула МЛР:

$$Y_x = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + \dots + a_mX_m,$$

де $a_0, a_1, a_2, \dots, a_m$ — параметри рівняння множинної регресії;

$X_1, X_2, X_3, \dots, X_m$ — факторні ознаки;

Y_x — залежна змінна.

Параметри рівняння множинної регресії оцінено методом найменших квадратів. Параметри a_1, a_2, \dots, a_m називаються коефіцієнтами регресії та показують, на скільки одиниць змінюється Y при збільшенні X на одиницю, за умови, що інші фактори є сталими.

Для вимірювання тісноти взаємозв'язку між двома ознаками, що включені в модель, визначено парні коефіцієнти кореляції ($ryx1, ryx2, rx1x2$). Тісноту зв'язку між результативною ознакою (Y) та факторною (при спільному впливі всіх факторів) характеризують часткові коефіцієнти кореляції ($Ryx1, Ryx2$).

Тісноту взаємозв'язку між результативною ознакою та сукупністю всіх факторних ознак визначено на основі коефіцієнта множинної кореляції R . Величина $D=R^2$ називається коефіцієнтом детермінації, що показує, на скільки відсотків варіація Y обумовлюється варіацією всіх факторних ознак, включених у модель.

Для оцінювання наявності або відсутності в дитини клінічних проявів РАС у віці 24 міс застосовано шкалу оцінювання дитячого аутизму — CARS (Childhood Autism Rating Scale). Результати оцінювання дитини з використанням цієї методики інтерпретуються так:

- загальний бал 15–30 — відсутність проявів аутизму;

– загальний бал 30–36 – наявність проявів аутизму від легкого до середнього ступеня;

– загальний бал 36–60 – тяжкий аутизм.

У нашому дослідженні результативною ознакою (Y) обрано загальний бал за шкалою CARS у віці 24 міс.

Прогностичну модель побудовано шляхом відбору найбільш значущих показників, що впливали на ризик розвитку проявів РАС у дітей з ЕЕ. Шляхом побудови матриці парних коефіцієнтів кореляції відібрано найбільш значущі показники серед таких:

1) вік початку епілептичних нападів (міс);

2) індекс спайк-хвильової активності (SWI) під час фази повільного сну (%);

3) амплітуда (мкВ) та частота (Гц) епілептиформної активності під час фази повільного сну;

4) амплітуда та частота основних ритмів мозку (альфа-, бета, тета-, дельта-активність) за даними ЕЕГ-моніторингу;

5) показники фракційної анізотропії та середнього коефіцієнта дифузії в гачкоподібному і дугоподібному трактах, мозолистому тілі та таламусах за даними МРТр.

Створено матрицю парних коефіцієнтів кореляції, аналізуючи яку, обрано факторні ознаки, що мали найвищі коефіцієнти кореляції з результативною ознакою.

Результати дослідження та їх обговорення

Розроблено модель прогнозування ризику розвитку клінічних проявів РАС у дітей з ЕЕ, які мали дебют епілептичних нападів на першому році життя в анамнезі.

Для прогнозування встановлено залежність показника загального балу за шкалою CARS у віці 24 міс від найбільш значущих клінічних, нейрофізіологічних і нейровізуалізаційних показників:

1) вік початку епілептичних нападів (ВП);

2) індекс спайк-хвильової активності під час фази повільного сну (SWI);

3) частота альфа-ритму (ЧА);

4) амплітуда альфа-ритму (АА);

5) частота епілептиформної активності (ЧЕ);

6) амплітуда епілептиформної активності (АЕ);

7) фракційна анізотропія в центрі Брока (ФАБ);

8) середній коефіцієнт дифузії в центрі Брока (СКДБ)

9) фракційна анізотропія в центрі Верніке (ФАВ);

10) фракційна анізотропія в коліні мозолистого тіла (ФАКМТ).

У результаті отримано прогностичну модель із розрахованою середньою похибкою апроксимації 13,2% і коефіцієнтом детермінації (R^2) – 0,74, яка має такий вигляд:

$$Y = 32,30 + (-0,08) \times \text{ВП} + (0,04) \times \text{SWI} + (-0,24) \times \text{ЧА} + (-0,1) \times \text{АА} + (1,97) \times \text{ЧЕ} + (0,02) \times \text{АЕ} + (11,15) \times \text{ФАБ} + (-4,60) \times \text{СКДБ} + (-16,26) \times \text{ФАВ} + (-11,9) \times \text{ФАКМТ}.$$

Згідно з вищенаведеною моделлю, ризик розвитку клінічних проявів РАС підвищується зі зниженням віку початку епілептичних нападів та зниженням частоти й амплітуди альфа-ритму за даними ЕЕГ. Збільшення індексу спайк-хвильової епілептиформної активності, частоти та амплітуди епілептиформної активності за даними ЕЕГ, натомість, підвищує ризик розвитку клінічних проявів РАС у віці 24 міс.

Зі збільшенням показника ФА в передньому відділі дугоподібного тракту (центрі Брока) за даними МРТр зростає ризик розвитку клінічних проявів РАС. Позитивна кореляція підвищення показника ФА у ділянці центра Брока з розвитком клінічних проявів РАС, імовірно, пов'язана з аномальним збільшенням об'єму білої речовини в лобних частках мозку, яке, за даними досліджень, спостерігається в дітей з РАС вже на першому році життя, тобто до початку проявів розгорнутої клінічної картини розладу. Натомість, ризик розвитку РАС підвищується за зниження СКД у ділянці центру Брока, зниження ФА в центрі Верніке та коліні мозолистого тіла, що вказує на зниження швидкості дифузії води, яка міститься в мієлінових оболонках провідних шляхів, тобто на втрату мієліну та зміну мікроструктури білої речовини в лівій (домінантній) лобній частці та зменшення об'єму білої речовини та аксональну дегенерацію в лівій скроневій частці та коліні мозолистого тіла.

Проведено діагностику мультиколінеарності, результати якої наведено в таблиці.

Оскільки значення Variance Inflation Factor (VIF) біля кожної незалежної змінної менше 10, то ефекту мультиколінеарності не виявлено, тому розроблена регресійна модель допустима для подальшої роботи.

Побудовано графік вихідних і змодульованих значень змінної Y (рис.), який показує, що криві вихідних і змодульованих значень змін-

Таблиця

Статистичні показники регресійної моделі прогнозування ризику розвитку клінічних проявів розладів аутистичного спектра

Змінна	Коефіцієнт	Стандартна похибка	t-статистика	P-значення	Нижні 95%	Верхні 95%	VIF
Загальний бал за шкалою CARS у віці 24 міс	32,30	12,62	2,56	0,01	7,09	57,50	2,24
Вік початку нападів (міс)	-0,08	0,36	-0,24	0,81	-0,80	0,63	3,12
SWI (%)	0,04	0,05	0,87	0,39	-0,05	0,13	1,34
ЧА (Гц)	-0,24	0,56	-0,43	0,67	-1,36	0,88	0,56
АА (мкВ)	0,10	0,11	0,91	0,36	-0,11	0,31	2,54
Частота епілептиформної активності (Гц)	1,97	1,08	1,83	0,07	-0,18	4,12	2,95
Частота епілептиформної активності (мкВ)	0,02	0,01	3,05	0,00	0,01	0,04	0,56
FA в центрі Брока	11,15	10,37	1,08	0,29	-9,57	31,88	4,31
FA в центрі Верніке	-4,60	8,34	-0,55	0,58	-21,26	12,07	1,85
ADC в центрі Верніке	-16,26	10,36	-1,57	0,12	-36,97	4,44	3,53
FA в коліні МТ	-11,90	10,80	-1,10	0,27	-33,47	9,68	3,56



Рис. Графік вихідних і змодульованих значень змінної Y (загальний бал за шкалою CARS у віці 24 міс)

ної Y значною мірою збігаються, отже, розроблена модель придатна для подальшого застосування.

За даними досліджень, епілепсія та ЕЕ зокрема є розладами, які тісно взаємопов'язані з РАС. Поширеність епілептичних нападів у дітей із РАС оцінюється на рівні 30% та є вищою в дітей, які мають когнітивний дефіцит. Найвищим є ризик розвитку РАС у дітей із раннім початком епілептичних нападів. Зокрема, у дослідженні за участю 246 дітей з РАС показано, що у 80% дітей напади починалися на першому році життя. Епілептичний процес в мозку призводить до локальної гіпоксії, змін в експресії генів і вивільненні нейромедіаторів (зокрема, гамма-аміномасляної кислоти та глутамату), що призводить до порушень функціонування нейронних мереж, які забезпечують вищі психічні функції дитини [14–17].

Значна увага в дослідженнях приділяється використанню МР-трактографії та дифузійно-зваженої томографії для виявлення мікроструктурних відмінностей білої речовини між дітьми з РАС та нормотиповими дітьми. Зокрема, показано зниження фракційної анізотропії у лівому нижньому продольному пучку в дітей з РАС та інтелектуальною недостатністю [18].

Висновки

Розроблена регресійна модель прогнозування ризику (із середньою похибкою апроксимації 13,2% та коефіцієнтом детермінації (R^2) – 0,74), яку рекомендовано для застосування у клінічній практиці з метою формування груп дітей високого ризику РАС. Такі діти вимагають подальшого динамічного спостереження та раннього втручання фахівцями мультидисциплінарної

команди для своєчасного виявлення та корекції симптомів.

Модель є вірогідною в прогнозуванні виникнення клінічних проявів РАС у дітей з ЕЕ та корисною для використання в персоніфікованих підходах до моніторингу стану дітей з ЕЕ, роз-

роблення раціональних та диференційованих планів діагностування та лікування, а також подальшого ефективного катамнестичного спостереження в амбулаторних умовах.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Aoki Y, Abe O, Nippashi Y, Yamasue H. (2013). Comparison of white matter integrity between autism spectrum disorder subjects and typically developing individuals: a meta-analysis of diffusion tensor imaging tractography studies. *Molecular autism*. 4(1): 25. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-25>.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W et al. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsy: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 51: 676–685.
- Cheung C, Chua SE, Cheung V, Khong PL, Tai KS, Wong TK et al. (2009). White matter fractional anisotropy differences and correlates of diagnostic symptoms in autism. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 50(9): 1102–1112. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02086.x>.
- Fisher RS, Scharfman HE, de Curtis M. (2014). How can we identify ictal and interictal abnormal activity? *Advances in experimental medicine and biology*. 813: 3–23. https://doi.org/10.1007/978-94-017-8914-1_1.
- Hrdlicka M, Sanda J, Urbanek T, Kudr M, Dudova I, Kickova S et al. (2019). Diffusion Tensor Imaging And Tractography In Autistic, Dysphasic, And Healthy Control Children. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 15: 2843–2852. <https://doi.org/10.2147/NDT.S219545>.
- Kyrylova LH, Miroshnykov OO. (2016). Doslidzhennia rozmiriv mozolystoho tila v ditei z rozladamy autystychnoho spektra. *International neurological journal*. 6: 20–27. [Кирилова ЛГ, Мірошников ОО. (2016). Дослідження розмірів мозолистого тіла в дітей з розладами аутистичного спектра. *Міжнародний неврологічний журнал*. 6: 20–27].
- Kyrylova LH, Miroshnykov OO. (2022). Klinichna otsinka efektyvnosti neiroprotektornoї terapiї v ditei z porushenniamy movlennievoho u kohnityvnoho rozvytku. *International neurological journal*. 18(4): 17–23. [Кирилова ЛГ, Мірошников ОО. (2022). Клінічна оцінка ефективності нейропротекторної терапії в дітей з порушеннями мовленнєвого й когнітивного розвитку. *Міжнародний неврологічний журнал*. 18(4): 17–23]. doi: 10.22141/2224-0713.18.4.2022.954.
- Lee BH, Smith T, Paciorkowski AR. (2015). Autism spectrum disorder and epilepsy: Disorders with a shared biology. *Epilepsy & behavior* : E&B. 47: 191–201. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.03.017>.
- Parisi P, Spalice A, Nicita F, Papetti L, Ursitti F, Verrotti A et al. (2010). "Epileptic encephalopathy" of infancy and childhood: electro-clinical pictures and recent understandings. *Current neuropharmacology*. 8(4): 409–421. <https://doi.org/10.2174/157015910793358196>.
- Shaikh Z, Torres A, Takeoka M. (2019). Neuroimaging in Pediatric Epilepsy. *Brain sciences*. 9(8): 190. <https://doi.org/10.3390/brainsci9080190>.
- Srivastava S, Sahin M. (2017). Autism spectrum disorder and epileptic encephalopathy: common causes, many questions. *Journal of neurodevelopmental disorders*. 9: 23. <https://doi.org/10.1186/s11689-017-9202-0>.
- Stafstrom CE, Kossoff EM. (2016). Epileptic Encephalopathy in Infants and Children. *Epilepsy currents*. 16(4): 273–279. <https://doi.org/10.5698/1535-7511-16.4.273>.
- Stenshorne I, Syvertsen M, Ramm-Petersen A, Henning S, Weatherup E, Bjørnstad A et al. (2022). Monogenic developmental and epileptic encephalopathies of infancy and childhood, a population cohort from Norway. *Frontiers in pediatrics*. 10: 965282. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.965282>.
- Thomas RP, Milan S, Naigles L, Robins DL, Barton ML, Adamson LB, Fein DA. (2022). Symptoms of autism spectrum disorder and developmental delay in children with low mental age. *The Clinical neuropsychologist*. 36(5): 1028–1048. <https://doi.org/10.1080/13854046.2021.1998634>.
- Ashmawi, N. S., & Hammada, M. A. (2022). Early Prediction and Evaluation of Risk of Autism Spectrum Disorders. *Cureus*, 14(3), e23465. <https://doi.org/10.7759/cureus.23465>
- Tuchman, R., Moshé, S. L., & Rapin, I. (2009). Convulsing toward the pathophysiology of autism. *Brain & development*, 31(2), 95–103. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2008.09.009>
- Allen, L. A., Harper, R. M., Vos, S. B., Scott, C. A., Lacuey, N., Vilella, L., Winston, J. S., Whatley, B. P., Kumar, R., Ogren, J., Hampson, J. S., Rani, S., Winston, G. P., Lemieux, L., Lhatoo, S. D., & Diehl, B. (2020). Peri-ictal hypoxia is related to extent of regional brain volume loss accompanying generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia*, 61(8), 1570–1580. <https://doi.org/10.1111/epi.16615>
- Hrdlicka, M., Sanda, J., Urbanek, T., Kudr, M., Dudova, I., Kickova, S., Pospisilova, L., Mohaplova, M., Maulisova, A., Krsek, P., Kyncl, M., Blatny, M., & Komarek, V. (2019). Diffusion Tensor Imaging And Tractography In Autistic, Dysphasic, And Healthy Control Children. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 15, 2843–2852. <https://doi.org/10.2147/NDT.S219545>

Відомості про авторів:

Мірошников Олександр Олександрович — к. мед. н., ст. дослідник, учений секретар ДУ «ПАГ імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>.

Стаття надійшла до редакції 14.09.2023 р., прийнята до друку 12.12.2023 р.

УДК 616-056.3:616-022:571.27

Ю.В. Марушко, Б.Л. Галушко, С.П. Ходаківська

Оцінка сироваткового загального та специфічного імуноглобуліну Е в дітей з персистуючим алергічним ринітом і поєднаним із бронхіальною астмою при сенсibiliзації до алергенів кліщів

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 8(136): 48-54. doi 10.15574/SP.2023.136.48

For citation: Marushko YuV, Halushko BL, Khodakivska SP. (2023). Evaluation of total and specific immunoglobulin E in children with persistent allergic rhinitis and combined bronchial asthma with sensitization to house dust mite allergens. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(136): 48-54. doi 10.15574/SP.2023.136.48.

Алергічний риніт (АР) є поширеним у всьому світі імуноглобулін Е (IgE) залежним захворюванням серед пацієнтів з алергією. Визначення специфічного IgE в сироватці крові дає змогу охарактеризувати відповідні сенсibiliзуючі алергени. Незважаючи на існування умовних порогових значень нормальних і підвищених показників загального та специфічного IgE, у літературі немає єдиної думки щодо того, яке саме значення IgE підтверджує наявність atopії та яка залежність цих рівнів від тяжкості клінічних проявів.

Мета — оцінити рівні сироваткового загального та специфічного IgE та їхній зв'язок із тяжкістю й віком у дітей з персистуючим АР і поєднаним із бронхіальною астмою (БА) при сенсibiliзації до алергенів кліщів домашнього пилу (КДП).

Матеріали та методи. Проведено клініко-анамнестичне і лабораторне обстеження 259 дітей віком від 5 до 17 років з АР та поєднаним із БА, що були сенсibiliзовані до алергенів КДП.

Результати. При АР у дітей із сенсibiliзацією до КДП спостерігалася залежність рівня сироваткового загального IgE від тяжкості перебігу АР та віку дітей. Зі зростанням тяжкості проявів АР достовірно ($p < 0,05$) підвищувалися рівні загального IgE. Встановлено, що вміст sIgE також збільшувався зі зростанням тяжкості перебігу АР. Так, статистично достовірно ($p < 0,05$) вищі рівні sIgE визначалися при сенсibiliзації до мажорних молекул КДП Der f 1, Der p 1, Der p 2, Der p 23 у дітей з тяжким АР. Сенсibiliзація до молекули тропоміозину Der p 10, яка зазвичай не впливає на клінічні прояви респіраторної алергії, проте вказує на перехресну реакцію до морепродуктів, достовірно частіше ($p < 0,05$) траплялася в дітей віком 3–7 років порівняно з дітьми віком 13–17 років.

Висновки. Отримані дані частково визначають патогенетичні особливості у формуванні сенсibiliзації до КДП та до їхніх окремих молекул, підтверджуючи, що цей процес починається вже з раннього віку, що може вказувати на необхідність початку алергенспецифічної імунотерапії в таких дітей за клінічної потреби.

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: алергічний риніт, бронхіальна астма, поширеність, діагностика, кліщі домашнього пилу, алергія, діти, молекулярна алергодіагностика, імуноглобулін Е.

Evaluation of total and specific immunoglobulin E in children with persistent allergic rhinitis and combined bronchial asthma with sensitization to house dust mite allergens

Yu.V. Marushko, B.L. Halushko, S.P. Khodakivska

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Allergic rhinitis (AR) is a common immunoglobulin E (IgE) dependent disease among allergic patients worldwide. At the same time, the determination of specific IgE in the blood serum allows characterizing the relevant sensitizing allergens. Despite the existence of conditional thresholds for normal and elevated levels of total and specific IgE, there is no consensus in the literature on which IgE value unequivocally confirms the presence of atopy and what is the relationship between these levels and the severity of clinical manifestations.

Purpose — to evaluate the levels of serum total and specific IgE and their relationship with severity and age in children with persistent AR and combined with bronchial asthma (BA) during sensitization to house dust mite (HDM) allergens.

Materials and methods. A clinical, anamnestic and laboratory examination of 259 children aged 5 to 17 years with AR and combined AR with BA, who were sensitized to HDM allergens, was conducted.

Results. In AR in children with sensitization to HDM, there is a dependence of serum total IgE level on the severity of AR and age of children. With increasing severity of AR manifestations, a significant ($p < 0.05$) increase in total IgE levels was noted. It was found that the content of sIgE also increased with increasing severity of AR. Thus, statistically significantly ($p < 0.05$) higher levels of sIgE were determined in sensitization to the major HDM molecules Der f 1, Der p 1, Der p 2, Der p 23 in children with severe AR. Sensitization to the tropomyosin Der p10 molecule, which usually has no effect on the clinical manifestations of respiratory allergy but indicates cross-reactivity to seafood, was significantly more common ($p < 0.05$) in children aged 3–7 years compared to children aged 13–17 years.

Conclusions. The data obtained partially define the pathogenetic features in the formation of sensitization to HDM and their individual molecules, confirming that this process begins at an early age, which may indicate the need to start allergen-specific immunotherapy in such children if clinically necessary.

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: allergic rhinitis, bronchial asthma, prevalence, diagnosis, house dust mites, allergy, children, molecular allergy diagnosis, immunoglobulin E.

Вступ

Алергічний риніт (АР) є поширеним захворюванням серед пацієнтів з алергією в усьому світі. Діагноз встановлюється на основі анамнезу, визначення алергічної сенсibiliзації, клінічних даних та інструментальних методів діагностики. Визначення специфічного імуноглобуліну Е (sIgE) у сироватці крові дає змогу охарактеризувати відповідні сенсibiliзуючі алергени. На сьогодні класифікація АР (ARIA, 2020) поділяє це захворювання на групи залежно від тяжкості й тривалості симптомів. Однак взаємозв'язок між рівнем sIgE та тяжкістю симптомів все ще залишається предметом дискусій, на що вказує ряд досліджень [2,3].

Незважаючи на існування порогових значень нормальних і підвищених показників загального імуноглобуліну Е (IgE), у літературі немає єдиної думки щодо того, яке саме порогове значення IgE однозначно підтверджує наявність atopічного захворювання, тому лікарі враховують клінічні дані та застосовують провокаційні проби для підтвердження діагнозу алергії. Існує великий інтерес до вимірювання загального рівня IgE у зв'язку з появою омалізумабу та алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ), які можуть впливати на рівень цього показника [3].

Шкірні прик-тести (ШПТ) та визначення sIgE – найпоширеніші методи діагностики алергії. Обидва методи є загальноприйнятими в діагностуванні алергії. Ряд дослідників вивчали відповідність між рівнем sIgE та ШПТ [1,12,18] і вказували на їхню відповідність у застосуванні сучасних методів точної молекулярної алергодіагностики. ШПТ використовувалися протягом десятиліть для підтвердження або виключення сенсibiliзації до алергенів, однак для проведення ШПТ застосовуються екстракти алергенів, що зменшує діагностичну цінність цих тестів. Оцінювання sIgE є популярним і особливо в пацієнтів із полісенсibiliзацією дає змогу визначити відповідність сенсibiliзуючих алергенів точніше, ніж ШПТ при виборі екстракту алергену для проведення АСІТ, яка застосовується разом із базисною терапією антигістамінними препаратами [9].

Неодноразово в дослідженнях повідомляли, що рівні сироваткового IgE можуть бути пов'язані з тяжкістю симптомів у дітей із сезонним і багаторічним АР та бронхіальною астмою (БА) [15,17]. Ряд дослідників вказували [3],

що рівень sIgE до кліщів домашнього пилу (КДП) може бути надійним біомаркером тяжкості симптомів у пацієнтів з АР. Ці твердження можуть мати клінічне значення, особливо в кандидатів на АСІТ.

Однак окремі дослідники зазначали, що рівні загальних і специфічних IgE залежать від багатьох факторів, таких як: маса, стать, зріст, наявність гострих і хронічних захворювань, стан і реактивність імунної системи в цілому. Навіть за появи толерантності до алергену та за відсутності клінічної маніфестації алергії рівень IgE, як загального, так і специфічного, може залишатися досить високим протягом тривалого часу [2,10,15].

Протягом тривалого часу значна частина дослідників повідомляли, що окремі мінорні алергени КДП, у тому числі Der p 20 та Der p 21, не мають клінічного та практичного значення для лікарів, які надають допомогу пацієнтам з алергією. Через що молекули, описані у 2008 р., [20] були поза діагностичними можливостями працівників практичної охорони здоров'я. Поява окремих робіт, що стосувалися важливості визначення сенсibiliзації до нових молекул КДП Der p 20 та Der p 21, а також розвиток точної молекулярної алергодіагностики змінили цю ситуацію.

У дослідженні, проведеному у 2023 р. на базі низки німецьких університетів, у якому вивчали роль молекул КДП (Der p 5 та нових Der p 20 та Der p 21) у 470 пацієнтів із різними проявами алергії та сенсibiliзацією до КДП, встановлено клінічне значення виявлення сенсibiliзації до цих алергенів, які ще не доступні для рутинної діагностики. За даними дослідників, показник <80 kU/L до молекули КДП Der p 20 у 75% випадків був пов'язаний з тяжким atopічним дерматитом. Високі рівні sIgE до Der p 5 та Der p 21 впливали на тяжкість перебігу респіраторної патології. Дослідники стверджують, що впровадження виявлення сенсibiliзації до вказаних вище алергенів у лікарську практику поліпшить діагностування та оцінювання ризику тяжкого перебігу захворювання в пацієнтів з алергією до КДП, проте зазначають про обмеженість існуючих даних [19].

Отже, роль Der p 20 та Der p 21 у науковій практиці визначається лише в окремих наукових роботах. В Україні таких досліджень у дітей немає.

Тому подальше дослідження зв'язку між рівнями сироваткового IgE (загального і

специфічного) і тяжкістю перебігу АР, а також з урахуванням віку дітей з персистуючим АР та сенсibilізацією до КДП, у тому числі нових молекул Der p 20 та Der p 21, для оптимізації лікувальних заходів, підбору АСИТ є актуальним.

Мета дослідження — оцінити рівні сироваткового загального і специфічного IgE та їхній зв'язок із тяжкістю та віком у дітей з персистуючим АР і поєднаним із БА при сенсibilізації до алергенів КДП.

Матеріали та методи дослідження

Проведено клініко-анамнестичне та лабораторне обстеження 259 дітей віком від 3 до 17 років із персистуючим АР та поєднаним із БА, що були сенсibilізовані до алергенів КДП. Діагноз алергічних захворювань встановлено відповідно до критеріїв ARIA (2020) та GINA (2022).

Для визначення профілю сенсibilізації до алергенів КДП застосовано молекулярний компонентний імуоферментний аналіз венозної крові тестовою системою «ALEX2» (Macro Array Diagnostics GmbH, Австрія). Дослідження виконано на базі сертифікованої лабораторії «Alex Diagnostics». Обстеження пацієнтів проведено на базах клініки сімейної та функціональної медицини алергоцентру «FxMed», ТОВ «Діверо-Нивки» та клінічних базах кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Сенсibilізацію до алергенів КДП встановлено в разі виявлення рівнів специфічних IgE >0,3 kUA/L до алергомолекул КДП: Der f 1, Der f 2, Der p 1, Der p 2, Der p 5, Der p 7, Der p 10, Der p 11, Der p 23 та нових для клінічної практики Der p 20 та Der p 21. Крім того, пацієнтів поділено за рівнем специфічних IgE на чотири класи: 1-й клас — 0,3–1 kUA/L, 2-й клас — 1–5 kUA/L, 3-й клас — >5–15 kUA/L, 4-й клас — >15 kUA/L.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. Протокол проведення наукової роботи ухвалено комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця для всіх пацієнтів, які брали участь у дослідженні. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів (дітей, батьків дітей або їхніх опікунів).

Серед обстежених дітей — 161 (62,2%) хлопчик і 98 (37,8%) дівчаток. Усіх дітей поділено на чотири групи за ступенем тяжкості перебігу

АР: легкий (1-ша), середньої тяжкості (2-га), тяжкий (3-тя) і група дітей з АР у поєднанні з БА (4-та, АР середнього та тяжкого ступеня). За віком діти поділені на три групи: 3–7 років — 88 (34%) дітей, 8–12 років — 109 (40,9%) дітей, 13–17 років — 62 (23,9%) дитини. Усі обстежені пацієнти проживали в м. Києві.

Для аналізу отриманих даних застосовано такі статистичні методи дослідження: для перевірки на нормальність розподілу отриманих даних використано критерій Шапіро–Віллка та Д'Агостіно–Пірсона; для представлення даних визначено M+SE та Me(IQR); множинні порівняння груп проведено за допомогою розрахування критерію χ^2 та визначення двосторонньої критичної області; множинне порівняння варіаційних рядів за розподілу, що відрізнявся від нормального, виконано за допомогою однофакторного аналізу Крускала–Волліса з використанням критерію Данна (Q). Аналіз даних виконано в статистичних пакетах «MedStat v 5.2», «IBM SPSS Statistics Base v.22», «EZR v1.35» (Saitama Medical Centre, Jichi Medical University, Saitama Japan, 2017).

Результати дослідження та їх обговорення

Серед 259 обстежених дітей з АР, сенсibilізованих до алергенів КДП, інтенсивність виявлених клінічних симптомів частіше відповідала середньому або легкому ступеню тяжкості АР — у 86 (34,4%) та 89 (33,2%) пацієнтів, відповідно. Тяжкий перебіг АР (у 42 (16,2%) випадках) або АР в поєднанні з БА (у 42 (16,2%) дітей) спостерігався достовірно рідше ($p < 0,05$) порівняно з хворими з легким ($\chi^2 = 8,2$, $p < 0,05$) та середнім ($\chi^2 = 11,3$, $p < 0,05$) ступенями тяжкості перебігу АР.

Розподіл обстежених дітей за тяжкістю та віком наведено в таблиці 1.

За даними таблиці 1, відмічалось вірогідне ($p < 0,05$) переважання легкого та середнього ступенів тяжкості над тяжким та АР в поєднанні з БА у групах 8–12 та 13–17 років, що відповідало даним загального розподілу за тяжкістю. У дітей віком 3–7 років була виявлена статистично значуща відмінність ($\chi^2 = 3,96$, $p < 0,05$) у переважанні АР середнього ступеня тяжкості над легким. На нашу думку, це могло бути пов'язано з пізньою діагностикою легкої форми АР у ранньому дитячому віці через відсутність вираженої маніфестації клінічних проявів і, як наслідок, пізнього звернення до лікаря алерголога пацієнтів на ранньому етапі захворювання.

Таблиця 1

Розподіл обстежених дітей з алергічними ринітом за тяжкістю перебігу та віком

Вік	Клінічна група				Усього
	1-ша (АР легкого ступеня), n=86	2-га (АР середнього ступеня), n=89	3-тя (АР тяжкого ступеня), n=42	4-та (АР з БА), n=42	
3–7 років, %	25,0 ²	38,6 ^{1,3,4}	18,2 ²	18,2 ²	n=88, 100%
8–12 років, %	37,6 ^{3,4}	32,1 ^{3,4}	13,8 ^{1,2}	16,5 ^{1,2}	n=109, 100%
13–17 років, %	37,1 ^{3,4}	32,3 ^{3,4}	17,7 ^{1,2}	12,9 ^{1,2}	n=62, 100%

Примітки: ¹ — дані вірогідні (p<0,05) між зазначеною та першою групами за тяжкістю; ² — дані вірогідні (p<0,05) між зазначеною та другою групами за тяжкістю; ³ — дані вірогідні (p<0,05) між зазначеною та третьою групами за тяжкістю; ⁴ — дані вірогідні (p<0,05) між зазначеною та четвертою групами за тяжкістю.

Таблиця 2

Вміст загального IgE з урахуванням віку пацієнтів і тяжкості перебігу алергічного риніту (Me±m, kU/L)

Клінічна група	Вік дітей			
	усі пацієнти, n/Me±m, kU/L	3–7 років, n/Me±m, kU/L*	8–12 років, n/Me±m, kU/L**	13–17 років, n/Me±m, kU/L***
1-ша (АР легкого ступеня)	86/323±36,2 ³	22/208±70,6 ³	41/374±51,4 ^{2,3}	23/324±74,2
2-га (АР середнього ступеня)	89/461±73,9	33/319±88	35/612±115,7 ^{1,***}	21/183±202,1 ^{3,**}
3-тя (АР тяжкого ступеня)	42/570±62 ¹	16/532,5±121,5 ¹	15/568±151,2 ¹	11/575±86,8 ²
4-та (АР з БА)	42/304±159,8	17/257±234,3	17/601±200	8/207±462,9
Усього	259/408±39,5	88/326±49 ^{**}	109/532±59,1 [*]	62/342±94,3

Примітки: ¹ — дані вірогідні (p<0,05) між зазначеною та першою групами за тяжкістю; ² — дані вірогідні (p<0,05) між зазначеною та другою групами за тяжкістю; ³ — дані вірогідні (p<0,05) між зазначеною та третьою групами за тяжкістю; ⁴ — дані вірогідні (p<0,05) між зазначеною та четвертою групами за тяжкістю; * — дані вірогідні (p<0,05) між зазначеною групою та групою 3–7 років за віком; ** — дані вірогідні (p<0,05) між зазначеною та групою 8–12 років за віком; *** — дані вірогідні (p<0,05) між зазначеною групою та групою 13–17 років за віком.

Вміст загального IgE з урахуванням віку пацієнтів і тяжкості перебігу АР (Me±m, kU/L) наведено в таблиці 2.

За даними таблиці 2, медіана показників загального IgE зростала з посиленням тяжкості перебігу АР. Серед обстежених пацієнтів із тяжким АР показник медіани рівня загального IgE був вірогідно вищим і становив 570±62 kU/L (Q=3,67, p<0,01), порівняно з дітьми з легким АР — 323±36,2 kU/L. Вказані відмінності були виявлені також у групах дітей віком 3–7 років та 8–12 років. У дітей віком 13–17 років вірогідно частіше (p<0,05) показники рівня загального IgE були вищими в пацієнтів із тяжким АР порівняно пацієнтами із середнім ступенем тяжкості АР. За результатами оцінювання медіани загального IgE у різних вікових групах встановлено, що незалежно від ступеня тяжкості АР вищі показники загального IgE визначалися вірогідно частіше (Q=2,45, p<0,05) у дітей віком 8–12 років (532±59,1 kU/L) порівняно з дітьми віком 3–7 років (326±49 kU/L). Також статистично значущі відмінності (Q=2,51, p<0,05) були виявлені за результатами оцінювання медіани рівня загального IgE у дітей із середнім ступенем тяжкості АР, де цей показник був вищим у пацієнтів віком 8–12 років, ніж у 13–17 років. Детальнішу інформацію за значенням медіани в різних вікових групах та з урахуванням тяжкості перебігу АР вказано в таблиці 2.

Визначено рівні sIgE до окремих молекул КДП з урахуванням тяжкості перебігу АР (табл. 3).

За даними таблиці 3, із посиленням тяжкості захворювання в дітей з персистуючим АР та сенсibiliзацією до КДП статистично вірогідно (p<0,05) збільшувалася медіана рівня sIgE до окремих молекул КДП, зокрема Der f 1, Der p 1, Der p 2, Der p 23.

Розподіл sIgE за класами сенсibiliзації і дітей з АР з урахуванням тяжкості перебігу наведено в таблиці 4.

За даними таблиці 4, у дітей з персистуючим АР та сенсibiliзацією до КДП із посиленням тяжкості проявів АР підвищувався клас алергічної сенсibiliзації до молекул КДП. Так, у пацієнтів із тяжким АР порівняно з легким частіше визначався 4-й клас алергічної сенсibiliзації до мажорних молекул Der f 1 (Q=3,27, p<0,005), Der p 1 (Q=3,53, p<0,005), Der p 23 (Q=3,33, p<0,005). За результатами дослідження міnorних молекул, зокрема, Der p 5, Der p 10, Der p 20, Der p 21, спостерігалася тенденція до підвищення класу сенсibiliзації з посиленням тяжкості АР, хоча статистичної значущості отриманих даних не виявлено. Детальніші дані щодо розподілу пацієнтів за класом сенсibiliзації залежно від тяжкості перебігу АР наведено в таблиці 4.

Визначено частоту сенсibiliзації до окремих молекул КДП з урахуванням віку дітей з АР.

Таблиця 3

Середнє значення та медіана вмісту sIgE до молекул кліщів домашнього пилу в дітей з урахуванням тяжкості перебігу алергічного риніту (M+SE/Me(IQR), kU/L)

Молекула КДП	Усі пацієнти M+SE / Me(IQR)	Клінічна група			
		1-ша (АР легкого ступеня), M+SE / Me(IQR)	2-га (АР середнього ступеня), M+SE / Me(IQR)	3-тя (АР тяжкого ступеня), M+SE / Me(IQR)	4-та (АР з БА), M+SE / Me(IQR)
Der f 1	6,6±0,7/1(11)	4,2±0,6/0(10) ³	6,2±1,1/0(6)	11,1±1,9/6,5(21) ^{1,2}	7,9±1,8/2(10)
Der f 2	12,8±1,4/5(19)	7,8±0,8/6,5(16)	13±1,8/4(23)	18,6±2,9/11(36)	17,2±3,1/5(42)
Der p 1	6,9±0,6/1(11)	3,7±0,6/0(8) ³	8±1,2/2(11)	11,1±1,8/8(19) ¹	7±1,8/1(8)
Der p 2	12,4±1,3/4(18)	6,5±0,8/1(15) ⁴	13,4±1,8/5(27)	16,1±2,8/9,5(32)	19,2±3,2/4(44) ¹
Der p 5	3,4±0,4/0(3)	2,1±0,4/0(0)	2,8±0,6/0(2)	2,9±0,9/0(3)	8,2±2,2/0(10)
Der p 7	2,1±0,3/0(0)	2,1±0,5/0(0)	1,1±0,3/0(0)	0,8±0,3/0(0)	5,7±1,9/0(0)
Der p 10	1,4±0,5/0(0)	0,3±0,2/0(0) ²	0,3±0,1/0(0) ¹	6,2±2,2/0(0)	1,2±1,2/0(0)
Der p 11	0±0/0(0)	0,0±0/0(0)	0,0±0/0(0)	0,02±0,02/0(0)	0,0±0/0(0)
Der p 20	1,2±0,5/0(0)	0,1±0,1/0(0) ²	1,7±0,7/0(0) ¹	3,6±1,8/0(0)	0,2±0,1/0(0)
Der p 21	3,6±0,9/0(0)	2,2±0,5/0(0)	3,2±1/0(0)	4,8±1,5/0(3)	5,9±2,2/0(2)
Der p 23	6,4±1,1/0(10)	3,8±0,6/0(6) ³	6,6±1,2/0(8)	11,5±2,4/2(24) ¹	6,5±1,8/1(6)

Примітки: ¹ — дані вірогідні (p<0,05) між зазначеною та першою групами за тяжкістю; ² — дані вірогідні (p<0,05) між зазначеною та другою групами за тяжкістю; ³ — дані вірогідні (p<0,05) між зазначеною та третьою групами за тяжкістю; ⁴ — дані вірогідні (p<0,05) між зазначеною та четвертою групами за тяжкістю.

Таблиця 4

Розподіл пацієнтів з алергічним ринітом за класами вмісту sIgE (1/2/3/4)* при сенсibiliзації до кліщів домашнього пилу з урахуванням тяжкості перебігу хвороби (%)

Молекула КДП	Клінічна група			
	1-ша (АР легкого ступеня)	2-га (АР середнього ступеня)	3-тя (АР тяжкого ступеня)	4-та (АР з БА)
Der f 1	2/14/27/5 ³	3/11/17/17 ³	0/17/29/26 ^{1,2}	2/21/12/21
Der f 2	2/8/21/28	3/10/13/35	0/0/12/48	5/26/7/38
Der p 1	3/14/27/2 ³	2/11/16/22	0/10/33/29 ¹	10/12/7/21
Der p 2	12/7/17/24 ⁴	6/6/17/34	0/2/17/40	7/24/5/43 ¹
Der p 5	3/2/16/1	2/9/10/8	7/19/10/7	2/10/5/21
Der p 7	0/2/12/1	0/9/3/2	2/5/3/0	0/1/3/6
Der p 10	2/0/1/1 ²	13/10/0/0 ¹	0/0/5/14	0/0/0/2
Der p 11	0/0/0/0	0/0/0/0	2/0/0/0	0/0/0/0
Der p 20	0/1/1/0 ²	10/2/2/4 ¹	0/7/2/7	5/5/0/0
Der p 21	2/6/9/6	0/2/6/8	7/7/10/12	0/12/0/14
Der p 23	5/14/21/6 ³	2/12/8/21	5/17/14/29 ¹	12/19/12/14

Примітки: ¹ — дані вірогідні (p<0,05) між зазначеною та першою групами за тяжкістю; ² — дані вірогідні (p<0,05) між зазначеною та другою групами за тяжкістю; ³ — дані вірогідні (p<0,05) між зазначеною та третьою групами за тяжкістю; ⁴ — дані вірогідні (p<0,05) між зазначеною та четвертою групами за тяжкістю; * — 1/2/3/4 класи сенсibiliзації.

Встановлено, що з віком в обстежених пацієнтів з АР та алергією до КДП відмічалася тенденція до зростання частоти виявлення сенсibiliзації до окремих молекул. Так, частота виявлення сенсibiliзації до молекули Der f 1 становила від 51,1% у групі 3–7 років до 56,5% у групі 13–17 років, Der p 1 — від 47,7% до 59,7%, Der p 5 — від 31,8% до 38,7%, Der p 7 — від 20,5% до 24,2%.

Статистично значущі відмінності визначалися в дітей віком 13–17 років, серед яких достовірно частіше (у 37,1% дітей) виявлялася сенсibiliзація до молекули Der p 21 порівняно з пацієнтами 3–7 років (у 17,0%) і 8–12 років (у 21,5%) ($\chi^2=6,63$, p<0,05). Сенсibiliзація до молекули тропоміозину Der p 10 достовір-

но частіше (p<0,05) траплялася в дітей віком 3–7 років порівняно з дітьми віком 13–17 років, що, на нашу думку, могло бути пов'язано з перерхресною реактивністю до тропоміозину морепродуктів і харчовою алергією, яка більш поширена в дітей раннього віку.

Збільшення частоти виявлення сенсibiliзації в дітей з АР з віком до мінорних молекул КДП, зокрема, Der p 5, Der p 7, Der p 21, може бути обґрунтованим раннього початку АСІТ для запобігання розвитку полісенсibiliзації.

Нова молекула КДП — Der p 21, що виявлялася з частотою від 17% до 37,1% в обстежених пацієнтів та частіше за рівнем sIgE відносилася до 4-го класу сенсibiliзації, має звертати увагу

клініцистів у прогнозуванні перебігу АР у дітей та у виборі АСІТ.

Проведені нами дослідження дали змогу визначити особливості розподілу дітей за тяжкістю перебігу АР, оцінити рівні загального та специфічного IgE, а також частоту виявлення сенсibilізації до окремих молекул КДП з урахуванням віку дітей та тяжкості перебігу АР.

За даними досліджень, які вивчали загальну популяцію дітей на основі скринінгу різних вікових груп, АР легкого ступеня тяжкості переважав над іншими формами в дитячому віці та визначався в середньому в 60,2% пацієнтів [7]. У нашому дослідженні цей показник становив від 25% до 37,6% залежно від вікової групи обстежених дітей. Отримані дані є подібними до досліджень інших авторів, які надають статистику форм АР відповідно до первинного звернення пацієнтів – від 22,6 до 26,5% випадків [5]. Останні наведені дані можуть бути пов'язані з пізнім діагностуванням легкої форми АР у ранньому дитячому віці через відсутність вираженої манифестації клінічних проявів і, як наслідок, пізнього звернення до лікаря-алерголога на ранньому етапі захворювання.

Середні значення і медіана сироваткового IgE у пацієнтів з АР різняться за даними різних дослідників. Так, у дослідженні Т.А. Paula Couto та співавт. [12], проведеному в Бразилії, вивчали рівень загального IgE у дорослих зі встановленим діагнозом АР. Дослідники вказали, що вміст IgE залежав від статі пацієнтів та коливався на рівні $147,9 \pm 98,0$ kU/L у жінок та $413,0 \pm 143,0$ kU/L у чоловіків. Дослідники з Туреччини [16] вивчали рівень загального IgE залежно від сенсibilізації до окремих алергенів: вміст IgE був $168,11 \pm 189,27$ kU/L у пацієнтів із сенсibilізацією до КДП та становив $368,53 \pm 430,31$ kU/L в обстежених, що мали поєднану сенсibilізацію до КДП та одного із сезонних алергенів. Srivastava та співавт. досліджували вміст IgE з урахуванням розподілу пацієнтів за тяжкістю проявів АР [17]. Ними виявлено, що вміст загального IgE становив $393,9$ kU/L у пацієнтів із легким АР та $984,3$ kU/L з тяжким АР, а середній показник для всіх обстежених дорівнював $475,9$ kU/L. У нашому дослідженні вміст IgE був дещо нижчим, ніж у дослідженні Srivastava та співавт., і становив $323 \pm 36,2$ kU/L для легкого АР, 570 ± 62 kU/L для тяжкого АР та $408 \pm 39,5$ kU/L для всіх обстежених дітей загалом.

Сьогодні є поодинокі роботи, що визначали рівні sIgE до окремих молекул КДП у дорослих.

Дані, що стосуються дитячої популяції, досить обмежені. Так, у дослідженні, проведеному в Португалії, були обстежені дорослі пацієнти зі встановленою алергією та сенсibilізацією до КДП [6]. У цих пацієнтів, без урахування клінічної форми перебігу алергії, середні показники sIgE до окремих молекул КДП становили: для Der p 1 – $8,56$ kU/L, Der p 2 – $17,7$ kU/L, Der p 10 – $0,01$ kU/L, та Der p 23 – $3,95$ kU/L. Тоді як, за результатами обстеження пацієнтів з АР, вміст вказаних sIgE збільшувався з посиленням тяжкості проявів АР та коливався: для Der p 1 у межах від $14,2$ kU/L для легкого АР до $18,1$ kU/L для середнього і тяжкого АР, для Der p 2 – від $17,6$ kU/L до $22,7$ kU/L, для Der p 10 – від $1,3$ до $5,8$ kU/L, для Der p 23 – від $6,1$ до $6,8$ kU/L. У нашому дослідженні також спостерігалася тенденція до підвищення вмісту sIgE з урахуванням тяжкості АР, але середні значення були дещо нижчими. Нами ці дослідження проведені в дитячій популяції.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що з посиленням тяжкості проявів АР підвищувався рівень загального та специфічного IgE. З урахуванням віку пацієнтів вищі рівні загального IgE були характерними для дітей віком 8–12 років порівняно з віковою групою 3–7 років.

Уперше досліджено в дітей з АР вміст sIgE до нових молекул КДП, Der p 20 та Der p 21. Також визначено частоту виявлення сенсibilізації до них з урахуванням віку пацієнтів з АР. Показники sIgE до Der p 20 коливалися від $0,1$ kU/L до $3,6$ kU/L, до Der p 21 – від $2,2$ kU/L до $5,9$ kU/L із тенденцією до збільшення залежно від тяжкості перебігу АР. Причому частота виявлення sIgE до Der p 21 вірогідно ($p < 0,05$) зростала з віком пацієнтів від 17,0% до 37,1%. За даними літератури, у популяції частота сенсibilізації до Der p 21 становить 18,1–27,2% пацієнтів [8,13].

Ці дані певним чином визначають патогенетичні особливості у формуванні сенсibilізації до КДП та до їхніх окремих молекул, що може вказувати на необхідність початку АСІТ вже в дітей раннього віку.

Висновки

Встановлено, що АР легкого та середнього ступенів тяжкості вірогідно ($p < 0,05$) переважав над тяжким та АР у поєднанні з БА у вікових групах 8–12 років та 13–17 років. У дітей віком 3–7 років виявлено статистично значущу

відмінність ($\chi^2=3,96$, $p<0,05$) переважання АР середнього ступеня тяжкості над легким.

При АР у дітей із сенсibilізацією до КДП спостерігалася залежність рівня сироваткового загального IgE від тяжкості перебігу АР та віку дітей. З посиленням тяжкості проявів АР вірогідно ($p<0,05$) підвищувалися рівні загального IgE. Найвищий вміст ($p<0,05$) IgE визначався в пацієнтів віком 8–12 років.

Виявлено, що вміст sIgE підвищувався з посиленням тяжкості перебігу АР. Так, статистично вірогідно ($p<0,05$) вищі рівні sIgE визначалися при сенсibilізації до мажорних молекул КДП Der f 1, Der p 1, Der p 2, Der p 23 у дітей з тяжким АР. Також спостерігалася тенденція

до підвищення рівнів sIgE до мінорних алергенів КДП, зокрема, Der p 5, Der p 10, Der p 20, Der p 21, однак дані не вірогідні.

Рівень sIgE до молекул КДП Der f 1, Der p 1, Der p 5, Der p 7 у дітей мав тенденцію до зростання від молодших до старших за віком пацієнтів, однак статистично значущі відмінності встановлено лише для нової молекули Der p 21 ($\chi^2=6,63$, $p<0,05$). Сенсibilізація до молекули тропоміозину Der p 10 вірогідно частіше ($p<0,05$) траплялася в дітей віком 3–7 років порівняно з дітьми віком 13–17 років.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Brunetto B, Tinghino R, Braschi MC et al. (2010). Characterization and comparison of commercially available extracts for in vivo diagnosis. *Allergy*. 65: 184–190.
- Chang M–L, Cui C, Liu YH, Pei LC, Shao B. (2015). Analysis of total immunoglobulin E and specific immunoglobulin E of 3,721 patients with allergic disease. *Biomedical reports*. 3 (4): 573–577. doi: 10.3892/br.2015.455.
- Corsico AG, De Amici M, Ronzoni V, Giunta V, Mennitti MC, Viscardi A et al. (2017, Mar 1). Allergen-specific immunoglobulin E and allergic rhinitis severity. *Allergy Rhinol (Providence)*. 8 (1): 1–4. doi: 10.2500/ar.2017.8.0187. PMID: 28381320; PMCID: PMC5380446.
- Demirjian M et al. (2012). Serum IgE and eosinophil count in allergic rhinitis – analysis using a modified Bayes' theorem. *Allergologia et immunopathologia*. 40 (5): 281–287. doi: 10.1016/j.aller.2011.05.016.
- Leger D, Bonnefoy B, Pigearias B, de La Giclais B, Chartier A. (2017, Aug 16). Poor sleep is highly associated with house dust mite allergic rhinitis in adults and children. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 13: 36. doi: 10.1186/s13223-017-0208-7. PMID: 28814959; PMCID: PMC5558653.
- Limão R et al. (2021). Molecular Profile of Sensitization to Dermatophagoides pteronyssinus Dust Mite in Portugal. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 32 (1): 33–39. doi: 10.18176/jiaci.0533.
- Ma T, Chen Y, Pang Y, Wang X, Dai D, Zhuang Y et al. (2021, Jun 25). Prevalence and risk factors of allergic rhinitis and asthma in the southern edge of the plateau grassland region of northern China: A cross-sectional study. *World Allergy Organ J*. 14 (7): 100537. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100537. PMID: 34429814; PMCID: PMC8356121.
- Marushko YuV, Halushko BL, Yuriev CD, Hyshchak TV. (2022). Sensitization profile to house dust mite allergens in children with allergies in Ukraine. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 6 (126): 30–36. doi: 10.15574/SP.2022.126.30.
- Marushko YuV, Moskovenko OD, Halushko BL. (2021). Cetirizine is an effective and safe antihistamine (literature review, results of clinical researches). *Modern Pediatrics. Ukraine*. 8 (120): 55–61. doi: 10.15574/SP.2021.120.55.
- Mavroudi A et al. (2017). Assessment of IgE-mediated food allergies in children with atopic dermatitis. *Allergologia et immunopathologia*. 45 (1): 77–81. doi: 10.1016/j.aller.2016.06.006.
- Palao–Ocharan P, Domínguez–Ortega J, Barranco P et al. (2016). Does the profile of sensitization to grass pollen allergens have clinical relevance? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 26: 188–189.
- Paula Couto TA, Falsarella N, Mattos Cde C, Mattos LC. (2014, Nov). Total IgE plasma levels vary according to gender and age in Brazilian patients with allergic rhinitis. *Clinics (Sao Paulo)*. 69 (11): 740–744. doi: 10.6061/clinics/2014(11)06. PMID: 25518031; PMCID: PMC4255080.
- Rodinkova VV, Yuriev SD, Kryvopustova MV, Mokin VB, Kryzhanovskiy YM, Kurchenko AI. (2022, Mar 22). Molecular Profile Sensitization to House Dust Mites as an Important Aspect for Predicting the Efficiency of Allergen Immunotherapy. *Front Immunol*. 13: 848616. doi: 10.3389/fimmu.2022.848616. PMID: 35392080; PMCID: PMC8980548.
- Sánchez J, Morales E, Santamaria LC, Acevedo AM et al. (2021, Mar 5). IgE, blood eosinophils and FeNO are not enough for choosing a monoclonal therapy among the approved options in patients with type 2 severe asthma. *The World Allergy Organization journal*. 14 (3): 100520. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100520.
- Sastre J, Landivar ME, Ruiz–García M et al. (2012). How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy*. 67: 709–711.
- Selçuk A, Taşkın G. (2020). Association of complete blood count parameters with IgE levels and disease severity, atopy type in allergic rhinitis patients. *Gulhane Medical Journal*. 62: 145–150.
- Srivastava, Trisha & Shamanna, Karthik & Borlingegowda, Viswanatha. (2018). Role of IgE and Absolute Eosinophil Count as Prognostic Markers to Determine the Optimum Duration of Therapy in the Management of Seasonal Allergic Rhinitis. 7: 36–42. 10.5923/j.otolaryn.20180702.03.
- Van der Linden IJ, de Groot MJ, de Jong NC et al. (2011). The diagnostic performance of allergen-molecules in comparison to allergen-extracts. *Clin Chem Lab Med*. 50: 129–132.
- Walsemann T et al. (2023). Specific IgE against the house dust mite allergens Der p 5, 20 and 21 influences the phenotype and severity of atopic diseases. *Allergy*. 78 (3): 731–742. doi: 10.1111/all.15553.
- Weghofer M et al. (2008). Characterization of Der p 21, a new important allergen derived from the gut of house dust mites. *Allergy*. 63 (6): 758–767. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01647.x.

Відомості про авторів:

Марушко Юрій Володимирович — д. мед. н, проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця.

Адреса: м. Київ, бульвар Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

Галушко Богдан Леонідович — асистент каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-7899-5309>.

Ходаківська Світлана Петрівна — доцент каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-0082-6561>.

Стаття надійшла до редакції 07.10.2023 р., прийнята до друку 12.12.2023 р.

УДК 616.712-007.24-089:616.89-008.6

**С.М. Ярославська, С.П. Кривопустов,
Г.В. Салтикова, В.Д. Письменний, Н.С. Бойко**

Роль корекції психоемоційних розладів у пацієнтів із ліycopодібною деформацією грудної клітки

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 8(136): 55-60. doi 10.15574/SP.2023.136.55

For citation: Yaroslavskaya SM, Kryvopustov SP, Saltykova GV, Pismennyy VD, Boyko NS. (2023). The role of correction psycho-emotional disorders in patients with pectus excavatum. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(136): 55-60. doi 10.15574/SP.2023.136.55.

Ліycopодібна деформація грудної клітки (ЛДГК) — одне з найпоширеніших вроджених деформацій грудної клітки. Для багатьох пацієнтів цей дефект є джерелом значного психологічного стресу. Цей дистрес найчастіше виникає в підлітковому віці та може призводити до тривожності, зниження самооцінки та відсторонення від соціальної діяльності, що значно впливає на якість життя пацієнтів. Необхідність операції часто супроводжується психологічною травмою пацієнта, особливо це складно переноситься дітьми. Існує декілька підходів для зниження рівня передопераційної тривожності, і психологічній корекції відводиться значна роль.

Мета — оцінити роль корекції психоемоційних розладів у дітей з ЛДГК перед початком хірургічного лікування для поліпшення результатів лікування.

Матеріали та методи. Оцінено передопераційну тривожність 28 дітей віком від 10 до 17 років. До I групи залучено 11 дітей, які психологічно були готові до операції, до II групи — 17 дітей, які потребували допомоги психолога. Оцінювання проведено за шкалою тривожності перед операцією (SAS) та опитувальником тривожності для дітей (STAIC). Психотерапевтична корекція передбачала: інформаційну підтримку, релаксаційні та фізичні вправи, ігрову та арт-терапію. Дані оброблено статистично за допомогою пакету «SPSS 26.0».

Результати. Після попереднього опитування в більшості дітей, які погодилися на операцію, рівень тривожності був низьким або помірним, а в дітей, які потребували психологічної допомоги, — високим. Перед психологічною корекцією за результатами анкетування за STAIC у 64,3% пацієнтів спостерігався високий рівень ситуативної тривожності та високий бал особистісної тривожності, особливо в дітей молодшого віку. Після курсу психологічної корекції особистісна тривожність у 57,1% дітей знизилася до низького рівня, а ситуативна — у більшості оцінювалася як помірною.

Висновки. Психологічна терапія знижує психологічні, психосоматичні та психофізіологічні симптоми в пацієнтів, дає змогу пацієнтам підготуватися до оперативного втручання.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хірургічне лікування, психоемоційні розлади, ліycopодібна деформація, операція Nuss.

The role of correction psycho-emotional disorders in patients with pectus excavatum

S.M. Yaroslavskaya, S.P. Kryvopustov, G.V. Saltykova, V.D. Pismennyy, N.S. Boyko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Pectus excavatum (PE) is the most common congenital chest deformities. For many patients, this defect caused significant psychological stress which occurs in adolescence and lead to anxiety, low self-esteem and withdrawal from social activities, which significantly affects the quality of life. The need of surgery often accompanied by a patient's psychological trauma, especially for children.

Purpose — to evaluate the role of correction of psycho-emotional disorders in children with PE before surgical intervention to improve treatment results.

Materials and methods. Assessment of preoperative anxiety in 28 children aged 10 to 17 years was carried out. The Group I included 11 children who were psychologically ready for surgery, the Group II included 17 children who needed the help of a psychologist. Assessment was performed using the Preoperative Anxiety Scale (SAS) and the Anxiety Inventory for Children (STAIC). Psychotherapeutic correction included: information support, relaxation and physical exercises, game and art therapy. Statistical analysis was performed using SPSS 26.0.

Results. After the preliminary survey, most of the children who agreed to the operation had a low or moderate level of anxiety, while the children who needed psychological help had a high level of anxiety. Before psychological correction, according to the results of the STAIC questionnaire, 64.3% of patients had a high level of situational anxiety and a high score of personal anxiety. After completing the course of psychological correction, personal anxiety in 57.1% of children decreased to a low level.

Conclusions. Psychological therapy reduces psychological, psychosomatic and psychophysiological symptoms in patients, helps patients prepare for surgery.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. Informed consent of the patients was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: surgical treatment, psycho-emotional disorders, pectus excavatum, Nuss procedure.

Лійкоподібна деформація грудної клітки (ЛДГК) — одне з найпоширеніших вроджених деформацій передньої грудної стінки, характеризується западанням грудини переважно в нижній частині, хоча може мати різновиди (симетрична, асиметрична, плоска, протяжна «гранд каньйон»). Патологія визначається від 0,3% до 0,1% новонароджених і більш притаманна чоловічій статі — 5:1 [1,3].

Традиційно ЛДГК загалом розглядається як косметична проблема. Для багатьох пацієнтів лійкоподібний дефект грудини є легким і добре переноситься, але для деяких він є джерелом значного психологічного стресу. Цей дистрес найчастіше виникає в підлітковому віці, у період вирішального фізичного та соціального розвитку, і може призводити до тривожності, зниження самооцінки та відсторонення від соціальної діяльності, що значно впливає на якість життя пацієнтів [8]. Діти з ЛДГК мають більше психосоціальних проблем, ніж дітей із загальної популяції. Численні медичні та психосоціальні фактори пов'язані з порушенням психосоціального функціонування пацієнтів [4].

На жаль, необхідність будь-якого оперативного втручання часто супроводжується психологічною неготовністю пацієнта до такого лікування. Операція з корекції ЛДГК не є винятком. Хірургія спричиняє значний емоційний стрес у дітей та їхніх батьків [2].

Існує декілька підходів для зниження рівня тривожності в дітей перед операцією. Це медикаментозні методи, відволікання дітей від думок про операцію, читання книжок, транслявання відеоматеріалів тощо [5,6]. Психологічній підготовці пацієнтів перед операцією приділяється все більше уваги, і не останнім у цьому напрямі є значне поліпшення результатів лікування, легший та швидший шлях до одужання.

Мета дослідження — оцінити роль корекції психоемоційних розладів у дітей з ЛДГК перед хірургічним лікуванням для поліпшення результатів лікування.

Матеріали та методи дослідження

Спостерігаючи за станом дітей із ЛДГК, встановлено, що психологічний стан суттєво змінений. Діти мають переживання з приводу вади розвитку, можуть бути в епіцентрі звернення уваги та «задирання» з боку інших дітей у колективах.

Оцінено вплив психологічної підготовки до операції у 28 пацієнтів дитячого віку з ЛДГК зі співвідношенням хлопців до дівчат 19:9. Вік дітей становив 15 ± 3 року (від 10 до 17 років), що проходили лікування/спостереження на різних етапах. Усі пацієнти лікувалися в умовах дитячого стаціонару Національної спеціалізованої дитячої лікарні «ОХМАТДИТ» у період із вересня 2020 року по грудень 2022 року.

За наявності показань до операції, у разі відмови пацієнта від операції або психологічної неготовності до неї, запропоновано попередню психологічну підготовку. Пацієнтів поділено на дві групи: I група — 11 пацієнтів, які одразу згодні на оперативне лікування деформації грудної клітки; II група — 17 пацієнтів, які не були психологічно готові до хірургії, їм проведено курс психологічної підготовки.

Для оцінювання готовності пацієнта до операції застосовано дві шкали оцінювання психологічного стану [7].

Шкала тривожності перед операцією (SAS). Опитувальник складається з 5 питань і оцінюється за 5-бальною шкалою — від 0 (зовсім ні) до 4 (дуже) (табл. 1).

Загальний бал опитувальника варіюється від 0 до 20:

Таблиця 1

Шкала тривожності перед операцією (SAS)

Стан пацієнта	Зовсім ні ← → дуже				
	0	1	2	3	4
1. Я почуваюся нервовим або збудженим					
2. Мені складно зосередитися					
3. Я боюся, що щось піде не так під час операції					
4. Я боюся болю після операції					
5. Я боюся смерті					

- від 0 до 5: низький рівень тривожності;
- від 6 до 10: помірний рівень тривожності;
- від 11 до 20: високий рівень тривожності.

Опитувальник тривожності для дітей (STAIC) — це психологічний опитувальник для самооцінки, призначений для вимірювання рівня тривожності дитини. Він складається з 40 пунктів, які вимірюють два окремі аспекти тривожності: тривожність стану, тобто поточний рівень тривожності людини, і тривожність рис, тобто загальний рівень тривожності людини.

Опитувальник складається з двох частин: STAIC-S — оцінює актуальний стан тривожності, тобто те, як дитина почувається в даний момент; STAIC-T — оцінює риси тривожності, тобто схильність дитини до тривожності.

I. Шкала ситуативної тривожності (STAIC-S).

1. Я спокійний.
2. Мені ніщо не загрожує.
3. Я напружений.
4. Я внутрішньо скутий.
5. Я почуваюся вільно.
6. Я засмучений.
7. Мене хвилюють можливі невдачі.
8. Я відчуваю душевний спокій.
9. Я стривожений.
10. Я відчуваю внутрішнє задоволення.
11. Я впевнений у собі.
12. Я нервуюся.
13. Я не знаходжу собі місця.
14. Я напружений.
15. Я не відчуваю скутості, напруження.
16. Я задоволений.
17. Я стурбований.
18. Я дуже збуджений і мені не по собі.
19. Мені радісно.
20. Мені приємно.

II. Шкала особистої тривожності (STAIC-T).

1. У мене буває піднесений настрій.
2. Я буваю дратівливим.
3. Я легко впадаю в розпач.
4. Я хотів би бути таким самим щасливим, як і інші.
5. Я складно переживаю неприємності та довго не можу про них забути.
6. Я відчуваю приплив сил і бажання працювати.
7. Я спокійний, урівноважений та зібраний.
8. Мене турбують можливі труднощі.
9. Я дуже хвилююся через дрібниці.
10. Я буваю цілком щасливий.
11. Я все сприймаю близько до серця.

12. Мені не вистачає впевненості в собі.
13. Я почуваюся беззахисним.
14. Я намагаюся уникати критичних ситуацій і труднощів.
15. У мене буває хандра.
16. Я буваю задоволений.
17. Усілякі дрібниці відволікають і хвилюють мене.
18. Буває, що я почуваюся невдахою.
19. Я врівноважена людина.
20. Мене охоплює неспокій, коли я думаю про власні справи і турботи.

Відповіді на питання оцінюються так: 1 бал — майже ніколи; 2 бали — іноді; 3 бали — часто; 4 бали — майже завжди.

Кожна зі шкал оцінюється за 80-бальною системою: 20–40 — низький рівень тривожності; 41–60 — помірний рівень тривожності; 61–80 — високий рівень тривожності.

Усім дітям проведено анкетування за опитувальником SAS. Дітям, які не були впевнені, що готові до операції, за згодою з батьками, рекомендовано психологічну підготовку до операції. Для визначення рівня тривожності дітям перед, упродовж і після психологічної корекції проведено анкетування за шкалою тривожності STAIC.

Елімінація психоемоційних порушень базувалася на визначенні основних симптомів, що лідирують, і методів психологічної корекції та проходження відповідної терапії.

Психологічна терапія допомагала дітям зрозуміти, що таке операція, чого очікувати, як впоратися з тривожністю і страхом, як підготуватися до операції та відновитися після неї.

Основні методи психологічної терапії

1. Надання інформації. Дітям важливо отримувати чітку і зрозумілу інформацію про операцію, зокрема, що відбуватиметься під час операції, що вони можуть відчувати, як довго триватиме операція, що буде після неї.

2. Підтримка. Дітям важливо відчувати підтримку з боку близьких. Батьки можуть допомогти дітям, відповідаючи на їхні запитання, обіймаючи їх і проводячи з ними час.

3. Терапія релаксації. Цей метод допомагає дітям навчитися розслабляти м'язи, практикувати дихальні вправи, застосовувати візуалізацію.

4. Ігрова терапія. Цей метод використовує ігри, щоб допомогти дітям висловлювати власні емоції, розуміти, що з ними відбувається, вчитися впоратися зі стресом.

Таблиця 2

Результати тестування передопераційної тривожності в пацієнтів

Група		Рівень передопераційної тривожності			Ступінь зв'язку
		низький	помірний	високий	
I (n=11)	абс.	7	4	–	–
	%	63,6	36,4		
II (n=17)	абс.	–	1	16	
	%		5,9	94,1	
Усього	абс.	7	5	16	–
	%	25,0	17,9	57,1	

5. Арт-терапія. Цей метод застосовує мистецтво, щоб допомогти дітям: висловлювати власні емоції, краще розуміти себе, розвивати навички саморегулювання.

Працюючи з дітьми, психолог міг за потреби змінювати та коригувати програми індивідуальної підготовки.

Дані оброблено статистично. Для аналізу номінальних даних застосовано метод таблиць узгодження з визначенням міри зв'язку за Крамером. Порівняння даних повторних вимірювань проведено непараметричним тестом Вілкоксона. Аналіз виконано в пакеті для статистичного аналізу «SPSS 26.0».

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

Результати дослідження та їх обговорення

Після звернення пацієнта до лікарні з приводу корекції ЛДГК одночасно з передопераційними дослідженнями проводили опитування для визначення психологічної готовності пацієнта до операції. Рівень тривожності оцінювали за опитувальником SAS. Після співбесіди з пацієнтами та їхніми батьками 11 дітей згодилися на операцію, 17 дітей виявляли надмірне хвилювання щодо майбутньої операції або відмовлялися від неї. Ступінь тривожності оцінювали в пацієнтів, які згодилися на операцію, і в тих, хто відмовився від неї (табл. 2).

Готовність дітей до операції оцінювали за опитувальником SAS. Одна дитина, за оцінюванням психолога, не була готова до операції. Їй вирішили провести консервативне лікування з корекції ЛДГК, а за потреби через деякий час провести повторну психо-

логічну корекцію за індивідуальною програмою.

З 16 дітей, яким провели передопераційне опитування щодо психологічної підготовки до операції, 10 (62,5%) пацієнтів мали низьку тривожність, 6 (37,5%) – помірну. Діти переважно хвилювалися з приводу болю після операції.

За даними аналізу, у I групі пацієнтів відмічали низький бал тривожності (до 5 балів за шкалою SAS), 4 дитини мали помірний рівень тривожності (від 6 до 10 балів). Високого рівня тривожності в I групі не спостерігали. Основними факторами, які непокоїли пацієнтів I групи, були незначна (до 2 балів) загальна знервованість, що зрозуміло перед операцією, а також помірне побоювання щодо болю після операції та результату самої операції. Але після пояснення щодо перебігу операції більшість дітей не виявляли ознак занепокоєння.

Зовсім іншу картину спостерігали в дітей II групи, які відмовилися від операції з різних причин. Рівень тривожності був високим (11–13 балів). Основні побоювання були з приводу того, що щось піде не так, а також щодо болю після операції (3–4 бали). За згодою батьків дітям рекомендували психологічну підготовку до операції.

Перед психологічною корекцією пацієнтам проводили анкетування за STAIC. У ході психологічної терапії також проводили проміжні анкетування, для визначення алгоритму терапії та індивідуальної програми корекції. Анкетування проводив психолог у процесі бесіди або гри. Психологічна реабілітація тривала від 3 до 6 місяців. Крім програми психологічної корекції, пацієнти проходили й фізичну підготовку, яка передбачала загальнофізичні та дихальні вправи.

Оцінювання тривожності для дітей (STAIC) до та після психологічної корекції наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Рівень тривожності пацієнтів до та після психологічної корекції стану

Шкала		Рівень тривожності				
		до психокорекції			після психокорекції	
		помірний, 41–60 балів	високий, 61–80 балів	низький, 20–40 балів	помірний, 41–60 балів	високий, 61–80 балів
STAIC-T	абс. (%)	15 (53,6)	13 (46,4)	16 (57,1)	12 (42,9)	–
	M±SD min÷max	53,7±2,8 50÷60	63,8±2,7 61÷69	33,3±2,7 30÷38	45,7±2,7 41÷49	–
	Wilcoxon-Test	p<0,001				
STAIC-S	абс. (%)	10 (35,7)	18 (64,3)	9 (32,1)	17 (60,7)	2 (7,1)
	M±SD min÷max	57,7±1,6 55÷60	66,4±3,8 61÷74	33,3±2,2 30÷36	49,9±6,0 41÷59	63,0 63
	Wilcoxon-Test	p<0,001				

Перед початком психологічної терапії, за даними опитування, у 18 (64,3%) пацієнтів виявляли високий рівень ситуативної тривожності, у деяких бал сягав 74. Це було скоріше пов'язано з новим оточенням, невизначенням щодо лікування, новим колективом, тимчасовою відірваністю від батьків. Переважно підвищений рівень тривожності спостерігали в дітей молодшого віку (від 10 до 13 років). Щодо особистісної тривожності, то розподіл між помірним і високим рівнями був приблизно однаковим. У дітей з високим рівнем особистісної тривожності бал не перевищував середнього рівня інтервалу (69 балів, при середині інтервалу 70 балів).

Після проходження курсу психологічної корекції особистісна тривожність у більшості (16 (57,1%)) дітей знизилася до низького рівня, у 12 (42,9%) дітей тривожність була помірною з максимумом менше середини інтервалу (49 балів при середині у 50 балів). Ситуативна тривожність у більшості (17 (60,7%)) пацієнтів була помірною, у 9 (32,1%) дітей тривожність була низькою. Але у 2 (7,1%) пацієнтів був трохи завищеним (до 63) бал тривожності.

Дуже важливими, на наш погляд, є вмотивованість дітей щодо майбутньої операції з корекції грудної клітки та позитивне ставлення до очікуваних результатів.

Спостерігаючи за поведінкою дітей, помічено, що, незалежно від виразності деформації, ставлення до захворювання проявляється різними психоемоційними реакціями. Перебування в лікувальному закладі, відривання від звичного способу життя, проведення діагностичних і лікувальних заходів стають додатко-

вими негативними факторами, які впливають на психіку дитини. Однак виявлено, що реакції дітей, які проходили лікування, дещо різнилися. Так, діти, госпіталізовані для хірургічного лікування, і діти, які проходили консервативне лікування, після попередньої психоемоційної корекції проявляли більшу врівноваженість, емоційне прийняття та прагнення одужати якомога швидше.

Переважаючим побоюванням дітей перед операцією був страх щодо болю, навіть деякі, переважно діти віком 10–11 років, зазначали, що бояться померти, але після заспокоєння та пояснення ходу операції ці страхи зникали. Діти більш старшого віку частіше побоювалися ускладнень операції, а також того, що вона не дасть очікуваного результату.

Після психологічної корекції відчуття щодо побоювання невдачі якщо не зникли повністю, то помітно зменшувалися.

Одночасно з психологічною корекцією дітям проводили і загальнофізичні та дихальні вправи, що також позитивно впливало як на підготовленість до операції, так і на їхній психологічний стан, враховуючи те, що раніше деякі діти не були фізично активними.

Висновки

Зазвичай діти і зокрема підлітки мають високі естетичні критерії щодо зовнішнього вигляду, особливо будови тіла. Незважаючи на бажання поліпшити вигляд власного тіла, деякі пацієнти відчувають психоемоційне хвилювання на початку лікування.

Анкетування дає змогу визначити сильні та слабкі сторони пацієнтів. Результати комплекс-

ного підходу для пацієнтів, психічно не готових до операції, допомагають підвищити самооцінку, самореалізацію та знизити рівень хвилювання щодо лікування.

Психологічна терапія знижує психічні, психосоматичні та психофізіологічні симптоми в пацієнтів, хоча залишковий рівень тривожності

в пацієнтів зберігається, але він значно нижчий, ніж до початку психологічної корекції.

Віра в ефективність лікування та оптимізм допомагає пацієнтам нормалізувати психосоматичний стан.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Białas AJ, Jabłoński J. (2010). Lejkowata klatka piersiowa u dzieci. Przegląd Pediatryczny. 40 (2): 112–116.
2. Kain ZN, Mayes L. (1996). Anxiety in children during the perioperative period. In: Borestein M, Genevro J. Child development and behavioral pediatrics. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
3. Krasopoulos G, Dusmet M, Ladas G, Goldstraw P. (2006, Jan). Nuss procedure improves the quality of life in young male adults with pectus excavatum deformity. Eur J Cardiothorac Surg. 29(1): 1–5. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.09.018.
4. Luo L, Xu B, Wang X, Tan B, Zhao J. (2017, Aug 20). Intervention of the Nuss Procedure on the Mental Health of Pectus Excavatum Patients. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 23(4): 175–180. doi: 10.5761/atcs.0a.17-00014.
5. Matsumori N. (2014). Psychological Preparation of Children for Surgery: Awareness Survey Targeting Medical Professionals. Open Journal of Nursing. 4(7): 564–575. doi: 10.4236/ojn.2014.47059.
6. Meletti DP, Meletti JFA, Camargo RPS, Silva LM, Módolo NSP. (2019, Sep-Oct). Psychological preparation reduces preoperative anxiety in children. Randomized and double-blind trial. J Pediatr (Rio J). 95(5): 545–551. doi: 10.1016/j.jped.2018.05.009.
7. Vieco-García A, López-Picado A, Fuentes M, Francisco-González L, Joyanes B, Soto C et al. (2021). Garcia de la Aldea A, Gonzalez-Perrino C, Aleo E. Comparison of different scales for the evaluation of anxiety and compliance with anesthetic induction in children undergoing scheduled major outpatient surgery. Perioper Med (Lond). 10(1): 58. doi: 10.1186/s13741-021-00228-x.
8. Walsh J, Walsh R, Redmond K. (2023). Systematic review of physiological and psychological outcomes of surgery for pectus excavatum supporting commissioning of service in the UK. BMJ Open Respir Res. 10(1): e001665. doi: 10.1136/bmjresp-2023-001665.

Відомості про авторів:

Ярославська Світлана Миколаївна — к.мед.н., доц. каф. анестезіології та інтенсивної терапії НМУ імені О.О. Богомольця.

Адреса: м. Київ, бульвар Т.Г. Шевченка, 13; тел. +38 (044) 236-70-53. <https://orcid.org/0000-0003-2659-5762>.

Кривопустов Сергій Петрович — д.мед.н., проф., проф. каф. педіатрії № 2 НМУ імені О.О. Богомольця.

Адреса: м. Київ, просп. А. Навої, 3; тел.: +38 (044) 540-96-26. <https://orcid.org/0000-0001-8561-0710>.

Салтикова Галина Володимирівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 4 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Л. Толстого, 10;

тел. +38 (044) 234-72-52. <https://orcid.org/0000-0001-7064-626X>.

Письменний Віктор Дмитрович — к.мед.н., доц. каф. дитячої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1;

тел. 38 (044) 236-70-52.

Бойко Наталія Сергіївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Майбороди, 34;

тел. +38 (044) 483-91-96.

Стаття надійшла до редакції 29.09.2023 р., прийнята до друку 12.12.2023 р.

УДК 577.175-57.874-(477)-(1-07)

**Д.А. Кашкалда, Л.І. Рак, Л.В. Камарчук,
Л.Л. Сухова, Ю.В. Волкова**

Зміни показників стрес-регулюючих систем у підлітків на тлі війни в Україні

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 8(136): 61-66. doi 10.15574/SP.2023.136.61

For citation: Kashkalda DA, Rak LI, Kamarchuk LV, Sukhova LL, Volkova YuV. (2023). Changes in indicators of stress-regulating systems in adolescents of Ukraine during the period of military actions. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(136): 61-66. doi 10.15574/SP.2023.136.61.

Мета — виявити зміни показників стрес-регулюючих систем у підлітків на тлі воєнних дій в Україні.

Матеріали та методи. Обстежено 243 дітей і підлітків (130 хлопчиків і 113 дівчаток) віком 10–17 років, у крові яких визначено рівень кортизолу (К), пролактину (ПРЛ) та серотоніну (С). Виділено дві групи пацієнтів: до 1-ї групи залучено 203 школярів, яких обстежено до повномасштабного вторгнення росії в Україну; до 2-ї групи — 40 підлітків, яких обстежено після 24 лютого 2022 року. Проведено порівняння показників стрес-регулюючих систем підлітків двох груп і співвідношення К/С й ПРЛ/С. Під час оцінювання відмінностей застосовано критерій Манна–Вітні та розраховано відношення шансів (OR).

Результати. Ризик розвитку депресивного стану в дітей шкільного віку на тлі війни в Україні зріс у 24 рази. Це узгоджується з виявленими змінами стрес-регулюючих систем у підлітків 2-ї групи: активацією стрес-реалізуючих гормонів (К та ПРЛ) та одночасним зниженням рівня С у крові (показника стрес-лімітуючої системи). Підтвердженням дисбалансу стрес-реалізуючих і стрес-лімітуючих систем є високі рівні коефіцієнтів адаптації (К/С та ПРЛ/С). Встановлено, що дівчатка найбільш стресочутливі до подій, пов'язаних зі змінами гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи під час воєнних дій в Україні. У дівчаток зростають рівні К та ПРЛ, коефіцієнти К/С та ПРЛ/С, у 2 рази знижується концентрація С.

Висновки. Отримані результати свідчать про порушення адаптаційно-компенсаторних механізмів у підлітків у період війни. Це є підґрунтям для виникнення й подальшого прогресування різних захворювань, у тому числі посттравматичного стресового розладу.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: війна в Україні, підлітки, стрес-реалізуючі та стрес-лімітуючі системи, адаптаційні механізми.

Changes in indicators of stress-regulating systems in adolescents of Ukraine during the period of military actions

D.A. Kashkalda, L.I. Rak, L.V. Kamarchuk, L.L. Sukhova, Yu.V. Volkova

SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Purpose — to identify changes in indicators of stress-regulatory systems in adolescents during military operations in Ukraine.

Materials and methods. 243 children and adolescents (130 boys and 113 girls) aged 10–17 years were examined. The level of cortisol (C), prolactin (PRL) and serotonin (S) was determined in blood. Two groups of patients were formed: the first group included 203 schoolchildren who were examined before Russia's invasion of Ukraine; the second group consisted of 40 adolescents examined after February 24, 2022. The indicators of the stress-regulatory systems of adolescents of two groups and the ratio of C/S and PRL/S were compared. When assessing differences, the Mann–Whitney test was used and the odds ratio (OR) was calculated.

Results. The risk of developing a depressive state in schoolchildren increased 24 times during the war in Ukraine. This is consistent with the detected changes in the stress-regulatory systems in the adolescents of the second group: the activation of the stress-realizing hormones — C and PRL and a simultaneous decrease in the level of C in the blood — an indicator of the stress-limiting system. Confirmation of the imbalance of stress-realizing and stress-limiting systems are high levels of adaptation coefficients: C/S and PRL/S. It was established that girls are most stress-sensitive to events related to changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal system during hostilities in the country. In girls, the levels of C and PRL, C/S and PRL/S coefficients increase, and the concentration of serotonin decreases by 2 times.

Conclusions. The obtained results indicate a violation of adaptation and compensatory mechanisms in adolescents during the war. This is the basis for the emergence and progression of various diseases, including post-traumatic stress disorder.

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: war in Ukraine, adolescents, stress-realizing and stress-limiting systems, adaptation mechanisms.

Вступ

Війна в Україні становить безпосередню і зростаючу загрозу життю та благополуччю 7,5 млн дітей та підлітків країни і є порушенням основних прав дітей [9,25]. Обстріли, руйнування, значна кількість постраждалих, втрата фізичного та психічного здоров'я серед військових і цивільного населення, страх, біль, смерть — наслідки воєнних дій росії в Україні. Вплив війни на дитяче населення багатогран-

ний і може довічно позначатися на фізичному, психічному розвитку та соціальному добробуті з високим рівнем поширеності посттравматичного стресового розладу (ПТСР) [2,11,27].

Вплив війни на дітей має численні негативні наслідки, у тому числі негайна реакція на стрес, підвищений ризик певних психічних розладів, страждання від вимушеної розлуки з батьками, страх за власну безпеку й безпеку рідних. Реакція на стрес пов'язана з посиленою секрецією ряду гормонів (глюкокортикоїдів,

катехоламінів, гормону росту та пролактину — ПРЛ), дія яких полягає в збільшенні мобілізації джерел енергії та адаптації індивіда до нових обставин. Активація гіпофізарно-надниркової осі є важливою нейроендокринною реакцією на стрес, що сприяє виживанню. Водночас стрес може змінювати клінічний стан багатьох захворювань, що раніше існували [18].

У сукупності ризику, пов'язані з війною, проживанням у зоні конфлікту, втечею та вимушеною міграцією, для дітей можуть зберігатися протягом тривалого часу після припинення бойових дій [6,7,15]. ПТСР пов'язаний із порушенням регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, що відбивається, зокрема, основними біомаркерами стресу — кортизолом (К), ПРЛ та серотоніном (С) [8,17,24].

Наслідки війни та міграції для психічного здоров'я дітей та підлітків величезні в країнах, постраждалих від війни [20,22]. Зміни в активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, оцінені за концентрацією К у волоссі, можуть супроводжувати як ранній воєнний вплив, так і поточні симптоми ПТСР.

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених впливу воєнних дій на стан здоров'я дітей та підлітків, звертає увагу, що в Україні наукові повідомлення щодо цієї проблеми стосуються переважно психічного здоров'я дитячого контингенту [1,2,27]. Недостатньо вивчено компенсаторно-приспосувальні механізми захисту, спрямовані на пом'якшення стрес-реакції психосоціального впливу війни на дітей.

Наведено поодинокі роботи щодо впливу стресу на стан стрес-регулюючої системи підлітків в умовах воєнних дій. Зокрема, проведено дослідження стану здоров'я, якості життя, психологічних особливостей у дітей шкільного віку із зони антитерористичної операції [14]. Більшість цих школярів мають численні соматичні та психосоматичні скарги, а клінічні симптоми характеризуються поліморфізмом. Виявлено, що перенесений стрес провокує активацію стрес-регулюючих систем, виразність якої залежить від зони проживання (активні бойові дії або переселенці), інтенсивності стресу та статевої приналежності [12,13]. Особлива роль у цих процесах відводиться К, мелатоніну та продуктам вільнорадикального окислення.

Літературні відомості про вплив стресу на реактивність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі в підлітків залежно від адаптивних можливостей в умовах війни не достатні,

що й стало підставою для проведення цієї роботи.

Мета дослідження — виявити зміни показників стрес-регулюючих систем у підлітків на тлі воєнних дій в Україні.

Матеріали та методи досліджень

Обстежено 243 дітей і підлітків (130 хлопчиків і 113 дівчаток) віком 12–17 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в клініці ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» з приводу різних соматичних захворювань. Усіх дітей оглянуто педіатром, ендокринологом, психіатром, а дівчаток — ще й гінекологом. Залежно від періоду обстеження виділено дві групи пацієнтів. До 1-ї групи залучено 203 школярів, обстежених до повномасштабного вторгнення росії в Україну; до 2-ї групи — 40 підлітків, обстежених після 24 лютого 2022 року. Визначено рівень К та ПРЛ у сироватці крові імуноферментним методом (набори фірми «Бест Діагностик», Україна), виміряно вміст С у цілісній крові [3].

Отримані результати піддано статистичному аналізу за допомогою пакетів програм «Excel Microsoft Office», «Statgraphics Plus 5.1». Для оцінювання достовірності відмінностей застосовано критерій Манна–Вітні. Дані наведено у вигляді середніх значень (М), стандартної помилки (m) і медіани (Me). Статистичну значущість прийнято за $p \leq 0,05$. Розраховано відношення шансів (OR) із довірчим інтервалом (CI) 95%.

Дослідження проведено з дотриманням принципів біоетики та деонтології. Від батьків дітей і самих підлітків віком від 14 років отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз отриманих даних (табл. 1) показав, що в дітей залежно від періоду обстеження спостерігалися статистично значущі зміни показників стрес-регулюючих систем. У підлітків 2-ї групи, які проходили обстеження майже за рік після початку війни, вірогідно підвищився вміст глюкокортикоїдного гормону К (на 19,5%) — найбільш яскравого представника стрес-реалізуючих гормонів [8,18,22]. Також у них збільшилася концентрація ПРЛ (на 25,8%), який має безліч фізіологічних функцій, впливає на центральну нервову систему, у тому числі реакції на стрес. У стані депресії ПРЛ виробляєть-

Таблиця 1

Показники стрес-регулюючих систем у підлітків під час війни

Показник	Група						p
	1-ша			2-га			
	n	M±m	Me	n	M±m	Me	
К, нмоль/л	200	345,29±9,81	348,00	32	399,03±24,88	380,49	<0,04
ПРЛ, мМО/л	95	325,52±19,01	289,80	35	409,61±25,38	375,11	<0,003
С, мкмоль/л	203	0,98±0,04	0,82	30	0,41±0,07	0,25	<0,001
К/С, у.о.	192	644,95±59,86	409,93	31	1975,31±278,75	1746,92	<0,001
ПРЛ/С, у.о.	84	731,14±109,69	419,81	31	1849,62±244,78	1710,0	<0,001

Примітка: наведено реальну кількість дітей, у яких визначено ті чи інші показники.

Таблиця 2

Найчастіша зареєстрована патологія в підлітків, %±m

Патологія	1-ша група, n=203	2-га група, n=40	OR (95% CI)
Нервової системи та розладів психіки й поведінки	67,50±3,28	82,50±6,01	0,440 (0,185–1,048)
Органів травлення	61,34±3,67	42,50±7,82	0,397 (0,196–0,802)
Ендокринної системи	42,40±3,48	37,50±12,10	0,134 (0,06–0,302)
Репродуктивної системи в дівчаток	53,40±5,32	56,00±9,74	0,446 (0,169–1,174)

ся безконтрольно і може призводити до катастрофічних наслідків [4,5]. Доведено зв'язок між самовідчуттям стресу, психопатологічними симптомами і гормоном стресу ПРЛ за маніфестації психозів [24].

Збільшення концентрацій К та ПРЛ у підлітків 2-ї групи свідчить про активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, яка регулює та контролює відповіді на стрес. Разом зі змінами основних показників стрес-реалізуючих систем у цій групі спостерігалися суттєві відхилення з боку стрес-лімітуючих систем, зокрема рівня С [17]. Відзначалося його зниження більш ніж удвічі.

Для з'ясування певного зв'язку між змінами показників стрес-регулюючих систем і станом здоров'я проаналізовано структуру патології в обстежених підлітків. Найчастіше реєструвалися відхилення з боку розладів психіки й поведінки, нервової системи, органів травлення, ендокринної та репродуктивної систем (табл. 2).

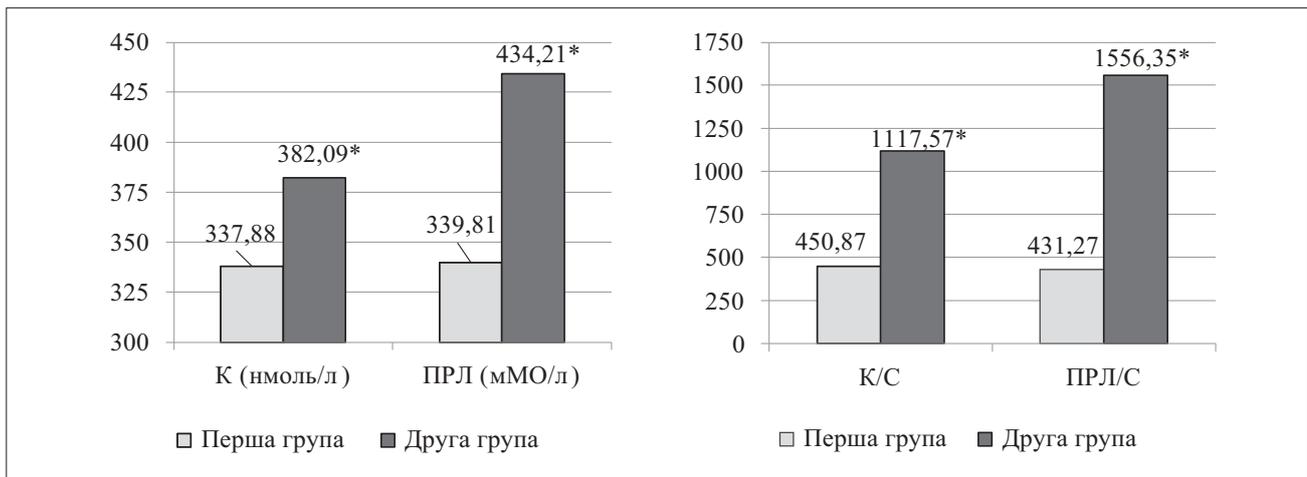
Встановлено, що в обстежених дітей під час війни рідше фіксувалися захворювання органів травлення та ендокринної системи; аналіз відношення шансів засвідчив зниження їхнього ризику (у 0,397 та у 0,134 раза, відповідно) (табл. 2). Щодо системи травлення, то насамперед це пов'язано зі «збідненням» структури хронічної патології та зменшенням частки функціональних розладів шлунково-кишкового тракту (OR=0,123; 95% CI: 0,057–0,266) при активних зверненнях пацієнтів.

У структурі ендокринопатій підлітків 2-ї групи (n=40), які звернулися по медичну допомогу під час війни, найчастіше реєстрував-

ся дифузний нетоксичний зоб 1-го ступеня (у 46,70%) і гіпоталамічний синдром пубертатного віку з ожирінням та інсулінорезистентністю (у 33,40%). У підлітків 1-ї групи (n=203) спостерігався більший спектр ендокринопатій. У їхній структурі частота випадків гіпоталамічного синдрому пубертатного віку та ожиріння становила 32,00% і статистично значуще не відрізнялася від такої у 2-й групі. Також у цій групі дітей фіксувалися зоб 1-го ступеня (у 36,5%), автоімунний тиреоїдит (у 7,00%), затримка темпів росту (у 8,30%) і затримка статевого дозрівання (у 6,00%), у поодиноких випадках – зоб 2-го ступеня, субклінічний гіпотиреоз, у хлопчиків – гінекомастія та ін.

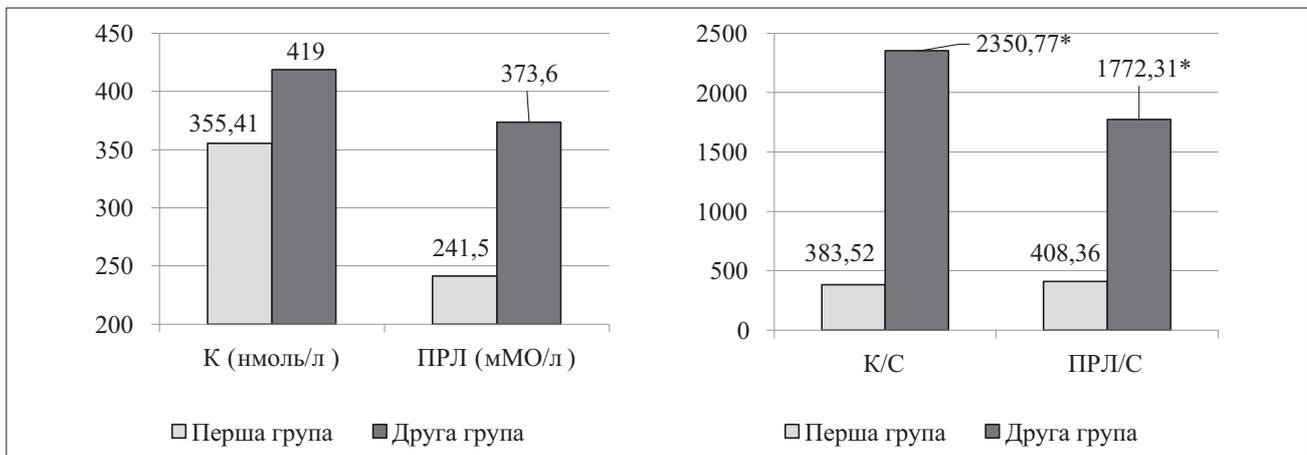
Патологію репродуктивної системи становили переважно порушення менструальної функції. В їхній структурі в дівчаток 2-ї групи переважали первинні дисменореї (у 44,5%) і первинні олігоменореї (у 27,8%). У дівчаток 1-ї групи найчастіше (у 32,0%) відзначалася первинна олігоменорея, у 27,7% – дисменорея, у 14,8% – запальні захворювання. Отже, у підлітків 2-ї групи фіксувалися соматичні та ендокринні захворювання, які не могли бути основною причиною змін із боку стрес-регулюючих систем регуляції.

Загальна частота порушень нервової системи та розладів психіки серед обстежених дітей, за даними таблиці 2, істотно не змінилася під час війни. У структурі цих порушень найчастіше визначалися вегетосудинна дисфункція (у 22,70% дітей 1-ї групи та у 24,30% підлітків 2-ї групи), лікворно-гіпертензивний синдром (відповідно у 39,50% та 30,3% дітей), астенічний



Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з підлітками першої групи.

Рис. 1. Показники стрес-регулюючих систем у дівчаток-підлітків



Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з підлітками першої групи.

Рис. 2. Показники стрес-регулюючих систем у хлопчиків-підлітків

синдром (відповідно у 13,80% та 15,20% підлітків). Водночас в кожного третього підлітка (у $35,0 \pm 7,54\%$) з тією чи іншою патологією під час війни виявлялися депресивний та тривожно-депресивний розлади порівняно з поодинокими випадками (1,50%) у 1-й групі. Це свідчить, що на тлі воєнного стану майже у 24 рази зріс ризик розвитку депресивного синдрому в дітей шкільного віку ($OR=23,98$; 95% $CI: 5,228-109,936$).

Співвідношення стрес-реалізуючих і стрес-лімітуючих систем має велике значення для з'ясування механізмів адаптації, що становить основу захисно-приспосовувальної реакції організму [21]. Розраховано індекси відношення К та ПРЛ до рівня С (К/С та ПРЛ/С, відповідно).

Коефіцієнти К/С та ПРЛ/С, що відображають адекватність стрес-лімітуючих та стрес-реалізуючих систем, у 2-й групі підлітків були значно підвищеними (більш ніж у 4 рази). Очевидно, під час повномасштабної війни в

Україні в дітей спостерігається неспроможність адаптаційно-компенсаторних механізмів, і стрес, який вони відчувають, може перетворитися на ланку патогенезу багатьох захворювань, зумовлених порушенням нейроендокринної регуляції. Ця реакція може призводити до психічних захворювань, таких як ПТСР [19]. Відомо, що діти, постраждалі від збройного конфлікту, мають підвищений рівень поширеності ПТСР [10]. Депресія, тривожність, поведінкові та психосоматичні скарги зберігаються протягом тривалого часу після припинення бойових дій.

Враховуючи, що високий рівень стресу спостерігається у всіх хворих із невротичними розладами як у дівчаток, так і в хлопчиків [14], проведено порівняльну характеристику змін показників стрес-регулюючої системи та виявлено певні статеві особливості залежно від періоду обстеження.

У дівчаток, як і в загальній групі підлітків, зберігалася така сама спрямованість змін показників стрес-регулюючих систем (рис. 1).

Зокрема, на тлі повномасштабної війни підвищилися рівні К (на 14,0%; $p < 0,05$) та ПРЛ (на 26,6%; $p < 0,03$) у сироватці крові. Водночас зросли коефіцієнти К/С та ПРЛ/С (у 2,5 і 3,6 рази, відповідно; $p < 0,001$).

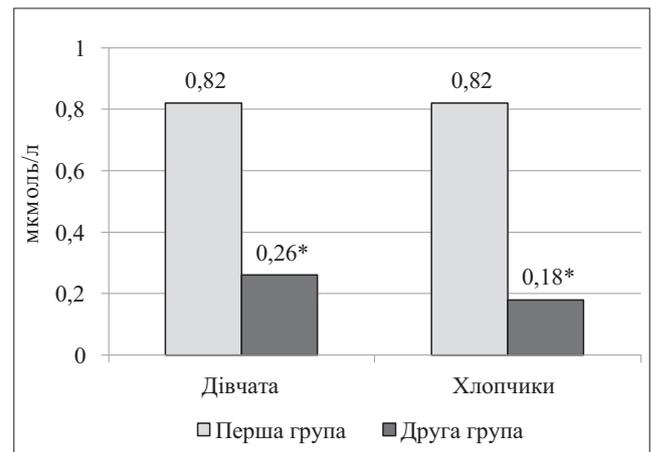
У хлопчиків (рис. 2), на відміну від дівчаток, концентрація стрес-гормонів після повномасштабного вторгнення країни-агресора не змінилася порівняно з дітьми 1-ї групи. Незважаючи на відсутність змін у рівнях К та ПРЛ, індекси адаптації К/С та ПРЛ/С у підлітків 2-ї групи збільшилися відповідно у 6,1 та 4,3 рази ($p < 0,001$), що пов'язано з пригніченням серотонінергічної системи.

У дівчаток і хлопчиків 2-ї групи рівень С значно знижувався (у 2–3 рази; $p < 0,001$) порівняно з 1-ю групою пацієнтів (рис. 3).

Порівняльна характеристика змін показників стрес-регулюючих систем, у тому числі коефіцієнтів адаптації, у дівчаток та хлопчиків свідчить про порушення регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи у 2-й групі підлітків та більшою мірою в осіб жіночої статі. Відомо, що тривожність, травмування та розлади, пов'язані зі стресом, частіше трапляються в жінок [23]. Очевидно, хлопчики більш стресостійкі за дівчаток. Зокрема, у роботі Е.А. Ogłodek [16] зазначено, що в стресочутливого контингенту осіб концентрація К зростає, а С — знижується. У стресостійких людей проявляються посилені механізми стрес-опірності, що дають їм змогу успішно адаптуватися до стресових ситуацій і тим самим уникати розвитку стійкої психопатології.

Висновки

У 35,00% підлітків із соматичною патологією за період воєнних дій констатовано депресивний і тривожно-депресивний розлади. Ризик розвитку депресивного стану в дітей шкільного віку на тлі війни зріс у 24 рази. Це узгоджується з виявленими змінами стрес-регулюю-



Примітка: * — $p < 0,00$ порівняно з підлітками першої групи.

Рис. 3. Рівень серотоніну в підлітків до та під час війни

чих систем у підлітків 2-ї групи. Характерною особливістю виявлених відхилень є активація стрес-реалізуючих гормонів — К та ПРЛ у дітей та підлітків, обстежених під час війни. Водночас із цим відзначається значне зниження рівня С у крові — показника стрес-лімітуючої системи. Підтвердженням дисбалансу стрес-реалізуючих і стрес-лімітуючих систем є високі рівні коефіцієнтів адаптації — К/С та ПРЛ/С. Встановлено, що дівчатка найбільш стресочутливі до подій, пов'язаних зі змінами гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи.

Отримані результати свідчать про порушення адаптаційно-компенсаторних механізмів у дітей і підлітків унаслідок війни в Україні. Це становить підґрунтя виникнення й подальшого прогресування різних захворювань, у тому числі ПТСР.

Перспективи подальших досліджень. У перспективі дослідження змін гормонального спектра крові хлопчиків і дівчаток з урахуванням хронологічного віку, порушень статевого розвитку, наявності певних захворювань поглибить фундаментальні знання щодо впливу воєнних дій на розвиток і здоров'я дітей України.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Borshch KK. (2023). Features of the manifestation of stress among children in the conditions of war. Scientific Bulletin of Uzhhorod National University. Series: Psychology. 1: 47–51. [Борщ КК. (2023). Особливості прояву стресу серед дітей в умовах війни. Науковий вісник Ужгородського національного університету. Серія: Психологія. 1: 47–51]. doi: 10.32782/psy-visnyk/2023.1.9.
- Bürgin D, Anagnostopoulos D, Board and Policy Division of ESCAP; Vitiello B, Sukale T, Schmid M, Fegert JM. (2022). Impact of war and forced displacement on children's mental health-multilevel, needs-oriented, and trauma-informed approaches. Eur Child Adolesc Psychiatry. 31(6): 845–853. doi: 10.1007/s00787-022-01974-z.
- Davydov VV, Kashkalda DA, Goloborodko AV. (2008). Normy soderzhaniya biologicheskii aktivnykh veshchestv u detey i podrostkov. Spravochnik. Harkov: Fedorko: 119–121. [Давыдов ВВ, Кашкалда ДА, Голобородко АВ. (2008). Нормы содержания биологически активных веществ у детей и подростков. Справочник. Харьков: Федорко: 119–121].
- Faron-Górecka A, Kuśmider M, Kolasa M, Zurawek D, Gruca P, Papp M et al. (2014, Mar 25). Prolactin and its receptors in the chronic mild stress rat model of depression. Brain Res. 1555: 48–59. doi: 10.1016/j.brainres.2014.01.031.
- Grattan DR. (2015). 60 years of neuroendocrinology: The hypothalamo-prolactin axis. J. Endocrinol. 226(2): 101–122. doi: 10.1530/JOE-15-0213.

6. Hoppen TH, Morina N. (2019). The prevalence of PTSD and major depression in the global population of adult war survivors: a meta-analytically informed estimate in absolute numbers. *Eur J Psychotraumatol.* 10(1). doi: 10.1080/20008198.2019.1578637.
7. Hoppen TH, Priebe S, Vetter I, Morina N. (2021). Global burden of post-traumatic stress disorder and major depression in countries affected by war between 1989 and 2019: a systematic review and meta-analysis? *BMJ Glob Health.* 6(7): e006303 URL: doi: 10.1136/bmjgh-2021-006303.
8. Josephs RA, Cobb AR, Lancaster CL, Lee HJ, Telch MJ. (2017). Dual-hormone stress reactivity predicts downstream war-zone stress-evoked PTSD. *J Telch. Psychoneuroendocrinology.* 78: 76–84. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.01.013.
9. Júnior JG, de Amorim LM, Neto MLR, Uchida RR, de Moura ATMS, Lima NNR. (2022). The impact of “the war that drags on” in Ukraine for the health of children and adolescents: Old problems in a new conflict? *Child Abuse & Neglect.* 128(2): 105602. doi: 10.1016/j.chiabu.2022.105602.
10. Kadir A, Shenoda S, Goldhagen J, Pitterman S. (2018). The Effects of Armed Conflict on Children. *Pediatrics.* 142(6): 2586. doi: 10.1542/peds.2018–2586.
11. Kadir A, Shenoda S, Goldhagen J. (2019). Effects of armed conflict on child health and development: a systematic review. *PLOS ONE.* 14(1): e0210071. doi: 10.1371/journal.pone.0210071.
12. Kashkalda DA, Lebets IS. (2018). Emotional stress and stress-regulating systems indicators in children and adolescents from the Joint forces operation zone. *Ukrainian journal of pediatric endocrinology.* 2: 23–27. [Кашкалда ДА, Лебець ІС. (2018). Емоціональний стресс і показателі стресс-регулюючих систем у дітей і підлітків із зони проведення Операції об'єднаних сил. *Укр. журнал дитячої ендокринології.* 2: 23–27]. doi: 10.30978/DE2018-2-38.
13. Korenev NM, Kashkalda DA, Volkova YuV, Lebets IS. (2017). Changes of indices of stress management systems in children and adolescents from the Anti-Terrorist Operation Zone. *Ukrainian journal of pediatric endocrinology.* 1: 11–15. [Коренев НМ, Кашкалда ДА, Волкова ЮВ, Лебець ІС. (2017). Изменения показателей стресс-регулирующих систем у детей и подростков из зоны антитеррористической операции. *Укр. журнал дитячої ендокринології.* 1: 11–15].
14. Lebets IS, Nikonova VV, Tolmachova SR, Matkovskaya TM, Kukuruza GV, Tsyruulik SM et al. (2018). Features of health and principles of preventing psychosomatic and psychological disorders in schoolchildren from the zone of military conflict. *Child's Health.* 13(8): 729–735. [Лебець ІС, Ніконова ВВ, Толмачова СР, Матковська ТМ, Кукуруза ГВ, Цірюлік СМ та інш. (2018). Особливості стану здоров'я та принципи профілактики психосоматичних і психологічних порушень в дітей шкільного віку із зони військового конфлікту. *Здоров'я ребенка.* 13(8): 729–735]. doi: 10.22141/2224-0551.13.8.2018.154152.
15. Morina N, Hoppen TH, Priebe S. (2020). Out of sight, out of mind: refugees are just the tip of the iceberg. An illustration using the cases of depression and posttraumatic stress disorder. *Front Psychiatry.* 11: 179. doi: 10.3389/fpsy.2020.00179.
16. Ogłodek EA. (2022). Changes in the Serum Concentration Levels of Serotonin, Tryptophan and Cortisol among Stress-Resilient and Stress-Susceptible Individuals after Experiencing Traumatic Stress. *Int J Environ Res Public Health.* 19(24): 16517. doi: 10.3390/ijerph192416517.
17. Pivac N, Kozaric-Kovacic D, Mustapic M, Dezeljin M, Borovecki A, Grubisic-Ilic M, Muck-Seler D. (2006). Platelet serotonin in combat related posttraumatic stress disorder with psychotic symptoms. *J Affect Disord.* 93(1–3): 223–227. doi: 10.1016/j.jad.2006.02.018.
18. Ranabir S, Indian KR. (2011). Stress and hormones. *J Endocrinol Metab.* 15(1): 18–22. doi: 10.4103/2230-8210.77573.
19. Rauch SAM, Sripada R, Burton M, Michopoulos V, Kerley K. (2020). Neuroendocrine biomarkers of prolonged exposure treatment response in military-related PTSD. *Psychoneuroendocrinology.* 119: 104749. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104749.
20. Shaheen M, Schindler L, Saar-Ashkenazy R, Odeh KB, Soreq H, Friedman A, Kirschbaum C. (2020). Victims of war: Psychoendocrine evidence for the impact of traumatic stress on psychological well-being of adolescents growing up during the Israeli-Palestinian conflict. *Psychophysiology.* 57(1): e13271. doi: 10.1111/psyp.13271.
21. Shikaeva F, Efimenko N, Plotnikova V, Zvarich L. (2002). The prolactin and cortisol levels in girls-adolescents as indicator of adaptation possibilities of organism. *Bulletin of Zaporizhzhia National University.* 3: 1–3. [Шикаева ФВ, Ефименко НФ, Плотникова ВН, Зварич ЛІ. (2002). Уровень пролактина и кортизола у девочек-подростков как показатель адаптационных возможностей организма. *Вісник Запорізького державного університету.* 3: 1–3].
22. Smeeth D, McEwen FS, Popham CM, Karam EG, Fayyad J, Saab D et al. (2023). War exposure, post-traumatic stress symptoms and hair cortisol concentrations in Syrian refugee children. *Mol Psychiatry.* 28(2): 647–656. doi: 10.1038/s41380-022-01859-2.
23. Stockhorst U, Antov MI. (2016). Modulation of Fear Extinction by Stress, Stress Hormones and Estradiol: A Review. *Front. Behav. Neurosci.* 9: 359. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00359.
24. Studerus E, Ittig S, Beck K, Cacho ND, Vila-Badia R, Butjosa A et al. (2021). Relation between self-perceived stress, psychopathological symptoms and the stress hormone prolactin in emerging psychosis. *J Psychiatr Res.* 136: 428–434. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.014.
25. UNICEF. (2019). The United Nations convention on the rights of the child—the children's version. URL: <https://resourcecentre.savethechildren.net/document/united-nations-convention-rights-child-childrens-version>.
26. Velykodna M, Kolisnyk L, Shestopalova O, Shylo O, Deputatov V. (2022). Stress reactions, trauma and post-traumatic growth of schoolers during the Russian war against Ukraine. *Theoretical and applied problems of psychology.* 1(57): 81–97. [Великодна МС, Колісник ЛО, Шестопалова ОП, Шило ОС, Депутатов ВО. (2022). Стрес-реакції, травма та пост-травматичне зростання школярів в умовах війни Росії проти України. Теоретичні і прикладні проблеми психології та соціальної роботи. 1(57): 81–97]. doi: 10.33216/2219-2654-2022-57-1-2-81-97.
27. Yatsyna OF. (2022). Impact of war on mental health: signs of psychological trauma of children and adolescents. *Naukovi perspektivi.* 7(25): 554–567. [Яцина ОФ. (2022). Вплив війни на психічне здоров'я: ознаки травматизації психіки дітей та підлітків. *Наукові перспективи.* 7(25): 554–567]. doi: 10.52058/2708-7530-2022-7(25)-554-567.

Відомості про авторів:

Кашкалда Діна Андріївна — к.біол.н., ст.н.с., пров.н.с. лабораторії гормонально-метаболических та імунологічних досліджень ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52а. <https://orcid.org/0000-0002-3683-3915>.

Рак Лариса Іванівна — д.мед.н., ст.н.с., зав. відділення педіатрії і реабілітації ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52а. <https://orcid.org/0000-0001-9955-2638>.

Камарчук Людмила Вікторівна — к.мед.н., ст.н.с. відділення педіатрії і реабілітації ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52а. <https://orcid.org/0000-0002-2916-5189>.

Сухова Лілія Леонідівна — к.іст.н., н.с. лабораторії гормонально-метаболических та імунологічних досліджень ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-а. <https://orcid.org/0000-0001-7248-5754>.

Волкова Юлія Василівна — к.біол.н., зав. лабораторії гормонально-метаболических та імунологічних досліджень ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52а. <https://orcid.org/0000-0001-9625-941X>.

Стаття надійшла до редакції 27.09.2023 р., прийнята до друку 12.12.2023 р.

UDC 616.5-006.31:615.225.2

**O.V. Bogomolets^{1,2,3}, O.V. Selyuk¹, K.P. Bogomolets³,
S.O. Bogomolets–Sheremetieva^{3,4}**

Treatment of infantile hemangioma with topical β -blockers in pediatric practice: a review of the literature

¹Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv²Academy of Silesia, Katowice, Poland³Dr. Bogomolets' Institute of Dermatology and Cosmetology, Kyiv, Ukraine⁴Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 8(136): 67-78. doi 10.15574/SP.2023.136.67

For citation: Bogomolets OV, Selyuk OV, Bogomolets KP, Bogomolets-Sheremetieva SO. (2023). Treatment of infantile hemangioma with topical β -blockers in pediatric practice: a review of the literature. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(136): 67-78. doi 10.15574/SP.2023.136.67.

The purpose of this review is to acquaint the audience with the benefits of infantile hemangioma (IH) treatment with local β -blockers, which are safe for the child, allow for the complete cure of hemangiomas without surgery, complications, scars, and cosmetic defects, and have practically no systemic side effects. We aimed to analyze the effectiveness and limitations of the use of local β -blockers, to show the possibility and expediency of IH management in pediatric practice, and to demonstrate that the goal of therapy is not the treatment of complications, but the prevention of their occurrence and complete resolution of the hemangioma without surgical intervention.

The use of topical β -blockers, such as timolol gel or solution, provides a non-surgical, non-invasive treatment option for IH, minimizing the systemic exposure and possible side effects associated with oral β -blockers. Local treatment is best started before the age of 2 months — at an early stage, when IHs are small in size, potentially preventing the need for more invasive treatment methods.

Topical use is associated with a lower risk of systemic side effects, such as hypotension or bradycardia, that can occur with oral β -blockers. Topical treatment can be applied at home, which can be more convenient for parents and caregivers, and also increases the opportunity for treatment and follow-up by pediatricians. In case of natural disasters or military operations, treatment can be done remotely using tele dermatology.

The effectiveness of local β -blockers mostly depends on the age at which treatment was started: the earlier it was started, the higher the effectiveness. Treatment of complicated IH with deep soft tissue, mucosal, or airway involvement usually requires a combination of systemic propranolol and topical β -blockers or other interventions such as laser therapy.

The choice of treatment should be selected individually according to the degree of risk of IH, its size, localization, child's age, weight, and other parameters in each clinical case.

β -adrenoblockers are the most modern, effective, non-surgical, and safe method of treating IH, they can be used both for systemic and local application. IH can be successfully treated by pediatricians and dermatologists.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: infantile hemangioma, hemangioma treatment, local β -blockers, timolol.

Лікування інфантильних гемангіом місцевими β -блокаторами в педіатричній практиці: огляд літератури

О.В. Богомолець^{1,2,3}, О.В. Селюк¹, К.П. Богомолець³, С.О. Богомолець–Шереметьєва^{3,4}

¹Українська військово-медична академія, м. Київ²Академія Сілезії, м. Катовіце, Польща³Інститут дерматології і косметології доктора Богомолець, м. Київ, Україна⁴Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Метою даного огляду є ознайомлення аудиторії з перевагами лікування інфантильних гемангіом (ІГ) місцевими β -блокаторами, яке є безпечним для дитини, дозволяє повністю виликати гемангіому без хірургічного втручання, без ускладнень, рубців, і практично не має системних побічних ефектів. Ми ставили за мету — проаналізувати ефективність та обмеження застосування місцевих β -блокаторів, показати можливість і доцільність ведення ІГ в педіатричній практиці та продемонструвати, що метою терапії є не лікування ускладнень, а попередження їх виникнення та повне розсмоктування гемангіоми.

Використання місцевих β -блокаторів, таких як гель або розчин тимололу, забезпечує безопераційний неінвазивний варіант лікування ІГ, мінімізуючи системний вплив і можливі побічні ефекти, пов'язані з пероральними β -блокаторами. Місцеве лікування краще розпочинати у віці до 2-х місяців — на ранній стадії, коли ІГ невеликі за розміром, що потенційно запобігає потребі у більш інвазивних методах лікування.

Місцеве застосування асоціюється з меншим ризиком системних побічних ефектів, таких як артеріальна гіпотензія або брадикардія, які можуть виникати при пероральному застосуванні β -блокаторів. Місцеве лікування можна застосовувати вдома, що може бути зручнішим для батьків і опікунів, а також збільшує можливість лікування і спостереження у педіатрів. У разі стихійних лих або військових дій лікування може бути дистанційним за допомогою теледерматології.

Ефективність місцевих β -адреноблокаторів здебільшого залежить від віку, в якому було розпочато лікування: чим раніше розпочато — тим вища ефективність. Лікування ускладнених ІГ із ураженням глибоких м'яких тканин, слизових оболонок або дихальних шляхів зазвичай потребує комплексного застосування системного пропранололу та місцевих β -блокаторів або інших втручань, таких як лазерна терапія.

Вибір лікування має підбиратися індивідуально відповідно до ступеня ризику ІГ, її розміру, локалізації, віку дитини, ваги та інших параметрів у кожному клінічному випадку.

β -адреноблокатори є найсучаснішим, ефективним, безопераційним і безпечним методом лікування ІГ, їх можна використовувати як для системного, так і для місцевого застосування. Лікування ІГ можуть успішно проводити педіатри та дерматологи.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: інфантильна гемангіома, лікування гемангіом, місцеві β -блокатори, тимолол.

Introduction

The most common benign vascular tumor in childhood is infantile hemangioma (IH), which is found in approximately 4–5% of children in the first year of life [15]. IHs were distinguished from other congenital vascular anomalies by J.B. Mulliken and J. Glowacki (1982) based on the discovery of their unique characteristics: absence at birth, passage through a phase of increased cellular proliferation, followed by a phase of involution, and, ultimately, regression over time [24].

Recent studies have shown an increase in the incidence of IH in the population over the last decades, which correlates with indicators of low birth weight, as well as an increase in the number of premature births and pregnancy complications [2]. The anatomical location of IH can have prognostic consequences and cause impairment of vital functions (for example, respiratory or visual obstruction), scar formation, and/or disfigurement of the affected areas, which not only affects the appearance and psychological state but also poses a potential threat to life [5,34].

While many IHs resolve on their own without causing complications, some can present challenges. The percentage of complications associated with IHs can vary widely depending on factors such as the location, size, and characteristics of the IH.

The frequency and types of complications associated with IHs can vary widely from one case to another [6]. Here are some of the potential complications and their relative frequencies:

– *Ulceration*: Approximately 10–15% of IHs can ulcerate, typically when they are large or located in areas of high friction, such as the diaper area or the neck. Ulceration can lead to pain, infection, and scarring.

– *Functional impairment*: The location of the IH can affect vital functions. For instance, an IH near the eye might cause visual obstruction, while one near the mouth or nose may interfere with feeding or breathing. Functional impairment is less common but can be more serious when it occurs.

– *Cosmetic disfigurement*: IH on the face or other visible areas can cause cosmetic concerns for both the child and the parents, as visible scarring or skin texture changes may remain.

– *Psychosocial impact*: Children with visible IHs may experience psychosocial challenges due to teasing or self-esteem issues. Parents may also experience emotional distress when dealing with their child's condition.

– *Strabismus*: IH near the eye can lead to strabismus (crossed eyes) if not managed appropriately.

– *Airway obstruction*: IHs in the throat, nose, or neck area can cause airway obstruction in severe cases. Prompt medical attention is crucial in such instances.

– *Hemorrhage*: Although rare, IHs can bleed spontaneously or following minor trauma. Bleeding can be concerning, especially in cases of ulceration.

It's important to note that most IHs do not lead to complications and tend to regress over time. However, any infant with an IH should be closely monitored by a healthcare provider to assess its growth and development.

To date, a very clear scheme of indications and contraindications for the treatment of IHs has been developed. While previously the «wait and see» method was considered expedient, today IHs are divided into groups depending on their risk (low, medium, high, the highest, etc.), which gives an understanding of which IHs need to be treated and how.

Today, β -blockers are the primary option for the treatment of IHs, which not only has significant effectiveness but also greatly simplifies the treatment of this pathology, making it possible to be performed not only by a qualified dermatologist but also by a pediatrician and even remotely by the method of telemedicine.

The use of β -blockers for the treatment of IHs was proposed by Dr. Christine Léauté-Labrèze and her colleagues in 2008 [19]. They conducted a study that demonstrated the efficacy of propranolol, a β -blocker, in treating IHs, leading to a significant breakthrough in the management of this condition.

β -blockers work by antagonizing the effects of adrenaline (epinephrine) and norepinephrine, two neurotransmitters that stimulate beta-adrenergic receptors in the body [14,20,30,41]. The mechanism of action of β -blockers can be summarized as follows: binding to beta-adrenergic receptors, inhibition of adrenergic stimulation, reduction of heart rate, lowering blood pressure, and bronchoconstriction. Also, β -blockers can have various effects on other organ systems, such as reducing the release of insulin from the pancreas, which can impact blood sugar levels. They may also affect the nervous system, reducing symptoms of anxiety and tremors.

Overall, the mechanism of action of β -blockers is to counter the effects of the sympathetic nervous system, which is responsible for the «fight or

flight» response. By blocking beta-adrenergic receptors, β -blockers help reduce heart rate, blood pressure, and the workload on the heart, making them valuable medications in the management of conditions like hypertension, arrhythmias, and anxiety and, in the case of IHs, for promoting the regression of these vascular growths. The determination of the method and its indications or contradictions before the start of treatment is one of the most important key points in the management program of patients with IH [16,39].

The purpose of this review was to familiarize the audience with the benefits of treatment with local β -blockers (it has almost no systemic side effects), to analyze the effectiveness and limitations of the use of topical β -blockers, to show the possibility and feasibility of managing IH in pediatric practice, and to demonstrate that its goal is not to treat complications, but to prevent them from occurring and to obtain an ideal medical and cosmetic effect.

We analyzed 18 literature reviews and clinical studies published in PubMed and MEDLINE during the 2012–2023 period, where the use of local β -blockers in IH was studied, including treatment carried out in dermatology and pediatric inpatient and outpatient conditions. This made it possible to conclude the effectiveness of various topical treatment methods, and optimal indications for their appointment, determine the frequency of complications, and compare various topical preparations used for the treatment of IH, including complicated forms (Table).

In general, we reviewed 18 articles (including reviews, meta-analyses, clinical trials, and cases) that involved about 3252 children (ages from birth until 15 months) with more than 3300 IH of different types (from small and superficial to extensive and complicated). We compared treatment with different β -blockers, their outcomes, and complications.

Table

The list of reviewed research about IH cases in children from birth to 15 months

Author, year, type of research	Number of patients, age	Diagnosis	Treatment	Outcomes	Complication
Y.J. Tang et al. (2015), clinical trial	33 children	Superficial IH	Topical propranolol gel for 1 and 3 months of use	The clinical efficacy of topical propranolol gel at 1 and 3 months of use was 45 and 82%, respectively.	None
A. Price et al. (2018), systematic review	597 patients with 632 IH	Small superficial hemangiomas at risk of cosmetic consequences	Three topical forms of propranolol: cream, ointment, and gel	90% of lesions improved from the start of treatment. A good or excellent response (at least 50% reduction in size) was observed in 59% of cases	Minor local reactions were observed in 1.3% of patients
G. Xu et al. (2012), clinical trial	25 children in the age range of 1–10 months (28 lesions)	Superficial IH	1% propranolol cream	90% demonstrated a good (57%) or partial (33%) response to treatment	None
M. Kovačević et al. (2014), clinical trial	5 boys and 3 girls aged 3 to 12 months	Superficial IH on the forehead, back of the neck, forearm, abdomen, or back	1% propranolol cream	Archauer system. The majority of treated hemangiomas (62.5%) reached IV degree. The III-degree result was achieved in 12.5% and II degrees in 25% of patients with IH on the abdomen	None
Y.N. Zhai et al. (2013), clinical trial	51 children	IH	3% propranolol gel	Archauer system. Grade I (poor) reaction accounted for 17.24%, grade II (moderate) – 24.14%, grade III (good) – 44.83%, grade IV (excellent) – 13.79%	ND
J. Mashiah et al. (2017), retrospective study	63 patients with 75 IH	IH	4% propranolol gel	57.3% showed a good response, 25.3% – a partial response, and 17.3% – a poor or no response to treatment	Minor local side effects
L.Q. Gan et al. (2018), follow-up study	224 captives	Superficial IHs	2% drops of carteolol	24 had a good response, 162 had a partial remission, and 38 had no response	None
A. Chakkittakan-diyil et al. (2012), retrospective review	73 patients	Most patients had superficial hemangiomas	Timolol maleate gel 0.1 or 0.5% (62/73)	>95% showed improvement as measured by visual analog scale (VAS)	ND

Continuation of table

Author, year, type of re-search	Number of patients, age	Diagnosis	Treatment	Outcomes	Compli-cation
D.P. Xu et al. (2015), clinical trial	35 children, mean age 4.7 months	Superficial IH	Topical timolol maleate	51.4% had a good response, 31.4% had a partial response, and 17.2% had no response	None
F.Z. Muñoz-Garza et al. (2021), clinical trial	60 patients with IH in the first 2 months of life	Localized, segmental, or indeterminate IHs located on the head and/or neck or other body sites	0.5% timolol maleate solution	No significant differences were found between the timolol and placebo groups in terms of complete or near-complete resolution of IH at 24 weeks	ND
Z.Y. Ng et al. (2016), review of 4 articles	ND (Children up to 12 months of age)	Cutaneous IH on the face	Topical timolol as primary monotherapy	Achievement of clinically significant improvement (SAS) ranged from 47 to 88%	ND
K. Püttgen et al. (2016), retrospective study	731 patients	Localized (80.1%) and superficial (55.3%) IH	Topical timolol	Timolol is a well-tolerated, safe treatment option that demonstrates the best response in thin superficial IH regardless of pretreatment size	Side effects were mild and occurred in 3.4% of patients
S.A. Ovidia et al. (2015), meta-analysis of 17 studies	550 patients	Superficial hemangiomas	Topical β -blockers	The response rate to treatment was 80% for superficial hemangiomas.	ND
H.W. Wu et al. (2018)	362 / 362 patient	IH	Oral propranolol 2.0 mg/kg/day / topical timolol	Satisfactory therapeutic results in 97 / 96.4%, respectively. No significant differences between the two groups	Systemic adverse events with oral propranolol (3.9%) / with topical timolol (0%)
G. Li et al. (2016), clinical trial	31 patients	Mixed IH in the mouth and maxillofacial area	Oral propranolol and topical timolol maleate VS. propranolol	Combined use of oral propranolol and topical timolol maleate has a better clinical response than oral propranolol alone	None
L. Weibel et al. (2016), clinical trial	40 infants (age range 2–35 weeks)	Small proliferative hemangiomas	Topical timolol gel 0.5%	Hemangiomas improved significantly during treatment, with a median VAS increase of 7 points at 5 months. Local timolol therapy is effective in IH, but systemic absorption of timolol occurs	ND
M. Almebayadh (2020), clinical case	2 cases	Ulcerative IH	Cream with brimonidine 0.2% and timolol 0.5%	The ulcers healed within 7–10 days after treatment	None

Note: highlighted used in the trials' methods of treatment and their effectiveness, indications for their appointment, and complications; ND — no data.

Informed consent of the patients (parents of the children or their guardians) was obtained for conducting the research and publishing the results.

Nowadays, the pathogenesis of IH is poorly understood, but several hypotheses have been put forward. Although none of them explain all the characteristics of IH, ongoing research into the pathophysiology has led to the development and implementation of new treatment options [22,33]. Thus, it was suggested that the renin-angiotensin system (RAS) may play a key role in the proliferation of endothelial cells in IH [11]. T. Itinteang et al. (2011) reported that IH endothelial cells in the proliferative phase express angiotensin-converting enzyme (ACE) and angiotensin II receptor (ATII), integral components of the renin-angiotensin system (RAS). The authors suppose that high levels of

renin in blood serum, together with local expression of ACE, lead to a high concentration of ATII and stimulate IH cell proliferation [10]. In addition, recent studies have demonstrated increased RAS activity under conditions of hypoxia or oxidative stress [18] and, in particular, the role of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and its targets, including the molecular marker GLUT-1 and vascular endothelial growth factor (VEGF), in the development of IH [13]. Also, spontaneous involution of IH may be associated with a sharp decrease in serum renin levels with age and/or depletion of endothelial progenitor cells over time [11].

The potential connection with the RAS can explain the mechanism of action of β -blockers, the use of which has become a real revolution in the treatment of IH [19,35]. In the world literature,

the strategy of prescribing the non-selective adreno-blocker propranolol for the treatment of IH is widely covered. Various explanations have been proposed for the mechanism of propranolol's effect on IH-producing cells, including its vasoconstrictor, antiangiogenic, and apoptotic effects [14,20,30,41]. It has been demonstrated that propranolol (at a dose of 2 mg/kg) is an effective drug at all stages of the development of IH, both to stop growth during the proliferation phase and to accelerate the involution phase [8,9].

β -blockers offer several benefits, but they can also be associated with potential side effects and complications. As has been shown in analyzed studies, β -blockers have shown remarkable efficacy in promoting the regression of IHs. They can lead to a significant reduction in the size and color of the IH. By reducing the size of the IH, β -blockers can help prevent complications associated with these growths, such as ulceration, functional impairment, and cosmetic disfigurement. Treating IHs with β -blockers can lead to an improved quality of life for both the child and their family, as it addresses the psychosocial impact and functional concerns. Propranolol and other β -blockers can help minimize scarring that may result from ulceration or healing of the IH.

Simultaneously, complications caused by the use of β -blockers can be determined from the literature and personal observations [12]. It is known that β -blockers can lower blood pressure and heart rate, which may lead to hypotension and bradycardia. They can affect glucose metabolism and potentially lead to hypoglycemia, particularly in young infants. In rare cases, β -blockers may cause respiratory distress and bronchospasm, especially in infants with pre-existing respiratory issues. Prolonged use of β -blockers can alter thyroid function, potentially leading to hypothyroidism. Nausea, vomiting, and diarrhea are possible gastrointestinal side effects.

It is important to note that these complications mainly concern the systemic use of the drug. Close monitoring during treatment is essential to minimize the risk of side effects and complications. Most side effects are temporary and can be managed with appropriate medical care.

Due to the risk of systemic side effects, the recommended topical administration of propranolol and the β 1- and β 2-adrenoceptor blocker timolol, which is safe and effective, has a minimal number of side effects, allowing the agents to be considered a primary treatment, especially in the early stages of the development of IH or with small, thin lesions

[28]. Theoretically, topical β -blockers act only locally and do not enter the systemic circulation. But nowadays, local β -blockers are used to treat IH with both deep and superficial components of lesions, as well as amblyogenic IH [29].

As shown in Table 1, many studies are available on the use of topical propranolol. Y.J. Tang et al. (2015) investigated the effect of propranolol gel on the level of plasma renin, ATII, and VEGF in superficial IH (n=33). The control group consisted of 30 healthy infants of the same age. The clinical efficacy of topical propranolol gel at 1 and 3 months of use was 45% and 82%, respectively. The levels of renin, ATII, and VEGF in the blood plasma before treatment were higher than in the control. Concentrations of VEGF and renin after 1 and 3 months of treatment were significantly reduced compared to the values before treatment (271.51 ± 18.59 vs. 362.16 ± 27.29 and 405.18 ± 42.52 vs. 565.86 ± 49.66 pg/ml; 240.80 ± 19.89 vs. 362.16 ± 27.29 and 325.90 ± 35.78 vs. 565.86 ± 49.66 pg/ml, respectively), but ATII levels in plasma decreased slightly. It was concluded that since increased levels of renin, ATII, and VEGF are recognized as risk factors for the occurrence and development of IH, propranolol gel can inhibit the proliferation of IH by reducing the concentration of VEGF and renin [36].

A systematic review (12 articles, 597 patients with 632 IH), conducted by A. Price et al. (2018), evaluated the use of topical propranolol. Three topical forms of propranolol were used: cream, ointment, and gel. The concentration of propranolol ranged from 0.5 to 5%. The duration of treatment ranged from 2 weeks to 16.5 months. Overall, 90% of lesions improved after the start of treatment. A good or excellent response (at least 50% reduction in size) was observed in 59% of cases. Earlier initiation of treatment (under 3 months of age) was correlated with improved outcomes. No systemic side effects were reported. Minor local reactions were observed in 1.3% of patients. The authors believe that topical propranolol is safer than oral propranolol, although it may be less effective. Topical propranolol is more suitable for patients with small superficial IHs at risk of cosmetic consequences [31].

G. Xu et al. (2012) stated that therapy with 1% propranolol cream is a safe and effective treatment for superficial IH and can be used as an adjunctive treatment. 25 children in the age range of 1–10 months (28 lesions) were treated. Propranolol was applied topically three times

daily for 21 weeks (range: 5–59 weeks). Of the 28 IHs according to the 3-point system, 90% demonstrated a good (57%) or partial (33%) response to treatment. Systemic complications were not observed in any of the patients [40].

The clinical efficacy and safety profile of 1% propranolol cream for the treatment of superficial IH (n=33) were determined by M. Kovačević et al. (2014) Five boys and three girls aged 3 to 12 months with superficial IH on the forehead, and back of the neck, forearm, abdomen, or back were examined. Propranolol was administered twice daily for 10 months, with clinical evaluation every 1–2 months. Efficacy was assessed according to the Archauer system: grade I (poor): <25% reduction in size; grade II (moderate): 26 to 50% reduction; grade III (good): a reduction from 51 to 75%; and grade IV (excellent): >75% reduction. The majority of treated IHs (62.5%) reached the IV degree. The III-degree result was achieved in 12.5% and the II-degree in 25% of patients with IH on the abdomen. The treatment was well tolerated without side effects, i.e., topical application of 1% propranolol cream is a safe, effective, and inexpensive therapeutic option for the treatment of superficial IH [17].

Y.N. Zhai et al. (2013) treated 51 children with IH with 3% propranolol gel 3–4 times a day by evenly applying the gel to the lesion surface. The Archauer system was used to evaluate the therapeutic efficacy of topical propranolol over 1–10 months. Patients with a grade I (poor) reaction accounted for 17.24%, grade II (moderate) – 24.14%, grade III (good) – 44.83%, and grade IV (excellent) – 13.79% [42].

J. Mashiah et al. (2017) conducted a retrospective study of the results of topical treatment of 63 patients with 75 IH with 4% propranolol gel (150 mg/5 cm² per lesion, twice daily for 5–9 months). Of the total number of IHs, 57.3% showed a good response, 25.3% had a partial response, and 17.3% had a poor or no response to treatment; that is, 82.6% of cases recorded a good or partial response to treatment. Age at initiation of treatment, duration of treatment, thickness of the superficial component, and size of lesions have been shown to predict response to therapy. At the same time, minor local side effects were observed in only two patients: irritation, redness, and peeling of the treated area. No systemic side effects were reported [23].

L.Q. Gan et al. (2018) conducted a follow-up study of the results of the stagnation of

carteolol for the treatment of superficial IHs. The study included 349 patients, who were divided into two groups: the treatment group (n=224) with 2% drops of carteolol hydrochloride two days per day for 6 months; and the caution group without treatment. Among infants treated with carteolol, 24 had a good response, 162 had partial remission, and 38 had no response. In the observation group, 7 cases had remission, 32 had partial remission, and 86 had no remission. No adverse reactions were observed, meaning that 2% carteolol hydrochloride drops are an effective and safe topical treatment for IH [7].

One of the first series of studies conducted by A. Chakkittakandiyil et al. (2012) retrospectively reviewed the results of treatment for 73 patients who received timolol maleate gel 0.1 or 0.5% (62/73). Most patients had superficial IHs, and >95% showed improvement as measured by the visual analog scale (VAS). Predictors of a better response were the superficial type of IH, 0.5% timolol concentration, and duration of use of more than 3 months [3].

H. Chan et al. (2013) found that timolol was more effective for lesions with a mean diameter <11.3 mm (100 mm³ in volume) compared to larger lesions. It is recommended to use timolol maleate, 1 drop of gel, twice a day. One drop of timolol maleate (0.5%) contains 0.25 mg of the drug [4]. Some authors recommend using timolol maleate 3–4 times a day [27]. Treatment is more effective in the proliferative phase than in the involution phase, and plaques respond better to therapy than nodules [4].

D.P. Xu et al. (2015) evaluated the clinical effects and safety of topical timolol maleate every 12 hours for 22 weeks for the treatment of superficial IH (n=35, mean age 4.7 months). Changes in the size, texture, and color of the mass were recorded monthly. All patients completed the treatment. Of the 35 IHs, 51.4% had a good response, 31.4% had a partial response, and 17.2% had no response. The total response rate was 82.8%. No systemic or local side effects caused by timolol maleate were observed. The authors believe that topical timolol maleate may be an effective and safe alternative to systemic propranolol for the treatment of superficial IH [40].

F.Z. Muñoz-Garza et al. (2021) investigated the efficacy of 0.5% timolol maleate solution twice daily for 24 weeks for the treatment of IH in the first 2 months of life (n=60). IHs were localized, segmental, or indeterminate in 87, 10, and 3%

of patients, respectively, and were located on the head and/or neck (33%) or other body sites (67%). No significant differences were found between the timolol and placebo groups in terms of complete or near-complete resolution of IH at 24 weeks (42% vs. 36%). There were no differences in the reduction of IH size (volume and thickness). Color improvement was observed in week 4 in the timolol group. The results demonstrated that topical treatment of IH with timolol in the proliferative phase can prevent further growth and the need for treatment with oral propranolol [25].

In a review of four articles by Z.Y. Ng et al. (2016), they evaluated the results of topical timolol as primary monotherapy for cutaneous IH on the faces of children up to 12 months of age and determined differences in outcomes between early (before 6 months) and late (after 6 months) initiation of treatment. Achievement of clinically significant improvement, defined by a standardized assessment score of 3 or higher, ranged from 47% to 88%. IH regression was greater in patients who received timolol before 6 months of age than in patients who started treatment later [26].

Since the topical use of timolol in a large cohort of the pediatric population with IH is insufficiently covered, K. Püttgen et al. (2016) retrospectively evaluated timolol efficacy and safety, response-related characteristics, and adverse effects among 731 patients. The majority of IHs were localized (80.1%) and superficial (55.3%). Distortion risk was the most common indication for therapy (74.3%). Duration of therapy, initial thickness, and subtype were significant predictors of treatment response. The best response was observed with superficial IH <1 mm thick. 7.3% of patients needed further therapy with systemic β -blockers. Side effects were mild and occurred in 3.4% of patients. No cardiovascular side effects were documented. The authors concluded that timolol is a well-tolerated, safe treatment option that demonstrates the best response in thin superficial IH, regardless of pretreatment size. Timolol can be recommended as an alternative to systemic β -blockers, and watchful waiting for the involution of IH [32].

S.A. Ovidia et al. (2015) published a meta-analysis of 17 studies involving 550 patients evaluating topical β -blockers. The response rate to treatment was 80% for superficial IHs. A significant difference between local propranolol and timolol was not registered [28].

According to H.W. Wu et al. (2018), both oral propranolol (n=362) at 2.0 mg/kg/day and topical

timolol (n=362) by applying three times a day a thin layer of hydrogel over the entire lesion surface for 6–7 months achieved satisfactory therapeutic results of 97% and 96.4%, respectively. No significant differences were found in the improvement of VAS scores between the two groups. The incidence of systemic adverse events in patients treated with oral propranolol (3.9%) was significantly higher than in patients treated with topical timolol (0%). Clinical response was not associated with sex, duration of treatment, location, size of lesion, or gestational age at birth, but was closely associated with age at the start of treatment, i.e., a younger age at the start of treatment predicted a higher rate of regression [38].

The combined treatment of mixed IH with the combined use of oral propranolol and topical timolol maleate is not well documented in the literature. In their study, G. Li et al. (2016) included 31 patients with mixed IH in the mouth and maxillofacial area who were divided into experimental (group A, n=14) and control (group B, n=17) groups. Group A patients received oral propranolol in combination with topical timolol maleate, and group B patients received propranolol alone. The maximum duration of treatment was planned for 8 months. There was a significant fading of color in group A (mean VAS score: 8.36 ± 1.39) than in group B (7.18 ± 1.71) at the end of treatment, while the reduction in size in group A (8.00 ± 1.75) was not significantly different from group B (7.59 ± 1.80). The duration of treatment in group A was shorter than the duration of treatment in group B (5.64 ± 1.45 and 6.71 ± 1.10 months, respectively). Therefore, the combined use of oral propranolol and topical timolol maleate contributes to a better clinical response in the treatment of mixed IH than oral propranolol alone. No serious side effects were observed in both groups [21].

It has not been definitively established whether topical β -blockers act only locally or whether their action is partially due to systemic absorption. L. Weibel et al. (2016) treated 40 infants (age range 2–35 weeks) with small proliferative IHs with topical timolol gel 0.5% twice daily and assessed urinary timolol excretion and serum levels. 23 patients (58%) had superficial IHs, and 17 (42%) had mixed IHs. The average size of IH was 3 cm² (from 0.1 to 15 cm²). IHs improved significantly during treatment, with a median VAS increase of 7 points at 5 months. Urinalysis was positive in 20 of 24 patients (83%). Three infants were also positive for serum timolol

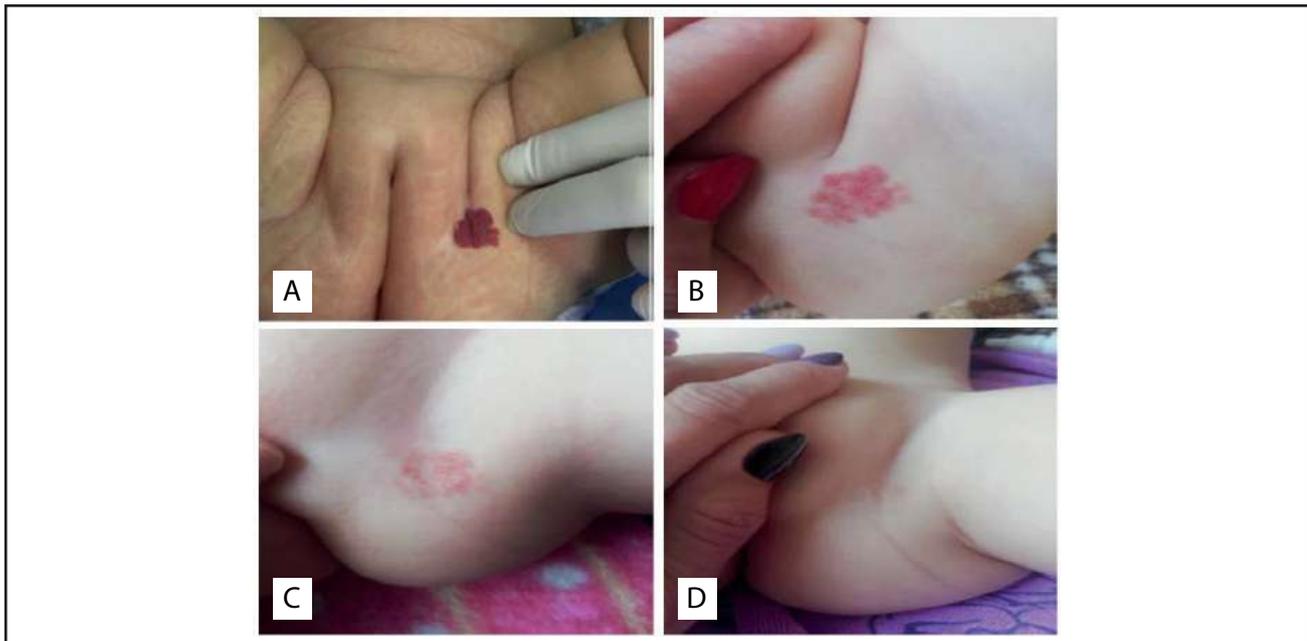


Fig. 1. Results of local treatment of IH with β -blocker timolol maleate gel 1%: A — 4-month-old child, B — 8-month-old child, C — 10-month-old child, and D — 14-month-old child

(median 0.16 ng/mL [range 0.1–0.18 ng/mL]). No significant side effects were recorded. According to the authors' conclusions, local timolol therapy is effective in IH, but systemic absorption of timolol occurs. Because serum levels were low, this confirms that the use of timolol for small IHs is safe, but caution is advised when treating ulcerative or large IHs, in very young children, or with concomitant systemic propranolol [37].

Ulcers are the most frequent complication of IH. M. Almebayadh (2020) reports two cases of ulcerative IH treated twice daily with a new form of cream with brimonidine 0.2% and timolol 0.5% (a combination of a selective β -2-adrenergic blocker and a non-selective β -blocker). In both cases, the ulcers healed within 7–10 days after treatment. No local or systemic side effects were recorded. The author believes that brimonidine 0.2%-timolol 0.5% cream is a promising alternative for the local treatment of ulcerative IHs [1].

In our practice, we have been using a group of β -blockers in various dosage forms for the treatment of IHs for more than 10 years and had the opportunity to compare the effect of an ointment with a concentration of the active substance with anaprilin from 1% to 5% and the effect of a timolol gel with a concentration of 0.25% to 1%. This allows us to clearly define the advantages and disadvantages of each treatment method. In particular, the ointment with anaprilin caused a bigger number of complications: it is non-sterile

(it cannot be used for IHs with ulcers), and it is dangerous to use near the eyes, nose, and mouth. There were significantly fewer cases of adverse reactions to the gel with timolol. It was noticed that using the gel twice a day is usually not enough; it depends on the age of the child, the location of the lesion, and the need to wash the child. In general, the dosage and frequency of application of the gel depended on the age of the patient and the proliferating activity of IH and varied from three times a day to every three hours (depending on the location of the lesion in the diaper area). At the same time, there was a much higher efficiency of using 1% gel, compared with 0.5% — a faster stoppage of IH growth was observed.

In particular, we use a topical β -blocker in the form of a gel containing timolol maleate at concentrations of 0.25%, 0.5%, and 1%. This product is sterile, can be used for ulceration and the location of IHs near the eyes and on the mucous membranes is accurate in dosage and is safe for the child. Numerous clinical cases have proven its effectiveness. Below are some of them.

Clinical case 1

Patient: 1 year, 2 months (age 4 months at the beginning of treatment), female.

Localization: Skin of the genital area

Clinical diagnosis: IH in the proliferation phase.

The duration of treatment with a local β -blocker (timolol maleate gel 1%) was 10 months (Fig. 1 A, B, C, D).

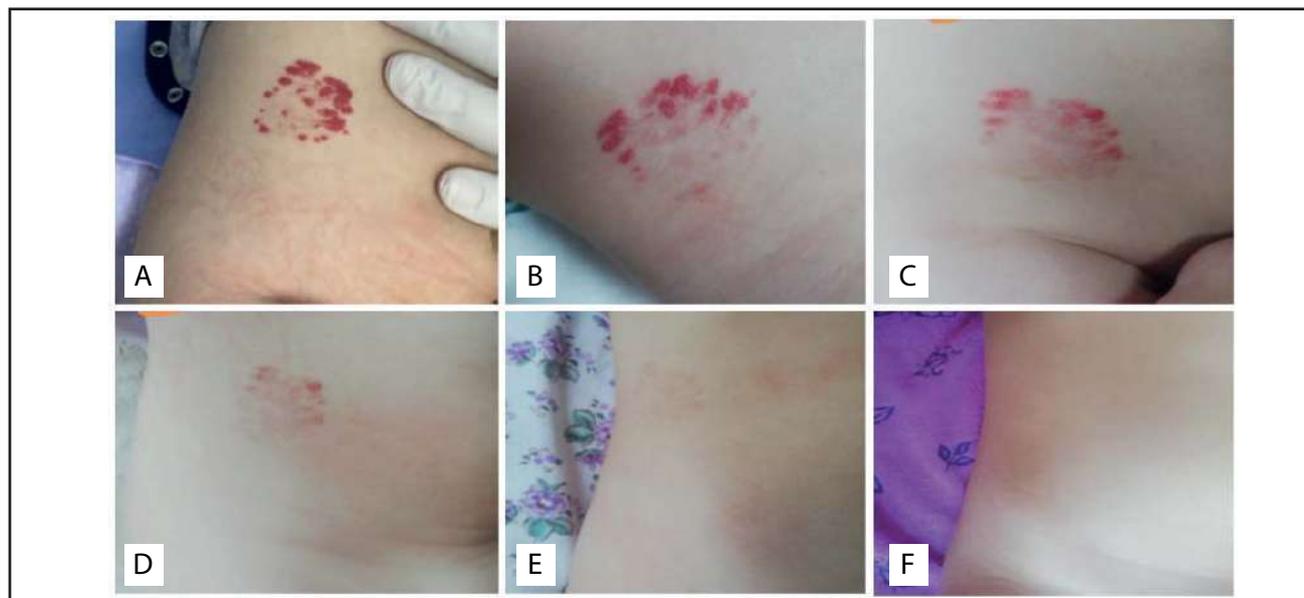


Fig. 2. Results of local treatment of IH with β -blocker timolol maleate gel 1%: A — 4-month-old child; B — 6-month-old child; C — 8-month-old child; D — 10-month-old child; E — 12-month-old child; F — 15-month-old child

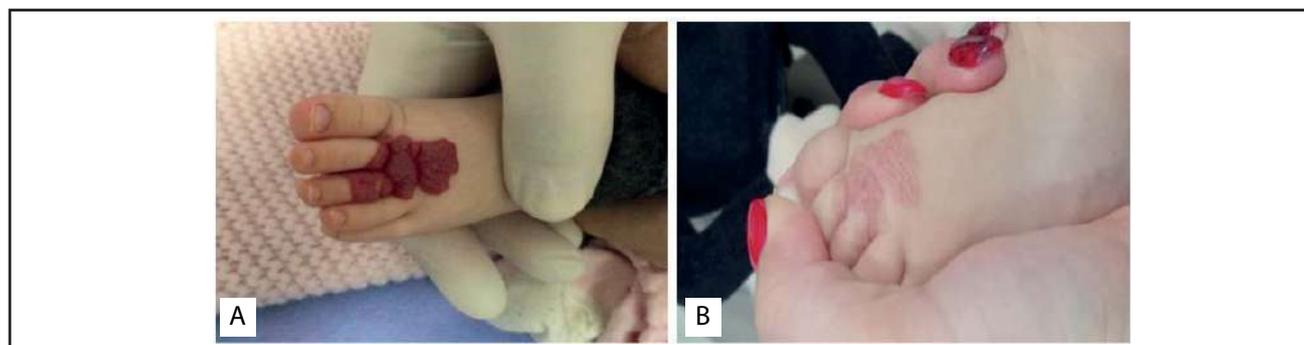


Fig. 3. Results of local treatment of IH with β -blocker timolol maleate gel 1%: A — 2-month-old child; B — an 11-month-old child

Clinical case 2

Patient: 1 year, 3 months (age 4 months at the start of treatment), female.

Localization: Skin of the lateral surface of the trunk.

Clinical diagnosis: IH in the proliferation phase.

The duration of treatment with local β -blocker timolol maleate gel 1% was 10 months (Fig. 2 A, B, C, D, E, F).

Clinical case 3

Patient: 11 months (at the time of treatment, age 2 months), female.

Localization: Skin of the foot.

Clinical diagnosis: IH in the phase of active proliferation with a tendency to exophytic growth.

The duration of treatment is 9 months (Fig. 3 A, B).

Clinical case 4

Patient: 1 year (age 1.5 months at the start of treatment), male.

Localization: Skin of the penis.

Diagnosis: IH in the phase of active proliferation.

Treatment: local β -blockers, timolol maleate gel 0.25–0.5% for 6 months of treatment (Fig. 4 A, B). All treatment was carried out remotely.

Clinical case 5

Patient: 1,2 years (age 2 months at the start of treatment), male.

Localization: Skin of upper lip and nose.

Diagnosis: IH of critical localization in the phase of proliferation.

At the age of 2 months, treatment with timolol maleate gel 0.5–1%: was started after an in-person visit to the clinic.

Recommended: additional examination with the consultation of a cardiologist, ultrasound of the heart, and blood analysis to rule out contraindications of taking anaprilin. Anaprilin at a dose of 2–4 mg/kg for 12–15 months. During the additional examination time, apply local timolol maleate gel 0.5% for two weeks.

The result after two weeks of the timolol maleate gel 0.5% usage was so significant that there was no need to begin systemic anaprilin treatment.

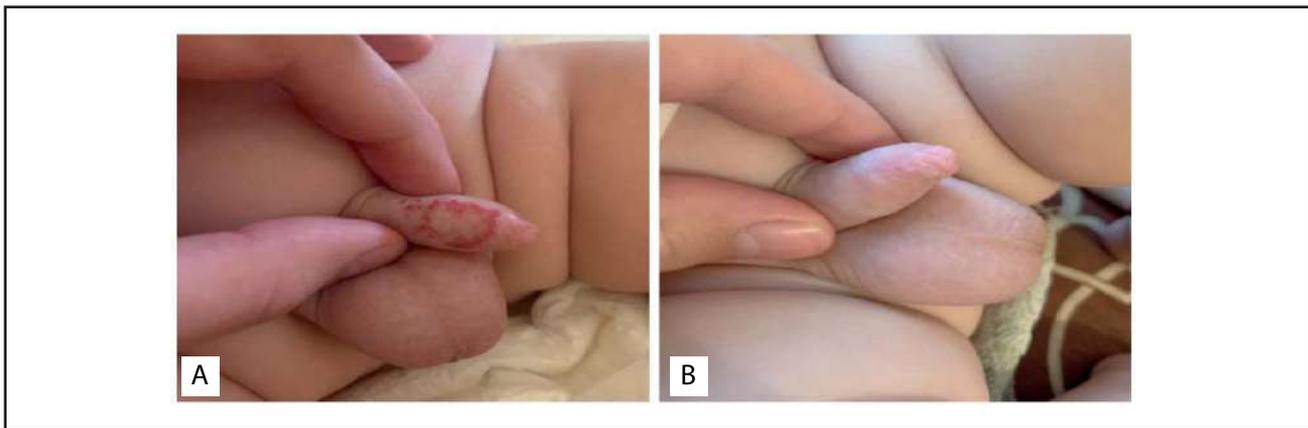


Fig. 4. Results of local treatment of IH with β -blocker timolol maleate gel 0.25–0.5%: A — 1,5-month-old child; B — 6-month-old child

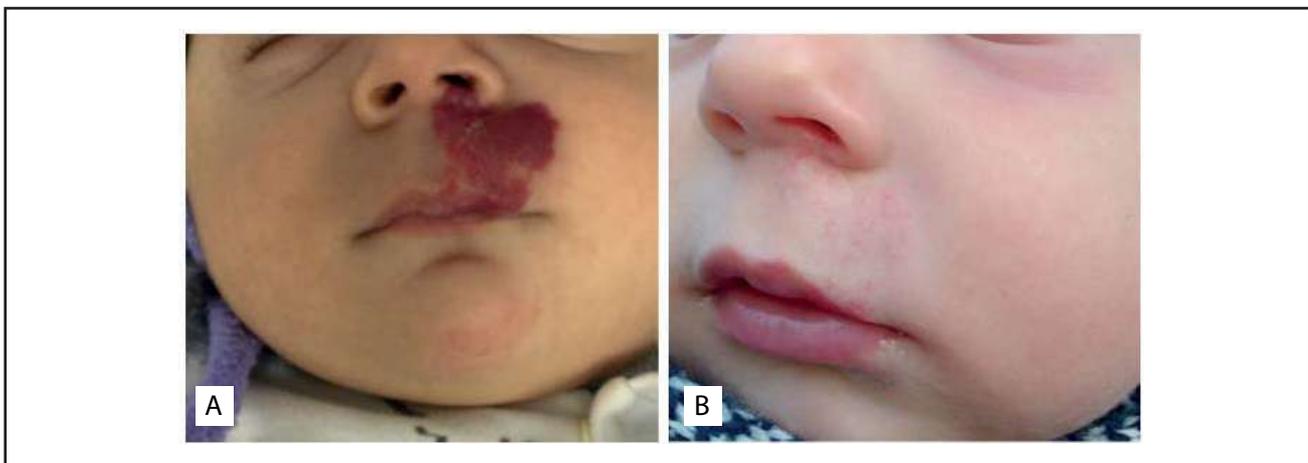


Fig. 5. Results of local treatment of IH with β -blocker timolol maleate gel 0.5–1%: A — 2-month-old child; B — 14-month-old child

Complete resolution of the IH was achieved within 12 months. Treatment with timolol maleate gel 0.5–1% — 12 months remotely, then patients came to the clinic for an ultrasound control to finish the treatment (Fig. 5 A, B).

Conclusions

Due to the accumulation of clinical studies and the analysis of their results, it is confirmed that β -blockers are the most modern, effective, and safe method of IH treatment, and can be used both for systemic and local use. Timely treatment initiation of local or systemic therapy allows to stop the proliferation of the tumor and prevent the development of complications and cosmetic defects, instead of treating them. Topical therapy with β -blockers is an effective and safe method of treatment for patients with different IH. In addition, such IHs may successfully be treated by doctors not of a dermatological profile, but by pediatricians or combined. Significant visual reduction in size has been reported in up to 80% of IHs. Treatment of complicated IHs involving deep soft tissues, mucous membranes, or airways usually

requires comprehensive treatment (systemic propranolol, surgery, etc.), and the additional role of local β -blocker therapy and clear indications for its implementation are topics of future research.

It can be resumed that the use of topical β -blockers, such as timolol gel or solution, in the treatment of IHs offers several potential benefits:

1. Provide a non-invasive treatment option for IHs. This can be especially beneficial for parents and caregivers who prefer non-systemic treatments.

2. Topical application allows for a localized effect on the IH, minimizing systemic exposure and potential side effects associated with oral β -blockers.

3. Topical treatment can be initiated at an early stage when the IH is small, potentially preventing the need for more invasive treatments later on.

4. By promoting regression of the IH, topical β -blockers can help improve the cosmetic outcome, especially when used for superficial or facial IHs.

5. Topical application is associated with a lower risk of systemic side effects, such as hypotension or bradycardia, which can occur with oral β -blockers.

6. Topical treatments can be applied at home, which can be more convenient for parents and caregivers, and increase the possibility of being treated by pediatricians and dermatologists. In the case of natural disasters or military operations, the treatment can be remote via teledermatology.

7. The effectiveness of topical β -blockers depends mostly on the age at which treatment was started: the earlier the beginning – the higher the effectiveness.

8. Deeper or larger IHs may require systemic treatment with oral β -blockers or other interventions like laser therapy or surgical excision.

9. The choice of treatment should be individually selected according to the degree of risk of IH, its size, location, patient age and weight, and other parameters in each clinical case.

No conflict of interests was declared by the authors.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Almebayadh M. (2020). Successful treatment of ulcerated infantile IH with brimonidine-timolol cream: 2 cases report and review of the literature. *J. Dermatolog. Treat.* 31; 4: 433–434.
- Anderson KR, Schoch JJ, Lohse CM et al. (2016). Increasing incidence of infantile IHs (IH) over the past 35 years: Correlation with decreasing gestational age at birth and birth weight. *J. Am. Acad. Dermatol.* 74; 1: 120–126.
- Chakkittakandiyil A, Phillips R, Frieden IJ et al. (2012). Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile IHs: a retrospective, multicenter, cohort study. *Pediatr. Dermatol.* 29; 1: 28–31.
- Chan H, McKay C, Adams S, Wargon O. (2013). RCT of timolol maleate gel for superficial infantile IHs in 5- to 24-week-olds. *Pediatrics.* 31; 6: e1739–e1747.
- Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA et al. (2008). Growth characteristics of infantile IHs: implications for management. *Pediatrics.* 122; 2: 360–367.
- Cheng CE, Friedlander SF. (2016). Infantile IHs, complications, and treatments. *Semin Cutan Med Surg.* 35(3): 108–116. doi: 10.12788/j.sder.2016.050. PMID: 27607318.
- Gan LQ, Wang H, Ni SL, Tan CH. (2018) A prospective study of topical carteolol therapy in Chinese infants with superficial infantile IH. *Pediatr. Dermatol.* 35; 1: 121–125.
- Hagen R, Ghareeb E, Jalali O, Zinn Z. (2018). Infantile IHs: what have we learned from propranolol? *Curr. Opin. Pediatr.* 30; 4: 499–504.
- Hogeling M, Adams S, Wargon O. (2011). A randomized controlled trial of propranolol for infantile IHs. *Pediatrics.* 128; 2: e259–e266.
- Itinteang T, Brasch HD, Tan ST, Day DJ. (2011). Expression of components of the renin-angiotensin system in proliferating infantile haemangioma may account for propranolol-induced accelerated involution. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 64; 6: 759–765.
- Itinteang T, Withers AH, Davis PF, Tan ST. (2014). Biology of infantile IH. *Front Surg.* 1; 38.
- Ji Y, Chen S, Wang Q et al. (2018). Intolerable side effects during propranolol therapy for infantile IH: frequency, risk factors, and management. *Sci Rep.* 8(1): 4264. doi: 10.1038/s41598-018-22787-8. PMID: 29523832; PMCID: PMC5844887.
- Jong SDe, Itinteang T, Withers AH et al. (2016). Does hypoxia play a role in infantile IH? *Arch. Dermatol. Res.* 308; 4: 219–227.
- Katona G, Csákányi Z, Gács E et al. (2012). Propranolol for infantile haemangioma: striking effect in the first weeks. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 76; 12: 1746–1750.
- Kilcline C, Frieden IJ. (2008). Infantile IHs: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatric Dermatology.* 25; 2: 168–173.
- Kim JH, Lam JM. (2021). Pediatrics: how to manage infantile haemangioma. *Drugs Context.* 6; 10: 2020–12–6.
- Kovačević M, Lukinović Škudar V, Maričić G et al. (2014). Topical propranolol cream in the treatment of superficial infantile IHs: a literature review and 4 years of clinical experience. *Acta Dermatovenero. I Alp. Pannonica Adriat.* 23; 4: 75–78.
- Kurlak LO, Mistry HD, Cindrova–Davies T et al. (2016). The human placental renin-angiotensin system in normotensive and pre-eclamptic pregnancies at high altitude and after acute hypoxia-reoxygenation insult. *J. Physiol.* 594; 5: 1327–1340.
- Léauté–Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T et al. (2008). Propranolol for severe IHs of infancy. *N. Engl. J. Med.* 358; 24: 2649–2651.
- Léauté–Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw–Hautier J et al. (2015). A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile IH. *N. Engl. J. Med.* 372; 8: 735–246.
- Li G, Xu DP, Tong S et al. (2016). Oral propranolol with topical timolol maleate therapy for mixed infantile IHs in oral and maxillofacial regions. *J. Craniofac. Surg.* 27; 1: 56–60.
- Lo K, Mihm M, Fay A. (2009). Current theories on the pathogenesis of infantile IH. *Semin. Ophthalmol.* 24; 3: 172–177.
- Mashiah J, Kutz A, Rabia SH et al. (2017). Assessment of the effectiveness of topical propranolol 4% gel for infantile IHs. *Int. J. Dermatol.* 56; 2: 148–153.
- Mulliken JB, Glowacki J. (1982). IHs and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast. Reconstr. Surg.* 69; 3: 412–422.
- Muñoz–Garza FZ, Ríos M, Roé–Crespo E et al. (2021). Efficacy and safety of topical timolol for the treatment of infantile IH in the early proliferative stage: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 157; 5: 583–587.
- Ng ZY, Kang GC, Chang CS, Por YC. (2016) Efficacy of topical timolol as primary monotherapy in cutaneous facial infantile IHs. *J. Craniofac. Surg.* 27; 6: e516–e520.
- Oranje AP, Janmohamed SR, Madern GC, De Laat PC. (2011). Treatment of small superficial haemangioma with timolol 0.5% ophthalmic solution: a series of 20 cases. *Dermatology.* 223; 4: 330–334.
- Ovadia SA, Landy DC, Cohen ER et al. (2015). Local administration of β -blockers for infantile IHs: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Plast. Surg.* 74; 2: 256–262.
- Painter SL, Hildebrand GD. (2016). Review of topical beta blockers as a treatment for infantile IHs. *Surv. Ophthalmol.* 61; 1: 51–58.

30. Prasad A, Sinha AK, Kumar B et al. (2019). Individualized dosing of oral propranolol for treatment of infantile IH: a prospective study. *Pan. Afr. Med. J.* 32; 155.
31. Price A, Rai S, Mcleod RWJ et al. (2018). Topical propranolol for infantile haemangiomas: a systematic review. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 32; 12: 2083–2089.
32. Püttgen K, Lucky A, Adams D. (2016). Topical timolol maleate treatment of infantile IHs. *Pediatrics.* 138 (3): e20160355.
33. Ritter MR, Butschek RA, Friedlander M, Friedlander SF. (2007). Pathogenesis of infantile haemangioma: new molecular and cellular insights. *Expert Rev. Mol. Med.* 9; 32: 1–19.
34. Smith CJF, Friedlander SF, Guma M, et al. (2017). Infantile IHs: An updated review on risk factors, pathogenesis, and treatment. *Birth Defects Res.* 109; 11: 809–815.
35. Tan ST, Itinteang T, Day DJ et al. (2012). Treatment of infantile haemangioma with captopril. *Br. J. Dermatol.* 167; 3: 619–624.
36. Tang YJ, Zhang ZZ, Chen SQ et al. (2015). Effect of topical propranolol gel on plasma renin, angiotensin II, and vascular endothelial growth factor in superficial infantile IHs. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 35; 5: 759–762.
37. Weibel L, Barysch MJ, Scheer HA et al. (2016). Topical timolol for infantile IHs: evidence for efficacy and degree of systemic absorption. *Pediatr. Dermatol.* 33; 2: 184–190.
38. Wu HW, Wang X, Zhang L et al. (2018). Topical timolol vs. oral propranolol for the treatment of superficial infantile IHs. *Front Oncol.* 8: 605.
39. Xu DP, Cao RY, Tong S et al. (2015). Topical timolol maleate for superficial infantile IHs: an observational study. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 73; 6: 1089–1094.
40. Xu G, Lv R, Zhao Z, Huo R. (2012). Topical propranolol for treatment of superficial infantile IHs. *J. Am. Acad. Dermatol.* 67; 6: 1210–1213.
41. Yılmaz L, Dangoisse C, Semaille P. (2013). Infantile IH and propranolol: a therapeutic "revolution". *Literature review. Rev. Med. Brux.* 34; 6: 479–784.
42. Zhai YN, Song HT, Chen SQ, et al. (2013) Effect of propranolol gel on infantile IHs. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* 29; 1: 25–28.

Відомості про авторів:

Богомолець Ольга Вадимівна — д.мед.н., проф. Української військово-медичної академії; науковий консультант Академії Сілезії (Катовіце, Польща); головний лікар Інституту дерматології і косметології доктора Богомолець. Адреса: м. Київ, вул. Князів Острозьких, 45/1, корпус 33; тел.: +38 (044) 280-01-43. <https://orcid.org/0000-0001-7869-8443>.

Селюк Ольга Вікторівна — д.філос., підполковник медичної служби, ст. викладач каф. військової загальної практики - сімейної медицини Української військово-медичної академії. Адреса: м. Київ, вул. Князів Острозьких, 45/1, корпус 33; тел.: +38 (044) 280-01-43. <https://orcid.org/0000-0001-9597-1165>.

Богомолець Катерина Петрівна — д.філос., лікар-дерматовенеролог Інституту дерматології і косметології доктора Богомолець. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 26/46; тел.: +38 (044) 235-00-08.

Богомолець-Шереметьєва Софія Олексіївна — студентка медичного факультету НМУ імені О.О. Богомольця; адміністратор Інституту дерматології і косметології доктора Богомолець. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 26/46; тел.: +38 (044) 235-00-08. Стаття надійшла до редакції 28.09.2023 р., прийнята до друку 12.12.2023 р.

УДК 616.366-003.7

В.І. Боброва¹, Ю.І. Проценко¹, К.С. Павлюченко²**Жовчнокам'яна хвороба в дітей**¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Ужгородський національний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 8(136): 79-85. doi 10.15574/SP.2023.136.79

For citation: Bobrova VI, Proshchenko JI, Pavliuchenko KS. (2023). Gallstone disease in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(136): 79-85. doi 10.15574/SP.2023.136.79.

Поширеність жовчнокам'яної хвороби серед дітей становить 0,13–1,9%. Холелітіаз у дітей є мультифакторіальним захворюванням. Проаналізовані дані наукової літератури свідчать про багатогранність патогенетичних механізмів утворення каменів.

Мета огляду — узагальнити дані літературних джерел щодо факторів ризику, клінічних проявів, діагностики та лікування жовчнокам'яної хвороби в дітей.

З огляду на дані літератури, основними факторами виникнення захворювання є: генетичні, метаболічні, низькокалорійне харчування, нутритивні порушення, захворювання печінки та тонкої кишки. Провідними патогенетичними механізмами утворення каменів є печінкова дисхолія, порушення enteroгепатичної циркуляції жовчних кислот, підвищений гемоліз еритроцитів при недостатності ферментної системи еритроцитів, зменшення активності ферментів печінки та моторики жовчного міхура внаслідок зниження його чутливості до дії холецистокініну. У більшості дітей спостерігається безсимптомний перебіг жовчнокам'яної хвороби: клінічна симптоматика відсутня, а конкременти в жовчному міхурі (протоках) є випадковою діагностичною знахідкою під час проведення ультразвукового дослідження. На першому етапі діагностики жовчнокам'яної хвороби всім пацієнтам показано ультразвукове обстеження органів черевної порожнини. У разі відсутності конкрементів під час ультразвукового обстеження і при типовій клінічній картині холелітіазу рекомендовано провести ендоскопічну ендосонографію або магнітно-резонансну холангіопанкреатографію. Для зменшення біліарного болю необхідно застосовувати нестероїдні протизапальні препарати, анальгетики. Єдиним методом лікування симптомної форми жовчнокам'яної хвороби є холецистектомія. Безсимптомна форма підлягає спостереженню без лікування. Для лікування та профілактики жовчнокам'яної хвороби не рекомендовано приймати препарати жовчних кислот через низьку ефективність та частоту рецидивів утворення конкрементів після їхнього повного розчинення.

Висновки. Захворюваність на жовчнокам'яну хворобу серед дітей та підлітків зростає і у більш ніж у половини пацієнтів має безсимптомний перебіг. Під час лікування хворих на холелітіаз використовують холецистектомію або тактику спостереження залежно від клінічної форми захворювання. Профілактика жовчнокам'яної хвороби спрямована на підтримку здорового стилю життя, зниження ваги тіла серед дітей з ожирінням, фізичну активність, харчування з високим вмістом клітковини та кальцію.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, жовчнокам'яна хвороба, холелітіаз, холецистектомія, жовчні кислоти, білірубін, холестерин.

Gallstone disease in children**V.I. Bobrova¹, J.I. Proshchenko¹, K.S. Pavliuchenko²**¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²Uzhhorod National University, Ukraine

The prevalence of gallstone disease among children is 0.13–1.9%. Cholelithiasis in children is a multifactorial disorder. Scientific data analysis indicates a diversity of pathogenetic mechanism of gallstone formation.

The purpose of the review is to summarize the scientific data about risk factors, clinical features, diagnosis and treatment of gallstone disease in children.

Based on the literature data, the main factors for the disease are genetic, metabolic, low-calorie diet, nutritional disorders, liver and small intestine diseases. The main pathogenetic mechanisms of gallstone formation are liver dyscholia, disorders of enterohepatic circulation of bile acids, increased erythrocyte hemolysis and erythrocyte enzyme system insufficiency, a decrease in hepatic enzyme activity, impairment of gallbladder motility due to decreased sensitivity to cholecystokinin. Most children undergo asymptomatic gallstone disease: clinical features are absent, concretions in the gallbladder or bile ducts appear as accidental findings during ultrasound examination. The first stage of diagnosing cholelithiasis is an abdominal ultrasound examination. In case of absence of concretions during ultrasound examination and presence of typical clinical picture of cholelithiasis, endoscopic ultrasound and magnetic resonance cholangiopancreatography are prescribed. To reduce biliary pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs and analgesics are required. The only way to treat symptomatic form of gallstone disease is cholecystectomy. The asymptomatic form is subject to observation without treatment.

For the treatment and prevention of cholelithiasis, it is not recommended to take bile acid preparations due to the low effectiveness and frequency of relapses in the formation of stones after their complete dissolution.

Conclusions. The incidence of gallstone disease among children and adolescents increases and more than half of patients has asymptomatic form. During the treatment of patients with cholelithiasis, cholecystectomy or observation tactics are used, depending on the clinical form of the disease. Prevention of gallstone disease relies on healthy lifestyle, weight loss for the obese children, physical activity, diet high in fiber and calcium.

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Keywords: children, gallstone disease, cholelithiasis, cholecystectomy, bile acids, bilirubin, cholesterol.

Вступ

Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) — дис-трофічно-дисметаболічне захворювання гепатобіліарної системи, обумовлене порушенням обміну холестерину та/або білірубину, що характеризується утворенням конкрементів у жовчних шляхах.

При утворенні каменів у жовчному міхурі (ЖМ) говорять про «холецистолітіаз», у загальній жовчній протоці — про «холедохолітіаз», у внутрішньопечінкових протоках — про «внутрішньопечінковий холелітіаз» [2,25].

Актуальність. Захворюваність на ЖКХ у дітей та підлітків зростає [11,18,29]. Приблизно у 80% пацієнтів ЖКХ має безсимптомний пе-

ребіг [25,29]. Ускладнення виникають із частотою 1–3% на рік після першого епізоду колік, 0,1–0,3% при безсимптомному перебігу ЖКХ [21,30]. Діагностичні підходи та лікування неоднорідні у клінічній практиці. Масштабні популяційні дослідження відсутні або застарілі. Широкий спектр застосування літолітиків у педіатрії немає достатнього успіху.

Епідеміологія. Поширеність ЖКХ серед дітей становить 0,13–1,9% [11,29]

Етіологія та патогенез. Холелітіаз як у дорослих, так і у дітей є мультифакторіальним захворюванням [27,30].

На сьогодні генетична детермінованість ЖКХ є доведеною. Внаслідок генетичного або набутого дефекту порушується співвідношення основних компонентів жовчі (холестерин, білірубін, жовчні кислоти (ЖК)) і гепатоцити печінки продукують літогенну жовч [9,23,34]. Згідно із даними літератури, гепатобіліарний переносник холестерину ABCG8 (p.D19H) є найбільш поширеним генетичним фактором ризику утворення каменів у ЖМ [14,23]. Мутації в гені ABCB11, CFTR (муковісцидозний трансмембранний регулятор провідності) CYP7A1 є факторами ризику утворення каменів у ЖМ через зміну складу та секреції жовчі. Функціональні дослідження показали, що дані мутації пов'язані зі зниженням абсорбції холестерину в кишківнику, підвищенням рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності у плазмі, зниженням зворотного захоплення холестерину з жовчі і, таким чином, сприяють перенасиченню холестерином жовчі [19,34]. При дефекті гена MDR3 у пацієнтів простежується зниження вмісту лецитину в жовчі. Гетерозиготна мутація в гені ABCB4 пов'язана з прогресуючим сімейним внутрішньопечінковим холестазом типу 3), є причиною ЖКХ у ранньому дитинстві і розвитку декомпенсованого хронічного захворювання печінки [24,26,32,34].

Відповідно до даних літератури [9,23,34], найпоширеніша мутація — UGT1A1*28 з аутосомно-рецесивним типом успадкування (синдром Жильбера), який кодує фермент УДФ-глюкуронілтрансферазу є фактором ризику утворення білірубінових каменів у ЖМ через порушення кон'югації непрямого білірубину з глюкуроною кислотою. Спадкові гемолітичні анемії — це група захворювань, в основі яких лежить внутрішньоклітинний гемоліз еритроцитів і як результат збільшення непрямого білірубину в жовчі [15]. Утворення білірубіно-

вих каменів відбувається через підвищений гемоліз еритроцитів при недостатності ферментної системи еритроцитів та зниженій активності ферментів печінки. Поширеність пігментних конкрементів у ЖМ при гемолітичній анемії у дітей віком до 10 років становить близько 10%, у віці 10–18 років — збільшується до 40% [16,31].

Пігментні камені також спостерігаються при цирозі печінки, повному парентеральному харчуванні, при захворюваннях клубової кишки. Повне парентеральне харчування погіршує ентерогепатичну циркуляцію ЖК та холецистокінін-індукованого скорочення ЖМ, що призводить до утворення конкрементів [31].

Частота білірубінових каменів під час лікування пацієнтів цефтріаксоном варіюється від 15% до 45% [2,3]. Сприятливими факторами ризику цефтріаксон-індукованого біліарного літіазу є високі дози (>2 г або >200 мг/кг/день), тривале лікування, гіперкальціємія, ниркова недостатність.

З-поміж різних причинно-значущих факторів, що сприяють розвитку ЖКХ у дитячому віці, важливе значення приділяється нутритивним порушенням [2,25]. Ризик формування конкрементів у біліарному тракті, навіть за наявності відносно незначних порушень харчування суттєво починає зростати вже у ранньому віці. Не випадково збалансоване харчування, зокрема грудне вигодовування, є обов'язковим для запобігання розвитку ЖКХ. Природне вигодовування сприяє зниженню ризику розвитку гіперліпідемії, гіперінсулінемії, ожиріння. Таурин, що міститься в жіночому молоці, покращує всмоктування ліпідів, підвищує секрецію ЖК, знижує секрецію холестерину, а також має протективний ефект щодо утворення холестеринових конкрементів.

Особливе значення має порушення детоксикаційної функції мікрофлори травного тракту [1,35]. Надмірне зростання анаеробних бактерій, обумовлене фізіологічною незрілістю травного тракту в дитячому віці, порушує метаболізм ЖК. Останні метаболізуються не до третинної (урсодезоксихолевої), а до вторинної жовчної кислоти (дезоксихолевої). Надлишок дезоксихолевої кислоти сприяє формуванню пігментних жовчних каменів.

Не можна недооцінювати несприятливий вплив ксенобіотиків, лікарських засобів, біологічно активних речовин, погану якість питної води, що сприяє накопиченню в організмі солей, важких металів, органічних та неорганічних ре-

човин, що безпосередньо або опосередковано впливають на різні органи та системи, зокрема печінку та жовчні шляхи [4,25,35].

Найбільш значущими тригерами у процесах утворення каміння в жовчовивідних шляхах у підлітковому віці є перевантаженість шкільної програми, малорухомий стиль життя, надмірне використання аудіовізуальної техніки, активне та пасивне паління [20,28]. У пацієнтів при метаболічному синдромі, ожирінні спостерігається підвищення секреції холестерину у жовч та порушення жовчовиділення через зниження чутливості до холецистокініну [2,4,22]. Згідно з даними літератури [4,22], більш ніж 30% дівчаток-підлітків мають високу ймовірність розвитку ЖКХ при голодуванні та швидкому зниженні ваги тіла. Під час таких станів відбувається мобілізація холестерину з тканин і збільшення його секреції в жовч, зниження ентерогепатичної циркуляції ЖК. Естрогени стимулюють печінкові ліпопротеїнові рецептори, збільшують захват ХС з їжі і його секрецію в жовч, знижують перетворення ХС в його ефіри, пригнічують секрецію ЖК у жовч.

У дітей порушення метаболізму холестерину найчастіше зумовлено не тільки надмірним продукуванням холестерину печінкою, але і порушенням його утилізації в кишківнику. При хворобі Крона відбувається надмірне виділення некон'югованих ЖК з фекаліями внаслідок порушення всмоктування [2]. Порушення декон'югації білірубину бактеріальним ферментом і виведення у вигляді стеркобіліна та уробіліна спостерігається у пацієнтів при надмірному бактеріальному рості в тонкій кишці [25,35].

Провідні патогенетичні механізми утворення каменів [4,27]:

- печінкова дисхолія;
- порушення ентерогепатичної циркуляції ЖК, які регулюють власний синтез, метаболізм холестерину, жовчоутворення і жовчовиділення;
- підвищений гемоліз еритроцитів при недостатності їхньої ферментної системи, зниженні активності ферментів печінки та перенасичення жовчі білірубіном;
- зниження моторики ЖМ внаслідок його чутливості до дії холецистокініну.

Патогенез холестеринового і білірубінового літіазу різний [5–7].

Холестеринові камені складаються із холестерину, білірубину, білкових речовин, лецитину, білірубінату кальцію, ЖК, металів. Холестеринові камені поодинокі, жовтого кольору, рентгеноконтрастні (рис. 1).

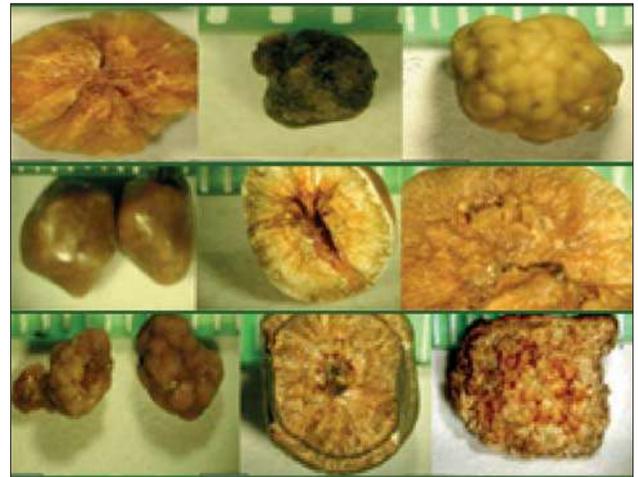


Рис. 1. Зовнішній вигляд холестеринових жовчних каменів [13]

стеринові камені поодинокі, жовтого кольору, рентгеноконтрастні (рис. 1).

В утворенні **холестеринових жовчних конкрементів** провідну роль відіграють порушення синтезу і транспортування холестерину, фосфоліпідів та ЖК [5,7,17]. Як відомо, клітини печінки секретують холестерин у жовч разом із фосфоліпідом (лецитином) у вигляді одношарових везикул. Клітини печінки також виділяють солі ЖК, які необхідні для перетравлення та всмоктування харчових жирів. У ЖМ солі жовчі розчиняють одношарові везикули з утворенням змішаних міцел. Порівняно з одношаровими везикулами, де на 1 молекулу холестерину припадає 1 молекула лецитину, змішані міцели мають меншу пропускну здатність по холестерину (близько 1 молекули холестерину на кожні 3 молекули лецитину). Якщо жовч від початку містить високу частку холестерину, то в міру концентрації жовчі прогресивне розчинення везикул може призвести до стану, при якому здатність міцел і везикул переносити холестерин перевищується. У цей момент жовч перенасичується холестерином і можуть утворюватися кристали холестерину моногідрату. Отже, основними факторами, що визначають утворення холестеринових жовчних каменів, є кількість холестерину, секретованого клітинами печінки щодо лецитину та солей ЖК.

Відомо, що в основі розвитку ЖКХ не менш важливу роль відіграє перенасичення жовчі холестерином при зниженні пула ЖК внаслідок порушення ентерогепатичної циркуляції ЖК [5,7,13]. ЖК є основними складовими жовчі. Первинні ЖК — холева кислота (ХК) і хенодеоксіолева кислота (ХДХК) — синтезуються з холестерину в печінці. Вони є гідрофобними

і беруть участь в емульгуванні жирів, стимуляції панкреатичної ліпази, утворенні міцел з ЖК, регуляції синтезу холестерину, жовчоутворення і жовчовиділення [5,8,13]. Первинні ЖК транспортуються з гепатоцитів жовчними каналами в ЖМ, де і зберігаються в міжтравний період. Після прийому їжі, що містить жири і білки, ЖК виділяються з ЖМ у дванадцятипалу кишку. Саме тут відбувається синтез вторинних ЖК — кишкова мікробіота модифікує первинні ЖК під час реакцій 7 α -дегідроксилювання, декон'югації, окислення, епімеризації гідроксильних груп. Вторинні ЖК — дезоксіхолова кислота (ДХК) і літохолова кислота (ЛХК) утворюються під час дегідроксилювання ХК і ХДХК, відповідно. Епімеризація гідроксильних груп ХДХК під впливом гідроксистероїд-дегідрогенази призводить до утворення третинної ЖК — урсоеоксіхолової кислоти (УДХК). Вторинні і третинні ЖК є гідрофільними, саме ці кислоти знижують кишкову абсорбцію холестерину, синтез холестерину в гепатоциті і надходження в жовч, зменшують детергентну дію гідрофобних ЖК. Отже, при запальних, дистрофічних змінах гепатоцитів, каналікулів відбувається зниження синтезу первинних ЖК з холестерину, підвищений захват/захоплення холестерину печінкою, секреція холестерину в жовч. При мікробній контамінації тонкої кишки відбувається рання декон'югація і реабсорбція ЖК, утворення токсичних ендогенних солей ЖК, і як наслідок зниження пулу ЖК та порушення метаболізму холестерину.

Порушення моторної функції ЖМ внаслідок зниження чутливості сфінктера Одді до холецистокініну сприяє посиленню всмоктування води і водорозчинних емульгованих речовин, внаслідок чого концентрація холестерину і білка в жовчі підвищується, а ЖК — знижується, після чого розвивається дисхолія жовчі.

При білірубіновому літогенезі основного значення набуває висока концентрація в жовчі непрямого білірубину [13,15,21]. Промоторами формування пігментних конкрементів можуть бути порушення на будь-якому етапі синтезу і транспортування білірубину. До групи підвищеного ризику утворення білірубінових конкрементів є пацієнти з спадковими чи набутими гемолітичними анеміями, синдромом Жильбера [15]. Якщо еритроцит руйнується, то в судинне русло виходить вільний гемоглобін, який зв'язується з гаптоглобіном, що синтезується печінкою та внаслідок цього знижується

клітинами ретикулоендотеліальної системи. При гемолітичних анеміях зі зруйнованих еритроцитів виходить велика кількість вільного гемоглобіну, який під впливом гемоксигенази та інших ферментів перетворюється в некон'югований білірубін, що з кровотоком потрапляє в печінку, зв'язується з глюкуроновою кислотою і виділяється з жовчі у просвіт кишківника, де під впливом мікрофлори перетворюється у стеркобілін. При підвищеному гемолізі еритроцитів відбувається збільшення рівня непрямого білірубину щодо глюкуронової кислоти і як наслідок виділення в жовч великої кількості непрямого білірубину. При порушенні колоїдної рівноваги жовчі відбувається випадіння в осад солей кальцію, магнію та заліза. Надлишковий непрямий білірубін з'єднується з цими мікроелементами і випадає в осад у вигляді нерозчинних солей (білірубінатів), що і є основою майбутнього конкременту. Отже, утворення білірубінових конкрементів відбувається внаслідок підвищеного гемолізу еритроцитів при недостатності ферментної системи еритроцитів та зниженій активності ферментів печінки.

Білірубінові, або пігментні, конкременти дрібні, але утворюються у великій кількості. Розрізняють два основних типи пігменту: чорний пігмент та білірубінат кальцію (рис. 2).

Жовчні камені, які складаються із чорного пігменту, розташовані у ЖМ, схожі на шматочки кокосу, рентгеннеконтрастні. Жовчні камені, які складаються із білірубінату кальцію, мають темно-коричневий колір або зеленуватий відтінок. До їх складу входять холестерин, непрямий білірубін та ЖК. Ці камені рентгенконтрастні, найчастіше розташовані у жовчних протоках.

Класифікація і клінічна картина ЖКХ

Про безсимптомне камененосійство (рис. 3) ідеться тоді, коли у дітей, які не мають скарг, конкременти у ЖМ (протоках) є випадковою діагностичною знахідкою під час проведення ультразвукового дослідження (УЗД) або комп'ютерної томографії (КТ) органів черевної порожнини. Ця клінічна стадія ЖКХ може тривати від кількох місяців до кількох років. Згідно з даними статистичних досліджень, лише у 10%–20% пацієнтів з безсимптомним камененосійством згодом з'являються специфічні симптоми протягом 5–20 років після встановлення діагнозу [3,16,25].

Симптомна форма (рис. 3) характеризується наявністю жовчної коліки. Пацієнти скаржаться на нападopodobний інтенсивний біль у пра-

вому підребер'ї та епігастральній області, що іррадіює у праве плече, шию, під праву лопатку. Зазвичай біль постійний та інтенсивний, розпочинається раптово, не пов'язаний з актом дефекації та досягає піку протягом декількох годин, може супроводжуватись блювотою, пожовтінням склер, лихоманкою. Дитина неспокійна, стогне. Під час пальпації живота фіксується напруження м'язів, здуття, різкий біль у правому підребер'ї, епігастрії, різко позитивні міхурові симптоми, збільшення розмірів печінки, щільна консистенція та біль при огляді. При закупоренні каменем загальної жовчної протоки – світлі калові маси, темна сеча.

Діагностика [1,2,11,16]:

– клінічний аналіз крові (лейкоцитоз, прискорена швидкість осідання еритроцитів – ШОЕ) – дані зміни зафіксовано у пацієнтів з ускладненою формою ЖКХ;

– біохімічне дослідження сироватки крові: підвищення рівня загального білірубіну через непряму фракцію, лужної фосфатази, рівня загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності;

– ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Скринінговий метод для виявлення жовчного каміння в біліарній системі (рис. 4);

– магнітно-резонансна холангіопанкреатографія – висока чутливість (>97%) і специфічність (77%), для оцінки анатомо-топографічного стану жовчовивідних шляхів, зокрема внутрішньопечінкових жовчних шляхів; диференціювання утворень – камінь, поліп, кіста;

– динамічна гепатобілісцинтиграфія – визначення функціональних можливостей печінки, жовчного міхура і сфінктерів гепатобіліарної зони;

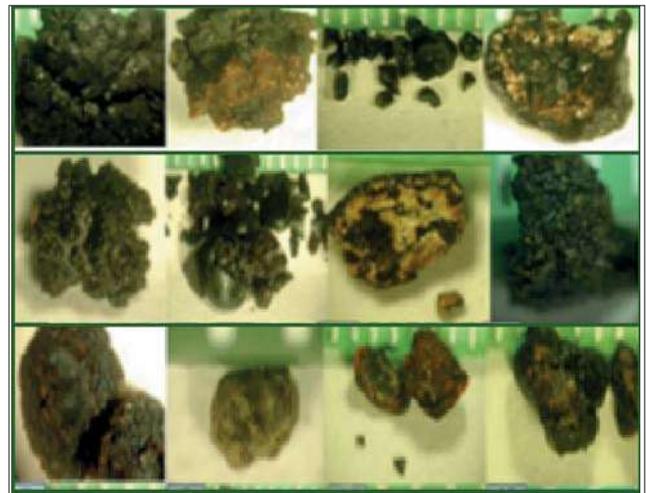


Рис. 2. Зовнішній вигляд пігментних жовчних каменів [13]

Безсимптомна форма (17–50%)	<ul style="list-style-type: none"> • Клінічна симптоматика відсутня • Наявність конкрементів діагностують під час УЗД
Симптомна форма	<ul style="list-style-type: none"> • біль у правому підребер'ї, позитивні міхурові симптоми, нудота, блювання
Ускладнена форма	<ul style="list-style-type: none"> • Холестит • Холедохолітіаз • Холангіт • Біліарний панкреатит

Рис. 3. Класифікація ЖКХ [11,29]

– комп'ютерна томографія – чутливість вище 85–87%, специфічність 100% щодо виявлення жовчних каменів, але має радіоактивне навантаження.

Клінічні рекомендації EASL по діагностиці ЖКХ [10].

□ Пацієнти з характерними симптоми конкрементів у ЖМ: епізоди сильного болю у правому верхньому квадранті протягом 1 години з ірадіацією, позитивною реакцією на анальгетики підлягають фізикальному обстеженню.

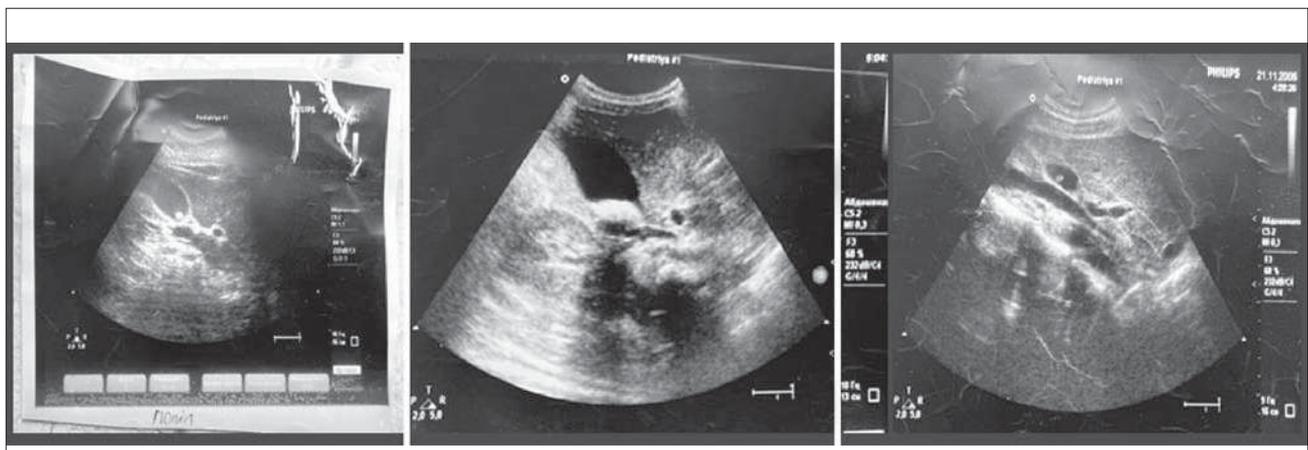


Рис. 4. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Камінь у порожнині жовчного міхура (власні спостереження)

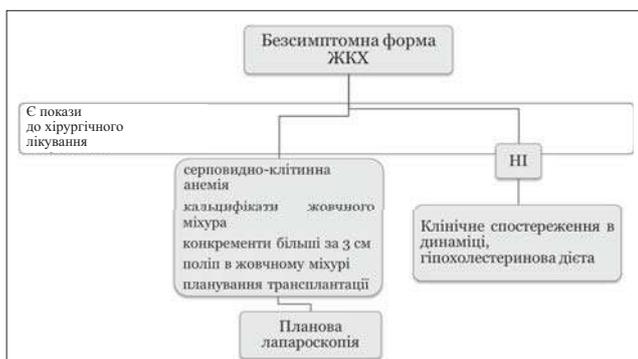


Рис. 5. Алгоритм ведення пацієнтів з безсимптомною формою ЖКХ



Рис. 6. Алгоритм ведення хворих із симптомною формою ЖКХ

□ На першому етапі діагностики усім пацієнтам призначають УЗД органів черевної порожнини. У випадках негативного УЗД при типовій клінічній картині ЖКХ показано ендоскопічну ендосонографію або магнітно-резонансну томографію (МРТ).

□ Підвищення температури, біліарний біль, лейкоцитоз, підвищений С — реактивний білок — підозра на гострий холецистит. Для підтвердження холециститу рекомендують КТ дослідження.

Лікування

Лікування пацієнтів з ЖКХ залежить від форми захворювання (рис. 5,6) [11,12,29].

Клінічні рекомендації EASL з лікування ЖКХ [10].

✓ При наявності біліарного болю рекомендовано нестероїдні протизапальні препарати, при доведеному спазмі сфінктера Одді — додатково спазмолітики.

✓ При гострому холециститі без холангіта, бактеріємії, сепсиса, перфорації — не рекомендовано антибіотики.

✓ Лікування симптомної форми ЖКХ — холецистектомія.

✓ Безсимптомна форма ЖКХ підлягає спостереженню. Однак, якщо у хворих є кальцифікати

ЖМ, поліп ЖМ, конкременти більші ніж 3 см, гемолітична анемія, пацієнту планується трансплантація, то і при безсимптомній формі ЖКХ проводиться холецистектомія.

Клінічні рекомендації EASL з лікування і профілактики ЖКХ препаратами УДХК [10]

□ Відсутні докази з призначення препаратів УДХК як профілактичного препарату розвитку ЖКХ серед населення в цілому, крім груп високого ризику:

- швидке зниження ваги;
- низькокалорійна дієта;
- пацієнти з мутацією гена ABCB4, кодуючого фосфатидилхолінестеразу.

□ Не рекомендовано препарати УДХК для лікування ЖКХ через низьку ефективність: частота літолізу становить 7,2%, а частота рецидивів утворення конкрементів після повного розчинення каменів — більше 40%.

Клінічні рекомендації EASL з профілактики ЖКХ [10]

✓ Зміна способу життя: підтримка ідеальної ваги та її зниження серед дітей з надмірною вагою та ожирінням.

✓ Немає рекомендацій щодо призначення фармпрепаратів та препаратів з ЖК для профілактики ЖКХ у популяції і при рецидивуючих конкрементах (винятком є пацієнти з групи ризику).

✓ Фізична активність знижує ризик виникнення конкрементів приблизно на 30% через підвищення рівня ЛПВЩ у сироватці крові, які є попередником ЖК, що сприяє зниженню насичення жовчі холестерином.

✓ Харчування з високим вмістом клітковини та кальцію знижує вміст гідрофобних ЖК у жовчі.

Висновки

ЖКХ — це порушення біохімічного складу жовчі, внаслідок запальних, дистрофічних змін гепатоцитів, епітеліоцитів кишечника, зниження ферментативної активності печінки, порушення декон'югації і реабсорбції ЖК, білірубину в кишечнику.

Лікування ЖКХ: симптоматична форма ЖКХ — холецистектомія, безсимптомна форма — спостереження без лікування.

Профілактика ЖКХ: зміна способу життя — раціональне харчування, фізична активність.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Agincorresponding M, Kayar Y. (2021) Gallstone Frequency in Children With Celiac Disease. *Cureus*. 13(1): e12767. doi: 10.7759/cureus.12767.
- Bălănescu RN, Bălănescu L, Drăgan G et al. (2015). Biliary Lithiasis with Cholelithiasis in Children *Chirurgia (Bucur)*. 110(6): 559–561.
- Chamorro CC, Arteaga P, Paredes C et al. (2020). Cholelithiasis and associated complications in pediatric patients. *Cir. Pediatr*. 33: 172–176.
- Chou T-S, Lin C-L, Chen L-W et al. (2023). Waist-to-height ratio for the prediction of gallstone disease among different obesity indicators. *Obes Sci Pract*. 9(1): 30–41. doi: 10.1002/osp4.650.
- Cortés VA, Barrera F, Nervi F. (2020). Pathophysiological connections between gallstone disease, insulin resistance, and obesity. *Obes. Rev*. 21: e12983. doi: 10.1111/obr.12983.
- Demehri FR, Alam HB. (2016). Evidence-based management of common gallstone-related emergencies. *J Intensive Care Med*. 31(1): 3–13.
- Di Ciaula A, Portincasa P. (2018) Recent advances in understanding and managing cholesterol gallstones. *F1000Res*. 7: F1000 Faculty Rev-1529. doi: 10.12688/f1000research.15505.1. PMID: 30345010; PMCID: PMC6173119.
- Di Ciaula A, Wang DQ, Portincasa P. (2018). An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 34(2): 71–80. doi: 10.1097/MOG.0000000000000423.
- Diez S, Müller H, Weiss C et al. (2021). Cholelithiasis and cholecystitis in children and adolescents: Does this increasing diagnosis require a common guideline for pediatricians and pediatric surgeons? *BMC Gastroenterol*. 21(1): 186. doi: 10.1186/s12876-021-01772-y.
- EASL. (2016). Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 65: 146–181.
- Goldman DA. (2020). Gallbladder, Gallstones, and Diseases of the Gallbladder in Children. *Pediatr. Rev*. 41 (12): 623–629. doi: 10.1542/pir.2019-0077.
- Gutt C, Schläfer S, Lammert F. (2020). The Treatment of Gallstone Disease. *Dtsch Arztebl*. 117 (9): 148–158. doi: 10.3238/arztebl.2020.0148.
- Ha BJ, Park S. (2018). Classification of gallstones using fourier-transform infrared spectroscopy and photography. *Biomaterials Research*. 22: Article 18. <https://doi.org/10.1186/s40824-018-0128-8>.
- Liang KW, Huang HH, Wang L et al. (2021). Risk of gallstones based on ABCG8 rs11887534 single nucleotide polymorphism among Taiwanese men and women. *Gastroenterol*. 21(1): 468. doi: 10.1186/s12876-021-02060-5.
- Lichtman M, Kaushansky K, Prchal J et al. (2022). *Williams Manual of Hematology*. 10th Edition. McGraw Hill. Medical: 688.
- Littlefield A, Lenahan C. (2019) Cholelithiasis: presentation and management. *J Midwifery Womens Health*. 64(3): 289–297. <https://doi.org/10.1111/jmwh.12959>.
- Luo J, Yang H, Song BL. (2020). Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 21: 225–245. doi: 10.1038/s41580-019-0190-7.
- Murphy PB, Vogt KN, Winick-Ng J et al. (2016). The increasing incidence of gallbladder disease in children: A 20year perspective. *J. Pediatr. Surg*. 51: 748–752. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.02.017.
- Nissinen MJ, Pitkänen N, Simonen P et al. (2018). Genetic polymorphism of sterol transporters in children with future gallstones. *Dig. Liver Dis*. 50: 954–960. doi: 10.1016/j.dld.2018.04.007.
- Papadopoulos V, Filippou D, Mimidis K. (2020). Smoking habits and gallbladder disease: a systematic review and meta-analysis study. *Hippokratia*. 24(4): 147–156.
- Pogorelić Z, Lovrić M, Jukić M, Perko Z. (2022). The Laparoscopic Cholecystectomy and Common Bile Duct Exploration: A Single-Step Treatment of Pediatric Cholelithiasis and Cholelithiasis. *Children (Basel)*. 9(10): 1583. doi: 10.3390/children9101583.
- Portincasa P, Di Ciaula A, Bonfrate L et al. (2023). Metabolic dysfunction-associated gallstone disease: expecting more from critical care manifestations. *Intern Emerg Med*. 18(7): 1897–1918. doi: 10.1007/s11739-023-03355-z.
- Rebholz C, Krawczyk M, Lammert F. (2018) Genetics of gallstone disease. *Eur J Clin Invest*. 48(7): e12935. doi: 10.1111/eci.12935.
- Reichert MC, Lammert F. (2018). ABCB4 Gene Aberrations in Human Liver Disease: An Evolving Spectrum. *Semin Liver Dis*. 38(4): 299–307. doi: 10.1055/s-0038-1667299.
- Rothstein DH, Harmon CM. (2016). Gallbladder disease in children. *Semin. Pediatr. Surg*. 25: 225–231. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2016.05.005.
- Schatz SB, Jüngst C, Keitel-Anselmo V et al. (2018). Phenotypic spectrum and diagnostic pitfalls of ABCB4 deficiency depending on age of onset. *Hepatol. Commun*. 2: 504–514. doi: 10.1002/hep4.1149.
- Shabanzadeh DM. (2018). New determinants for gallstone disease? *Dan Med J*. 65(2): B5438.
- Shabanzadeh DM, Skaaby T, Sørensen LT et al. (2017). Metabolic biomarkers and gallstone disease – a population-based study *Scand J Gastroenterol*. 52(11): 1270–1277. doi: 10.1080/00365521.2017.1365166.
- Shaikh NM. (2021). Gall Stones in Pediatric Population. doi: 10.5772/intechopen.99020.
- Sun H, Warren J, Yip J, Ji Y et al. (2022). Factors Influencing Gallstone Formation: A Review of the Literature. *Biomolecules*. 12(4): 550. doi: 10.3390/biom12040550.
- Tazuma S, Unno M, Igarashi Y et al. (2017). Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis. *J Gastroenterol*. 52(3): 276–300. doi: 10.1007/s00535-016-1289-7.
- Wang HH, Portincasa P, Liu M, Wang DQ. (2022). Genetic Analysis of ABCB4 Mutations and Variants Related to the Pathogenesis and Pathophysiology of Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis. *Genes (Basel)*. 13(6): 1047. doi: 10.3390/genes13061047.
- Wyllie R, Hyams JS, Kay M. (2016). *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier.
- Vitale G, Gitto S, Raimondi F et al. (2018). Cryptogenic cholestasis in young and adults: ATP8B1, ABCB11, ABCB4, and TJP2 gene variants analysis by high-throughput sequencing. *J Gastroenterol*. 53(8): 945–958. doi: 10.1007/s00535-017-1423-1.
- Zdanowicz K, Daniluk J, Lebensztejn DM, Daniluk U. (2022). The Etiology of Cholelithiasis in Children and Adolescents. *Int J Mol Sci*. 23(21): 13376. doi: 10.3390/ijms232113376.

Відомості про авторів:

Боброва Віра Іванівна — д.мед.н, проф. каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-00028682-5091>.

Прощенко Юлія Іванівна — к.мед.н, доц. каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13.

Павлюченко Ксенія Сергіївна — студентка медичного факультету Ужгородського національного університету. Адреса: м. Ужгород, пл. Народна, 1; тел. +38 (0312) 61-24-34.

Стаття надійшла до редакції 26.09.2023 р., прийнята до друку 12.12.2023 р.

**Ф.В. Гладких^{1,2,3}, І.В. Кошурба^{3,4}, М.О. Чиж²,
Жученко П.С.⁵, Ю.В. Кошурба⁴**

Безклітинні біологічні засоби: нові горизонти у лікуванні передчасно народжених дітей (огляд літератури)

¹Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків

²Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

³Інститут проблем криобіології і криомедицини Національної академії наук України, м. Харків

⁴Комунальне некомерційне підприємство «Чернівецький обласний перинатальний центр», Україна

⁵Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 8(136): 86-93. doi 10.15574/SP.2023.136.86

For citation: Hladkykh FV, Koshurba IV, Chyzh MO, Zhuchenko PS, Koshurba YuV. (2023). Cell-free biological agents: new horizons in the treatment of premature newborns (literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 8(136): 86-93. doi 10.15574/SP.2023.136.86.

Актуальність. Передчасні пологи є складним синдромом і залишаються серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я. Беручи до уваги пластичність та регенеративний потенціал органів, що розвиваються, найперспективнішою терапевтичною стратегією на сьогодні є застосування мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) та їх похідних.

Мета: узагальнити сучасні відомості про терапевтичний потенціал безклітинних біологічних засобів у лікуванні передчасно народжених дітей за даними відкритих джерел інформації.

Здійснено підбір публікацій, у яких висвітлювались відомості про застосування кондиціонованих середовищ та екзосом МСК у лікуванні передчасно народжених дітей. Порівняно із МСК, використання безклітинних засобів має переваги: застосування секретому нівелює ризики, потенційно пов'язані із трансплантацією живих і проліферативних популяцій клітин, зокрема імунні сумісність, пухлиногенність, утворення емболів і передача інфекцій; секретом, отриманий з МСК, можна оцінити на безпечність, дозування та ефективність у спосіб, аналогічний звичайним фармацевтичним агентам; зберігання можна здійснювати без застосування потенційно токсичних криоконсервантів протягом тривалого періоду без втрати ефективності продукту; використання секретому з МСК, такого як кондиціонованого МСК середовища, є економічнішим і практичнішим для клінічного застосування, оскільки воно дозволяє уникнути інвазивних процедур збору клітин; можливе масове виробництво за допомогою спеціально виготовлених клітинних ліній у контрольованих лабораторних умовах, забезпечуючи зручне джерело біоактивних факторів; час і вартість розширення та підтримки культивованих стовбурових клітин можуть бути значно скорочені, а готові секретоми можуть бути негайно доступні для лікування гострих станів; біологічний продукт, отриманий для терапевтичного застосування, може бути модифікований до очікуваних клітинно-специфічних ефектів.

Висновки. Лікування передчасно народжених дітей є унікальним клінічним завданням, оскільки їхні захворювання охоплюють динамічні фізіологічні процеси в незрілих органах, що розвиваються. Впровадження у клінічне застосування безклітинних біологічних засобів є одним з найперспективніших напрямків розвитку неонатології та вочевидь змінять парадигми в лікуванні цілої низки захворювань новонароджених, зокрема бронхолегеневої дисплазії, гіпоксичної ішемічної енцефалопатії та некротичного ентероколіту.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: мезенхімальні стовбурові клітини, екзосоми, кондиціоновані середовища, новонароджені, бронхолегенева дисплазія, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, некротичний ентероколіт.

Cell-free biological agents: new horizons in the treatment of premature newborns (literature review)

F.V. Hladkykh^{1,2,3}, I.V. Koshurba^{3,4}, M.O. Chyzh³, P.S. Zhuchenko⁵, Yu.V. Koshurba⁴

¹State of Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv,

²V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Ukraine

³Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

⁴Communal non-profit enterprise «Chernivtsi Regional Perinatal Center», Ukraine

⁵Vinnitsya National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Vinnitsya, Ukraine

Background. Preterm birth, is a complex syndrome and remains a major global health problem. Taking into account the plasticity and regenerative potential of developing organs, nowadays the most promising therapeutic strategy is the use of mesenchymal stem cells (MSCs) and their derivatives.

Aim. To summarize current information about the therapeutic potential of cell-free biological agents in the treatment of diseases of premature newborns according to data from open sources of information.

Publications have been selected, which covered information on the use of conditioned media and MSC exosomes in the treatment of diseases of premature newborns. In comparison to MSCs, the use of cell-free agents has advantages: the use of the secretome eliminates the risks potentially associated with the transplantation of living and proliferative cell populations, including immune compatibility, tumorigenicity, emboli formation, and transmission of infections; MSC-derived secretome can be evaluated for safety, dosage, and efficacy in a manner similar to conventional pharmaceutical agents; storage can be carried out without the use of potentially toxic cryoprotectants for a long period without losing the effectiveness of the product; the use of secretome from MSCs, such as conditioned MSC medium, is more economical and more practical for clinical use, as it avoids invasive cell collection procedures; mass production is possible using custom-made cell lines in controlled laboratory conditions, providing a convenient source of bioactive factors; the time and cost of expansion and maintenance cultured stem cells

could be greatly reduced, and ready-made secretome therapies could be immediately available for the treatment of acute conditions; a biological product obtained for therapeutic use can be modified to have the desired cell-specific effects.

Conclusions. The treatment of premature newborns represents a unique clinical task, since their diseases involve dynamic physiological processes in immature, developing organs. The introduction into clinical use of cell-free biological agents is one of the most promising areas in the development of neonatology and will obviously change the paradigms in the treatment of a number of diseases of newborns, in particular bronchopulmonary dysplasia, hypoxic ischemic encephalopathy and necrotizing enterocolitis.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: mesenchymal stem cells, exosomes, conditioned media, newborns, prematurity, bronchopulmonary dysplasia, hypoxic-ischemic encephalopathy, necrotizing enterocolitis.

Вступ

Неонатальна медицина є однією з наймолодших спеціальностей у галузі охорони здоров'я. Термін «неонатологія» був введений у 1960 році, коли дедалі більше практиків зацікавилися доглядом за новонародженими [10]. Передчасні пологи, визначені Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) як пологи до 37 тижнів вагітності, є складним синдромом і залишаються серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я [54]. Тягар ускладнень недоношеності є тривалим і охоплює дитинство та навіть зрілість [10]. Актуальним завданням на сьогодні є розробка «золотого стандарту» стратегії лікування найпоширеніших ускладнень недоношеності, таких як бронхолегенева дисплазія (БЛД), некротичний ентероколіт (НЕК), внутрішньошлунковий крововилив, перивентрикулярна лейкомаляція (ПВЛ), ретинопатія недоношених та ін. Своєю чергою в доношених новонароджених найпоширенішою причиною захворюваності є перинатальне ураження головного мозку, зокрема гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ). Головна складність лікування у новонароджених полягає у тому, що захворювання виникають у незрілих органах, які розвиваються, та мають складні патофізіологічні механізми [10].

З урахуванням пластичності та регенеративного потенціалу органів, що розвиваються, найперспективнішою терапевтичною стратегією на сьогодні є застосування мезенхімальних стовбурових (стромальних) клітин (МСК) та їх похідних [24,38]. Міжнародне товариство клітинної терапії (International Society for Cell & Gene Therapy – ISCT) встановило чотири мінімальні критерії для визначення МСК, до яких належить фібробластоподібна морфологія, пластична адгезія, мультилінійна та багатопотенційна здатність до диференціації в остеобласти, адипоцити та хондроцити, а також експресія білків клітинної поверхні CD73, CD90 і CD105 та відсутність експресії специфічних маркерів лінії CD45, CD34, CD14, CD19, CD11b і HLA-DR [28].

Терапевтичний потенціал МСК можна пояснити за допомогою трьох ключових механізмів дії. Перший — це «хоумінг», при якому системно введені стовбурові клітини мігрують до вогнища гострого ураження через хімічні градієнти. Існує гіпотеза, що міграція до тканин-мішеней відбувається через процес, подібний до міграції лейкоцитів. Хемоатракція опосередкована рецепторами клітинної поверхні, такими як хемокінові рецептори. Хоча точний механізм взаємодії стовбурової клітини та ендотелію в місці-мішені недостатньо встановлений, інтегрини та селектини опосередковують ці взаємодії. Другим механізмом є диференціювання на кілька типів клітин, які локально приживлюються та індукують відновлення функції шляхом збільшення або заміни пошкоджених тканин. Третім основним механізмом є секреція біоактивних факторів, які потенційно можуть впливати як на місцеві, так і на системні фізіологічні процеси [53].

Велика кількість досліджень продемонструвала, що секретом, отриманий з МСК, має терапевтичні ефекти, подібні до тих, що спостерігаються після трансплантації МСК. Секретомом є набір отриманих з МСК біоактивних факторів — розчинних білків, нуклеїнових кислот, ліпідів та позаклітинних везикул, що секретуються в позаклітинний простір та можуть використовуватись як терапевтичний агент у складі культивуційного середовища (кондиціоноване середовище — КС-МСК) або як екзосоми, після їхнього виділення, та є безклітинним засобом біологічної терапії [15].

Використання безклітинних засобів (КС-МСК, екзосоми та ін.) забезпечує ключові переваги порівняно із застосуванням МСК [53]:

— застосування секретому зменшує ризики, пов'язані з трансплантацією живих і проліферативних популяцій клітин, зокрема імунну сумісність, пухлиногенність, утворення емболів і передачу інфекцій;

— секретом, отриманий з МСК, можна оцінити на безпечність, дозування та ефективність у спосіб, аналогічний звичайним фармацевтичним агентам;

— зберігання можна здійснювати без застосування потенційно токсичних кріоконсервантів протягом тривалого періоду без втрати ефективності продукту;

— використання секретому з МСК, такого як КС-МСК, є економнішим і практичнішим для клінічного застосування, оскільки воно дозволяє уникнути інвазивних процедур збору клітин;

— можливе масове виробництво за допомогою спеціально виготовлених клітинних ліній у контрольованих лабораторних умовах, забезпечуючи зручне джерело біоактивних факторів;

— час і вартість розширення та підтримки культивованих стовбурових клітин можуть бути значно скорочені, а готові секретом будуть негайно доступні для лікування гострих станів;

— біологічний продукт, отриманий для терапевтичного застосування, може бути модифікований відповідно до бажаних клітинно-специфічних ефектів.

Іншим прикладом безклітинних біотехнологічних засобів є кріоконсервовані екстракти тканин (плаценти, селезінки, шкіри та ін.) [17,22,42]. В Україні розробкою та впровадженням кріоекстрактів у клінічну практику опікується Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України [18,19].

Мета: узагальнити сучасні відомості про терапевтичний потенціал безклітинних біологічних засобів у лікуванні передчасно народжених дітей за даними відкритих джерел інформації.

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>), та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), у яких висвітлювались відомості про застосування кондиціонованих середовищ та секретомів МСК у лікуванні передчасно народжених дітей. На першому етапі проведено пошук літературних джерел за ключовими словами: мезенхімальні стовбурові клітини, кондиціоноване середовище, секретом, новонароджені, недоношеність, неонатологія, БЛД, ПЕ, внутрішньошлунковий крововилив, НЕК. На другому етапі вивчено/проаналізовано резюме статей та виключено публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі проаналізовано у повному форматі тексти відібраних статей на відповідність

критеріям, включення до списку літератури та релевантність досліджень.

Отримати екзосоми можна не лише з кондиціонованих культуральних середовищ, але й з рідин організму — для подальшого вивчення їхнього біогенезу, складу та механізмів дії. Результати, отримані в експериментальних дослідженнях, свідчать про те, що секретом, отриманий з МСК, є перспективним терапевтичним інструментом для лікування дегенеративних та запальних захворювань. Корисні ефекти секретомів, отриманих із МСК, залежать від їхньої здатності доставляти нейротрофіни (нейротрофічний фактор мозку (BDNF), фактор росту нервів (NGF), фактор росту гепатоцитів (HGF), miR-17-92, miR-21, miR-124, miR-133b, miR146a, які забезпечують регенерацію пошкодженої печінки, головного мозку, спинного мозку та очей [24,53,54]. Секретоми, отримані з МСК, містять імуномодулюючі фактори, які пригнічують проліферацію та активацію запальних імунних клітин і сприяють розширенню імуносупресивних клітин, що призводить до полегшення станів пов'язаних із запаленням. Секретоми, отримані з МСК, збагачені ангіомодулюючими факторами (фактор-1, отриманий зі стромальних клітин (SDF-1), miR-132, тромбоцитарний фактор росту (PDGF), фактор росту ендотелію судин (VEGF)), які сприяють ангіогенезу та неоваскуляризації в ішемізованих областях мозку та серця, що підвищує виживання пошкоджених нейронів та кардіоміоцитів. Останнім часом особливу зацікавленість викликає вивчення впливу попереднього кондиціонування МСК у стимуляції їхніх функціональних властивостей, таких як гіпоксія та праймінг цитокінів, що значно змінюють вміст і терапевтичні ефекти секретому, отриманого з МСК [15,53].

Незважаючи на зростання рівня експериментально-теоретичних уявлень про механізми біологічної дії МСК, перехід від експериментальних досліджень до їхнього клінічного впровадження відбувається доволі повільно (рис. 1) [29].

Безклітинний секретом МСК, який складається з широкого спектру факторів росту, цитокінів, хемокінів та позаклітинних везикул, демонструє плюрипотентний ефект [9]. Секретоми, отримані з МСК, передусім містять позаклітинні везикули, такі як екзосоми, які є гетерогенною популяцією нанорозмірних везикул, обмежених ліпідним бішаром, які не мі-

ствити ядра та власне забезпечують паракринні ефекти МСК [38,41,52]. Екзосоми містять нуклеїнові кислоти, зокрема мікроРНК, і білки, які після секреції в позаклітинний простір зливаються з клітинними мембранами клітин-реципієнтів, здійснюючи транскрипційні та посттрансляційні модифікації (рис. 2) [38,49].

Передчасно народжені діти мають/виконують унікальне клінічне завдання, оскільки їхні захворювання охоплюють динамічні фізіологічні процеси в незрілих органах, що розвиваються. Поточні стратегії лікування, включно з препаратами, спрямованими на один шлях, призвели до невеликих і лише поступових покращень. Своєю чергою дослідження та впровадження у клінічне застосування інноваційних клітинних (зокрема МСК) та безклітинних (зокрема екзосоми МСК та КС-МСК) вочевидь змінять парадигми в лікуванні цих захворювань [55].

Бронхолегенева дисплазія та легенева гіпертензія. БЛД, описана ще у 1967 р. [39], досі залишається одним із найпоширеніших та важких ускладнень у передчасно народжених дітей, яке обумовлює потребу у штучній вентиляції легень та кисневої терапії через гостру респіраторну недостатність [1]. Клінічні епідеміологічні дослідження показують, що частота БЛД у передчасно народжених дітей становить близько 40,0% та зростає зі зменшенням гестаційного віку [48,58]. Патогенез БЛД наразі не чітко встановлений. До найпоширеніших факторів ризику належать: передчасні пологи, затримка розвитку плода, тютюнопаління матері,



Рис. 1. Фазовий розподіл окремих поточних клінічних досліджень ефективності застосування МСК у новонароджених (адаптовано за [38])

штучну вентиляцію легень, кисневе отруєння, інфекції, запалення, відкриту артеріальну протоку, генетику, пізній дефіцит сурфактанту, порушення ангиогенезу та ін. [48,58].

Наразі МСК проходять клінічні випробування для лікування передчасно народжених дітей із БЛД та демонструють високий лікувальний потенціал [37,56]. Оскільки легенева мікросудинна дисплазія є одним із основних патологічних проявів БЛД, поліпшення легеневого ангиогенезу є ключовим у корекції дисплазії легеневої судини [1,43]. Досліджено, що раннє ендотрахеальне введення МСК покращує альвеолізацію, сприяє ангиогенезу, знижує легеневу гіпертензію та сповільнює процеси ремоделювання судин. Очевидно, що ці ефекти здебільшого опосередковані паракринною дією МСК [46,50]. У дослідженні Венпу М. та співавторів [7] продемонстровано, що МСК з кісткового мозку та МСК з пуповини мають значні регенеративні ефекти при експериментальній БЛД. Водночас пуповинні МСК пригнічували

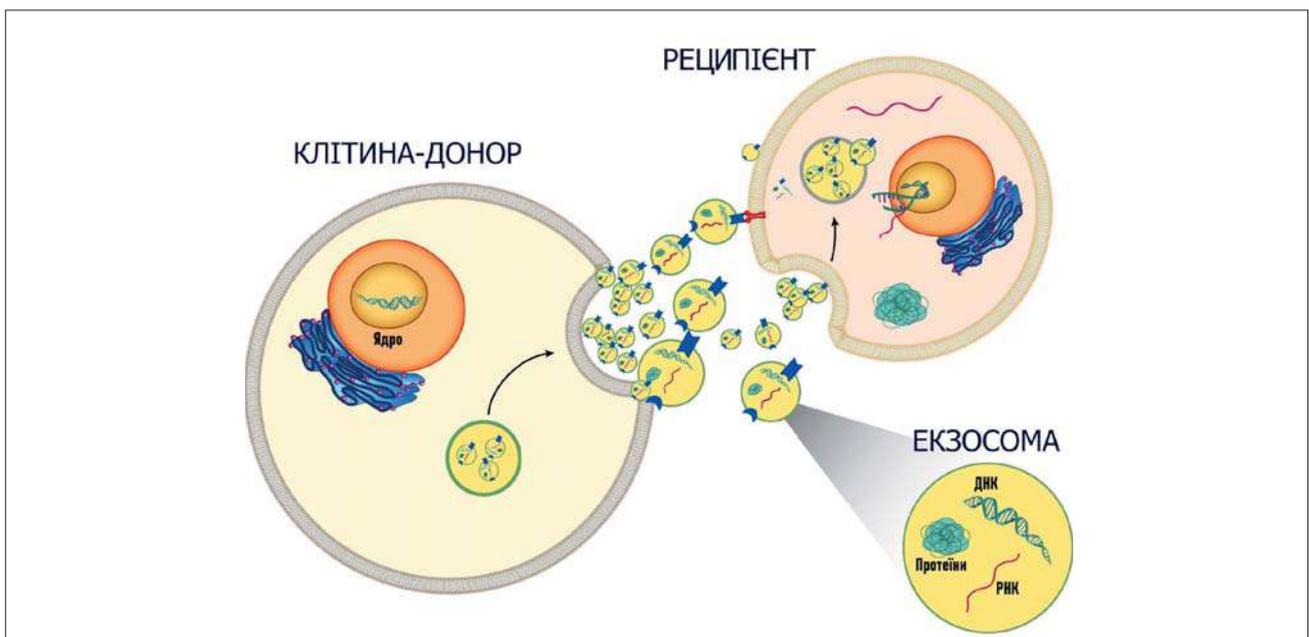


Рис. 2. Екзосоми, як месенджери міжклітинного зв'язку (адаптовано за [24])

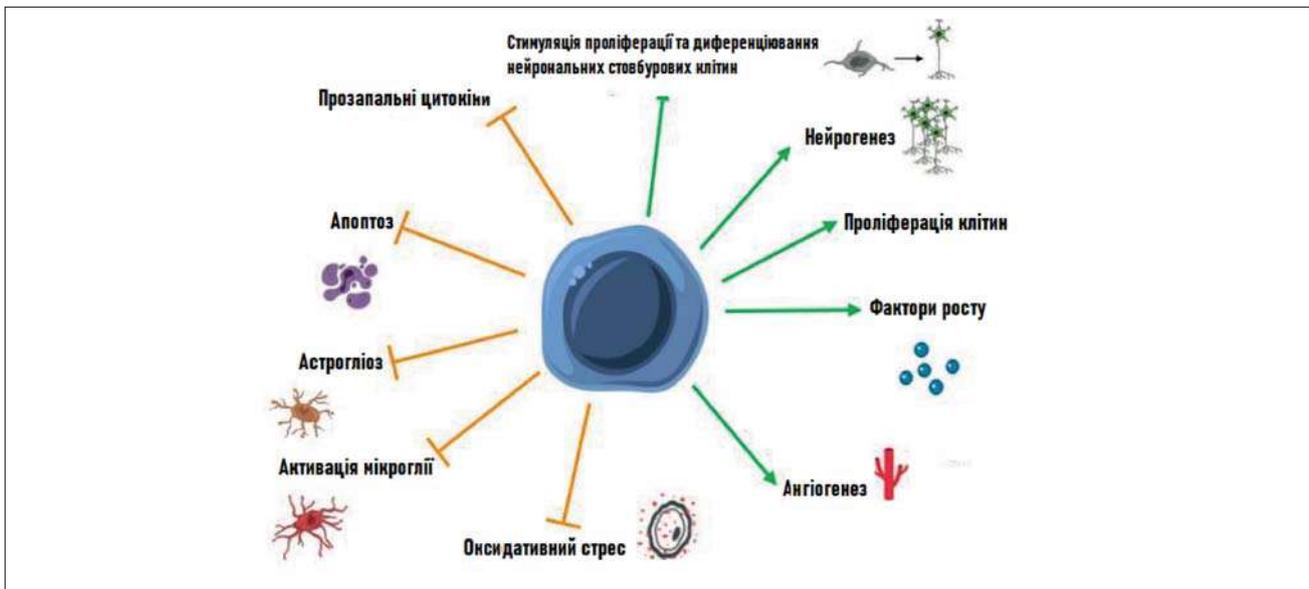
ОГЛЯДИ

інфільтрацію та більшою мірою сприяли відновленню легеневих епітеліальних клітин [7]. У систематичному огляді 25 досліджень ефективності МСК, у яких використовували неонатальних гризунів, які піддавалися гіпероксії, для моделювання БЛД [5] показано, що застосування МСК покращувало альвеоляризацію, незалежно від терміну лікування, джерела, дози або шляху введення.

Також відомо, що основними патологічними ознаками БЛД у передчасно народжених дітей є гіпоплазія альвеол, зменшення їхньої кількості, збільшення об'єму та спрощена структура альвеол. Надмірна дисфункція альвеолярних епітеліальних клітин II типу є основною причиною альвеолярної гіпоплазії. Низка досліджень показала, що МСК-екзосоми відіграють антиапоптотичну роль у захворюваннях, тісно

пов'язаних з апоптозом, шляхом регулювання вказаного процесу [8,57]. У дослідженні Ai D. та співав. [2]. надано ключові доклінічні докази терапевтичного впливу екзосом з МСК при БЛД шляхом пригнічення трансдиференціювання альвеолярних епітеліальних клітин II типу та його можливий механізм через зниження регуляції сигнального шляху WNT5a (Wingless-type MMTV integration site family member 5a), що узгоджується з даними про зміни в експресії гена WNT5a в легенях новонароджених з БЛД [2].

Однією з важливих характеристик БЛД є розвиток гіпертензії, частота якої становить 19,4–40,0%, що корелює зі ступенем БЛД. You J. та співав. [27] виявили, що МСК-екзосоми з пуповини успішно поглиналися легеневою тканиною після інтратрахеального введення та залишалися в легенях щонайменше 72 год.



Примітки: стрілки - стимулюванням або посиленням регуляції; усічені стрілки - інгібуванням або зниженням регуляції.

Рис. 3. Механізм дії МСК при ГЕ (адаптовано за [47])

Таблиця 1

Клініко-параклінічна характеристика дітей з аутоімунними захворюваннями печінки в динаміці спостереження

Патогенетичний механізм	Терапевтична гіпотермія	МСК кордової крові		МСК пуповини/ кісткового мозку
Енергетичне виснаження	++ [35]	+ [20]		немає відомостей
Порушення мікроглії	+ [44]	+ [26]		++ [12,21,33]
Запалення	+ [6,40]	+ [4]		++ [3,33,36]
Ексайтотоксичність	+ [32]	немає відомостей		+ [34]
Окислювальний стрес	+ [32]	+ [16]		+ [34]
Апоптоз	+ [60]	+ [16]		+ [34]
Посилення регенерації	немає відомостей	+ [40]		+ [14]

Результати досліджень показали, що екзосоми з МСК пуповини людини не тільки можуть покращити альвеоляризацію та ангиогенез, але й також можуть полегшити легеневу гіпертензію при змодельованій БЛД [58,59].

Гіпоксична ішемічна енцефалопатія обумовлена гострим зниженням церебрального кровотоку, ішемією і некрозом, що супроводжується запальним та реперфузійним пошкодженням [51]. У дослідженні [13] продемонстровано, що введення МСК зменшують апоптоз та покращують когнітивні здібності на модельній ГІЕ шляхом пригнічення сигнального шляху TLR2/NF κ B (*Toll-like receptor 2/ nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) через механізм зворотного зв'язку, який зменшує вивільнення ІЛ-10. У систематичному огляді 58 доклінічних досліджень [47], показано, що приблизно у 80,0% цих праць повідомлено про значне покращення когнітивної та/або сенсомоторної функції, а також про зменшення пошкодження мозку під впливом введення МСК при ГІЕ. Варто зазначити, що оскільки ГІЕ є процесом, що розвивається, час лікування має вирішальне значення. Окрім підтримувальної інтенсивної терапії, наразі стандартом лікування є терапевтична гіпотермія, яка полягає в охолодженні температури тіла до 33,5°C протягом 72 годин, починаючи з перших 6 год. після народження [11]. За даними [35], МСК мають комплексний вплив при ГІЕ (рис. 3), який зокрема включає попередження астрогліозу, запалення, ексайтотоксичності, окислювального стресу та апоптозу.

Узагальнені відомості про механізми ней-ропротективної дії терапевтичної гіпотермії та МСК різного походження наведено у табл. 1.

Некротичний ентероколіт є основною причиною захворюваності та смертності недо-

ношених дітей, причому за останні два десятиліття смертність від вказаної патології сягає 20,0–30,0% [38,54]. На експериментальних моделях показано, що МСК, отримані з кісткового мозку, амніотичної рідини та кишкових нервових стовбурових клітин мають співставну ефективність при НЕК [31]. Крім того, С.Д. McCulloh та співавторів [30] показали, що екзосоми, отримані з МСК настільки ж ефективні у зниженні частоти та тяжкості експериментального НЕК, як і безпосередньо МСК. Привертає увагу той факт, що позаклітинні везикули стовбурових клітин, отримані з молока великої рогатої худоби, також виявляють цитопротективну активність при НЕК [25].

Висновки

Лікування передчасно народжених дітей є унікальним клінічним завданням, оскільки їх захворювання охоплюють динамічні фізіологічні процеси в незрілих органах, що розвиваються. Впровадження у клінічне застосування безклітинних біологічних засобів є одним із найперспективніших напрямків розвитку неонатології та вочевидь змінять парадигми в лікуванні цілої низки захворювань новонароджених, зокрема БЛД, ГІЕ та НЕК.

Перспективи подальших досліджень. Результати проведеного патентно-інформаційного пошуку вказують на перспективність дослідження МСК та безклітинних похідних, як терапевтичних агентів для лікування у перинатальній медицині.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування. Робота не отримувала фінансування видатками Державного бюджету України.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abman SH, Matthay MA. (2009, Dec 1). Mesenchymal stem cells for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: delivering the secretome. *Am J Respir Crit Care Med.* 180(11): 1039–1041. <https://doi.org/10.1164/rccm.200909-1330ED>. PMID: 19923401.
2. Ai D, Shen J, Sun J, Zhu Z, Gao R, Du Y et al. (2022, Feb). Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Suppress Hyperoxia-Induced Transdifferentiation of Rat Alveolar Type 2 Epithelial Cells. *Stem Cells Dev.* 31(3–4): 53–66. Epub 2022 Jan 19. <https://doi.org/10.1089/scd.2021.0256>. PMID: 34913742.
3. Archambault J, Moreira A, McDaniel D, Winter L, Sun L, Hornsby P. (2017). Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells for hypoxic ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *PLoS One.* 12(12): e0189895.
4. Aridas JD, McDonald CA, Paton MC. (2016). Cord blood mononuclear cells prevent neuronal apoptosis in response to perinatal asphyxia in the newborn lamb. *J Physiol.* 594(05): 1421–1435.
5. Augustine S, Avey MT, Harrison B, Locke T, Ghannad M, Moher D, Thébaud B. (2017, Dec). Mesenchymal Stromal Cell Therapy in Bronchopulmonary Dysplasia: Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Studies. *Stem Cells Transl Med.* 6(12): 2079–2093. Epub 2017 Oct 17. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0126>. PMID: 29045045; PMCID: PMC5702524.
6. Chevin M, Guiraut C, Sèbire G. (2018). Effect of hypothermia on interleukin-1 receptor antagonist pharmacodynamics in inflammatory-sensitized hypoxic-ischemic encephalopathy of term newborns. *J Neuroinflammation.* 15(01): 214.
7. Benny M, Courchia B, Shrager S, Sharma M, Chen P, Duara J et al. (2022, Mar 17). Comparative Effects of Bone Marrow-de-

- rived Versus Umbilical Cord Tissue Mesenchymal Stem Cells in an Experimental Model of Bronchopulmonary Dysplasia. *Stem Cells Transl Med.* 11(2): 189–199. <https://doi.org/10.1093/stcltm/szab011>. PMID: 35298658; PMCID: PMC8929420.
8. Chaubey S, Thueson S, Ponnalagu D, Alam MA, Gheorghe CP, Aghai Z et al. (2018, Jun 26). Early gestational mesenchymal stem cell secretome attenuates experimental bronchopulmonary dysplasia in part via exosome-associated factor TSG-6. *Stem Cell Res Ther.* 9(1): 173. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0903-4>. PMID: 29941022; PMCID: PMC6019224.
 9. Cunningham CJ, Redondo-Castro E, Allan SM. (2018). The therapeutic potential of the mesenchymal stem cell secretome in ischaemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* [Internet]. 38: 1276–1292. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29768965>.
 10. Damianos A, Sammour I. (2023, Apr). Barriers in translating stem cell therapies for neonatal diseases. *Semin Perinatol.* 47(3): 151731. Epub 2023 Mar 16. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2023.151731>. PMID: 36990922.
 11. Davidson JO, Wassink G, van den Heuvel LG, Bennet L, Gunn AJ. (2015, Sep 14). Therapeutic Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy—Where to from Here? *Front Neurol.* 6: 198. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00198>. PMID: 26441818; PMCID: PMC4568393.
 12. Ding M, Shen Y, Wang P. (2018). Exosomes isolated from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate neuroinflammation and reduce amyloid-beta deposition by modulating microglial activation in Alzheimer's disease. *Neurochem Res.* 43(11): 2165–2177.
 13. Gu Y, Zhang Y, Bi Y, Liu J, Tan B, Gong M et al. (2015, Oct 17). Mesenchymal stem cells suppress neuronal apoptosis and decrease IL-10 release via the TLR2/NFκB pathway in rats with hypoxic-ischemic brain damage. *Mol Brain.* 8(1): 65. <https://doi.org/10.1186/s13041-015-0157-3>. PMID: 26475712; PMCID: PMC4609057.
 14. Guo Z Y, Sun X, Xu X L, Zhao Q, Peng J, Wang Y. (2015). Human umbilical cord mesenchymal stem cells promote peripheral nerve repair via paracrine mechanisms. *Neural Regen Res.* 10(04): 651–658.
 15. Harrell CR, Fellabaum C, Jovicic N, Djonov V, Arsenijevic N, Volarevic V. (2019, May 16). Molecular Mechanisms Responsible for Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Secretome. *Cells.* 8(5): 467. <https://doi.org/10.3390/cells8050467>. PMID: 31100966; PMCID: PMC6562906.
 16. Hattori T, Sato Y, Kondo T. (2015). Administration of umbilical cord blood cells transiently decreased hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Dev Neurosci.* 37(02): 95–104.
 17. Hladkykh FV. (2021). The effect of meloxicam and cryopreserved placenta extract on initial inflammatory response (an experimental study). *Ceska a Slovenska Farmacie.* 70 (5): 179–185. <https://doi.org/10.5817/CSF2021-5-179>.
 18. Hladkykh FV. (2021). Anti-inflammatory properties of diclofenac sodium on background of its combined use with cryopreserved placenta extract in experiment. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine.* 31 (4): 364–367. <https://doi.org/10.15407/cryo31.04.364>.
 19. Hladkykh FV, Chyzh MO, Manchenko AO, Belochkina IV, Mikhailova IP. (2021). Effect of cryopreserved placenta extract on some biochemical indices of therapeutic efficiency and toxicity of diclofenac sodium in adjuvant-induced experimental arthritis. *Pharmacy & Pharmacology.* 9 (4): 278–293. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-4-278-293>.
 20. Kikuchi-Taura A, Okinaka Y, Takeuchi Y. (2020). Bone marrow mononuclear cells activate angiogenesis via GAP junction-mediated cell-cell interaction. *Stroke.* 51(04): 1279–1289.
 21. Kim S, Kim Y E, Hong S. (2020). Reactive microglia and astrocytes in neonatal intraventricular hemorrhage model are blocked by mesenchymal stem cells. *Glia.* 68(01): 178–192.
 22. Koshurba IV, Chyzh MO, Hladkykh FV. (2022). Influence of placenta cryoextract on the liver metabolic and functional state in case of D-galactosamine hepatitis. *Innovative Biosystems and Bioengineering.* 6 (2): 64–74. <https://doi.org/10.20535/ibb.2022.6.2.264774>.
 23. Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO, Belochkina IV, Rubleva TV. (2022). Hepatotropic effects of triple antiulcer therapy and placenta cryoextract: the role of sex factors in lipoperoxidation. *Fiziolohichniy zhurnal.* 68 (5): 25–32. <https://doi.org/10.15407/fz68.05.025>.
 24. Kourembanas S. (2015). Exosomes: vehicles of intercellular signaling, biomarkers, and vectors of cell therapy. *Annu Rev Physiol.* 77:13–27. Epub 2014 Sep 25. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021014-071641>. PMID: 25293529.
 25. Li B, Hock A, Wu RY et al. (2019). Bovine milk-derived exosomes enhance goblet cell activity and prevent the development of experimental necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* [Internet]. 14: e0211431. URL: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0211431>.
 26. Li J, Yawno T, Sutherland A. (2016). Preterm white matter brain injury is prevented by early administration of umbilical cord blood cells. *Exp Neurol.* 283; pt A: 179–187.
 27. Lingappan K, Savani RC. (2020, May 15). The Wnt Signaling Pathway and the Development of Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 201(10): 1174–1176. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0277ED>. PMID: 32101467; PMCID: PMC7233338.
 28. Maldonado VV, Patel NH, Smith EE, Barnes CL, Gustafson MP, Rao RR, Samsanraj RM. (2023, Jul 11). Clinical utility of mesenchymal stem/stromal cells in regenerative medicine and cellular therapy. *J Biol Eng.* 17(1): 44. <https://doi.org/10.1186/s13036-023-00361-9>. PMID: 37434264; PMCID: PMC10334654.
 29. Marolt Presen D, Traweger A, Gimona M, Redl H. (2019, Nov 27). Mesenchymal Stromal Cell-Based Bone Regeneration Therapies: From Cell Transplantation and Tissue Engineering to Therapeutic Secretomes and Extracellular Vesicles. *Front Bioeng Biotechnol.* 7: 352. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00352>. PMID: 31828066; PMCID: PMC6890555.
 30. McCulloh CJ, Olson JK, Wang Y et al. (2018). Treatment of experimental necrotizing enterocolitis with stem cell-derived exosomes. *J Pediatr Surg.* [Internet]. 53: 1215–1220. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29661576>.
 31. McCulloh CJ, Olson JK, Zhou Y, Wang Y, Besner GE. (2017). Stem cells and necrotizing enterocolitis: A direct comparison of the efficacy of multiple types of stem cells. *J Pediatr Surg.* [Internet]. 52: 999–1005. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002234681730177X>.
 32. McManus T, Sadgrove M, Pringle AK, Chad JE, Sundstrom LE. (2004). Intraischemic hypothermia reduces free radical production and protects against ischaemic insults in cultured hippocampal slices. *J Neurochem.* 91(02): 327–336.
 33. Mukai T, Martini E D, Tsuji S. (2021). Umbilical cord tissue-derived mesenchymal stromal cells immunomodulate and restore actin dynamics and phagocytosis of lipopolysaccharide-activated microglia via the PI3K/Akt/Rho GTPase pathway, with lot-to-lot variation. *Cell Death Disc.* 7: 46.
 34. Mukai T, Tojo A, Nagamura-Inoue T. (2018). Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells contribute to neuroprotection in neonatal cortical neurons damaged by oxygen-glucose deprivation. *Front Neurol.* 9: 466.
 35. Nabetani M, Mukai T, Shintaku H. (2022, Dec). Preventing Brain Damage from Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Neonates: Update on Mesenchymal Stromal Cells and Umbilical Cord Blood Cells. *Am J Perinatol.* 39(16): 1754–1763. Epub 2021 Apr 14. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1726451>. PMID: 33853147; PMCID: PMC9674406.
 36. Nagamura-Inoue T, Mukai T. (2016). Umbilical cord is a rich source of mesenchymal stromal cells for cell therapy. *Curr Stem Cell Res Ther.* 11(08): 634–642.
 37. Nguyen LT, Trieu TTH, Bui HTH, Hoang VT, Nguyen ATT, Trinh NTH et al. (2020, Oct 20). Allogeneic administration of human umbilical cord-derived mesenchymal stem/stromal cells for bronchopulmonary dysplasia: preliminary outcomes in four Vietnamese infants. *J Transl Med.* 18(1): 398. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02568-6>. PMID: 33081796; PMCID: PMC7576694.
 38. Nitkin CR, Rajasingh J, Pisano C, Besner GE, Thébaud B, Sampath V. (2020, Jan). Stem cell therapy for preventing neonatal diseases in the 21st century: Current understanding and challenges. *Pediatr Res.* 87(2): 265–276. Epub 2019 May 14. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0425-5>. PMID: 31086355; PMCID: PMC6854309.

39. Northway WH. (1970, May). Perinatal pulmonary roentgenography. *Calif Med.* 112(5): 59–60. PMID: 18730313; PMCID: PMC1501241.
40. Perrone S, Weiss M D, Proietti F. (2018). Identification of a panel of cytokines in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Cytokine.* 111: 119–124.
41. Phan J, Kumar P, Hao D, Gao K, Farmer D, Wang A. (2018, Sep 26). Engineering mesenchymal stem cells to improve their exosome efficacy and yield for cell-free therapy. *J Extracell Vesicles.* 7(1): 1522236. <https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1522236>. PMID: 30275938; PMCID: PMC6161586.
42. Pogozhykh O, Prokopyuk V, Figueiredo C, Pogozhykh D. (2018, Jan 18). Placenta and Placental Derivatives in Regenerative Therapies: Experimental Studies, History, and Prospects. *Stem Cells Int.* 2018: 4837930. <https://doi.org/10.1155/2018/4837930>. PMID: 29535770; PMCID: PMC5822788.
43. Porzionato A, Zaramella P, Dedja A, Guidolin D, Van Wemmel K, Macchi V et al. (2019, Jan 1). Intratracheal administration of clinical-grade mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles reduces lung injury in a rat model of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 316(1): L6-L19. Epub 2018 Oct 4. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00109.2018>. PMID: 30284924.
44. Rocha-Ferreira E, Vincent A, Bright S, Peebles D M, Hristova M. (2018). The duration of hypothermia affects short-term neuroprotection in a mouse model of neonatal hypoxic ischaemic injury. *PLoS One.* 13(07): e0199890.
45. Rosenkranz K, Kumburch S, Lebermann K. (2010). The chemokine SDF-1/CXCL12 contributes to the 'homing' of umbilical cord blood cells to a hypoxic-ischemic lesion in the rat brain. *J Neurosci Res.* 88(06): 1223–1233.
46. Sammour I, Somashekar S, Huang J, Batlahally S, Breton M, Valasaki K et al. (2016, Oct 6). The Effect of Gender on Mesenchymal Stem Cell (MSC) Efficacy in Neonatal Hyperoxia-Induced Lung Injury. *PLoS One.* 11(10): e0164269. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164269>. PMID: 27711256; PMCID: PMC5053475.
47. Serrenho I, Rosado M, Dinis A, Cardoso MC, Grãos M, Manadas B, Baltazar G. (2021, Mar 19). Stem Cell Therapy for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review of Preclinical Studies. *Int J Mol Sci.* 22(6): 3142. <https://doi.org/10.3390/ijms22063142>. PMID: 33808671; PMCID: PMC8003344.
48. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S et al. (2015, Sep 8). Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993–2012. *JAMA.* 314(10): 1039–1051. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10244>. PMID: 26348753; PMCID: PMC4787615.
49. Stoorvogel W. (2012). Functional transfer of microRNA by exosomes. *Blood.* [Internet]. 119: 646–648. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22262>.
50. Sutsko RP, Young KC, Ribeiro A, Torres E, Rodriguez M, Hehre D et al. (2013, Jan). Long-term reparative effects of mesenchymal stem cell therapy following neonatal hyperoxia-induced lung injury. *Pediatr Res.* 73(1): 46–53. Epub 2012 Nov 8. <https://doi.org/10.1038/pr.2012.152>. PMID: 23138401.
51. Van Velthoven CT, Kavelaars A, Heijnen CJ. (2012, Apr). Mesenchymal stem cells as a treatment for neonatal ischemic brain damage. *Pediatr Res.* 71 (4 Pt 2): 474–481. Epub 2012 Feb 8. <https://doi.org/10.1038/pr.2011.64>. PMID: 22430383.
52. Villatoro AJ, Alcoholado C, Martín-Astorga MC, Fernández V, Cifuentes M, Becerra J. (2019, Feb). Comparative analysis and characterization of soluble factors and exosomes from cultured adipose tissue and bone marrow mesenchymal stem cells in canine species. *Vet Immunol Immunopathol.* 208: 6–15. Epub 2018 Dec 18. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2018.12.003>. PMID: 30712794.
53. Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, Schneider J, Perez-Fernandez R. (2017, Aug 25). Mesenchymal Stem Cell Secretome: Toward Cell-Free Therapeutic Strategies in Regenerative Medicine. *Int J Mol Sci.* 18(9): 1852. <https://doi.org/10.3390/ijms18091852>. PMID: 28841158; PMCID: PMC5618501.
54. Wang Y, Long W, Cao Y, Li J, You L, Fan Y. (2020, May 29). Mesenchymal stem cell-derived secretomes for therapeutic potential of premature infant diseases. *Biosci Rep.* 40(5): BSR20200241. <https://doi.org/10.1042/BSR20200241>. PMID: 32320046; PMCID: PMC7953482.
55. Willis GR, Mitsialis SA, Kourembanas S. (2018, Jan). «Good things come in small packages»: application of exosome-based therapeutics in neonatal lung injury. *Pediatr Res.* 83(1–2): 298–307. Epub 2017 Nov 22. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.256>. PMID: 28985201; PMCID: PMC5876073.
56. Wu X, Xia Y, Zhou O, Song Y, Zhang X, Tian D et al. (2020, Jan 31). Allogeneic human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for severe bronchopulmonary dysplasia in children: study protocol for a randomized controlled trial (MSC-BPD trial). *Trials.* 21(1): 125. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3935-x>. PMID: 32005282; PMCID: PMC6995070.
57. Wu Y, Li J, Yuan R, Deng Z, Wu X. (2021, Jan 15). Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes alleviate hyperoxia-induced lung injury via the manipulation of microRNA-425. *Arch Biochem Biophys.* 697: 108712. Epub 2020 Nov 29. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108712>. PMID: 33264631.
58. Xi Y, Ju R, Wang Y. (2022, Apr 4). Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles for the Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia. *Front Pediatr.* 10: 852034. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.852034>. PMID: 35444971; PMCID: PMC9013803.
59. You J, Zhou O, Liu J, Zou W, Zhang L, Tian D et al. (2020, Dec 1). Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Small Extracellular Vesicles Alleviate Lung Injury in Rat Model of Bronchopulmonary Dysplasia by Affecting Cell Survival and Angiogenesis. *Stem Cells Dev.* 29(23): 1520–1532. Epub 2020 Nov 4. <https://doi.org/10.1089/scd.2020.0156>. PMID: 33040709.
60. Zhou T, Lin H, Jiang L. (2018). Mild hypothermia protects hippocampal neurons from oxygen-glucose deprivation injury through inhibiting caspase-3 activation. *Cryobiology.* 80: 55–61.

Відомості про авторів:

Гладких Федір Володимирович — д.філос., докторант каф. інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна.

Адреса: м. Харків, Майдан Свободи, буд. 6; мол.н.с. відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

Адреса: м. Харків, вул. Переяславська, 23. Ст.н.с. групи променевої автології та паліативної медицини відділу радіології ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва НАМН України». Адреса: м. Харків, вул. Пушкінська, 82. www.scopus.com/authorid/detail.uri?authorId=57226085532, <https://www.webofscience.com/wos/author/record/1507258>, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>.

Кожурба Ілля Васильович — аспірант відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України. Адреса: м. Харків, вул. Переяславська, 23. Медичний директор з неонатологічної допомоги КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр». Адреса: м. Чернівці, вул. Буковинська, 1а. Асистент каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинський ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://www.scopus.com/authorid/detail.uri?authorId=57499305600>, <https://www.webofscience.com/wos/author/record/3335102>, <https://orcid.org/0000-0002-4595-9245>.

Чиж Микола Олександрович — к.мед.н., ст. дослідник, зав. відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

Адреса: м. Харків, вул. Переяславська, 23. <https://www.scopus.com/authorid/detail.uri?authorId=36609804700>, <https://www.webofscience.com/wos/author/record/2499258>, <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>.

Жученко Павло Сергійович — к.мед.н., доц. каф. патологічної анатомії ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://www.scopus.com/authorid/detail.uri?authorId=57204097754>, <https://orcid.org/0000-0003-3295-8582>

Кожурба Юрій Васильович — лікар КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр». Адреса: м. Чернівці, вул. Буковинська, 1а. <https://orcid.org/0009-0006-2194-298X>.

Стаття надійшла до редакції 02.10.2023 р., прийнята до друку 12.12.2023 р.

УДК 616.596-007.61:053:378.4(092)(477.44)

**В.С. Коноплицький, В.В. Погорілий, Ю.А. Димчина,
Т.І. Михальчук, Ю.Є. Коробко, О.О. Ольхомяк**

Оніхокриптоз у дітей: огляд літератури та узагальнення досвіду лікування на базі клініки дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 8(136): 94-97. doi 10.15574/SP.2023.136.94

For citation: Konoplytskyi VS, Pohorilyi VV, Dymchyna YuA, Mykhalchuk TI, Korobko YuYe, Olkhomiak OO. (2023). Onychocryptosis in children: literature review and generalization of treatment experience at the clinic of pediatric surgery of National Pirogov Memorial Medical University. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(136): 94-97. doi 10.15574/SP.2023.136.94.

Оніхокриптоз у дітей є медико-соціальною проблемою, оскільки страждання, пов'язані з цією патологією, впливають на загальний стан здоров'я і формування дитячої психіки, що значно погіршує якість життя в педіатричній практиці.

Мета — висвітлити проблему лікування врослого нігтя в дітей для визначення оптимальної лікувально-діагностичної тактики.

Проаналізовано можливі причини та фактори ризику виникнення врослого нігтя, описано симптоматику захворювання. Висвітлено досвід лікування оніхокриптозу в дітей, зокрема, методи оперативного втручання з урахуванням частоти рецидивів, термінів лікування, рівнів травматичності, а також косметичність результату. Узагальнено досвід лікування 167 пацієнтів з оніхокриптозом, яких лікували в умовах клініки дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова у 2011–2020 рр. Наведено клінічний випадок оперативного лікування оніхокриптозу за методом Шмідена.

Висновки. Виникнення врослого нігтя в дітей пояснюється різними причинами вродженого та набутого характеру. Оніхокриптоз переважно виникає в підлітковому віці. Обрання методу оперативного лікування залежить від виразності місцевих патологічних змін і наявності ускладнень, частоти рецидивів, термінів лікування.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: оніхокриптоз, врослий ніготь, лікування.

Onychocryptosis in children: literature review and generalization of treatment experience at the clinic of pediatric surgery of National Pirogov Memorial Medical University

V.S. Konoplytskyi, V.V. Pohorilyi, Yu.A. Dymchyna, T.I. Mykhalchuk, Yu.Ye. Korobko, O.O. Olkhomiak

National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine

Onychocryptosis in children is a medico-social problem, since the suffering associated with this pathology affects the general state of health and the formation of children's psyche, which significantly worsens the quality of life in pediatric practice.

Purpose — to highlight the problem of treatment of an ingrown toenail in children to determine the optimal therapeutic and diagnostic tactics. The article analyzes the possible causes and risk factors of ingrown toenails, describes the symptoms of this disease. The experience of treating onychocryptosis in children is considered, namely, the methods of surgical intervention, taking into account the frequency of relapses, treatment terms, levels of trauma, and cosmetic results. The work summarizes the experience of treating 167 patients with onychocryptosis who were treated in the pediatric surgery clinic of the National Pirogov Memorial Medical University from 2011 to 2020. A clinical case of operative treatment of onychocryptosis using the Schmiden method is demonstrated.

Conclusions. The appearance of an ingrown toenail in children is explained by various congenital and acquired causes. Onychocryptosis occurs mainly in adolescence. The choice of the method of surgical treatment depends on the severity of local pathological changes and the presence of complications, the frequency of relapses, and the duration of treatment.

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: onychocryptosis, ingrown nail, treatment.

Вступ

Оніхокриптоз у дітей є медико-соціальною проблемою, оскільки страждання, пов'язані з цією патологією, впливають на загальний стан здоров'я і формування дитячої психіки, що значно погіршує якість життя в педіатричній практиці.

У дитячій хірургії врослий ніготь діагностують у 0,5–10% хворих, які звернулися по оперативну допомогу. Ускладнені, рецидивні випадки захворю-

вання в дітей потребують стаціонарного лікування. Від загальної кількості первинних амбулаторних консультацій кількість пацієнтів із врослим нігтем становить 1,1%. За статистичними даними, найвищий рівень захворюваності реєструється в підлітковій віковій групі [1]. Під час обрання методу оперативного втручання слід враховувати частоту рецидивів, термін лікування, рівень травматичності, а також косметичність результату.

Мета дослідження — висвітлити проблему лікування врослого нігтя в дітей для визна-

чення оптимальної лікувально-діагностичної тактики.

Врослий ніготь, або оніхокриптоз — це вросання нігтьової пластинки в бокову частину білянігтьового валика.

Ріст нігтьової пластинки може порушуватися внаслідок вроджених анатомічних особливостей (вальгусної деформації I пальця, аномалії нігтьового ложа, надлишку м'яких тканин пальця), після неправильного обрізання нігтя (не по прямій лінії, а з краєм у формі напівмісяця), неправильного підбирання взуття, унаслідок різних травм, збільшення маси тіла, на тлі плоскостопості, запальних процесів або оніхомікозу (у цьому випадку ніготь стає дуже твердим, його краї скручуються і травмують навколишні м'які тканини та утруднюють підстригання нігтя). Слід враховувати, що нігтьова пластинка росте лише в довжину, а ширина її генетично детермінована і змінюється вторинно — унаслідок грибкового ураження, травмизації тощо [2].

Спочатку виникає почервоніння та болючість у ділянці білянігтьового валика під час ходіння, потім у цій ділянці утворюються гіпергрануляції, які легко кровоточать. Далі приєднується вторинне інфікування, гнійні виділення, набряк і болючість. З часом нігтьова пластинка потовщується і змінюється, збільшується гострий кут нігтьової пластинки (рис. 1). Виникають різні ускладнення: панарицій, остеомієліт нігтьової фаланги, гангрена, реактивний лімфаденіт; іноді формуються фіброми та злоякісні новоутворення. Розвиток ускладнень спричиняють цукровий діабет, облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок.

На етапі діагностування уточнюють анатомічні особливості, стадію процесу, наявність усклад-

нень. Додатково проводять загальний аналіз крові, рентгенографію (для виключення остеомієліту за тривалого перебігу захворювання, а також для уточнення ступеня плоскостопості та ступеня відхилення першого пальця ступні).

Врослий ніготь є однією з найчастіших причин звернення по хірургічну допомогу в амбулаторних умовах (від 0,5% до 10% у структурі амбулаторної хірургічної допомоги) [7]. Ускладнені, рецидивні випадки захворювання в дітей потребують стаціонарного лікування.

Під час обирання методу оперативного втручання слід враховувати частоту рецидивів, термін лікування, рівень травматичності, а також косметичність результату. Існує декілька методів оперативних втручань [2,4,5].

1) Операція Дюпюїтрена — повне видалення нігтьової пластинки.

Недоліки — підвищена травматичність, часті рецидиви (до 70%), значний післяопераційний больовий синдром і низький косметичний ефект. Застосовують при оніхомікозі.

2) Операція Бартлетта — часткова резекція білянігтьового валика.

Недолік — великий процент рецидивів (30%), відсутність впливу на нігтьову пластинку та росткову зону.

3) Операція Кулініча — видалення частини нігтьової пластинки та частини валика, відступаючи від краю 4–6 мм.

Недолік — відсутність втручання на матриксі нігтя.

4) Операція Мелешевича — трапецієподібна резекція шкіри з висіченням тканин, що розрослися, і видаленням підшкірної тканини, пластика м'яких тканин із розширенням нігтьового ложа.

Недолік — відсутність впливу на матрикс нігтя.

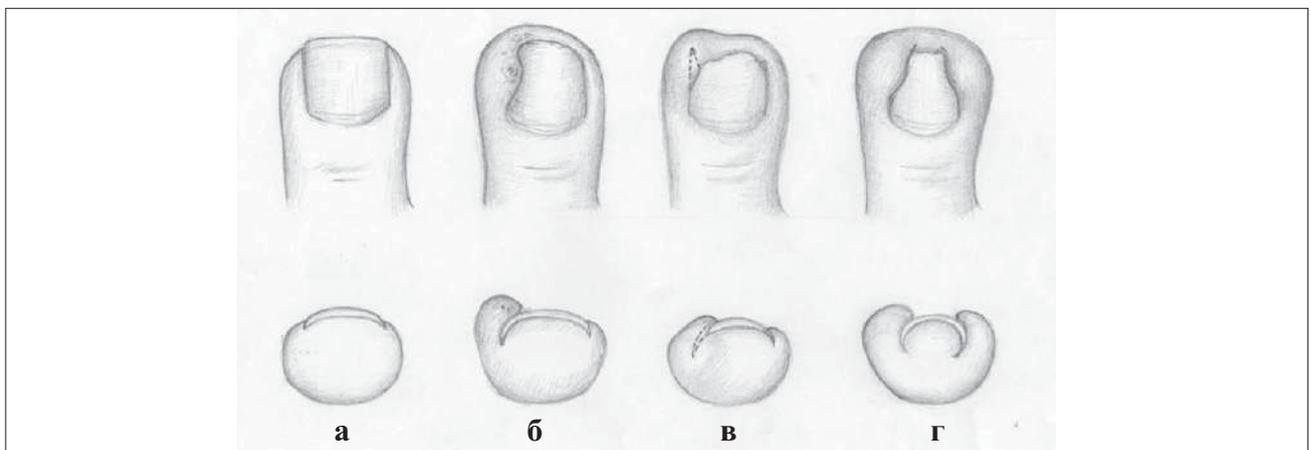


Рис. 1. Варіанти вросання нігтьової пластинки: а — нормальний ніготь; б, в, г — варіанти врослого нігтя

5) Операція Шмідена — поздовжнє висічення крайової частини нігтя, росткової зони, частини бокового валика. Краї рани ушивають.

Недолік — ризик рецидиву до 7%.

6) Операція Колсанова — розсічення нігтьової пластинки, видалення гіпергрануляцій та росткової зони за допомогою променів CO₂-лазера з подальшим накладанням швів.

7) Операція Микусева — крайова резекція нігтьової пластинки шириною 6–8 мм до її основи, серпоподібне висічення шкіри та підшкірної клітковини з формуванням шкірного клаптя на центральній ніжці, який зміщують на підшву.

Недоліки — лишається незашита рана, яка вкривається грануляціями та рубцями. Подовжується термін загоєння. Переміщення шкірно-підшкірного клаптя на підшву призводить до рецидиву та грубого рубцювання.

8) Крайова резекція нігтьової пластинки — ризик рецидиву 90%.

Існує багато наукових розробок комбінованого лікування врослого нігтя із застосуванням кріодеструкції, динамічної деструкції фенолом, лазеротерапії [3]. Останнім часом у деяких клініках використовують ортоніксію — спосіб корекції врослого нігтя шляхом встановлення різних коригувальних систем (металеві або пластикові пластини, титанова нитка або скоба), і пацієнти носять ці пристрої від одного до декількох місяців. Пластини або скоби закріплюють на нігтьовій пластині; краї останньої поступово піднімають, дозволяючи ліквідувати біль і запалення. Ортоніксія показана пацієнтам з оніхокриптозом на тлі цукрового діабету або вагітності, коли проведення оперативного втручання протипоказане.

Недолік цього методу — рецидив у 8,2% пацієнтів [6].

У роботі узагальнено досвід лікування 167 пацієнтів з оніхокриптозом, яких лікували в умовах клініки дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова у 2011–2020 рр. Розглянуто різні методики оперативного та консервативного лікування врослого нігтя в дітей.

Проаналізовано медичну документацію (медичні карти стаціонарного хворого) пацієнтів, яких лікували з приводу врослого нігтя в умовах клініки дитячої хірургії КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради» у 2011–2020 рр.

Усього за цей період проліковано 167 пацієнтів, серед яких переважали хлопчики

(102 — 61%), а дівчаток було 65 (39%). Серед хворих було 109 (65,3%) мешканців міста та 58 (34,7%) сільських мешканців. За віком поділено пацієнтів так: наймолодшому пацієнтові виповнився 1 місяць, найстаршому — 17,5 року. Зокрема, віком до 1 року було 4 хворі, 1–3 роки — 3 дитини, 4–9 років — 12 хворих, 10–14 років — 107 пацієнтів, 15–17 років — 35 підлітків, від 17 років — 6 осіб. Переважна більшість (64%) пацієнтів були у віці 10–14 років. Тривалість перебування в стаціонарі в середньому становила 6,7 ліжко-дня. Найдовший період лікування був у 2011 р. — 9,3 дня, а найкоротший — у 2020 р. (6,25 дня).

На момент госпіталізації хворі скаржилися на біль, набряк і почервоніння в ділянці білянігтьового валика на першому пальці ступні, іноді — нагноєння, порушення функції ходи. Деякі пацієнти на догоспітальному етапі лікувалися амбулаторно.

В умовах стаціонару пацієнтам проводили різні оперативні втручання, переважно — операцію Шмідена.

Суть операції полягає в крайовій резекції нігтьової пластини з фрагментарним висіченням росткової зони та додатковим висіченням білянігтьового валика з гіпергрануляціями. Знеболювання — місцеве (за Лукашевичем–Оберстом) або загальне. Під час операції поетапно (рис. 2) виконують вплив на всі причини виникнення врослого нігтя.

Для наочної презентації цієї методики нижче наведено **клінічний випадок**.

Хлопчик К., віком 12 років, (2018 р.) скаржився на біль, набряк, почервоніння в ділянці медіального білянігтьового валика першого пальця лівої стопи, вrostання нігтьової пластинки. Вищеописані скарги з'явилися близько 3 тижнів тому після манікюрних процедур. Місцево виявлено ознаки запалення, пальпація — болюча, також відмічено ріст незначно виражених гіпергрануляцій у місці вrostання нігтьової пластинки. Проведено крайову резекцію нігтьової пластини з фрагментарним висіченням росткової зони та додатковим висіченням білянігтьового валика з гіпергрануляціями. Знеболювання — місцеве (за Лукашевичем–Оберстом). У післяопераційному періоді призначено перев'язки з 10-відсотковим розчином бетадину 1 раз/добу. Післяопераційний період — без ускладнень (рис. 2).

Вищенаведений клінічний випадок яскраво демонструє один зі способів оперативно-



Рис. 2. Етапи лікування врослого нігтя: а — намічена лінія розрізу; б — крайова резекція нігтьової пластинки під місцевим знеболюванням (за Лукашевичем–Оберстом); в — накладання вузлових швів на рану

го лікування врослого нігтя в дітей. На нашу думку, саме операція Шмідена має найліпший косметичний ефект із невеликим відсотком рецидивів. Саме тому цей метод оперативного втручання застосований у вищенаведеному клінічному випадку.

Висновки

Врослий ніготь у дитячому віці найчастіше виникає в підлітків (64%). Хворіють переважно хлопчики (61%). Ускладнені, рецидивні випадки

захворювання в дітей потребують стаціонарного лікування. Обираючи метод оперативного втручання при цій патології в дитячому віці, слід враховувати частоту рецидивів, термін лікування, рівень травматичності і косметичність результату. У клініці дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова застосовують переважно операцію Шмідена, ризик рецидиву після якої невеликий (до 7%).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Catalfo P, Musumeci ML, Lacarrubba F, Dinotta F, Micali G. (2018). Congenital malalignment of the great toenails: a review. *Skin Appendage Disorders*. 4(4): 230–235.
- Hrytsenko YeM, Hrytsenko MI. (2017). Sposib likuvannia vrosloho nihtia u nemovliat. Patent No. 118492. Patentne vidomstvo. [Гриценко ЄМ, Гриценко МІ. (2017). Спосіб лікування врослого нігтя у немовлят. Патент №118492. Патентне відомство]. URL: <http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/8487/3/VroslyiNigot.pdf4>.
- Lipner SR, Scher RK. (2016). Congenital malalignment of the great toenails with acute paronychia. *Pediatric Dermatology*. 33(5): e288–e289.
- Starace M, Alessandrini A, Piraccini BM. (2018). Nail disorders in children. *Skin appendage disorders*. 4(4): 217–229.
- Vergun A, Chulovskyj Y, Shalko I, Kit Z, Moshchynska O, Lytvynchuk M et al. (2017). Onychomycosis with nail incarnation: complex surgical treatment (clinical analysis). *Mizhnarodnyi naukovyi zhurnal Internauka*. 12: 19–24.
- Verhun AR, Parashchuk BM, Kit ZM, Verhun OM, Krasnyi MR, Makahonov IO. (2020). Khirurhichna mikotychna onikhopatolohiia, asotsiiovana iz vtorynnoi inkarnatsiiei nihtiv: kompleksne likuvannia, avtorski pohliady. *Ukrainski medychni visti*. 1: 64–67. [Вергун АР, Парашчук БМ, Кіт ЗМ, Вергун ОМ, Красний МР, Макагонов ІО. (2020). Хірургічна мікотична оніхопатологія, асоційована із вторинною інкарнацією нігтів: комплексне лікування, авторські погляди. *Українські медичні вісті*. 1: 64–67].
- Zhurylo YP, Lytovka VK, Sopov HA, Latishov KV, Ynozemtsev YN. (2012). Problema vrosheho nohtia u detei. *Zdorove rebenka*. 2(37): 139–141. [Журило ІП, Литовка ВК, Сопов ГА, Латышов КВ, Иноземцев ИН. (2012). Проблема вросшего ногтя у детей. *Здоровье ребенка*. 2(37): 139–141].

Відомості про авторів:

Коноплицький Віктор Сергійович — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячої хірургії Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0001-9525-1547>.

Погорілий Василь Васильович — д.мед.н., проф. каф. дитячої хірургії Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0001-5317-5216>.

Димчина Юлія Анатоліївна — асистент каф. дитячої хірургії Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0001-7055-0866>.

Михальчук Тетяна Іванівна — асистент каф. дитячої хірургії Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0002-6396-470X>.

Коробко Юрій Євгенійович — д.філос., асистент каф. дитячої хірургії Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0002-3299-878X>.

Ольхомяк Олександр Олександрович — к.мед.н., доц. каф. загальної хірургії Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0002-1095-7127>.

Стаття надійшла до редакції 24.09.2023 р., прийнята до друку 12.12.2023 р.

УДК 616.24-002-039.57-053.4-07-08+167.7

С.О. Мокія–Сербіна, Т.В. Литвинова

Діагностика та лікування позалікарняної пневмонії в дітей дошкільного віку: проблеми та дискусійні питання

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 8(136): 98-105. doi 10.15574/SP.2023.136.98

For citation: Mokia-Serbina SO, Lytvynova TV. (2023). Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in preschool children: problems and controversial issues. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(136): 98-105. doi 10.15574/SP.2023.136.98.

Позалікарняна пневмонія залишається одним із найчастіших захворювань у дітей дошкільного віку, але, незважаючи на інтенсивне вивчення цієї патології, у практиці лікаря первинної медичної допомоги питання диференційної діагностики та лікування вірусних і бактеріальних пневмоній викликають певні проблеми.

Мета: визначити наявні у практиці лікаря первинної медичної допомоги проблеми щодо діагностики та лікування позалікарняної пневмонії в дітей дошкільного віку, визначити шляхи їх вирішення, використовуючи дані вітчизняної та зарубіжної літератури.

Розглянуто та проаналізовано сучасні клінічні настанови щодо діагностики та лікування позалікарняної пневмонії в дітей дошкільного віку на амбулаторному етапі. Для пошуку літературних джерел проаналізовано бази даних Med Line, Embase, Web of Science та Scopus. Наведено сучасні епідеміологічні дані вірусних та бактеріальних пневмоній у дітей дошкільного віку. Висвітлено питання ролі клінічних проявів та параклінічних методів дослідження в диференційній діагностиці. У контексті проблеми рекомендовано інтегрований підхід щодо діагностики вірусних та бактеріальних пневмоній, який базується на визначенні клінічних ознак і симптомів. Окрему увагу приділено питанню лікування позалікарняних пневмоній у дітей дошкільного віку. Надано порівняльну характеристику рекомендацій національних, зарубіжних настанов та узагальнених ретроспективних аналізів щодо доцільності призначення та скасування антибіотиків. Рекомендовано більш широке впровадження етіологічного обстеження з використанням сучасних методів.

Висновки. Остаточне розв'язання питання щодо встановлення діагнозу вірусна або бактеріальна пневмонія в кожному конкретному випадку повинно базуватись на сукупності даних анамнезу, клінічних ознак та симптомів. Упровадження у практику лікаря первинної медичної допомоги інтегрованого ведення дітей дошкільного віку дозволить під час первинного огляду визначити вірогідність етіології пневмонії без допоміжних методів обстеження і призначити емпіричну терапію.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вірусна, бактеріальна позалікарняна пневмонія, діагностика, діти.

Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in preschool children: problems and controversial issues

S.O. Mokia–Serbina, T.V. Lytvynova

Dnipro State Medical University, Ukraine

Community-acquired pneumonia remains one of the most common diseases in preschool children, but despite the intensive study of this pathology, in the practice of a primary care physician, the issue of differential diagnosis and treatment of viral and bacterial pneumonia causes certain problems.

The aim of the study is to determine the problems existing in the practice of a primary care physician regarding the diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in preschool children, to determine ways to solve them, using data from domestic and foreign literature.

Modern clinical guidelines for the diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in preschool children at the ambulatory stage were reviewed and analyzed. Med Line, Embase, Web of Science and Scopus databases were analyzed to search for literature sources.

Modern epidemiological data on viral and bacterial pneumonia in preschool children are presented. The issue of the role of clinical manifestations and paraclinical research methods in their differential diagnosis is covered. In the context of the problem, an integrated approach to the diagnosis of viral and bacterial pneumonia, which is based on the determination of clinical signs and symptoms, is recommended. Special attention is paid to the issue of the treatment of community-acquired pneumonia in preschool children. A comparative description of the recommendations of national and foreign guidelines and generalized retrospective analyzes regarding the advisability of prescribing and cancelling antibiotics is given. Wider implementation of etiological examination using modern methods is recommended.

Conclusions. The final decision regarding the diagnosis of viral or bacterial pneumonia in each specific case should be based on the totality of the anamnesis data, clinical signs and symptoms. The implementation of integrated management of preschool children into the practice of a primary care physician will allow determining the probability of the etiology of pneumonia without auxiliary methods of examination and prescribing empirical therapy during the initial examination.

The authors declare no conflict of interest.

Key words: viral, bacterial community-acquired pneumonia, diagnosis, children.

Вступ

У всьому світі пневмонія була і є основною причиною захворюваності дітей дошкільного віку. Незважаючи на те, що більшість смертей, пов'язаних із пневмонією, значно зменшилась, тягар хвороби є значним, існують великі витрати на охорону здоров'я

дітей цього віку. Пневмонія є досить поширеним захворюванням. Основними етіологічними збудниками позалікарняної пневмонії, переважно, є бактерії і віруси, а майже у 18% дітей виявляють вірусно-бактеріальну інфекцію [25]. Клінічний діагноз захворювання є досить складним через збіг фенотипів вірусної та бактеріальної пневмонії, тому діагностика пневмоній

у дітей дошкільного віку на амбулаторному етапі є досить важким завданням. Ретроспективний аналіз історій хвороб 221 дитини віком до 5 років засвідчив, що 31,1% дітей були госпіталізовані пізніше сьомого дня від початку захворювання і діагноз пневмонії був встановлений лише після детального обстеження. Водночас призначення антибіотиків у дітей першого року життя з «вірусною» пневмонією забезпечило клінічний ефект протягом 48–72 годин лише у 67%, що можна пояснити вірусною етіологією захворювання. Про це свідчать результати рентгенологічного обстеження [16].

Зараз не існує «золотого стандарту» тесту, який був би достатньо чутливим, простим і специфічним для точного визначення етіології пневмонії. Останнім часом широко впроваджуються молекулярні методи діагностики. Молекулярне тестування за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) стає комерційно доступним внаслідок існування мультиплексних респіраторних панелей для вірусних та бактеріальних патогенів. Швидкі мультиплексні аналізи дозволяють раніше ідентифікувати мікроорганізми та призначити у разі потреби антибактеріальну терапію. Проте, слід зазначити, що дошкільний вік залишається також досить складним внаслідок неможливості отримати якісне мокротиння [18,19].

Згідно з рекомендаціями та стандартами лікування пневмоній, рентгенологічні дослідження, що підтверджують пневмонію, повинні проводитись лише на етапі стаціонарного лікування. Як наслідок, лікар первинної медичної допомоги під час первинного огляду хворої дитини змушений проводити диференційну діагностику між вірусною та бактеріальною пневмонією за відсутності результатів аналізів обстеження, а також розв'язувати питання призначення антибактеріальної терапії та госпіталізації. Невиправдане призначення антибіотиків дітям із вірусною пневмонією сприяє зростанню мікробної резистентності, а непризначення – розвитку ускладнень, що підвищує частоту лікарських побічних ефектів, які можуть мати довготривалий характер [38].

На сьогодні залишаються ще повністю не розв'язаними питання доцільності призначення та скасування антибіотикотерапії при вірусній пневмонії на амбулаторному етапі лікування.

Мета: визначити наявні у практиці лікаря первинної медичної допомоги проблеми щодо

діагностики та лікування позалікарняної пневмонії в дітей дошкільного віку, показати шляхи їх вирішення, використовуючи дані вітчизняної та зарубіжної літератури.

Розглянуто та проаналізовано сучасні клінічні настанови щодо діагностики та лікування позалікарняної пневмонії в дітей дошкільного віку на амбулаторному етапі. Для пошуку літературних джерел проаналізовано бази даних Med Line, Embase, Web of Science та Scopus.

Етіологія позалікарняної пневмонії в дітей дошкільного віку

Відповідно до сучасних уявлень, етіологія пневмоній представлена як бактеріями, так і вірусами, а також внутрішньоклітинними збудниками *Mycoplasma pneumoniae* і *Chlamidia pneumoniae*. Останнім часом повідомляється про збільшення рівня захворюваності на вірусну пневмонію (ВП). Віруси частіше виявляються в дітей перших п'яти років і представлені респіраторно-синцитіальним вірусом (RSV), риновірусом (HRV), метаневмовірусом людини (hMPV), аденовірусом (AdV), вірусами парагрипу, грипу А або В, коронавірусом [28]. Такий приріст ВП відображає як вдосконалення методів діагностики, так і збільшення випадків захворювання на ВП.

Протягом останніх років автори оглядових статей зауважують зміну спектру бактеріальних збудників. Гемофільну паличку (*H. influenzae*) дедалі частіше встановлюють причиною інфекцій дихальних шляхів у дітей, зокрема пневмонії. Відмічено також зниження поширеності пневмококу (*S. pneumoniae*) на фоні використання вакцинації [33]. Згідно із сучасними даними, максимальної ефективності вакцинації можливо досягнути при проведенні як повного курсу щеплення (V_{1,2} і RV), так і неповного (дворазове введення вакцини «Превенар-13» [2]. Запровадження білкових кон'югованих вакцин проти *H. influenzae* та *S. pneumoniae* призвело до зниження поширеності бактеріальної пневмонії. Водночас зниження поширеності пневмокока зафіксовано і в тих країнах, де пневмококова вакцинація не є частиною національної програми імунізації [7,19,20].

Визначення етіології пневмонії залишається проблемою у дітей дошкільного віку. Це, значною мірою, пов'язано як зі збором зразків, так і з проблемами інтерпретації присутності патогенів як причинно-значущих у розвитку пневмонії [18]. Важливим також є характер діагностичних тестів, які використовувались

для виявлення збудника. Значним прогресом у мікробіологічній діагностиці респіраторних патогенів стало впровадження молекулярних діагностичних тестів. Нові методи діагностики покращили здатність визначати мікробіологічну етіологію пневмоній у дітей [32].

У медичному центрі Університету Малайя (Малазія) протягом 2 років (2014–2015) проведено проспективне дослідження, мета якого полягала у визначенні етіології пневмоній у дітей віком від 1 місяця до 5 років, які були госпіталізовані з тяжкою пневмонією. Збудники виявлено у 62% обстежених, тоді як у 38% ні бактерій, ні вірусу не було виділено, незважаючи на ретельні мікробіологічні методи. Майже кожна четверта дитина мала тільки бактерію або тільки вірус, 13,3% мали коінфекцію (тобто бактерії та віруси), і лише 25,0% обстежених дітей мали ізольовану бактеріальну інфекцію. Найбільш поширеною бактерією була *H. influenzae* (29,3%), наступною — *S. aureus* (24,0%), тоді як *S. pneumoniae* була третьою за поширеністю (22,7%). Водночас серед обстежених, лише 8% дітей отримали щонайменше одну дозу пневмококової вакцини. На думку дослідників, такі результати відображають загальну картину етіології пневмоній у країнах, що розвиваються [19]. У більш ранніх дослідженнях пневмококова інфекція представлена як найбільш поширена, але *H. influenzae* дедалі більше визначалась суттєвим чинником розвитку інфекцій дихальних шляхів у дітей.

У понад третини (37,0%) пацієнтів в індукованому мокротинні виділено віруси, ізольовано у 23,7% випадків, разом з бактеріями — у 13,3%. Віруси можуть ініціювати розвиток як позалікарняної пневмонії, так і сприяти у розвитку бактеріальної пневмонії [25]. До патофізіологічних фаз розвитку захворювання належать переміщення вірусів до нижніх дихальних шляхів, розмноження в епітелії, деепіталізація та пригнічення функції війок і як результат порушення мукоциліарного кліренсу, проникнення вірусу в альвеоли, що призводить до руйнування клітин, втрати сурфактанту і сприяє утворенню гіалінових мембран та набряку легень [31]. У процесі розвитку ВП створено умови для полегшення проникнення бактерій до вогнища запалення. Вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів з деепіталізацією підвищує ризик бактеріальної колонізації [27]. Виявлені зміни в мікробіоті носоглотки сприяють розвитку бактеріальної пневмонії [3].

Значення клінічних симптомів та ознак у диференційній діагностиці вірусних та бактеріальних пневмоній у дітей дошкільного віку

Визначення та лікування пневмонії залежить від клінічних умов та соціально-економічного статусу країни. У тих країнах, де візуалізація може бути недостатньою на регулярній основі, ВООЗ рекомендує використовувати тільки клінічні симптоми та ознаки, визначати пневмонію при наявності кашлю, утрудненого дихання, тахіпноє або втягненні грудної клітки і виділяти нетяжку пневмонію, яка визначається частотою дихання з ретракцією/втягуванням міжреберних проміжків грудної клітки або без неї (≥ 50 хв у дітей 2–11 місяців, ≥ 40 хв у дітей 12–59 місяців і > 20 хв у дітей старше 59 місяців). Тяжка пневмонія має додаткові симптоми небезпеки, такі як погіршення загального стану, відмова від їжі, зневоднення, сонливість або непритомність, церебральні судоми [36,37].

Найбільш чутливими у виявленні бактеріальних пневмоній у дітей є симптомокомплекси, що поєднують кашель, гіпертермію та/чисимптоми інтоксикації дихальну недостатність. Найбільш специфічними серед клінічних ознак є асиметричність притуплення перкуторного звуку, поєднання асиметричності ослабленого дихання із локальними крепітуючими (дрібнопухирцевими) хрипами [21]. Предикторами розвитку бактеріальної пневмонії визначені чоловіча стать та наявність крепітації [19]. Ознаки крепітації є найсильнішим провісником [7]. Визначення тахіпноє, за пропозицією ВООЗ, має найвищу чутливість (74%) і специфічність (67%) порівняно з іншими клінічними симптомами та статистично значимо асоціює з гіпоксемією [36,37]. Протеслід за уважити, що задишка і тахіпноє зустрічаються лише у 50–70% дітей і їх відсутність не виключає пневмонію [8]. Однак тахіпноє при відсутності обструкції є більш чутливим і специфічним симптомом, ніж фізикальні дані [34]. Пневмонія може бути в дітей із лихоманкою без тахіпноє та/або задишки. Відсутність лихоманки не виключає наявність пневмонії [1,15].

У 2006 році К. Thorburn зі співавторами запропонували для діагностики ВП використовувати дані епіданамнезів та клінічних проявів: субфебрильна температура, риніт та/або фарингіт, «грипоподібні» симптоми/міальгія, головний біль [30].

Доведено високу інформативність у диференційній діагностиці таких ознак захворю-

вання, як зниження активності, відмова від їжі, сонливість, невтішний плач, які характерні для бактеріальних пневмоній [36].

Для порівняльної характеристики клінічних симптомів та ознак ВП та бактеріальної пневмонії взято дані ретроспективного обстеження 284 дітей із ВП, проведеного у Китаї у 2019–2020 роках. Аналіз результатів дослідження показав, що фебрильна температура тіла з тривалістю 2–5 днів була виявлена у 75,0% дітей. Майже всіх (90,1%) хворих турбував кашель: сухий (12,3%) або з виділенням мокроти (80,6%), залежно від терміну захворювання. Респіраторні розлади виявляли рідко (задишка – у 7,7% дітей, хрипи – у 15,1%). Сатурація O_2 (SpO_2) $\leq 95,0\%$ діагностована лише у 3,2% дітей. У 86,6% дітей перебіг захворювання був нетяжким [28].

Отже, окремі клінічні симптоми та ознаки не дають підстав їх використовувати як відособлені диференційно-діагностичні критерії ВП та бактеріальних пневмоній.

Роль променевих методів дослідження в діагностиці вірусних та бактеріальних пневмоній

Рентгенографія органів грудної клітки, хоча і обмежена, але залишається еталоном стандартної діагностики. Візуалізаційні дослідження грудної клітки (R-грама, ультразвукове дослідження (УЗД)) допомагають у діагностиці бактеріальної пневмонії і ВП. Для бактеріальної пневмонії характерні інфільтративні зміни, вогнищеві або сегментарні на фоні посилення легеневого малюнку з ущільненням кореню через набряклі прикореневі лімфовузли. ВП характеризується інтерстиціальними змінами – посиленням легеневого малюнку, сітчасто-вузликотими проявами, які найчастіше бувають двосторонніми, і розширенням коренів легень [19,28]. Рентгенограму грудної клітки лікарям первинної медичної медицини необхідно проводити тоді, коли інформація здатна допомогти у призначенні антибактеріальної терапії дітям з гіпоксемією ($SpO_2 < 90^\circ$) або при наявності в них респіраторного синдрому. У дітей з нетяжкою формою пневмонії рекомендують обходитись без рентгенологічного обстеження [15,23].

В останні роки для діагностики пневмоній у дітей дедалі частіше використовується УЗД. Проведені дослідження засвідчили високу чутливість, специфічність і надійність для виявлення консолідації легень порівняно з рентге-

нограмою грудної клітки. До переваг вказаного методу належать мобільність та відсутність радіації [11,22].

Рекомендовано також проведення комп'ютерної фоноспірографії. Цей метод базується на використанні комп'ютерної системи реєстрації і аналізу звуків дихання з наступною їхньою трьохмірною візуалізацією (фоноспірограма). Метод екологічно безпечний і може використовуватись з раннього віку. Сучасні дані вітчизняних та зарубіжних досліджень не дають можливості визначити їх роль у диференційній діагностиці бактеріальних пневмоній та ВП [13].

Комп'ютерну томографію грудної клітки слід розглядати у складних ситуаціях, коли результати проведеної R-графії свідчать про наявність вузловатих інфільтратів, деструктивних пневмоній, помірних та великих випотів, які потребують додаткового опису.

Діагностична цінність запальних біомаркерів крові

Проведені останнім часом дослідження свідчать, що застосування запальних біомаркерів крові (підвищення кількості лейкоцитів, С-реактивний протеїн (СРП), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)) має обмежену діагностичну цінність у верифікації позалікарняної пневмонії [5]. Розгорнутий аналіз крові зазвичай не рекомендовано проводити під час оцінки пневмоній ані в амбулаторних, ані в стаціонарних умовах, оскільки підрахунок лейкоцитів рідко буває корисним для диференціації бактеріальної та вірусної інфекції.

Існують суперечливі дані щодо діагностичної цінності біомаркерів інфекції (СРП, кількості лейкоцитів, ШОЕ, прокальцитоніна) при диференційній діагностиці вірусних і бактеріальних захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей дошкільного віку [14]. Згідно із літературними джерелами, білки гострої фази запалення характеризуються неспецифічністю щодо першопричини запалення, але водночас демонструють високу чутливість до їх концентрації у крові на масивність інфекційного процесу, що визначає їх діагностичну прогностичну цінність [24]. Згідно із даними інших дослідників, найбільш значущим маркером бактеріальної інфекції є збільшення рівня прокальцитоніну (> 2 нг/мл), на основі якого можна розрізнити бактеріальну і вірусну інфекцію через 12 годин після інфекційного ураження. Результати проведених досліджень свідчать,

Таблиця 1

Інтегроване ведення дітей дошкільного віку, хворих на позалікарняну пневмонію

Ознаки і симптоми пневмонії	Ймовірно		Бактеріальна (тяжка)
	вірусна	бактеріальна (нетяжка)	
Тяжкість стану	Задовільний	Задовільний, середньої тяжкості	Тяжкий
Зміна психічного стану	Веселий або дратівливий, примхливий	Коротка посмішка, млявість	Відсутність посмішки, тривожне невиразне обличчя, сонливість
Очний контакт	Є	Є	Відсутній
Реакція на контакт (зміна крику, коли дитину беруть на руки)	Крик незабаром припиняється	Крик на якийсь час припиняється, потім відновлюється	Не реагує, тривалий крик
Перехід від сну до неспання	Після пробудження бадьорий, швидко пробудження	Прокидається після тривалої стимуляції	Не прокидається або ледь реагує
Апетит	Звичайний	Знижений	Відмова від їжі
Колір шкірних покривів	Звичайний	Бліді	Бліді, акроціаноз
Вологість шкіри та слизових оболонок	Звичайна	Слизова оболонка порожнини рота злегка суха	Сухість слизової оболонки порожнини рота, втягнуто тім'ячко, в'яла шкіра або липкий піт
Катаральні прояви (риніт та/або фарингіт)	Характерно	Відсутні	Відсутні
«Грипоподібні симптоми» (міальгія та/або головний біль)	Характерно	Відсутні	Відсутні
Лихоманка	Субфебрильна, фебрильна 2–5 діб	Фебрильна (t тіла >38°C) понад 3 доби	t тіла >39–40°C або гіпотермія в дітей до 3 місяців життя
Респіраторний синдром	Тахіпноє ≥ 50 хв — 2–1 міс., ≥ 40 хв — 12–59 міс., >20 хв старше 59 міс.	Тахіпноє ≥ 50 хв — 2–1 міс., ≥ 40 хв — 12–59 міс., >20 хв старше 59 міс.	Тахіпноє, утруднене дихання, розширення крил носа, втягування поступливих місць грудної клітки
Перкуторні ознаки	Легеневий звук	Можлива асиметричність, притуплення легеневого звуку	Асиметричність, притуплення легеневого звуку
Асиметричне ослаблення дихання	Не характерно	Можливе	Асиметричне ослаблення дихання, наявність крепітуючих локальних хрипів
Поєднання локальних перкуторних та аускультативних ознак	Не характерно	Можливе	Поєднання локальних та перкуторних ознак
Час наповнення капілярів нігтьового ложе після стиснення	<2 сек	<2 сек	>2 сек
Антибіотикотерапія	Не показана	Показана ентеральна антибіотикотерапія	Показано парентеральне введення антибіотиків
Госпіталізація	Не показана	Не обов'язкова	У відділення реанімаційної та інтенсивної терапії

що у 92% випадків бактеріальної пневмонії рівень прокальцитоніну був $\geq 0,5$ нг/мл. Виявлення пацієнтів з меншим ризиком інвазивної бактеріальної пневмонії є важливим під час розв'язання питання призначення антибактеріальної терапії [12,29]. Збільшення концентрації у сироватці крові прозапальних цитокінів крові IL-1 та IL-2 є показником тяжкості перебігу пневмонії [4].

Аналіз результатів ретроспективного дослідження проведеного в Китаї (2019–2020 рр.), показав, що в основній когорті дітей із ВП кількість лейкоцитів була в межах $6,3\text{--}12,1 \times 10^9/\text{л}$, лейкопенія була визначена лише у 13,4% обстежених. Більше ніж у половини (56,5%) дітей, хворих на ВП ШОЕ була більше ніж 20 с,

а у 25,5% дітей рівень СРП перевищував 10 мг/л [28].

З огляду на слабку діагностичну і прогностичну ефективність, згідно з чинними національними стандартами лікування, не рекомендовано рутинне вимірювання реагентів гострої фази в дітей з пневмонією і не підтримано їхнє використання для диференційної діагностики бактеріальних пневмоній та ВП.

Інтегроване ведення дітей дошкільного віку, хворих на позалікарняну пневмонію

На підставі аналізу літературних даних з урахуванням стандартів та протоколів лікування, прийнятих протягом останніх років у провідних країнах світу, визначених клінічних ознак та симптомів ВП і бактеріальних

Таблиця 2

Рекомендації щодо призначення та відміни антибіотиків при позалікарняній пневмонії в дітей дошкільного віку на етапі амбулаторного лікування

Назва джерела	Рекомендації
Рекомендації BOO3 [35]	Антибіотики не рекомендовано призначати, коли немає ознак тяжкого перебігу захворювання, яке характерне для бактеріальної пневмонії.
Рекомендації PIGS-IGSA [1]	Антибактеріальна терапія не потрібна дітям дошкільного віку з позалікарняною пневмонією, оскільки в більшості випадків захворювання спричинене вірусами.
Рекомендації Брит. товариства (BTS) [9]	Діти віком до 2 років з легкими симптомами інфекції дихальних шляхів зазвичай не мають бактеріальної пневмонії і не повинні приймати антибіотики.
Позалікарняна пневмонія у дітей віком від 1 міс. [26]	Діти з чітким діагнозом пневмонії мають приймати антибіотики, зважаючи на тяжкість диференціювання пневмоній бактеріальної і вірусної етіології. Діти віком до 2 років з легкими симптомами захворювання не потребують лікування антибіотиками, але слід переглянути ведення цих пацієнтів.
Стандарти медичної допомоги «Позалікарняні пневмонії у дітей» [15]	У немовлят та дітей молодшого віку нетяжка форма позалікарняної пневмонії без лихоманки або з ознаками бронхіальної обструкції характеризуються високою ймовірністю вірусного генезу захворювання, тому слід розглядати можливість терапевтичного ведення таких пацієнтів без антибактеріальних лікарських засобів як першу лінію терапії, або відмінити будь-яку вже розпочату антибактеріальну терапію.
Клінічна настанова, заснована на доказах «Пневмонія у дітей» [23]	Діти з нетяжкою пневмонією без лихоманки, а також діти з клінічно переважаючою бронхіальною обструкцією не повинні лікуватись антибіотиками. Виявлення вірусу не виключає додаткової бактеріальної інфекції.
Літературні дані [10,30]	Автори стверджують, що оскільки поєднання вірусної і бактеріальної інфекції є дуже поширеним, то антибактеріальні препарати слід призначати навіть у випадку підозри на вірусну етіологію пневмонії.
Аналіз результатів проспективного когортного дослідження дітей з вірусною пневмонією віком від 1 міс. до 5 років [28]	Припинення прийому антибіотиків у разі виявлення вірусу може бути нерозумним. Рекомендація щодо багаторазові тести на патогени через потенціал високої частки супутніх інфекцій у дітей з вірусною пневмонією є недоцільним.
Аналіз результатів багаточентрового ретроспективного дослідження [19]	Попри те, що віруси зазвичай виявляються і ініціюють респіраторну інфекцію, може виникнути вторинна бактеріальна інфекція, і отже, припинення прийому антибіотиків у разі виявлення вірусу може бути нерозумним.

пневмоній різної тяжкості, нами запропоновано інтегрований підхід щодо діагностики вірусних та бактеріальних пневмоній, який базується на визначенні клінічних ознак та симптомів (табл. 1).

За виявленими ознаками та симптомами, відповідно до представленої таблиці, встановлюється вірогідність ВП чи бактеріальної пневмонії та рекомендується послідовність необхідних дій. Упровадження в практику лікаря первинної медичної допомоги інтегрованого ведення дітей дошкільного віку, хворих на пневмонію, дозволить при первинному огляді визначити вірогідність етіології пневмонії без допоміжних методів обстеження.

Лікування вірусної пневмонії в дітей дошкільного віку на амбулаторному етапі

На жаль, на теперішній час не можна зробити однозначних висновків про доцільність призначення та відміни антибіотиків на амбулаторному етапі при позалікарняній пневмонії в дітей дошкільного віку, про що свідчать клінічні настанови (табл. 2).

Отже, більшість вітчизняних і зарубіжних рекомендацій пропонують не призначати антибіотики при пневмонії в дітей дошкільного віку, якщо немає підозри на бактеріальну

інфекцію. Водночас діти можуть лікуватись в амбулаторних умовах за наявності гарантованої медичної допомоги, а особи, які здійснюють догляд, повинні бути проінструктовані щодо методів лікування та проінформовані про можливі симптоми небезпеки [23]. Лікування антибактеріальними лікарськими засобами слід розпочинати в дітей з лабораторно підтвердженою або з високою ймовірністю підозрюваною бактеріальною інфекцією [15].

Суперечливими залишаються рекомендації щодо відміни призначеної антибактеріальної терапії при ВП:

- відмінити вже розпочату антибактеріальну терапію при отриманні доказів вірусної етіології пневмонії [15];
- виявлення вірусів не виключає додаткової бактеріальної інфекції, тому припинення антибіотиків не є нерозумним [19,28].

Серйозної доказової бази, яка б аргументувала відміну антибіотиків при такій ситуації немає. Добре відомо, що первинна ВП розвивається на тлі безпосередньої дії вірусу, вторинна вірусно-бактеріальна — до кінця першого тижня від початку захворювання. У зв'язку з цим гіпотетично відміна антибіотиків можлива не раніше 5 дня від початку захворювання.

Виявлення вірусного збудника може бути інформативним за підозри відсутності реакції на лікування пневмонії, яка має вірусне походження або є наслідком конфекції чи бактеріальних ускладнень. Наразі існує критична потреба у використанні швидких лабораторних тестів (антигенний тест, ПЛР) для підтвердження вірусної етіології пневмонії задля точного визначення ситуацій, у яких можна безпечно утримуватись від антибіотиків.

Висновки

Заключаючи аналітичний огляд реального стану діагностики та лікування ВП і бактеріальних пневмоній на амбулаторному етапі в дітей дошкільного віку можна представити деякі ключові положення:

- проблема диференційної діагностики ВП та бактеріальних пневмоній у дітей дошкільного віку є надзвичайно актуальною у практиці лікаря первинної медичної допомоги. Зростання ролі вірусних патогенів у розвитку пневмонії та збільшення числа коінфекцій та бактеріальних ускладнень зумовлюють необхідність ранньої ідентифікації збудника;
- наразі не існує «золотого стандарту» визначення етіології пневмонії та тесту, який би допоміг відрізнити ВП від бактеріальної пневмонії під час первинного огляду дитини;
- запропонований інтегрований підхід щодо діагностики ВП і бактеріальних пневмоній

дозволить упередити необґрунтоване призначення антибіотиків, зменшити частоту госпіталізацій та ризик виникнення лікарських ускладнень;

- широке впровадження швидких лабораторних тестів ПЛР для підтвердження вірусної етіології пневмонії буде сприяти точному визначенню ситуацій, в яких можна безпечно утримуватись від призначення антибіотикотерапії;
- пріоритет у лікуванні позалікарняної пневмонії полягає у призначенні противірусної терапії, але за умови відсутності клінічної підозри на бактеріальну інфекцію. Лікування антибактеріальними препаратами слід розпочинати в дітей із лабораторно підтвердженою або з високою ймовірністю підозрюваною бактеріальною пневмонією;
- у зв'язку із значною частотністю супутніх інфекцій та бактеріальних ускладнень при ВП у дітей дошкільного віку призначену антибактеріальну терапію доцільно відмінити не раніше 5 дня від початку захворювання і лише після проведеного діагностичного тестування;
- необхідні додаткові дослідження щодо впливу вірусних тестів на результати лікування та призначення антибіотиків для потенційного їх обмеження у випадках неприйнятого лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Bradley JS, Byington CL, Shah SS. (2011). The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases and the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 53(7): 25–76. URL: <https://academic.oup.com/cid/article/53/7/e25/424286>. doi: 10.1093/cid/cir531.
- CDC. (2020). Pneumococcal Disease. Surveillance and Reporting. URL: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html>.
- Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ et al. (2015, Oct 22). The Microbiome and the Respiratory Tract. ARI. 13: 48. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105238.
- Dudnyk VM, Pasik VLu. (2022). Liver dysfunction in children with community-acquired pneumonia: the role of infectious and inflammatory markers. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(122): 32–38. [Дудник ВМ, Пасік ВЮ. (2022). Порушення функції печінки у дітей раннього віку з позагоспітальною пневмонією: роль маркерів інфекційно-запального процесу. Сучасна педіатрія. Україна. 2(122): 32–38]. doi: 10.15574/SP.2022.122
- Evertsen J, Baumgardner DJ, Regnera A et al. (2010). Diagnosis and management of pneumonia and bronchitis in outpatient primary care practices. Prim Care Respir J. 19(3): 237–241. doi: 10.4104/pcrj.2010.00024.
- Gadsby NJ, Russell CD, McHudh MP et al. (2016). Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. Clin Infect Dis. 62(7): 817–823. doi: 10.1093/cid/civ1214.
- Gamache J (ed.), Harrington A, Kamangar N. (2020). Bacterial Pneumonia Workup. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/300157-workup?form=fpf>.
- Ginsburg AS, Lenahan JL, Izadnegahdar R et al. (2018). A Systematic Review of Tools to Measuring Respiratory Rate in Order to Identify Childhood Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 197(9): 1116–1127. doi: 10.1164/rccm.201711-2233CI.
- Harris M, Clark J, Coote N. (2011). British Thoracic Society guideline for the management of community acquired pneumonia in children: update. Thorax. 66; Suppl 2: 1–23. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200598>.
- Jain S, Williams DJ, Arnold SR. (2015). Community acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. N Engl J Med. 372; 9: 835–845. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoA1405870>.
- Jones BP, Tay ET, Elikashvili I et al. (2016). Feasibility and Safety of Substituting Lung Ultrasonography for Chest Radiography When Diagnosing Pneumonia in Children: A Randomized Controlled Trial. Chest. 150: 131–138. doi: 10.1016/j.chest.2016.02.643.
- Kaur K, Mahajan R, Tanwar A. (2013). A novel marker procacitonin may help stem the antibiotic overuse in emergency setting. Int J Appl Basic Med Res. 3(2): 77–83. doi: 10.4103/2229-516X.117051.
- Kurian J, Kevin TL, Han BK et al. (2009). Comparison of ultrasound and CT in the evaluation of pneumonia com-

- plicated by parapneumonic effusion in children. *AJR Am J Roentgenol.* 193: 1648–1654. doi: 10.2214/AJR.09.2791.
14. Le Roux DM, Zar HJ. (2017). Community-acquired pneumonia in children—a changing spectrum of disease. *Pediatr Radiol.* 47: 1392–1398. doi: 10.1007/s00247-017-3827-8.
 15. Ministry of Health of Ukraine. (2022). Community-acquired pneumonia in children. Standards of medical care. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1380, 2.08.2022. [МОЗ України. (2022). Позалікарняна пневмонія у дітей. Стандарти медичної допомоги. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 2.08.2022 №1380]. URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-02082022--1380-pro-zatverdzhennja-standartiv-medichnoi-dopomogi-pozalikarnjani-pnevmonii-u-ditej>.
 16. Mokia-Serbina SA, Litvinova TV, Plokhinov GO. (2016). Community-acquired pneumonia in children: modern approaches to the duration of antibiotic therapy. *Child's health.* 2 (70): 138–141. [Мокія-Сербина СА, Литвинова ТВ, Плохинов ГА. (2016). Внебольничные пневмонии у детей: современные подходы к продолжительности антибиотикотерапии. (2016). *Здоровье ребенка.* 2(70): 138–141]. ISSN 2224-0551-p ISSN 2307-1168-e URL: <http://repo.dma.dp.ua/id/eprint/2124>.
 17. MsAllister DA, Health LG. (2019). Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 7(1): e47. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30408-X.
 18. Murdoch DR, O'Brien KL, Driscoll AJ et al. (2012). Laboratory Methods for Determining Pneumonia Etiology in Children. Pneumonia Methods Working Group, the PERCH Core Team. *Clinical Infectious Diseases.* 54; suppl 2: S146–S152. URL: <https://academic.oup.com/cid/article/54/suppl2/S146/376724>. <https://doi.org/10.1093/cid/cir1073>.
 19. Nathan AM, Teh CSJ, Jabar KA, Teoh BT, Tangaperumal A, Westerhout C et al. (2020, Feb 14). Bacterial pneumonia and its associated factors in children from a developing country: A prospective cohort study. *PLoS One.* 15(2): e0228056. doi: 10.1371/journal.pone.0228056. PMID: 32059033; PMCID: PMC7021284.
 20. Otiwa JN, Marais BJ. (2017, Mar). Vaccines to prevent pneumonia in children — a developing country perspective. *Paediatr Respir Rev.* 22: 23–30. Epub 2015 Aug 19. doi: 10.1016/j.prrv.2015.08.004. PMID: 26364006; PMCID: PMC6995362.
 21. Ortemenka YeP, Andriyчук TR, Solonar YaL 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. (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
 22. Pereda MA, Chavez MA, Hooper-Miele CC et al. (2015). Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 135: 714–22. doi: 10.1542/peds.2014-2833.
 23. Pneumonia in children. (2022). Evidence-based clinical guideline [Пневмонія у дітей. Клінічна настанова, заснована на доказах]. URL: www.dec.gov.
 24. Polepalle T, Moogala S, Voggarapu S et al. (2015). Acute phase proteins and their role in periodontitis: a review. *J Clin Diagn Res.* 9(11): ZEO1-5. doi: 10.7860/JCDR/2015/15692.6728.
 25. Popovsky EY, Florin TA. (2021). Community-Acquired Pneumonia in Childhood. *Encyclopedia of Respiratory Medicine.* 2022: 119–31. Epub 2021 Sep 17. doi: 10.1016/B978-0-08-102723-3.00013-5. PMCID: PMC7458534.
 26. Pozalіkarniana pnevmonia v ditei vicom 1 misiatsia. (2021). *Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Modern pediatric. Ukraine.* 1(113): 82–111. [Позалікарняна пневмонія у дітей віком від 1 місяця. (2021). Клінічна настанова, заснована на доказах. *Сучасна педіатрія. Україна.* 1(113): 82–111]. URL: <https://med-expert.com.ua/journals/wp-content/uploads/2021/03/13/pdf>.
 27. Pritt BS, Aubry MC. (2017). Histopathology of viral infections of the lung. *Senin Diagan Pethol.* 34(6): 510–517. doi: 10.1053/j.semmp.2017.06.005.
 28. Ren GL, Wang XF, Xu J, Li J, Meng Q, Xie GQ et al. (2021, Feb 16). Comparison of acute pneumonia caused by SARS-COV-2 and other respiratory viruses in children: a retrospective multi-center cohort study during COVID-19 outbreak. *Mil Med Res.* 8(1): 13. doi: 10.1186/s40779-021-00306-7. PMID: 33593415; PMCID: PMC7886299.
 29. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R et al. (2009). Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infection: the ProHOSP randomized controller trial. *JAMA.* 302(10): 1059–1066. doi: 10.1001/jama.2009.1297.
 30. Thorburn K, Harigopal S, Reddy V, Taylor N, van Saene HK. (2006, Jul). High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax.* 61(7): 611–615. Epub 2006 Mar 14. doi: 10.1136/thx.2005.048397. PMID: 16537670; PMCID: PMC2104657.
 31. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS et al. (2021). Pneumonia. *Not Rev Dis Primers.* 7(1): 25. doi: 10.1038/s41572-021-00259-0.
 32. Torres A, Lee N, Cilloniz C et al. (2016). Laboratory diagnosis of pneumonia in the molecular age. *European Respiratory Journal.* 48: 1764–1778. URL: <https://eri.ersjournals.com/content/48/6/1764>. doi: 10.1183/13993003.01144-2016.
 33. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A et al. (2018). Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet Glob Health.* 6(7): e744–e757. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30247-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30247-X).
 34. Wilmott RW, Bush A, Boat TF, Deterding RR, Ratjen F, Chernick V. (2012). *Kendig and Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children.* 8th Edition. Elsevier. URL: <https://www.sciencedirect.com/book/9781437719840/kendig-and-chernicks-disorders-of-the-respiratory-tract-in-children>.
 35. WHO. (2013). *Pocket Book of hospital care for children. Guidelines for the management of common illnesses with limited resources.* Second edition. World Health Organization. URL: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/285978/retrieve>.
 36. WHO. (2014). *Hospital care for children. Guidelines for the management of common childhood illnesses.* 2nd ed. WHO ERB. URL: <https://www.who.int/maternal-child-adolescen/documents/child.hospital-care/en/>.
 37. WHO. (2014). *Revised WHO classification and treatment of pneumonia in children at health facilities. Evidence summaries.* Geneva: World Health Organization. URL: www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html.
 38. World Economic Forum. *Global Risks.* (2014). Report. URL: <https://www.weforum.org/reports/global-risks-2014-report>.

Відомості про авторів:

Мокія-Сербіна Світлана Олексівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики Дніпровського ДМУ.

Адреса: м. Кривий Ріг, вул. С. Колачевського, 55.

Литвинова Тетяна Валеріївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики Дніпровського ДМУ.

Адреса: м. Кривий Ріг, вул. С. Колачевського, 55.

Стаття надійшла до редакції 14.09.2023 р., прийнята до друку 12.12.2023 р.

О.В. Воробйова¹, О.О. Мельник²

MIS (Кавасаки-подібний мультисистемний запальний синдром) як прояв SARS-CoV-2 у новонароджених від матерів, що перехворіли на COVID-19 під час вагітності: огляд літератури

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

²Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 8(136): 106-115. doi 10.15574/SP.2023.136.106

For citation: Vorobiova OV, Melnyk OO. (2023). MIS (Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome) as a manifestation of SARS-CoV-2 in newborns: a review of the literature. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(136): 106-115. doi 10.15574/SP.2023.136.106.

Коронавірусна хвороба (COVID-19) стала глобальною проблемою країн усього світу. До інфекції схильні люди усіх вікових груп, новонароджені не є винятком.

Мета — проаналізувати та узагальнити інформацію щодо особливостей перебігу, клінічних проявів, формування ускладнень та шляхів подолання коронавірусної інфекції у новонароджених від матерів, що перехворіли на COVID-19 під час вагітності.

Результати клінічних спостережень цієї патології в перинатальному періоді викликають особливий інтерес у лікарів суміжних спеціальностей, бо питання стосується життя матерів та їхніх дітей. Вивчаються зміни в системі «мати–плід–новонароджений» під впливом дії вірусу. SARS-CoV-2 викликає в малюків клінічний синдром, названий мультисистемним запальним синдромом у новонароджених і дітей (MIS-N, MIS-C — Multisystem Inflammatory Syndrome — залежно від віку дитини); виникає після перенесеної гострої інфекції COVID-19, за клінічною картиною дуже схожий на хворобу Кавасаки та проявляється у вигляді поліорганної недостатності в дитини.

Проаналізовано останні дані зарубіжної та вітчизняної літератури, наявні у відкритому доступі наукових джерел, що висвітлюють сучасні погляди на клінічні особливості перебігу COVID-19 у контексті Кавасаки-подібного мультисистемного запального синдрому. Узагальнено питання етіології, патогенезу, особливостей клінічних проявів коронавірусної інфекції в новонароджених, встановлення діагнозу та варіантів менеджменту хвороби в неонатальному періоді.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: новонароджені, COVID-19, коронавірусна хвороба, вірус SARS-CoV-2, Кавасаки-подібний мультисистемний запальний синдром, MIS, клінічний перебіг, ускладнення, система «мати–плід–новонароджений».

MIS (Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome) as a manifestation of SARS-CoV-2 in newborns: a review of the literature

O.V. Vorobiova¹, O.O. Melnyk²

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

²Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

The coronavirus disease (COVID-19) has become a global problem for countries all over the world. People of all age groups are prone to infection and newborns make no exception.

Purpose — to analyze and summarize information on the characteristics of the course, clinical manifestations, complications and ways to overcome coronavirus infection in newborns from mothers who contracted COVID-19 during pregnancy.

The results of clinical observations of this pathology in the perinatal period are of particular interest to doctors of related specialties, because the question simultaneously concerns the life of the mother and her child. The article in particular is an attempt to tackle changes in the «mother–fetus–newborn» system under the influence of the virus. SARS-CoV-2 causes a clinical syndrome in babies, called Multisystem Inflammatory Syndrome in Newborns and Children (MIS-N, MIS-C — Multisystem Inflammatory Syndrome — depending on the age of the child). It occurs after an acute infection with COVID-19, the clinical picture is very similar to Kawasaki disease and manifestations of multiple organs failure in infants. The article analyzes the latest data from foreign and domestic literature of publicly available scientific sources, which present modern views on the clinical features of the course of COVID-19 in the context of Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in newborns, summarizes the issues of etiology, pathogenesis, features of clinical manifestations of coronavirus infection in newborns, as well as diagnosis and disease management options in the neonatal period.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: newborns, COVID-19 (coronavirus disease caused by the virus SARS-CoV-2), Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome, MIS, clinical course, complication, mother-fetus-newborn system.

Вступ

Коронавірусна хвороба (COVID-19) у період 2019–2023 рр. стала глобальною проблемою, зокрема, систем охорони здоров'я країн усього світу. За епідеміологічними даними, COVID-19 уражує всі вікові групи населення. Відомо, що захворювання на коронавірусну інфекцію під час вагітності впливає на стан здоров'я жінки та новонаро-

джених. Тому на сьогодні з'являється все більше наукових даних щодо клінічних випадків інфікування SARS-CoV-2 у новонароджених від матерів із перенесеним COVID-19 під час вагітності. Результати клінічних спостережень цієї патології в перинатальному періоді викликають особливий інтерес у лікарів суміжних спеціальностей: неонатологів, педіатрів та акушерів-гінекологів. Вивчення особливостей перебігу COVID-19 у вагітних (залежно від термінів ва-

гітності) та їхніх новонароджених, виявлення закономірностей постнатальної адаптації дитини необхідні для розуміння ризиків становлення фізіологічних процесів після народження та для визначення впливу на стан здоров'я новонароджених від матерів, які перенесли інфікування COVID-19 під час вагітності. Більшість опублікованих наукових досліджень розглядають і порівнюють патологічні клінічні симптоми в дитини на тлі інфікування SARS-CoV-2 з Кавасакі-подібним мультисистемним запальним синдромом.

Мета дослідження — проаналізувати та узагальнити інформацію щодо особливостей перебігу, клінічних проявів, формування ускладнень і шляхів подолання коронавірусної інфекції у новонароджених від матерів, що перехворіли на COVID-19 під час вагітності.

Розглянуто та проаналізовано 43 міжнародні статті, які знаходяться у вільному доступі, за період із 2020 по вересень 2023 року. Додатково ретроспективно проаналізовано 40 історій розвитку новонароджених від матерів, які перехворіли на COVID-19 під час вагітності, з акцентом на особливостях перебігу захворювання, результатах клініко-лабораторного та інструментального дослідження жінок залежно від терміну вагітності та їхніх новонароджених.

Коронавірус (SARS-CoV-2, або 2019-nCoV) — це новий вірус, що містить одноланцюгову РНК, пов'язану з нуклеопротеїном усередині капсида, складається з матричного білка та S-протеїну (так званого «шипа-відростка»), за допомогою якого забезпечується з'єднання вірусу та рецептора клітини-мішені. Вірус може передаватися від людини до людини повітряно-крапельним (при кашлі, чханні, розмові), повітряно-пиловим (з пиловими частинками в повітрі), контактно-побутовим (через рукоштовкування, предмети побуту) шляхами [33]. Поряд із повітряно-крапельним розглядається фекально-оральний механізм передачі [5,7,40].

Вхідні ворота вірусу SARS-CoV-2 — слизові оболонки дихальних шляхів, альвеоцити I–II порядків та ентероцити тонкого кишечника, де через ACE-2 (Angiotensin Converting Enzyme-2) рецептори вірус потрапляє в кров, уражує більшість внутрішніх органів. Насамперед взаємодія вірусу з ACE-2-рецепторами органа-мішені (на поверхні ендотеліоцитів) активує запальний процес із викидом великої кількості охоронних цитокінів, так звана «цитокінова буря», на тлі якої розвивається синдром поліор-

ганної недостатності із прямим ураженням і порушенням мікроциркуляції в судинах легень, серця, мозку, шлунково-кишкового тракту, нирок. Ураження дихальних шляхів викликає гіпоксемію, що підсилює дисбаланс роботи внутрішніх органів під дією вірусу корелює з віком пацієнта. У дітей, на відміну від дорослих, вірус інколи потрапляє в нижні дихальні шляхи. Це пов'язано з фізіологічними особливостями дитячого віку та обумовлено щільністю рецепторів ACE-2, яка в дітей значно нижча, ніж у дорослих, тож вірусу буквально нема за що зачепитися чіпкими «шипами» [38,41].

Питання можливості вертикальної передачі вірусу від матері до дитини цікавить багатьох спеціалістів; описані поодинокі випадки таких припущень, але безпосередньо інфікування дитини від хворої матері не доведені. Дотепер ведуться міжнародні та вітчизняні клінічні дослідження з цього питання.

Вплив SARS-CoV-2 на ранньому терміні вагітності може включати такі ускладнення: самовільний аборт, викидень, що не відбувся, фетоплацентарну недостатність, що може призводити до кисневого голодування на внутрішньоутробному етапі розвитку плода. Якщо життя жінки під загрозою, то рішення про пролонгацію вагітності приймається консилиумом лікарів, особливо при прогресуючій дихальній недостатності, сильній кровотечі, загибелі плода. Проводяться дослідження на визначення хромосомних аномалій плода.

Вплив COVID-19 у другому триместрі вагітності залежить від тяжкості захворювання та стану організму вагітної. Можливий перебіг інфекції в легкій формі, як застуда, або виникнення ускладнень із боку фето- та матково-плацентарного комплексу (плацентарна недостатність, затримка росту плода, внутрішньоутробна гіпоксія плода, вкорочення шийки матки). На пізніх термінах вагітності можливе підвищення скоротливої активності тіла матки, що сприяє швидкому розкриттю шийки матки і призводить до передчасних пологів. Більшість випадків зараження вірусом серед вагітних перебігають у легкій формі, іноді навіть без клінічної симптоматики, без шкідливої дії на плід. Тяжкі форми частіше реєструються у вагітних віком від 40 років та в групі ризику вагітних за екстрагенітальною патологією [35,43,46].

Відомі клінічні спостереження свідчать, що інфекція COVID-19 у дітей зазвичай перебігає в легкій формі [42]. У деяких випадках клінічні прояви можуть бути відтермінованими: через один або кілька тижнів після періоду маніфестації коронавірусної інфекції, з розвитком запальних змін внутрішніх органів, ураженням шкіри, а також клінічними симптомами, схожими на слизово-шкірний лімфодулярний синдром Кавасакі або мультисистемний запальний синдром [14]. Не становлять винятку щодо формування цих особливостей і немовлята. За даними літератури, у новонароджених під час перебігу COVID-19 і активації вірусної інфекції також розвивається клінічний стан, дуже подібний до хвороби Кавасакі (ХК), відомий як Kawa-COVID-19. Під цим терміном розуміють системне запальне захворювання, пов'язане з доведеною або сильно підозрюваною інфекцією COVID-19 [31].

Отримані результати чисельних міжнародних досліджень випадків SARS-CoV-2 інфекції в дітей, особливостей клінічного перебігу та характеру ураження внутрішніх органів і систем дають змогу сформулювати та описати новий унікальний синдром, який Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) та Королівським коледжем педіатрії та дитячого здоров'я названий мультисистемним запальним синдромом у новонароджених і дітей (MIS-N, MIS-C – Multisystem Inflammatory Syndrome – залежно від віку дитини), який зазвичай виникає за кілька тижнів після перенесеної гострої інфекції COVID-19 [14,31,36].

Мультисистемний запальний синдром у новонароджених (MIS-N) – це постінфекційний імунітопосередкований стан, що спостерігається в новонароджених через трансплацентарну передачу материнських антитіл. Може виникати внаслідок передачі антитіл до SARS-CoV-2 від матері (IgG) або викликатися антитілами, що з'явилися у самого новонародженого після інфікування на даний тип вірусу (свідчать про наявну активну інфекцію (IgM)) [13,36]. Летальність серед новонароджених від MIS-N досягає 1,5–2% [42].

У новонароджених характерні клініко-лабораторні прояви *раннього* MIS-N можуть відзначатися від народження до 3-ї доби життя дитини. *Пізній* MIS-N діагностується з кінця 3-ї доби і до кінця 1-го місяця життя новонародженого [13]. Проявляється клінічними симптомами різного ступеня тяжкості. Для доношених

новонароджених зазвичай характерний легкий перебіг патологічного стану, тоді як у передчасно народжених дітей, за даними літератури, відзначається найтяжчий варіант перебігу – з формуванням серцево-судинної дисфункції [13]. Запальна реакція при MIS-N відрізняється від класичної «цитокінової бурі» при тяжкій гострій формі COVID-19 насамперед тим, що, на відміну від нього, вона значно рідше уражує респіраторний тракт, що характерно для дітей старшого віку і дорослих [11].

Відомо, що немовлята інфікуються COVID-19 так само часто, як і їхні матері, але захворювання переважно перебігає безсимптомно або має легкий характер, можливо, через особливості імунної відповіді дитячого організму. Так, за даними китайських дослідників, до 13% випадків інфікування SARS-CoV-2 новонароджених не супроводжується жодними симптомами. Проте дотепер невідома реальна поширеність безсимптомних форм і тривалість доклінічного періоду в немовлят, адже діти без симптомів не підпадають під рутинне діагностичне тестування захворювання [16].

Найчастіше MIS-N розвивається за 2–6 тижнів після гострої фази COVID-19. Це нове «поствірусне» системне запальне захворювання, імовірно, виникає внаслідок надмірної адаптивної імунної відповіді організму. У зв'язку з цим дослідники закликають до настороженості та пильності клініцистів щодо синдрому викиду цитокінів, асоційованого з COVID-19. Виявлений взаємозв'язок MIS-N з інфекцією COVID-19 дає змогу припускати, що патогенез MIS-N перебігає на кшталт постінфекційної імунної дерегуляції [17,18].

Раннє інфікування (фаза I) у дітей може бути без жодних проявів або з легкими симптомами. Легенева фаза (фаза II) триває легко або взагалі без проявів хвороби, відсутня у багатьох малюків. Існує припущення, що рання фаза запускає активацію макрофагів із подальшою стимуляцією Т-хелперних клітин. Це призводить до активізації медіаторів запалення (фактора некрозу пухлини, інтерлейкінів (IL) – 1, 4, 6, 12, 1- β , 23), що сприяє вивільненню цитокінів, стимуляції макрофагів, нейтрофілів і моноцитів поряд з активацією В-клітин та плазмових клітин із виробленням антитіл, що призводить до гіперімунної відповіді організму (фаза III) [23].

Постковідна дія вірусу може викликати стан, за якого відбуваються неконтрольована

активація і проліферація макрофагів та інших типів клітин, що може призводити до дисфункції різних органів та систем. Генетичні особливості організму-господаря, імовірно, залучені до патофізіології хвороби, що підтверджується надмірною активацією саме вродженого імунітету хворого [2,43].

Після COVID-19 клінічні симптоми в дітей мають спільні риси з ХК, але відрізняються особливостями реагування субпопуляцій Т-клітин, інтерлейкінів та біомаркерів, пов'язаних з ушкодженням судин. У патогенезі MIS значна роль належить саме утворенню аутоантитіл [25].

Імунна система, як і інші системи організму новонародженого, не повністю функціональна та незріла при народженні, що приводить до формування умов і можливостей для негативного впливу патогенів на ще недосконалий організм дитини. Щоб заповнити цей період імунної незрілості та знизити ризик інфікування, мати з грудним молоком передає дитині пасивний захист, переважно у вигляді готових антитіл [12].

За даними літератури, в новонародженій дитині часто функціонально та кількісно недостатньо вродженого імунітету (антиген-презентуючих клітин та фагоцитів) [17]. Саме дефіцит вроджених функцій імунного статусу через внутрішню гіпорективність клітин у поєднанні з посиленою активацією імуносупресивних і тканинозахисних механізмів робить новонароджених вразливими до інфекцій [25].

Встановлено, що неонатальна імунна система може не виробляти достатньо антитіл до SARS-CoV-2. Проте значна кількість досліджень показують ефективне трансплацентарне перенесення материнських антитіл (IgG) до плода. Вважається, що ці імуноглобуліни захищають дитину від інфекції SARS-CoV-2, але разом із цим внутрішньоутробно переносяться інші запальні цитокіни та може імітуватися процес, за клініко-лабораторними проявами подібний до ХК. Це потенційно призводить до імунної активації з ураженням органів і систем у новонароджених. За даними літератури, саме цей процес відомий як MIS [12]. Кавасакі-подібний синдром у новонароджених може бути вторинним щодо імуноопосередкованих пошкоджень через трансплацентарні антитіла матері або новонародженого, що виробляються під час інфекції SARS-CoV-2 [28].

Наслідки потрапляння коронавірусу підтверджуються наявністю в плазмі крові мате-

ринських IgG і в незначній кількості IgM залежно від того, захворіла дитина після народження або отримала IgG від матері трансплацентарно. У новонароджених, які мали перинатальний SARS-CoV-2, виявляються антитіла та в них може бути пізній прояв патології з клінікою MIS, описаного в літературі в дітей молодшого та старшого віку. Дослідження свідчать про подібний стан у новонароджених із лихоманкою та запаленням внутрішніх органів, зокрема міокардитом, що проявлявся клінічно підвищеними біомаркерами запалення, високими концентраціями тропоніну-I та натрійуретичного пептиду типу ProB (proBNP) [23].

Як вже зазначено, частіше в новонароджених дітей спостерігається легкий перебіг захворювання та кращий прогноз, ніж у дітей старшого віку. Дихальні шляхи є основною мішенню для розвитку тяжкого гострого респіраторного синдрому, викликаного COVID-19, але ця локалізація не характерна для немовлят. Водночас у новонароджених превалюють ураження серцево-судинної системи, що викликає найбільш серйозне та небезпечне для життя немовлят ускладнення інфекції – ураження серця і коронарних судин [26,28].

Ураження респіраторної системи, якщо воно відбулося, проявляється в малюків як гостра респіраторна вірусна інфекція з клінічними симптомами респіраторного дистресу. У тяжких випадках відзначаються ознаки ураження нижніх дихальних шляхів із дихальною недостатністю. Випадки пневмонії після COVID-19 у новонароджених трапляються вкрай рідко. Зазвичай тяжка форма коронавірусної інфекції виникає на тлі вроджених вад розвитку дитини. Ризик формування ускладнень зростає в передчасно народжених дітей з пологовими травмами або з бронхолегеневою дисплазією [20].

Усупереч чисельним даним про переважно легкий перебіг COVID-19 у дітей, вже влітку 2021 року описано результати клінічних спостережень із тяжкими формами захворювання та її наслідків у немовлят. Відзначено, що через деякий час після перенесеної інфекції в новонароджених розвивається тяжке запальне захворювання, що за клінічними проявами схоже на синдром токсичного шоку, а за клінікою подібне до ХК у повній або частковій її формі [26].

Опублікований аналіз випадків відтермінованих симптомів після гострого періоду інфекції COVID-19 становить понад 650 спостережень [24]. Дані охоплюють європейські

країни з високим рівнем інфікування (Англія, Італія, США). Уперше оцінені передумови виникнення, особливості постковідного стану в дітей. Усупереч тяжкості клінічних проявів, смертність у дитячій популяції з доведених джерел не значна – близько 1%. Прогностично несприятливими факторами розвитку тяжкої форми захворювання (що потребує інтенсивної терапії) у переважній більшості публікацій є вік дитини >1 року та наявність феритинемії понад 1400 мкг/л [4,25].

Особливу настороженість несприятливого перебігу MIS-N після перенесення коронавірусної інфекції COVID-19 викликають діти з лихоманкою, системним запаленням, підвищеною втомлюваністю, млявістю та блідістю; зниженням артеріального тиску, гепатомегалією та ознаками ураження шлунково-кишкового тракту у вигляді діареї, кишкової непрохідності. Окрім клінічних симптомів, лабораторно в цих дітей виявлений у сироватці крові підвищений рівень мозкового натрійуретичного пептиду типу ProB (proBNP), високомолекулярного амінокислотного попередника – гормону, що утворюється в міокарді лівого шлуночка серця за підвищеної втрати натрію з сечею. Підтверджена пряма кореляція цих змін зі ступенем серцевої недостатності в організмі хворого чи за надмірної роботи лівого шлуночка серця. Тобто підвищений рівень ProB є маркером дисфункції лівого шлуночка серця [39].

Спостерігається підвищена концентрація D-димера – продукту деградації фібрину. Його рівень підвищується при венозних тромбоемболіях, синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання. У випадку тяжкого перебігу COVID-19 – це показник тромбоутворення. У поєднанні з порушенням згортання крові трапляються гіпоальбумінемія, тромбоцитоз, лімфопенія, підвищений рівень феритину. Виявляються зміни в ниркових і печінкових профілях та значне підвищення маркерів гострого запалення (з нейтрофільним лейкоцитозом, збільшеними показниками С-реактивного білку (CRP), прокальцитоніну, інтерлейкінів) як наслідків розвитку «цитокінової бурі» [27].

Для розуміння відповідності описаних клініко-патологічних змін, виявлених у дітей після перенесеної коронавірусної інфекції, наведено короткий опис ХК.

Хвороба (синдром) Кавасакі (ХК) – це системний васкуліт невідомої етіології з поліклональною активацією В-лімфоцитів та продук-

цією аутоантитіл до цитоплазми нейтрофілів та ендотелію судин із переважним ураженням середніх і дрібних артерій. Уперше описаний в Японії в 1961 р. Є аутоімунним гострим запальним захворюванням, що перебігає з лихоманкою і насамперед уражує дітей молодшого віку – від 1 місяця до 5 років. Захворювання призводить до імунодефіцитного стану та нездатності імунної системи боротися із запальними патогенами. Клінічні симптоми полягають у виникненні гострого фебрильного синдрому, еритемоподібного висипання, ураження слизових оболонок, ін'єкції кон'юнктиви, еритеми горлянки, лімфаденопатії та ураження міокарда. Уражує переважно коронарні артерії, що призводить до їхнього розширення, а в тяжких випадках – із розщеплення зовнішньої та внутрішньої еластичних мембран судин, що призводить до розвитку аневризм. Потовщення інтими судин разом зі звуженням просвіту та порушенням реологічних показників крові призводить до тромбоутворення. І як наслідок – прояви ішемічної кардіоміопатії та інфаркту міокарда в дитини [35].

Кавасакі-подібний синдром у немовлят у більшості випадків є неповним і характеризується довшою тривалістю лихоманки та високою частотою проявів ішемічної хвороби серця, на відміну від класичної форми ХК у дітей старшої вікової групи [16]. Діагностичні критерії неповної ХК: лихоманка довше 5 діб та >38,5°C, навіть після протиінфекційного лікування, гострий початок із набряком кистей і стоп та подальшим лущенням шкіри пальців, наявність багатоформної еритеми. Додаткові ознаки – негнійна гіперемія кон'юнктиви, гіперемія та тріщини слизової оболонки рота. Можлива одностороння шийна негнійна лімфаденопатія [39].

За даними наукових досліджень Великої Британії, ХК може бути ускладненням інфекції SARS-CoV-2, оскільки в більшості хворих виявлені позитивні тести на SARS-CoV-2, що підтверджує причину виникнення синдрому [24]. В еру коронавірусу зростає рівень розвитку Кавасакі-подібного синдрому в 30 разів порівняно з рівнем до епідемії, що так само може бути пов'язано з COVID-19 етіологічно [44].

Питання, чи залишиться синдром у дітей асоційованим лише з інфекцією COVID-19 чи ні, швидше за все, буде в майбутньому вирішено: з'являться нові асоціації цього синдрому з іншими інфекційними (або неінфекційни-

ми) захворюваннями. Але зараз більшість дослідників дотримуються думки, що саме інфекція COVID-19 викликає у своєму відстроченому періоді клінічні прояви Кавасакі-подібного MIS [3].

У деяких наукових дослідженнях наведена гіпотеза, що MIS виникає за наявності генетичної схильності. Цікава особливість полягає в тому, що пацієнти з тяжкими формами, пов'язаними з COVID-19, рідше належать до представників європеїдної раси, ніж очікувана частота представленості європеїдів у загальній популяції. Значна більшість пацієнтів із тяжким перебігом синдрому в популяції США представлена афроамериканцями, вихідцями з Латинської Америки або мають афрокарібське походження (сумарно вони становлять 84% хворих на MIS). Другим подібним фактом, що заслуговує на увагу, є те, що про випадки MIS, пов'язаного з COVID-19, не повідомлялося з Кореї та Японії, хоча за статистикою, у населення цих регіонів найвищий рівень захворюваності і пандемії на COVID-19. Отже, вірогідна генетична схильність до розвитку тяжких форм захворювання. Крім того, повідомляється також про превалювання розвитку синдрому в хлопчиків над дівчатками (до 60–66%) [3,36].

У клінічних проявах спостерігаються ураження двох та більше систем організму різної варіації. У дітей були виявлені прояви ураження респіраторного тракту у вигляді набряку легень із наявністю ателектазів, менінгеальні та інші прояви ураження нервової системи (судоми). З боку серця – серозне запалення міокарда, дисфункція шлуночків серця та утворення коронарних аневризм з проявами шокowego стану. Можуть спостерігатися гостра ниркова недостатність, запалення мезентеріальних лімфовузлів, коліт, ілеїт, асцит, порушення виділення жовчі, зміни на шкірі [14].

За даними Американської академії педіатрії, інші часті симптоми MIS такі:

– тривала лихоманка (3 доби та довше), що свідчить про дисфункцію або запалення органів чи шок;

– Кавасакі-подібні ознаки: кон'юнктивіт, почервоніння очей, почервоніння або набрякання кінцівок, ангіна, висипання на шкірі та ін.;

– лабораторні ознаки синдрому токсичного шоку, так звана «цитокінова буря» / синдром активації макрофагів (з ознаками гіперзапалення та порушенням зсідання крові);

– випадки тахікардії, задишки як проявів застійної серцевої недостатності;

– порушення з боку шлунково-кишкового тракту, гостре пошкодження нирок;

– типові респіраторні симптоми, характерні для хворих дітей старшого віку із COVID-19, можуть бути відсутні.

У лабораторних показниках підвищені рівні маркерів запалення в крові – швидкості осідання еритроцитів, рівнів С-реактивного білка, прокальцитоніну, феритину, лактатдегідрогенази; лімфоцитопенія, тромбоцитопенія, нейтрофілія; підвищений рівень натрійуретичного пептиду В-типу, D-димера, порушення електролітного балансу з гіпонатріємією.

Оцінка госпіталізованих пацієнтів з MIS включає рентгенографію грудної клітки, ехокардіографічне (ЕХО-КГ) дослідження серця і його клапанного апарату, електрокардіографію, розширені лабораторні тести. Для підтвердження COVID-19 проводяться тести полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) на виявлення РНК вірусу (генетичного матеріалу або його активного розмноження) та серологічне дослідження в динаміці. Після перенесеного стану маленські пацієнти проходять обов'язкове динамічне спостереження в кардіолога – за 2–3 тижні після одужання дитини, далі – спостереження лікарем-інфекціоністом/імунологом [44].

Дослідники з Італії (2021) порівняли випадки MIS при COVID-19 у групі зі 150 досліджених дітей та схожого з ним Кавасакі-подібного синдрому. Зазначено, що найбільш важливими відмінностями були старший вік хворих і частіші міокардити. Діти з Кавасакі-подібним синдромом виявилися значно старшими (у середньому 5 років) проти 1-річних, що було характерно для MIS. Тестування на коронавірусну інфекцію (ПЛР-тест, серологічне дослідження або підтверджений контакт із хворим на COVID-19) набагато частіше демонструвало позитивні результати в групі досліджених з MIS. Саме в цій групі (MIS) частіше спостерігалися ознаки ураження шлунково-кишкового тракту, дихальних шляхів, оболонок серця або коронарних судин. У 60,4% загальних уражень серця був виявлений міокардит, у 37,8% – гіпотензія або некардіогенний шок. Також у цій групі дітей був вищим ризик загострень із госпіталізацією до реанімаційного відділення. Відмінними характеристиками MIS були лімфопенія, тромбоцитопенія, підвищені рівні маркерів запалення [8].

Результати іншого дослідження засвідчили, що в клінічній картині дітей з Kawa-COVID-19 майже у всіх діагностувалися лихоманка (99%), тахікардія (97%). Симптоми ураження шлунково-кишкового тракту виявлялися у 80% малюків, висипання у вигляді багатформної еритеми — у 60% випадків, негнійний кон'юнктивіт з ін'єкцією в склери — у 56%, гіперемія слизової оболонки рота — у 27%, у деяких випадках — однобічна шийна негнійна лімфаденопатія [16]. Транзиторна недостатність клапанів серця спостерігалася у 67% пацієнтів. Фракція викиду лівого шлуночка була знижена у 80% хворих, фракція укорочення — у 53%. У 93% дітей виявлялися аномалії коронарних артерій [1]. Патологічні зміни на електрокардіограмі фіксувалися в 60% пацієнтів [2].

Підвищені рівні С-реактивного білка, D-димеру та тропоніну-I були у 100%, 91% та 71% пацієнтів, відповідно. Зсув кислотно-лужного стану з розвитком метаболічного ацидозу, зростання рівня лактату були також характерними для цих хворих. Зміни в коагулограмі — подовження протромбінового часу. Випадки коагулопатії в пацієнтів після COVID-19 пояснювалися надмірним запаленням та ендотеліопатією судин [1].

Якщо брати відсоткове відношення необхідності в медикаментозному лікуванні, то 62% хворих отримували вазопресорну терапію як протишокову з корекцією гіпотонії, 53% хворих, які сонаграфічно мали ознаки міокардиту, отримували симптоматичну терапію, 86% хворих були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії та потребували ретельного спостереження і корекції метаболічних, респіраторних розладів.

Характерні підвищення концентрації маркерів запалення та виникнення «цитокінової бурі» приводили до розвитку гіпотензії та шокowego стану (у 20–100% хворих, за даними різних джерел) унаслідок гострої дисфункції міокарда або реакції системного гіперзапалення та вазодилатації. Розширення коронарних артерій та/або формування аневризми деякі автори описували у 6–24% хворих, а виникнення аритмій — у 17–60% випадків [35].

Тяжкість ураження при MIS поступово посилювалася у напрямку ураження дрібних судин, що раніше давало змогу припустити, що ендотеліт, викликаний COVID-19, являє собою васкуліт дрібних судин, що не торкається основних коронарних артерій. Утворення запальної

нейропатії епікардіальних нервів при COVID-19 передбачає подібний патогенез ураження судин та нервів. В описі, що включає проведення аутопсії з гістологічним дослідженням у дитини, яка померла від MIS на тлі коронавірусної інфекції, зазначено, що до процесу залучені судини не лише дрібного, але й середнього калібру. На думку дослідників, тяжкість перебігу цього синдрому посилюється після залучення до патологічного процесу судин все більшого діаметра [6] та може досягати коронарних судин [24], що призводить до їхнього розширення, а в тяжких випадках — до аневризм коронарних судин, ішемічної кардіоміопатії та інфаркту міокарда.

Особливо несприятливим є те, що ті, хто вижив після Kawa-COVID-19, можуть наражатися на ризик розвитку стійкого залишкового пошкодження міокарда: неповне одужання серцевого м'яза через індуковану вірусом аутоімунну відповідь, рамки хвороби, приймаючи затяжний перебіг [19], та може бути основною причиною набутих захворювань серця в майбутньому [16].

У 58% досліджених виявлені аномальні результати на комп'ютерній томографії та ЕХО-КГ: набряк міокарда зі зниженням функціональних параметрів роботи серця (фракції викиду, серцевого індексу та ударного об'єму крові за одне скорочення) [2].

Магнітно-резонансна томографія серця в дитячого контингенту хворих показує дифузний набряк міокарда без ознак фіброзу або вогнищового некрозу серцевого м'яза. Гострий міокардит виникає менш як за 1 тиждень після появи запальних симптомів (лихоманки або шлунково-кишкових проявів). Ці дані свідчать на користь постінфекційного міокардиту після перенесеного COVID-19 [2].

Функціональні тести профілю печінки та нирок із гіпонатріемією в сироватці крові, а також вимірювання ІІ-6 можуть бути корисними для діагностування MIS-проявів та підтвердження порушення функції внутрішніх органів.

Водночас інфікування COVID-19 у період вагітності може підвищувати ризик розвитку передчасних пологів, що посилює актуальність надання негайної невідкладної допомоги передчасно народженим дітям та їхнім батькам у період пандемії [8].

У дослідженні британських авторів, за даними глобального опитування декіль-

кох тисяч фахівців пологових відділень, дві третини медичних працівників із 62 країн не дозволяли перебувати матерям із підтвердженою або підозрюваною інфекцією COVID-19 з їхніми малюками й забороняли підтримувати контакт «шкіра до шкіри». У кожному четвертому випадку забороняли грудне вигодовування, навіть за відсутності гострої інфекції в породіллі. Це підвищувало ризик смерті новонародженого на відстані від матері, особливо після передчасних пологів.

За оцінками авторів, ризик зараження COVID-19 серед новонароджених може потенційно приводити до підвищення рівня смертності немовлят не від коронавірусу, а від причин, пов'язаних із неналежним доглядом і виходжуванням недоношених дітей та ігноруванням методу «мати-кенгуру». За даними аналізу, ризики для життя новонародженого, особливо недоношеного, значно вищі за невелику ймовірність розвитку тяжкої форми COVID-19 [10].

Результати дослідження, опубліковані в журналі «Lancete Clinical Medicine» (2021), свідчать про крайню важливість тісного контакту між батьками та новонародженими відразу після пологів, особливо якщо малюки народжуються зі знизеними антропометричними показниками (мала маса тіла при народженні) або передчасно [29]. Прогноз здоров'я та життя для цієї групи дітей вкрай небезпечний та має серйозні ризики для зростання та розвитку в майбутньому, навіть за відсутності будь-якої інфекції. Зокрема, ризик інвалідності, затримка розвитку, недосконалість імунної системи та протидії інфекціям, незрілість і ураження нервової системи, зумовлені затримкою розвитку або недоношеністю, ускладнюють зростання малюків і є провідною причиною смертності серед цієї групи новонароджених, особливо в разі відокремлення від матері [30].

За рекомендаціями ВООЗ, у разі підозри або підтвердженої інфекції COVID-19 мати повинна залишатися в одному приміщенні з немовлям відразу після пологів, підтримувати грудне вигодовування та здійснювати контакт із дитиною за методом «шкіра до шкіри» при задовільному стані та наявності смоктального рефлексу, постійно дотримуватися правил профілактики інфекцій, використовуючи маску та інші засоби індивідуального захисту, ретельно миючи руки.

У хворих дітей застосовують терапію, засновану на протизапальній, у тому числі стероїдній терапії. Усім малюкам, у дослідженій когорті із

16 дітей у Франції проводили також інотропну підтримку (адреналін, мілринон, добутамін, норадреналін) [15]. Закордонні лікарі вказують на позитивний ефект лікування від застосування внутрішньовенного імуноглобуліну, аспірину, антагоністів рецепторів IL-1 і IL-6 [9,37].

У лікуванні дітей із Kawa-COVID-19 застосовуються високі дози внутрішньовенного імуноглобуліну. Також він призначається повторним курсом. Більшість дослідників сходяться на думці, що глюкокортикостероїди та внутрішньовенний імуноглобулін є першою лінією терапії MIS, пов'язаної з інфекцією COVID-19 у дітей.

У плані терапії в більшості публікацій повідомляється про призначення стероїдів тільки пацієнтами із тяжкими клінічними проявами захворювання або відсутністю відповіді на первинне внутрішньовенне введення імуноглобуліну, і лише у невеликій кількості досліджень стероїди призначалися усім пацієнтам (14%) [32].

В окремих випадках, при респіраторному дистресі на тлі COVID-19, у терапії використовується антагоніст рецепторів IL-1, який широко застосовується і при ХК, так само у тяжких випадках повідомляється про призначення антагоніста рецепторів IL-6. Навпаки, використання аспірину в лікуванні дітей з MIS на тлі інфекції COVID-19, який широко застосовується у хворих на ХК, у літературних джерелах описують нечасто. Існують дані про швидкий позитивний ефект після його застосування. Це може слугувати основою для подальших досліджень у дитячій популяції [22,34].

Висновки

У результаті досліджень сформовано певну уяву про клініко-патогенетичні особливості COVID-19 та прояви MIS-N у новонароджених від матерів, що перенесли захворювання протягом вагітності і у дітей більш старших вікових груп. MIS може проявлятися різноманітними клінічними проявами різного ступеня тяжкості та вимагає високу підозрілість після того, якщо всі інші альтернативні діагнози були виключені.

Цей синдром можна розглядати у новонародженого з ураженням двох або більше систем за наявності антитіл до SARS-CoV2 разом із підвищеними маркерами запалення. В окремих статтях наведено власний досвід дослідників, клініцистів щодо терапії та менеджменту дітей із зазначеною патологією.

Необхідний більш ретельний аналіз нових та узагальнення вже існуючих даних для формулювання клінічних рекомендацій у протоколах і настановах з менеджменту коронавірусної інфекції, для поповнення та поліпшення розуміння характеру дії вірусу в системі «материнська плацента–плід», вплив на організм дитини від самого народження та його можливих наслід-

ків у майбутньому. Це підвищить ефективність діагностики та оптимізації патогенетичного лікування малюків. Клінічний досвід показує, що швидке розпізнавання та своєчасне лікування є вирішальними для досягнення добрих результатів.

Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC et al. (2021). Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation*. 143 (1): 78–88. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049836.
2. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F et al. (2020). Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 142: 429–436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
3. Blondiaux E, Pauline P, Redheuil A et al. (2020). Cardiac MRI in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19. *Radiology*. 297; 3: 283–288. doi: 10.1148/radiol.2020202288.
4. Boiko OI. (2015). Kawasaki systemic vasculitis: current state of the problem. *Heart and blood vessels*. 1: 92–98. [Бойко ОІ. (2015). Системний васкуліт Кавасакі: сучасний стан проблеми. *Серце і судини*. 1: 92–98]. ISSN 1727–5717.
5. Brodin P. (2020). Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr*. 109 (6): 1082–1083. doi: 10.1111/apa.15271.
6. Cao Q, Chen Y, Chen C, Chiu C. (2020). SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J. Formos. Med. Assoc.* 119 (3): 670–673. doi: 10.1016/j.jfma.2020.02.009.
7. Carlotti A, Carvalho WB, Johnston CJ et al. (2020). COVID-19 diagnostic and management protocol for pediatric patients. *Clinics*. 75: e1894. doi: 10.6061/clinics/2020/e1894.
8. Cattalini M, Della Paolera S, Zunica F et al. (2021). Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey. *Pediatr Rheumatol*. 19 (1): 29. doi: 10.1186/s12969-021-00511-7.
9. Consiglio CR, Cotugno N, Sardu F et al. (2020). The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 183 (4): 968–981. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.016.
10. Dallan C, Romano F, Siebert J et al. (2020). Septic shock presentation in adolescents with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 4 (7): e21–e23. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30164-4.
11. Dong Y et al. (2020). Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 145 (6): e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.
12. Drannyk HM, Prylutskiy OS, Bazhora Yul, Kresniun VI, Hodziieva IM, Chopiak VV et al. (2006). Clinical immunology and allergology. Edited by H.M. Drannyk. Kyiv: Health: 888. [Дранник ГМ, Прилутський ОС, Бажора ЮІ, Кресюн ВІ, Годзієва ІМ, Чоп'як ВВ та ін. (2006). Клінічна імунологія та алергологія. За ред. Г.М. Дранника. Київ: Здоров'я: 888].
13. Dubel R, Ruszel K, Chodun W, Nieradko-Iwanicka B. (2021). PIMS-TS- (Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome — Temporally Associated with SARS-CoV-2) — a new challenging medical condition. *Journal of Education, Health and Sport*. 11 (9): 11–16. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.09.001>.
14. Elakabawi K, Lin J, Jiao F et al. (2020). Kawasaki disease: global burden and genetic background. *Cardiol Res*. 11; 1: 9–14. doi: 10.14740/cr993.
15. Elias MD, McCrindle BW, Larios G et al. (2020). Management of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19: A Survey From the International Kawasaki Disease Registry. *CJC Open*. 2 (6): 632–640. doi: 10.1016/j.cjco.2020.09.004.
16. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM et al. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N. Engl. J. Med*. 383 (4): 334–346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680.
17. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J et al. (2020). COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 69 (32): 1074–1080. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e2.
18. Grimaud M, Starck J, Levy M et al. (2020). Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 10 (1): 69. doi: 10.1186/s13613-020-00690-8.
19. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R et al. (2020). Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell*. 183 (4): 982–995. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.034.
20. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A et al. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 116 (10): 1666–1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106.
21. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE-2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 181 (2): 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
22. Kabeerdoss J, Pilia RK, Karkhele R et al. (2021). Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int*. 41 (1): 19–32.
23. Kappanayil M, Balan S, Alawani S et al. (2021). Multisystem inflammatory syndrome in a neonate, temporally associated with prenatal exposure to SARS-CoV-2: a case report. *Lancet Child Adolesc Health*. 5 (4): 304–308.
24. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR et al. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr*. 224: 24–29. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.045.
25. Kone-Paut I, Cimaz R, Herberg J et al. (2018). The use of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) in Kawasaki disease: a retrospective cases series. *Autoimmun Rev*. 17 (8): 768–774. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.024.
26. Kumrah R, Vignesh P, Rawat A, Singh S. (2020). Immunogenetics of Kawasaki disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 59 (1): 122–139. doi: 10.1007/s12016-020-08783-9.

27. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M et al. (2020). SARS-CoV-2 Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. *Pediatrics*. 146; 2: e20201711. doi: 10.1542/peds.2020-1711.
28. Maly V, Delikatna T, Asoyan I. (2022). Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children and adults. *Infectious Diseases*. 2: 46–57. [Малий ВП, Делікатна ТО, Асоян ІМ. (2022). Подібний до Кавасакі Мультисистемний запальний синдром, пов'язаний з COVID-19 у дітей та дорослих. *Інфекційні хвороби*. 2: 46–57]. doi: 10.11603/1681-2727.2022.2.13189.
29. Minckas N, Medvedev MM, Adejuyigbe EA, Brotherton H. (2021). Preterm care during the COVID-19 pandemic: A comparative risk analysis of neonatal deaths averted by kangaroo mother care versus mortality due to infection. *EClinicalMedicine*. 33 (2): 100733. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100733>.
30. MOZ Ukrainy. (2020). V urazhenomu koronavirusom rehioni killist ditey z symptomamy ridkisnoho syndromu zroslo u 30 raziv. [МОЗ України. (2020). В ураженому коронавірусом регіоні кількість дітей з симптомами рідкісного синдрому зросла у 30 разів]. URL: https://tsn.ua/nauka_it/koronavirus-viklikaye-u-ditey-simtomi-ridkisnogo-syndromu-vcheni-znayut-lishe-odin.
31. Nagelkerke SQ, Tacke CE, Breunis WB et al. (2019). Extensive ethnic variation and linkage disequilibrium at the FCGR2/3 locus: different genetic associations revealed in Kawasaki disease. *Front Immunol*. 10: 185. doi: 10.3389/fimmu.2019.00185.
32. Peng C, Luo Y-J, Xing Q-L et al. (2016). Clinical features of children with incomplete Kawasaki disease. *CJCP*. 18 (11): 1111–1114.
33. Qi S, Qian F, Zhang S, Zhang Z. (2020). Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 526 (1): 135–140. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
34. Rao SPN, Minckas N, Medvedev MM, Gathara D et al. (2020). Small and sick newborn care during the COVID-19 pandemic: global survey and thematic analysis of healthcare providers' voices and experiences. *BMJ Glob Health*. 6 (3): e004347. doi: 10.1136/bmjgh-2020-004347. PMID: 33716220; PMCID: PMC7959239.
35. Rasmussen S, Smulian J, Lednicky J et al. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2 (5): 415–426. Epub 2020 Feb 24. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017. PMID: 32105680; PMCID: PMC7093856.
36. Rodriguez-Gonzalez M, Castellano-Martinez A, Cascales-Poyatos HM, Perez-Reviriego AA. (2020). Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review. *World J Clin Cases*. 8 (21): 5250–5283. doi: 10.12998/wjcc.v8.i21.5250.
37. Royal College of Pediatrics and Child Health. (2020, May 1). Guidance: Pediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. URL: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>.
38. Rubattu S, Volpe M. (2019). Natriuretic Peptides in the Cardiovascular System: Multifaceted Roles in Physiology, Pathology and Therapeutics. *Int. J. Mol. Sci*. 20 (16): 3991. <https://doi.org/10.3390/ijms20163991>.
39. Shchendrygina A, Nagel E, Puntmann VO, Valbuena-Lopez S. (2021). COVID-19 myocarditis and prospective heart failure burden. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 19 (1): 5–14. doi: 10.1080/14779072.2021.1844005.
40. Stephenson T, Allin B, Nugawela MD, Rojas N, Dalrymple E et al. (2022). Long-COVID (post-COVID-19 condition) in children: a modified Delphi process. *Arch Dis Child*. 107 (7): 674–680. Epub. 2022, Apr. 1. doi: 10.1136/archdischild-2021-323624.
41. Tagarro A, Epalza C, Santos M et al. (2020). Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr*: e201346. doi: 10.1001/jama-pediatrics.2020.1346. Epub ahead of print. Erratum in: *JAMA Pediatr*. 2020 Oct 1; 174 (10): 1009. PMID: 32267485; PMCID: PMC7142799.
42. Volianskyi A. (2021). COVID, long-COVID and post-COVID in pediatric practice. Kyiv: Your health. [Волянський А. (2021). COVID, long-COVID та post-COVID у педіатричній практиці. Київ: Ваше здоров'я]. URL: <https://www.vz.kiev.ua/covid-long-covid-ta-post-covid-u-peduatrychnij-praktyfas/>.
43. Wang X, Zhou Z, Zhang J et al. (2020). A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. *Clinical Infectious Diseases*. 71; 15: 844–846. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa200>.
44. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. (2020, Apr 7). Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. *JAMA*. 323 (13): 1313–1314. doi: 10.1001/jama.2020.2131. PMID: 32058570; PMCID: PMC7042807.
45. Whittaker E, Bamford A, Kenny J et al. (2020). Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome. Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 324 (3): 259–269. doi: 10.1001/jama.2020.10369.
46. Zhang J, Wang Y, Chen L et al. (2003). Clinical analysis of pregnancy in second and third trimesters complicated severe acute respiratory syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 38: 516–520.

Відомості про авторів:

Воробйова Ольга Володимирівна — д.мед.н., проф., пров.н.с. відділення неонатології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +38 (044) 483-80-67. <https://orcid.org/0000-0001-5199-0217>.

Мельник Оксана Олексіївна — асистент кафедри педіатрії, неонатології та дитячих інфекцій ДНМУ (м. Кропивницький). Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27. <https://orcid.org/0000-0003-1384-9102>.

Стаття надійшла до редакції 24.09.2023 р., прийнята до друку 12.12.2023 р.

УДК 616-006.41:053:612.08

В.М. Дудник, В.Г. Фурман, О.В. Куцак, В.Ю. Пасік

Особливості клінічного перебігу анапластичної крупноклітинної лімфоми в дітей. Клінічний випадок

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 8(136): 116-123. doi 10.15574/SP.2023.136.116

For citation: Dudnyk VM, Furman VH, Kutsak OV, Pasik VYu. (2023). Features of the clinical course of anaplastic lymphoma in children. Clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(136): 116-123. doi 10.15574/SP.2023.136.116.

Анапластична крупноклітинна лімфома (АККЛ) — рідкісний тип Т-клітинної неходжкінської лімфоми з характерним первинно локалізованим, переважно позакістково-мозковим пухлинним ростом лімфоїдної тканини, клінічна картина якої включає ураження периферичних лімфатичних вузлів та екстранодальних органів, таких як кістки, шкіра, легені, печінка, м'які тканини та кістковий мозок.

Мета — ознайомити практикуючих лікарів з особливостями клінічних проявів, диференційної діагностики та перебігу АККЛ у дітей.

Клінічний випадок. Описано особливості клінічного перебігу АККЛ у дитини. Висвітлено основну діагностичну цінність анамнезу, клінічної картини, лабораторних, інструментальних, імуногістохімічних і мікроскопічних методів дослідження, зокрема, трепанбіопсії цієї пухлини. За даними мікроскопічного дослідження трепанбіоптату тканини, у половині комірок кісткового мозку виявляється нормальна його будова, присутній кровотворний кістковий мозок зі збереженням усіх ростків, із дещо збільшеною кількістю мегакаріоцитів. Половина комірок заповнені солідними пластами різко атипичних лімфоцитоподібних клітин із помірною кількістю еозинофільної цитоплазми, ядра пухлинних клітин великі, везикулярні, з утворенням 1–2 базофільних ядерців. У клітинах пухлини присутні фігури мітозу, у тому числі й атипові. Між цими клітинами виявляються поодинокі гемопоетичні клітини різних ростків. За результатами імуногістохімічного дослідження клітин пухлини виявлено, що вони позитивні на загальний лейкоцитарний антиген (CD4), негативні на загальні цитокератини, S-100, міогенін, MyoD1, що свідчить про їхнє гемопоетичне походження. Під час подальшого дослідження клітини пухлини виявилися позитивними на CD30, негативними — на CD3, CD20, CD43, CD68, CD11c, tdt, мієлопероксидазу, CD1a. При забарвленні на CD246 виявлено гранулярну цитоплазматичну реакцію в клітинах пухлини. Гістологічна картина та імунофенотип клітин пухлини відповідають АККЛ.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, неходжкінські лімфоми, крупноклітинна анапластична лімфома.

Features of the clinical course of anaplastic lymphoma in children. Clinical case

V.M. Dudnyk, V.H. Furman, O.V. Kutsak, V.Yu. Pasik

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) is a rare type of T-cell non-Hodgkin lymphoma with a characteristic primary localized, mainly extra-bone marrow tumor growth of lymphoid tissue, the clinical picture of which includes lesions of peripheral lymph nodes and extranodal organs, such as bones, skin, lungs, liver, muscles which tissues and bone marrow.

Purpose — to acquaint practicing doctors with the features of clinical manifestations, differential diagnosis and course of ALCL in children.

Features of the clinical course of ALCL in a child are described. The main diagnostic value of the anamnesis, clinical picture, laboratory, instrumental, immunohistochemical and microscopic research methods, in particular trepan biopsy of this tumor, is highlighted. Microscopic examination of the tissue trepanbiopate show that in half of the cells of the bone marrow, its normal structure is revealed, hematopoietic bone marrow is present with the preservation of all sprouts, with a slightly increased number of megakaryocytes. Half of the cells are filled with solid layers of sharply atypical lymphocyte-like cells with a moderate amount of eosinophilic cytoplasm, the nuclei of tumor cells are large, vesicular, with the formation of 1–2 basophilic nuclei. In the tumor cells there are figures of mitosis, including atypical ones. Single hematopoietic cells of various germs are found between these cells. The conducted immunohistochemical study of tumor cells show that they are positive for common leukocyte antigen (CD4), negative for common cyokeratins, S-100, myogenin, MyoD1, which indicates their hematopoietic origin. Upon further examination, the tumor cells were positive for CD 30, negative for CD3, CD20, CD 43, CD 68, CD 11c, tdt, myeloperoxidase, CD 1a. Staining for CD246 reveals a granular cytoplasmic reaction in tumor cells. The histological pattern and immunophenotype of tumor cells correspond to ALCL. 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: children, non-Hodgkin's lymphomas, anaplastic large cell lymphoma.

Вступ

Успіх, досягнутий у лікуванні злоякісних новоутворень (ЗН) у дітей, є однією із найбільш знаменних сторінок в історії дитячої онкології та онкогематології. Щороку в Україні реєструється близько 1000 нових випадків ЗН у дітей (11–13 випадків на 100 тис. дитячого населення), що є дещо нижчим, ніж в інших розвинутих країнах. Так,

у США, Канаді, Японії та країнах Західної Європи він становить 15–17%. Первинний рівень захворюваності на ЗН по Вінницькій області в середньому становить 30–40 дітей, що відповідає 14–16 випадкам на 100 тис. дитячого населення. У структурі ЗН у дітей віком 0–14 років перше місце посідають гемобластози. Частка неходжкінських лімфом (НХЛ) серед ЗН дитячого віку становить 7–10% і посідає третє місце в структурі ЗН у дітей. Частіше

на НХЛ хворіють хлопчики, співвідношення хлопчиків до дівчаток, за даними вітчизняної та зарубіжної літератури, становить 2,5:1–3:1. Пік захворюваності на НХЛ спостерігається у віці 5–9 років. Частота захворюваності на НХЛ серед дітей віком від 15 років зростає [3].

Неходжкінські лімфоми об'єднують гетерогенну групу ЗН імунної системи, які не класифіковані як лімфома Ходжкіна. На сьогодні НХЛ не мають встановленої етіології. Докази дії якихось факторів є суперечливими (вплив на організм дитини медикаментів, іонізуючого випромінювання, побутових токсичних речовин). Більш доведеним етіологічним фактором виникнення НХЛ є спадковий або набутий імунodefіцит у дитини (тяжка комбінована імунологічна недостатність, інфантильна зчеплена з Х-хромосою агаммаглобулінемія, синдром Віскотта–Олдрича, синдром Чедіака–Хігасі, синдром Неймегена, синдром Секкеля). Розглядається питання впливу антигенної стимуляції при хронічних інфекційних захворюваннях, яка може порушувати функціонування імунорегляторних механізмів. Вивчається роль вірусів у виникненні НХЛ, зокрема, вірусу Епштейна–Барра, вірусу імунodefіциту людини, вірусу гепатиту С, вірусу герпесу 8-го типу, Т-клітинного лімфотропного вірусу людини. Так, під час дослідження матеріалу у хворих на ендемічну африканську лімфому Беркітта виявляється інфікування дітей у 95–100% випадків вірусу Епштейна–Барра. Майже у всіх ВІЛ-інфікованих, які мають прояви НХЛ, також виявляють вірус Епштейна–Барра. На сьогодні роль цього вірусу в патогенезі НХЛ в імунodefіцитних осіб ще не достатньо вивчена. Дія вірусу Епштейна–Барра на розвиток НХЛ має значення в разі взаємодії цього вірусу з певними факторами (захворюваність на малярію, кліматичні фактори), що призводить до втрати Т-лімфоцитами супресивної функції. Відомо, що вірус Епштейна–Барра має тропізм до нормальних В-лімфоцитів і антиапоптичну дію. Це, своєю чергою, може спричинити розвиток генетичних змін у клоні В-клітин під впливом несприятливих факторів навколишнього середовища [11].

З розвитком дитячої онкології вчені різних країн пропонували різні класифікації. З появою сучасніших досліджень у сфері гістології, клітинної імунології, цитогенетики та молекулярної біології діагностику цієї групи захворювань поступово вдосконалювали. Це дало змогу створити сучасну Європейсько-

американську класифікацію лімфоїдних новоутворень (REAL classification), в основі якої лежить досвід застосування цих сучасних методів. Вона стала основою класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я пухлинних захворювань кровотворної і лімфоїдної тканин. Уперше опублікована у 2001 р., доповнена у 2008 р., ця класифікація включає понад 30 типів лімфоїдних новоутворень, серед яких — пухлини з Т-, В- та ЕК-клітин, які можуть бути з клітин-попередників та зрілих В- та Т-лімфоцитів. НХЛ у дитячому віці не характерна цитологічна різноманітність. У структурі НХЛ у дітей переважає лімфома Беркітта спорадичного типу (40–50%), лімфобластна лімфома (Т- і рідше В-типу) становить 20–30%, крупноклітинна лімфома — 10–15%. Остання група лімфом є найбільш гетерогенною в гістогенетичному аспекті, оскільки включає анапластичну крупноклітинну лімфому (АККЛ), Т- або 0-типу, В-клітинну лімфому. Група зрілих Т- і НК-клітинних лімфом — це група захворювань, які включають вузлові, екстранодальні, лейкозні варіанти. Периферичні та зрілі Т-клітинні лімфоми в дітей становлять 20–30% випадків НХЛ [13]. У цій групі лімфом найчастіше діагностують АККЛ. Основною відмінною ознакою такої форми НХЛ є виявлення білка ALK (кіназа клітин анапластичної лімфому) [8,10]. Існують окремі форми лімфом, які не експресують даного білка. У кістковому мозку можуть бути як окремі клітини, так і невеликі осередки інфільтрації, які складаються з окремих клітин. Цитологічне вивчення субстрату АККЛ показує наявність бластних клітин з ядрами, ексцентрично розміщеними, неправильної форми з чисельними ядерцями [7]. Цитоплазма базофільна або дещо еозинофільна. У цитоплазмі клітин АККЛ виявляють позитивну реакцію під час визначення активності кислотої фосфатази, неспецифічної альфа-нафтил-ацетатестерази та кислотої неспецифічної естерази. Пофарбовані кінцеві продукти реакції розташовані в перинуклеарній зоні. За результатами проведення PAS-реакції (Periodic Acid — Schiff (PAS) reaction) у цитологічних препаратах спостерігають слабке дифузне забарвлення цитоплазми пухлинного субстрату [1,6].

Усі морфологічні підтипи мають подібні імунотипові ознаки і включають CD30, CD3, CD45, CD25, рідше CD15. Імуноцитохімічне дослідження виявляє при всіх типах АККЛ експресію антигену CD30, з більшим проявом

у крупних баластних клітинах. Більше ніж у 90% хворих на АККЛ виявляється експресія білка ALK, що є специфічним для цього типу лімфом. Зрідка при проведенні імунофенотипування цей білок може виявлятися при дифузній В-крупноклітинній лімфомі та при рабдоміосаркомі з одночасним забарвленням ядер і цитоплазми. Частіше таке явище спостерігається при транслокації $t(2;5) / NPM-ALK$, що є наслідком з'єднання трансмембранної ділянки білка ALK з ядерним білком нуклеофосміном (NPM). За наявності ALK-позитивного варіанта АККЛ не виявляється BCL-2 (apoptosis regulator), але ВАХ-білок (BCL2 associated X, apoptosis regulator) є у великій кількості. Унікальною особливістю АККЛ є часта взаємодія клітин із моноклональними антитілами до антигену епітеліальної мембрани (ЕМА). Більшість клітин субстрату АККЛ експресують один або кілька Т-клітинних антигенів. Позитивна реакція спостерігається під час виявлення антигенів CD2 та CD4, CD45 та CD45RO, антигенів ТІА-1, гранзиму В та перфорину, які пов'язані з цитотоксичністю. У 60% випадків виявляється CD43. Реакція МКАТ (моноклональні антитіла) до антигену CD8 негативна. У четверті хворих з АККЛ спостерігається експресія пан-клітинного антигену CD3. Реакція на антигени CD5 та CD7 негативна. При позитивній експресії Т-клітинних антигенів (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7) визначається Т-клітинний варіант АККЛ. Цитогенетичне та молекулярно-генетичне дослідження показує клональну перебудову гена Т-клітинного рецептора для антигену (TCR) [12]. При АККЛ виявляється транслокація $t(2;5) (p23;q35)$ між геном ALK на хромосомі 2 та геном NPM на хромосомі 5. Але така транслокація не є специфічною для АККЛ лімфоми. У 30% дітей можливі зміни в хромосомах 1, 2, 3, 17, X, зрідка — транслокація $t(1;2) (p25;q23)$ із залученням гена ТЗМЗ на хромосомі 1 та рідкісні цитогенетичні аномалії $t(2;3) (p23;q35)$ та $inv(2) (p23;q35)$. Слід підкреслити важливу роль верифікації цитологічних варіантів для підвищення ефективності терапії за сучасними протоколами [2,4].

Клінічна картина НХЛ характеризується локалізацією та поширеністю первинного пухлинного процесу і залежить від гістологічного та імунологічного варіантів. Пухлини, що виникають зі зрілих клітин, проявляються менш інтенсивною клінічною симптоматикою, ніж пухлини з недиференційованих клітин [5]. Най-

частішим клінічним проявом є інтоксикаційний синдром (підвищення температури тіла до фебрильних цифр, зниження апетиту, млявість, втрата маси тіла). Медіастинальний синдром виникає в разі ураження внутрішньогрудних лімфатичних вузлів і тимуса з можливими ускладненнями у вигляді синдрому верхньої порожнистої вени, тампонади перикарда, трахеокомпресії, плевриту. Для АККЛ характерний первинно локалізований, переважно позакістковомозковий пухлинний ріст лімфоїдної тканини. Клінічна картина первинної АККЛ включає ураження периферичних лімфатичних вузлів та екстранодальних органів, таких як кістки, шкіра, легені, печінка, м'які тканини та кістковий мозок. Ця форма лімфоми включає первинну шкірну форму, характерну для дітей молодшого віку, та системні форми. Шкірна форма виявляється у вигляді папульозних і вузлуватих утворень різного розміру, можливі некрози. Найчастіше елементи локалізуються на волосистій частині голови, рідше — на шкірі спини та передній черевній стінці. На ранніх стадіях прослідковуються гіпопигментовані зони, які випереджають інші симптоми на кілька місяців. Для АККЛ характерне ураження кісток таза, лопатки, трубчатих кісток із формуванням осередків розрідження кісткової структури та осалгій. При ураженні центральної нервової системи в клінічній картині домінують головний біль, порушення зору та слуху, парези та паралічі внаслідок ураження окремих черепно-мозкових нервів. Можливі менінгеальні прояви. У разі епідурального розташування лімфоми з'являються симптоми компресії спинного мозку. Описані ускладнення, які можуть супроводжувати клініку лімфоми, — імунна гемолітична анемія, імунна тромбоцитопенія, гостре пошкодження нирок, зумовлене синдромом лізису пухлини ще до початку терапії або специфічним ураженням самої ниркової тканини непластичним процесом [9].

Унікальність цього випадку полягає в тому, що АККЛ є рідкісною патологією, яка входить до гетерогенної групи ЗН імунної системи, не має встановленої етіології, потребує високоточних методів діагностики з проведенням молекулярно-генетичних і цитогенетичних досліджень, не завжди відповідає на визначене протокольне хіміотерапевтичне лікування.

Мета дослідження — ознайомити практикуючих лікарів з особливостями клінічних

проявів, диференційної діагностики та перебігу АККЛ у дитини.

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

Клінічний випадок

Хворий В., віком 16 років, госпіталізований до онкогематологічного відділення за місцем проживання зі скаргами на біль у кістках (грудина, ребра, тазові кістки, трубчасті кістки нижніх кінцівок, колінні суглоби), періодичне підвищення температури тіла до фебрильних цифр, загальну слабкість, втрату маси тіла до 10 кг протягом останніх 4 місяців, поганий апетит, пітливість.

Відомо, що захворювання розпочалося з лихоманки, болю в кістках нижніх кінцівок і колінних суглобах. З часом приєднався біль у грудині, ребрах і тазових кістках, збільшилися лімфатичні вузли в ділянці шиї справа та пахові лімфатичні справа. На тлі застосування нестероїдних протизапальних препаратів температура не знижувалася. Сімейний лікар направив хворого на обстеження до педіатричного відділення, де підліткові встановили діагноз реактивного артриту. У зв'язку з тим, що дитину турбував біль у кістках і зберігалася періодично лихоманка, батьки звернулися до приватної клініки на прийом до ревматолога. Призначили преднізолон 1 мг на кг протягом 10 діб у таблетованій формі. Стан дитини тимчасово поліпшився, нормалізувалася температура тіла, зменшився біль у кістках. За 3 тижні після закінчення застосування преднізолону стан дитини знову погіршився, щодня підвищувалася температура тіла, наростала втрата маси тіла, з'явився постійний біль у кістках, збільшилися лімфатичні вузли в ділянці шиї та пахові лімфатичні вузли. В аналізі крові виявили помірний лейкоцитоз, різке прискорення швидкості осідання еритроцитів. Хлопчика госпіталізували до онкогематологічного відділення за місцем проживання для обстеження і верифікації діагнозу.

Обстеження

Мієлограма. За нормальної кількості клітинних елементів у препаратах кісткового мозку з лівої клубової кістки виявлено розширення гранулоцитарного та мегакаріоцитарного паростків кровотворення, обидва — з ознаками диспоезу. Еритроїдний паросток збе-

режений. Відносна кількість бластних клітин — 1,6%. Бластні клітини представлені клітинами великого розміру з високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням. Ядра округлі й поліморфні з ніжно-сітчастою структурою хроматину, містять 1–2 ядерця. Цитоплазма інтенсивно-базофільна, щільна, має відростки.

Рентгенографія кісток таза. На рентгенографії кісток таза виявлено численні ділянки склерозу різних розмірів та форми, деякі — з округлими розрідженнями в центрі по типу деструктивних ділянок у крилах здухвинних кісток, гілках сідничних кісток, переважно справа, кілька осередків у шийках стегнових кісток.

Остеосцинтиграфія кісток скелета. Множинні осередки вторинного ураження, зокрема таз (крило клубової кістки справа) — 160% накопичення радіофармпрепарату, череп у передній та задній проєкціях (потилична кістка) — 155% і 156%, відповідно, тім'яна — 148%.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Печінка не збільшена, однорідна ехогенність звичайна, паренхіма не ущільнена. Жовчний міхур скорочений, правильної форми, ехонегативний. Підшлункова залоза не збільшена, ехогенність звичайна. Селезінка — 106×60 мм, неоднорідна за рахунок осередків гіпоехогенності. Нирки — ехогенність звичайна, не збільшені. Сечовий міхур — без особливостей. Множинні мезентеріальні лімфатичні вузли — до 14 мм. У ділянці воріт селезінки — лімфатичні вузли розмірами 10–23 мм.

За даними *клінічного та лабораторно-інструментального дослідження* виявлено такі результати.

Клінічний аналіз крові: гемоглобін — 110 г/л, еритроцити — $4,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити — $7,69 \times 10^9$ /л, паличкоядерні — 3%, сегментоядерні — 40%, лімфоцити — 49%, моноцити — 2%, тромбоцити — 545×10^9 /л, швидкість осідання еритроцитів — 6 мм/год.

Біохімічне дослідження крові: загальний білок — 72 г/л, білірубін загальний — 8,6 мкмоль/л, прямий — 0 мкмоль/л, непрямий — 8,6 мкмоль/л, аланінтрансаміназа — 28,6 U/l, аспартатамінотрансфераза — 39,80 U/l, сечовина — 2,4 ммоль/л, креатинін — 53,0 ммоль/л, калій — 4,2 ммоль/л, натрій — 137 ммоль/л, хлор — 104,0 ммоль/л.

Клінічний аналіз сечі — без особливостей.

Для визначення поширеності пухлини проведено *магнітно-резонансну томографію (МРТ) Body dwi* (з контрастом 5 мл гадовісту).

За результатами обстеження в легенях і середостінні не виявлено додаткових утворень у правій та лівій легенях, а також у коренях. Не встановлено реакції прилеглої плеври. У плевральній порожнині праворуч не візуалізовано рідини в положенні дитини лежачи. Головний мозок — без особливостей. Виявлено ділянки обмеження дифузії у тім'яних кістках з обох боків та не відмічено ділянок накопичення контрасту. У правій і лівій долях печінки, селезінці та в проєкції підшлункової залози не визначено патологічних осередків. Сигнал від селезінки дещо підвищений. Ліва та права нирки мають звичайні контури та розміри, сигнал від них не змінений. Змін від паранефрїю не виявлено. У проєкції малого таза на тлі фізіологічного вмісту не візуалізовано додаткових зображень. У проєкції тонкого кишечника на тлі вмісту в ньому складно виключити осередкове ураження. У тілах хребців, кістках таза, плечових і стегнових кістках (більше в проєкції голівок плечових і стегнових кісток), у ребрах, грудині та нерівномірно в тілах хребців виявлено патологічні осередки, подекуди зливного характеру (коефіцієнт дифузії до 0,93). На 3D-моделі візуалізовано найбільш інтенсивну (темну) ділянку в проксимальному відділі діафізу плечової кістки на відстані 55 мм від її верхівки ліворуч і на протязі 26 мм. Нерівномірне накопичення контрасту цими ділянками. Окрім того, виявлено гіпоінтенсивні ділянки в кістках, більше — у хребцях Th 11, 12 та L4, не відмічено інтенсивного накопичення контрасту цими осередками. Візуалізовано чітко шийні, підпахвинні лімфатичні вузли, що може бути і в нормі (розмір по короткій осі — до 8 мм), та лімфатичні вузли в проєкції воріт печінки та селезінки (до 11 мм по короткій осі) та паракавальні, парааортальні осередки, біля клубових артерій, гіперінтенсивні на високих факторах дифузії. У проєкції м'яких тканин та в м'язах виявлено локальні ділянки обмеження дифузії біля стегнових кісток. *Медичний висновок:* множинні патологічні ділянки (місцями осередковозливні) від тіл хребців, ребер, грудини, кісток таза, стегнових, плечових і тім'яних кісток, імовірно, обумовлені лімфопрліферативним процесом. Патологічна лімфаденопатія, більш виражена біля воріт селезінки.

Для виключення ураження центральної нервової системи при АККЛ досліджено ліквор: колір — безбарвний, кількість — 1 мл, прозорість повна, білок — 0,066‰, цитоз — 2,4 на 10⁶.

Антитіла IgG до цитомегаловірусу — 2,815 од/мл (референтний інтервал: негативний — до 2,0 од/мл, позитивний — понад 2,0 од/мл).

Антитіла IgG до капсидного антигену вірусу Епштейна–Барра (EBV VCA IgG) — понад 50 од/мл (референтний інтервал: негативний — до 2,0 од/мл, позитивний — понад 2,0 од/мл).

Спіральна комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної клітки, черевної порожнини та малого таза з внутрішньовенним контрастуванням «Томогексол 350». На рівні переднього та заднього відділів крила правої клубової кістки візуалізовано ділянки неоднорідного склерозу без чітких контурів, із крайовою деструкцією на рівні заднього відділу клубової кістки, розмірами 4×8×8 мм (фронтальний, сагітальний і вертикальний розміри, відповідно) із періостальною реакцією по зовнішній та внутрішній поверхнях клубової кістки шириною до 3,8 мм, без ознак м'якотканинного компонента (рис. 1). На рівні заднього відділу крила лівої клубової кістки виявлено ділянку неоднорідного склерозу, без чітких контурів, із наявністю на цьому тлі одиничних мілких осередків розрідження кісткової структури за типом деструкції розмірами 2–3 мм у діаметрі, з незначною періостальною реакцією по внутрішній поверхні крила лівої клубової кістки, шириною до 3 мм. На рівні рукоятки та середньої третини тіла грудини візуалізовано осередки склерозу з нечіткими контурами, розмірами 2–7 мм у діаметрі, що чергуються з мілкими вогнищами розрідження кісткової структури по типу деструкції, розмірами 2–5,5 мм у діаметрі (рис. 2). На всьому протязі тіла хребця L4 виявлено неоднорідний склероз без чітких контурів із крайовою деструкцією по передньому краю тіла хребця, справа — розмірами 2×5×5 мм (фронтальний, сагітальний і вертикальний розміри, відповідно), по краніальній замикаючій пластинці тіла хребця L4 відмічено локальне втиснення міжхребцевого диска в бік тіла хребця (рис. 3). На рівні тіл хребців Th10 та L1 візуалізовано осередки склерозу розмірами 3–10 мм у діаметрі, ознаки прицільної деструкції та втиснення міжхребцевих дисків Th10-Th12, L1-L4 (рис. 4). Легені: на момент обстеження не виявлено осередково-інфільтративних змін. Трахея та головні бронхи вільно прохідні, не зміщені, їхня стінка не потовщена, у плевральних порожнинах не визначено вільної рідини. Серце в розмірах не збільшене, у порожнині перикарда не виявлено вільної рідини. Переконаливо збільшені медіастинальні

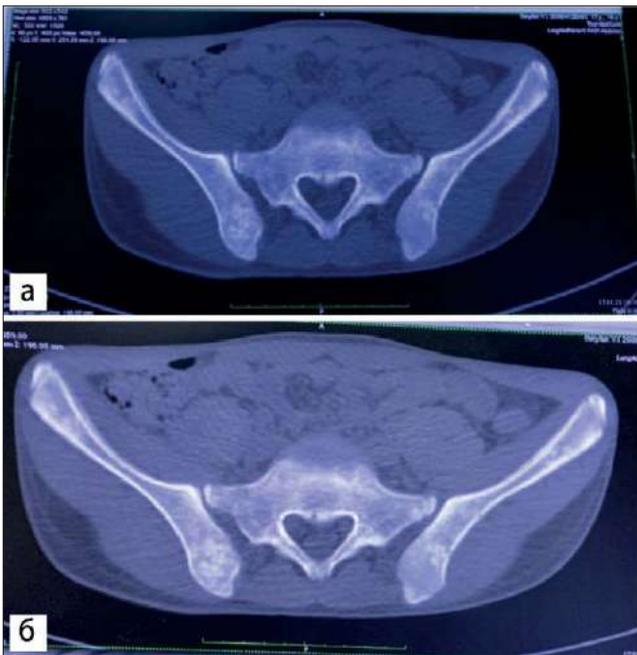


Рис. 1. Локалізована крайова деструкція на рівні заднього відділу клубової кістки 4×8×8 мм: фронтальний (а) і сагітальний розрізи (б)



Рис. 2. Неоднорідні осередки склерозу з нечіткими контурами 2×7 мм (деструктивні зміни рукоятки та середньої третини тіла грудини)

лімфатичні вузли не відмічено. Печінка на 5,5 см виступає з-під краю реберної дуги (краніо-каудальний розмір правої долі — 190 мм), структура однорідна, щільність паренхіми в нативну фазу — 47–50 HU. Внутрішньопечінкові та позапечінкові жовчні протоки не розширені. Портальна вена — шириною 10 мм. Жовчний міхур та підшлункова залоза — без особливих змін. Селезінка збільшена, на рівні воріт — 128×47 мм, структура однорідна, на її рівні не виявлено об'ємних утворень. Селезінкова вена — у діаметрі 9 мм. На рівні воріт селезінки відмічено множинні збільшені лімфовузли розмірами 7–18 мм по короткій осі (рис. 5). Нирки та сечовий міхур — без особливостей. Шлунок не наповнений, стінки чіткі, без ознак потовщення та патологічного накопичення контрасту. Кишечник — без змін. Виявлено множинні мезентеріальні лімфатичні вузли розміром до 9 мм у поперечнику. На рівні малого таза не відмічено переконливо збільшених лімфатичних вузлів. На рівні черевної порожнини та малого таза не візуалізовано вільної рідини. **Медицинський висновок:** КТ-ознаки неоднорідного склерозу правої та лівої клубових кісток, більше виражені справа, з одиничними осередками деструкції та періостальними змінами, без ознак м'якотканинного компонента, неоднорідного склерозу на всьому протязі тіла хребця L4, із крайовою деструкцією по передньому краю тіла хребця справа, мілкими ознаками деструк-

ції на рівні рукоятки та середньої третини тіла грудини, осередками склерозу на рівні рукоятки та середньої третини тіла грудини, у тілах хребців Th10 та L4. Ознаки гепатоспленомегалії, вираженої лімфаденопатії лімфовузлів воріт селезінки.

Для виключення можливого осередкового ураження кісткового мозку проведено трепанбіопсію кісткового мозку з трьох точок.

Мікроскопічний опис: у препаратах — стовпчики кісткового мозку; приблизно в половині комірок — нормальна будова кісткового мозку, кровотворний кістковий мозок зі збереженням усіх ростків, із дещо збільшеною кількістю мегакаріоцитів. Половина комірок заповнені солідними пластами різко атипових лімфоцитоподібних клітин із помірною кількістю еозинофільної цитоплазми, ядра пухлинних клітин великі, везикулярні, з утворенням 1–2 базофільних ядерців. У клітинах пухлини — фігури мітозу, у тому числі й атипові. Між цими клітинами — поодинокі гемопоетичні клітини різних ростків. Отже, виявлені зміни відповідають осередковому ураженню кісткового мозку злоякісною пухлиною. **Імуногістохімічне дослідження:** клітини виявилися позитивними на загальний лейкоцитарний антиген (CD45), негативними — на загальні цитокератини, S-100, міогенін, MyoD1, що свідчить про гемопоетичне походження клітин пухлини. При подальшому дослідженні клітини пухлини ви-



Рис. 3. Ознаки поширеної крайової деструкції по передньому краю тіла хребця L4 з неоднорідним склерозом 2×5×5 мм



Рис. 4. Ознаки прицільної деструкції та втиснення міжхребцевих дисків Th10-Th12, L1-L4 з ознаками склерозу



Рис. 5. Множинні збільшені лімфатичні вузли воріт селезінки

явилися позитивними на CD30, негативними — на CD3, CD20, CD43, CD68, CD11c, термінальну дезоксинуклеотидилтрансферазу (tdt), мієлопероксидазу, CD1a. При забарвленні на CD246 виявлено гранулярну цитоплазматичну реакцію в клітинах пухлини.

Цитокератини загальні (DAKO, клон AE1/AE3) — негативна реакція; S-100 (DAKO, поліклональні) — негативна реакція; міогенін (Cell Marque, клон EP162) — негативна реакція; MyoD1 (Cell Marque, клон EP212) — негативна реакція; CD45 (DAKO, клон 2B11&PD7/26) — позитивна реакція в клітинах пухлини; CD3 (DAKO, поліклональні) — негативна реакція в клітинах пухлини, позитивна реакція в поодиноких малих лімфоцитах; CD20 (DAKO, клон L26) — негативна реакція в клітинах пухлини, позитивна реакція в поодиноких малих лімфоцитах; CD30 (DAKO, клон Ber-H2) — позитивна реакція в клітинах пухлини; CD43 (DAKO, клон DF-T1) — негативна реак-

ція в клітинах пухлини, позитивна реакція в поодиноких клітинах типу малих лімфоцитів; CD68 (DAKO, клон KP1) — негативна реакція в клітинах пухлини, позитивна реакція в клітинах типу макрофагів; CD68 (DAKO, клон PG-M1) — негативна реакція в клітинах пухлини, позитивна реакція в клітинах типу макрофагів; CD11c (Cell Marque, клон 5D11) — негативна реакція в клітинах пухлини, позитивна реакція в клітинах типу макрофагів; tdt (DAKO, клон EP266) — негативна реакція; мієлопероксидаза (DAKO, поліклональні) — негативна реакція в клітинах пухлини, позитивна реакція в клітинах мієлоїдного ряду; CD1a (DAKO, клон O10) — негативна реакція; CD 246 (ALK-протеїн) (DAKO, клон ALK1) — позитивна цитоплазматична гранулярна реакція в клітинах пухлини.

Базуючись на клінічних даних, показниках лабораторного обстеження, даних трепанбіопсії кісткового мозку з проведенням імуногістохімічного дослідження, даних спіральної КТ органів грудної клітки, черевної порожнини і малого таза, даних МРТ встановлено діагноз «Анапластична крупноклітинна лімфома, ALK-позитивна, група високого ризику. Хронічна персистуюча мікст-герпетична інфекція (цитомегаловірус, вірус Епштейна–Барра)». З урахуванням встановленого діагнозу дитині призначено протокольне хіміотерапевтичне лікування відповідно до Протоколу АККЛ, 2013.

Висновки

Отже, АККЛ є рідкісним типом Т-клітинної НХЛ із характерним первинно локалізованим,

переважно позакістковомозковим пухлинним ростом лімфоїдної тканини, клінічна картина якої включає ураження периферичних лімфатичних вузлів і екстранодальних органів, таких як кістки (множинне ураження трубчатих і плоских кісток таза, грудини, ребер, черепа), шкіра, легені, печінка, м'які тканини.

Клінічна картина АККЛ визначається локалізацією та поширеністю первинного пухлинного процесу, залежить від гістологіч-

ного та імунологічного варіантів. Пухлини, що виникають зі зрілих клітин, проявляються менш інтенсивною клінічною симптоматикою, ніж пухлини з недиференційованих клітин. Важливу роль для диференційної діагностики різних форм лімфом відіграє верифікація цитологічних варіантів та імуногістохімічне дослідження.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Aladily TN, Khader M, Bustami N, Bazzeh F. (2022, Dec). Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive in very young children: A long-term follow-up of two cases and a review of the literature. *Malays J Pathol.* 44(3): 517–521. PMID: 36591719.
- Chen Z, Chai F, Xi Y, Zhang H, Xu Y, Zhang Z et al. (2022, Jan). Aberrant expression and genetic alteration of c-MYC in anaplastic large cell lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 148(1): 267–278. Epub 2021 Jun 16. doi: 10.1007/s00432-021-03691-7. PMID: 34131801.
- Fedorenko ZP. (2022). Cancer in Ukraine, 2020–2021. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine No. 23.* URL: ncu.inf.ua.
- Kada A, Fukano R, Mori T, Kamei M, Tanaka F, Ueyama J et al. (2020, Feb). A Multicenter, Open-label, Clinical Trial to Assess the Effectiveness and Safety of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using Reduced-intensity Conditioning in Relapsed/refractory Anaplastic Large-cell Lymphoma in Children. *Acta Med Okayama.* 74(1): 89–94. doi: 10.18926/AMO/57959. PMID: 32099255.
- Mehreen A, Wali R, Riaz S. (2020, Jul). Clinical Features and Treatment Outcomes of Children with Anaplastic Large Cell Lymphoma. *J Coll Physicians Surg Pak.* 30(7): 749–753. doi: 10.29271/jcpsp.2020.07.749. PMID: 32811608.
- Mussolin L, Le Deley MC, Carraro E, Damm-Welk C, Attarbaschi A, Williams D et al. (2020, Sep 24). Prognostic Factors in Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma: Long Term Results of the International ALCL99 Trial. *Cancers (Basel).* 12(10): 2747. doi: 10.3390/cancers12102747. PMID: 32987765; PMCID: PMC7598675.
- Patel A, Pushpam D, Sharma MC, Thulkar S, Bakhshi S. (2020, Jun 15). Predictors of Outcome in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Indian Pediatr.* 57(6): 523–526. PMID: 32562396.
- Pearson ADJ, Barry E, Mossé YP, Ligas F, Bird N, de Rojas T et al. (2021, Nov). Second Paediatric Strategy Forum for anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibition in paediatric malignancies: ACCELERATE in collaboration with the European Medicines Agency with the participation of the Food and Drug Administration. *Eur J Cancer.* 157: 198–213. Epub 2021 Sep 15. doi: 10.1016/j.ejca.2021.08.022. PMID: 34536944.
- Rigaud C, Knörr F, Brugières L, Woessmann W. (2023, Mar). Diagnosis and management of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Haematol.* 36(1): 101444. Epub 2023 Feb 2. doi: 10.1016/j.beha.2023.101444. PMID: 36907641.
- Shen D, Song H, Zhang J, Liao C, Wang Y, Fang M, Tang Y. (2022, Jan 1). Treatment of Relapsed and Refractory ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma With ALK-Specific Tyrosine Kinase Inhibitor in Children: A Case Series. *J Pediatr Hematol Oncol.* 44(1): e1–e4. doi: 10.1097/MPH.0000000000002137. PMID: 33661174.
- Wang W, He L, Wu R, Yao J, Ma H, Cheng X et al. (2023, Mar). Anaplastic lymphoma kinase positive histiocytosis presenting as hemocytopenia in an infant. *Pediatr Blood Cancer.* 70(3): e30010. Epub 2022 Oct 2. doi: 10.1002/pbc.30010. PMID: 36184781.
- Yu BH, Zhang Y, Xue T, Shui RH, Lu HF, Zhou XY et al. (2021, Jan 5). The clinicopathological relevance of uniform CD56 expression in anaplastic large cell lymphoma: a retrospective analysis of 18 cases. *Diagn Pathol.* 16(1): 1. doi: 10.1186/s13000-020-01059-y. PMID: 33402163; PMCID: PMC7786455.
- Zhang YT, Wang LZ, Chang J. (2022, Feb 15). Characteristics and Outcomes of Chinese Children With Advanced Stage Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Single-Center Experience. *Front Oncol.* 12: 832752. doi: 10.3389/fonc.2022.832752. PMID: 35242

Відомості про авторів:

Дудник Вероніка Михайлівна — д.мед.н., професор, зав. каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>.

Фурман Валентина Григорівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0001-6544-3273>.

Куцак Олеся Володимирівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>.

Пасік Валентина Юрївна — PhD, асистент каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-4325-0715>.

Стаття надійшла до редакції 13.10.2023 р., прийнята до друку 12.12.2023 р.

УДК 616-053.31:616.131.3]-07

А.А. Мальська¹, О.Б. Куриляк², А.К. Куркевич³, Т.В. Бурак⁴

Передчасно закрита артеріальна протока: можливі ризики для новонародженого

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

²КНП ЛОР «Центр дитячої медицини», м. Львів, Україна

³ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології і кардіохірургії МОЗ України», м. Київ

⁴КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 8(136): 124-129. doi 10.15574/SP.2023.136.124

For citation: Malska AA, Kurilyak OB, Kurkevych AK, Burak TV. (2023). Prematurely closed arterial duct: possible risks for the newborn. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(136): 124-129. doi 10.15574/SP.2023.136.124.

Передчасне закриття артеріальної протоки плода є рідкісним явищем, унаслідок якого підвищується тиск у правому шлуночку, що призводить до розвитку ізольованої гіпертрофії правого шлуночка, високої легеневої гіпертензії і навіть до летального наслідку.

Мета — навести рідкісний клінічний випадок пренатально закритої артеріальної протоки в новонародженого хлопчика, що клінічно проявлялася тяжкою дихальною недостатністю відразу після народження.

Клінічний випадок. Хлопчик госпіталізований до відділення інтенсивної терапії новонароджених за 5 годин після пологів з ознаками тяжкої дихальної недостатності, киснево-залежний.

З анамнезу відомо, що дитина народилася шляхом ургентного кесаревого розтину на підставі пренатально діагностованої передчасно закритої артеріальної протоки. За тиждень до пологів мати перехворіла на гостру респіраторну вірусну інфекцію, що супроводжувалася високою температурою, яку лікувала високими дозами ібупрофену.

На 2Д-ехокардіографії візуалізовано виражену гіпертрофію стінки правого шлуночка та трикуспідальну недостатність, зумовлену передчасним закриттям артеріальної протоки. Потік через артеріальну протоку не виявлено. Коарктацію аорти, як причину гіпертрофії правого шлуночка в періоді новонародженості, виключено.

Немовля переведено на режим штучної вентиляції легень під постійним позитивним тиском (CPAP) для зменшення легеневого судинного опору та післянавантаження правого шлуночка.

Протягом 3–4 наступних тижнів кисневої терапії загальний стан дитини значно поліпшився. Гіпертрофія стінки правого шлуночка регресувала до нормальних розмірів, дитина росте та розвивається відповідно до віку.

Висновки. Передчасне пренатальне закриття артеріальної може бути ідіопатичним або спричинятися застосуванням препаратів, що пригнічують вироблення простагландинів на останніх термінах вагітності. Вагітних жінок слід консультувати щодо потенційних побічних ефектів на плід унаслідок застосування нестероїдних протизапальних препаратів, особливо в III триместрі вагітності.

Термінове родорозрішення та киснева терапія сприяють регресу внутрішньосерцевих змін та поліпшенню загального стану дитини.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: відкрита артеріальна протока, гіпертрофія правого шлуночка, легенева гіпертензія, новонароджений.

Prematurely closed arterial duct: possible risks for the newborn

A.A. Malska¹, O.B. Kurilyak², A.K. Kurkevych³, T.V. Burak⁴

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

²Clinical Center of Childrens' Healthcare, Lviv, Ukraine

³Center of pediatric cardiology and cardiac surgery of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

⁴Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre, Lviv

Premature closure of the fetal ductus arteriosus is a rare phenomenon that results in increased right ventricular pressure, leading to the development of isolated right ventricular hypertrophy, high pulmonary hypertension, and even death.

Purpose — to present a rare clinical case of prenatally closed ductus arteriosus in a newborn boy, that clinically manifested by severe respiratory failure immediately after birth.

Clinical case. The child was admitted to the neonatal intensive care unit 5 hours after delivery with clinical signs of severe respiratory failure, child was oxygen-dependent.

It is known from the anamnesis that the child was delivered by urgent cesarean section on the basis of a prenatally diagnosed prematurely closed arterial duct. A week before the delivery, the mother had an acute respiratory viral infection accompanied by high fever, which was treated with high doses of over-the-counter ibuprofen.

The 2D echocardiography showed severe hypertrophy of the right ventricular wall and tricuspid insufficiency, which was caused by premature closure of the ductus arteriosus. The flow through the ductus arteriosus was not determined. Aortic coarctation as a possible cause of right ventricular hypertrophy in the newborn period was excluded.

The infant was switched to constant positive pressure artificial ventilation (CPAP) to reduce pulmonary vascular resistance and afterload of the right ventricle.

Over the next 3–4 weeks of oxygen therapy, the child's general condition improved significantly. Hypertrophy of the right ventricular wall regressed to normal size, the child grows and develops according to age.

Conclusions. Premature prenatal closure of the arterial duct can be idiopathic or caused drugs intake that suppress prostaglandin production late in the pregnancy. Pregnant women should be counseled about the potential side effects on the fetus caused by the use of NSAIDs, especially in the third trimester of pregnancy.

Urgent delivery and oxygen therapy contribute to the regression of intracardiac changes and significantly improve general condition of the child. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The informed consent of the child's parents was obtained for the study.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: patent ductus arteriosus, right ventricular hypertrophy, pulmonary hypertension, newborn.

Вступ

Передчасне закриття артеріальної протоки плода є рідкісним явищем, унаслідок якого підвищується тиск у правому шлуночку, що призводить до розвитку ізольованої гіпертрофії правого шлуночка, високої легеневої гіпертензії і навіть до летального наслідку.

Артеріальна протока — це судинна структура, що сполучає аорту та легеневу артерію. Ембріологічно вона формується з дистальної лівої шостої дуги та несе кров від легеневої артерії до низхідної аорти, даючи змогу 80–85% серцевого викиду правого шлуночка потрапити в системний кровообіг, минаючи заповнені рідиною легені з високим опором. Це сполучення між легневим і системним кровообігом формує паралельний кровообіг плода і вирівнює тиск у правому і лівому шлуночках. Після народження артеріальна протока зазвичай закривається в доношених новонароджених за 72 години після народження, але може функціонувати до 6 місяців [7].

Функціонування артеріальної протоки залежить від рівня циркулюючих простагландинів E1 та E2, що нею виробляються.

Передчасне закриття протоки можна пояснити як аномально низьким рівнем виробленого і циркулюючого простагландину, так і застосуванням матер'ю певних препаратів — інгібіторів простагландинсинтетази (нестероїдних протизапальних препаратів — НПЗП), певних продуктів харчування та напоїв або може мати ідіопатичну причину.

Мета дослідження — навести клінічний випадок передчасного пренатального закриття артеріальної протоки в новонародженій дитині, що внутрішньоутробно зумовило розвиток гіпертрофії правого шлуночка та високої легеневої гіпертензії, яка проявлялася вираженим дистресом плода, унаслідок чого прийнято рішення щодо ургентного родорозрішення жінки шляхом кесаревого розтину; звернути увагу лікарів, що супроводжують вагітних, на важливості консультування таких жінок стосовно можливої небезпеки для плода внаслідок вживання НПЗП, а також деяких продуктів харчування, особливо на останніх термінах вагітності.

Завдяки пренатальній діагностиці вчасно прийнято рішення про ургентне родорозрішення та подальшу тактику ведення пацієнта, проте за її відсутності встановлення діагнозу викли-

катиме неабиякі труднощі та потребуватиме ретельної диференційної діагностики з іншими вадами, що супроводжуються гіпертрофією правого шлуночка.

Клінічний випадок

Новонароджений хлопчик, якому пренатально діагностовано передчасно закриття артеріальної протоки, госпіталізований до відділення інтенсивної терапії новонароджених за 5 годин після пологів з ознаками тяжкої дихальної недостатності.

З анамнезу відомо, що дитина народилася шляхом ургентного кесаревого розтину на підставі пренатально діагностованої передчасно закритої артеріальної протоки; від 4-ї вагітності, 3-х пологів, на 38-му тижні гестації, з оцінкою 6/7 балів за шкалою APGAR. Навколоплідні води були забруднені меконієм. За тиждень до пологів мати перехворіла на гостру респіраторну вірусну інфекцію, що супроводжувалася високою температурою та лейкоцитурією, яку лікувала високими дозами ібупрофену. Крім того, мати періодично вживала алкоголь та курила протягом усього терміну вагітності.

Під час планового пренатального ультразвукового обстеження на 38-му тижні вагітності візуалізовано виражену гіпертрофію правого шлуночка та недостатність на трикуспідальному клапані (рис. 1), а також дилатовану легеневу артерію з вузькою артеріальною протокою.

Гradient тиску на трикуспідальній недостатності становив 111 мм рт. ст., за результатами дослідження за допомогою постійнохвильової доплерографії (CW), що свідчило про супер-

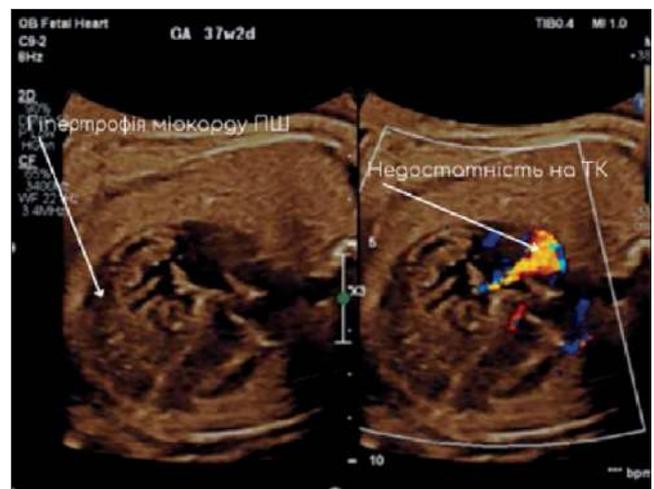


Рис. 1. Ультразвукова чотирикамерна проекція плода з кольоровою доплерографією на 38-му тижні гестації. Візуалізована виражена гіпертрофія стінок правого шлуночка та недостатність на трикуспідальному клапані

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

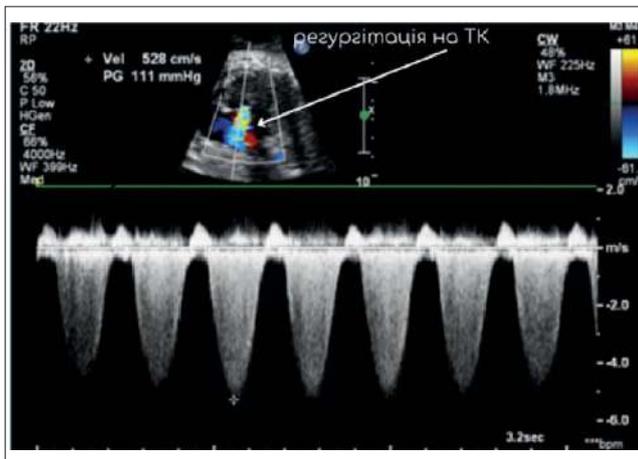


Рис. 2. Постійнохвильова доплерографія недостатності трикуспідального клапана в чотирикамерній проекції плода на 37-му тижні гестації. Градієнт тиску на трикуспідальній недостатності 111 мм рт. ст.



Рис. 3. Рентгенографія органів грудної клітки. Кардіомегалія, тимомегалія. Кардіоторакальний індекс — 80%



Рис. 4. 2Д-ехокардіографія. Чотирикамерна позиція. Гіпертрофія стінок правого шлуночка



Рис. 5. 2Д-ехокардіографія. Субкостальна позиція. Аневризма міжпередсердної перегородки без перфорації

системний тиск у правому шлуночку і легеневій артерії, який спричинив виражену гіпертрофію та дисфункцію трикуспідального клапана (рис. 2).

Стан новонародженого з перших хвилин життя був тяжким, зумовленим дихальною недостатністю, киснево-залежний. Показники гемодинаміки: частота серцевих скорочень — 165 уд./хв, артеріальний тиск — 77/43 мм рт. ст., SpO₂ — 96%. Візуалізовано ретракції грудної клітки, тахіпное (частота дихання — 65/хв) і периферичний ціаноз. При аускультатії визначено бронхіальне дихання та вологі хрипи в легенях. Тони серця чисті, звучні, ритмічні, систолічний шум 3/6 у точці аускультатії трикуспідального клапана.

Під час огляду визначено множинні стигми дизембріогенезу — високе піднебіння, коротку

шия, грубі риси обличчя, гіпоплазовані вушні раковини, а також мікрогнатію.

Параклінічні обстеження: на рентгенографії грудної клітки виявлено кардіомегалію та тимомегалію, кардіоторакальний індекс (КТІ) 80%, знижену пневматизацію легневих полів із посиленим і деформованим легневим рисунком (рис. 3).

Під час проведення нейросонографії та ультразвукового обстеження органів черевної порожнини не виявлено патологічних змін.

На 2Д-ехокардіографії візуалізовано виражену гіпертрофію стінки правого шлуночка — 0,7 см (Z score +3,45) (рис. 4), виражену трикуспідальну недостатність із тиском у правому шлуночку понад 115 мм рт. ст., а також аневризму міжпередсердної перегородки без перфорації (рис. 5). Потік через артеріальну протоку не виявлено.

Пренатальний діагноз підтверджено — «Виражена гіпертрофія правого шлуночка, висока легенева гіпертензія без видимого потоку через артеріальну протоку». Коарктацію аорти, яка теж могла б бути причиною гіпертрофії правого шлуночка в періоді новонародженості, виключено.

Немовля переведено на режим штучної вентиляції легень під постійним позитивним тиском (СРАР) для зменшення легеневого судинного опору та післянавантаження правого шлуночка.

Протягом 3–4 наступних тижнів кисневої терапії загальний стан дитини значно поліпшився. Гіпертрофія стінки правого шлуночка регресувала до нормальних розмірів, дитина росте та розвивається відповідно до віку.

Обговорення

Пренатально прохідність артеріальної протоки залежить від рівня циркулюючих простагландинів, особливо E2, що виробляються ендотелієм артеріальної протоки, оксиду азоту та нижчої сатурації плода [5]. Артеріальна протока може передчасно закритися спонтанно або у зв'язку зі вживанням матір'ю НПЗП, які застосовуються для зняття симптомів запалення та болю будь-якого генезу, як було і в нашому випадку (відомо, що мати вживала високі дози ібупрофену у зв'язку із застудою, що супроводжувалася високою гарячкою, на останніх термінах вагітності).

У літературі описано, що вживання поліфенолів або флавоноїдів під час вагітності, наявних у деяких продуктах харчування та напоях, таких як ягоди, трав'яні й зелені чаї, виноградному та апельсиновому соках, впливають на звуження або передчасне закриття протоки [9].

Зі збільшенням термінів вагітності артеріальна протока стає більш чутливою до цих факторів, оскільки на останніх термінах відбувається прогресуюче судинне ремоделювання протоки як підготовка до постнатального закриття. Цей гістологічний процес дозрівання починається в II триместрі і полягає в потовщенні м'язового шару протоки [10].

L.M. Lopez зі співавт. у дослідженні [6] проаналізовано можливі причини та наслідки передчасного закриття артеріальної протоки і зроблено такі висновки. Передчасне внутрішньоутробне закриття артеріальної протоки характеризується широким спектром клінічних проявів, що залежать від тривалості та ступеня вираженості її обструкції.

Дослідження свідчить, що в періоді 24–32 тижнів вагітності вплив НПЗП на плід часто призводить до часткового звуження протоки без її повного закриття, прохідність якої відновлюється після припинення дії ліків. У наведеному нами випадку мати вживала високі дози НПЗП на останніх термінах вагітності, що зумовило повне передчасне закриття артеріальної протоки. Отже, ризик внутрішньоутробного закриття артеріальної протоки зростає разом із гестаційним віком. Слід зазначити, що НПЗП можуть впливати на функцію нирок і викликати зниження ниркової перфузії, що призводить до зменшення виділення сечі, та спричиняти маловоддя. Також передчасне внутрішньоутробне звуження артеріальної протоки може бути діагностоване і при таких складних вроджених вадах серця, як тетрада Фалло та загальний артеріальний стовбур [6].

У 2021 р. Giovanna Battistoni та співавт. проаналізовано усі опубліковані статті в періоді 1946–2021 рр., куди увійшло 177 клінічних випадків передчасного закриття артеріальної протоки, не пов'язаних зі вживанням НПЗП. Зроблено висновок, що із 177 виявлених випадків 96 (54,2%) були ідіопатичними, 58 (32,7%) — пов'язані зі вживанням продуктів харчування, багатих на поліфеноли, 5 (2,82%) — зі вживанням парацетамолу, 4 (2,25%) — із генетичною артеріопатією (синдромом Алагілла та Вільямса), 4 (2,25%) — із застосуванням симпатоміметиків, 4 (2,25%) — із застосуванням кортикостероїдів, 4 (2,25%) — з іншими причинами, 1 (0,56%) — із вживанням літію. Авторами зазначено, що в жодному з досліджень не вказано місце роботи матері, але в наведеному клінічному випадку вони пов'язують передчасне закриття протоки з випарами розчинників, які вдихала матір, працюючи всю вагітність перукаркою [1].

Ступінь гіпертрофії стінки правого шлуночка та ступінь легеневої гіпертензії, що формуються внаслідок передчасного закриття артеріальної протоки, залежать від терміну вагітності та швидкості звуження артеріальної протоки [2]. У наведеному нами випадку тяжкість загального стану дитини була спричинена швидким закриттям артеріальної протоки на останніх термінах вагітності, що привело до виникнення вираженої гіпертрофії правого шлуночка та, своєю чергою, вираженим прогресуванням легеневої недостатності, що зумовлювало тяжкість загального стану дитини.

Пренатально передчасне закриття артеріальної протоки характеризується розвитком водянки плода, а з боку серця визначається гіпертрофія правого шлуночка, дилатована легенева артерія, недостатність трикуспідального клапана та неможливість візуалізації легеневого кінця артеріальної протоки. У випадках, коли артеріальна протока закрита неповністю, візуалізується турбулентний потік із підвищеною швидкістю систолічного потоку та зниженим індексом пульсації. Якщо артеріальна протока пренатально повністю закривається, кровообіг у ній відсутній, як було і в наведеному нами випадку. Легенева гіпертензія за передчасного закриття артеріальної протоки виникає внаслідок збільшення кровообігу до незрілих легень [3].

Лікувально-профілактичні заходи при частковому звуженні артеріальної протоки передбачають припинення застосування потенційних зовнішніх факторів (протизапальних препаратів, їжі або напоїв, що можуть спричинити передчасне закриття протоки) та ретельне акушерське спостереження за станом плода мінімум 1 раз на тиждень, що в більшості випадків сприяють поліпшенню стану. У 2009 р. опубліковано дослідження S. Sridharan, у якому повідомлено про 2 випадки пренатального звуження артеріальної протоки, виникнення якого лікарі пов'язували з частим вживанням вагітними ромашкового чаю, що спричинило зворотний ефект за 1 тиждень після припинення його вживання [4].

У разі повного закриття артеріальної протоки та наявності ознак правошлуночкової недостатності, легеневої гіпертензії та водянки в плода рекомендовано термінове родорозрішення шляхом кесаревого розтину, що дасть змогу попередити розвиток тяжких ускладнень, як було рекомендовано вагітній і в наведеному нами випадку [11].

Невідкладне зниження легеневого судинного опору і вчасно проведена киснева терапія знижують післянавантаження на правий шлуночок, спричинене закритою артеріальною протокою, що поліпшує загальний стан дитини. Зміни з боку серцево-судинної системи регресують протягом кількох тижнів після народження, що спостерігалось і в наведеному нами випадку.

Насамкінець слід згадати бразильські національні рекомендації з фетальної кардіології за 2019 р., у яких цілий розділ присвячено діагностиці і профілактиці передчасного звуження або закриття артеріальної протоки в III триместрі вагітності [8]. Згідно з цим документом, вагітній у III триместрі не рекомендовано вживати будь-який НПЗП та запропоновано уникати вживання інших ліків із протизапальним ефектом (кортикостероїдів, аспірину, парацетамолу тощо) та обмежити споживання продуктів, багатих на поліфеноли.

Висновки

Передчасне пренатальне закриття артеріальної протоки плода є рідкісним явищем, що може викликати симптоми правошлуночкової серцевої недостатності і призводити до внутрішньо-утробної загибелі дитини.

Передчасне закриття артеріальної протоки може бути ідіопатичним або спричинитися застосуванням препаратів, що пригнічують вироблення простагландинів, на останніх термінах вагітності.

Вагітних жінок слід консультувати щодо потенційних побічних ефектів на плід унаслідок застосування НПЗП, особливо в III триместрі вагітності.

Термінове родорозрішення може запобігати прогресуванню ураження серцевого м'яза і поліпшити прогноз після народження.

Киснева терапія та час вважаються ефективною лікувальною тактикою в постнатальному періоді.

Лікарям пренатальної ультразвукової діагностики слід звертати увагу на стан та функціонування артеріальної протоки в III триместрі вагітності.

За відсутності пренатальної діагностики гіпертрофія правого шлуночка та висока легенева гіпертензія в ранньому постнатальному періоді створюють труднощі діагностики причин ізольованої гіпертрофії правого шлуночка та потребують виключення структурних аномалій правого серця та критичної коарктації аорти.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Battistoni G, Montironi R, Di Giuseppe J, Giannella L, Carpini GD, Baldinelli A et al. (2021). Foetal ductus arteriosus constriction unrelated to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a case report and literature review. *Annals of Medicine*. 53 (1): 860–873.
- Choi EY, Li M, Choi CW, Park KH, Choi JY. (2013). A case of progressive ductal constriction in a fetus. *Korean Circ J*. 43(11): 774–781.
- Chugh BD, Makam A. (2020). Diagnosis and management of fetal ductus arteriosus constriction. *J Fetal Med*. 7(3): 235–242.
- Ishida H, Inamura N, Kawazu Y et al. (2011). Clinical features of the complete closure of the ductus arteriosus prenatally. *Congenit Heart Dis*. 6: 51–56. doi: 10.1111/j.1747-0803.2010.00411.x.
- Ishida H, Kawazu Y, Kayatani F, Inamura N. (2016). Prognostic factors of premature closure of the ductus arteriosus in utero: a systematic literature review. *Cardiol Young*. 27(4): 634–638.
- Lopes LM, Carrilho MC, Francisco RP et al. (2016). Fetal ductus arteriosus constriction and closure: analysis of the causes and perinatal outcome related to 45 consecutive cases. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 29: 638–645. doi: 10.3109/14767058.2015.1015413.
- Nagasawa H, Hamada C, Wakabayashi M, Nakagawa Y, Nomura S, Kohno Y. (2016). Time to spontaneous ductus arteriosus closure in full-term neonates. *Open Heart*. 3(1): e000413.
- Pedra SRFF, Zielinsky P, Binotto CN et al. (2019, Jun 6). Brazilian Fetal Cardiology Guidelines – 2019. *Arq Bras Cardiol*. 112(5): 600–648.
- Rakha S. (2017). Excessive maternal orange intake – a reversible etiology of fetal premature ductus arteriosus constriction: a case report. *Fetal Diagn Ther*. 42(2): 158–160.
- Shima Y, Ishikawa H, Matsumura Y, Yashiro K, Nakajima M, Migita M. (2010). Idiopathic severe constriction of the fetal ductus arteriosus: a possible underestimated pathophysiology. *Eur J Pediatr*. 170(2): 237–240.
- Sridharan S, Archer N, Manning N. (2009). Premature constriction of the fetal ductus arteriosus following the maternal consumption of chamomile herbal tea. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 34: 358–359.

Відомості про авторів:

Мальська Андріана Андріївна — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського НМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а; тел. +38 (032) 260001-88. <https://orcid.org/0000-0003-3484-153X>.

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

Куркевич Андрій Казимирович — к.мед.н., зав. науково-діагностичного відділу ДУ «НПМЦДКК МОЗ України». Адреса: м. Київ, вул. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0002-5654-9559>.

Бурак Тетяна Володимирівна — дитячий кардіолог, лікар функціональної діагностики (кабінету ехокардіографії) КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27, факс: +38 (032) 270-26-79. <https://orcid.org/0000-0001-9679-9918>.

Стаття надійшла до редакції 11.09.2023 р., прийнята до друку 12.12.2023 р.

Правила подачі та оформлення статей

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

Оригінали супровідних документів у вигляді сканованих копій вищезазначених документів і першої (титульної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (*.pdf) надсилаються на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською або англійською мовами.

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

Реферат є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг має бути 250–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

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

Наприклад: «Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів)»; «Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

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

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

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

Літературні джерела наводяться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за англійським алфавітом. Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

Кириличні джерела (на українській та російській мовах) наводяться латиницею у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Приклади оформлення літературних джерел:

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53.

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53. [Автор AA, Автор BB, Автор CC. (2005). Назва журналу. 10(2);3:49–53].

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256. [Автор AA, Автор BB, Автор CC. (2005). Назва книжки. Місто: Видавець: 256].

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишається незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Стаття закінчується відомостями про всіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса, робочий телефон, адресу електронної пошти та ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

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

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

Редколегія



WORLD THROMBOSIS DAY
13 OCTOBER

#Ukraine_support WTD 2024

Шановний колего!

Ми прагнемо підвищити обізнаність про тромбоз, включаючи його причини, фактори ризику, симптоми та доказову профілактику і лікування. Зрештою, ми прагнемо зменшити смертність та інвалідність, спричинену цим станом.

Наша місія підтримує глобальну ціль Всесвітньої Асамблеї охорони здоров'я щодо скорочення передчасної смертності від неінфекційних захворювань на 25 відсотків до 2025 року.

**Долучайтесь! Збережемо здоров'я нації!
Обізнаний сьогодні — врятований завтра!
Разом ми сила!**

EYES OPEN TO THROMBOSIS

wtd-ukraine.org

VI МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
18–19 листопада 2024 on-line

Antibiotic resistance STOP!

Стійкість до антибіотиків зростає до загрозово високих рівнів у всьому світі. Нові механізми стійкості з'являються і поширюються всюди, створюючи перешкоди для лікування розповсюджених інфекційних захворювань

- World Health Organization

ANTIBIOTIC RESISTANCE



Розвиток нових антибіотиків має надзвичайне значення, оскільки еволюція мікробів продовжуватиметься безперервно, а резистентність до лікарських засобів зростає.

Проблема антибіотикорезистентності стала глобальним викликом сьогодення. Головною його причиною вважають нераціональне застосування антибактеріальної терапії.

Тож під час Всесвітнього тижня поінформованості про антибіотики, в Україні традиційно буде проведено

V міжнародний конгрес «Antibiotic resistance STOP!»,
який об'єднає провідних спеціалістів медичної галузі для розробки стратегії контролю розвитку антибіотикорезистентності

antibiotic-congress.com