

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

# ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

4(116)/2021  
Передплатний індекс 09850

---

**MODERN PEDIATRICS. UKRAINE**



**СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА**

**КИЇВ 2021**

# ЗОРЕСАН®

Зонісамід

## Світло надії для пацієнтів з епілепсією



- Рівень доказовості «А» щодо ефективності монотерапії парціальної епілепсії згідно з рекомендаціями ILAE 2013\*, 1, 2
- Сприятливий профіль безпеки\*, 1
- Мінімальний ризик лікарських взаємодій\*, 3
- Низький ризик збільшення маси тіла\*, 4



Виробник:  
Кусум Хелтхжер Пвт Лтд  
тел.: 0(44) 495-82-88  
[www.kusum.ua](http://www.kusum.ua)

glad pharm



Офіційний  
дистрибутор:  
ТОВ «Гледфарм ЛТД»  
тел.: 0(44) 495-82-88  
[www.kusum.ua](http://www.kusum.ua)

\* Дослідження проводилися щодо діючої речовини – ЗОНІСАМІДУ.

**Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.** ЗОРЕСАН® (ZORESAN®) Р.Л. МОЗ України №UA/17907/01/01, №UA/17907/01/02, №UA/17907/01/03. **Склад.** Кожна капсула тверда містить зонісаміду 25 мг або 50 мг, або 100 мг. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Зонісамід. Код АТХ N03 AX15. **Показання.** Зоресан® показаний як монотерапія у дорослих пацієнтів із парціальними епілептичними нападами з вторинною генералізацією або без, з уперше діагностованою епілепсією; як додаткова терапія у дорослих і дітей віком від 6 років із парціальними епілептичними нападами з вторинною генералізацією або без. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якої з допоміжних речовин або сульфонамідів. **Побічні реакції.** Збудження, дратівливість, сплутаність свідомості, депресія, емоційна лабільність, перепади настрою, гострий психоз, тривожність, безсоння, психотичні розлади, гнів, агресивність, атаксія, запаморочення, порушення пам'яті, сонливість, брадикардія (загальмованість мислення), порушення уваги, ністагм, парестезія, порушення мовлення та інше. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.**

1. Baulac M et al. *Lancet Neurol* 2012. 2. Glauser T et al. *Epilepsia* 2013; 54(3): 551-563. 3. Інструкція до медичному применению препарата Зоресан. 4. Wellmer J et al. *ActaNeurolScand* 2009; 119:233-238

# СУЧАСНА КОМБІНАЦІЯ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ

## ХЬЮМЕР

## Флікс<sup>Flix</sup>

ПРОМИВАТИ НІС ПРОСТО!



ВІД 1  
МІСЯЦЯ

- ↑ • Очищення слизової оболонки носа від алергенів
- Посилення мукоциліарного кліренсу
- Покращення сприйняття інтраназальних лікарських засобів
- ↓ • Скорочення тривалості контакту з алергенами
- Зниження сухості слизової оболонки порожнини носа, її зволоження
- Зменшення потреби в антигістамінних препаратах та ендоназальних кортикостероїдах

ПРОТИАЛЕРГІЙНИЙ ЕФЕКТ  
ВИРАЖЕНИЙ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ  
ВІДСУТНІСТЬ СИСТЕМНОЇ ДІЇ



ВІД 2  
РОКІВ

- <12 ДІТЬМ ВІД 2 ДО 11 РОКІВ
  - Терапевтична доза: по 1 впорскуванню в кожную ніздрю 1 раз на добу (всього 100 мкг/добу)
- >12 ДОРΟΣЛИМ І ДІТЬМ ВІД 12 РОКІВ
  - Початкова доза: по 2 впорскування в кожную ніздрю 1 раз на добу (всього 200 мкг/добу)
  - Підтримуюча доза: по 1 впорскуванню в кожную ніздрю 1 раз на добу (всього 100 мкг/добу)

Реклама медичних виробів. «Хьюмер 050 Гіпертонічний», «Хьюмер 150 для дорослих», «Хьюмер 150 для дітей». Декларація відповідності №НН050/01/UA, №НН150/01/UA. Виробник: «Лабораторіє УРГО», Франція. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем та уважно ознайомтеся з інструкцією. Є протипоказання. - DMUA.Num.19.09.03

Інформація про лікарський засіб - Флікс - спрей назальний, суспензія 0,05% по 9 г або по 18 г у флаконах з насосом-дозатором №1 (70 доз або 140 доз) - Склад: діюча речовина: мометазону фуроату; 1 доза містить 51,8 мкг мометазону фуроату моногідрату, що еквівалентно 50 мкг мометазону фуроату; допоміжні речовини. Лікарська форма. Спрей назальний, суспензія 0,05% по 9 г або 18 г у поліетиленовому флаконі з насосом-дозатором. Фармакотерапевтична група. Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Код АТХ R01A D09. Побічні реакції. Носова кровотеча, фарингіт, відчуття печіння у носі, відчуття подразнення у носі, виразки в носі, головний біль, подразнення горла, біль у животі, діарея, нудота та ін. Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці. Не заморожувати. Термін придатності. Для флаконів місткістю 9 г – 2 роки, для флаконів місткістю 18 г – 3 роки. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. АБДІ ІБРАХІМ Ілач Санай ве Тіджарет А.Ш., Туреччина. Заявник. Дельта Медікел Промоушнз АГ, Швейцарія. Р.П. МОЗ України: UA/13463/01/01. Наказ МОЗ №1438 від 24.06.2019.

Повна інформація про застосування та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкціях для медичного застосування або в листках-вкладишах. Флікс/Флікс, SCHONEN – зареєстровані торговельні знаки «Дельта Медікел Промоушнз АГ». Представництво «Дельта Медікел Промоушнз АГ»: вул. Чорновола, 43, м. Вишневе, Київська обл., 08132. Тел. (044) 585-00-41 - DMUA.FLIX.21.03.01.

# MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

## Scientific and Practical Journal

### Emeritus Editor

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

### Editor-in-Chief

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

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

### Chief Scientific Adviser

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

### Deputy Editor-in-Chief

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

### Scientific Editor

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

**Project Director** D.O. Bakhtiyarova

**Executive Editor** I.O. Sheiko

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

### EDITORIAL BOARD

Abaturov A.E. (Dnipro, Ukraine)  
Aryayev M.L. (Odessa, 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)  
Geppe N.A. (Moscow, Russia)  
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)  
Kozlov R.S. (Smolensk, Russia)

Kozhyavkin V.I. (Kyiv, Ukraine)  
Kosakovskiy A.L. (Kyiv, Ukraine)  
Kramarev S.A. (Kyiv, Ukraine)  
Curteanu A.M. (Chisinau, Moldova)  
Labbe A. (Clermont-Ferrand, France)  
Livi P. (Florence, Italy)  
Linne T. (Stockholm, Sweden)  
Mazur A. (Warsaw, Poland)  
Marushko Yu.V. (Kyiv, Ukraine)  
Mizernitckiy Yu.L. (Moscow, Russia)  
Moiseenko R.O. (Kyiv, Ukraine)  
Nakonechna A. (Liverpool, Great Britain)  
Nyan'kovskiy S.L. (Lviv, Ukraine)  
Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)  
Osidak L.V. (St. Petersburg, Russia)  
Okhotnikova E.N. (Kyiv, Ukraine)  
Pagava K.I. (Tbilisi, Georgia)  
Pilossoff 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)  
Shyshko G.O. (Minsk, Belarus)  
Shun'ko E.E. (Kyiv, Ukraine)  
Yankovskiy D.S. (Kyiv, Ukraine)

### PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of state registration KB 23879-13719 ПП from 15.03.2019, the Published since December 2003

Published with the scientific support of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Science of Ukraine»  
Publishing frequency – 8 Times/Year

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

Recommended by the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Protocol No.5 from 19.05.2021

Passed for printing 25.05.2021

### Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT,  
«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE»  
p/b 80, Kyiv, Ukraine, 04211  
Tel./fax: +38 044 498-08-80  
E-mail: [pediatr@med-expert.com.ua](mailto:pediatr@med-expert.com.ua)  
<http://med-expert.com.ua>

Format 60x90/8. Offset paper.  
Conventional printed sheet. 13.95.  
Total circulation is 8,000 copies.  
Ord. No.19.02/01 from 19.12.2021  
Printed from the final films  
in the «Aurora-print» printing house,  
Prichalnaya Str. 5, Kyiv, tel. (044) 550-52-44  
Certificate A00No.777897 from 06.07.2009

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

© Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2021  
© Bakhtiyarova D.O., 2021

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

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

**Kyiv 2021**

# СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

# СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

## Шеф-редактор

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

## Головний редактор

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

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

## Головний науковий консультант

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

## Заступник головного редактора

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

## Науковий редактор

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

**Директор проєкту Д.О. Бахтіярова**

**Відповідальний редактор І.О. Шейко**

**Верстка та дизайн В.С. Щербатих**

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Абатуров О.Є. (Дніпро, Україна)  
Аряев М.Л. (Одеса, Україна)  
Банадига Н.В. (Тернопіль, Україна)  
Бекетова Г.В. (Київ, Україна)  
Богмат Л.Ф. (Харків, Україна)  
Вайделієне Л. (Каунас, Литва)  
Вереш Габор (Будапешт, Угорщина)  
Волоха А.П. (Київ, Україна)  
Гепше Н.А. (Москва, Росія)  
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)  
Козлов Р.С. (Смоленськ, Росія)

Козьявкін В.І. (Київ, Україна)  
Косаковський А.Л. (Київ, Україна)  
Крамарьов С.О. (Київ, Україна)  
Куртлану 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)  
Мізерницький Ю.Л. (Москва, Росія)  
Моїсеєнко Р.О. (Київ, Україна)  
Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)  
Няньковський С.Л. (Львів, Україна)  
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)  
Осідак Л.В. (С.-Петербург, Росія)  
Охотнікова О.М. (Київ, Україна)  
Пагава К.І. (Тбілісі, Грузія)  
Пилософф В. (Софія, Болгарія)  
Починков 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)  
Хаджипаніс А. (Нікосія, Кіпр)  
Хусаїн Ш. (Лондон, Велика Британія)  
Чернишов В.П. (Київ, Україна)  
Шадрін О.Г. (Київ, Україна)  
Шедер О. (Стокгольм, Швеція)  
Шишко Г.А. (Мінськ, Білорусь)  
Шуцько Є.Є. (Київ, Україна)  
Янковський Д.С. (Київ, Україна)

## ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

Свідоцтво про державну реєстрацію СМІ КВ № 23879-13719 ПР від 15.03.2019

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

Видається з грудня 2003 р.

Періодичність виходу — 8 разів на рік

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

**Затверджено** вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика 19.05.2021, протокол №05

Підписано до друку 25.05.2021

### Адреса для листування:

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

Формат 60x90/8. Папір офсетний.  
Ум. др. арк. 17. Уч.-вид. арк. 13,95.  
Загальний наклад 8 000 прим.  
Зам. № 19.02/01 від 19.02.2021  
Надруковано з готових фотоформ у типографії  
«Аврора-прінт», м. Київ, вул. Причальна, 5,  
тел. (044) 550-52-44  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:  
А00 № 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, 2021

© Бахтіярова Д.О., 2021

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

Статтям журналу «Сучасна педіатрія. Україна» надається DOI

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

**Київ 2021**

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМЕНИ П.Л. ШУПИКА

## СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

## СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY  
OF POSTGRADUATE EDUCATION

## MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

4(116)/2021

### ЗМІСТ

#### ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Березенко В.С., Крат В.В., Задорожня Т.Д.,  
Андрусихина І.М.

**Особенности клинического течения  
хвороби Вільсона в дітей**

Шевченко Н.С., Шлеєнкова Г.О.,  
Волошин К.В., Зімницька Т.В., Панько Н.О.

**Рівень забезпечення йодом дітей шкільного віку  
з хронічними соматичними захворюваннями**

Колоскова О.К., Тарнавська С.І., Ортеменка Є.П.,  
Хільчевська В.С., Шахова О.О.

**Коморбідність бронхіальної астми та алергічного риніту  
за його альтернативного перебігу в дітей шкільного віку**

Сорокман Т.В., Хлуновська Л.Ю., Лозюк І.Я.

**Частота залучення в патологічний процес різних відділів  
шлунково-кишкового тракту в дітей із біліарною  
дисфункцією**

Боярчук О.Р., Мочульська О.М.

**Аналіз обізнаності лікарів практичної медицини щодо  
діагностики та лікування фарингіту в дітей**

#### ОГЛЯДИ

Марушко Ю.В., Гишак Т.В.

**Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей.  
Стан проблеми у світі та Україні**

Мокиєва-Сербіна С.А., Литвінова Т.В., Заболотня Н.І.  
**Подострий кашель у дітей дошкільного віку:  
диференціальна діагностика  
и диференцированная терапия  
в условиях амбулаторной практики**

Мартинюк В.Ю., Знаменська Т.К., Швейкіна В.Б.,  
Галаган В.О., Бікшаєва Я.Б., Швейкіна Х.І.

**Сучасний підхід до діагностики та лікування судом  
у новонароджених та дітей раннього віку**

#### КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Алексєєва Ю.І., Туркін Ю.В., Синоверська О.Б.,  
Іванишин Л.Я., Волошиневич В.М.

**Хвороба Вільсона—Коновалова: гострий початок,  
перебіг, діагностика та лікування (клінічний випадок)**

#### ПЕДАГОГІКА

Лісецька І.С.

**Роль студентського наукового гуртка  
в підготовці висококваліфікованих фахівців  
під час дистанційного навчання**

### CONTENT

#### ORIGINAL ARTICLES

6 Berezenko V.S., Krat V.V., Zadoroznaja T.D.,  
Andrusishina I.M.

**Peculiarities of clinical course  
of Wilson's disease in children**

13 Shevchenko N.S., Shlieienkova H.O.,  
Voloshyn K.V., Zimnytska T.V., Panko N.O.

**State of iodine supply of children  
with chronic somatic diseases**

19 Koloskova O.K., Tarnavska S.I., Ortemenka Ye.P.,  
Khilchevska V.S., Shakhova O.O.

**Comorbidity of bronchial asthma and allergic rhinitis  
in its alternative course in school-age children**

24 Sorokman T.V., Khlynovska L.Yu., Lozyuk I.Ya.

**Frequency of involvement different parts  
of the gastrointestinal tract in the pathological process  
in children with biliary dysfunction**

29 Boyarchuk O.R., Mochulska O.M.

**Analysis of awareness of practical medicinal doctors  
on diagnosis and treatment of pharyngitis in children**

#### REVIEWS

36 Marushko Yu.V., Hyschak T.V.

**Prevention of vitamin D deficiency in children.  
The state of the problem in the world and in Ukraine**

46 Mokiya-Serbina S.A., Litvinova T.V., Zabolotnyaya N.I.

**Subacute cough in preschool children:  
differential diagnostics and differentiated  
therapy under ambulatory practice**

56 Martyniuk V.Yu., Znamenska T.K., Shveikina V.B.,  
Galagan V.A., Bikshaeva Y.B., Shveikina Kh.I.

**Modern approach to diagnosis and treatment  
of seizures in newborns and early age children**

#### CLINICAL CASE

76 Alekseeva Yu.I., Turkin Ji. V., Synoverskaya O.B.,  
Ivanishyn L.Ya., Voloshynovych V.M.

**Wilson-Konovalov disease: acute onset, course,  
diagnosis and treatment (clinical case)**

#### PEDAGOGY

82 Lisetska I.S.

**The role of the student scientific circle  
in the training highly qualified specialists  
during distance learning**

# D<sub>3</sub>



## Сонячний вітамін!



**КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД**  
*Якість без компромісів!*

Виробник: АТ «Київський вітамінний завод». Місцезнаходження:  
Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Інформацію надано скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

УДК 616.36-008.6-053.2

**В.С. Березенко, В.В. Крат, Т.Д. Задорожня, І.М. Андрусишина**

## Особливості клінічного перебігу хвороби Вільсона в дітей

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.4(116): 6-12. doi 10.15574/SP.2021.116.6

**For citation:** Berezenko VS, Krat VV, Zadoroznaja TD, Andrusishina IM. (2021). Peculiarities of clinical course of Wilson's disease in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(116): 6-12. doi 10.15574/SP.2021.116.6

**Мета** — дослідити особливості перебігу хвороби Вільсона в дітей залежно від варіанта ураження печінки.

**Матеріали та методи.** У 50 дітей віком 5–17 років із хворобою Вільсона досліджено анамнез захворювання, клініко-параклінічні особливості перебігу хвороби з урахуванням тяжкості ураження печінки.

**Результати.** Установлено, що в 52,0% дітей хвороба Вільсона перебігала у формі хронічного гепатиту з мінімальною клінічною симптоматикою, у 44,0% спостерігався цироз печінки переважно з проявами набряково-асцитичного синдрому, а в 4,0% фульмінантний гепатит був дебютом захворювання. Обтяжений спадковий анамнез відмічався лише в 4% хворих. У пацієнтів із хворобою Вільсона та ураженням печінки у формі хронічного гепатиту превалював синдром цитолізу ( $p < 0,05$ ). Для хворих із цирозом печінки характерними біохімічними проявами була печінково-клітинна недостатність (гіпоальбумінемія, коагулопатія), гіпербілірубінемія і мінімальна гіпертрансаміназемія ( $p < 0,05$ ). У дітей з цирозом печінки, на відміну від пацієнтів із хронічним гепатитом, концентрація церулоплазміну була достовірно нижчою, а добова екскреція міді — достовірно вищою. Характерне для хвороби Вільсона кільце Кайзера—Флейшера відмічалось лише у 36% обстежених дітей.

**Висновки.** Хвороба Вільсона в дітей характеризується прогресуючим перебігом переважно у вигляді: хронічного гепатиту, цирозу печінки, рідше — фульмінантного гепатиту. Клініко-параклінічні прояви захворювання визначаються тяжкістю ураження печінки: від малосимптомного перебігу у хворих із хронічним гепатитом до проявів набряково-асцитичного синдрому та печінково-клітинної недостатності у хворих із цирозом печінки та фульмінантним гепатитом.

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:** хвороба Вільсона, діти, хронічний гепатит, цироз печінки, перебіг хвороби.

### Peculiarities of clinical course of Wilson's disease in children

**V.S. Berezenko, V.V. Krat, T.D. Zadoroznaja, I.M. Andrusishina**

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

**Purpose** — to discover peculiarities of Wilson disease course in children dependently on the variant of liver affection.

**Materials and methods.** Anamnesis of the disease and clinical and paraclinical peculiarities of the course of the disease with consideration of liver affection severity have been studied in 50 children aged 5–17 years.

**Results.** It was estimated that in 52% of children the disease had a form of chronic hepatitis with minimal clinical symptoms, 44% of patients had liver cirrhosis with predominant signs of edematous and ascitic syndrome and 4% had fulminant hepatitis in a debut of the disease. Complicated family anamnesis was detected in 4% of patients. Syndrome of cytolysis predominated in patients with liver damage in the form of chronic hepatitis ( $p < 0.05$ ). Typical biochemical changes in cirrhotic patients were hepatocellular insufficiency with hypoalbuminemia and coagulopathy, hyperbilirubinemia and minimal hypertransaminasemia ( $p < 0.05$ ). Children with cirrhosis in contrast to patients with chronic hepatitis had reliably lower serum ceruloplasmin concentration and reliably higher excretion of copper with urine. Specific for Wilson disease Kayser—Fleischer rings were found out in 36% of patients only.

**Conclusions.** Wilson's disease in children is characterized by progressing course in the form of either chronic hepatitis or liver cirrhosis or, rarely, fulminant hepatitis. Clinical and paraclinical symptoms of the disease are estimated by the severity of liver affection and vary from a course with minimal symptoms in patients with chronic hepatitis to edematous and ascitic syndrome and hepatocellular insufficiency in patients with cirrhosis and fulminant hepatitis.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** Wilson's disease, children, chronic hepatitis, liver cirrhosis, course of the disease.

### Особенности клинического течения болезни Вильсона у детей

**В.С. Березенко, В.В. Крат, Т.Д. Задорожня, И.Н. Андрусишина**

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины имени академика Е.М. Лукьяновой», г. Киев

**Цель** — исследовать особенности течения болезни Вильсона у детей в зависимости от варианта поражения печени.

**Материалы и методы.** У 50 детей с болезнью Вильсона в возрасте 5–17 лет исследован анамнез заболевания и клинико-параклинические особенности течения болезни с учетом тяжести поражения печени.

**Результаты.** Установлено, что у 52,0% детей болезнь Вильсона протекала в форме хронического гепатита с минимальной клинической симптоматикой, у 44,0% имел место цирроз печени преимущественно с проявлениями отечно-асцитического синдрома, а у 4,0% фульминантный



гепатит был в дебюте заболевания. Отягощенный наследственный анамнез имел место у 4% больных. У пациентов с болезнью Вильсона и поражением печени в форме хронического гепатита превалировал синдром цитолиза ( $p < 0,05$ ). Для больных с циррозом печени характерными биохимическими проявлениями была печеночно-клеточная недостаточность (гипоальбуминемия, коагулопатия), гипербилирубинемия и минимальная гипертрансаминаземия ( $p < 0,05$ ). У детей с циррозом печени, в отличие от пациентов с хроническим гепатитом, концентрация церулоплазмينا было достоверно ниже, а суточная экскреция меди — достоверно выше. Характерное для болезни Вильсона кольцо Кайзера—Флейшера обнаружено лишь у 36% детей с болезнью Вильсона.

**Выводы.** Болезнь Вильсона у детей характеризуется прогрессирующим течением преимущественно в виде: хронического гепатита, цирроза печени, реже — фульминантного гепатита. Клинико-параклинические проявления заболевания определяются тяжестью поражения печени — от малосимптомного течения у больных с хроническим гепатитом до проявлений отечно-асцитического синдрома и печеночно-клеточной недостаточности у больных с циррозом печени и фульминантным гепатитом.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом указанного учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей, детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** болезнь Вильсона, дети, хронический гепатит, цирроз печени, течение болезни.

**Х**вороба Вільсона (ХВ) — це орфанне генетично детерміноване захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування, при якому через мутацію в гені АТР7В порушується метаболізм міді. Це призводить до накопичення міді в тканинах печінки, головному мозку, рогівці [1,10], також можливі ураження кісткової системи та нирок [2]. Сьогодні ідентифіковано понад 600 патогенних варіантів гена АТР7В [3]. Поширеність ХВ, за даними літератури, становить 1:30000 населення [15].

Захворювання історично поділяється на неврологічну, печінкову, змішану та безсимптомну форму [14]. У 40,0% дітей з печінковими проявами хвороба діагностується у віці 3–12 років. Дебют у вигляді неврологічних порушень частіше зустрічається в підлітковому й дорослому віці.

Ураження печінки при ХВ можуть проявлятися гострим, фульмінантним і хронічним гепатитами, стеатогепатитом, компенсованим або декомпенсованим циррозом печінки — ЦП [14]. У хворих також іноді підвищуються імуноглобуліни (G і M) та з'являються автоантитіла, що може трактуватися як автоімунний гепатит [13]. Дані літератури свідчать, що до пубертатного віку ХВ найчастіше характеризується ураженням печінки або проявами гемолізу [7]. Для гемолітичних проявів у дітей більш характерною є Кумбс-негативна гемолітична анемія, водночас імунна тромбоцитопенія притаманна дорослим [16]. Гепатоцелюлярна карцинома та внутрішньопечінкова холангіокарцинома у хворих із ХВ зустрічається з частотою 1,2% [11]. Ураження нирок при ХВ характеризується порушенням функції ниркових каналців, що проявляється ацидозом або аміноацидуриєю, нирковими конкрементами [5], рідше діагностується вторинна IgA нефропатія [19].

У частини хворих із ХВ мідь відкладається на внутрішній поверхні рогівки в задній пограничній пластинці (десцементовій мембрані), утворюючи патогномічне кільце Кайзера—Флейшера, також можливий розвиток соняшникової катаракти (накопичення міді в передній і задній капсулах кришталика) [12]. Частіше кільце Кайзера—Флейшера не виявляється в дітей при безсимптомних або печінкових формах, але воно завжди характерне при неврологічній формі ХВ [9].

За нечисленними даними літератури, м'язово-скелетні порушення у хворих із ХВ характеризуються скелетними деформаціями, остеоартрозом і переломами кісток, остеопорозом, рахітом (остеомаляція), болем і припухлістю суглобів, м'язовою атрофією. Вони можуть бути додатковими ураженнями при печінковій або неврологічній формі ХВ або ж єдиними проявами ХВ (діагностовані у 2,0% пацієнтів із ХВ у Китаї) [6,18]. Вважають, що основними причинами остеоартриту та прискорених дегенеративних змін із деформаціями (найчастіше великих суглобів) є накопичення міді в синовіальній оболонці та хрящі [4].

**Мета** дослідження — вивчити особливості перебігу ХВ у дітей залежно від варіанта ураження печінки.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 50 дітей віком 5–17 років, які перебували на лікуванні в Центрі дитячої гепатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Діагноз ХВ встановлено відповідно до рекомендацій ESPGHAN та NASPGHAN 2018 р. [1]. Усім хворим у сироватці крові визначено концентрацію церулоплазмину, добову екскрецію міді з сечею та проведено консультацію окулі-

ста на предмет діагностики кілець Кайзера–Флейшера за допомогою щілинної лампи. За даними локальної лабораторії, референтні значення церулоплазміну становили 230–440 мг/л, а нормальними показниками добової екскреції міді з сечею вважалися нижче 50  $\mu\text{g}/24$  години.

Діагноз ХВ встановлено відповідно до рекомендацій ESPGHAN та NASPGHAN 2018 р. [1]. Усім хворим у сироватці крові визначено концентрацію церулоплазміну, добову екскрецію міді з сечею та проведено консультацію окуліста на предмет діагностики кілець Кайзера–Флейшера за допомогою щілинної лампи. За даними локальної лабораторії, референтні значення церулоплазміну становили 230–440 мг/л, а нормальними показниками добової екскреції міді з сечею вважалися нижче 50  $\mu\text{g}/24$  години.

Усім обстеженим проведено лабораторні обстеження: загальноклінічні аналізи (загальний аналіз крові, сечі та копрограма), біохімічне дослідження крові: печінкові проби, протейнограму, ліпідограму, а також визначення сироваткового IgG.

Для виключення інших захворювань печінки всім обстеженим хворим у сироватці крові визначено автоантитіла (ANA, Anti-LKM-1, Anti-SMA, anti-LC1), маркери вірусних гепатитів (анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HBc IgM, анти-HBc IgG, анти-HCV IgG) та альфа-1 антитрипсин. Відповідно до референтних значень локальної лабораторії, підвищеними визнано рівні аланінамінотрансферази (АЛТ)  $\geq 40$  ОД/л, аспартатамінотрансферази (АСТ)  $\geq 41$  ОД/л. Активність запального процесу в печінці оцінено за показниками трансаміназ. Мінімальну активність гепатиту діагностовано при показниках АЛТ 41–120 ОД/л, низьку – 121–200 ОД/л, помірну – 201–400 ОД/л, високу – при значеннях АЛТ  $\geq 401$  ОД/л [17].

Молекулярно-генетичне дослідження гена АТР7В виконано у 34,0% дітей (n=17). Генотип ДНК секвенувалася з використанням технології Illumina.

Для виявлення змін із боку головного мозку, характерних для ХВ, у 12,0% дітей (n=6) на апараті «PHILIPS ACHIEVA» виконано магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку.

Усім хворим проведено ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, а при підозрі на ЦП – фіброезофагогастроуденоскопію для діагностики варикозно розширених вен стравоходу.

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.

Отримані результати опрацьовано за допомогою пакету програм «Statistica 6.1». Для обчислення медіани (Me) і інтерквартильних інтервалів (UQ-LQ) використано загально-статистичний аналіз. Відмінності вважалися статистично значущими при  $p < 0,05$ . Для номінальних змінних взаємозв'язок розраховано за допомогою критеріїв Пірсона ( $\chi^2$ ) та Фішера (двобічний). Для порівняння середніх величин використано t-критерій Стюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік дітей з ХВ дорівнював  $12,08 \pm 0,45$  року. Переважну більшість обстежених (66,0%, n=33) становили діти віком 11–17 років, а 34,0% (n=17) – діти віком 5–10 років ( $\chi^2 = 10,240$ ;  $p < 0,05$ ). Розподіл за статтю практично не відрізнявся – дівчаток було 54,0% (n=27), а хлопчиків – 46,0% (n=23), ( $p > 0,05$ ). За результатами проведеного обстеження в центрі гепатології, хронічний гепатит діагностували у 52,0% (n=26) дітей, фульмінантний гепатит – у 4,0% дітей (n=2), ЦП – у 44,0% дітей (n=22). За класифікацією Чайлда–П'ю, клас А мали 18,0% (n=4) хворих із ЦП, клас В – 36,0% (n=8), а клас С – 46,0% (n=10) дітей з ЦП. У 86% (n=19) пацієнтів із ЦП унаслідок ХВ були прояви портальної гіпертензії, яка характеризувалася сплено-мегалією в 73% (n=16) і флектоктазією вен стравоходу у 23% (n=5) хворих. Прояви гіперспленізму були в 73% (n=16) пацієнтів із ЦП.

Причиною первинного звернення по медичну допомогу, за даними анамнезу, у 32,0% (n=16) обстежених були набряки нижніх кінцівок і збільшення живота в об'ємі, у 14,0% (n=7) – жовтушність шкіри та склер. Зі скаргами на біль в епігастрії та правому підребер'ї звернулися 10,0% (n=5) обстежених, а з ознаками диспепсичного синдрому – 4,0% (n=2) хворих. У 3 дівчаток пубертатного віку причинами подальшого поглибленого обстеження, яке дало змогу діагностувати ХВ, було порушення оваріально-менструального циклу. У 34,0% (n=17) обстежених захворювання мало безсимптомний перебіг, а підвищення рівня трансаміназ встановлено під час планового обстеження з інших причин.

Таблиця 1

## Частота клінічних синдромів у дітей з хворобою Вільсона (n=50), абс. (%)

Симптоми і синдроми	Фульмінантний гепатит (n=2)	Хронічний гепатит (n=26)	Цироз печінки (n=22)
Астеновегетативний	2 (100)	17 (65,3)	19 (86,3)
Диспепсичний	—	5 (19,2)	6 (27,2)
Набряково-асцитичний	2 (100,0)	—	15 (68,0)*
Гепатомегалія	2 (100)	20 (77)	21 (95,5)
Спленомегалія	2 (100)	2 (7,7)	18 (82)**
Больовий абдомінальний	—	19 (73,0)	13 (59,0)
Жовтяниця	2 (100,0)	4 (15,3)	15 (68,1)
«Малі печінкові знаки»	1 (50,0)	—	7 (31,8)

Примітки: \* – відмінність вірогідна ( $p < 0,01$ ) між групою дітей з ХВ із хронічним гепатитом і ЦП; \*\* – відмінність вірогідна ( $p < 0,05$ ) між групою дітей з ХВ із хронічним гепатитом і ЦП.

За власними даними, 24% хворих із гіпертрансаміназемією до встановлення діагнозу лікувалися з приводу інших захворювань: 14,0% дітей (n=7) отримували лікування з приводу герпесвірусної інфекції, 8,0% (n=4) близько 1 року отримували імуносупресивну терапію з приводу автоімунного гепатиту, а 2,0% (n=1) упродовж 8 років лікувався метотрексатом із приводу ювенільного ідіопатичного артрити.

Обтяжена спадковість (хворі брати та сестри або смерть у родині від печінкової недостатності нез'ясованого генезу) відмічалася лише у 8% (n=4) обстежених дітей.

На труднощі встановлення цього діагнозу вказує те, що за місцем проживання ХВ запідозрили або діагностували лише у 26,0% дітей (n=13). Решту хворих госпіталізували до центру дитячої гепатології з такими діагнозами: криптогенний гепатит – 30,0% дітей (n=15), автоімунний гепатит – 16,0% (n=8), хронічне дифузне захворювання печінки невстановленої етіології – 6,0% (n=3), герпетична інфекція – 10,0% (n=5), неалкогольний стеатогепатит – 2,0% (n=1), ЦП нез'ясованої етіології – 2,0% (n=1), новоутворення печінки – 2,0% (n=1), реконвалесцент вірусного гепатиту А – 2,0% (n=1), хронічний вірусний гепатит В – 2,0% (n=1), дисфункція жовчного міхура та сфінктера Одді – 2,0% (n=1).

За даними клініки, більшість (80,0%) хворих мали прояви астеновегетативного синдрому, який у 76,0% (n=38) характеризувався слабкістю, у 22,0% (n=11) – головним болем, у 4,0% (n=2) – втратою маси тіла  $> 5$  кг. Ознаки геморагічного синдрому у вигляді носових кровотеч відмічалася у 28,0% (n=14) дітей. Прояви больового-абдомінального синдрому (біль в епігастрії та правому підребер'ї) спостерігалися в 64,0% (n=32) дітей. У 20,0% (n=10) обстежених діагностований диспептичний синдром,

який характеризувався нудотою – у 6% (n=3) та блюванням – у 4% (n=2). Неврологічними проявами ХВ в обстежених були: судоми м'язів – у 10,0% дітей (n=5), епізоди запаморочення та втрата свідомості – у 8,0% хворих (n=4), порушення ходи – у 4,0% (n=2), гіперестезії шкіри та поколювання кінцівок – у 4,0% (n=2), пароксизмальні порушення нічного сну – у 2,0% (n=1) обстежених.

Симптоми ураження кісткової системи мали 24% (n=12) обстежених дітей. У 12,0% (n=6) пацієнтів це проявлялося періодичним болем у трубчастих кістках, артралгіями в колінних і гомілковостопних суглобах – 12% (8,0% (n=4) і 4,0% (n=2) відповідно). Періодичний біль у плечових суглобах та спині мали 4,0% (n=2) хворих, а переломи різної локалізації – 6,0% (n=3) дітей з ХВ.

Прояви набряково-асцитичного синдрому у вигляді пастозності та набряків нижніх кінцівок, асциту, плевриту в поєднанні з іншими клінічними проявами ЦП при госпіталізації мали 38,0% (n=19) дітей та 4,0% (n=2) із фульмінантним гепатитом.

Жовтушність шкіри та іктеричність склер відмічалася в 42,0% (n=21) обстежених, а достовірно частіше – у пацієнтів із ЦП ( $\chi^2=10,959$ ,  $p < 0,001$ ). «Малі печінкові знаки» у вигляді пальмарної еритеми та телеангіоектазій спостерігалися в 56,0% (n=28) обстежених.

Гепатомегалія мала місце у 86,0% (n=43) обстежених, а спленомегалія – у 44,0% (n=22) дітей з ХВ, статистично частіше в дітей з ЦП порівняно з хронічним гепатитом ( $\chi^2=26,939$ ,  $p < 0,005$ ). У 4,0% (n=2) із декомпенсованим ЦП були прояви гінекомастії.

Провідним лабораторним синдромом у дітей з ХВ був цитолітичний – 94,0% (n=47). У 26,0% (n=13) відмічалася мінімальна активність гепатиту. У 34,0% (n=17) спостерігалася низька активність. Помірною активністю гепати-

Таблиця 2

**Характеристика лабораторних показників у дітей з хворобою Вільсона (n=50), абс. (%)**

Показники	Фульмінантний гепатит (n=2)	Хронічний гепатит (n=26)	Цироз печінки (n=22)
Синдром цитолізу: – АЛТ, Од/л (>40 Од/л) – АСТ, Од/л (>41 Од/л)	2 (100) 2 (100)	26 (100) 25 (96)	13 (59)** 15 (68)**
Синдром холестазу: – гіпербілірубінемія (20,5 мкмоль/л) – лужна фосфатаза (<483 О/л) – гамма-глутамінтрансфераза (<22 Од/л)	1 (50) 1 (50) 2 (100)	2 (8) 2 (8) 25 (96)	16 (73)** 3 (14) 20 (91)
Мезенхімально-запальний: – $\gamma$ -глобуліни (>19,8%) – тимолова проба (>4 Од) – IgG (>14,5 г/л) – швидкість осідання еритроцитів (>10 мм/год)	2 (100) 1 (50) – –	10 (38) 6 (23) – 12 (46)	20 (91)** 19 (86)** 10 (45)** 7 (32)
Печінково-клітинної недостатності: – МНВ (>1,22) – ППІ (<70%) – АЧТЧ (>38 с) – альбумін (<33 г/л) – загальний білок (<60 г/л)	– 2 (100) 1 (50) 2 (100) 1 (50)	– 4 (15) 1 (4) 1 (4) –	11 (50)** 16 (73)** 13 (59)** 12 (55)** 5 (23)**

Примітки: \*\* – відмінність вірогідна ( $p < 0,05$ ) між групою дітей з ХВ із хронічним гепатитом і ЦП.

Таблиця 3

**Показники ліпідограми та обміну міді в дітей з хворобою Вільсона (n=48), M $\pm$ m**

Показники	Хронічний гепатит (n=26)	Цироз печінки (n=22)
Ліпідограма: – холестерин – ліпопротеїди високої щільності – ліпопротеїди низької щільності – ліпопротеїди дуже низької щільності – тригліцериди	5,45 $\pm$ 0,31 1,49 $\pm$ 0,08 3,64 $\pm$ 0,30 0,68 $\pm$ 0,07 1,42 $\pm$ 0,14	3,97 $\pm$ 0,26* 0,96 $\pm$ 0,17** 2,81 $\pm$ 0,37 0,5 $\pm$ 0,14 1,03 $\pm$ 0,25
Церулоплазмін, мг/л	138,12 $\pm$ 14,88	98,91 $\pm$ 9,76**
Добова екскреція міді з сечею, $\mu$ г/добу	230 $\pm$ 70	530 $\pm$ 90**

Примітки: \* – відмінність вірогідна ( $p < 0,01$ ) між групою дітей з ХВ із хронічним гепатитом і ЦП; \*\* – відмінність вірогідна ( $p < 0,05$ ) між групою дітей з ХВ із хронічним гепатитом і ЦП.

ту, що проявлялася підвищенням рівня трансаміназ у межах 5–10 норм, діагностувалася в 30,0% (n=15) пацієнтів. Лише у 6,0% (n=3) дітей з ЦП рівні трансаміназ були в межах норми.

Синдром цитолізу достовірно частіше був у дітей з хронічним гепатитом, на відміну від дітей з ЦП ( $\chi^2=13,091$ ,  $p < 0,05$ ).

У групі дітей із ЦП частіше відмічалася гіпербілірубінемія ( $\chi^2=21,5$ ,  $p < 0,05$ ) та біохімічні ознаки мезенхімально-запального синдрому: підвищення рівня  $\gamma$ -глобулінів  $\chi^2=13,989$ ,  $p < 0,05$ ; тимолової проби  $\chi^2=19,125$ ,  $p < 0,05$  та IgG  $\chi^2=14,928$ ,  $p < 0,05$ . Синдром печінково-клітинної недостатності спостерігався переважно в пацієнтів із ЦП і дітей, у яких захворювання проявлялося фульмінантним гепатитом. У групі дітей з ЦП, на відміну від пацієнтів, у яких ХВ перебігала у вигляді хронічного гепатиту, достовірно частіше спостерігалася підвищення міжнародного нормалізованого відношення ( $\chi^2=10,801$ ,  $p < 0,05$ ), активованого част-

кового тромбопластинового часу ( $\chi^2=17,604$ ,  $p < 0,05$ ); зниження протромбінового індексу ( $\chi^2=16,121$ ,  $p < 0,05$ ); альбуміну ( $\chi^2=15,511$ ,  $p < 0,05$ ); загального білка ( $\chi^2=6,596$ ,  $p < 0,05$ ), (табл. 2).

Дослідження ліпідного обміну, порушення якого притаманні частині хворих з ХВ, показало (табл. 3), що зміни в ліпідограмі відмічалися у 46,0% (n=23), переважно за рахунок підвищення холестерину – 24,0% (n=12) і зниження концентрації ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) – у 46,0% (n=23) дітей.

Слід зазначити, що у хворих із хронічним гепатитом, на відміну від пацієнтів із ЦП, вміст холестерину та ЛПВЩ були достовірно вищими ( $p < 0,05$  в обох випадках).

Аналіз концентрації церулоплазміну в обстежених хворих проводився відповідно до шкали Ferenci. Установлено, що в 48,0% (n=24) дітей його концентрація була <100 мг/л, у 40,0% (n=20) – у межах 100–200 мг/л, а у 12,0% (n=6) дітей значення цього показника

були в межах норми. За даними літератури, 40,0% пацієнтів із печінковими проявами ХВ мають нормальний рівень церулоплазміну [15]. Результати власних досліджень показали, що концентрації церулоплазміну в дітей з ЦП на тлі ХВ були достовірно нижчими порівняно з дітьми без ЦП (t-критерій Стюдента 2,2,  $p=0,032$ ).

Варто зазначити, що у 20,0% ( $n=10$ ) дітей з ХВ до призначення хелаторних препаратів добова екскреція міді була в межах референтних значень, що потребувало подальшого обстеження з урахуванням інших патогномонічних критеріїв захворювання. Характерно, що в пацієнтів із ЦП добова екскреція міді з сечею була майже вдвічі вищою, ніж у дітей з хронічним гепатитом (t-критерій Стюдента 2,63,  $p=0,011$ ).

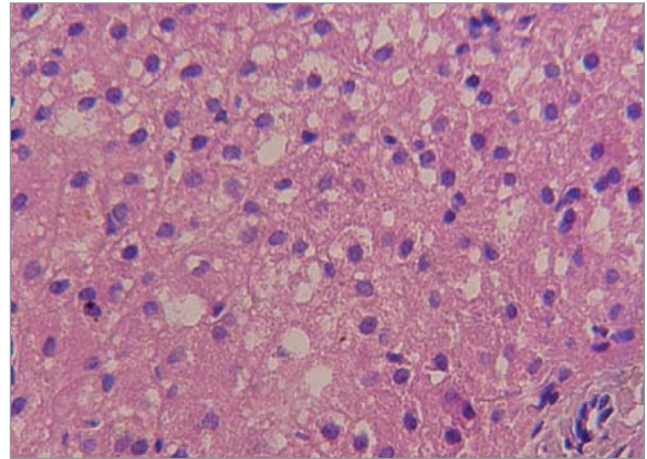
Патогномонічне для ХВ кільце Кайзера–Флейшнера на периферії роگیвки відмічалось лише в 36,0% ( $n=18$ ) хворих, причому 67% цих дітей мали повне кільце, а 33% — лише його фрагменти. Отримані дані співпадають із результатами дослідження інших авторів [18].

Усім хворим (12,0%,  $n=6$ ) із неврологічною симптоматикою виконали МРТ головного мозку, яке виявило характерні вогнищеві зміни МР-сигналу в базальних ядрах з обох боків, по типу «морди панди».

За результатами молекулярно-генетичного дослідження, в усіх обстежених відмічалися мутації, характерні для ХВ. У 82,3% ( $n=14$ ) обстежених виявлена найчастіша мутація, характерна для європейців (с. 3207C>A) у гетеро- або гомозиготному стані [8].

За результатами УЗД, спостерігалися характерні неспецифічні сонографічні ознаки хронічного дифузного ураження печінки. Лише у 4,0% ( $n=2$ ) дітей відмічався біліарний сладж та гіперехогенні включення в жовчному міхурі, а потовщення стінки міхура — у 32% ( $n=16$ ). Хворі з ЦП мали характерні УЗ-ознаки: заокругленість краю печінки, бугристість контуру, потовщення гліссонової капсули, однофазний тип кровотоку, розростання сполучної тканини в міждольовій борозні та в ложі жовчного міхура, частин — реканалізацію пупкової вени як симптом порталної гіпертензії.

Біопсія печінки проводилася лише 10,0% ( $n=5$ ) пацієнтів із ХВ. За результатами гістологічного дослідження, для цих хворих характерним була наявність мікро- і макровезикулярно-



**Рис.** Ліпідна дистрофія печінки, крупно- і дрібнокрапельна, вогнищева. Забарвлення гематоксилін еозином  $\times 400$

го стеатозу (рис.). Гістологічні прояви ЦП виявлялися у 80,0% ( $n=4$ ) обстежених.

### Висновки

Таким чином, у третини обстежених дітей ХВ мала клінічно малосимптомний перебіг, а діагноз встановлений під час обстеження з приводу іншого захворювання. Лише у 26,0% дітей діагноз встановлений за місцем проживання. Обтяжений спадковий анамнез був лише в 4% хворих.

Хвороба Вільсона характеризувалася ураженням печінки по типу хронічного гепатиту у 52% дітей, ЦП — у 44% хворих, а гострою печінковою недостатністю — у 4% обстежених. Хронічний гепатит у дітей з ХВ характеризувався мінімальною клінічною симптоматикою з проявами астеновегетативного синдрому та синдрому цитолізу (підвищення трансаміназ у середньому до 5–7 норм), який у половини обстежених поєднаний з гіперхолестеринемією. У хворих із ЦП провідним клінічним синдромом був набряково-асцитичний, а лабораторним — печінково-клітинна недостатність (гіпоальбумінемія, коагулопатія), гіпербілірубінемія та незначна гіпертрансаміназемія (3–4 норми). У 12% дітей з ХВ концентрація церулоплазміну була в межах норми, а у 10% — добова екскреція міді з сечею не була підвищена. Установлено, що в дітей з ХВ і ЦП, на відміну від пацієнтів із хронічним гепатитом, концентрація церулоплазміну є достовірно нижчою, а добова екскреція міді — достовірно вищою. Характерне для ХВ кільце Кайзера–Флейшера виявлено лише в 36% обстежених хворих.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Arioz C, Li Ya, Wittung-Stafshede P. (2017). The six metal binding domains in human copper transporter, ATP7B: molecular biophysics and disease-causing mutations. *Biometals*. 30 (6): 823–840. doi: 10.1007/s10534-017-0058-2. PMID: 29063292; PMCID: PMC5684295.
2. Beattie RM, Dhawan A, Puntis JWL. (2018). Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Edited. By R Mark Beattie, Anil Dhawan, John WL Puntis, AkshayBatra, and Eirini Kyra. 2 ed. Oxford Specialist Handbook.
3. Chang J, Hahn SH. (2017). The genetics of Wilson disease. *Handb Clin Neurol*. 142: 19–34.
4. Czlonkowska A, Litwin T. (2018, Sep 6). Nature Reviews Disease Primers article: Wilson disease. *Nature reviews. Disease Primers*. 4 (1): 21.
5. Dziezyc—Jaworska K, Litwin T, Czlonkowska A. (2019). Clinical manifestations of Wilson disease in organs other than the liver and brain. *Ann Transl Med*. 7 (2): 62.
6. Hao Yu, Juan—Juan Xie, Yu—Chao Chen, Qin—Yun Dong, Yi Dong, Wang Niand Zhi—Ying Wu. (2017). Clinical features and outcome in patients with osseomuscular type of Wilson's disease. *BMC Neurology*. 17: 34.
7. Hermann W. (2019). Classification and differential diagnosis of Wilson's disease. *Ann Transl Med*. 7 (2): 63.
8. Kucinskis L, Jeroch J. (2008, Oct 14). High frequency of the c. 3207C>A (p.H1069Q) mutation in ATP7B gene of Lithuanian patients with hepatic presentation of Wilson's disease. *World J Gastroenterol*. 14 (38): 5876–5879.
9. Merle U, Schaefer M, Ferenci P et al. (2007). Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut*. 56: 115–120.
10. NORD. (2021). Wilson Disease. Rare Disease Database. URL: <https://rarediseases.org/rare-diseases/wilson-disease>.
11. Palumbo CS, Schilsky ML. (2019). Clinical practice guidelines in Wilson disease. *Ann Transl Med*. 7 (2): 65.
12. Pandey N, John S. (2020, Jan). Kayser—Fleischer Ring. In: Stat Pearls (Internet). Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. Updated 2020 Jan 10.
13. Rukunuzzaman Md. (2015, Jun). Wilson's Disease in Bangladeshi Children: Analysis of 100 Cases. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 18: 2.
14. Shribman S, Warner TT, Dooley JS. (2019). Clinical presentations of Wilson disease. *Ann Transl Med*. 7 (2): 60.
15. Socha P, Janczyk W. (2018, Feb). Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN*. 66: 2.
16. Tian—Jiao Ma, Gui—Lian Sun, Fang Yao, Zhi—Liang Yang. (2019, Sep 6). Wilson disease associated with immunethrombocytopenia: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases*. 7 (17): 2630–2636.
17. Uchaykin VF, Nisevich NI, Cherednichenko TV. (2003). Virusnyie gepatityi ot A do TTV u detey. Moskva: Novaya volna: 432. [Учайкин ВФ, Нисевич НИ, Чередниченко ТВ. (2003). Вирусные гепатиты от А до ТТВ у детей. Москва: Новая волна: 432].
18. Xie YZ, Zhang XZ, Xu XH, Zhang ZX, Feng YK. (1985). Radiologic study of 42 Cases of Wilson Disease. *Skeletal Radiol*. 13 (2): 114–119.
19. Yoshinosuke Shimamura, Takuto Maeda, Yufu Gocho, Yayoi Ogawa, Kunihiko Tsuji, Hideki Takizawa. (2019). Immunoglobulin A nephropathy secondary to Wilson's disease: a case report and literature review. *CEN Case Reports*. 8: 61–66

## Відомості про авторів:

**Березенко Валентина Сергіївна** — д.мед.н., проф., учений секретар, керівник Центру дитячої гепатології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 4890755. Зав. каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13; тел. (044) 465-17-89. <https://orcid.org/0000-0002-3777-5251>.

**Крат Вікторія Василівна** — мол.н.с. відділення дитячої гепатології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 4890755. <https://orcid.org/0000-0002-8389-1405>.

**Задорожна Тамара Данилівна** — чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., проф., Засл. діяч науки і техніки, зав. лабораторії патоморфології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-16-12. <https://orcid.org/0000-0001-8819-8901>.

**Андрушишина Ірина Миколаївна** — д.біол.н., ст.н.с. лабораторії аналітичної хімії та моніторингу токсичних речовин ДУ «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Саксаганського, 75. <https://orcid.org/0000-0001-5827-3384>.

Стаття надійшла до редакції 24.02.2021 р., прийнята до друку 18.05.2021 р.

## УВАГА!

Передплатити журнал (з кур'єрською доставкою) можна на сайті передплатної агенції «АС-Медиа» **web: [www.smartpress.com.ua](http://www.smartpress.com.ua)** або за тел. 044-353-88-16, 044-500-05-06 — відділ продажів.

Передплатний індекс журналу «СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА» — **09850**

УДК 612.392.64:616-036.1-057.874

**Н.С. Шевченко, Г.О. Шлеєнкова,  
К.В. Волошин, Т.В. Зімницька, Н.О. Панько**

## Рівень забезпечення йодом дітей шкільного віку з хронічними соматичними захворюваннями

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.4(116): 13-18. doi 10.15574/SP.2021.116.13

**For citation:** Shevchenko NS, Shlieienkova HO, Voloshyn KV, Zimnytska TV, Panko NO. (2021). State of iodine supply of children with chronic somatic diseases. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(116): 13-18. doi 10.15574/SP.2021.116.13

Одним із найпоширеніших станів, що виникають унаслідок дефіциту мікронутрієнтів, є йододефіцитні захворювання.

**Мета** — вивчити рівень йодного забезпечення дітей, які проживають у північно-східних регіонах України та мають патологію шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і запальні ураження суглобів.

**Матеріали та методи.** В обстеженні взяли участь 86 осіб віком від 7 до 18 років (середній вік — 11,8±2,71 року), до яких увійшли пацієнти із захворюваннями ШКТ (26,7%) і ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) (60,5%). Усім дітям визначено йодурію з наступним розрахунком медіани. Математичну обробку проведено методом варіаційної статистики, середні показники наведено у форматі Me [QR], де QR — інтерквартильний розмах.

**Результати.** Медіана йодурії серед обстежених дітей була на нижній межі нормальних показників і становила 104,98 мкг/л [QR: 59,8;180,1]. Адекватне йодне забезпечення мали лише 51,2±5,3% дітей. Серед дітей з йододефіцитом його легкий ступінь спостерігався у 29,1±4,8% пацієнтів (Me=81,91 мкг/л [QR: 64,26; 90,58]); помірний — у 17,4±4,1% (Me=36,19 мкг/л [QR: 33,54; 42,24]); тяжкий — у 2,3±1,6% обстежених (Me 14,02 мкг/л [QR: 12,34; 15,70]). Медіана йодурії в дітей із соматичними захворюваннями була достовірно нижчою, ніж у дітей контрольної групи, та становила 97,26 мкг/л [QR 53,7; 148,3] проти 183,71 мкг/л [QR 104,4; 287,4], (p=0,003).

**Висновки.** У дітей шкільного віку, які мешкають у північно-східному регіоні України, у 51,2% випадків спостерігається незадовільний стан йодного забезпечення, особливо на тлі формування хронічних неінфекційних захворювань. Широко розповсюджені в дитячому віці патологічні стани (хвороби ШКТ та ЮІА) супроводжуються недостатністю йодозабезпечення.

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:** йододефіцит, діти шкільного віку, рівень йодурії.

### State of iodine supply of children with chronic somatic diseases

**N.S. Shevchenko, H.O. Shlieienkova, K.V. Voloshyn, T.V. Zimnytska, N.O. Panko**

V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

One of the most common conditions resulting from micronutrient deficiency is iodine deficiency.

**Purpose** — to evaluate the current state of iodine supply in schoolchildren living in the North-Eastern region of Ukraine, including children with digestive diseases and inflammatory joint diseases.

**Materials and methods.** Target group: 86 people (11.8±2.71 years), which included patients with digestive diseases (DD) (26.7%) and juvenile idiopathic arthritis (JIA) (60.5%). Methods: dietary iodine intake evaluation by urinary iodine concentration (Sandell-Kolthoff reaction), followed by calculation of the median.

**Results.** Median urinary iodine excretion was at the lower normal range and amounted to 104.98 µg/l [QR: 59.8; 180.1] in the examined children. Only 51.2% of children had adequate iodine provision; mild iodine deficiency (ID) was diagnosed in 29.1% (Me=81,91µg/l [QR: 64.26; 90.58]); moderate — 17.4% (Me=36,19 µg/l [QR: 33.54; 42.24]); severe — in 2.3% of the surveyed (Me 14,02 µg/l [QR: 12.34; 15.70]).

The median urinary iodine excretion in children with somatic diseases was significantly lower than in children of the control group and amounted to 97.26 µg/l [QR 53.7; 148.3] versus 183.71 µg/l [QR 104.4; 287.4], (p=0.003).

**Conclusions.** School-age children have a high incidence of iodine deficiency (51.2%). Often encountered in childhood diseases (DD and JIA) are accompanied by insufficiency of iodine supply.

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

No conflict of interest was declared by the author.

**Key words:** iodine deficiency, school-age children, the level of iodine excretion.

### Уровень обеспечения йодом детей с хроническими соматическими заболеваниями

**Н.С. Шевченко, А.А. Шлеенкова, К.В. Волошин, Т.В. Зимницкая, Н.А. Панько**

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Одним из распространенных состояний, возникающих вследствие дефицита микронутриентов, является йододефицит.

**Цель** — изучить уровень йодного обеспечения детей, проживающих в северо-восточных регионах Украины, с патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и воспалительными поражениями суставов.

**Матеріали і методи.** Под наблюдением находилось 86 человек от 7 до 18 лет (средний возраст —  $11,8 \pm 2,71$ ) с заболеваниями ЖКТ (26,7%) и ювенильным идиопатическим артритом — ЮИА (60,5%). Всем детям определена экскреция йода с последующим расчетом медианы. Математическая обработка проведена методом вариационной статистики, средние показатели представлены в формате Me [QR], где QR — интерквартильный размах.

**Результаты.** Медиана йодурии среди обследованных детей была на нижней границе нормы и составила 104,98 мкг/л [QR: 59,8; 180,1]. Адекватное йодное обеспечение имели  $51,2 \pm 5,3\%$  детей. Среди детей с наличием йододефицита его легкая степень имела место в  $29,1 \pm 4,8\%$  случаев (Me=81,91 мкг/л [QR: 64,26; 90,58]); умеренная — у  $17,4 \pm 4,1\%$  (Me=36,19 мкг/л [QR: 33,54; 42,24]); тяжелая — у  $2,3 \pm 1,6\%$  обследованных (Me 14,02 мкг/л [QR: 12,34; 15,70]).

Медиана экскреции йода у детей с соматическими заболеваниями была достоверно ниже, чем у детей контрольной группы, и составила 97,26 мкг/л [QR 53,7; 148,3] против 183,71 мкг/л [QR 104,4; 287,4], ( $p=0,003$ ).

**Выводы.** У детей школьного возраста, проживающих в северо-восточном регионе Украины, в 51,2% случаев имеет место неудовлетворительное состояние йодного обеспечения, особенно на фоне формирования хронических неинфекционных заболеваний. Широко распространенные в детском возрасте патологические состояния (болезни желудочно-кишечного тракта и ЮИА) сопровождаются недостаточностью йодного обеспечения.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом указанного учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей, детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** йододефицит, дети школьного возраста, уровень экскреции йода.

## Вступ

Однією з актуальних проблем сучасної медицини є вивчення достатнього забезпечення та відповідного статусу сукупності мікроелементів і вітамінів, тобто розвиток мікроелементозів. Це визначається частотою і тяжкістю екологічно залежних захворювань, які виникають внаслідок техногенного прогресу та стану довкілля, зокрема, забруднення територій важкими металами, вугільними сланцями, пестицидами, широким використанням мінеральних добрив у сільськогосподарських підприємствах. Крім того, стан здоров'я дитячого населення безпосередньо пов'язаний зі збалансованим харчуванням. У харчовому раціоні сучасного населення спостерігається зменшення питомої ваги есенціальних і мінерних компонентів їжі, насамперед мікроелементів. Серед патологічних станів, виникнення яких зумовлене саме недостатністю мікроелементів, найпоширенішими є йододефіцитні захворювання [17].

У світі чисельність регіонів із нестачею йоду в біосфері досить значна. Тривалий час вважалося, що йододефіцит (ЙД) існує лише на територіях з окремими географічними характеристиками — у гірських місцевостях і регіонах, значно віддалених від моря. Проте чисельними дослідженнями встановлено, що від нестачі йоду може страждати й населення приморських територій та мегаполісів [12].

У багатьох розвинутих країнах йодна недостатність у популяції населення ліквідована повністю, але в деяких регіонах йодний дефіцит продовжує визначатися з різним ступенем тяжкості. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на сьогодні йододефіцитні захворювання є актуальними для

понад 140 країн світу, у тому числі для України. На цей час ВООЗ створено глобальну базу даних щодо поширеності у світі йододефіцитних захворювань, згідно з якою, на територіях із недостатнім вмістом йоду проживає понад 2 млрд жителів планети, 740 млн людей мають ендемічний зоб, 43 млн страждають від розумової відсталості [17]. Найсприятливіший стан йодозабезпечення існує на американському континенті, де частота йодного дефіциту мінімальна (10,1%), і понад 90% домогосподарств використовують йодовану сіль. Найгірша ситуація склалася в Європі, у тому числі в країнах пострадянського простору, де на йододефіцитних територіях проживає 59,9% населення і лише 27% домогосподарств використовує в харчуванні йодовану сіль. У країнах Африки від йодного дефіциту страждає 42,6% населення, у Східному Середземномор'ї — 54,1%, країнах Південно-Східної Азії — 39,8% [6].

В Україні традиційно за радянських часів до йододефіцитних регіонів належали насамперед західноукраїнські області (Львівська, Івано-Франківська, Чернівецька, Тернопільська, Закарпатська, Рівненська, Волинська). Дослідження на початку 2000 років виявили актуальність цієї проблеми для регіонів центральних і північних областей, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС (Вінницької, Полтавської, Хмельницької, Чернігівської, Київської, Житомирської, Черкаської). Загальнонаціональне дослідження вживання населенням мікронутрієнтів, проведене у 2002 р. Інститутом ендокринології та обміну речовин НАМН імені В.П. Комісаренка, Інститутом медицини праці АМН України спільно з дитячим Фондом ООН (ЮНІСЕФ), встановило наявність йодного дефіциту по всій території України [7].



Увага до забезпечення йодом різних верст населення зумовлена спектром патологічних станів, що формуються на тлі його дефіциту. Доведено, що в йододефіцитних регіонах збільшується кількість людей з ментальними та легкими психомоторними порушеннями та знижується інтелектуальний коефіцієнт (IQ) населення на 10–15%, що залежить від ступеня йодної недостатності [1].

Ментальні порушення в дітей часто стають помітними лише в шкільному віці, що знижує їх подальші можливості інтелектуального та професійного росту [4]. Понад 2/3 дітей, які проживають у йододефіцитних регіонах, мають відхилення за тими чи іншими показниками інтелектуального розвитку, погано навчаються в школі, незадовільно виконують психомоторні тести, мають порушення моторики, слуху й мовлення [11].

Крім того, від рівня йоду в організмі залежать затримка росту та статеве дозрівання, як хлопчиків, так і дівчаток. Це обумовлено тим, що він є структурним компонентом гормонів щитоподібної залози [3].

Водночас найпоширенішою патологією дітей шкільного віку є захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) із розвитком як функціональних, так і хронічних запальних станів. Так, за даними останніх досліджень, у структурі захворюваності дітей шкільного віку хвороби ШКТ становлять 49,97 на 1000 дітей по Україні в цілому та 52,97 по Харківській області [13]. Ці стани можуть розглядатись як причинний фактор дефіциту мікро- і макроелементів, у тому числі йоду. Відомо, що після надходження до організму йод абсорбується в тонкому кишечнику за допомогою  $\text{Na}^+$ /Ісимпортера. Далі відбувається транспортування йодидів у фолікулярні тиреоцити та в тканини інших органів, зокрема, в апікальні клітини слинних і молочних залоз, клітини шлунка та ін. [10]. Крім того, на сьогодні відома протективна функція йоду на слизову оболонку шлунка. С. Вентурі зі співавт. у 1993 р. повідомили, що дефіцит йоду може являтися фактором ризику розвитку раку шлунка і атрофічного гастриту. Дослідження, проведені в Китаї (2001) і Польщі (2007 р.), показали кореляцію між дефіцитом йоду та наявністю патології ШКТ [5,14]. За даними інших авторів, присутність йодиду у клітинах шлунка забезпечує не тільки проєкцію слизової оболонки, але й негативно впливає на *Helicobacter pylori* як антисептик [16].

Екстратиреоїдні біологічні функції йоду продовжують вивчатися. За даними сучасних авторів, йодиди є специфічними утилізаторами гідроксильних радикалів, що обумовлює їх антиоксидантне значення [15]. Епідеміологічні дослідження показали, що йод здатний пригнічувати автоімунну реакцію, а також посилювати активність Т-клітин, що може обумовлювати його позитивний вплив на функціонування імунної системи [2]. Однак ці дані суперечливі та потребують подальшого вивчення, у тому числі при найпоширеніших ревматичних захворюваннях у дітей.

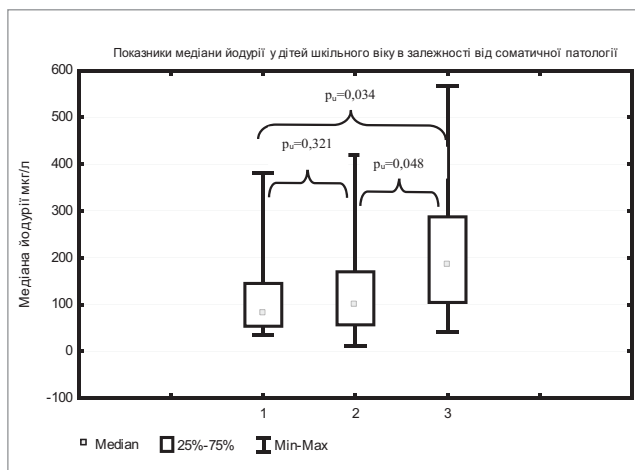
**Мета** дослідження — вивчити рівень йодного забезпечення дітей, які проживають у північно-східних регіонах України та мають патологію ШКТ і запальні ураження суглобів [7].

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 86 осіб віком від 7 до 18 років (середній вік —  $11,8 \pm 2,71$  року), серед яких хлопчики становили 48,8%, дівчатка — 51,2%. До I групи увійшли 23 (26,6%) особи з патологією ШКТ, до II групи — 52 дитини (60,7%) з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА). Усі хворі перебували в стаціонарі (міська дитяча клінічна лікарня № 19 Харківської міської ради та ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України») з приводу загострень основного патологічного стану. Діагнози захворювань встановлено відповідно до існуючих уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення (наказ МОЗ від 29.01.2013 р. № 59) та дітям, хворим на ювенільний артрит (наказ МОЗ від 22.10.2012 р. № 832) [8,9]. До групи контролю увійшли 11 (12,7%) практично здорових дітей, які проходили поглиблене обстеження стану здоров'я на базі ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Групи за віком і статтю були порівнянними. За рекомендаціями ВООЗ, щодо критеріїв оцінки тяжкості йододефіцитних захворювань у популяції усім дітям визначено йодурії в разових порціях сечі за допомогою церій-арсенітного методу Sandell—Koltoff у модифікації Dunn з наступним розрахунком медіани. Математичну обробку даних проведено методом варіаційної статистики. Перед порівнянням середніх величин та оцінюванням достовірності відмінностей між ними проведено перевірку відповідності даних закону нормального розподілу Гауса. Після чого виконано перевірку дисперсій даних (за критерієм



**Рис. 1.** Стан йодного забезпечення дітей шкільного віку, які мешкають у північно-східному регіоні України



**Рис. 2.** Показники медіани йодурії залежно від соматичної патології

рієм Фішера – у разі нормального розподілу, за критерієм Зігеля-Тьюкі – у разі ненормального їх розподілу). Середні показники представлено у форматі  $M \pm m$  (95 CI), де CI – довірчий інтервал у форматі Me [QR], де QR – інтерквартильний розмах. Визначено стандартну похибку різниці та її 95-й довірчий інтервал. За рівень значущості ( $\alpha$ ) при порівнянні статистичних гіпотез прийнято ймовірність відхилити нульову гіпотезу при її правильності у 5% ( $\alpha=0,05$ ). При порівнянні двох величин різницю між ними вважали достовірною при досягнутому рівні  $p < 0,05$ .

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.

Під час оброблення результатів дослідження використано стандартні засоби *Microsoft Excel 2007* і пакет прикладних програм «*Statistica 7.0*».

### Результати дослідження та їх обговорення

За результатами дослідження встановлено, що медіана йодурії серед обстежених дітей була на нижній межі нормальних показників встановила 104,98 мкг/л [QR: 59,8;180,1]. За даними ВООЗ, оптимальним вважається рівень медіани йодурії понад 100 мкг/л, що дає змогу констатувати мінімально допустимий рівень забезпеченості йодом дітей, які мешкають у північно-східних регіонах України [17]. Водночас адекватне йодне забезпечення, здатне підтримувати оптимальний функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи, мали лише  $51,2 \pm 5,3\%$  дітей, рівень їх йодурії становив 163,17 мкг/л [QR: 121,03; 270,42]). Серед дітей із ЙД його легкий ступінь спостерігався у  $29,1 \pm 4,8\%$  пацієнтів (Me=81,91 мкг/л [QR: 64,26; 90,58]); помірний – у  $17,4 \pm 4,1\%$  (Me=36,19 мкг/л [QR: 33,54; 42,24]); тяжкий – у  $2,3 \pm 1,6\%$  обстежених (Me=14,02 мкг/л [QR: 12,34; 15,70]), (рис. 1).

Медіана йодурії в дітей із соматичними захворюваннями була достовірно нижчою, ніж у дітей контрольної групи, і становила 97,26 мкг/л [QR 53,7; 148,3] проти 183,71 мкг/л [QR 104,4; 287,4], ( $p=0,003$ ). Аналіз забезпечення йодом дітей залежно від природи соматичного захворювання показав, що в дітей з патологією ШКТ були найнижчі рівні йодозабезпечення. Показник медіани йодурії в них дорівнював 81,9 мкг/л [QR 53,7; 145,2], що достовірно відрізнялося від дітей контрольної групи (Me 183,7 мкг/л [QR 104,5; 287,4],  $p=0,034$ ). Водночас показники йодурії в дітей з ЮІА були дещо вищими (Me 101,7 мкг/л; [QR 56,5; 169,9]), але достовірно не відрізнялися від групи пацієнтів із гастропатологією ( $p=0,321$ ), але теж були достовірно меншими, ніж у здорових дітей ( $p=0,048$ ), (рис. 2).

Детальний аналіз рівня йодурії в кожній групі виявив, що в дітей з хворобами ШКТ оптимальний рівень йодного забезпечення був лише у  $39,1 \pm 10,1\%$  хворих. Серед знижених показників у дітей цієї групи домінував легкий ступінь ЙД ( $43,5 \pm 13,2\%$ ). Оптимальний рівень вмісту йоду в організмі відмічався у  $50,0 \pm 6,9\%$  хворих на ЮІА. При цьому легкий ступінь дефіцитного стану спостерігався у  $28,8 \pm 6,2\%$ , а помірний – у  $34,6 \pm 6,5\%$  обстежених. У 2 ( $2,3 \pm 1,6\%$ ) дітей з ЮІА йодурія відповідала

Таблиця

**Розподіл показників медіани йодурії залежно від наявності соматичної патології (%)**

Медіана йодурії, мкг/л	Усі діти (n=86)	Патологія ШКТ (n=23)	ЮІА (n=52)	Група контролю (n=11)
Оптимальне забезпечення йодом (Me>100)	51,2±5,3*	39,1±10,1*	50±6,9*	81,8±11,6*
Легкий ступінь ЙД (Me=50–99)	29,1±4,8*	43,5±10,3*	28,8±6,2*	9,1±8,6
Помірний ступінь ЙД (Me=20–49)	17,4±4,1*	21,7±8,5*	17,3±*	9,1±8,6
Тяжкий ступінь ЙД (Me<20)	2,32±1,6	–	3,84±2,66	–

Примітка: \* – p<0,05 – достовірність відмінностей між показниками різних груп обстежених дітей.

критеріям важкого ступеню ЙД, що потребувало повторного визначення. У групі контролю більшість дітей мали оптимальні показники йодурії (81,8±11,6%), а знижені рівні відповідали легкому ступеню дефіциту (табл.).

Таким чином, найпоширеніший стан ЙД спостерігався серед дітей із захворюваннями ШКТ, що може бути обумовлено не лише низьким надходженням йоду до організму з їжею, але й порушенням засвоєння мікронутрієнтів унаслідок запального процесу слизової оболонки. Водночас саме ЙД може приводити до патології ШКТ [5,10,14,16]. Наявність більш вираженого ступеня ЙД в дітей з ЮІА є підставою для моніторингу йодного забезпечення та поглибленого вивчення функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи в цієї категорії пацієнтів для попередження розвитку коморбідної патології. Крім того, слід провести детальний аналіз функції нирок, зокрема, рівня екскреції.

**Висновки**

У дітей шкільного віку, які мешкають у північно-східному регіоні України, у 51,2% випадків спостерігався незадовільний стан йодного забезпечення.

Найпоширеніші захворювання дитячого віку, такі як патологія ШКТ і запальні хвороби суглобів, супроводжувалися порушенням йодозабезпечення.

Серед дітей з патологією ШКТ оптимальний рівень йодного забезпечення досягав у 39% хворих, а дефіцитні стани представлені переважно легким ступенем (43,5% випадків). Незважаючи на збереження оптимального забезпечення йодом у 50% дітей з ЮІА, лише при цьому захворюванні зустрічався важкий ступінь ЙД. У групі умовно здорових дітей оптимальне забезпечення йодом мали 81,8% дітей, у поодиноких випадках рівною мірою виражені легкий і помірний ступені ЙД.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

**REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА**

- Biondi B, Cooper DS. (2008). The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 29: 76–131. doi: 10.1210/er.2006-0043.
- Cellini M, Santaguida MG, Virili C, Capriello S, Brusca N, Gargano L, Centanni M. (2017). Hashimoto's Thyroiditis and Autoimmune Gastritis. 8: 92. doi: 10.3389/fendo.2017.00092.
- Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D, Polizzi M, Wasniewska M, Cioffi D, Improda N et al. (2011). Linear growth and intellectual outcome in children with longterm idiopathic subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 164: 591–597. doi: 10.1530/eje-10-0979.
- Ergur AT, Taner Y, Ata E, Melek E. (2012). Neurocognitive functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 4: 21–24. doi: 10.4274/Jcrpe.497.
- Golkowski F, Szybinski Z, Rachtan J, Sokolowski A, Buziak-Bereza M, Trofimiuk M, Hubalewska-Dydejczyk A et al. (2007). Iodine prophylaxis – the protective factor against stomach cancer in iodine deficient areas. *Eur J Nutr.* 46: 251–256. doi: 10.1007/s00394-007-0657-8.
- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, Cooper DS et al. (2014). Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 24 (12): 1670–1751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.
- Mamenko MY. (2017). Prevention of iodine deficiency disorders: what should know and can do a pediatrician and general practitioner (Clinical practice guideline). *Modern pediatrics. Ukraine.* 2 (82): 8–16. [Маменко МЕ. (2017). Профілактика йододефіцитних захворювань: що має знати та може зробити педіатр і лікар загальної практики (Клінічні рекомендації). *Современная педиатрия.* 2 (82): 8–16]. doi: 10.15574/SP.2017.82.8.
- MOZ Ukrainy. (2012). Pro zatverdzhennia unifikovanykh klinichnykh protokoliv medychnoi dopomohy ditiam, khvorym na yuvenilnyi artryt. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 832 dated October 22. [Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит: Наказ від 22.10.2012 р. № 832]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0832282-12#Text>.
- MOZ Ukrainy. (2013). Pro zatverdzhennia unifikovanykh klinichnykh protokoliv medychnoi dopomohy ditiam iz zakhvoriuvanniamy orhaniv travlennia. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 59 dated January 29. [МОЗ України. (2013). Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення. Наказ від 29.01.2013 р. № 59]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0059282-13#Text>.

10. Nicola JP, Basquin C, Portulano C, Reyna-Neyra A, Paroder M, Carrasco N. (2009). The Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter mediates active iodide uptake in the intestine. *Am J Physiol Cell Physiol.* 296 (4): C654-C662. doi: 10.1152/ajpcell.00509.2008.
11. Pesce L, Kopp P. (2014). Iodide transport: implications for health and disease. *Int J Pediatr Endocrinol.* 8. doi: 10.1186/1687-9856-2014-8.
12. Rapa A, Monzani A, Moia S, Vivenza D, Bellone S, Petri A, Teofoli F et al. (2009). Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. *J Clin Endocrinol Metab.* 94: 2414–2420. doi: 10.1210/jc.2009-0375.
13. Shypko AF. (2014). The state of health of children in the Kharkiv region. *Medicine today and tomorrow.* 4 (65): 75–79. [Шипко АФ. (2014). Состояние здоровья детей Харьковской области. *Медицина сьогодні і завтра:* 4 (65): 75–79]. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Msiz\\_2014\\_4\\_15](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Msiz_2014_4_15).
14. Tabaeizadeh M, Haghpanah V, Abbasali K, Gholamreza S, Khadjeh A, Heshmat R, Rohani D et al. (2013). Goiter frequency is more strongly associated with gastric adenocarcinoma than urine iodine level. *J Gastric Cancer.* 13 (2): 106–110. doi: 10.5230/jgc.2013.13.2.106.
15. Venturi S, Venturi A, Cimini D, Arduini C, Venturi M, Guidi A. (1993). A new hypothesis: iodine and gastric cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2: 17–23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8428171>.
16. Venturi S, Grossi L, Marra GA, Venturi A, Venturi M. (2003). Iodine, *Helicobacter pylori*, stomach cancer and evolution. *Europ. EpiMarker.* 7: 1–7.
17. World Health Organization. (2020). Micronutrient deficiencies. URL: <https://www.who.int/nutrition/topics/idd/en>.

### Відомості про авторів:

**Шевченко Наталя Станіславівна** — д.мед.н., зав. каф. педіатрії №2 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, пр-т Ювілейний, 52а.

<https://orcid.org/0000-0003-4407-6050>.

**Шлесенкова Ганна Олександрівна** — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №2 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, пр-т Ювілейний, 52а.

<http://orcid.org/0000-0001-9775-4324>.

**Волошин Костянтин Вікторович** - к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, пр-т Ювілейний, 52а.

<https://orcid.org/0000-0001-8262-5159>.

**Зімницька Тетяна Василівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, пр-т Ювілейний, 52а.

<https://orcid.org/0000-0002-9381-4075>.

**Панько Наталя Олександрівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, пр-т Ювілейний, 52а.

<https://orcid.org/0000-0002-3200-8942>.

Стаття надійшла до редакції 26.02.2021 р., прийнята до друку 18.05.2021 р.

## 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-xxxxxxx>.

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.

УДК 616.248-06:616.211-002]-036.1-07-053.2

**О.К. Колоскова, С.І. Тарнавська, Є.П. Ортеменка,  
В.С. Хильчевська, О.О. Шахова**

## Коморбідність бронхіальної астми та алергічного риніту за його альтернативного перебігу в дітей шкільного віку

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.4(116): 19-23. doi 10.15574/SP.2021.116.19

**For citation:** Koloskova OK, Tarnavska SI, Ortemenka YeP, Khilchevska VS, Shakhova OO. (2021). Comorbidity of bronchial asthma and allergic rhinitis in its alternative course in school-age children. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(116): 19-23. doi 10.15574/SP.2021.116.19

Дослідження коморбідності бронхіальної астми (БА) та алергічного риніту (АР) у дітей дасть змогу розширити уявлення про патогенетичні механізми найбільш актуальних алергічних захворювань у дітей.

**Мета** — для оптимізації персоналізованої протизапальної терапії хворих із коморбідністю БА та АР дослідити окремі клініко-параклінічні особливості за альтернативного перебігу АР у школярів.

**Матеріали та методи.** Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 66 хворих на БА дітей шкільного віку із супутнім АР. Залежно від перебігу АР пацієнтів розподілено на 2 групи: I група — 34 дитини, які хворіють на БА та інтермітуючий АР (середній вік — 13,4±0,8 року, частка хлопчиків — 70,5%), II група — 32 хворі на БА, які мають ознаки персистуючого перебігу АР (середній вік — 12,1±1,1 року ( $p>0,05$ ), частка хлопчиків — 81,2% ( $p>0,05$ ). Діагноз БА та АР встановлено відповідно до сучасних вимог. Усім дітям проведено дослідження лабільності бронхів шляхом оцінки їх реакції на дозоване фізичне навантаження та інгаляцію  $\beta_2$ -адреноміметика короткої дії (200 мкг салбутамолу) з наступним обчисленням показника лабільності бронхів як суми компонентів — індексу бронхоспазму та індексу бронходилатації.

**Результати.** У пацієнтів із персистуючим АР визначався тяжчий та гірше контрольований перебіг БА зі зростанням ризику у 3 рази.

За показниками вихідного спірографічного обстеження встановлено, що в пацієнтів з інтермітуючим АР утричі частіше реєструвалися показники  $ОФВ_1<80\%$ , а також зростали шанси виразної лабільності дихальних шляхів як на рівні бронхів дрібного калібру, так і за показниками середньої об'ємної швидкості видиху.

**Висновки.** Коморбідний перебіг БА та інтермітуючого АР у дітей супроводжувався нижчими шансами втрати контролю над захворюванням поряд із вищою вірогідністю розвитку неспецифічної гіперреактивності дихальних шляхів.

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:** бронхіальна астма, алергічний риніт, діти.

### Comorbidity of bronchial asthma and allergic rhinitis in its alternative course in school-age children

**O.K. Koloskova, S.I. Tarnavska, Ye.P. Ortemenka, V.S. Khilchevska, O.O. Shakhova**

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The study of the comorbidity of bronchial asthma (BA) and allergic rhinitis (AR) in children will expand the understanding of the pathogenetic mechanisms of the most trending childhood allergic diseases.

**Purpose** — to investigate some clinical and paraclinical features of AR in its alternative course in schoolchildren for the optimization of the personalized anti-inflammatory therapy of patients with comorbidity of BA and AR.

**Materials and methods.** A comprehensive clinical and paraclinical examination of 66 of school-age children with BA with concomitant AR has been performed. Depending on the course of AR, patients have been divided into 2 groups: group I — 34 children with BA and intermittent AR (mean age — 13.4±0.8 years, the proportion of boys — 70.5%), group II — 32 asthma patients, which have signs of persistent AR (mean age — 12.1±1.1 years) ( $p>0.05$ ), the proportion of boys — 81.2% ( $p>0.05$ ).

The diagnosis of BA and AR was established according to the modern requirements. All children underwent a study of bronchial lability by assessing their response to dosed exercise and inhalation of short-acting  $\beta_2$ -adrenomimetics (200 mcg salbutamol) followed by calculation of bronchial lability, considered as the sum of its components — indices of bronchospasm and bronchodilation.

**Results.** Patients with persistent allergic rhinitis have had a more severe and less controlled course of bronchial asthma with a 3.0-fold increased risk.

The baseline spirometric examination has showed that patients with intermittent allergic rhinitis were three times more likely to have  $FEV_1<80\%$  and the higher chances of marked airway lability at the level of small bronchi, including by forced mid-expiratory flow rate as well.

**Conclusions.** The comorbid course of bronchial asthma and intermittent allergic rhinitis in children was accompanied by a lower chance of uncontrolled asthma, along with a higher probability of developing nonspecific airway hyperreactivity.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** bronchial asthma, allergic rhinitis, children.

### Коморбидность бронхиальной астмы и аллергического ринита при его альтернативном течении у детей школьного возраста

**Е.К. Колоскова, С.И. Тарнавская, Е.П. Ортеменка, В.С. Хильчевская, О.А. Шахова**

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Исследование коморбидности бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита (АР) у детей позволит расширить представление о патогенетических механизмах наиболее актуальных аллергических заболеваний у детей.

**Цель** — для оптимизации персонализированной противовоспалительной терапии больных с коморбидностью БА и АР исследовать отдельные клинико-параклинические особенности при альтернативных вариантах течения АР у школьников.

**Материалы и методы.** Проведены комплексные клинико-параклинические обследования 66 больных БА детей школьного возраста с сопутствующим АР. В зависимости от течения АР пациенты разделены на 2 группы: I группа — 34 ребенка, больных БА и интермиттирующим АР (средний возраст — 13,4±0,8 года, доля мальчиков — 70,5%), II группа — 32 больных БА, имеющих признаки персистирующего течения АР (средний возраст —

12,1±1,1 года ( $p<0,05$ ), доля мальчиков — 81,2% ( $p>0,05$ ). Диагноз БА и АР установлен в соответствии с современными требованиями. Всем детям проведено исследование лабильности бронхов путем оценки их реакции на дозированную физическую нагрузку и ингаляцию  $\beta_2$ -адреномиметиков короткого действия (200 мкг сальбутамола) с последующим вычислением показателя лабильности бронхов как суммы компонентов — индекса бронхоспазма и индекса бронходилатации.

**Результаты.** У пациентов с персистирующим АР определялось более тяжелое и хуже контролируемое течение БА с ростом риска в 3,0 раза.

По показателю исходного спирометрического обследования установлено, что у пациентов с интермиттирующим АР в 3 раза чаще регистрировались показатели  $ОФВ_1<80\%$ , а также увеличивались шансы выраженной лабильности дыхательных путей как на уровне бронхов мелкого калибра, так и по показателям средней объемной скорости выдоха.

**Выводы.** Коморбидность течения БА и интермиттирующего АР у детей сопровождалась более низкими шансами потери контроля над заболеванием наряду с высокой вероятностью развития неспецифической гиперреактивности дыхательных путей.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом указанного учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей, детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, аллергический ринит, дети.

## Вступ

За даними численних досліджень, присвячених питанням коморбидності бронхіальної астми (БА) та алергічного риніту (АР), встановлено тісний взаємозв'язок між цими нозологіями. АР може бути фактором ризику дебюту БА та прогресування астми в цілому. Існує гіпотеза, що ці захворювання мають спільні патогенетичні механізми розвитку [1,12].

Бронхіальній астмі притаманна гіперреактивність дихальних шляхів, а дослідження показників об'єму форсованого видиху за 1 секунду ( $ОФВ_1$ ) вважають «золотим стандартом» оцінки бронхіальної прохідності, що визнано в сучасних документах та керівництвах з БА [5]. Водночас гіперреактивність бронхів може спостерігатися у значній частки пацієнтів з АР. Зокрема зазначено, що гіперреактивність бронхів визначається в пацієнтів із цілорічним АР, так і при сезонному варіанті перебігу АР [2]. Ряд науковців висунув гіпотезу про те, що пацієнти з БА та хворі на АР різняться лише наявністю клінічних ознак обструкції — нападів астми. Так, припускають, що в пацієнтів із БА існує більш виразне запалення дихальних шляхів, яке не завжди віддзеркалюється змінами гіперреактивності бронхів [3].

За даними літератури встановлено, що провідне прогностичне значення щодо перебігу астми в дітей з АР мають результати прямих бронхопровокаційних тестів. Так, доведено, що проведення прямих бронхопровокаційних тестів із метахоліном у пацієнтів з АР може мати прогностичне значення щодо верифікації вірогідності розвитку в них БА [7].

Поряд з цим існує думка, що оцінка середньої об'ємної швидкості видиху від 25% до 75% ( $FEF_{25-75}$ ) життєвої ємкості може бути більш чутливим маркером обструкції дихальних шляхів. Зокрема відомо, що в пацієнтів з астмою показники  $ОФВ_1$  можуть бути в межах норми, проте відбувається порушення

показників  $FEF_{25-75}$ , які вказують на наявність клінічно значущої зворотної обструкції [8].

Американські рекомендації щодо АР повідомляють, що знижений показник  $FEF_{25-75}$  може бути маркером ранньої бронхіальної патології в пацієнтів з АР [10].

Водночас взаємозв'язки між показниками  $FEF_{25-75}$  та  $ОФВ_1$ , їх прогностична роль щодо перебігу БА з урахуванням особливостей АР остаточно не визначені та потребують подальшого вивчення.

**Мета** дослідження — для оптимізації персоналізованої протизапальної терапії хворих із коморбидністю БА та АР дослідити окремі клініко-параклінічні особливості за альтернативного перебігу АР у школярів.

## Матеріали та методи дослідження

В умовах пульмоалергологічного відділення обласного комунального некомерційного підприємства «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» обстежили когорту з 66 хворих на БА дітей шкільного віку, яких розподілили на дві клінічні групи залежно від особливостей коморбідного перебігу АР.

До складу I групи увійшло 34 дитини, які хворіють на БА та інтермітуючий АР (середній вік — 13,4±0,8 року, частка хлопчиків — 70,5%), а II групу сформували 32 хворі на БА з ознаками персистуючого перебігу АР (середній вік — 12,1±1,1 року ( $p>0,05$ ), частка хлопчиків — 81,2% ( $p>0,05$ )). За основними клінічними характеристиками групи спостереження були зіставлюваними.

Діагноз БА та АР встановлювали відповідно до сучасних вимог [6,4] з урахуванням персистення симптомів риніту впродовж не менше 1 року, за оцінкою симптомів за бальною шкалою TSS (Total Symptoms Score) не менше 6 балів, а також результатами огляду і висновку дитячого оториноларинголога. Атопічний статус досліджували на підставі проведення прик-

тестів зі стандартними небактеріальними алергенами або шляхом визначення рівня специфічних IgE у сироватці крові.

Оцінку контролю симптомів астми проводили за [4]. Лабільність бронхів визначали згідно з рекомендаціями [1] шляхом оцінки реакції бронхів на дозоване фізичне навантаження (ДФН) та інгаляцію  $\beta_2$ -адреноміметика короткої дії (200 мкг салбутамолу) з наступним обчисленням показника лабільності бронхів (ПЛБ) як суми компонентів – індексу бронхоспазму (ІБС) та індексу бронходилатації (ІБД).

$ІБС = ((ОФВ_1 \text{ вих.} - ОФВ_1 \text{ після ДФН}) / ОФВ_1 \text{ вих.}) \times 100\%$ ;

$ІБД = ((ОФВ_1 \text{ після інгал. салбутамолу} - ОФВ_1 \text{ вих.}) / ОФВ_1 \text{ вих.}) \times 100\%$ , де  $ОФВ_1$  – об'єм форсованого видиху за першу секунду,  $ОФВ_1$  вих. – вихідний показник  $ОФВ_1$  після ДФН/інгаляції салбутамолу.

Одержані результати дослідження аналізували з позицій біостатистики та клінічної епідеміології за допомогою комп'ютерних пакетів «Statistica7» StatSoft Inc. та Excel XP для Windows, різницю показників вважали статистично значущою за  $p < 0,05$ . З позицій клінічної епідеміології визначали відносний ризик (ВР) і співвідношення шансів (СШ) розвитку певної події. Відбір та обстеження пацієнтів відповідали принципам біомедичної етики в педіатрії.

### Результати дослідження та їх обговорення

Проведений аналіз показав, що за наявності коморбідного перебігу БА та АР у представників II групи вірогідно частіше траплявся тяжкий і/або неконтрольований перебіг БА, що співпадало з даними літератури [11]. Так, персистуючий легкий, середньотяжкий, тяжкий перебіг БА в пацієнтів I групи реєструвався в 6,2%, 87,5%, 6,3% випадків відповідно, а у представників II групи – у 6,7% ( $p > 0,05$ ), 33,3% ( $p < 0,05$ ) і 60,0% ( $p < 0,05$ ) хворих відповідно. Показники ризику тяжкого перебігу БА на тлі персистування АР порівняно з представниками I групи становили: ВР – 3,0 (95% ДІ: 1,4–6,5) при СШ – 12,3 (95% ДІ: 6,0–24,8).

Водночас ВР середньотяжкого перебігу

астми в дітей з інтермітуючим алергічним ринітом порівняно з пацієнтами з персистуючим ринітом становив 2,6 (95% ДІ: 1,5–4,4) при СШ – 14,0 (95% ДІ: 6,7–28,9).

Оцінено стан контролю над симптомами БА в пацієнтів груп порівняння. Установлено, що денні симптоми астми до 2 разів на тиждень і понад 2 рази на тиждень за частотою збігалися в пацієнтів I та II груп порівняння, що становило 21,4% і 78,5% випадків відповідно в обох клінічних групах. Порушення нічного сну через симптоми астми турбували 50,0% хворих I групи та 57,2% представників II групи ( $p > 0,05$ ). Застосування швидкодіючих  $\beta_2$ -агоністів понад 2 рази на тиждень потребували 50,0% хворих I групи та 78,9% пацієнтів II групи ( $p < 0,05$ ). Обмеження фізичної активності через астму реєструвалися у 71,4% і 78,5% випадків ( $p > 0,05$ ) у I та II клінічних групах. Водночас у пацієнтів II групи вірогідно частіше (71,4%) порівняно з представниками I групи (21,4%;  $p < 0,05$ ) реєструвалося більше 1 випадку тяжкого загострення за останній рік. Таким чином, ризик розвитку тяжких загострень астми, які потребували стаціонарного лікування, при коморбідному персистуючому риніті порівняно з пацієнтами з інтермітуючим варіантом перебігу АР дорівнював: ВР – 3,3 (95% ДІ: 2,4–4,6) при СШ – 9,2 (95% ДІ: 4,8–17,5).

Оцінка показників спірограми виявила, що частота реєстрації  $ОФВ_1 < 80\%$  траплялася у 42,8% і 14,3% ( $p < 0,05$ ) хворих I та II груп відповідно. Таким чином, у пацієнтів II групи частіше визначалися ознаки неконтрольованого перебігу БА поряд із кращими показниками  $ОФВ_1$ .

У клінічних групах порівняння проведено оцінку тяжкості симптомів АР за бальною шкалою TSS (Total Symptoms Score). Так, середня сума балів за шкалою TSS у пацієнтів з інтермітуючим АР дорівнювала  $15,2 \pm 1,1$  балу, а у хворих із персистуючим АР –  $18,0 \pm 0,8$  балу ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів II групи були виразнішими ознаки ринореї з порушенням активності дитини вдень. За отриманими результатами,

Таблиця 1

Показники лабільності бронхів у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від коморбідного перебігу алергічного риніту ( $M \pm m$ )

Клінічна група	Індекс бронхоспазму, %	Індекс бронходилатації, %	Показник лабільності бронхів, %
I група	$8,6 \pm 1,1$	$15,2 \pm 1,6$	$23,2 \pm 1,8$
II група	$5,7 \pm 1,9$	$9,6 \pm 1,8$	$15,2 \pm 1,7$
P	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Таблиця 2

Показники лабільності бронхів різного калібру в пацієнтів груп порівняння (M±m)

Калібр бронхів	Показники лабільності,%	I група	II група	pф
Дрібний калібр (FEF75%)	ІБС	13,2±1,2	10,8±1,1	>0,05
	ІБД	30,0±2,7	18,0±2,1	<0,05
	ПЛБ	43,1±2,3	28,6±2,1	<0,05
Середній калібр (FEF50%)	ІБС	11,5±2,1	10,6±2,2	>0,05
	ІБД	16,0±2,0	13,7±2,1	>0,05
	ПЛБ	27,3±2,3	23,8±2,0	>0,05
Великий калібр (FEF25%)	ІБС	7,2±1,9	7,3±1,8	>0,05
	ІБД	17,0±1,8	12,2±2,1	>0,05
	ПЛБ	24,1±2,0	19,4±2,2	>0,05
Середня об'ємна швидкість видиху (FEF25-75%)	ІБС	15,5±2,0	14,8±2,3	>0,05
	ІБД	20,8±1,8	12,6±1,9	<0,05
	ПЛБ	35,4±2,0	26,8±2,1	<0,05

вірогідно тяжкий перебіг клінічних симптомів риніту відзначався в пацієнтів II групи, що зумовлено персистуючим характером перебігу АР.

Показники лабільності бронхів у дітей, хворих на БА із супутнім АР, у відповідь на ДФН (ІБС) та інгаляцію сальбутамолу (ІБД), а також середні значення інтегрального ПЛБ наведено в таблиці 1.

За отриманими даними, у пацієнтів I клінічної групи відзначалися виразніші показники дилатації бронхів у відповідь на інгаляцію  $\beta_2$ -агоністів короткої дії та відповідно вищим виявився ПЛБ, що інтегрально відображає сумарну відповідь бронхів на ДФН та інгаляцію сальбутамолу. Так, ВР реєстрації ІБД>15% у хворих I групи порівняно з представниками II групи дорівнював 1,1 (95% ДІ: 0,8–3,7) при СШ – 2,4 (95% ДІ: 1,2–4,8).

Установлено, що ПЛБ>20% частіше реєструвався у хворих I групи (у 27,3% випадків) порівняно з представниками II клінічної групи (у 7,6% спостережень,  $p < 0,05$ ). Відносний ризик виразної лабільної реакції бронхів (ПЛБ>20%) у пацієнтів I групи порівняно з дітьми II групи зростав у 1,2 разу (95% ДІ: 0,8–3,7) при СШ – 3,5 (95% ДІ: 1,9–7,6).

За показниками констриктивної відповіді на ДФН серед обстежених пацієнтів суттєвих відмінностей не виявлено.

Для детального аналізу лабільності дихальних шляхів у відповідь на ДФН та інгаляцію  $\beta_2$ -адреноміметика короткої дії визначено її показники залежно від калібру бронхів (табл. 2).

За отриманими даними, констриктивна відповідь на ДФН у пацієнтів груп спостереження за показниками ІБС на різних рівнях бронхіального дерева суттєво не відрізнялася.

Водночас звертає на себе увагу дилатаційна реакція дихальних шляхів у відповідь на інга-

ляцію  $\beta_2$ -адреноміметика короткої дії. Так, у дітей із БА на тлі інтермітуючого перебігу АР визначалася виразніша відповідь бронхів на інгаляцію сальбутамолу в пробі з фізичним навантаженням, ніж у представників II групи, зокрема, на рівні дрібних бронхів і за показниками середньої об'ємної швидкості видиху.

Так, ІБД>20% за показниками середньої об'ємної швидкості видиху (FEF25–75%) спостерігалася у 50% пацієнтів I групи та лише у 23,1% ( $p < 0,05$ ) хворих II групи. Відповідно показники ризику розвитку гіперчутливості до  $\beta_2$ -агоністів (ІБД>20%) у дітей I групи відносно групи порівняння становили: ВР – 1,7 (95% ДІ: 1,1–2,6), СШ – 3,3 (95% ДІ: 1,8–6,1).

Таким чином, слід визнати, що показники дилатації дихальних шляхів у відповідь на інгаляцію  $\beta_2$ -адреноміметика короткої дії за середньою об'ємною швидкістю видиху були виразнішими, ніж за даними ОФВ1, що співпадає з даними літератури [3].

Водночас, подальший аналіз дав змогу встановити, що при коморбідному перебігу БА та інтермітуючого АР у хворих на рівні бронхів дрібного калібру (FEF75%) дилатаційна відповідь на інгаляцію сальбутамолу є ще виразнішою. Так, ІБД>20% відзначався у 97,0% хворих I групи та 62,5% ( $p < 0,05$ ) пацієнтів II групи. Таким чином, показники ризику наявності ІБД>20% у хворих на БА із інтермітуючим АР порівняно з коморбідністю БА із персистуючим АР становили: ВР – 8,2 (95% ДІ: 7,0–9,6), СШ – 19,4 (95% ДІ: 5,7–65,5).

Подібна тенденція визначалася і за ПЛБ. Так, ВР виразної лабільної реакції бронхів (ПЛБ>30%) за показниками середньої об'ємної швидкості видиху (FEF25–75%) у пацієнтів I групи порівняно з дітьми II групи зростав



у 1,9 разу (95% ДІ: 1,0–3,8) при СШ – 3,6 (95% ДІ: 1,8–7,8), а на рівні дрібних бронхів: ВР дорівнював 12,8 (95% ДІ: 6,4–18,8) при СШ – 25,8 (95% ДІ: 4,7–50,8).

Отже, проведене дослідження показало, що пацієнти клінічних груп спостереження відрізнялися за тяжкістю клінічних симптомів БА та АР. Зокрема, у пацієнтів II групи визначався тяжчий і/або гірше контрольований перебіг БА, який коморбідно поєднувався з персистуючим АР. У пацієнтів I клінічної групи вірогідно частіше визначався легкий та середньотяжкий перебіг астми з меншим ризиком втрати контролю над симптомами захворювання. Водночас за результатами спірографічного обстеження встановлено, що на тлі БА інтермітуючий перебіг АР асоціюється зі зниженням ОФВ<sub>1</sub><80% у більшості пацієнтів, вищими показниками ризику виразної дилатаційної реакції дихальних шляхів у відповідь на інгаляцію β<sub>2</sub>-адреноміметика короткої дії та лабільності бронхів як на рівні бронхів дрібного калібру і за показниками середньої об'ємної швидкості видиху.

## Висновки

На тлі персистуючого перебігу АР у пацієнтів вірогідно частіше реєстрували тяжкий і/або неконтрольований коморбідний перебіг БА з відповідними показниками ризику цієї події: ВР – 3,0 (95% ДІ: 1,4–6,5) при СШ – 12,3 (95% ДІ: 6,0–24,8), а показники ризику тяжких загострень, які потребували госпіталізації, сягали: ВР – 3,3 (95% ДІ: 2,4–4,6) при СШ – 9,2 (95% ДІ: 4,8–17,5).

У хворих із коморбідним перебігом БА та інтермітуючим АР вірогідно частіше відмічали зниження показників ОФВ<sub>1</sub><80% із відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику. Шанси виразної лабільної реакції бронхів (за інтегральним ПЛБ>30%) за маркерами середньої об'ємної швидкості видиху в пацієнтів з інтермітуючим АР порівняно з дітьми, хворими на персистуючий АР, були вищими у 3,6 разу, а на рівні дрібних бронхів – у 25,8 разу.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Blondal V, Sundbom F, Borres MP, Hogman M, Alving K, Malinovschi A, Janson C. (2020). Study of atopic multimorbidity in subjects with rhinitis using multiplex allergen component analysis. *Clin Transl Allergy*. 10: 6–11.
- Buslau A, Voss S, Herrmann E, Schubert R, Zielen S, Schulze J. (2014). Can we predict allergen-induced asthma in patients with allergic rhinitis? *Clin Exp Allergy*. 44: 1494–1502.
- Ciprandi G, Tosca VA, Signori A, Cirillo I. (2018). Bronchial hyperreactivity in patients with allergic rhinitis: Forced expiratory flow between 25 and 75% of vital capacity might be a predictive factor. *Allergy and Asthma Proceedings*. 32 (2): 4–8.
- Global Initiative for Asthma. (2019). *Pocket Guide for Asthma Management and Prevention*: 36.
- Hovland V, Riiser A, Mowinkel P, Carlsen KH, Lodrup KC. (2014). Asthma with allergic comorbidities in adolescence is associated with bronchial responsiveness and airways inflammation. *Pediatr Allergy Immunol*. 25: 351–359.
- Jean Bousquet, Holger J Schunemann, Akdis Togias, Claus Bachert, Martina Erhola, Peter W Hellings, Ludger Klimek, Oliver Pfaar, Dana Wallace, Ignacio Ansotegui, Ioana Agache, Anna Bedbrook, Karl-Christian Bergmann, Mike Bewick, Philippe Bonniaud, Sinthia Bosnic-Anticevich, Isabelle Bosse, Jacques Bouchard, Louis-Philippe Boulet et al. (2020, Jan). Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence (updated 2020). *J Allergy Clin Immunol*. 145 (1): 70–80.
- Koinis-Mitchell D, Esteban C, Kopel SJ, Jandasek B, Dansereau K, Fritz GK, Klein RB. (2013). Perceptual accuracy of upper airway compromise in children: Clinical relevance and future directions for research. *Allergy Rhinol (Providence)*. 4 (2): 54–62.
- Luthra M, Bist SS, Mishra S, Bharti B, Aggarwal V, Monga U. (2019). Evaluation of Association of Allergic Rhinitis with Bronchial Asthma. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 71 (3): 1687–1691.
- Novyk HA, Borychev AV. (2007). Спирометрия у pykfloumetрия pry bronkhialnoi astme u detei (praktyka otsenky u monitorynha). SPb: HPMA: 68. [Новик ГА, Боричев АВ. (2007). Спирометрия и пикфлоуметрия при бронхиальной астме у детей (практика оценки и мониторинга). СПб: ГПМА: 68].
- Saranz RJ, Lozano A, Lozano NA, Ponzio MF, Cruz AA. (2017). Subclinical lower airways correlates of chronic allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 47: 988–997.
- Schramm D, Reuter M, Grabenhenrich LB. (2018). What does lung function tell us about respiratory multimorbidity in childhood and early adulthood? Results from the MAS birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 29: 481–489.
- Yan Z, Liu L, Jiao L, Wen X, Liu J, Wang N. (2020). Bioinformatics Analysis and Identification of Underlying Biomarkers Potentially Linking Allergic Rhinitis and Asthma. *Med Sci Monit*. 26: 924–934.

## Відомості про авторів:

**Колоскова Олена Костянтинівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м.Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0002-4402-8756>.

**Тарнавська Світлана Іванівна** — к.мед.н., доц. кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372)575-660. <https://orcid.org/0000-0003-1046-8996>.

**Ортеменка Євгенія Павлівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660, <https://orcid.org/0000-0003-1794-3921>.

**Хільчевська Вікторія Станіславівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372)575-660. <https://orcid.org/0000-0003-1156-5026>.

**Шахова Ольга Олександрівна** — к.мед.н., асистент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А.; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0002-8201-6473>.

Стаття надійшла до редакції 12.02.2021 р., прийнята до друку 18.05.2021 р.

УДК 616.33+616.342]002.207053.2:616.993

*Т.В. Сорокман, Л.Ю. Хлуновська, І.Я. Лозюк*

## Частота залучення в патологічний процес різних відділів шлунково-кишкового тракту в дітей із біліарною дисфункцією

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.4(116): 24-28. doi 10.15574/SP.2021.116.24

**For citation:** Sorokman TV, Khlunovska LYu, Lozyuk IYa. (2021). Frequency of involvement different parts of the gastrointestinal tract in the pathological process in children with biliary dysfunction. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(116): 24-28. doi 10.15574/SP.2021.116.24

Тісний анатомо-фізіологічний зв'язок органів травлення зумовлює значне поширення функціональних порушень при різних захворюваннях.

**Мета** — дослідити частоту й особливості клінічного перебігу біліарної дисфункції (БД) у дітей.

**Матеріали та методи.** Обстежено 66 дітей віком 10–18 років із БД. Дослідження передбачало повне клінічне обстеження дітей за допомогою лабораторних та інструментальних методів. Для оцінки вираженості клінічної симптоматики в обстежених хворих застосовано традиційну бальну шкалу оцінки симптомів (0–3 бали) та індекс частотності (ІЧ).

**Результати.** У більшості дітей БД поєднувалася з іншими функціональними та органічними ураженнями дигестивного тракту ( $n=56$ , 84,8%). Найчастіше БД поєднувалася з хронічним гастритом та дуоденітом, а також із функціональними моторними розладами. ІЧ у дітей із БД із залученням у патологічний процес шлунка та дванадцятипалої кишки був найвищим (0,59), а ІЧ в дітей із БД та залученням кишечника — найнижчим (0,23). Спостерігався зв'язок між частотою поєднаної патології та частотою випадків збільшення розмірів жовчного міхура ( $\chi^2=22,87$  при критичному значенні  $\chi^2=9,33$  для рівня значущості  $p<0,01$ ). З однаковою частотою траплялися гіпер- або гіпофункції біліарного тракту.

**Висновки.** Біліарна дисфункція в дітей достовірно частіше поєднується з хронічним гастритом і дуоденітом, а також з іншими функціональними розладами шлунково-кишкового тракту (дуоденогастральний рефлюкс). У дітей із біліарною дисфункцією й залученням у патологічний процес інших відділів шлунково-кишкового тракту підвищується частота загострень, більш виражені ознаки диспепсичного синдрому на тлі больового синдрому з однаковою інтенсивністю та частіше під час ультразвукового дослідження виявляються ознаки дисформії жовчного міхура.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, біліарна дисфункція.

### Frequency of involvement different parts of the gastrointestinal tract in the pathological process in children with biliary dysfunction

*T.V. Sorokman, L.Yu. Khlunovska, I.Ya. Lozyuk*

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The close anatomical and physiological connection of the digestive organs leads to a significant spread of functional disorders in various diseases.

**Purpose** — to investigate the frequency and features of the clinical course of biliary dysfunction (BD) in children.

**Materials and methods.** 66 children aged 10–18 years with BD were examined. The study included a complete clinical examination of children, laboratory and instrumental methods. To assess the severity of clinical symptoms in the examined patients was used traditional score scale of symptoms (0–3 points) and the frequency index (FI).

**Results.** In most children, the database was combined with other functional and organic lesions of the digestive tract ( $n=56$ , 84.8%). The database was most often combined with chronic gastritis and duodenitis, as well as with functional motor disorders. FI in children with BD involved in the pathological process of the stomach and duodenum was the highest (0.59), and IR in children with BD and intestinal involvement was the lowest (0.23). The relationship between the frequency of combined pathology and the frequency of cases of increase in the size of the gallbladder ( $\chi^2=22.87$  at a critical value of  $\chi^2=9.33$  for the significance level  $p<0.01$ ). Hyper- or hypofunctions of the biliary tract occurred with the same frequency.

**Conclusions.** Biliary dysfunction in children is significantly more often combined with chronic gastritis and duodenitis, as well as with other functional disorders of the gastrointestinal tract (duodenogastric reflux). In children with biliary dysfunction and involvement in the pathological process of other parts of the gastrointestinal tract there is an increase in the frequency of exacerbations, more pronounced signs of dyspeptic syndrome on the background of pain with the same intensity and more often ultrasound reveals signs of gallbladder dysformation.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** children, biliary dysfunction.

### Частота вовлечения в патологический процесс различных отделов желудочно-кишечного тракта у детей с билиарной дисфункцией

*Т.В. Сорокман, Л.Ю. Хлуновская, И.Я. Лозюк*

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Тесная анатомо-физиологическая связь органов пищеварения приводит к значительному распространению функциональных нарушений при различных заболеваниях.

**Цель** — исследовать частоту и особенности клинического течения билиарной дисфункции (БД) у детей.

**Материалы и методы.** Обследовано 66 детей 10–18 лет с БД. Проведено полное клиническое обследование детей с помощью лабораторных и инструментальных методов. Для оценки выраженности клинической симптоматики у обследованных больных использованы бальная шкала оценки симптомов (0–3 балла) и индекс частотности (ИЧ).

**Результати.** У більшості дітей БД сочеталась з другими функціональними і органічними поразками дигестивного тракту ( $n=56, 84,8\%$ ). Частіше БД сочеталась з хронічним гастритом і дуоденитом, а також з функціональними моторними розладами. ІЧ у дітей з БД з вовлеченням в патологічний процес шлунка і дванадцятипалої кишки був високим (0,59), а ІЧ у дітей з БД з вовлеченням кишечника — найнижчим (0,23). Наблюдалась зв'язь між частотою сочетаної патології і частотою випадків збільшення розмірів жовчного пузьра ( $\chi^2=22,87$  при критичному значенні  $\chi^2=9,33$  для рівня значимості  $p<0,01$ ). С однакою частотою зустрічались гіпер- або гіпофункції бiliarного тракту.

**Висновки.** Бiliarна дисфункція у дітей достовірно частіше поєднується з хронічним гастритом і дуоденитом, а також з другими функціональними розладами шлунково-кишкового тракту (дуоденогастральний рефлюкс). У дітей з бiliarною дисфункцією і вовлеченням в патологічний процес других відділів шлунково-кишкового тракту має місце підвищення частоти обострень, більш виражені ознаки диспепсического синдрому на фоні болювого синдрому з однакою інтенсивністю, а також частіше при ультразвуковому дослідженні виявляються ознаки дисформії жовчного пузьра.

Дослідження виконано в відповідності з принципами Хельсінської декларації. Протокол дослідження одобрено Локальним етическим комітетом закладу. На проведення досліджень отримано інформоване згоду учасників.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключеві слова:** діти, бiliarна дисфункція.

## Вступ

У структурі патології травної системи функціональні захворювання бiliarного тракту дітей становлять 65–70% [6]. У зв'язку зі значними морфологічними та фізіологічними змінами окремих органів і систем у період інтенсивного розвитку дитини, формування гастроентерологічної патології в дітей найчастіше відбувається саме у віковому діапазоні 5–6 та 9–12 років [14]. Дезінтеграція росту в цьому віковому періоді спричиняє виникнення різних функціональних порушень із боку шлунково-кишкового тракту дітей [4,5]. Під бiliarною дисфункцією (БД) розуміють порушення регуляції секреції жовчі, моторно-евакуаторної функції жовчного міхура, жовчних протоків і порушення тону сфінктера Одді. Починаючись нерідко з порушення пасажу жовчі, БД може призводити до формування органічної патології жовчовивідної системи, печінки, підшлункової залози і кишечника [13]. Суттєвою особливістю є поєднаний характер ураження системи травлення, частка якого становить 60–70% випадків [11]. Тісний анатомо-фізіологічний зв'язок органів травлення зумовлює значне поширення функціональних порушень при різних захворюваннях. Слід зазначити, що в разі підозри на БД необхідно виключити за допомогою різних діагностичних процедур наявність виразки дванадцятипалої кишки, хронічного панкреатиту, конкрементів жовчного міхура тощо, отже, БД є діагнозом виключення [12].

**Мета** дослідження — проаналізувати частоту та особливості клінічного перебігу БД у дітей.

## Матеріали та методи дослідження

Обстежено 66 дітей із БД, які перебували на стаціонарному лікуванні у КНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». Досліджен-

ня виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначеної в роботі установ. Усіх пацієнтів та їхніх батьків повністю ознайомлено з методикою запланованого дослідження, а також отримано від них інформовану згоду на обстеження дітей. Вік дітей, які увійшли в досліджувану групу, становив 10–17 років. Дослідження включало повне клінічне обстеження дітей за допомогою лабораторних та інструментальних методів.

З метою верифікації діагнозу «Функціональний бiliarний розлад жовчного міхура» (Е1), «Функціональний бiliarний розлад сфінктера Одді» (Е2), «Функціональний панкреатичний розлад сфінктера Одді» (Е3) усім дітям проведено загальноклінічні дослідження, ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини на апараті «Система ультразвукової діагностики SSA-550А» фірми «TOSHIBA» (оцінено розміри, стан паренхіми, ехогенність, наявність гранульом, кальцинатів, кіст). Оцінку моторної функції жовчного міхура та тону сфінктерів бiliarного тракту проведено за допомогою динамічної ультразвукової холецистографії з використанням холекінетичного сніданку (сорбіт). З метою виключення органічної патології шлунково-кишкового тракту виконано ендоскопічне дослідження за допомогою фіброгастродуоденоскопа «Pentax FG — 24P» відповідно до «Сіднейської системи» (1990) з урахуванням особливостей проведення цього дослідження в дітей (С.Я. Долецький, 1984). Запальнодистрофічні зміни в слизовій оболонці шлунка та ДПК оцінено за допомогою критеріїв П.Я. Григор'єва та співавт. (1985). Визначення *Helicobacter pylori* проведено в біоптатах, які бралися безпосередньо під час ендоскопічного дослідження з тіла, антрального відділу шлунка та цибулини дванадцятипалої кишки (Сіднейсько-

Таблиця 1

Розподіл дітей за віком і статтю

Вік, роки	Хлопчики		Дівчатка		Усього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
10–13	18	27,3	21	31,8	39	59,1
14–17	10	15,2	17	25,7	27	40,9
Усього	28	42,4	38	57,6	66	100

Таблиця 2

Загальна характеристика больового синдрому в дітей із біліарною дисфункцією

Больовий синдром	Діти з БД			
	з позитивним генеалогічним анамнезом (n=24)		з негативним генеалогічним анамнезом (n=42)	
	абс.	P±m, %	абс.	P±m, %
1. Локалізація				
Епігастрій	2	8,3±2,1	4	9,5±1,2
Праве підребер'я	3	12,5±1,2	5	11,9±1,1
Навколупупкова ділянка	16	66,7±3,3	31	73,8±4,2
Ліве підребер'я	1	4,2±1,8	1	2,3±1,0
Не могли локалізувати біль	2	8,3±1,1	1	2,3±1,0
2. Характер				
Ниючий біль	3	13,6±1,9	15	35,7±4,5*
Нападоподібний біль	18	81,8±5,2*	20	47,6±5,2
Не могли охарактеризувати біль	3	12,5±1,8	7	16,7±2,4
3. Час появи болю				
Натще	8	33,3±4,1	11	28,8±5,8
«Голодний» і нічний біль	2	8,3±1,2	2	4,8±1,2
За 1–1,5 год після їди	2	8,3±1,2	4	9,5±3,1
Натще і за 1–1,5 год після їди	9	40,9±4,3*	10	23,8±2,5
Не пов'язаний із вживанням їжі	3	12,5±1,6	15	35,7±3,9*

Примітка. \* p<0,05.

Хьюстонська система, 1996). З цією ж метою застосовано метод імуноферментного аналізу, який проведено за загальноприйнятною методикою з використанням стандартного набору реактивів.

Діагноз встановлено згідно з клінічною класифікацією захворювань органів травлення відповідно до МКХ-10 (клас «Хвороби органів травлення») і наказу МОЗ України від 29.01.2013 № 59 «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення» [7].

Для оцінки вираженості клінічної симптоматики в обстежених хворих застосовано традиційну бальну шкалу оцінки симптомів (0–3 бали). Больовий індекс включав оцінку за бальною шкалою показників інтенсивності, характеру, частоти, зв'язку з їжею і тривалості

болю, диспепсичний — бальну оцінку виразності нудоти, блювання, відрижки, метеоризму, діареї. Для верифікації частоти загострень протягом останнього року використано індекс частотності (ІЧ) [10] — відношення кількості загострень до числа місяців спостереження (<0,25 — загострення рідкісні; 0,25–0,5 — загострення часті; ІЧ>0,5 — загострення дуже часті).

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою програм «Статистика 6.0». Якісні показники наведено у вигляді абсолютних значень та частки (у відсотках) від загальної кількості. Порівняння двох незалежних вибірок здійснено за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних величин при правильному їх розподілі. Відмінності між величинами прийнято достовірними за коефіцієнта достовірності p<0,05.

### Результати дослідження та їх обговорення

З анамнезу захворювання встановлено, що розвитку клінічної картини передували: грубі порушення дієти — у 21 (31,8%) дитини, кишкові інфекції різної етіології — у 14 (21,2%) дітей, травма живота — у 2 (3%) дітей, загострення atopічного дерматиту — у 2 (3%) дітей, загострення хронічного гастриту і дуоденіту, асоційованих із *Helicobacter pylori*, — у 2 (3%) дітей, надмірні фізичні навантаження — у 4 (6,1%) дітей. У 9 (13,6%) дітей не вдалося виявити будь-яких несприятливих факторів, що спричинили розвиток захворювання. Розподіл дітей за віком і статтю наведено в таблиці 1.

Під час фізикального обстеження відмічалися семіотичні ознаки з боку шлунково-кишкового тракту: нашарування язика (100,0%), пальпаторна болючість живота (100,0%), пальпаторне збільшення печінки (30,3%). Болючість при пальпації живота спостерігалася переважно в навколо пупкової ділянці (74,2%). У дітей із позитивним генеалогічним анамнезом щодо захворювань шлунково-кишкового тракту біль частіше був нападоподібний, натще і за 1–1,5 год після їди та локалізувався в навколупупкової ділянці, тоді як у дітей з негативним генеалогічним анамнезом біль носив ниючий характер та не був пов'язаний із вживанням їжі. Повну характеристику больового синдрому наведено в таблиці 2.

У більшості дітей БД поєднувалася з іншими функціональними та органічними ураженнями дигестивного тракту (n=56, 84,8%), найчастіше з хронічним гастритом і дуоденітом, а також із функціональними моторними розладами (рис. 2).

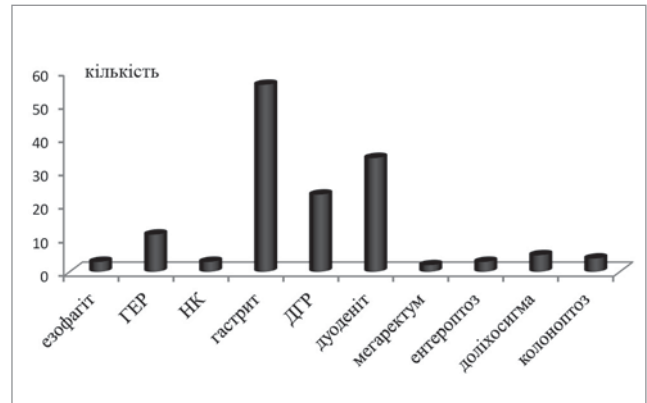
У загальній групі дітей переважали хворі з тривалістю БД 2–3 роки (рис. 2).

Слід зазначити, що тривалість БД у дітей із залученням у патологічний процес інших відділів шлунково-кишкового тракту була вищою порівняно з дітьми тільки з БД:  $2,9 \pm 0,1$  року та  $1,7 \pm 0,3$  року відповідно ( $p < 0,01$ ).

Нами встановлено різницю в частоті загострень БД у дітей залежно від наявності поєднаної патології. Так, ІЧ у дітей із БД із залученням у патологічний процес шлунка та дванадцятипалої кишки був найвищим (0,59), а ІЧ у дітей із БД і залученням кишечника — найнижчим (0,23). Варто вказати на особливості вираженості основних клінічних симптомів у дітей із БД. Узагальнені показники наведено в таблиці 3, які вказують на більш виражені клінічні ознаки диспепсичного синдрому в дітей із БД та залученням у патологічний процес інших відділів шлунково-кишкового тракту, тоді як больовий синдром не відрізнявся за інтенсивністю.

Під час УЗД жовчний міхур у дітей із БД у 16 (24,2%) випадках був збільшений у розмірах, у 18 (27,2%) випадках спостерігалися дисформії (деформація, перегин, загин, перетяжка) жовчного міхура. У дітей із БД без залучення інших відділів шлунково-кишкового тракту жовчний міхур мав нормальні форму та розмір, що статистично достовірно ( $p < 0,01$ ). Відмічався зв'язок між частотою поєднаної патології та частотою випадків збільшення розмірів жовчного міхура ( $\chi^2 = 22,87$  за критичного значення  $\chi^2 = 9,33$  для рівня значущості  $p < 0,01$ ). З однаковою частотою траплялися гіпер- або гіпофункції біліарного тракту.

Функціональні захворювання жовчовивідних шляхів — це комплекс клінічних симптомів, які є наслідком моторно-тонічної дисфункції жовчного міхура, жовчних протоків і сфінктерів [1]. Проблеми, пов'язані з діагностикою та лікуванням функціональних біліарних розладів, носять міждисциплінарний характер і обговорюються на численних національних і міжнародних форумах [9]. Ситуація, що склалася, викликає велику тривогу, оскільки ці функціональні розлади вважаються динамічним процесом, який, зазнаючи певної еволюції, незмінно призводить до трансформації дисфункцій у клінічну стадію мультифакторіальних захворювань жовчного міхура, підшлункової залози або дванадцятипалої кишки. Значною мірою це зумовлено участю великого числа факторів у формуванні моторно-тоніч-



Примітки: ГЕР — гастроєзофагеальний рефлюкс; ДГР — дуоденогастральний рефлюкс; НК — недостатність кардії.

Рис. 1. Частота залучення в патологічний процес інших відділів шлунково-кишкового тракту в дітей із біліарною дисфункцією

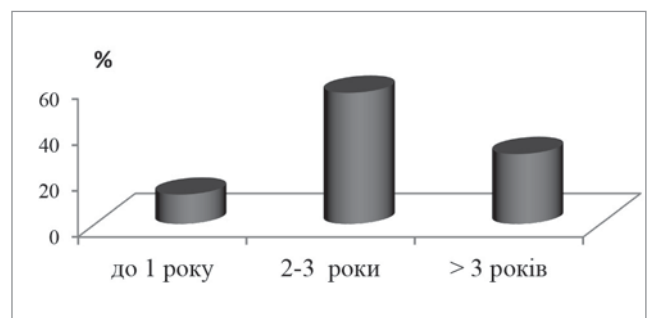


Рис. 2. Розподіл обстежених дітей за тривалістю перебігу біліарної дисфункції

Таблиця 3

Частота загострень і вираженість клінічних симптомів у дітей (M±m)

Група дітей	Вираженість больового синдрому (бали)	Вираженість диспепсичного синдрому (бали)	ІЧ
Група 1	2,9±0,6	2,7±0,4	0,55±0,1
Група 2	2,1±0,3	1,4±0,2	0,31±0,1

Примітки: група 1 — діти з БД із залученням у процес інших відділів шлунково-кишкового тракту; група 2 — діти з БД; ІЧ — індекс частотності.

них порушень жовчного міхура і сфінктерного апарату жовчних шляхів.

Дисфункціональні розлади часто поєднуються як зі структурними змінами, такими як стенози протоків і сфінктерів, як із хронічними запальними процесами різних відділів біліарної системи, так і інших відділів шлунковокишкового тракту [2]. Також часто трапляються в разі гормональних розладів, лікування соматостатином, передменструального синдрому, системних захворювань, цукрового діабету, гепатиту й цирозу печінки, єюнотомії, а також за наявності запалення і каменів у жовчному міхурі [3,8].

Отже, перебіг БД у дітей із залученням у патологічний процес інших відділів шлунково-

кишкового тракту має певні особливості, які є клінічно несприятливими з огляду на можливість зміни літогенних властивостей жовчі та потребують індивідуального підходу в призначенні дієтичних і медикаментозних рекомендацій.

### Висновки

Біліарна дисфункція в дітей достовірно частіше поєднується з хронічним гастритом і дуоденітом, а також з іншими функціональни-

ми розладами шлунково-кишкового тракту (дуоденогастральний рефлюкс).

У дітей з біліарною дисфункцією й залученням у патологічний процес інших відділів шлунково-кишкового тракту спостерігається більша частота загострень, виразніші ознаки диспепсичного синдрому на тлі больового синдрому з однаковою інтенсивністю та частіше під час УЗД виявляються ознаки дисформії жовчного міхура.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Bates JA, Dinnan K, Sharp V. (2019). Biliary hyperkinesia, a new diagnosis or misunderstood pathophysiology of dyskinesia: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 55: 80–83. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.01.0.
- Chen CH, Lin CL, Hsu CY, Kao CH. (2018). Association Between Type I and II Diabetes With Gallbladder Stone Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 9: 720. doi: 10.3389/fendo.2018.00720.
- Cullen JM, Stalker MJ. (2016). Liver and Biliary System. *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals.* 2: 258–352. e1. doi: 10.1016/B978-0-7020-5318-4.00008-5.
- Di Serafino M, Gioioso M, Severino R et al. (2020). Ultrasound findings in paediatric cholestasis: how to image the patient and what to look for. *J Ultrasound.* 23 (1): 1–12. doi: 10.1007/s40477-019-00362-9.
- Lin TK, Fishman DS, Giefer MJ et al. (2019). Functional Pancreatic Sphincter Dysfunction in Children: Recommendations for Diagnosis and Management. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 69 (6): 704–709. doi: 10.1097/MPG.0000000000002515.
- Loranskaya ID. (2013). Functional disorders of the biliary tract. *M: Forte print:* 92. [Лоранская ИД. (2013). Функциональные расстройства билиарного тракта. М: Форте принт: 92].
- Ministry of Health of Ukraine. (2013). Order of the Ministry of Health of Ukraine № 59 of January 29. Unified clinical protocols of medical care for children with diseases of the digestive system. *Sovremennaya pedyatryya.* 4: 20–31. [МОЗ України. (2013). Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення. Наказ МОЗ України № 59 від 29.01.2013 р. Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення. Современная педиатрия. 4: 20–31].
- Norsa L, Nicastro E, Di Giorgio A, Laccaille F, D'Antiga L. (2018). Prevention and Treatment of Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Children. *Nutrients.* 10 (6): 664. doi: 10.3390/nu10060664.
- Sasahira N, Hamada T, Togawa O et al. (2016). Multicenter study of endoscopic preoperative biliary drainage for malignant distal biliary obstruction. *World J Gastroenterol.* 22 (14): 3793–3802. doi: 10.3748/wjg.v22.i14.3793.
- Sebekina OV. (2011). Features of the course of urticaria in patients with Helicobacter-associated diseases of the upper digestive tract: Abstract dis. for scientific research. degree of Cand. honey. Sciences: spec. 01.14.04 «Internal Diseases». Moscow: 24. [Себекина ОВ. (2011). Особенности течения крапивницы у больных с хеликобактерассоциированными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта: Автореферат дис. на соискание науч. степени канд мед наук: спец. 14.01.04 «Внутренние болезни». Москва: 24].
- Shanmugam H, Molina Molina E, Di Palo DM et al. (2020). Physical Activity Modulating Lipid Metabolism in Gallbladder Diseases. *J Gastrointest Liver Dis.* 29 (1): 99–110. doi: 10.15403/jgld-544.
- Simon DA, Friesen CA, Schurman JV, Colombo JM. (2020). Biliary Dyskinesia in Children and Adolescents: A Mini Review. *FrontPediatr.* 8: 122. Published 2020 Mar 24. doi: 10.3389/fped.2020.00122.
- Wilkins T, Agabin E, Varghese J, Talukder A. (2017). Gallbladder Dysfunction: Cholecystitis, Choledocholithiasis, Cholangitis, and Biliary Dyskinesia. *Prim Care.* 44 (4): 575–597. doi: 10.1016/j.pop.2017.07.002.
- YDY, Chang E J, Kim JY, Lee EH, Yang HR. (2016). Age, Predisposing Diseases, and Ultrasonographic Findings in Determining Clinical Outcome of Acute Acalculous Inflammatory Gallbladder Diseases in Children. *J Korean Med Sci.* 31 (10): 1617–1623. doi: 10.3346/jkms.2016.31.10.1617.

### Відомості про авторів:

**Сорокман Таміла Василівна** — д.мед.н., проф. каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.

**Хлуновська Л.Ю.** — к.мед.н., асистент каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2.

**Лозюк І.Я.** — к.мед.н., асистент каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2.

Стаття надійшла до редакції 07.02.2021 р., прийнята до друку 18.05.2021 р.

УДК 616.321-002-07/-07-053.2

О.Р. Боярчук, О.М. Мочульська

## Аналіз обізнаності лікарів практичної медицини щодо діагностики та лікування фарингіту в дітей

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.4(116): 29-35. doi 10.15574/SP.2021.116.29

**For citation:** Boyarchuk OR, Mochulska OM. (2021). Analysis of awareness of practical medicinal doctors on diagnosis and treatment of pharyngitis in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(116): 29-35. doi 10.15574/SP.2021.116.29

Біль у горлі є основним симптомом фарингіту та однією з найпоширеніших причин звернення пацієнтів до лікаря первинної ланки. У 60,0–70,0% випадків гострий фарингіт викликають віруси, у тому числі риновіруси, аденовіруси, ентеровіруси, коронавіруси та інші. Однак близько 5,0–15,0% випадків фарингіту в дорослих та близько 20,0–30,0% у дітей спричинені бактеріальними інфекціями, серед яких групи А β-гемолітичний стрептокок — group A β-hemolytic *Streptococcus*. Серед інших збудників бактеріального фарингіту також повідомляється про групи С і групи G *Streptococcus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* і *Arcanobacterium haemolyticus*, хоча набагато рідше. Тяжкі захворювання, пов'язані з групи А β-гемолітичним стрептококом, такі як гостра ревматична лихоманка, ревматична хвороба серця, постстрептококовий гломерулонефрит та інвазивні інфекції, щороку спричиняють понад 517 тис. смертей. Тому питання своєчасної діагностики та належного лікування стрептококової етіології фарингіту є дуже важливими.

**Мета** — вивчити, оцінити та проаналізувати знання педіатрів щодо діагностики й лікування фарингіту в дітей; визначити подальші шляхи підвищення обізнаності педіатрів у цьому питанні.

**Матеріали та методи.** Проведено опитування педіатрів щодо обізнаності в діагностиці й ліванні фарингіту в дітей. У дослідженні взяли участь педіатри Тернопільської області України. Загалом проанкетовано 112 педіатрів. Серед учасників було 79 (70,5%) лікарів первинної ланки, 33 (29,5%) лікарі вторинної та третинної ланок. Застосовано анкетування та статистичний метод дослідження.

**Результати.** У загальному, 70,5% педіатрів в окремих випадках призначали бактеріологічний посів із ротоглотки пацієнтам із гострим фарингітом. Однак рідко (20,0%) застосовували критерії Центора або Мак-Айзека для вибору стратегії лікування гострого фарингіту. Амоксицилін як антибіотик першої лінії при стрептококовому фарингіті обрали 66,1% респондентів, і педіатри первинної ланки призначали його частіше за педіатрів вторинної та третинної ланок ( $p=0,0006$ ), але антибіотикотерапію призначали на 10 днів лише 52,7% респондентів. Меншість правильних відповідей стосувалися питань, пов'язаних із призначенням антибактеріальної терапії здоровим дітям, у яких групи А β-гемолітичний стрептокок виявлявся при бактеріологічному посіві з ротоглотки (39,3 %) та в разі позитивного рівня антистрептолізину-О (25,9%).

**Висновки.** Дослідження показало широкий спектр знань педіатрів про діагностику та лікування групи А β-гемолітичного стрептококового фарингіту — від задовільних відповідей стосовно призначення антибіотикотерапії до низького рівня знань про діагностику та визначення стратегій у здорових носіїв. Наведені дані наголошують на необхідності вдосконалення обізнаності лікарів про стратегії контролю групи А β-гемолітичного стрептококового фарингіту. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної у роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду учасників.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** групи А β-гемолітичний стрептокок, фарингіт, діагностика, лікування.

### Analysis of awareness of practical medicinal doctors on diagnosis and treatment of pharyngitis in children

O.R. Boyarchuk, O.M. Mochulska

Ternopil National Medical University named after I.Ya. Horbachevsky, Ukraine

Painful throat is the main symptom of pharyngitis and one of the most common reasons to refer to a primary care physician. In 60.0–70.0% of cases acute pharyngitis is caused by viruses, including rhinoviruses, adenoviruses, enteroviruses, coronaviruses and others. More than about 5.0–15.0% of pharyngitis cases in adults and around 20.0–30.0% of cases in children are caused by bacterial infections, among which group A β hemolytic *Streptococcus*. Among other causative agents of bacterial pharyngitis, group C and group G *Streptococcus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* and *Arcanobacterium haemolyticus* are also reported, although much less frequently. Severe group A β-hemolytic *Streptococcus*-related diseases, such as acute rheumatic fever, rheumatic heart disease, post-streptococcal glomerulonephritis, and invasive infections are accountable for more than 517 000 deaths each year. Therefore, the issue of timely diagnosis and proper management of streptococcal pharyngitis is very important.

**Purpose** — to study, evaluate and analyze the knowledge of pediatricians in diagnosis and management of sore throat in children and to identify further ways to raise their awareness.

**Materials and methods.** The poll among pediatricians on evaluation of diagnosis and management of pharyngitis in children were conducted. The study involved pediatricians of Ternopil region, Ukraine. In general 112 pediatricians were questioned. Among the participants 79 (70.5%) were the primary care pediatricians and 33 (29.5%) worked as the secondary and tertiary care pediatricians. Questionnaire and statistical research methods were used.

**Results.** Overall, 70.5% of pediatricians prescribed a throat swab for patients with pharyngitis in selected cases. However, they rarely (20.0%) used Centor or McIsaac criteria to choose management strategy of sore throat. Amoxicillin as a first-line antibiotic for streptococcal pharyngitis was chosen by 66.1% of respondents and primary care pediatricians prescribed it more often than the secondary and tertiary care pediatricians ( $p=0.0006$ ), but antibiotic therapy was prescribed for 10 days only by 52.7% of respondents. Less than half of the correct answers were to questions related to the prescribing of antibacterial therapy in healthy children, in which group A β-hemolytic *Streptococcus* is detected in throat swab (39.3%) and in cases of positive antistreptolysin-O (25.9%)

**Conclusions.** The research showed a wide range of knowledge of pediatricians about the diagnosis and management of group A β-hemolytic *Streptococcus* pharyngitis — from satisfactory responses to the prescription of antibiotic therapy to low knowledge about the diagnosis and determination of strategies in healthy carriers. These data emphasize the need to improve knowledge about the strategies of group group A β-hemolytic *Streptococcus* pharyngitis control.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** group A β-hemolytic *Streptococcus*, pharyngitis, diagnosis, treatment.

**Анализ осведомленности врачей практической медицины по диагностике и лечению фарингита у детей**

О.Р. Боярчук, О.Н. Мочульская

Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, Украина

Боль в горле является основным симптомом фарингита и одной из самых распространенных причин обращения пациентов к врачу первичного звена. В 60,0–70,0% случаев острый фарингит вызывают вирусы, включая риновирусы, аденовирусы, энтеровирусы, коронавирусы и другие. Однако около 5,0–15,0% случаев фарингита у взрослых и около 20,0–30,0% у детей вызваны бактериальными инфекциями, среди которых группы А β-гемолитический стрептококк — *group A β-hemolytic Streptococcus*. Среди других возбудителей бактериального фарингита также сообщается о группах С и группы G *Streptococcus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Arcanobacterium haemolyticus*, хотя гораздо реже. Тяжелые заболевания, связанные с группы А β-гемолитическим стрептококком, такие как острая ревматическая лихорадка, ревматическая болезнь сердца, постстрептококковый гломерулонефрит и инвазивные инфекции, ежегодно влекут за собой более 517 000 смертей. Поэтому вопрос своевременной диагностики и надлежащего лечения стрептококковой этиологии фарингита очень важны.

**Цель** — изучить, оценить и проанализировать знания педиатров по диагностике и лечению фарингита у детей; определить дальнейшие пути повышения осведомленности педиатров в этом вопросе.

**Материалы и методы.** Проведен опрос педиатров по осведомленности относительно диагностики и лечения фарингита у детей. В исследовании приняли участие педиатры Тернопольской области Украины. В общем проанкетировано 112 педиатров. Среди участников были врачами первичного звена 79 (70,5%) лиц, вторичного и третичного звена — 33 (29,5%) врача. Использованы анкетирование и статистический метод исследования.

**Результаты.** В общем 70,5% педиатров в некоторых случаях назначали мазок из ротоглотки пациентам с острым фарингитом. Однако редко (20,0%) использовали критерии Центора или Мак-Айзека для выбора стратегии лечения острого фарингита. Амоксициллин в качестве антибиотика первой линии при стрептококковом фарингите выбрали 66,1% респондентов, и педиатры первичного звена назначали его чаще, чем педиатры вторичного и третичного звена ( $p=0,0006$ ), но антибиотикотерапию назначали на 10 дней только 52,7% респондентов. Меньше половины правильных ответов касались вопросов, связанных с назначением антибактериальной терапии здоровым детям, при которых группы А β-гемолитический стрептококк обнаружили при бактериологическом посеве из ротоглотки (39,3%) и в случаях положительного уровня антистрептолизина-О (25,9%).

**Выводы.** Исследование показало широкий спектр знаний педиатров о диагностике и лечении группы А β-гемолитического стрептококкового фарингита — от удовлетворительных ответов о назначении антибиотикотерапии к низким знаниям о диагностике и определении стратегий у здоровых носителей. Эти данные подчеркивают необходимость совершенствования осведомленности о стратегии контроля группы А β-гемолитического стрептококкового фарингита.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие участников.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** группы А β-гемолитический стрептококк, фарингит, диагностика, лечение.

## Вступ

Біль у горлі є основним симптомом фарингіту та однією з найпоширеніших причин звернення пацієнтів до лікаря первинної ланки (педіатра, лікаря загальної практики). У 60,0–70,0% випадків гострий фарингіт викликають віруси, у тому числі риновіруси, аденовіруси, ентеровіруси, коронавіруси та інші. Однак близько 5,0–15,0% випадків фарингіту в дорослих і близько 20,0–30,0% у дітей спричинені бактеріальними інфекціями, серед яких групи А β-гемолітичний стрептокок — *group A β-hemolytic Streptococcus* (GAS) посідає перше місце [5,17]. Деякі дослідження показали, що 37,0% випадків фарингіту в дітей викликані саме групи А β-гемолітичним стрептококом [19].

Серед інших збудників бактеріального фарингіту також повідомляється про групи С і групи G *Streptococcus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* та *Arcanobacterium haemolyticus*, хоча набагато рідше [12]. Групи А β-гемолітичний стрептокок зумовлює велику кількість захворювань, починаючи від легких носоглоткових інфекцій і закінчуючи аутоімунними розладами й тяжкими гнійними інфекціями [1,2,4,14,20]. Тяжкі захворювання, пов'язані з групи А β-гемолітичним стрептококом, такі як гостра ревматична лихоманка, ревма-

тична хвороба серця, постстрептококовий гломерулонефрит та інвазивні інфекції, щороку спричиняють понад 517 тис. смертей [4].

Гостра ревматична лихоманка все ще залишається серйозною проблемою в деяких країнах та поселеннях світу [3,21]. Саме тому питання своєчасної діагностики та належного лікування стрептококового фарингіту є дуже важливими [9]. Рациональна антибіотикотерапія є одним із ключових моментів первинної профілактики гострої ревматичної лихоманки: з одного боку, вона відіграє важливу роль у профілактиці захворювань, а з іншого боку, необґрунтоване вживання антибіотиків може бути пов'язане з небезпекою, а не з користю, особливо в країнах із низьким ризиком гострої ревматичної лихоманки [18]. Біль у горлі призводить до призначення антибіотиків у 72,0–90,0% випадків австралійськими лікарями первинної ланки, незважаючи на стрептокок, що спричиняє <30,0% випадків [22]. Стратегії первинної профілактики інфекцій, спричинених групи А β-гемолітичним стрептококом, залишаються важливим питанням охорони здоров'я [4].

**Мета** роботи — вивчити, оцінити та проаналізувати знання педіатрів щодо діагностики й лікування фарингіту в дітей; визначити подальші шляхи підвищення обізнаності педіатрів у цьому питанні.



## Матеріали та методи дослідження

Проведено опитування педіатрів для визначення їхньої обізнаності стосовно діагностики й лікування фарингіту в дітей у період з грудня 2020 року по лютий 2021 року. У дослідженні взяли участь педіатри Тернопільської області України. Загалом проанкетовано 112 педіатрів. Серед учасників було 79 (70,5%) лікарів первинної ланки, 33 (29,5%) лікарі вторинної та третинної ланок, переважно лікарі приймальних відділень та інфекційно-діагностичних.

Застосовано анкетування та статистичний метод дослідження. Опитування передбачало 18 запитань. Перші чотири запитання стосувалися загальних даних: вік учасника, стать, місце роботи і стаж роботи лікарем; інші питання — діагностики й лікування стрептококового фарингіту в дітей: 15 із них були запитаннями з множинним вибором, а 3 — запитаннями відкритого типу. Анкета базувалася на матеріалах, використаних італійськими дослідниками [7] та адаптованих до українських рекомендацій. Адаптація опитувальника була проведена педіатрами та дитячим кардіоревматологом.

Перед опитуванням отримано інформовану згоду учасників на добровільну участь у дослідженні та поінформовано їх про причини, за якими зібрана інформація та як вона буде використана, що їхні відповіді були анонімними та конфіденційними.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено локальним науково-етичним комітетом Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського для всіх учасників дослідження.

Статистичну обробку матеріалу та аналіз результатів здійснено за допомогою стандартних алгоритмів варіаційної статистики, для розрахунків використано комп'ютерну програму «Excel» (Microsoft Office, USA), «Statistica StatSoft 6.0» і онлайн-калькулятор «SISA» (Simple Interactive Statistical Analysis), розраховано t-критерій Стьюдента або критерій  $\chi^2$  (різниця вважалася вірогідною при  $p \leq 0,01$  або  $p < 0,05$ ). Розподіл змінних оцінено за допомогою тесту  $\chi^2$ . Статистичну значущість тестів встановлено на рівні  $p = 0,05$ .

## Результати дослідження та їх обговорення

Усі опитані педіатри були віком від 24 до 76 років (середній вік —  $45,7 \pm 12,3$  року). Більшість респондентів становили жінки —

104 (92,9%). Стаж роботи — від 1 до 46 років (середній стаж —  $20,5 \pm 12,3$  року). Перелік запитань і відповідей усіх респондентів наведено нижче (табл.).

Правильна відповідь на перше запитання — «Так, в окремих випадках», яку дали 70,5% усіх учасників. Вірно призначають бактеріологічний посів із ротоглотки при фарингіті більшість опитаних лікарів. Істотних відмінностей між відповідями педіатрів первинної, вторинної та третинної ланок не було (запитання 1).

Відповідаючи про відомі ознаки та критерії для призначення бактеріологічного посіву з ротоглотки більшість (58,2%) респондентів обох груп згадали лише один або два симптоми, які вони застосовують для призначення бактеріологічного посіву з ротоглотки. Також не було значної різниці між двома групами респондентів (запитання 2).

Загалом 85,7% респондентів вказали на регулярне визначення чутливості до антибіотиків завжди або в окремих випадках, в яких вони призначають бактеріологічний посів із ротоглотки. При цьому педіатри вторинної та третинної ланок призначають тест на чутливість до антибіотиків завжди ( $p = 0,007$ ), а педіатри первинної ланки — в окремих випадках ( $p = 0,0123$ ). Відповідно, лише 14,3% педіатрів дали правильну відповідь (запитання 3).

Більшість опитаних педіатрів знали інші методи діагностики стрептококового фарингіту (67,9%). Загалом 54,5% учасників відомий швидкий тест на стрептокок, який застосовують для діагностики стрептококового фарингіту (запитання 4, запитання 5), але лише 25,9% респондентів застосовують його в клінічній практиці в окремих випадках (запитання 6, запитання 7).

Антибіотикотерапію для лікування фарингіту в окремих випадках застосовують 87,5% респондентів, без істотної різниці між відповідями педіатрів первинної, вторинної та третинної ланок (запитання 8). Амоксицилін як антибіотик першого вибору обрали 66,1% респондентів, і педіатри первинної ланки призначають його частіше за педіатрів вторинної та третинної ланок ( $p = 0,0006$ ), тоді як антибіотик другої лінії (амоксицилін/клавуланат, азитроміцин, кларитроміцин) часто призначають лікарі вторинної та третинної ланок ( $p < 0,0001$ ). Терапію антибіотиками призначають на 10 днів лише 52,7% респондентів (запитання 9, запитання 10). Опитані рідко (20,0%) застосовують критерії Центора або Мак-Айзека для вибору страте-

Таблиця

Розподіл відповідей педіатрів за результатами анкетування

№ пор.	Запитання	Педіатри первинної ланки, n=79		Педіатри вторинної та третинної ланки, n=33		Усього, n=112	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1.	Якщо у вас на курації є дитина з фарингітом, чи призначаєте ви бактеріологічний посів із ротоглотки?						
	Так, завжди	7	8,9	5	15,2	12	10,7
	<b>Так, в окремих випадках</b>	55	69,6	24	72,7	79	70,5
2.	Ні, ніколи	17	21,5	4	12,1	21	18,8
	Якщо «Так», то якими ознаками чи критеріями ви користуєтеся при призначенні бактеріологічного посіву з ротоглотки?	55	69,6	24	72,7	79	70,5
	Критерії Центора або Мак-Айзека	13	23,6	3	12,5	16	20,2
	Тяжкий або тривалий перебіг захворювання	7	12,7	3	12,5	10	12,7
	Рецидивні тонзиліти в анамнезі	4	7,3	3	12,5	7	8,9
3.	Інші симптоми (гіпертермія >38,0°C, головний біль, міалгії, ознаки інтоксикації, нашарування на мигдаликах та ін.)	31	56,4	15	62,5	46	58,2
	Коли ви призначаєте бактеріологічний посів із ротоглотки, чи регулярно також визначаєте чутливість до антибіотиків?						
	Так, завжди	33	41,8	23	69,7*	56	50
4.	Так, в окремих випадках	34	43,0	6	18,2*	40	35,7
	Ні, ніколи	12	15,2	4	12,1	16	14,3
	Чи відомі вам інші методи діагностики стрептококового фарингіту?						
5.	Так	52	65,8	24	72,7	76	67,9
	Ні	27	34,2	9	27,3	36	32,1
6.	Якщо «Так», то вкажіть які?	52	65,8	24	72,7	76	67,9
	Швидкий тест на стрептокок групи А	44	84,6	17	70,8	61	80,3
	Критерії Центора або Мак-Айзека	3	5,8	5	20,8	8	10,5
	Антистрептолізин-О	3	5,8	2	8,3	5	6,6
	Полімеразна ланцюгова реакція	2	3,8	0	0	2	2,6
7.	Чи користуєтеся ви іншими методами діагностики стрептококового фарингіту?						
	Так, завжди	2	2,5	2	6,1	4	3,6
	<b>Так, в окремих випадках</b>	28	35,5	11	33,3	39	34,8
8.	Ні, ніколи	49	62,0	20	60,6	69	61,6
	Якщо «Так», то вкажіть якими?	30	38,0	13	39,4	43	
	Швидкий тест на стрептокок групи А	21	70,0	8	61,5	29	67,4
	Критерії Центора або Мак-Айзека	2	6,7	1	7,7	3	7,0
	Антистрептолізин-О	6	20,0	2	15,4	8	18,6
9.	Полімеразна ланцюгова реакція	1	3,3	0	0	1	2,3
	Інший варіант відповіді	0	0	2	15,4	2	4,7
	Чи призначаєте ви антибіотики при лікуванні фарингіту?						
10.	Так, завжди	5	6,3	2	6,1	7	6,3
	<b>Так, в окремих випадках</b>	69	87,3	29	87,9	98	87,5
	Ні, ніколи	5	6,3	2	6,1	7	6,3
11.	Який антибіотик ви призначаєте для лікування стрептококового фарингіту?						
	Амоксицилін	60	75,9	14	42,4*	74	66,1
	Амоксицилін/клавуланат	14	17,7	9	27,3	23	20,5
	Азитроміцин	4	5,1	2	6,1	6	5,3
	Кларитроміцин	0	0	2	6,1	2	1,8
	Ампіцилін	1	1,3	3	9,1	4	3,6
	Пеніцилін	0	0	1	3,0	1	0,9
12.	Цефподоксим	0	0	2	6,1	2	1,8
	На скільки днів ви призначаєте антибіотик при стрептококовому фарингіті?						
	3 дні	1	1,3	0	0	1	0,9
	5 днів	10	12,7	8	24,2	18	16,1
	7 днів	21	26,6	10	30,3	31	27,7
13.	10 днів	44	55,7	15	45,5	59	52,7
	14 днів	3	3,8	0	0	3	2,7
	Чи проводите ви корекцію антибіотиків, залежно від антибіотикочутливості стрептокока?						
14.	Так	66	83,5	31	93,9	97	86,6
	Ні	13	16,5	2	6,1	15	13,4
15.	Чи рекомендуєте ви повторний бактеріологічний посів із ротоглотки пацієнтам після проведеного лікування стрептококового фарингіту?						
	Так	19	24,1	14	42,4	33	29,5
16.	Ні	60	75,9	19	57,6	79	70,5
	Чи призначаєте ви антибактеріальну терапію в разі виявлення стрептокока при бактеріологічному посіві із ротоглотки в здорової дитини?						
	Так, завжди	12	15,2	5	15,2	17	15,2
	Так, в окремих випадках	35	44,3	16	48,5	51	45,5
17.	Ні, ніколи	32	40,5	12	36,3	44	39,3
	Чи призначаєте ви антибактеріальну терапію в разі виявлення підвищеного рівня антистрептолізину-О в здорової дитини?						
	Так, завжди	8	10,1	3	9,1	11	9,8
18.	Так, в окремих випадках	54	68,4	18	54,5	72	64,3
	Ні, ніколи	17	21,5	12	36,4	29	25,9

Примітка: \* – достовірність різниці між показниками груп порівняння, p<0,05.

гії лікування гострого фарингіту. Більшість (86,6%) педіатрів відповіли, що коригують антибіотикотерапію відповідно до визначеної чутливості до антибіотиків (запитання 11).

Загалом, 29,5% педіатрів рекомендують повторний бактеріологічний посів із ротоглотки пацієнтам після лікування стрептококового фарингіту, а лікарі вторинної та третинної ланок роблять це найчастіше ( $p=0,0518$ ) (запитання 12).

Менше половини правильних відповідей було на запитання, пов'язані з призначенням антибактеріальної терапії здоровим дітям, при яких групи А  $\beta$ -гемолітичний стрептокок виявляється при бактеріологічному посіві з ротоглотки (39,3%) та у випадках позитивного рівня антистрептолізину-О (25,9%), без суттєвої різниці у відсотках правильних відповідей між обома групами (запитання 13, запитання 14).

У попередньому опитуванні, проведеному в п'яти країнах (Австралія, Німеччина, Швеція, Велика Британія та США), показано розбіжності в клінічних рекомендаціях, які описують ведення пацієнтів із гострим фарингітом і тонзилітом між країнами [10]. Більше того, у клінічних рекомендаціях виявлено різне тлумачення одних і тих самих наукових досліджень. Різне сприйняття лікарями країн із низьким ризиком розвитку гострої ревматичної лихоманки щодо лікування хворих із гострим фарингітом і тонзилітом свідчить про необхідність уніфікації даних для досягнення найкращого клінічного результату [10]. Основні принципи раціонального застосування антибіотикотерапії в дітей з гострим фарингітом описані в національній резолюції (2010) та частково розглянуті в клінічному протоколі медичної допомоги при тонзиліті (2021).

У цей час експрес-тест на стрептокок є найпоширенішим методом діагностики стрептококового фарингіту / тонзиліту в практиці надання первинної медичної допомоги. Цей експрес-тест на стрептокок можна проводити в амбулаторних умовах зі швидким результатом, доступним за 5–10 хв, специфічністю  $>95,0\%$  і чутливістю 76,0–87,0% [12]. Американська академія педіатрії та Американська асоціація серця рекомендують антибактеріальну терапію, якщо експрес-тест на стрептокок є позитивним [9]. У разі негативного експрес-тесту на стрептокок та підозри на стрептококовий фарингіт за клінічними критеріями рекомендують бактеріологічний посів із ротоглотки для підтвердження етіології фарингіту. Однак в Україні

експрес-тести на стрептокок не доступні безкоштовно в державних закладах охорони здоров'я. Тому у власному дослідженні ми модифікували опитувальник, запропонований італійськими дослідниками [7], і визначили обізнаність педіатрів щодо показань для призначення бактеріологічного посіву з ротоглотки. Бактеріологічний посів із ротоглотки є «золотим стандартом» діагностики стрептококового фарингіту. В ідеальних умовах чутливість цього методу становить 90,0%, специфічність – 99,0%. У реальних умовах його чутливість коливається в межах 29,0–90,0%, специфічність – 76,0–99,0% [12]. Хоча лікарі первинної ланки в Україні мають обмежені можливості застосовувати метод швидкого тестування, респонденти показали хорошу обізнаність про можливість їх застосування (загалом про цей метод діагностики знали 54,5%). Натомість національна резолюція закликає до ширшого застосування критеріїв Центора або Мак-Айзека лікарями. Більше того, попереднє дослідження не виявило чітких переваг антигенних експрес-тестів на стрептокок і клінічних критеріїв [15]. Водночас опитування показало недостатню обізнаність педіатрів щодо можливостей застосування критеріїв Центора або Мак-Айзека для діагностики стрептококового фарингіту. Так, 20,2% респондентів застосовують їх для призначення бактеріологічного посіву з ротоглотки і тільки 3,0% респондентів – для діагностування стрептококового фарингіту.

Щодо призначення антибактеріальної терапії, то результати власного дослідження показали, що більшість педіатрів обирали амоксицилін (66,0%), із них лікарі первинної ланки – 76,0%, що показало кращі результати, ніж у деяких інших дослідженнях, в яких амоксицилін застосовували для лікування стрептококового фарингіту у 34,0–53,0% випадків [7,16]. Власне дослідження засвідчило, що лікарі вторинної та третинної ланок частіше обирали антибіотики другого ряду (амоксицилін/клавуланат, азитроміцин, кларитроміцин) і навіть цефалоспорини третього покоління порівняно з лікарями первинної ланки. Дослідження з Італії виявило, що лікарі первинної ланки часто призначали амоксицилін та клавуланову кислоту (55,0%) [7]. Власне дослідження також показало значний відсоток призначення макролідів (7,0%), особливо лікарями вторинної та третинної ланок (12,0%), порівняно з італійськими лікарями первинної ланки (2,0%) [7]. Хоча деякі дослідження вказують на успіш-

не застосування макролідів, зокрема, азитроміцину в лікуванні тонзиліту / фарингіту [6], слід пам'ятати про високий рівень стійкості до макролідів [8].

Водночас трохи більше половини всіх респондентів (52,7%) і менше половини лікарів вторинної та третинної ланок (45,5%) дали правильну відповідь щодо тривалості антибіотикотерапії. При цьому 88,0% лікарів первинної ланки в Італії рекомендували 10-денний курс лікування стрептококового фарингіту [7].

Серед респондентів 70,5% лікарів не рекомендували проводити мікробіологічне спостереження із повторним бактеріологічним посівом із ротоглотки в дітей, які лікувалися від стрептококового фарингіту; тоді як в Італії 43,0% педіатрів не проводили мікробіологічного спостереження [7].

Правильні відповіді згідно з рутинним призначенням тесту на чутливість до антибіотиків за допомогою мазка з горла дали лише 14,3% усіх респондентів, і частіше його призначали завжди педіатри вторинної та третинної ланок, тоді як в окремих випадках — лікарі первинної ланки. Інше дослідження показало вищий рівень правильних відповідей (42,0%) [7].

Незначна кількість педіатрів дала правильні відповіді про необхідність призначення лікування здоровим дітям із позитивним бактеріологічним посівом із ротоглотки на групи А  $\beta$ -гемолітичний стрептокок і з позитивним аннтістрептолізином-О (39,3% і 25,9% відповідно). Тоді як 81,0% італійських педіатрів погодилися з тим, що не слід лікувати осіб-носіїв [7]. Це може бути пов'язано з тим, що національна резолюція та протокол не містять інформації про стратегії, пов'язані з носіями групи А  $\beta$ -гемолітичний стрептокок, що потребує підвищення обізнаності лікарів у цьому питанні.

Дослідження, проведене у Швеції, показало, що дві третини лікарів первинної ланки не дотримуються національних рекомендацій щодо ведення пацієнтів із фарингітом і тонзилітом, ліберально ставляться до антибіотиків, а третина дотримується обмежених показань до застосування антибіотиків [13]. Лікарі первинної ланки показали нижчі рівні обізнаності.

Отже, власне дослідження показало задовільні знання лікарів щодо деяких аспектів діагностики й лікування фарингіту в дітей, зокрема, призначення бактеріологічного посіву з ротоглотки, можливості застосування швидкого експрес-тесту на стрептокок, особливостей призначення антибіотиків. Хоча обмежен-

ня проведеного дослідження полягає в тому, що отримані результати базуються лише на відповідях респондентів, які можуть у певному відсотку відрізнятись від реальних призначень у цілому. У деяких знаннях лікарів виявлені значні прогалини, включаючи клінічні критерії стрептококового фарингіту, тривалість антибактеріальної терапії, інтерпретації результатів маркерів стрептококової інфекції в здорових дітей, що свідчить про необхідність створення рекомендацій і заходів щодо підвищення обізнаності лікаря. Порівняння обізнаності педіатрів первинної та вторинної, третинної ланок надання допомоги показало кращу обізнаність лікарів первинної ланки з певними аспектами, включаючи призначення амоксициліну. Лікарі першого контакту частіше стикаються з проблемою фарингіту, тому, вочевидь, для них ці питання є більш актуальними й близькими. Лікарі вторинної та третинної ланок більше орієнтовані на антибіотики другого ряду або резервні третього ряду антибіотики. Однак пацієнти з фарингітом і тонзилітом можуть бути госпіталізовані до стаціонарних відділень, тому вдосконалення знань лікарів у лікарнях також має важливе значення.

Оскільки групи А  $\beta$ -гемолітичний стрептокок залишається важливою причиною захворюваності та смертності у світі, особливо в країнах, що розвиваються [4], підвищення рівня обізнаності лікарів має важливе значення для контролю за захворюваннями. Застосування освітніх програм показало ефективність у діагностиці й лікуванні інших захворювань [11].

## Висновки

Загалом, дослідження показало широкий спектр знань педіатрів про діагностику та лікування групи А  $\beta$ -гемолітичного стрептококового фарингіту — від задовільних відповідей стосовно призначення антибіотикотерапії до низького рівня знань про діагностику та визначення стратегій у клінічно здорових носіїв. Педіатри первинної ланки частіше за лікарів вторинної та третинної ланок призначали амоксицилін. Наведені дані вказують на необхідність вдосконалення обізнаності щодо стратегії контролю групи А  $\beta$ -гемолітичного стрептококового фарингіту.

**Подяка.** Автори висловлюють щире подяку всім лікарям, які погодилися взяти участь в опитуванні.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Boyarchuk O, Boytsanyuk S, Hariyan T. (2017). Acute rheumatic fever: clinical profile in children in western Ukraine. *Journal of Medicine and Life*. 10 (2): 122–126. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5467252/>.
2. Boyarchuk O, Hariyan T, Kovalchuk T. (2019). Clinical features of rheumatic heart disease in children and adults in Western Ukraine. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 18 (1): 87–93. doi: 10.3329/bjms.v18i1.39556.
3. Boyarchuk O, Komorovsky R, Kovalchuk T, Deneff O. (2018). Socio-demographic and medical predictors of rheumatic heart disease in a low risk population. *Pediatrics Polska*. 93 (4): 325–330. doi: 10.5114/polp.2018.77998.
4. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. (2005). The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infectious Diseases*. 5: 685. doi: 10.1016/S1473–3099(05)70267-X.
5. Coffey PM, Ralph AP, Krause VL. (2018). The role of social determinants of health in the risk and prevention of group A streptococcal infection, acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: A systematic review. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 12 (6): e0006577. doi: 10.1371/journal.pntd.0006577.
6. Cohen R. (2004). Defining the optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. *Pediatric Infectious Disease*. 23: 129–134. doi: 10.1097/01.inf.0000112527.33870.0d.
7. Di Muzio I, d'Angelo DM, Di Battista C, Lapergola G, Zenobi I, Marzetti V, Breda L, Altobelli E. (2020). Pediatrician's approach to diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 39 (6): 1103–1107. doi: 10.1007/s10096-020-03821-y.
8. Fyfe C, Grossman TH, Kerstein K, Sutcliffe J. (2016). Resistance to Macrolide Antibiotics in Public Health Pathogens. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 6 (10): a025395. doi: 10.1101/cshperspect.a025395.
9. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB. (2009). Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 119 (11): 1541–1551. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.191959.
10. Gunnarsson R, Ebell MH, Wachtler H et al. (2020). Association between guidelines and medical practitioners' perception of best management for patients attending with an apparently uncomplicated acute sore throat: a cross-sectional survey in five countries. *BMJ Open*. 10 (9): e037884. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037884.
11. Hariyan T, Kinash M, Kovalenko R, Boyarchuk O. (2020). Evaluation of awareness about primary immunodeficiencies among physicians before and after implementation of the educational program: A longitudinal study. *PLoS ONE*. 15 (5): e0233342. doi: 10.1371/journal.pone.0233342.
12. Hayes CS, Williamson H. (2001). Management of Group A Beta-Hemolytic Streptococcal Pharyngitis. *American Family Physician*. 63 (8): 1557–1565. URL: <https://www.aafp.org/afp/2001/0415/p1557.html>.
13. Hedin K, Strandberg EL, Grondal H, Brorsson A, Thulesius H, Andre M. (2014). Management of patients with sore throats in relation to guidelines: an interview study in Sweden. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 32 (4): 193–199. doi: 10.3109/02813432.2014.972046.
14. Komorovsky R, Boyarchuk O, Synytska V. (2019). Streptococcus gordonii-associated infective endocarditis in a girl with Barlow's mitral valve disease. *Cardiology in the Young*. 29 (8): 1099–1100. doi: 10.1017/S1047951119001434.
15. Little P, Hobbs FD, Moore M et al. (2013). Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats: randomised controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management). *BMJ Open*. 347: f5806. doi: 10.1136/bmj.f5806.
16. Llor C, Vilaseca I, Lehrer-Coriat E, Boleda X, Canada JL, Moragas A, Cots JM. (2017). Survey of Spanish general practitioners' attitudes toward management of sore throat: an internet-based questionnaire study. *BMC Fam Pract*. 18 (1): 21. doi: 10.1186/s12875-017-0597-1.
17. Michael R, Wessels MD. (2011). Streptococcal pharyngitis. *New England Journal of Medicine*. 364: 648–655. doi: 10.1056/NEJMcp1009126.
18. Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. (2005). Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 5: 11. doi: 10.1186/1471-2261-5-11.
19. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. (2010). Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 126 (3): e557-564. doi: 10.1542/peds.2009-2648.
20. Steer AC, Danchin MN, Carapetis JR. (2007). Group A streptococcal infections in children. *J Paediatrics & Child Health*. 43 (4): 203–213. doi: 10.1111/j.1440-1754.2007.01051.x.
21. Taddio A, Pillon R, Pastore S, Monasta L, Tommasini A, Di Battista C et al. (2020). Acute rheumatic fever prophylaxis in high-income countries: clinical observations from an Italian multicentre, retrospective study. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 38 (5): 1016–1020. URL: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=14190>.
22. Tran J, Danchin M, C Steer A, Pirota M. (2018). Management of sore throat in primary care. *Australian journal of general practice*. 47 (7): 485–489. doi: 10.31128/AJGP-11-17-4393.

## Відомості про авторів:

**Боярчук Оксана Романівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>.

**Мочульська Оксана Миколаївна** — к.мед.н., асистент каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <http://orcid.org/0000-0002-0426-9715>.

Стаття надійшла до редакції 21.03.2021 р., прийнята до друку 18.05.2021 р.

**Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак**

## **Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей. Стан проблеми у світі та Україні**

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.4(116): 36-45. doi 10.15574/SP.2021.116.36

**For citation:** Marushko YuV, Hyshchak TV. (2021). Prevention of vitamin D deficiency in children. The state of the problem in the world and in Ukraine. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(116): 36-45. doi 10.15574/SP.2021.116.36

Наведено сучасні дані щодо поширеності дефіциту вітаміну D і критерії його дефіциту в дітей у різних країнах. Визнано, що вітамін D є одним із найважливіших вітамінів, які беруть участь у багатьох біохімічних процесах організму. Активні метаболіти цього вітаміну відіграють ключову роль у засвоєнні кальцію, мінералізації кісток та сприяють метаболізму фосфатів і магнію. Водночас, крім впливу на мінеральний обмін, існує широке коло станів, при яких вітамін D також виконує профілактичну роль. Доведено, що вітамін D відіграє життєво важливу роль у підтримці вродженого імунітету та має значення для профілактики деяких захворювань, у тому числі інфекцій, аутоімунних захворювань, деяких форм раку, цукрового діабету 1 і 2-го типів і серцево-судинних захворювань. Особливе значення вітамін D має для новонароджених і дітей раннього віку. Так, цей вітамін бере участь у важливих фізіологічних процесах регуляції, таких як кістковий метаболізм, розвиток легенів, дозрівання імунної системи та диференціація нервової системи. Дефіцит вітаміну D підвищує ризик сепсису новонароджених, некротизуючого ентероколіту, респіраторного дистрес-синдрому і бронхолегеневої дисплазії. Адекватне споживання вітаміну D і кальцію в дитинстві може зменшити ризик розвитку остеопорозу, а також інших хвороб, пов'язаних із дефіцитом вітаміну D у дорослих. Нещодавно дефіцит вітаміну D виявився потенційним фактором ризику, який дає схильність до розвитку COVID-19.

Встановлено, що на сьогодні більшість наукових педіатричних товариств визнали необхідність профілактики дефіциту вітаміну D у здорових дітей усіх вікових груп, проте дані щодо дозування вітаміну D у разі його профілактичного призначення різняться. Більшість наукових товариств рекомендують із профілактичною метою застосовувати в середньому 400–600 МО на добу вітаміну D. Аналіз опублікованих даних свідчить про необхідність дотримання стратегії, заснованої на індивідуальному підході, з урахуванням фізіологічних особливостей, індивідуальних вимог і способу життя дітей, яким проводять профілактику дефіциту вітаміну D.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вітамін D, діти, дефіцит, профілактика.

### **Prevention of vitamin D deficiency in children. The state of the problem in the world and in Ukraine**

**Yu. V. Marushko, T. V. Hyshchak**

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article presents current data on the prevalence of vitamin D deficiency and criteria for its deficiency in children in different countries.

Vitamin D is recognized as one of the most important vitamins involved in many biochemical processes in the body. Its active metabolites play a key role in calcium absorption, bone mineralization and promote phosphate and magnesium metabolism. At the same time, in addition to affecting mineral metabolism, there is a wide range of conditions in which vitamin D also plays a preventive role. Vitamin D has been shown to play a vital role in innate immunity maintenance and is important in prevention of several diseases, including infections, autoimmune diseases, certain forms of cancer, type 1 and 2 diabetes, and cardiovascular diseases. Vitamin D is of particular importance for newborns and young children. This vitamin is involved in important physiological regulatory processes such as bone metabolism, lung development, maturation of the immune system and differentiation of the nervous system. Vitamin D deficiency increases risks of neonatal sepsis, necrotizing enterocolitis, respiratory distress syndrome, and bronchopulmonary dysplasia. Adequate intake of vitamin D and calcium during childhood can reduce the risk of osteoporosis and other diseases associated with vitamin D deficiency in adults. Recently, vitamin D deficiency has shown to be a potential risk factor for COVID-19 propensity.

It has been established that to date most scientific pediatric societies have recognized the need to prevent vitamin D deficiency in healthy children of all ages, but data on the dosage of vitamin D in its prophylactic use differ. Most scientific societies recommend an average of 400–600 IU per day of vitamin D for prophylactic purposes. The analysis of published data shows the need to follow a strategy based on an individual approach, taking into account physiological characteristics, individual requirements and lifestyle.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** vitamin D, children, deficiency, prevention.

### **Профилактика дефицита витамина D у детей. Состояние проблемы в мире и Украине**

**Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак**

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Приведены современные данные о распространенности дефицита витамина D и критерии его дефицита у детей в разных странах. Признано, что витамин D является одним из важнейших витаминов, принимающих участие во многих биохимических процессах организма. Активные метаболиты этого витамина играют ключевую роль в усвоении кальция, минерализации костей и способствуют метаболизму фосфатов и магния. В то же время, кроме влияния на минеральный обмен, существует широкий круг состояний, при которых витамин D также выполняет профилактическую роль. Доказано, что витамин D играет жизненно важную роль в поддержании врожденного иммунитета и имеет значение для профилактики некоторых заболеваний, в том числе инфекций, аутоиммунных заболеваний, некоторых форм рака, сахарного диабета 1 и 2-го типов и сердечно-сосудистых заболеваний. Особое значение витамин D имеет для новорожденных и детей раннего возраста. Так, этот витамин участвует в важных физиологических процессах

регуляції, таких як костний метаболізм, розвиток легких, созрівання імунної системи і диференціація нервової системи. Дефіцит вітаміну D підвищує ризик сепсису новонароджених, некротизуючого ентероколіта, респіраторного дистрес-синдрому бронхолегочної дисплазії. Адекватне вживання вітаміну D і кальцію в дитинстві може зменшити ризик розвитку остеопорозу, а також інших захворювань, пов'язаних з дефіцитом вітаміну D у дорослих. Недавно дефіцит вітаміну D опинився потенціальним фактором ризику, даючим схильність до розвитку COVID-19. Установлено, що на сьогоднішній день більшістю наукових педіатричних товариств признана необхідність профілактики дефіциту вітаміну D у здорових дітей всіх вікових груп, однак дані про дозування вітаміну D при його профілактичному призначенні відрізняються. Більшість товариств рекомендують з профілактичною метою приймати в середньому 400–600 МЕ в сутки вітаміну D. Аналіз опублікованих даних свідчить про необхідність дотримання стратегії, заснованої на індивідуальному підході, з урахуванням фізіологічних особливостей, індивідуальних вимог і образу життя дітей, до яких проводиться профілактика дефіциту вітаміну D.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вітамін D, діти, дефіцит, профілактика.

Вітамін D — один із найважливіших вітамінів, які беруть участь у багатьох біохімічних процесах організму. Активні метаболіти цього вітаміну відіграють ключову роль у засвоєнні кальцію, мінералізації кісток та сприяють метаболізму фосфатів і магнію [79]. Водночас, крім впливу на мінеральний обмін, існує широке коло станів, при яких вітамін D також виконує профілактичну роль. Так, доведено, що вітамін D відіграє життєво важливу роль у підтримці вродженого імунітету та має значення для профілактики деяких захворювань, у тому числі інфекцій, аутоімунних захворювань [16,44], деяких форм раку [26], цукрового діабету 1 і 2-го типів [39] і серцево-судинних захворювань [84]. Особливе значення вітаміну D має для новонароджених і дітей раннього віку. Так, цей вітамін бере участь у важливих фізіологічних процесах регуляції, таких як кістковий метаболізм, розвиток легенів, дозрівання імунної системи та диференціація нервової системи [82]. Дефіцит вітаміну D підвищує ризик сепсису новонароджених [9], некротизуючого ентероколіту [11], респіраторного дистрес-синдрому [3] і бронхолегочної дисплазії [10].

Адекватне споживання вітаміну D і кальцію в дитинстві може зменшити ризик розвитку остеопорозу, а також інших хвороб, пов'язаних із дефіцитом вітаміну D у дорослих.

Нещодавно дефіцит вітаміну D виявився потенціальним фактором ризику, який дає схильність до розвитку COVID-19 [5,45]. Вітамін D регулює вроджену імунну відповідь за допомогою ряду механізмів, у тому числі гальмування вироблення IL-6 моноцитами і передачі сигналів TNF/NFκB і IFNγ [27]. Щодо адаптивного імунітету вітамін D зміщує профіль Т-клітин із прозапальних підмножин Th1 і Th17 на підмножини Th2 і Treg, що сприяє пригніченню запалення [5]. Виявлено, що введення вітаміну D зменшує експресію реніну, рецепторів ангіотензину і збільшує активність ангіотензинпе-

ретворюючого ферменту, що призводить до зменшення запального процесу в легенях [81]. Декілька систематичних оглядів і метааналізів [38,56] спостерігали потенційно позитивний зв'язок між дефіцитом вітаміну D та інфекцією COVID-19, тяжкістю та смертністю.

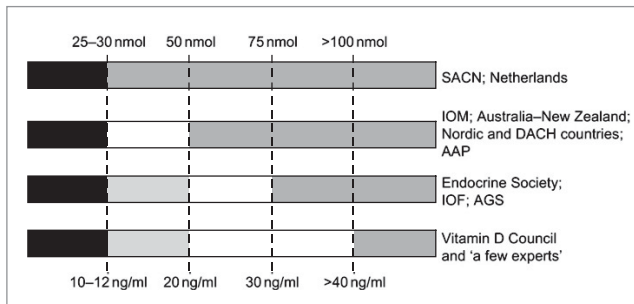
Отже, інтерес до дефіциту вітаміну D у зв'язку з проблемами громадського здоров'я зріс. У світлі збільшення тривалості життя та високого рівня поширеності хронічних захворювань, а також негативних змін у харчових звичках та способі життя, отримання та підтримка оптимальних концентрацій вітаміну D в організмі стали важливими аспектами політики, орієнтованої на здоров'я.

Загалом, дефіцит вітаміну D визнаний глобальною проблемою охорони здоров'я, оскільки на нього страждає більшість світового населення [83].

Протягом останніх декількох десятиліть статус вітаміну D широко оцінювався в різних популяціях, у тому числі різних етнічних і вікових групах.

Визначення дефіциту вітаміну D у минулому за клінічним діагнозом харчового рахіту розширилося до визначення, заснованого на сироватковій концентрації 25-гідроксिवітаміну D (25-OH-D). Хоча метаболіт 25-OH-D не має фізіологічної функції, його широко використовують як показник для визначення рівня вітаміну D у людини, оскільки відображає надходження вітаміну D з їжею та ендогенний синтез, а також тому, що він є основною формою циркуляції вітаміну D із тривалим періодом напіввиведення (2–3 тижні). На противагу цьому, 1α,25-(OH)<sub>2</sub>-D, як активна форма, не є зручним показником для оцінювання загального рівня вітаміну D в організмі, оскільки він має короткий період напіввиведення (<4 год) [83].

Досі немає єдиної думки щодо оптимальних рівнів 25-OH-D у сироватці крові, і різні організації та установи мають власні визначення статусу вітаміну D та рекомендації щодо його



*Примітки:* AAP – Американська академія педіатрії; AGS – Американське товариство геріатрії; DACH – Німеччина, Австрія та Швейцарія; IOF – Міжнародний фонд остеопорозу; IOM – Інститут медицини; SACN – Науково-консультативний комітет із питань харчування. Джерело: R. Vouillon (2017) [6].

**Рис.** Рекомендації щодо інтерпретації рівнів 25-OH-D у сироватці крові

профілактичного застосування [12,22,57], що призводить до труднощів точного визначення дефіциту вітаміну D. На рисунку і в таблиці 1 наведено інтерпретацію рівнів 25-OH-D у сироватці крові за даними різних агенцій. Колірний код: червоний означає стан сильного дефіциту (недостатність), який слід виправити без винятку; помаранчевий – стан легкого дефіциту (помірне занепокоєння), при якому бажано втручання; зелений – стан достатнього постачання, при якому немає користі від додаткових добавок.

Глобальний консенсус-рекомендації щодо запобігання та боротьби з харчовим рахітом [48] у 2016 р. затвердив класифікацію стану забезпеченості організму вітаміном D на основі вмісту 25-OH-D у сироватці крові: достатність – >50 нмоль/л, недостатність – 30–50 нмоль/л, дефіцит – <30 нмоль/л.

За даними Американського ендокринного товариства [25] і більшості досліджень останніх років [12,22], дефіцитом вітаміну D в організмі вважають концентрацію 25-OH-D <20 нг/мл (50 нмоль/л), а недостатністю – концентрацію 21–29,9 нг/мл (50–80 нмоль/л).

Водночас Американська академія педіатрії (AAP, 2008), Інститут медицини [33] та нефрологічне товариство [49] визначають дефіцит вітаміну D як рівень 25-OH-D у сироватці крові <15 нг/мл, недостатність – 16–20 нг/мл (за одними даними [33]) і 16–30 нг/мл (за іншими [49]).

У деяких рекомендаціях встановлені ще нижчі граничні межі [24,33]: дефіцит – <12 нг/мл, а недостатність – 12–20 нг/мл.

Незважаючи на різницю між граничними значеннями дефіциту, міжнародні наукові товариства визнали концентрацію 25-OH-D <10 нг/мл (30 нмоль/л) надзвичайно низькою,

Таблиця 1

**Визначення статусу вітаміну D за даними різних організацій за останні 10 років (за даними G. Saggese et al. [62]). Дані концентрації 25-OH-D у сироватці крові (нг/мл)**

Товариство	Рік	Дефіцит	Недостатність	Достатність
Institute of Medicine [33]	2011	<12	12–20	≥20
The Endocrine Society [31]	2011	<20	21–29	≥30
British Paediatric and Adolescent Bone Group [2]	2012	<10	10–19	≥20
French Society of Paediatrics [77]	2012	<20	–	≥20
Asociacion Espanola de Pediatria (Spain) [40]	2012	<20	–	≥20
Federal Commission for Nutrition (Switzerland) [19]	2012	<20	–	≥20
Nordic Nutrition Recommendations [50]	2012	<12	12–20	≥20
German Nutrition Society [23]	2012	–	–	≥20
Health council of the Netherlands [29]	2012	–	–	≥12
European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition [7]	2013	<20	–	≥20
Central Europe [57]	2013	<20	20–29	≥30
Society for Adolescent Health and Medicine [69]	2013	<20	20–29	≥30
Australia/New Zealand [54]	2013	5–11	12–19	≥20
American Academy of Pediatrics [25]	2014	<20	–	≥20
Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Endocrine Societyb [20]	2015	<20	–	–
Scientific Advisory Committee on Nutrition [61]	2016	–	–	≥10
European Food Safety Authority [18]	2016	–	–	≥20
United Arab Emirates [28]	2016	<20	20–29	≥30
Global Consensus for rickets [48]	2016	<12	12–19	≥20
Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Endocrine Societyc [52]	2017	<20	20–29	≥30
European Academy of Pediatrics [26]	2017	Визначення статусу вітаміну D невідомо внаслідок відсутності консенсусу		



Таблиця 2

**Рекомендації щодо застосування вітаміну D за віковими групами  
(за даними R. Bouillon (2017) [6] та D.E. Roth (2018) [60])**

Організація або країна	Рекомендовані дози вітаміну D (МО/добу) залежно від віку (роки)		
	до 1 року	1–3 роки	4–18 років
Північна Америка. Канада. Інститут медицини — ІОМ (2010) [33]	400 (10 мкг)	600 (15 мкг)	600 (15 мкг)
Австралія — Нова Зеландія (2013) [54]	400 (10 мкг)	600 (15 мкг)	600 (15 мкг)
Німеччина, Австрія, Швейцарія (2012) [23]	400 (10 мкг)	800 (20 мкг)	800 (20 мкг)
Скандинавські країни — Данія, Фінляндія, Ісландія, Норвегія, Швеція, Фарерські острови, Гренландія, Аландські острови (2012) [51]	400 (10 мкг)	400 (10 мкг)	400 (10 мкг)
WHO/FAO (2003/2012) [80]	200 (5 мкг)	200 (5 мкг)	200 (5 мкг)
Англія (SACN 2016) [59]	340–400 (8,5–10 мкг)	400 (10 мкг)	400 (10 мкг)
Нідерланди (2012) [29]	400 (10 мкг)	400 (10 мкг)	400 (10 мкг)
Бельгія (2009) [30]	400 (10 мкг)	400 (10 мкг)	400 (10 мкг)
Франція (2012) [77]	800–1000 (20–25 мкг)	400 (10 мкг)	800 (10 мкг)
Ендокринне товариство (2011) [31]	400–1000 (10–25 мкг)	400–1000 (10–25 мкг)	400 (10 мкг)
Європейський Союз — EFSA (2016) [18]	200 (5 мкг)	600 (15 мкг)	600 (15 мкг)
Італія (2014) [68]	400 (10 мкг)	600 (15 мкг)	600 (15 мкг)
Албанія	200 (5 мкг)	200 (5 мкг)	200 (5 мкг)
Бразилія	200 (5 мкг)	200 (5 мкг)	
Болгарія	160 (5,5 мкг)	200 (5 мкг)	
Китай	400 (10 мкг)	400 (10 мкг)	
Японія (2013) [72]	180 (2,5–5 мкг)	120 (2,5–5,5 мкг)	
Латвія	400 (10 мкг)	400 (10 мкг)	400 (10 мкг)
Литва	400 (10 мкг)	400 (10 мкг)	200 (5 мкг)
Македонія	300 (7,5 мкг)	400 (10 мкг)	400 (10 мкг)
Мексика	200 (5 мкг)	200 (5 мкг)	200 (5 мкг)
Польща	200 (5 мкг)	200 (5 мкг)	200 (5 мкг)
Португалія	200 (5 мкг)	200 (5 мкг)	200 (5 мкг)
Румунія	400 (10 мкг)	400 (10 мкг)	300 (5 мкг)
Російська Федерація	400 (10 мкг)	400 (10 мкг)	100 (2,5 мкг)
Словаччина	300 (7,5 мкг)	400 (10 мкг)	400 (10 мкг)
Південна Корея	200 (5 мкг)	400 (10 мкг)	400 (10 мкг)
Іспанія	400 (10 мкг)	400 (10 мкг)	200 (5 мкг)

що відображає тяжкий дефіцит вітаміну D і клінічний рахіт [48].

Неоднозначність трактування нормативних показників різними провідними в галузі охорони здоров'я організаціями спричиняє труднощі в оцінюванні поширеності дефіциту вітаміну D серед різних вікових груп дитячого населення, а також у визначенні цільового рівня вітаміну D при лікуванні його дефіциту.

Крім того, на сьогодні існують розбіжності в результатах вимірювань рівня вітаміну D різними методами. Наприклад, у немовлят деякі аналітичні методи можуть завищувати концентрацію в сироватці крові 25-ОН-D через те, що вони також виявляють С3-епімер 25-ОН-D, який становить приблизно 40% від загальної кількості 25-ОН-D протягом перших 3 місяців життя (на відміну від дітей старшого віку та дорослих) [74].

Поширеність дефіциту вітаміну D у світі коливається в значних межах залежно від визначення, яке використовується в дослідженнях, і сягає від 0,4% до 86% [12,32]. Поширеність дефіциту вітаміну D серед немовлят висока у Південній Кореї (49%) [15], Китаї (47%) [71], Тайвані (44%) [13] та Індії (73%) [35], а низька — у США (15%) [55]. В одному з досліджень у Туреччині рівень дефіциту вітаміну D становив 42,3%, в іншому — 76,25%, при тому, що обидва дослідження використовували граничні значення 25-ОН-D <20 нг/мл [70,73].

Профілактичні дози вітаміну D, необхідні для запобігання розвитку фізичних ознак його дефіциту, у рекомендаціях різних країн різняться і час від часу переглядаються (табл. 2).

В Україні у 2017 р. затверджено потреби у вітаміні D для дітей від 5 мкг (200 МО)

Таблиця 3  
Добова потреба дитячого населення  
у вітамінрах (за даними наказу МОЗ України  
від 03.09.2017 № 1073) [47]

Вікова група	Вітамін D (мкг)
0–3 міс	8 (320 МО)
4 міс — 6 років	10 (400 МО)
7–17 років	5 (200 МО)

до 10 мкг (400 МО) на добу залежно від віку [47], як наведено в таблиці 3.

За результатами досліджень в Україні, виявлено значне поширення дефіциту вітаміну D серед здорових дітей усіх вікових груп. Значення 25-ОН-D <15 нг/мл виявлено у 29,4% дітей першого року життя. Ще у 30,6% дітей рівень 25-ОН-D був у межах 15–30 нг/мл [47]. У зв'язку з цим V Конгрес педіатрів України (2008) ухвалив профілактичну дозу вітаміну D для дітей до 3 років 1000 МО/добу, яку слід застосовувати всім здоровим дітям від другого місяця життя до 3 років щодня, за винятком трьох місяців улітку [42].

Ще до 2003 р. профілактичною дозою вітаміну D для дітей та немовлят у США вважалася 200 МО. Керівні принципи Національної академії наук базувалися на даних із США, Норвегії та Китаю, які показали, що застосування 200 МО вітаміну D підтримує концентрацію 25-ОН-D 27,5 нмоль/л або вище (11 нг/мл). У 2003 р. профілактичну дозу для дітей підвищено до 400 МО (10 мкг) для дітей першого року, до 600 МО (15 мкг) — для дітей від 1 року. Виявлено, що 200 МО/добу вітаміну D не підтримують концентрації 25-ОН-D >50 нмоль/л. З іншого боку, показано, що 400 МО/добу вітаміну D підтримують концентрацію 25-ОН-D у сироватці крові >50 нмоль/л [78].

Американська академія педіатрії (AAP), Американська академія сімейних лікарів та Інститут медицини (нині Національна академія медицини) рекомендують для немовлят на виключно грудному вигодовуванні 400 МО/добу вітаміну D після народження і продовжувати дотацію вітаміну D доти, доки вони не будуть відлучені від грудей і не споживатимуть >1000 мл/добу збагаченої вітаміном D молочної суміші [33].

Глобальний консенсус щодо профілактики харчового рахіту (результати роботи 33 експертів з 11 міжнародних фахових організацій) рекомендував вводити 400 МО/добу вітаміну D усім дітям першого року життя незалежно від способу їх вигодовування. Діти від 1 року та дорослі мають задовольняти харчові потреби у

вітаміні D за допомогою дієти і/або добавок, яка становить щонайменше 600 МО/добу (15 мкг) [48]. Департамент харчування для охорони здоров'я та розвитку Світової організації охорони здоров'я [64], ESPGHAN [7], Європейської академії педіатрії [26] та рекомендації щодо вітаміну D для Об'єднаних Арабських Еміратів [28] та Центральної Європи [57] містять дані, що узгоджуються з тим, що введення 400 МО/добу є безпечним та ефективним для профілактики рахіту і забезпечує належний рівень вітаміну D. Ендокринне товариство рекомендує щодобове споживання 400–1000 МО вітаміну D дітям першого року життя, яким загрожує дефіцит вітаміну D [31].

У 2016 р. Науково-консультативний комітет із питань харчування Сполученого Королівства (SACN) розглянув дані про вітамін D і стан здоров'я та рекомендував, щоб рівень 25-ОН-D у сироватці крові всіх дітей у Сполученому Королівстві не опускався <10 нг/мл (так званий «рівень захисту населення») у будь-який час року для захисту здоров'я опорно-рухового апарату. Припускаючи мінімальний вплив сонячних променів, SACN рекомендував безпечно споживання 340–400 МО/добу вітаміну D для немовлят першого року життя, безпечно споживання 400 МО/добу для дітей віком від 1 до 4 років [61]. У 2016 р. також Європейське управління безпеки харчових продуктів (EFSA) переглянуло дієтичні контрольні значення для вітаміну D. Враховуючи рівень 25-ОН-D у сироватці крові 20 нг/мл як цільове значення, в умовах мінімального шкірного синтезу вітаміну D EFSA рекомендував адекватне споживання 400 МО/добу для немовлят віком 7–11 місяців та 600 МО/добу для дітей віком 1–17 років [18].

За даними NHANES 2009–2016 рр., лише 20,5% немовлят, що перебувають на грудному вигодовуванні, та 31,1% немовлят, яких не годували груддю, вживали рекомендовану кількість вітаміну D 400 МО/добу [66].

В одному з ретроспективних досліджень проаналізовано 243 медичні картки однорічних здорових немовлят, яких спостерігали в дитячій амбулаторії протягом першого року життя. Проаналізовано записи немовлят, які народилися між січнем 2018 року і січнем 2019 року та почали застосовувати вітамін (400 МО/добу) у неонатальному періоді, і тих, які регулярно застосовували вітамін D протягом першого року життя. Виявлено, що серед дітей, які отримували вітамін D протягом першого року

життя, дефіцит цього вітаміну (<20 нг/мл) спостерігався у 33,3% дітей, і загалом рівень вітаміну D у сироватці крові становив 8–109 нг/мл (у середньому – 24 нг/мл) [75].

Існують повідомлення, що і 200 МО/добу може бути достатньою профілактичною дозою вітаміну D, яка забезпечує у сироватці крові немовлят рівень 25-ОН-D >30 нмоль/л [53].

Необхідність додаткового введення вітаміну D із профілактичною метою, особливо в дітей на грудному вигодовуванні, обумовлена низькою концентрацією вітаміну D у жіночому молоці. У середньому грудне молоко містить <20% рекомендованої добової дози вітаміну D [76]. Науковими дослідженнями доведено, що для досягнення концентрації 25-ОН-D >50 нмоль/л у вагітних необхідні дози, що перевищують 1000 МО вітаміну D на добу, досягаючи, за деякими рекомендаціями, 3000–6400 МО/добу [4,12]. Тільки такі близькі до токсичних доз споживання вітаміну D матір'ю можуть повністю задовольнити потребу немовляти у вітаміні D. Отже, ризик гіпервітамінозу D у жінок, які годують груддю, не дає змоги рекомендувати застосування високих доз вітаміну D у матері для профілактики і лікування дефіциту в дитини.

На відміну від грудного молока, сучасні суміші містять щонайменше 400 МО на літр вітаміну D. Це означає, що діти, які вживають 1 літр адаптованої суміші, отримують цю дозу вітаміну D на добу. Це слід враховувати при призначенні профілактики дефіциту вітаміну D у дітей грудного віку.

За даними одного з досліджень [37], у дітей на грудному вигодовуванні, які з періоду новонародженості отримували щодоби 400 МО вітаміну D, рівень вітаміну в сироватці крові збільшився від  $19,3 \pm 7,7$  нг/мл (при народженні) до  $59,6 \pm 18,4$  нг/мл (у 4 місяці). Тоді як у контрольній групі, діти якої не отримували дотації вітаміну D до грудного вигодовування, спостерігалася тенденція до зниження рівня цього вітаміну з  $17,4 \pm 5,5$  нг/мл до  $15,5 \pm 8,7$  нг/мл. У разі дотації вітаміну D дітям на штучному вигодовуванні рівень цього вітаміну в 4 місяці збільшився приблизно до таких самих значень, як і при природному вигодовуванні (з  $15,1 \pm 5,7$  нг/мл при народженні до  $50,8 \pm 14,0$  нг/мл у 4 місяці). Обмеженням цього дослідження є те, що автори не навели кількості вітаміну D, яку отримували діти разом із сумішшю на штучному вигодовуванні.

Щодо дітей віком від 1 року, то на сьогодні серед фахівців продовжуються активні дискусії

стосовно того, що становить «достатність», «недостатність» і «дефіцит» вітаміну D у цій віковій категорії. Після досягнення однорічного віку дитиною рівні вітаміну D у сироватці крові мають залишатися >50 нмоль/л, рекомендованих ААР [78] та Інститутом медицини [33]. Факти свідчать, що більшість дітей не досягають цих граничних рівнів [79]. Дослідження показують, що від 16% до 54% підлітків мають концентрацію 25-ОН-D у сироватці крові <50 нмоль/л [57].

Обговорюється питання щодо необхідності профілактичного застосування дітьми вітаміну D у дозі 10 мкг (400 МО) на добу [14], а, за деякими даними, у дозі до 15–25 мкг для всього препубертатного та підліткового населення [57].

У різних дослідженнях оцінювали різні режими застосування вітаміну D. Більшість досліджень оцінювали щоденні добавки вітаміну D у дітей віком від 1 року в дозах від 200 до 1000 МО/добу [8,21,46,67]. Виявлено, що добавки при 400 МО/добу для змінної тривалості (до 12 місяців) зазвичай були недостатніми для підвищення рівня 25 (ОН) D у сироватці крові >30 нг/мл [8,46,67], особливо в осіб із дефіцитом вітаміну D. Нещодавнє рандомізоване дослідження, що проводилося в зимовий період року, показало, що датським дітям (4–8 років) для підтримання рівня сироватки 25-ОН-D >20 нг/мл необхідне споживання вітаміну D до 800 МО/добу. Зокрема, в дітей, які отримували 800 МО/добу протягом 20 тижнів, збільшився рівень 25-ОН-D з 23,2 нг/мл до 30,3 нг/мл [46]. Інше рандомізоване дослідження показало, що підлітки (віком 14–18 років) Великої Британії потребували більшого споживання вітаміну D (до 1200 МО/добу) взимку, щоб досягти концентрації 25-ОН-D >20 нг/мл у 97,5% випадків [67], тоді як добавки по 300 МО/добу протягом 7 тижнів не привели до ефективності в дітей молодшого віку [21]. У кількох дослідженнях оцінювали періодичні схеми застосування добавок (щотижня, щомісяця, кожні 2–6 місяців) у дітей старшого віку та підлітків. Отримані результати виявилися суперечливими [36,41].

ESPGHAN підкреслив, що насамперед у здорових дітей слід сприяти здоровому способу життя, пов'язаному з нормальним індексом маси тіла, включаючи здорову дієту з продуктами, що містять вітамін D, та адекватні заходи на свіжому повітрі [7]. Більше того, педіатри повинні періодично оцінювати споживання вітаміну D з дієти та добавок [25,48].

Навпаки, інші товариства рекомендували систематично застосовувати добавки вітаміну D дітям у зимові місяці [57,59,77] або протягом року, у разі недостатнього перебування на сонці влітку [57,59]. Після публікації огляду SACN доказів щодо вітаміну D та здоров'я [59] Public Health England порекомендувала, щоб діти Великої Британії віком від 1 до 4 років отримували добавки вітаміну D по 400 МО/добу, а старші діти — таку саму щодобову добавку восени та взимку, оскільки важко задовольнити це споживання з дієтичних джерел.

Підлітки мають підвищений ризик дефіциту вітаміну D [62], тому Товариство охорони здоров'я та медицини підлітків рекомендувало постійні добавки вітаміну D (600 МО/добу для здорових підлітків і щонайменше 1000 МО/добу для підлітків із ризиком дефіциту або недостатності вітаміну D) на додаток до вітаміну D, що надходить через дієту або через перебування на сонці [69].

Рекомендації наукових товариств щодо профілактики дефіциту вітаміну D призвели до суттєво вищого рівня застосування добавок вітаміну D серед населення та ініціювали дискусії щодо його токсичності [79]. Токсичність вітаміну D може призводити до гіперкальціємії та гіперкальціурії, спричинених підвищеним всмоктуванням кальцію в кишечнику та мобілізацією кальцію з кістки. Ці ефекти включають кальцифікацію м'яких тканин, дифузну демінералізацію кісток і непоправні порушення функції нирок та серцево-судинної системи [17]. Токсичність вітаміну D, яка виникає внаслідок тривалого застосування всередину великих доз вітаміну D, пов'язана зі збільшенням концентрації в сироватці крові 25-ОН-D та деяких інших метаболітів вітаміну D, але зазвичай не активного метаболіту 1,25-(ОН)<sub>2</sub>D. Нормативними документами визначено, що концентрація 25-ОН-D у сироватці крові 200 нмоль/л або нижче навряд чи може становити ризик несприятливих наслідків для здоров'я здорових немовлят. Такого рівня 25-ОН-D у сироватці крові можна досягти при вживанні дітьми 6-місячного віку 25 мкг/добу вітаміну D, у віці від 6 місяців — 35 мкг/добу. Для дітей віком 1–10 років граничні дози споживання вітаміну D встановлено на рівні 50 мкг/добу [18].

Токсичним визнано рівень 25-ОН-D у сироватці крові >250 нмоль/л у сполученні з гіперкальціємією [48]. Одразу після того почали з'являтися повідомлення про токсичність, пов'язану зі збільшенням застосування добавок

вітаміну D. Наприклад, 25-ОН-D >250 нмоль/л виявлено у 4% пацієнтів лікарні в одному дослідженні в Індії [65].

Крім того, відмічено індивідуальну підвищену чутливість до вітаміну D, обумовлену генетичними особливостями обміну цього вітаміну в організмі дитини. Один із таких станів відомий як синдром Вільямса—Борена, або «ідіопатична інфантильна гіперкальціємія» [58].

Згідно з останніми дослідженнями, проведеними в Польщі, рівень захворюваності на ідіопатичну інфантильну гіперкальціємію серед польського населення оцінювався як 1:32465 народжень [58]. У пацієнтів з ідіопатичною інфантильною гіперкальціємією описано кілька мутацій 24-гідроксилази (CYP24A1) та ниркового натрій-фосфатного котранспортера 2A (SLC34A1). Такі мутації як у гомозиготних, так і у складних гетерозиготних пацієнтів пов'язані з підвищеною чутливістю до вітаміну D у профілактичних дозах (10–12,5 мкг/добу) або у надзвичайно високих болусних дозах (15 мг неодноразово) [34,58,63].

Ураховуючи можливість передозування вітаміну D і різну індивідуальну чутливість до нього, з 2020 р. встановлено нові вимоги до вмісту вітаміну D у молочних сумішах для дітей першого року життя [17]. Зокрема, Директива 2006/141/ЄС вимагає, щоб молочні суміші для немовлят містили вітамін D у межах 1–2,5 мкг/100 ккал.

З вищезазначених причин добавки слід застосовувати обережно, а самостійне введення вітаміну D без нагляду лікаря є ризикованим, особливо в пацієнтів із невизнаною гіперчутливістю до вітаміну D.

Установлено, що верхня межа тривалого застосування вітаміну D становить 1000 МО/добу для пацієнтів першого року життя, 2000 МО/добу для дітей віком до 10 років, 4000 МО/добу для дітей віком 11–17 років [7,18,26].

Серед зареєстрованих в Україні різних форм випуску вітаміну D, що застосовують у клінічній практиці, є препарат Відеїн по 500 МО і 1000 МО у м'яких капсулах. Як допоміжні речовини до препарату входять  $\alpha$ -токоферолу ацетат і тригліцериди середнього ланцюга, що поліпшують засвоєння вітаміну D і знижують імовірність токсичних ефектів. Оригінальна форма капсул (у вигляді «рибки» і «пляшечки») і можливість розкриття капсули з додаванням її вмісту до їжі робить препарат зручним для застосування в дітей.

Отже, аналіз опублікованих даних свідчить про необхідність дотримання стратегії, заснованої на індивідуальному підході, з урахуванням фізіологічних особливостей, індивідуальних вимог і способу життя дітей, яким проводиться профілактика дефіциту

вітаміну D. Більшість наукових товариств рекомендують із профілактичною метою застосовувати у середньому 400–600 МО/добу вітаміну D.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Antypkin YuH, Kvashnina LV, Omelchenko LI. (2017). Obgruntuvannya doz vitaminu D3 dlia profilaktyky D-vitaminnoi nedostatnosti ta vitamin D-defitsytnykh staniv u zdorovykh ditei riznoho viku. Informatsiyni lyst № 63–2017. Kyiv. [Антипкін ЮГ, Квашніна ЛВ, Омельченко ЛІ. (2017). Обґрунтування доз вітаміну D3 для профілактики D-вітамінної недостатності та вітамін D-дефіцитних станів у здорових дітей різного віку. Інформаційний лист № 63–2017. Київ].
- Arundel P, Ahmed SF, Allgrove J, Bishop NJ, Burren CP, Jacobs B et al. (2012). British Paediatric and adolescent bone Group's position statement on vitamin D deficiency. *BMJ*. 345: e8182.
- Ataseven F, Aygun C, Okuyucu A et al. (2013). Is vitamin D deficiency a risk factor for respiratory distress syndrome? *Int J Vitam Nutr Res*. 83 (4): 232–237.
- Batra P, Madhu SV. (2017). Oral Supplementation of Parturient Mothers with Vitamin D and Its Effect on 25 OH D Status of Exclusively Breastfed Infants at 6 Months of Age: A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Trial. *Breastfeed. Med*. 12: 621–628.
- Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, Gupta A et al. (2020). Mechanisms in endocrinology: Vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol*. 183: R133–R147.
- Bouillon R. (2017). Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 13: 466–479.
- Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M et al. (2013). Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 56 (6): 692–701.
- Brett NR, Lavery P, Agellon S, Vanstone CA, Maguire JL, Rauch F, Weiler HA. (2016). Dietary vitamin D dose-response in healthy children 2 to 8 y of age: a 12-wk randomized controlled trial using fortified foods. *Am J Clin Nutr*. 103 (1): 144–152.
- Cetinkaya M, Cekmez F, Buyukkale G et al. (2015). Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants. *J Perinatol*. 35 (1): 39–45.
- Cetinkaya M, Cekmez F, Erener-Ercan T et al. (2015). Maternal/neonatal vitamin D deficiency: a risk factor for bronchopulmonary dysplasia in preterms? *J Perinatol*. 35 (10): 813–817.
- Cetinkaya M, Erener-Ercan T, Kalayci-Oral T et al. (2017). Maternal/neonatal vitamin D deficiency: a new risk factor for necrotizing enterocolitis in preterm infants? *J Perinatol*. 37 (6): 673–678.
- Chacham S, Rajput S, Gurnurkar S, Mirza A, Saxena V, Dakshinamurthy S et al. (2020). Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Infants in Northern India: A Hospital Based Prospective Study. *Cureus*. 12 (11): e11353.
- Chen CM, Mu SC, Chen YL, Tsai LY, Kuo YT, Cheong Imet al. (2020). Infants' Vitamin D Nutritional Status in the First Year of Life in Northern Taiwan. *Nutrients*. 12 (2): 404.
- Chlebna-Sokol D, Konstantynowicz J, Abramowicz P, Kulik-Rechberger B, Niedziela M, Obuchowicz A et al. (2019). Evidence of a significant vitamin D deficiency among 9–13-year-old Polish children: results of a multicentre study. *J Nutr*. 58 (5): 2029–2036.
- Choi YJ, Kim MK, Jeong SJ. (2013). Vitamin D deficiency in infants aged 1 to 6 months. *Korean J Pediatr*. 56: 205–210.
- De la Torre LP, Moreno AM, Gonzalez GM, Lopez MR, Rios AC. (2020). Vitamin D is not useful as a biomarker for disease activity in rheumatoid arthritis. *Reumatol. Clin*. 16: 110–115.
- EU. (2016). Commission Delegated Regulation (EU) 2016/127 of 25 September 2015 supplementing Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council as regards the specific compositional and information requirements for infant formula and follow-on formula and as regards requirements on information relating to infant and young child feeding. *OJ L 25*, 2.2.2016: 1.
- European Food Safety Authority. (2016). Panel on dietetic products, nutrition, and allergies. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. *EFSA J*. 14 (10): 4547.
- Federal Commission for Nutrition. (2012). Vitamin D deficiency: evidence, safety, and recommendations for the Swiss population. Expert report of the FCN. Zurich: Federal Office for Public Health.
- Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, Minagawa M, Okazaki R, Sugimoto T et al. (2015). Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia--proposal by an expert panel supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research, and the Japan Endocrine Society. *J Bone Miner Metab*. 33 (5): 467–473.
- Ganmaa D, Stuart JJ, Sumberzul N, Ninjin B, Giovannucci E, Kleinman K et al. (2017). Vitamin D supplementation and growth in urban Mongol school children: results from two randomized clinical trials. *PLoS One*. 12 (5): e0175237.
- Geohagan J, de Gaston D, Sadler A, Palmer P. (2018). Does oral maternal Vitamin D supplementation normalize the Vitamin D level in exclusively breastfed infants? *J Okla State Med Assoc*. 111 (10): 870–871.
- German Nutrition Society. (2012). New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab*. 60 (4): 241–246.
- Godel JC, Society CP, First Nations I, Committee MH. (2007). Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health*. 12: 583–589.
- Golden NH, Abrams SA. (2014). Committee on Nutrition Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics*. 134 (4): e1229–e1243.
- Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, Del Torso S, Mercier JC, Valiulis A et al. (2017). Vitamin D in European children-statement from the European academy of Paediatrics (EAP) *Eur J Pediatr*. 176 (6): 829–831.
- Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N et al. (2020). Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 369: 718–724.

28. Haq A, Wimalawansa SJ, Pludowski P, Anouti FA. (2016). Clinical practice guidelines for vitamin D in the United Arab Emirates. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 175: 4–11.
29. Health Council of the Netherlands. (2012). Evaluation of the Dietary Reference Values for Vitamin D, Health Council of the Netherlands. The Hague.
30. Hoge Gezondheidsraad. (2009). Voedingsaanbevelingen voor België. VIGEZ. URL: [http://www.vigez.be/files/voedingenbeweging/publicatie\\_hoge\\_gezondheidsraad\\_2009.pdf](http://www.vigez.be/files/voedingenbeweging/publicatie_hoge_gezondheidsraad_2009.pdf).
31. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 96 (7): 1911–1930.
32. Hussain S, Elnajeh M. (2020). Prevalence and Risk Factors for Hypovitaminosis D among Healthy Adolescents in Kota Bharu, Kelantan. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 35 (2): 176–180.
33. IOM. (2011). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Committee to review dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington: National Academies Press.
34. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. (2012). 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 523: 9–18.
35. Kochar I, Vij V, Sethi A. (2019). Prevalence of Vitamin D deficiency in cord blood. *J Clin Neonatol.* 8: 10–14.
36. Kuchay MS, Jevalikar GS, Mithal A, Mishra SK, Dang N. (2016). Efficacy and safety of a single monthly dose of cholecalciferol in healthy school children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 29 (4): 413–416.
37. Lei WT, Huang KY, Jhong JH, Chen CH, Weng SL. (2021, Feb 3). Metagenomic analysis of the gut microbiome composition associated with vitamin D supplementation in Taiwanese infants. *Sci Rep.* 11 (1): 2856.
38. Liu N, Sun J, Wang X, Zhang T, Zhao M, Li H. (2021). Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 104: 58–64.
39. Maddaloni E, Cavallari I, Napoli N, Conte C. (2018). Vitamin D and diabetes mellitus. *Front Horm Res.* 50: 161–176.
40. Martinez Suarez V, Moreno Villares JM, Dalmau Serra J, Comite de Nutricion de la Asociacion Espanola de Pediatria. (2012). Recommended intake of calcium and vitamin D: positioning of the nutrition committee of the AEP. *An Pediatr (Barc).* 77 (1): 57.
41. Marwaha RK, Yenamandra VK, Ganie MA, Sethuraman G, Sreenivas V, Ramakrishnan L et al. (2016). Efficacy of micellized vs. fat-soluble vitamin D3 supplementation in healthy school children from northern India. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 29 (12): 1373–1377.
42. Maydannik VG, Demchuk SM. (2015). Sovremennyye podhody k profilaktike i lecheniyu vitamin-D-defitsitnogo rahita s pozitsii dokazatelnoy meditsiny. *Mlzhnarodniy zhurnal pediatrʹi, akusherstva ta ginekologʹi.* 8 (1): 133–143. [Майданник ВГ, Демчук СМ. (2015). Современные подходы к профилактике и лечению витамин-D-дефицитного рахита с позиции доказательной медицины. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології.* 8 (1): 133–143].
43. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, Fedirko V, Wang M, Cook NR et al. (2019). Circulating vitamin D and colorectal cancer risk: an international pooling project of 17 cohorts. *J Natl Cancer Inst.* 111 (2): 158–169.
44. Meena N, Singh Chawla SP, Garg R, Batta A, Kaur S. (2018). Assessment of Vitamin D in Rheumatoid Arthritis and Its Correlation with Disease Activity. *J Nat Sci Biol Med.* 9: 54–58.
45. Mitchell F. (2020). Vitamin-D and COVID-19: Do deficient risk a poorer outcome? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 8: 570.
46. Mortensen C, Damsgaard CT, Hauger H, Ritz C, Lanham-New SA, Smith TJ et al. (2016). Estimation of the dietary requirement for vitamin D in white children aged 4–8 y: a randomized, controlled, dose-response trial. *Am J Clin Nutr.* 104 (5): 1310–1317.
47. MOZ Ukrainy. (2017). Pro zatverdzhennia Norm fiziologichnykh potreb naselennia Ukrainy v osnovnykh kharchovykh rečovynakh i enerhii. Nakaz MOZ Ukrainy № 1073 vid 03.09.2017. [МОЗ України. (2017). Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії. Наказ МОЗ України № 1073 від 03.09.2017].
48. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K et al. (2016). Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 101 (2): 394–415.
49. National Kidney Foundation. (2005). Inc Guideline Prevention and treatment of vitamin D insufficiency and vitamin D deficiency in CKD patients. KDOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. URL: [http://kidney-foundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guidelines\\_pedbone/guide8.htm](http://kidney-foundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guidelines_pedbone/guide8.htm). 30: 2013.
50. Nordic Council of Ministers, Nordic Nutrition Recommendations 2012. (2014). Integrating nutrition and physical activity. Norden, Copenhagen, Denmark: 5.
51. Nordic Council of Ministers. (2014). Nordic nutrition recommendations 2012: integrating nutrition and physical activity. Norden.org. URL: <https://www.norden.org/en/theme/nordic-nutrition-recommendation/nordic-nutrition-recommendations-2012>.
52. Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, Inoue D, Yamauchi M, Minagawa M et al. (2017). Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan: proposal by an expert panel supported by the research program of intractable diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research and the Japan Endocrine Society [opinion] *J Bone Miner Metab.* 35 (1): 1–5.
53. Onwuneme C, Diya B, Uduma O, McCarthy RA, Murphy N, Kilbane MT et al. (2016). Correction of vitamin D deficiency in a cohort of newborn infants using daily 200 IU vitamin D supplementation. *J Med Sci.* 185 (3): 683–687.
54. Paxton GA, Teale GR, Nowson CA, Mason RS, McGrath JJ, Thompson MJ et al. (2013). Vitamin D and health in pregnancy, infants, children and adolescents in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust.* 198 (3): 142–143.
55. Pazirandeh S, Burns DL. (2020, Dec 30). Overview of vitamin D. Up to Date. URL: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-d>.
56. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvao Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. (2020). Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci. Nutr.* 1–9.
57. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokol D, Czech-Kowalska J et al. (2013). Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol.* 64: 319–327.
58. Pronicka E, Ciara E, Halat P, Janiec A, Wojcik M, Rowinska E et al. (2017). Biallelic mutations in CYP24A1 or SLC34A1 as a cause of infantile idiopathic hypercalcemia (IIH) with vitamin D hypersensitivity: molecular study of 11 historical IIH cases. *J Appl Genet.* 58: 349–353.
59. Public Health England. (2016). SACN vitamin D and health. gov.uk. URL: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/537616/SACN\\_Vitamin\\_D\\_and\\_Health\\_report.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/537616/SACN_Vitamin_D_and_Health_report.pdf).
60. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, Bergeron G, Bourassa MW, Brown KH et al. (2018). Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency

- ciency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *J. Ann NY Acad Sci.* 1430 (1): 44–79.
61. SACN. (2016). Vitamin D and health. Scientific Advisory Committee on Nutrition: 1–304.
62. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, Cardinale F, Cetin I, Chiappini E et al. (2018). Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *G Ital J Pediatr.* 44 (1): 51.
63. Schlingmann KP, Ruminska J, Kaufmann M, Dursun I, Patti M, Kranz B et al. (2016). Autosomal-recessive mutations in SLC34A1 encoding sodium-phosphate cotransporter 2A cause idiopathic infantile hypercalcemia. *J Am Soc Nephrol.* 27: 604–614.
64. Schoenmakers I, Pettifor JM, Pena-Rosas JP, Lamberg-Allardt C, Shaw N, Jones KS et al. (2016). Prevention and consequences of vitamin D deficiency in pregnant and lactating women and children: a symposium to prioritise vitamin D on the global agenda. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 164: 156–160.
65. Sharma LK, Dutta D, Sharma N et al. (2017). The increasing problem of subclinical and overt hypervitaminosis D in India: an institutional experience and review. *Nutrition.* 34: 76–81.
66. Simon AE, Ahrens KA. (2020). Adherence to Vitamin D Intake Guidelines in the United States. *Pediatrics.* 145: e20193574.
67. Smith TJ, Tripkovic L, Damsgaard CT, Molgaard C, Ritz C, Wilson-Barnes SL et al. (2016). Estimation of the dietary requirement for vitamin D in adolescents aged 14–18 y: a dose-response, double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 104 (5): 1301–1309.
68. Società di Nutrizione Umana (SINU). (2014). LARN-Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed Energia per la Popolazione Italiana. IV Revisione. Milano: SICS: 1–655.
69. Society for Adolescent Health and Medicine. (2013). Recommended vitamin D intake and management of low vitamin D status in adolescents: a position statement of the society for adolescent health and medicine. *J Adolesc Health.* 52 (6): 801–803.
70. Solak I, Cihan FG, Mercan S, Kethuda T, Eryilmaz MA. (2018). Evaluation of 25-Hydroxyvitamin D Levels in Central Anatolia Turkey. *Biomed Res Int:*4076548.
71. Song SJ, Si S, Liu J, Chen X, Zhou L, Jia G et al. (2013). Vitamin D status in Chinese pregnant women and their newborns in Beijing and their relationships to birth size. *Public Health Nutr.* 16: 687–692.
72. Tanaka K, Terao J, Shidoji Y et al. (2012). Dietary reference intakes for Japanese 2010: fat-soluble vitamins. *J Nutr Sci Vitaminol.* 59: S57–S66.
73. Topal I, Mertoglu C, Arslan YK, Gumus A, Kara IS, Peker N. (2018). Evaluation of Vitamin D Levels of Children According to Age, Gender and Seasons at Erzincan Field. *Firat Med J.* 23: 168–172.
74. Turck D, Bresson JL, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M et al. (2018). Update of the tolerable upper intake level for vitamin D for infants. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (EFSA NDA Panel). Neuhauser-Berthold M. EFSA J. 16 (8): e05365.
75. Unsur EK. (2021, Jan 26). Vitamin D levels of the healthy infants using oral spray or drop form of vitamin D supplement in the first year of life. *North Clin Istanbul.* 8 (1): 31–36.
76. Vid Streym S, S Hojskov C, Moller UK, Heickendorff KL, Vestergaard P, Mosekilde L, Rejnmark L. (2016). Vitamin D content in human breast milk: a 9-mo follow-up study, *The American Journal of Clinical Nutrition.* 103 (1): 107–114.
77. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson JL, Briend A, Chouraqui JP et al. (2012). Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the committee on nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr.* 19 (3): 316–328.
78. Wagner CL, Hulsey TC, Fanning D, Ebeling M, Hollis BW. (2006). High dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a six-month follow-up pilot study. *Breastfeed Med.* 1 (2): 59–70.
79. Wojcik M, Jaworski M, Pludowski P. (2018, Nov 8). Concentration in Neonates, Infants, and Toddlers From Poland-Evaluation of Trends During Years 1981–2011. *Front Endocrinol (Lausanne).* 9: 656.
80. World Health Organization. (2012). Guideline: vitamin D supplementation in pregnant women. WHO. URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85313/1/9789241504935\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85313/1/9789241504935_eng.pdf).
81. Yang J, Jun XU, Zhang H. (2016). Effect of vitamin D on ACE2 and vitamin D receptor expression in rats with LPS-induced acute lung injury. *Chin J Emerg Med.* 25: 1284–1289.
82. Yang Y, Li Z, Yan G et al. (2018). Effect of different doses of vitamin D supplementation on preterm infants-an updated meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 31 (22): 3065–3074.
83. Zhang S, Miller DD, Li W. (2021, Feb 21). Non-Musculoskeletal Benefits of Vitamin D beyond the Musculoskeletal System. *Int J Mol Sci.* 22 (4): 2128.
84. Zittermann A. (2018). Vitamin D status, supplementation and cardiovascular disease. *Anticancer Res.* 38: 1179–1186.

### Відомості про авторів:

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

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

Стаття надійшла до редакції 23.03.2021 р., прийнята до друку 16.05.2021 р.

УДК 616.24-008.41-053.4:615.23:616-079.4-08-039.57

*С.А. Мокия–Сербина, Т.В. Литвинова, Н.И. Заболотня*

## **Подострый кашель у детей дошкольного возраста: дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия в условиях амбулаторной практики**

ГУ «Днепровский государственный медицинский университет», Украина

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.4(116): 46-55. doi 10.15574/SP.2021.116.46

**For citation:** Mokiya-Serbina SA, Litvinova TV, Zabolotnyaya NI. (2021). Subacute cough in preschool children: differential diagnostics and differentiated therapy under ambulatory practice. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(116): 46-55. doi 10.15574/SP.2021.116.46

Мультифакторность подострого кашля в сочетании с анатомо-физиологическими особенностями детей дошкольного возраста, невозможностью их полноценного обследования в условиях амбулаторной практики усложняет диагностику заболевания. Разработан алгоритм дифференциальной диагностики острых респираторных инфекций, сопровождающихся подострым кашлем у детей дошкольного возраста. Данный алгоритм может способствовать раннему определению причин кашля и целенаправленной терапии заболевания, вызвавшего его. Предложена последовательность диагностических мероприятий: сбор анамнеза жизни и заболеваний с перечнем ключевых вопросов, которые необходимо задать при сборе анамнеза у детей с длительным кашлем; объективное обследование ребенка; определение тактики дальнейшего ведения (стационарное или амбулаторное); выбор терапии, сопоставимой с предполагаемым диагнозом; оценка проводимой терапии. Сделан акцент на важность полноценного сбора анамнеза, учета данных времени и условий заболевания, клинических данных для постановки предполагаемого диагноза в условиях амбулаторной практики. Рекомендовано при сложности в диагностике проводить пробную терапию.

Представлены современные подходы к диагностике бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим вирус-индуцированным визингом. Изложены современные подходы к диагностике и лечению острых респираторных инфекций верхних и нижних дыхательных путей в соответствии с принципами доказательной медицины. Отмечено, что наиболее эффективные методы лечения кашля — это этиологические и патогенетические подходы, заключающиеся в устранении или ослаблении действия факторов, вызывающих кашель. Подчеркивается, что, если лечение невозможно либо оказывается недостаточным, необходимо проводить симптоматическую терапию кашля. Обоснованы основные направления симптоматического лечения кашля, включающие в себя мероприятия по улучшению дренажной функции бронхов и восстановлению адекватного мукоцилиарного клиренса. Подтверждена целесообразность применения препаратов амброксола и ацетилцистеина. Уделено внимание использованию противокашлевых препаратов центрального действия. Проведено обсуждение проблемы «лечить или не лечить подострый кашель при острой респираторной инфекции верхних дыхательных путей» с позиции доказательной медицины.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** дети, подострый кашель, острые респираторные инфекции.

### **Subacute cough in preschool children: differential diagnostics and differentiated therapy under ambulatory practice**

*S.A. Mokiya–Serbina, T.V. Litvinova, N.I. Zabolotnyaya*

FPO «Dnipro State Medical University», Ukraine

The multifactorial nature of subacute cough, combined with the anatomical and physiological characteristics of preschool children, the impossibility of their full examination in outpatient practice, complicates its diagnosis. An algorithm for the differential diagnosis of acute respiratory infections accompanied by subacute cough in preschool children has been developed, it can contribute to the early identification of its causes and targeted treatment of the disease that caused the cough. A sequence of diagnostic measures is proposed, it includes anamnesis of life and diseases with a list of key questions that should be asked when collecting anamnesis in children with prolonged cough; objective examination of the child; determination of the tactics of further management (inpatient or outpatient); the choice of therapy that is comparable to the intended diagnosis; and evaluation of ongoing therapy. The emphasis is made on the importance of a full-fledged collection of anamnesis, taking into account the data of the time and conditions of the disease, and clinical data for making a presumptive diagnosis in an outpatient practice. It is recommended to carry out trial therapy if the diagnosis is difficult.

The article presents modern approaches to the diagnosis of bronchial asthma in children with recurrent virus-induced cough. The modern approaches to the diagnosis and treatment of acute respiratory infections of the upper and lower respiratory tract are outlined in accordance with the principles of evidence-based medicine. It is noted that the most effective methods of treating cough are etiological and pathogenetic approaches, which consist in eliminating or weakening the action of factors that cause cough. It is emphasized that if treatment is impossible or insufficient, symptomatic cough therapy should be carried out. The main directions of symptomatic treatment of cough have been substantiated, which include measures to improve the drainage function of the lungs and restore adequate mucociliary clearance. The expediency of using ambroxol and acetylcysteine preparations was confirmed. Attention is also paid to the use of centrally acting antitussives. Discussion of the problem «to treat or not to treat subacute cough in acute respiratory infection of the upper respiratory tract» from the standpoint of evidence-based medicine is shown.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** children, subacute cough, acute respiratory infections.

### **Підгострий кашель у дітей дошкільного віку: диференційна діагностика і диференційована терапія в умовах амбулаторної практики**

*С.О. Мокія–Сербіна, Т.В. Литвинова, Н.І. Заболотня*

ДЗ «Дніпровський державний медичний університет», Україна

Мультифакторність підгострого кашлю в поєднанні з анатомо-фізіологічними особливостями дітей дошкільного віку, неможливістю їх повноцінного обстеження в умовах амбулаторної практики ускладнює діагностику кашлю. Розроблено алгоритм диференційної діагностики гострих респираторних інфекцій, що супроводжуються підгострим кашлем у дітей дошкільного віку. Цей алгоритм може сприяти ранньому визначенню причин кашлю і цілеспрямованій терапії захворювання, викликаного ним. Запропоновано послідовність діагностичних заходів: збір анамнезу життя і захворювань із



переліком ключових питань, які слід поставити під час збору анамнезу в дітей з тривалим кашлем; об'єктивне обстеження дитини; визначення тактики подальшого ведення (стаціонарне або амбулаторне); вибір терапії, порівнянної з передбачуваним діагнозом; оцінка проведеної терапії. Зроблено акцент на важливість повноцінного збору анамнезу, обліку даних часу і умов захворювання, клінічних даних для встановлення очікуваного діагнозу в умовах амбулаторної практики. Рекомендовано при складності в діагностиці проводити пробу терапії.

Наведено сучасні підходи до діагностики бронхіальної астми в дітей з рецидивним вірус-індукованим візингом. Описано сучасні підходи до діагностики і лікування гострих респіраторних інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів відповідно до принципів доказової медицини. Зазначено, що найефективніші методи лікування кашлю — це етіологічні і патогенетичні підходи, що полягають в усуненні або ослабленні дії факторів, які викликають кашель. Підкреслено, якщо лікування є неможливим або недостатнім, необхідно проводити симптоматичну терапію кашлю. Обґрунтовано основні напрями симптоматичного лікування кашлю, які включають в себе заходи щодо поліпшення дренажної функції бронхів і відновлення адекватного мукоциліарного кліренсу. Підтверджено доцільність застосування препаратів амброксолу і ацетилцистеїну. Приділено увагу застосуванню протикашльових препаратів центральної дії. Обговорено проблему «лікувати або не лікувати підгострий кашель при гострій респіраторній інфекції верхніх дихальних шляхів» з позиції доказової медицини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, підгострий кашель, гострі респіраторні інфекції.

**К**ашель у дітей — самый распространенный симптом, побуждающий родителей обращаться за медицинской помощью. Наиболее частой причиной, вызывающей кашель у детей дошкольного возраста, являются острые респираторные инфекции (ОРИ). При этом кашель также и самый длительный симптом ОРИ, продолжительность которого, по данным эпидемиологических исследований, у 35–40% детей школьного возраста составляет 10 дней, а у 10% детей дошкольного возраста кашель сохраняется до 28 дней [32]. При этом следует отметить, что подострый кашель может сопровождать не только ОРИ верхних (ВДП) и нижних дыхательных путей (НДП), но и быть триггерным фактором для манифестации скрыто протекающих бронхиальной астмы (БА), хронических бронхолегочных заболеваний, пороков развития дыхательных путей, патологии со стороны других органов и систем. Кашель является симптомом, при котором врачебная тактика сводится к пониманию причин и уточнению возможной нозологии [34].

Мультифакторность подострого кашля в сочетании с анатомо-физиологическими особенностями детей дошкольного возраста, невозможностью их полноценного обследования в условиях амбулаторной практики усложняет его диагностику. Дифференциация причин кашля позволит определить его генез и обосновать тактику дальнейшего ведения детей.

Лекарственные препараты, применяемые для лечения кашля при ОРИ, в основном, являются симптоматическими средствами. На сегодняшний день, несмотря на широкий их выбор, остается открытым ряд вопросов по балансу эффективности и безопасности их применения [33]. Поэтому в каждом конкретном случае врач амбулаторной практики при выборе направления терапии должен учитывать причи-

ну кашля, динамику его особенностей в зависимости от стадии инфекционного процесса и характеристики применяемых препаратов [30].

### **Алгоритм диагностического поиска при подостром кашле у детей дошкольного возраста**

Клиническая оценка кашля базируется на установлении продолжительности симптомов (3–8 недель), этиологического фактора, а также ответа (или его отсутствия) на терапию. Выявление различных состояний, ассоциированных с подострым кашлем, составляет основу для дальнейшего лечения таких пациентов.

Диагностический поиск при подостром кашле должен проводиться поэтапно:

1 этап — сбор анамнеза жизни и заболевания.

### **Ключевые вопросы при сборе анамнеза у ребенка с длительным кашлем**

Вопрос 1. В каком возрасте начался кашель? Начало кашля в периоде новорожденности чаще всего свидетельствует о наличии «большого» пульмонологического заболевания.

Вопрос 2. Какой характер кашля — сухой или влажный? Влажный кашель чаще всего свидетельствует о его инфекционной природе.

Вопрос 3. Насколько внезапно начался кашель? Не предшествовал ли началу кашля эпизод аспирации или удушья?

Вопрос 4. Сопровождают ли кашель эпизоды свистящего дыхания (wheezing), которые купируются бронхолитиками? В случае положительного ответа высока вероятность синдрома визинга детей дошкольного возраста или БА.

Вопрос 5. Сопровождается ли кашель другими симптомами респираторного аллергоза? При положительном ответе аллергический ринит и синдром постназального затека — наиболее вероятные причины кашля.

Вопрос 6. Наблюдается ли неожиданно громкий, грохочущий сухой кашель? Такой кашель часто встречается при трахеомалиции и бронхомалиции.

Вопрос 7. Усиливается ли кашель при кормлении ребенка? В случае положительного ответа вероятным диагнозом является аспирационный синдром.

Вопрос 8. Сопровождается ли кашель свистящими вдохами, покраснением лица ребенка и рвотой в конце приступа? Приступообразный кашель с репризами свидетельствует о наличии коклюша.

Вопрос 9. Исчезает ли кашель во время сна ребенка? Навязчивый сухой кашель, который полностью исчезает во время сна, чаще всего является психогенным [21].

II этап — объективное обследование пациента.

Осмотр должен начинаться с общей оценки состояния ребенка. В большинстве случаев дети с подострым кашлем не выглядят больными. Наличие таких «тревожных симптомов», как одышка и истощение, заставляет думать о наличии потенциально опасного заболевания.

При осмотре ВДП показана риноскопия.

III этап — определение тактики дальнейшего ведения пациента.

Провести тщательный анализ анамнестических данных, комплексную оценку всех клинических симптомов, особенно «тревожных»: начало в периоде новорожденности, грудном возрасте; одышка, особенно в покое или ночное время; кашель, начавшийся внезапно; продолжительный, неослабевающий или нарастающий кашель; повторные эпизоды длительного влажного кашля; лихорадка, потливость, снижение массы тела, замедление роста; трудности при приеме пищи (кашель, затрудненное глотание, поперхивание, рвота); повторные пневмонии (особенно одной локализации); стридор и другие респираторные шумы; патологические, клинические, респираторные симптомы при осмотре (наличие дыхательной недостаточности, нарушение гемодинамики, сатурация кислорода меньше 95%); патологические изменения при рентгенологическом обследовании органов грудной клетки. Дети с подострым кашлем при наличии «тревожных» симптомов должны быть госпитализированы для проведения полного обследования, уточнения диагноза и тактики лечения [12].

Если при сборе анамнеза и обследовании не выявлено никаких «тревожных» симптомов, то понадобится период наблюдения до 8 недель, чтобы убедиться, что кашель полностью исчез. Наблюдение за пациентом должен осуществлять врач первичной медицинской помощи. В амбулаторных условиях он должен продол-

жить диагностический поиск причин подострого кашля и при необходимости обеспечить проведение дифференцированной терапии, решить вопрос, нужны ли дальнейшие углубленные обследования [31].

IV этап — выбор терапии, сопоставимой с данными анамнеза, клинических признаков и предполагаемого диагноза. При постановке диагноза особое внимание следует уделить анализу анамнеза, объективных признаков заболевания. Выявленные симптомы врач объединяет в синдромы, на основании которых делает заключение о предполагаемом заболевании («вероятный диагноз»). В некоторых сложных для диагностики клинических случаях назначается пробное лечение, позволяющее поставить так называемый «diagnosis ex juvantibus» (диагноз, основанный на оценке результатов проведенного лечения).

При установлении причины возникновения кашля в первую очередь необходимо проводить лечение основного заболевания (этиотропное или патогенетическое).

V этап — оценка проводимой терапии. При эффективном лечении кашель исчезает. Если применяемая терапия дает лишь частичное улучшение, необходимо рассмотреть сопутствующие причины возникновения кашля [23], а в случае неэффективности лечения — проводить дополнительное обследование.

#### **Клинические аспекты подострого кашля у детей дошкольного возраста**

Самыми частыми причинами развития подострого кашля у детей дошкольного возраста в практике считаются ОРИ и аллергия.

Согласно международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), для статистического учета случаев ОРИ используются термины: «ОРИ ВДП» и «ОРИ НДП», в которые включен острый бронхит и бронхиолит. Диагноз «Острый обструктивный бронхит», «Рецидивирующий обструктивный бронхит» не выделены и не используются в англоязычной литературе большинства стран. Бронхообструктивный синдром не является самостоятельной нозологической единицей. Отечественные ученые рекомендуют отходить от этого термина и использовать «синдром свистящего дыхания» (wheezing), а так как этот синдром наиболее часто встречается у детей первых 7 лет жизни, то следует уточнить возраст «визинг у детей дошкольного возраста» [20].

Изучение частоты подострого кашля после перенесенного ОРИ показало, что у 20,8% слу-

чаев причиной развития являются инфекционные факторы (патология верхних и нижних дыхательных путей [22]).

При подостром кашле после перенесенной ОРИ ВДП (простуда) без какой-либо другой явной клинической симптоматики может потребоваться период наблюдения до 8 недель, для того чтобы решить, нужно ли дальнейшее обследование. Если кашель уменьшается или полностью исчезает, то можно предположить его поствирусный генез.

**Простой бронхит** обычно диагностируется у детей старше 3-летнего возраста. Основным патогенетическим механизмом влажного кашля при воспалении в НДП является гиперпродукция слизи. В дебюте заболевания кашель носит сухой, навязчивый характер. На 3–4-й день происходит увлажнение кашля — появляется мокрота, сначала ее немного и ее эвакуация затруднена, в дальнейшем объем мокроты увеличивается, и через 2–3 дня она начинает выделяться из дыхательных путей. Выделение мокроты продолжается 3–4 дня, ее количество постепенно уменьшается, и кашель проходит [2].

Ситуация, когда ребенок в силу своих анатомо-физиологических особенностей не в состоянии откашлять мокроту, может возникнуть при приеме любого мукоактивного лекарственного средства, особенно при неправильной его дозировке, нерациональном приеме препарата или нарушении правил кинезитерапии [11].

Затруднение отхождения мокроты отмечается преимущественно в первой половине дня. При этом в легких определяются средне- и крупнопузырчатые хрипы, исчезающие после прокашливания.

Тактика врача зависит от характера мокроты. При наличии у ребенка обильной, но не вязкой мокроты, которая легко выводится, необходимо пересмотреть назначения лекарств и проводить мероприятия по удалению мокроты (перкуSSIONный массаж, дыхательная гимнастика, постуральный дренаж).

В случае гиперпродукции вязкой слизи у детей старше 2-летнего возраста показано применение ацетилцистеина (АЦЦ). АЦЦ является единственным муколитиком прямого действия, который, разжижая и облегчая выведение мокроты из дыхательных путей, существенно не увеличивает ее объем. Препарат восстанавливает работу мерцательного эпителия и тем самым облегчает освобождение дыхательных путей. АЦЦ противопоказан при брон-

хитах с обильным отхождением мокроты очень низкой вязкости.

У детей раннего возраста очень трудно оценить характер кашля, так как они заглатывают мокроту. Поэтому очень важно при назначении препарата учитывать механизм развития кашля и клинические данные. Позицию основного муколитика при лечении кашля у детей этой возрастной группы занимает амброксол. Это муколитик непрямого действия, но он обладает хорошим мукокинетическим эффектом, оказывая влияние на реснички мерцательного эпителия, восстанавливает мукоцилиарный клиренс [25].

Морфофункциональная незрелость НДП у детей: склонность к развитию отеков слизистой бронхов, недостаточно сформированный кашлевой рефлекс предрасполагают к развитию мукостаза и оказывают существенное влияние на состояние бронхиальной проходимости.

Наиболее частыми возбудителями вирусных инфекций, для которых характерно проявление бронхиальной обструкции, являются RS-вирус, риновирус, аденовирус, человеческий метапневмовирус, коронавирус, а у детей старше 3 лет — *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*.

К основным патогенетическим механизмам нарушения бронхиальной проходимости при ОРИ НДП относятся: утолщение слизистой оболочки бронхов в результате воспалительного отека и инфильтрации; гиперсекреция и изменение реологических свойств бронхиального секрета с образованием слизистых пробок (облитерация — основной механизм бронхиальной обструкции при бронхиолите); спазм гладкой мускулатуры бронхов (значимость этого компонента увеличивается с возрастом ребенка и при повторных эпизодах бронхиальной обструкции) [28].

Основными клиническими симптомами и объективными признаками обструкции дыхательных путей являются: кашель, который может быть сухим, приступообразным, спастическим и малопродуктивным, а также влажным, навязчивым, с отхождением различного количества мокроты; шумное, свистящее дыхание (визинг), которое слышится на расстоянии; одышка экспираторного характера; тахипноэ во сне, при физической нагрузке; сухие свистящие хрипы (на вдохе и выдохе, по всей поверхности легких) коробочным оттенком перкуторного звука [1].

В редакции «Global Strategy for Astma Management and prevention Reviset» 2014 года рекомендовано разделить пациентов с рецидивирующей обструкцией бронхов на две группы: эпизодическая вирус-индуцированная обструкция бронхов и мультитриггерная обструкция [13].

В мировой клинической практике используются термины эпизодический и рецидивирующий вирус-индуцированный визинг. Эпизодический вирус-индуцированный визинг возникает только в период респираторной инфекции и отсутствует между ее эпизодами, длительность заболевания не более 10 дней. Купирование каждого обострения не требует использования ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС). Основным провоцирующим фактором рецидивирующего вирус-индуцированного визинга является ОРИ, однако между ее эпизодами сохраняются признаки неспецифической гиперреактивности бронхов, проявляющиеся возникновением свистящего дыхания и спастического кашля при физической нагрузке, резких запахах, плаче, смехе, резкой смене температуры воздуха. Эпизоды обструкции повторяются более 4 раз в год и характеризуются тяжелым течением. Купирование каждого приступа требует использования иГКС, проявления заболевания сохраняются более 14 дней. Семейный анамнез отягощен аллергическим заболеванием, у ребенка могут присутствовать признаки аллергического ринита и атопического дерматита [15,19]. Следует также отметить, что эпизоды обструкции сопровождаются кашлем, который продолжается более 3 недель. Кашель может быть сухим, приступообразным, спастическим и малопродуктивным, а также влажным, навязчивым, с отхождением различного количества мокроты при облитерации бронхиального просвета слизью. Терапия таких пациентов должна быть комплексной с учетом всех факторов риска возникновения заболевания, патогенетических механизмов его формирования, а при необходимости — симптоматической.

Терапия вирус-индуцированных обострений сходна с терапией БА [14]. Стартовыми препаратами при терапии обострения являются короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты и иГКС. В раннем возрасте используются ингаляции микронизированной суспензии будесонида (ПульмикортR-суспензия), которая разрешена детям с 6-месячного возраста. Препарат оказывает выраженное противовоспалительное дей-

ствие, способствует снижению экссудации плазмы, продукции мокроты в дыхательных путях и обладает высоким профилем безопасности [9,36].

Ингаляции небулизированного будесонида рекомендовано назначать при необходимости детям с легкой тяжестью обострения и всем со среднетяжелой в дозе 0,5 мг 2 раза в день. Высокие дозы будесонида (1 мг 2 раза в день) показаны при тяжелом обострении. Препарат необходимо применять до разрешения симптомов [15].

Трудности дифференциальной диагностики вирус-индуцированного визинга, установленный высокий риск БА у ребенка явились основанием к применению пробной терапии с использованием иГКС и антилейкотриеновых препаратов (монтелукаст) [1,18].

FDA в инструкции к препарату в марте месяце 2020 года внесло данные о серьезных психоневрологических событиях, связанных с применением монтелукаста. Поэтому в каждом конкретном случае необходимо рассмотреть преимущество и риск назначения препарата.

БА — клинический диагноз. Согласно рекомендациям Европейского респираторного общества по диагностике и лечению хронического кашля у детей и взрослых, не существует единого признанного диагностического теста для подтверждения или исключения БА. Оксид азота в выдыхаемом воздухе может использоваться в качестве суррогатного маркера эозинофильного воспаления и ответа на глюкокортикостероиды, однако до настоящего времени нет общепризнанного порога для диагностики БА [26].

Исследование эффективности будесонида у детей с рецидивирующим вирус-ассоциированным визингом с и без атопии показало, что применение препарата в течение 3 месяцев способствует уменьшению частоты бронхообструкции вне зависимости от атопии [3]. По мнению авторов, проведение поддерживающей (пробной) терапии у детей дошкольного возраста с рецидивирующим вирус-индуцированным визингом без учета факторов риска поможет добиться положительных результатов и снизить гипердиагностику БА [17]. Эксперты в области педиатрии и пульмонологии предлагают после разрешения симптомов обострения уменьшить дозу будесонида на 50% и увеличить продолжительность терапии на 2–3 месяца у всех детей дошкольного возраста с рецидивирующим вирус-индуцированным

визингом, независимо от степени риска БА. При этом оценка ответа на лечение должна проводиться через 2–3 недели от начала поддерживающей терапии. Положительный эффект от проводимой терапии позволяет предположить диагноз БА и назначить патогенетически обоснованную терапию. При неэффективности терапии ребенок подлежит наблюдению и обследованию у пульмонолога [8,9].

Если применяемая терапия дает лишь частичное улучшение, необходимо рассмотреть существующие факторы, снижающие ее результативность. Исключить воздействие табачного дыма и других аэрополлютантов; активность ребенка, родительские сомнения и беспокойство; лечить только очевидные заболевания [24].

Для детей с рецидивирующим вирус-индуцированным визингом характерно наличие сухого кашля, который сохраняется в промежутках между обострениями, усиливается при эмоциональном и физическом напряжении. Однако при облитерации бронхиального просвета слизью (мукостаз) кашель может принимать характер малопродуктивного, а также влажного навязчивого, с отхождением различного количества мокроты. Симптоматическая лекарственная терапия назначается, когда кашель не выполняет свою защитную функцию, не способствует очищению дыхательных путей, и направлена на разжижение мокроты, снижение ее вязкости и увеличением тем самым эффективности кашля. При продуктивном кашле, сопровождающимся нарушением отхождения мокроты, показано применение мукоактивных препаратов амброксола, АЦЦ с учетом возраста ребенка в течение 7–10 дней в сочетании с кинезитерапией, перкуссионным массажем, постуральным тренажом. Проведенные в последние годы исследования рассеяли миф о способности АЦЦ вызывать аллергическую реакцию [35].

**Бронхиолитом** болеют чаще дети в возрасте от 3 до 12 месяцев. У 75% случаев причиной развития заболевания является RS-вирус. Вирус поражает мелкие дыхательные пути, вызывая воспаление, отек; некроз эпителиальных клеток, увеличивает продукцию слизи. Клиническое заболевание проявляется кашлем, визинг-синдромом, что обусловлено длительным воспалением и временной дисфункцией мерцательного эпителия. Средняя продолжительность кашля при бронхиолите составляет 2 недели, но у 27% детей кашель продолжается в течение 4 недель.

Повреждение мерцательного эпителия сохраняется на протяжении 13–17 недель. В настоящее время нет четких рекомендаций по терапии из-за отсутствия доказательной базы и возможности проведения клинических исследований. Решающим при постановке диагноза может быть возраст детей (до 12 месяцев) без отягощенного преморбидного фона и до 24 месяцев для недоношенных детей без сопутствующей патологии. Рекомендуются период наблюдения до 8 недель, для того чтобы решить, нужно ли дальнейшее обследование [16].

**Кашлевой гиперчувствительный синдром.** Подострый кашель является одним из клинических проявлений гиперактивности дыхательных путей.

Респираторные вирусы, вступая в контакт с нервными окончаниями, повреждают М<sub>2</sub>-рецепторы, влияют на метаболизм нейропептидов (субстанция Р), в связи с чем сенсibiliзируют С-волокна в афферентных окончаниях центральных и периферических нервов, что приводит к их нестабильности и снижению порога их активности [27].

Характерно наличие сухого навязчивого кашля, который появляется после ОРИ и постепенно исчезает в течение 2–3 месяцев. Приступ кашля может быть спровоцирован высоким уровнем чувствительности рецепторов к незначительным физическим и химическим раздражителям (табачный дым, парфюмерные производные), смехом, холодным воздухом, приемом пищи, положением на спине. Такие дети требуют наблюдения и обследования (R-грамма грудной клетки), чтобы уверить врача и родителей, что никакое заболевание не пропущено [5].

**Причиной постинфекционного кашля** у детей дошкольного возраста может быть не только перенесенная вирусная инфекция, но и латентно персистирующий инфекционный процесс. У 60,5% детей с подострым кашлем после перенесенной ОРИ выявлены маркеры микоплазменной (43,9%), герпесвирусной (42,2%), пневмоцистной (21,4%), хламидийной (6,25%) инфекции в виде моно- или микст-инфекции [22].

Патогенные микроорганизмы, повреждая слизистую оболочку респираторного тракта, обнажают ирритативные рецепторы *n.vagus*, что сопровождается повышением их пороговой чувствительности и формированием неспецифической гиперреактивности бронхов. Кроме того, установлено, что *M.pneumoniae* и *Ch.pneu-*

*toniae* снижают функциональную активность мерцательного эпителия бронхов, что приводит к снижению мукоцилиарного клиренса и развитию синдрома визинга.

Клинически микоплазменная инфекция проявляется фебрильной температурой тела, но без симптомов интоксикации, длительным синдромом визинг с коклюшеподобным кашлем и склонностью к рецидивам. Продолжительность кашля при микоплазменной инфекции составляет от 24 до 54 дней [37].

Причиной развития хламидийной инфекции может быть *Ch.trachomatis* и *Ch.pneumoniae*. *Ch.trachomatis* чаще выявляется у детей первых 6 месяцев жизни больных пневмонией и острым бронхитом, а *Ch.pneumoniae* — у детей более старшего возраста и проявляется симптомами визинга с характерным кашлем по типу «стакато» (отрывистый, звонкий, длительный) с минимальной продукцией слизи, шейным лимфаденитом. Несмотря на определенные клинические особенности протекания подострого бронхита микоплазменной и хламидийной этиологии, окончательный диагноз может быть установлен только после получения данных комплексного обследования. Результаты лабораторной диагностики внутриклеточных возбудителей непосредственно влияют на обоснованность антибактериальной терапии. Макролиды (джозамицин, азитромицин, кларитромицин) остаются препаратами первой линии, обеспечивающими выздоровление.

Третьей по значимости инфекционной причиной развития подострого кашля является хроническая герпесвирусная инфекция (цитомегаловирус, вирус Эпштейн—Барр, вирус герпеса человека), которая в 42,2% случаев сочетается с ЛОР-патологией. Клинически герпесвирусная инфекция характеризуется полилимфоаденопатией, гепатолиенальным синдромом, симптомами хронической ЛОР-патологии (гранулярный фарингит, гипертрофия небных миндалин и аденоидов). Герпесвирусная инфекция является основным этиологическим фактором формирования синдрома постназального затекания слизи (СПЗС). В то же время различные патологические процессы в носоглотке, прежде всего, подострый и хронический риносинусит, хронический ринит (аллергический, вазомоторный, медикаментозный), могут приводить к избыточному раздражению стекающей слизи глоточных рецепторов и формированию подострого кашля [22].

Симптомами, позволяющими заподозрить наличие СПЗС синдрома, является наличие ночного или утреннего после сна кашля, появление кашля во время разговора, заложенность и выделения из носа, затруднение носового дыхания. При обычном осмотре ротоглотки можно увидеть стекающую по задней стенке глотки слизь, гипертрофию задней стенки по типу «бульжной мостовой», хотя эти симптомы не являются достаточно специфичными. Для верификации этих заболеваний показано полноценное ЛОР-обследование, в некоторых случаях — визуализация придаточных пазух носа.

Согласно ЕРОС-2020, показано применение иГКС, солевых аэрозолей и промывание [7].

**Коклюш.** Среди больных, обращающихся за амбулаторной помощью с постинфекционным кашлем вследствие коклюша, 37% составляют дети школьного возраста. Продолжительность кашля у таких пациентов составляет от 82 до 154 дней. В возникновении кашля при коклюше придают значение токсинам, способствующим повреждению эпителия и повышению пороговой чувствительности ирритативных рецепторов. Кашель отличается внезапностью, приступообразным характером, нередко сопровождается «репризами», цианозом лица и рвотой [38].

В анамнезе возможно указание на контакт с больным с однотипным проявлением заболевания и отсутствие вакцинации против коклюша [29].

Этиотропная терапия является основной в лечении коклюша (джозамицин, азитромицин, кларитромицин). Макролиды должны применяться в первые 1–2 недели у детей с коклюшем. При диагностированном коклюше они могут снизить клинические симптомы заболевания, но их основная роль заключается в сокращении контагиозного периода. Противокашлевые ненаркотические препараты центрального действия рекомендуются пациентам с подтвержденной коклюшной инфекцией. Назначение противокашлевой терапии показано лишь в тех случаях, когда кашель нарушает самочувствие и состояние больного. Препарат бутамират цитрин (синекод) снижает возбудимость кашлевого центра, уменьшает раздражение слизистых, оказывает умеренное бронхорасширяющее действие. Разрешен к применению с 2 месяцев в форме капель, с 3 лет — в виде сиропа. Начало действия препарата — с 1 дня терапии [6].

**Затяжной бактериальный бронхит (ЗББ)** обычно диагностируется у детей старше 3-лет-

него возраста. Рецидивирующая респираторная инфекция (парагриппозная, аденовирусная, РС-вирусная, микоплазменная) является основной причиной ЗББ. При длительном воздействии вирусов на тканевые структуры эпителия и бронхов, на фоне снижений местной защиты под действием неблагоприятных факторов, происходит размножение бактерий на слизистой бронхов. Ведущими бактериальными возбудителями являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, способствующие дальнейшему прогрессированию процесса воспаления как из-за повреждения возбудителями цилиарного эпителия и функции ресничек, так и в результате активации энзимов воспалительных клеток.

В качестве основного диагностического критерия ЗББ признан влажный / продуктивный кашель продолжительностью 4 и более недель. При этом необходимо учитывать ответ (исчезновение кашля) на антибактериальную терапию амоксициллином / клавуланатом) при двухнедельном применении. Диагноз ЗББ может быть установлен у детей с влажным (продуктивным) кашлем при наличии рассеянных, преимущественно влажных хрипов, разрешившихся после антибиотикотерапии и при тщательном исключении других возможных причин (врожденные аномалии развития трахеобронхиального дерева, муковисцидоз и др.) [4].

При наличии у ребенка вязкой гнойной слизи показано применение АЦЦ. Противопоказанием к его назначению является обильное отхождение мокроты очень низкой вязкости.

### Выводы

Подострый кашель — сложная диагностическая проблема, так как нозологический спектр, лежащий в его основе, весьма широк и включа-

ет не только заболевания легких, но и внелегочные патологические процессы. Мультифакторность возникновения в сочетании с анатомо-физиологическими особенностями и невозможностью полноценного обследования детей дошкольного возраста еще более усложняет диагностику подострого кашля в условиях амбулаторной практики.

Подострый кашель — не самостоятельное заболевание, а клинический симптом (нередко единственный), который может свидетельствовать как о естественном течении заболевания, так и быть патологическим симптомом какого-либо заболевания или состояния, попытки устранения которого без уточнения природы кашля не возможны.

В связи со сложностью диагностики подострого кашля у детей целесообразным представляется учет данных анамнеза и осмотра, времени и условий возникновения заболеваний, факторов риска, впечатлений третьего лица. На основании выявленных признаков врач первичного звена обслуживания должен сделать заключение о предполагаемом диагнозе и с учетом имеющихся клинических признаков, анамнеза и предполагаемого диагноза обосновать терапевтическую тактику ведения пациента. В сложных для диагностики случаях рекомендуется пробное лечение, позволяющее предположить диагноз, основанный на результатах проведенного лечения.

В тех случаях, когда лечение невозможно, либо оказывается недостаточным, необходимо проводить симптоматическую терапию кашля. Выбор лекарственного препарата зависит от возраста ребенка, характера и интенсивности кашля.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Banadyha NV. (2019). Differential diagnostics and treatment tactics of pediatrician at repeated episodes of bronchoobstructive syndrome. *Sovremennaya pediatriya*. 7 (103): 67–72. [Банадига НВ. (2019). Дифференційна діагностика та лікувальна тактика педіатра при повторних епізодах бронхообструктивного синдрому. *Сучасна педіатрія*. 7 (103): 67–72]. doi 10.15574/SP.2019.103.67.
2. Blokhin BM, Lobushkova IP. (2019). Cough Treatment in Acute Respiratory Diseases in Children. *Doctor. Ru*. 5: 15–18. [Блохин БМ, Лобушкова ИП. (2019). Лечение кашля при острых респираторных заболеваниях у детей. *Доктор. Ру*. 5: 15–18]. doi: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-15-18.
3. Campusano L, Pastenes M, Fontecilla C, Escalona J, Salazar C, Castro-Rodríguez JA. (2010). Response to budesonide among atopic and non-atopic infants/preschoolers with recurrent wheezing. *Allergologia et immunopathologia*. 38 (1): 31–36. doi: 10.1016/j.aller.2009.09.001.
4. Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger MM, Rubin BK, Grant CC, Weir K, Panel CEC. (2017). Management of children with chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 151 (4): 884–890.
5. Chikina SYu. (2015). Chronic cough hypersensitivity syndrome. *Pulmonologiya*. 25 (2): 224–228. [Чикина СЮ. (2015). Синдром кашлевой гиперчувствительности. *Пульмонология*. 25 (2): 224–228]. doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-224-228.
6. Evstifeeva GYu, Trusova OYu, Danilova EI, Sumenko VV. (2019). Clinical efficiency of treatment of cough in pediatric practice. *Meditsinskyi Sovet*. 2: 194–198. [Евстифеева ГЮ, Трусова ОЮ, Данилова ЕИ, Суменко ВВ.

- (2019). Клиническая эффективность лечения кашля в педиатрической практике. Медицинский совет. 2: 194–198]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-194-198.
7. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, Witterick I. (2020). European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*. 58: 1–464.
  8. Geppе NA, Ivanova NA, Kamaev AV, Kolosova NG, Kondyurina EG, Malakhov AB et al. (2019). Bronkhial'naya obstruktsiya na fone ostroi respiratornoi infektsii u detei doshkol'nogo vozrasta: diagnostika, differentsial'naya diagnostika, terapiya i profilaktika. M: MedKom-Pro: 78. [Геппе НА, Иванова НА, Камаев АВ, Колосова НГ, Кондюрина ЕГ, Малахов АВ, Шуматова ТА. (2019). Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика: 78].
  9. Geppе NA, Kolosova NG, Kondyurina EG, Revyakina VA, Chernayaya MM. (2019). Using Inhaled Corticosteroids in Children with Bronchial Obstruction and Respiratory Viral Infections. *Doctor. Ru*. 9: 13–18. [Геппе НА, Колосова НГ, Кондюрина ЕГ, Ревякина ВА, Чепурная ММ. (2019). Использование ингаляционных глюкокортикостероидов у детей при бронхиальной обструкции на фоне респираторной вирусной инфекции. *Доктор. Ру*. 9: 13–18]. doi: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-13-18.
  10. Geppе NA, Kolosova NG, Zaitseva OV, Zakharova IN, Zaplatnikov AL, Mizernitskii YuL et al. (2018). Diagnostika i terapiya bronchial'noi astmy u detei doshkol'nogo vozrasta. Mesto nebulizirovannykh IGKS v terapii bronchial'noi astmy i krupa. (Konsensus po rezul'tatam soveta ekspertov Peditricheskogo respiratornogo obshchestva). *Ros vestn perinatologii i pediatrii*. 63: 3. [Геппе НА, Колосова НГ, Зайцева ОВ, Захарова ИН, Заплатников АЛ, Мизерницкий ЮЛ, Фурман ЕГ. (2018). Диагностика и терапия бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Место небулизированных ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы и крупа (Консенсус по результатам совета экспертов Педиатрического респираторного общества). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 63: 3].
  11. Geppе NA, Soroka ND, Simonova OI, Il'enkova NA, Karpovoj EP, Kovrigina ES, Malakhov AB. (2017). Spornye u nereshennye voprosy v terapiyu kashlia u detei v ambulatornoi praktike Obzor zasedaniya diskussionnogo kluba. *Consilium Medicum*. 19 (11): 47–55. doi: 10.26442/2075175319.11.4755.
  12. Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ, Holmes PW, Kemp AS, Katelaris P, Vertigan AE. (2010). CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. *Australian cough guidelines summary statement. Medical Journal of Australia*. 192 (5): 265–271.
  13. GINA. (2021). Global Strategy for Asthma Management and prevention. *Revised 2014*: 84–103. URL: <http://www.ginasthma.org>.
  14. GINA. (2021). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update). URL: [http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/GINA-2018-main-report\\_tracked.pdf](http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/GINA-2018-main-report_tracked.pdf).
  15. Gonchar MA, Logvinova OL, Pomazunovska EP, Khaustov DS, Nguen TL. (2018). Predictors of bronchial asthma in children with recurrent wheezing of preschool age. *Clinical immunology. Allergology. Infectology*. 3: 108. [Гончарь МА, Логвинова ОЛ, Помазуновская ЕП, Хаустов ДС, Нгуен ТЛ. (2018). Предикторы развития бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим визингом дошкольного возраста. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 3: 108].
  16. Gonchar MO, Muratov GR, Logvinova OL, Bashkirova NV. (2018). Global standards for the diagnosis and treatment of acute bronchiolitis in children. *Sovremennaya pediatriya*. 2: 81–88. [Гончарь МО, Муратов ГР, Логвинова ОЛ, Башкірова НВ. (2018). Світові стандарти діагностики та лікування гострих бронхіолітів у дітей. *Современная педиатрия*. 2: 81–88]. doi: 10.15574/SP.2018.90.81.
  17. Grigg J, Nibber A, Paton JY, Chisholm A, Guilbert TW, Kaplan A, Price DB. (2018). Matched cohort study of therapeutic strategies to prevent preschool wheezing/asthma attacks. *Journal of asthma and allergy*. 11: 309–321. doi: 10.2147/JAA.S178531.
  18. Harding TW, Driscoll C, Hensey CC. (2017). Strategies for treatment of preschoolers with episodic viral wheeze. *Journal of paediatrics and child health*. 53 (12): 1241. doi: 10.1111/jpc.13798.
  19. Ivanova NA. (2016). Recurrent bronchial obstruction and asthma in children during the first five years of life. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 61 (5): 64–69. [Иванова НА. (2016). Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 61 (5): 64–69]. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-64-69.
  20. Katilov AV, Valiulis A, Basustaoglu A. (2020). Wheezing syndrome in preschool children: clinical significance, diagnosis and therapeutic tactics. *Dytiachyi Likar*. 2 (71): 5–20. [Катилов АВ, Валиулис А, Басустаоглы А. (2020). Синдром свистящего дыхания (wheezing) у детей дошкольного возраста: клиническое значение, диагностика и тактика терапии. *Дитячий Лікар*. 2 (71): 5–20].
  21. Kazachkov M. (2013). The etiology and differential diagnosis of chronic cough in children. *Ros Vestn Perinatol Pediat*. 58 (3): 54–61. [Казачков М. (2013). Этиология и дифференциальный диагноз хронического кашля у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 58 (3): 54–61]. URL: <https://rucont.ru/efd/521740>.
  22. Melekhina EV, Chugunova OL, Gorelov AV, Muzyka AD, Usenko DV, Karazhas NV, Kalugina MYu, Rybalkina TN, Boshian RE. (2016). Management tactics for children with persistent cough. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 61: 1. [Мелехина ЕВ, Чугунова ОЛ, Горелов АВ, Музыка АД, Усенко ДВ, Каражас НВ, Бошнян РЕ. (2016). Тактика ведения детей с затяжным кашлем. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 61: 1].
  23. Mizernitskiy YuL, Melnikova IM. (2019). Persistent and prolonged cough in children: differential diagnosis and treatment algorithms. *Meditinskiy sovet*. 17: 58–75. [Мизерницкий ЮЛ, Мельникова ИМ. (2019). Затяжной и длительный кашель у детей: алгоритмы дифференциальной диагностики и дифференцированной терапии. *Медицинский совет*. 17: 58–75]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-58-75.
  24. Mizernitskiy YuL, Melnikova IM, Udaltsova EV. (2017). Differential diagnosis of prolonged cough with chronic cough in children. *Consilium Medicum*. 19 (11–1): 7–16. [Мизерницкий ЮЛ, Мельникова ИМ, Удальцова ЕВ. (2017). Дифференциальная диагностика затяжного и хронического кашля у детей. *Consilium medicum*. 19 (11–1): 7–16]. doi: 10.26442/2075-1753\_19.11.1.7-16.
  25. Mokiya-Serbina SA, Litvinova TV, Zabolotnyaya NI, Gordeeva AA. (2020). Mucosactive preparations in the treatment of cough at arvi of the lower respiratory tract in children of early age: how to make a right decision. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 8 (112): 55–62. [Мокія-Сербина СА, Литвинова ТВ, Заболотня НІ, Гордеева АА. (2020). Мукоактивні препарати в ліченні кашля при ОРВИ нижніх дихальних путей у дітей раннього віку: як зробити об'єктивний вибір. *Современная педиатрия. Украина*. 8 (112): 55–62]. doi: 10.15574/SP.2020.112.55.
  26. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicpinigaitis P, Ribas CD, Zacharasiewicz A. (2020). ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *European Respiratory Journal*. 55: 1. doi: 10.1183/13993003.01136-2019.



27. Morice AH. (2013). Chronic cough hypersensitivity syndrome. *Cough*. 9 (1): 1–4.
28. Okhotnykova EN. (2016). Sovremennye vozmozhnosti kompleksnoho vozdeystviya mukoaktivnoi terapii bronkhoobstruktivnogo sindroma u detei. *Sovremennaya pediatriya*. 2: 78–83. [Охотникова ЕН. (2016). Современные возможности комплексного воздействия мукоактивной терапии бронхообструктивного синдрома у детей. *Современная педиатрия*. 2: 78–83].
29. Orlova NV. (2019). Management of cough in the review of current guidelines. *Meditsinskiy sovet*. 6: 74–81. [Орлова НВ. (2019). Кашель в обзоре современных рекомендаций. *Медицинский совет*. 6: 74–81]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-6-74-81.
30. Selymzianova LR, Promyslova EA, Vyshnëva EA. (2013). Vozmozhnosti simptomaticheskoi terapii ostrыkh respyratornykh ynfektsiy u detei. *Voprosy sovremennoy pedyatriy*. 12 (6): 78–81. [Селимзянова ЛР, Промыслова ЕА, Вишнёва ЕА. (2013). Возможности симптоматической терапии острых респираторных инфекций у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 12 (6): 78–81].
31. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R. (2008). Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax*. 63 (3): III1-III15.
32. Shields MD, Thavagnanam S. (2013). The difficult coughing child: prolonged acute cough in children. *Cough*. 9 (1): 1–5.
33. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. (2014). Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: 11. doi: 10.1002/14651858.CD001831.pub.5.
34. Taranushenko TE. (2019). Cough in children: issues of diagnosis and rational therapy. *Meditsinskiy sovet*. 17: 100–106. [Таранушенко ТЕ. (2019). Кашель у детей: вопросы диагностики и рациональной терапии. *Медицинский совет*. 17: 100–106]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-100-106.
35. Volkov KS, Nisevich LL, Namazova-Baranova LS, Filyanskaya EG, Alekseeva AA, Barannik VA. (2013). Cough in children: diagnostics and management. *Current Pediatrics*. 12 (1): 112–116. [Волков КС, Нисевич ЛЛ, Намазова-Баранова ЛС, Филянская ЕГ, Алексеева АА, Баранник ВА. (2013). Кашель у детей: особенности диагностики и подходы к терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 12 (1): 112–116]. doi: 10.15690/vsp.v12i1.566.
36. Volovitz B. (2007). Inhaled budesonide in the management of acute worsenings and exacerbations of asthma: a review of the evidence. *Respiratory medicine*. 101 (4): 685-695. doi: 10.1016/j.rmed.2006.10.009.
37. Wang K, Chalker V, Bermingham A, Harrison T, Mant D, Harnden A. (2011). *Mycoplasma pneumoniae* and respiratory virus infections in children with persistent cough in England: a retrospective analysis. *The Pediatric infectious disease journal*. 30 (12): 1047–1051. doi: 10.1097/INF.0b013e31822d9640.
38. Wang K, Fry NK, Campbell H, Amirthalingam G, Harrison TG, Mant D, Harnden A. (2014). Whooping cough in school age children presenting with persistent cough in UK primary care after introduction of the preschool pertussis booster vaccination: prospective cohort study. *Bmj*: 348. doi: 10.1136/bmj.g3668.

#### Відомості про авторів:

**Мокія–Сербіна Світлана Олексівна** — д.мед.н., проф. ФПО каф. педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики ДУ «Дніпровський медичний університет»

Адреса: м. Кривий Ріг, вул. С. Колачевського, 55.

**Литвинова Тетяна Валеріївна** — к.мед.н., доц. ФПО каф. педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики ДУ «Дніпровський медичний університет»

Адреса: м. Кривий Ріг, вул. С. Колачевського, 55.

**Заболотня Наталія Іванівна** — асистент ФПО каф. педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики ДУ «Дніпровський медичний університет»

Адреса: м. Кривий Ріг, вул. С. Колачевського, 55.

**Гордєєва Аліса Андріївна** – дитячий алерголог, лікар відділення дитячої пульмонології КУ «Міська клінічна лікарня №8» КМР». Адреса: м. Кривий Ріг, вул. С. Колачевського, 55.

Стаття надійшла до редакції 10.02.2021 р., прийнята до друку 13.05.2021 р.

## УВАГА! ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ!

### Зміни в оформленні списку літератури

**Перший (основний) варіант** наводиться одразу після тексту статті, джерела подаються в алфавітному порядку. Список літератури наводиться латиницею. Джерела українською та російською мовами наводяться у перекладі на англійську мову, але так, як вони показані та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має аналога назви на англійській мові — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідне для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

**Другий варіант** повторює перший, але джерела українською та російською мовами подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на українській і російській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

### Приклади оформлення джерел літератури

#### Журнальна публікація

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49-53.

#### Книжка

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

#### Розділ у книжці

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the chapter(s) of the book. In book Author(s). Title of the book. Eds. Name. City: Publisher: 256.

#### Інтернет-ресурс

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of article. Title of Journal/book. URL-adress.

УДК 616.8-009.12-07-08-053.31/36

**В.Ю. Мартинюк<sup>2</sup>, Т.К. Знаменська<sup>1</sup>, В.Б. Швейкіна<sup>1</sup>,  
В.О. Галаган<sup>3</sup>, Я.Б. Бікшаєва<sup>2</sup>, Х.І. Швейкіна<sup>4</sup>**

## **Сучасний підхід до діагностики та лікування судом у новонароджених та дітей раннього віку**

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

<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>3</sup>Медико-генетичний центр НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

<sup>4</sup>ДУ «Науково-дослідний інститут психіатрії МОЗ України», м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.4(116): 56-75. doi 10.15574/SP.2021.116.56

**For citation:** Martyniuk VYu, Znamenska TK, Shveikina VB, Galagan VA et al. (2021). Modern approach to diagnosis and treatment of seizures in newborns and early age children. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(116): 56-75. doi 10.15574/SP.2021.116.56

Стаття присвячена актуальній проблемі неонатології та дитячої неврології — питанням діагностики та лікування судом у новонароджених та дітей раннього віку.

Наведено алгоритм діагностики і лікування епілептичних нападів у дітей.

Зазначено, що терапевтичний ефект більшості протиепілептичних препаратів складається з модуляції потенціал-залежних і ліганд-залежних каналів мембран нейронів кори головного мозку, підсилення гальмівної синаптичної передачі або гальмування активуючої синаптичної передачі.

Висвітлено питання фармакокінетики й фармакодинаміки протиепілептичних препаратів з урахуванням вікових особливостей дитячого організму, зокрема, новонароджених та дітей раннього віку.

Визначено проблеми медикаментозної взаємодії. Розглянуто властивості окремих протиепілептичних препаратів, застосовуваних у новонароджених та дітей раннього віку.

Підкреслено «полярні» відмінності в роботі фенобарбіталу, які залежать від стадії епілептогенезу, а саме, пригнічення епілептиформної активності на ранній стадії епілептогенезу та її підсилення у сформованому епілептичному вогнищі (епілептичній системі).

Наведено дані літератури щодо диференційованого лікування окремих епілептичних синдромів.

Розглянуто питання щодо перспективи лікування генетично детермінованих захворювань, які супроводжуються судомами, пов'язаними з порушенням метаболізму. Наголошено на сучасних високотехнологічних методах лікування цих захворювань. Показано роль дієтотерапії, кофакторної терапії в лікуванні спадкових захворювань обміну речовин, зокрема, кетогенної дієти як методу альтернативного лікування при фармакорезистентних епілепсіях у дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** новонароджений, епілепсія, епілептична енцефалопатія, лікування, протиепілептичні препарати, огляд.

### **Modern approach to diagnosis and treatment of seizures in newborns and early age children**

**V.Yu. Martyniuk<sup>2</sup>, T.K. Znamenska<sup>1</sup>, V.B. Shveikina<sup>1</sup>, V.A. Galagan<sup>3</sup>, Y.B. Bikshaeva<sup>2</sup>, Kh.I. Shveikina<sup>4</sup>**

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

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

<sup>3</sup>Medical Genetics Center NDSL «OKHMATDYT» of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

<sup>4</sup>SI «Research Institute of Psychiatry of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv

The article is devoted to the topical problem of neonatology and pediatric neurology — the diagnosis and treatment of seizures in newborns and young children.

The work presents an algorithm for the diagnosis and treatment of epileptic seizures in children. It is indicated that the therapeutic effect of most antiepileptic drugs consists of modulation of voltage-gated and ligand-gated channels of membranes of neurons of the cerebral cortex, enhancement of inhibitory synaptic transmission or inhibition of activating synaptic transmission.

The issues of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiepileptic drugs are considered, taking into account the age characteristics of the child's body, in particular, newborns and early age children.

The problems of drug interaction were discussed. The properties of individual antiepileptic drugs, which are used in newborns and young children, are considered.

Emphasized are «polar» differences in the work of phenobarbital, which depend on the stage of epileptogenesis, namely: suppression of epileptiform activity at the early stage of epileptogenesis and its enhancement in the already formed epileptic focus (epileptic system).

The literature data on the differentiated treatment of certain epileptic syndromes are presented.

The issues on the prospects for the treatment of genetically determined diseases, which are accompanied by seizures associated with metabolic disorders, are considered. The modern high-tech methods of treatment of these diseases are noted. The role of diet therapy, co-factor therapy in the treatment of hereditary metabolic disorders, in particular, the ketogenic diet as a method of alternative treatment for drug-resistant epilepsy in children, is shown.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** newborn, epilepsy, epileptic encephalopathy, treatment, antiepileptic drugs, review.

### **Современный подход к диагностике и лечению судорог у новорожденных и детей раннего возраста**

**В.Ю. Мартинюк<sup>2</sup>, Т.К. Знаменская<sup>1</sup>, В.Б. Швейкіна<sup>1</sup>, В.А. Галаган<sup>3</sup>, Я.Б. Бікшаєва<sup>2</sup>, Х.І. Швейкіна<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины имени академика Е.М. Лукьяновой», г. Киев

<sup>2</sup>Национальный университет охраны здоровья Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев

<sup>3</sup>Медико-генетический центр НДСБ «ОХМАТДЕТ» МЗ Украины, г. Киев

<sup>4</sup>ДУ «Научно-исследовательский институт психиатрии МЗ Украины», г. Киев

Статья посвящена актуальной проблеме неонатологии и детской неврологии — вопросам диагностики и лечения судорог у новорожденных и детей раннего возраста.

Представлен алгоритм діагностики і лічення епілептичних припадків у дітей. Указано, що терапевтичний ефект більшості протиепілептичних препаратів состоїть із модуляції потенціал-зависимих і ліганд-зависимих каналів мембран нейронів кори головного мозку, посилення тормозної синаптичної передачі або торможения активуючої нейротрансмітерної передачі.

Рассмотрены вопросы фармакокинетики и фармакодинамики протиепилептических препаратов с учетом возрастных особенностей детского организма, в частности, новорожденных и детей раннего детского возраста.

Определены проблемы медикаментозного взаимодействия. Рассмотрены свойства отдельных протиепилептических препаратов, используемых у новорожденных и детей раннего возраста. Подчеркнуты «полярные» отличия в работе фенобарбитала, зависящие от стадии эпилептогенеза, а именно, подавление эпилептиформной активности на ранней стадии эпилептогенеза и ее усиление в уже сформированном эпилептическом очаге (эпилептической системе).

Приведены данные литературы по дифференцированному лечению отдельных эпилептических синдромов.

Рассмотрены вопросы по перспективам лечения генетически детерминированных заболеваний, сопровождающихся судорогами, связанными с нарушением метаболизма. Отмечены современные высокотехнологические методы лечения этих заболеваний. Показана роль диетотерапии, кофакторной терапии в лечении наследственных нарушений обмена веществ, в частности, кетогенной диеты в качестве метода альтернативного лечения при фармакорезистентных эпилепсиях у детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** новорожденный, эпилепсия, эпилептическая энцефалопатия, лечение, протиепилептические препараты, обзор

**Н**еонатальний період є найбільш вразливим щодо виникнення судом. Так, серед доношених дітей частота неонатальних судом коливається в межах від 0,7 до 2,7 на 1000 живих новонароджених, проте в передчасно народжених — від 57,5 до 132 на 1000 немовлят [3].

Водночас, за даними різних дослідників, ризику несприятливих неврологічних наслідків у новонароджених із неонатальними судомами достатньо високі. J.H. Ellenberg та ін. [29] наголошують, що у 20% дітей після перенесених неонатальних судом надалі спостерігається розвиток епілепсії. За даними R.R. Clancy та A. Legido, у популяції новонароджених із тяжким перинатальним ушкодженням головного мозку в 56% дітей з неонатальними судомами в подальшому відмічається трансформація в епілепсію [23]. P.J. Brunquell та ін. [19] у катamnестичному спостереженні дітей з неонатальними судомами впродовж 3 років вказують на зміни в неврологічному статусі — у 59%, затримку психічного розвитку — у 40%, дитячий церебральний параліч — у 43%, епілепсію — у 21%.

Вищевикладені результати наукових досліджень визначають необхідність діагностики судом у новонароджених та дітей раннього віку, а також підбір раціональної терапевтичної тактики.

Тактика ведення новонароджених та дітей раннього віку з судомами є індивідуальною, однак алгоритм діагностики й лікування потребує уніфікації. Такі дії полегшать і пришвидшать надання ефективної кваліфікованої допомоги дітям, зокрема, новонародженим і передчасно народженим дітям. Нині монотерапія протисудомними препаратами ефективна не більш ніж у 60–70% випадків неонатальних судом, водночас перевагу надають препаратам першої лінії — фенобарбіталу і бензодіазепінам. Надалі 30–40% пацієнтів потребують комбіну-

вання в підборі протиепілептичних препаратів (ПЕП).

**Діагностично-лікувальний алгоритм епілептичних нападів у дітей, враховуючи новонароджених та дітей раннього віку, складається з таких етапів:**

**Критерії встановлення діагнозу (ІЛАЕ, 2017) [38]:**

- принаймні два неспровоковані (або рефлексорні) напади з інтервалом понад 24 год;
- один неспровокований (або рефлексорний) напад та ймовірність подальших нападів, подібний до загального ризику рецидиву (щонайменше 60%) після двох неспровокованих нападів упродовж наступних 10 років;
- діагностика епілептичного синдрому.

**Скарги (батьків дитини):**

- наявність пароксизмальних станів (нападів);
- уточнення характеру нападу: із втратою свідомості, без втрати свідомості, з руховим компонентом або без нього, частота, тривалість.

**Анамнез:**

- вік дебюту;
- стан соматичного і неврологічного статусу до нападу;
- з'ясування спадковості.

**Клінічне обстеження:**

- **неврологічний статус (у тому числі статокінетичний, психопередмовленнєвий, мовленнєвий розвиток).**

**Інструментальне обстеження:**

- Електроенцефалографія (ЕЕГ) з реєструванням фонові активності (оцінка відповідно до віку дитини), проведення функціональних проб (з урахуванням віку дитини) і/або ЕЕГ-відеомоніторинг — обов'язкова реєстрація періоду неспання

та фаз сну, за можливості, реєстрування іктального компоненту. Патерни підтвердження епілептичного нападу (ЕЕГ-динамічне дослідження як у міжнападний період, так і під час нападу: генералізовані, фокальні комплекси «пік-повільна хвиля», поліпіки, гіпсаритмія, «burds-suppression» та інші епілептиформні зміни;

- Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку в стандартному режимі (3–7 Тесла), в епірежимі — для виявлення структурних змін (епілептогенного) вогнища.

**За відсутності органічних змін на МРТ головного мозку доцільно проводити метаболічну та генетичну панель дослідження, зокрема:**

- **Метаболічне дослідження.**
- **Генетичне дослідження:**

✓ каріон — у разі підозрі на хромосомну патологію, у тому числі молекулярно-цитогенетичне (*fluorescence in situ hybridization — FISH метод*);

✓ молекулярно-генетичні методи:

— *метод порівняльної геномної гібридизації (Comparativ Genomic Hybridization — CGH)*, який дає змогу діагностувати мікроперебудови хромосом у вигляді мікрodelецій та мікродублікацій;

— *секвенування нового покоління (Next Generation Sequencing — NGS)*, для визначення генних мутацій;

— повногеномне секвенування (у разі потреби).

- **Лабораторне дослідження (за показаннями):**

✓ загальний аналіз крові;

✓ біохімічний аналіз крові (печінкова і ниркова панелі) з урахуванням побічних ефектів ПЕП — гепато- і нефротоксичності;

✓ визначення рівня ПЕП у крові є необхідним за:

— низької ефективності терапії;

— зміни дози або переходу з брендового на генеричний (або з генеричного на брендовий, з генеричного на інший генеричний) препарат;

— зміни супутньої терапії.

**Диференційний діагноз та обґрунтування додаткових методів дослідження: диференціація епілептичного нападу від неепілептичного пароксизму:**

- наявність особливостей клінічних проявів, зокрема: спонтанність виникнення, регулярність повторення, стереотипність

проявів нападів, переднападних і післянападних станів, короткотривалість, наростання поліморфізму й темпоралізація процесу;

- наявність кореляції клінічного та електричного феноменів (за даними ЕЕГ);
- проведення диференційного діагностування відповідно до етіологічного принципу (проект класифікації епілепсії ILAE, 2017 р.) [90].

**У разі клініко-електроенцефалографічного підтвердження епілептичного нападу, епілептичного синдрому та визначення етіологічного фактора можна розпочати лікування ПЕП з урахуванням принципів медикаментозної корекції:**

**Призначення ПЕП**

**Вибір ПЕП залежить від:**

- типу нападу;
- типу епілепсії;
- віку дитини.

**Примітка:** у разі підтвердження інфекційної, імунної, метаболічної етіології слід проводити лікування відповідно до етіологічного фактора.

- **ПЕП I лінії вибору (монотерапія);**
- **ПЕП II лінії вибору (монотерапія);**
- **перехід на терапію двома ПЕП** (із перших двох обирають той, який був ефективнішим, широкого спектра дії, краще переносився хворим);
- **призначення раціональної полі терапії (VPA+CBZ/ОХС; VPA+ESM/VGB/GBP; VPA+LEV; TPM+LTG [63].**

Визначення рівня ПЕП у крові

- **Визначення показань до альтернативних або адитивних (допоміжних) методів лікування:**

✓ гормонотерапія;

✓ лікування імуноглобулінами;

✓ дієтотерапія;

✓ кофакторна терапія;

✓ вітамінотерапія як різновид кофакторної терапії;

✓ ферментозамісна терапія (лізосомні хвороби);

✓ енерготропна терапія (мітохондріальні хвороби);

✓ стимулювання *nervus vagus*;

✓ нейрохірургічна корекція.

Фізіологічні особливості дитячого віку, зокрема, новонароджених та дітей раннього віку, мають значні відмінності від дорослих та дітей старшого віку. Вони вносять значні зміни в процеси всмоктування, розподілу, метаболізму та екскреції лікарських препаратів [61,64].

Таблиця 1

## Фармакокінетичні параметри антиконвульсантів [37]

ПЕП	Біодоступність (%)	Пік концентрації (год)	Зв'язування білками плазми (%)	T1/2 (год)	Час на встановлення стабільної концентрації (доба)	Елімінація
CBZ	75–85	2–12	75	3–25	5 (20–30)	печінка
PB	>90	1–6	45	40–130	20	печінка/нирки
PHT	>90	2–12	90	12–30	14–28	печінка
VPA	90–100	1–8	70–93	5–18	2–3	печінка
ETS	>90	1–4	<10	20–70	7–12	печінка
CZP	>90	1–4	85	20–40	6–17	печінка
LTG	>90	1–3	55	12–60	3–13	печінка
LEV	90–100	0,6–1,3	0	5–8	2	нирки
OXC	>90	1–5	40–60	8–10	2	печінка/нирки
TPM	>80	1–4	15	12–30	3–5	печінка/нирки
VGB	>80	0,5–2	0	4–8	2	нирки

Примітки: CBZ – карбамазепін, PB – фенобарбітал, PHT – фенітоїн, VPA – вальпроат, ETS – етосукцимід, CZP – клоназепам, LTG – ламотриджин, LEV – леветирацетам, OXC – окскарбазепін, TPM – топірамат, VGB – вігабатрин.

Підбір ефективної та безпечної терапії в новонароджених має ґрунтуватися на знаннях про фізіологічні характеристики новонароджених, а також про фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики самого лікарського препарату. У дітей процес дозрівання органів і систем приводить до швидких і значних змін фармакокінетики отриманого препарату, особливо виражених у перші постнатальні місяці [2,30,33,96].

Щодо особливостей фізіології новонароджених слід зазначити, що гастроінтестинальна абсорбція в них уповільнена. Передусім це стосується нерозчинних ПЕП, зокрема, карбамазепіну й фенітоїну, які показують погану біодоступність у новонароджених, зокрема в передчасно народжених, враховуючи рН середовища шлунка, яке залишається нейтральним впродовж перших 10–15 діб життя та знижується до рівня дорослих протягом 2 років життя. До того варто враховувати уповільнене й нестабільне вивільнення шлункового вмісту протягом перших 6–8 місяців життя.

Деякі ПЕП зв'язуються білками плазми крові, передусім альбуміном. Фракція препарату, не пов'язана з білками плазми, проникає через гематоенцефалічний бар'єр і чинить антиконвульсивну дію. Тому зміна ступеня зв'язування препарату білками має важливе клінічне значення. Зв'язування з плазменними білками таких ПЕП, як фенітоїн, фенобарбітал і вальпроєва кислота, значно знижене в новонароджених, особливо якщо дитина народжена передчасно. Це наслідок циркуляції фетального альбуміну, який має меншу здатність зв'язуватися з ПЕП, гіпоальбумінемії, а також конкурентної дії ендogenous білірубину та вільних жирних кислот щодо антиконвульсантів. Зазначені

особливості викликають, з одного боку, збільшення об'єму вільної фракції препарату, а з іншого – призводять до зниження загальної концентрації його в плазмі. Тому дуже важливою є коректна інтерпретація даних терапевтичного лікарського моніторингу в новонароджених, особливо передчасно народжених дітей.

Проведення моніторингу вільної фракції антиконвульсанту може бути доцільним у період новонародженості, у разі захворювання печінки й нирок, хірургічних втручань (табл. 1).

Більшість із застосовуваних ПЕП переважно виводяться з організму завдяки печінковому метаболізму, здійснюваному мікросомальними ферментами гепатоцитів. Серед «нових» ПЕП винятком є леветирацетам і вігабатрин (табл. 1).

Є два основні сімейства печінкових ферментів: **цитохром Р-450 (СYP)** і **уридин дифосфатглюкуронілтрансфераза (UGT)**.

У новонароджених, особливо народжених незрілими, ферментативна активність у печінці (СYP) недостатня (близько 50–70% від рівня дорослої людини), і ПЕП, які піддаються метаболізму перед виведенням з організму, елімуються дуже повільно. Упродовж постнатального розвитку активність печінкових ферментів швидко зростає і досягає піку до 6 місяців життя. Метаболічні процеси, які містять глюкоронізацію, досягають відносної зрілості тільки до 3–4 років життя, що має значення для таких ПЕП, як ламотриджин і вальпроєва кислота.

Нещодавно застосовувані ПЕП, леветирацетам і вігабатрин, виводяться з організму винятково через нирки в незміненому вигляді. Цей факт слід враховувати в період новонародженості, коли ниркова екскреція знижена і ПЕП, які елімуються через нирки, мають великий період напіврозпаду.

Більшість важливих лікарських взаємодій ПЕП зумовлені, як зазначалося вище, змінами в системі **ферменту P450**. Цей метаболічний процес може бути **індукований або інгібований** унаслідок використання різних ПЕП.

Відомо, що **карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал** є одними з найпотужніших **індукторів ферментів печінки**. Через це фармакокінетичні взаємодії між ПЕП (та іншими препаратами) є дуже частими і можуть істотно впливати на рівень препаратів у плазмі крові [37].

Існують антиконвульсанти, які не впливають на рівень інших ПЕП, з одного боку, і не змінюють своєї концентрації під дією ПЕП — з іншого боку. До них належать леветирacetам і габапентин. Вігабатрин не піддається сторонньому впливу, хоча сам знижує концентрацію фенітоїну. Ламотриджин і топірамаат не впливають на інші антиконвульсанти, проте самі підпадають під цей вплив.

Серед важливих взаємодій між ПЕП у лікувальній практиці виділяють:

**Індукуючий ефект** карбамазепіну, фенітоїну, фенобарбіталу і примідону на ферменти P450 і UGT, який часто призводить до клінічно значущого зниження рівня етосуксимида, ламотриджину, окскарбазепіну, тіагабіну, топірамаату, вальпроату.

**Інгібіторний ефект** вальпроатів (на CYP2C9, CYP2C19 і UGT1A4) іноді до 80% може збільшити рівень фенобарбіталу і ламотриджину й майже завжди потребує зміни дози. Вальпроати менш ефективно впливають на концентрацію фенітоїну й карбамазепіну.

Водночас тривалі напади в новонароджених пов'язані з ймовірним несприятливим прогнозом і можуть призводити до формування стій-

ких порушень рухового та інтелектуального розвитку. Підбір ПЕП з урахуванням особливостей метаболізму, а також функціонування незрілого мозку дає змогу в багатьох випадках запобігти несприятливому наслідку захворювання.

Відомо, що **деполяризації** нейронів можна запобігти або шляхом послаблення збудження, викликаного струмами іонів  $\text{Na}^+$  й  $\text{Ca}^{2+}$  та нейро-медіаторами глутаматом і аспартатом, або шляхом **посилення гальмування**, яке досягається струмами іонів  $\text{Cl}^-$  і  $\text{K}^+$ , а також нейро-медіатором ГАМК. За цим принципом можна запропонувати класифікацію ПЕП, яка містить препарати як старого, так і нового покоління.

**Класифікація ПЕП за здатністю впливати на процеси збудження й гальмування в центральній нервовій системі дітей і дорослих.**

**1. ПЕП, що послаблюють збудження**

**1.1. ПЕП, що блокують або модифікують іонну провідність вольтаж-залежних  $\text{Na}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів (іони надходять усередину клітини):** фенітоїн, карбамазепін, окскарбазепін, ламотриджин, топірамаат, зонісамід, фелбамат, фенобарбітал, вальпроат, габапентин, етосукцимід ( $\text{Ca}^{2+}$ ), леветирacetам ( $\text{Ca}^{2+}$ ) та ін.

**1.2. ПЕП, що блокують збуджувальні глутаматні рецептори (NMDA, AMPA, кайнатні), метаботропні G-протеїн-пов'язані глутаматні рецептори):** фенобарбітал, карбамазепін, окскарбазепін, вальпроати, леветирacetам, топірамаат, ламотриджин, зонісамід та ін.

**2. ПЕП, що підсилюють гальмування**

**2.1. ПЕП, що активують іонну провідність  $\text{K}^+$ -каналів (іони надходять із клітини), відкривачі  $\text{K}^+$ -каналів:** ретигабін, окскарбазепін та ін.

Таблиця 2

Механізм дії основних протиепілептичних препаратів [17]

ПЕП	Глутамат				ГАМКА $\text{Cl}^-$	$\text{Na}^+$	$\text{Ca}^{2+}$	$\text{K}^+$	Карбоангідраза
	NMDA	AMPA	KA	QA					
PB	+	+			+++		+		
PHT						+++	+(L)		
CMZ	+	+	+	+	+	+++	+(L)		
VPA	+	+	+	+	++	+	+(T)		
ESM							+++ (T)		
BZD					+++				
TPM		+	+		++	++	++		+
LTG			+			+++	+		
GBP					++	+	+		
LEV	+	+			+		+(N)		
OXC	+					+++	+(N,P)	+	
ZNS	+				+	++	++(T)		+
VGB					+++				

Примітки: BZD – бензодіазепін; CMZ – карбамазепін; ESM – етосукцимід; GBP – габапентин; LEV – леветирacetам; LTG – ламотриджин; OXC – окскарбазепін; PB – фенобарбітал; PHT – фенітоїн; TPM – топірамаат; VPA – вальпроати; VGB – вігабатрин; ZNS – зонісамід.

**2.2. ПЕП, що підсилюють гальмівну дію ГАМК:** бензодіазепіни, барбітурати, вальпроати, леветирацетам, габапентин, топірамат, тіагабін, вігабатрин, зонісамід та ін.

Терапевтичний ефект більшості ПЕП ґрунтується на модуляції каналів нейронів кори головного мозку, посиленні гальмівної синаптичної передачі або гальмуванні активуючої синаптичної передачі. Установлено, що фенітоїн, ламотриджин і препарати з групи карбамазепіну впливають на швидку інактивацію натрієвих каналів, водночас, лакосамід — на повільну. Топірамат впливає на функціонування ГАМК-залежних каналів [18]. Блокаторами низьковольтажних кальцієвих каналів є етосукцимід, а високовольтажних — габапентин і прегабалін. Розглянуто ГАМК-ергічні впливи деяких препаратів: пролонгування відкриття хлорних каналів у барбітуратів; інгібування ГАМК-трансамінази вігабатрином і вальпроатами, блокування зворотного захоплення ГАМК у синапсі тіагабіном [24].

Ca<sup>2+</sup>(Т-тип) — низьковольтажні потенціал-залежні кальцієві канали; Ca<sup>2+</sup>(L-тип) — високовольтажні потенціал-залежні кальцієві канали; Ca<sup>2+</sup>(N-тип) — високовольтажні потенціал-залежні кальцієві канали; Ca<sup>2+</sup>(Р-тип) — високовольтажні потенціал-залежні кальцієві канали.

Вибір тактики терапії епілепсії в педіатричній практиці, особливо в перші місяці життя дитини, є досить складним завданням через велику кількість синдромів дитячого віку, а також високу варіабельність фармакокінетики й фармакодинаміки ПЕП, зумовлених віковими особливостями функціонування дитячого організму.

Важливою при епілепсії в дітей, зокрема, новонароджених та передчасно народжених дітей, є ініціація лікування як монотерапії ПЕП першої лінії. Тільки в тих випадках, коли на тлі застосування максимально допустимої дози ПЕП першої лінії в режимі монотерапії не виявляють позитивного ефекту, призначають перехід на ПЕП другої лінії. Якщо ж монотерапія альтернативним ПЕП є неефективною, підбирають комбінацію з двох ПЕП. Зазвичай поєднують ПЕП із різними механізмами дії, фармакодинамікою та фармакокінетикою. У разі неефективності терапії двома ПЕП, за умови підбору схем лікування, розглядають альтернативні методи лікування (гормонотерапія, дієтотерапія), нейрохірургічне лікування. Поєднання понад 3 ПЕП вважають неефек-

тивним через неможливість оцінити їхню взаємодію. Політерапію бажано проводити з визначенням концентрації ПЕП у плазмі крові. Також однією з проблем лікування дітей раннього віку з епілепсією є вибір ефективного протисудомного препарату, що характеризується не лише оптимальним профілем безпеки в разі тривалої терапії середніми дозами, але й зручною для застосування лікарською формою.

Отже, усе проаналізоване визначає необхідність раціональної терапії, зокрема ПЕП, у цієї дуже вразливої категорії пацієнтів (табл. 3).

Класичним об'єктом при пошуку ПЕП залишається система ГАМК, з якою пов'язаний механізм дії відомих ПЕП: бензодіазепінів, барбітуратів, вальпроатів. Препарати **бензодіазепінованого ряду й барбітурати, зокрема фенобарбітал (РВ)**, мають власні сайти на ГАМКА-рецепторі (ГАМК-Ар) і є прямими агоністами ліганд-керованого ГАМК-Ар. Результатом взаємодії барбітурату з ГАМК-Ар є пролонгування відкриття хлорного каналу.

Незважаючи на понад 100-річну історію, фенобарбітал дотепер залишається препаратом першого вибору в лікуванні судом у новонароджених та дітей раннього віку [108,112].

Показанням для призначення препарату є епілепсія (усі типи нападів, за винятком абсансів), судом неепілептичного генезу.

У разі застосування всередину препарат всмоктується повільно. Максимальна концентрація в плазмі крові визначається за 1–2 год потому, зв'язок із білками плазми — 50%, у новонароджених — 30–40%. Препарат метаболізується в печінці, індукує мікросомальні ферменти печінки **CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7** (швидкість ферментативних реакцій зростає в 10–12 разів). Період напіввиведення становить 2–4 доби. Виводиться нирками як глюкуронід, близько 25% — у незміненому стані.

Таблиця 3

**Протиепілептичні препарати з періоду новонародженості**

ПЕП	ILAE, Доказова медицина	Примітки (Інструкція наказу МОЗ України)
<b>PB</b>	+	+
<b>PHT</b>	+	+
<b>BZD</b>	+	+
<b>VPA</b>	+	+ (з 1 міс.)
<b>CMZ</b>	+	+ (з 1 міс.)
<b>OXC</b>	+	+ (з 1 міс.)
<b>LEV</b>	+	1–6 міс. (Off Label)
<b>AZM</b>	+	+

Примітки: РВ — фенобарбітал; РНТ — фенітоїн; ВЗД — бензодіазепін; VPA — вальпроати; CMZ — карбамазепін; OXC — окскарбазепін; LEV — леветирацетам; AZM — ацетазоламід.

Проникає в грудне молоко і через плацентарний бар'єр.

Середня терапевтична доза становить 3–6 мг/кг/добу. Нині існують докази того, що фенобарбітал збільшує електроклінічну дисоціацію, зокрема, у разі зменшення кількості клінічних судом число електрографічних «судом» іноді збільшується [16,91].

У доповіді в межах Кохранівських досліджень розглядали лікування неонатальних судом [14]. Два рандомізовані контрольовані дослідження були визначені як такі, що використовували адекватну методологію [15,71]. Вони вказали на те, що лікування ПЕП першої лінії, зокрема, фенобарбіталом, було ефективним лише в 40–50% дітей. В огляді Всесвітньої організація охорони здоров'я щодо неонатальних судом дійшла такого самого висновку [112]. Ця ситуація призвела до високого рівня застосування інших ПЕП поза їхніми зареєстрованими показниками (англ. *off label*) у цій вразливій віковій групі, що пов'язано з високим ризиком побічних ефектів.

Механізм дії фенобарбіталу на мозок, що розвивається, пов'язаний з впливом не тільки на ГАМК-А<sub>r</sub>, але й на інгібування АМРА-рецептор-опосередковані струми, діючи через Ca<sup>2+</sup>-проникні АМРА-рецептори [49].

**ГАМК – найзначніший нейромедіатор гальмівної дії.** У процесі викиду ГАМК у синаптичну щілину відбувається активація іонних каналів ГАМКА- і ГАМКС-рецепторів, яка призводить до інгібування нервового імпульсу. Гальмівні ефекти зумовлені процесами пресинаптичного і/або постсинаптичного гальмування.

На ранніх стадіях кортикального нейрогенезу ГАМК впливає як збуджувальний фактор на нейрони [6], що необхідно для накопичення внутрішньоклітинного кальцію. Без цього неможливий ріст і диференціювання клітин [21].

Механізм парадоксальної деполяризуючої (збудливої) ролі ГАМК на пізніх ембріональних і ранніх постнатальних стадіях розвитку головного мозку передусім полягає в зміні концентрації внутрішньоклітинного Cl<sup>-</sup> [6,9,89].

Гомеостаз Cl<sup>-</sup> у нейронах підтримується переважно активністю двох протилежно спрямованих хлорних котранспортерів: Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> (NKCC1) і K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> (KCC2) [28]. Установлено, що активність NKCC1 призводить до збільшення іонів Cl<sup>-</sup> усередині клітини, а KCC2 – до «викачування» Cl<sup>-</sup> із нервових клітин.

Наприкінці ембріонального розвитку та в перші тижні після народження в нейронах

наявний переважно експресований NKCC1, тоді як експресія KCC2 у цей період мінімальна [80].

У неокортексі людини максимальна експресія NKCC1 виявлена перед народженням, а інтенсивна експресія KCC2 починається тільки в середині 1-го року після народження [28].

Під час ембріонального й раннього постнатального періодів завдяки високій активності NKCC1 і мінімальній експресії KCC2 у незрілих нейронах концентрація внутрішньоклітинного Cl<sup>-</sup> висока (~25 мМ) й потенціал реверсії хлорного струму (E<sub>Cl</sub>) більш позитивний за потенціал спокою (V<sub>m</sub>). Тому відкриття хлорних каналів під час активації ГАМКА-рецепторів викликає вихідний хлорний потік, що призводить до деполяризації мембрани й збудження нейрона. У процесі розвитку активність NKCC1 падає з одночасним посиленням активності KCC2 котранспортера. У зрілих нейронах через низьку концентрацію внутрішньоклітинного Cl<sup>-</sup> (~7 мМ) потенціал реверсії хлорного струму (E<sub>Cl</sub>) більш негативний, ніж потенціалу спокою (V<sub>m</sub>), й активація ГАМКА-рецепторів викликає вхідний потік негативно заряджених іонів хлору, який призводить до гіперполяризації й гальмування нейрона.

Отже, активація постсинаптичних ГАМКА-рецепторів цим медіатором призводить до відкриття хлорних каналів. Залежно від внутрішньоклітинної концентрації Cl<sup>-</sup> ГАМКА-опосередковані токи можуть бути вихідними або вхідними, відповідно деполяризуючими та гіперполяризуючими. Перевага в новонароджених хлорного котранспортера NKCC1 над KCC2 призводить до підвищення, на відміну від зрілого нейрона, внутрішньоклітинної концентрації іонів Cl<sup>-</sup>. Активація в цих умовах ГАМК-ергічних мембранних рецепторів викликає не надходження Cl<sup>-</sup> усередину клітини (гіперполяризація), як відбувається в зрілому мозку, а навпаки, за градієнтом концентрації Cl<sup>-</sup> виходить у позаклітинний простір (деполяризація). Відповідно «гальмівний» нейромедіатор ГАМК у перші місяці життя дітей має парадоксальний «збуджувальний» ефект.

**Таким чином, у нейронах, де формується епілептичне вогнище, фенобарбітал підсилює збудливу дію ГАМК через перманентно підвищену концентрацію внутрішньоклітинних іонів хлору внаслідок особливостей функціонування хлорних котранспортерів у цей період.** Дослідженнями доведено, що передусім підвищена активність NKCC1-транс-



портера в неонатальному періоді, який є імпортером Cl<sup>-</sup>, лежить в основі збудливої дії ГАМК [28]. Водночас дані інших досліджень свідчать про важливу роль КСС2-транспортера в регуляції внутрішньоклітинної концентрації Cl<sup>-</sup> і рушійної сили ГАМК у нейронах епілептичного вогнища, що формується [46,73,87].

**На ранніх етапах епілептогенезу, протиепілептичний ефект фенobarбіталу, імовірно, пов'язаний з механізмом, що не опосередкований ГАМКА-рецепторами. Саме фенobarбітал інгібує AMPA-рецептор-опосередковані струми, впливаючи через Ca<sup>2+</sup>-проникні AMPA-рецептори, яких, з одного боку, у ранньому постнатальному періоді в пірамідальних клітинах незрілого гіпокампа міститься значна кількість, необхідна для забезпечення активного синаптогенезу, з іншого боку — підвищена експресія саме цих рецепторів спостерігається при різних патологічних процесах (пароксизмальні стани, епілепсія) [57,83,84], збільшуючи в такий спосіб і до того ж фізіологічно підвищену збудливість незрілого мозку.**

Відомо, що іонотропні глутаматні рецептори (GluR) проникні для іонів натрію, калію і, залежно від субодиночного складу, для іонів кальцію [55]. NMDA-рецептори незалежно від субодиночного складу завжди проникні для іонів кальцію, тоді як проникність для двовалентних катіонів кальцію AMPA і кайнатних рецепторів залежить від їхньої субодиночної композиції.

**AMPA-рецептори** менш споріднені з глутаматом, ніж NMDA-рецептори, але опосередковують основну частку швидкої збудливої синаптичної передачі в ЦНС [106]. Для AMPA-рецепторів відомо 4 види субодиноць (GluA1-GluA4), водночас субодиноця GluA2 має особливе значення [45]. Якщо вона входить до складу рецептора, то такий рецептор непроникний для іонів Ca<sup>2+</sup>, а також характеризується нижчою провідністю й повільною кінетикою порівняно з рецепторами, що не містять цієї субодиноць [101].

**Профіль експресії AMPA-рецепторів залежить від стадії онтогенезу.** Субодиночний склад і проникність для іонів кальцію AMPA-рецепторів також залежить від віку. Встановлено, що в незрілому мозку переважають AMPA-рецептори з дефіцитом або відсутністю GluR2-субодиноць, що призводить до підвищеної проникності іонів кальцію [53,102,103].

У ранньому післяпологовому періоді в пірамідальних клітинах гіпокампа міститься значна кількість Ca<sup>2+</sup>-проникних AMPA-рецепторів,

які в процесі дозрівання мозку заміщуються на Ca<sup>2+</sup>-непроникні AMPA-рецептори [27,79]. У цей період Ca<sup>2+</sup>-проникні AMPA-рецептори беруть участь у формуванні синаптичних зв'язків між нейронами [116].

У відповідь на викид глутамату під час синаптичної передачі надмірний вхід іонів Ca<sup>2+</sup> через Ca<sup>2+</sup>-проникні AMPA-рецептори в тих клітинах, де вони в нормі не експресовані, може призводити до пошкодження та загибелі нейронів [56,76].

**Отже, експериментально доведено, що алостеричний модулятор ГАМКА-рецепторів фенobarбітал впливає на епілептогенез, пригнічує на ранніх стадіях проведення іктальних розрядів і попереджає вторинний епілептогенез, зумовлений додатковою інгібіторною дією на AMPA-рецептор-опосередковані постсинаптичні струми. Водночас в уже сформованому епілептичному вогнищі фенobarбітал підсилює збудливу дію ГАМК, зумовлену перманентно підвищеною концентрацією внутрішньоклітинних іонів хлору в результаті особливостей функціонування хлорних котранспортерів, і, отже, може підсилювати епілептиформну активність.**

**Таким чином, ефекти фенobarбіталу на епілептичну активність залежать від стадії епілептогенезу й навіть можуть «полярно» відрізнитися на різних його стадіях. Якщо первинні розряди блокуються фенobarбіталом, то спонтанні розряди в уже сформованому епілептичному фокусі можуть посилюватися цим препаратом.**

Одним із нових ПЕП, який широко призначають, зокрема новонародженим і дітям молодшого віку, є **леветирацетам (LEV)** [34]. За хімічною структурою LEV-S-енантіомер є етильним аналогом пірацетаму і синтезований в 1974 р. як новий ноотропний препарат 2-ї лінії. Дотепер механізм протиепілептичної дії препарату ще вивчають, але передбачають, що він діє на глікопротеїн синаптичних везикул SV2a [97]. SV2a — трансмембранний глікопротеїн, локалізований на постсинаптичній мембрані нейронів. Взаємодія леветирацетаму з цим білковим комплексом призводить до зниження виділення глутамату пресинаптичними нейронами [52].

Дослідження *in vitro* показали, що леветирацетам також впливає на внутрішньонейрональну концентрацію іонів Ca<sup>2+</sup>, частково гальмуючи потік Ca<sup>2+</sup> через канали N-типу і знижуючи вивільнення кальцію з внутрішньонейрональних депо. Крім того, леветирацетам частково відновлює струми через ГАМК- і гліцин-залежні канали.

Згідно з інструкцією, як додаткову терапію препарат застосовують у дітей віком від 4 років. Варто починати з дози 10 мг/кг маси тіла двічі на добу. Залежно від клінічної відповіді та переносимості дозу можна збільшувати до 30 мг/кг двічі на добу. Дозу не можна збільшувати або зменшувати більше ніж на 10 мг/кг двічі на добу кожні два тижні. Слід застосовувати найменшу ефективну дозу.

У працях R. Falsaperla, O. Khan, A.L. Mruk, G. Ramantani, M.L. Yau висвітлено досвід застосування леветирацетаму в новонароджених [32,50,65,85,115]. Автори відзначають широкий спектр дії, високу ефективність, сприятливий профіль безпеки при застосуванні препарату в дітей цієї вікової групи. Слід зазначити, що наукові доробки щодо застосування леветирацетаму в неонатальному періоді нечисленні як за кількістю досліджень, так і за кількістю вивчених пацієнтів. Препарат незначною мірою зв'язується з білками плазми крові (менше 10%), його об'єм розподілу визначений як 0,5–0,7 л/кг у дорослих і 0,6–0,9 л/кг у новонароджених дітей [74].

Оскільки леветирацетам не піддається окислювальному метаболізму в печінці, не впливає на систему цитохромів P450 і слабо зв'язується з білками, він не асоціюється з якимись клінічно значущими взаємодіями при одночасному застосуванні з іншими препаратами [75]. Однак протисудомні препарати, що індукують мікросомальні ферменти печінки (наприклад, фенітоїн і карбамазепін), можуть частково знижувати відношення сироваткової концентрації леветирацетаму порівняно з монотерапією [43,77]. Фармакокінетика препарату в новонароджених залежить від віку (гестаційного, постнатального), але всередині вікових діапазонів спостерігається значна міжіндивідуальна варіабельність. Усе це свідчить про необхідність терапевтичного лікарського моніторингу для оптимізації терапії леветирацетамом у цій специфічній популяції пацієнтів. Особливості фармакокінетики препарату в цій віковій категорії дітей, високий рівень безпечності та ефективності в різних групах пацієнтів дали змогу ширше застосовувати леветирацетам у новонароджених та дітей раннього віку.

Препарати **вальпроєвої кислоти (вальпроати, VPA)** широко застосовуються і мають доведену ефективність у лікуванні різних клінічних форм епілепсії в дітей, а також дозволені для застосування в новонароджених. Широке використання вальпроєвої кислоти пояснюється

передусім її високою ефективністю при різних типах нападів і формах епілепсії [8,67], можливістю швидкого підбору ефективної дози [48,109], сприятливим фармакокінетичним профілем і профілем взаємодії з іншими ПЕП, безліччю форм випуску (сироп, звичайні таблетки, пролонговані форми, розчини для внутрішньовенного введення). Також важливою властивістю вальпроатів є мінімальний ризик агравації нападів [42,109]. Вальпроати майже не чинять негативного впливу на когнітивну сферу [44].

Напевно, цей вплив пов'язаний з особливостями багатоконпонентного ефекту вальпроєвої кислоти, що містить блокаду вольтаж-залежних натрієвих і кальцієвих каналів, підвищення синтезу й вивільнення ГАМК, а також із послабленням процесу збудження, викликаного активацією NMDA-рецепторами глутамату. Вальпроєва кислота має концентраційно-залежну фармакокінетику, залежну від ступеня зв'язування з білками плазми крові й кліренсу. Так, вальпроєва кислота має високий ступінь зв'язування з білками плазми крові (87–95%) і характеризується кінетикою насичення після зв'язування з білками при досягненні концентрації 100 мг/л. Подальше підвищення дозування вальпроату може призводити до різкого й непередбачуваного збільшення вільної фракції вальпроєвої кислоти. Кліренс вальпроєвої кислоти повільний (6–20 мл/год/кг), здійснюється декількома шляхами метаболізму в печінці (50% глюкуронізацією, 40%  $\beta$ -оксидацією, 10% цитохромом P450), а також залежить від дози. Крім того, вальпроєва кислота інгібує метаболізм багатьох ферментів печінки [40,74]. У новонароджених дітей через фізіологічні особливості перших місяців життя період напіввиведення вальпроєвої кислоти коливається в межах від 10 до 67 год, стабілізується в діапазоні 7–13 год лише до 3 місяців позаутробного життя [47]. Рекомендована початкова доза при монотерапії вальпроатом для дітей становить 5–10 мг/кг/добу, яка, залежно від ефективності й переносимості, може збільшуватися на 5 мг/кг/добу кожні 4–7 діб. Доза для дітей не має перевищувати 30 мг/кг/добу [47]. Проведення терапевтичного лікарського моніторингу й визначення рівня концентрації вальпроєвої кислоти в крові новонароджених і дітей раннього віку є інформативною діагностичною процедурою для прийняття подальших рішень щодо корекції терапії.

**Карбамазепін (СМЗ)** являє собою похідне іміностілбену з карбамільною групою в 6-му по-

ложенні, а його протиепілептичний ефект переважно зумовлений блокадою повільних потенціал-залежних натрієвих каналів [113]. З-поміж інших можливих механізмів дії **карбамазепіну**, що визначають його протисудомну активність, можна відзначити такі: підвищення провідності хлорних каналів, що виражається в короточасному впливові на субодиноці  $a_1$ ,  $b_2$ ,  $g_2$  ГАМКА-рецепторів, збільшення провідності калієвих каналів і модуляція потенціал-залежних кальцієвих каналів [41,92].

Карбамазепін проникає через плацентарний бар'єр. Зв'язування препарату з білками плазми крові становить 70–80%. Карбамазепін метаболізується в печінці переважно епоксидним шляхом, унаслідок чого утворюються основні метаболіти — 10,11-трансдіолове похідне та його кон'югат із глюкуроновою кислотою. Основним ізоферментом, що забезпечує біотрансформацію карбамазепіну в карбамазепін-10,11-епоксид, є цитохром P450 3A4.

Після одноразового застосування всередину період напіввиведення незміненого карбамазепіну становить у середньому 36 год, а після повторного застосування препарату — у середньому 16–24 год (унаслідок аутоіндукції монооксигеназної системи печінки). У пацієнтів, які одночасно вживають інші препарати, що індують ту саму ферментну систему печінки (наприклад, фенітоїн, фенобарбітал), період напіввиведення карбамазепіну становить у середньому 9–10 год.

Дітям, враховуючи швидку елімінацію карбамазепіну, для підтримки терапевтичних концентрацій препарату може знадобитися вища доза карбамазепіну з розрахунку мг/кг маси тіла порівняно з дорослими. Зазвичай добова доза препарату становить 10–20 мг/кг маси тіла (прийнята за кілька застосувань). Спочатку призначають дозу близько 5 мг/кг маси тіла на добу, а потім поступово збільшують дозування, щоб уникнути дозозалежних побічних дій. Препарат здатний знижувати концентрацію вальпроатів, і хоча (при резистентних фокальних епілепсіях) може використовуватися в комбінації з ними, така схема не вважається раціональною і потребує контролю рівня препаратів у крові. Терапевтична концентрація карбамазепіну становить 4–12 мг/л.

Карбамазепін ефективний при фокальній епілепсії (при простих і складних випадках з вторинною генералізацією або без неї) в дітей у віці від 1 місяця і старше й дорослих, а також при ізольованих первинно генералізованих

тоніко-клонічних випадках (у дорослих і дітей у віці від 2 років і старше). Препарат зазвичай неефективний при абсансах і міоклонічних випадках. Можлива агравація нападів у пацієнтів з атипovими абсансами.

**Окскарбазепін (ОХС)** — кетодериват карбамазепіну, який швидко і майже повністю метаболізується в 10,11-дигідро-10-гідроксикарбазепін [11,78].

Окскарбазепін можна застосовувати як при монотерапії, так і при додатковій терапії епілепсії. Рекомендована початкова доза препарату становить 8–10 мг/кг/добу (у 2 застосування), а середня — 20–30 мг/кг/добу. Відповідно до інструкції щодо застосування препарату, спектр показань щодо застосування окскарбазепіну включає лікування фокальних випадків із вторинною генералізацією або без неї, а також первинно-генералізованих тоніко-клонічних нападів. Фармакологічні властивості окскарбазепіну визначаються саме цим 10-гідроксикарбазепіном [82].

Наявність у окскарбазепіні низького рівня СУР-опосередкованого метаболізму, на відміну від карбамазепіну, визначає незначну роль окскарбазепіну в реакціях лікарської взаємодії. Окскарбазепін має низький відсоток зв'язування з білками плазми. **Перевага окскарбазепіну перед карбамазепіном** полягає у відсутності токсичних метаболітів (епоксиду). Цим можна пояснити кращу переносимість окскарбазепіну порівняно з його попередником. Окскарбазепін має лінійну фармакокінетику, що зумовлює прогнозований рівень препарату в плазмі й дає змогу відмовитися від регулярного визначення його концентрації (фармакомоніторингу). Окскарбазепін не є аутоіндуктором, тому з часом не потребує коригування дози (на відміну від карбамазепіну). Окскарбазепін характеризується тривалим періодом напіввиведення, що передбачає можливість дворазового застосування препарату впродовж доби.

Окскарбазепін модулює N- і P-типи  $Ca^{2+}$ -каналів, чим можна пояснити його інгібіторну дію на вивільнення збуджувальних нейротрансмітерів [98].

У працях С.Р. Болдиревої та А.Ю. Єрмакова (2010 р.) показано недостатньо високу ефективність карбамазепіну при фокальних випадках у дітей віком до 1 року [13]. Н. Saconato та ін. (2009 р.) виявили роль окскарбазепіну в лікуванні фармакорезистентних форм епілепсії [88]. У публікаціях J.A. French та ін. (2004 р.) встановили роль окскарбазепіну в

лікуванні як новодіагностованої епілепсії, так і резистентних форм епілепсії [39].

За даними D. Schmidt, S. Arroyo та ін. (2001 р.), препарат добре переноситься. Застосування окскарбазепіну не призводить до розвитку серйозних небажаних явищ і патологічних змін параметрів, що відображають функції печінки й нирок [93].

Важливо, що окскарбазепін позитивно впливає на когнітивну сферу хворих та має помірну психостимулюючу дію. Цей аспект набуває особливого значення в концепції, яку підтримують A.P. Aldenkamp та ін. (2005 р.), S. G. Uijl та ін. (2009 р.), J. Taylor та ін. (2010 р.), V.M. Studenikin та ін. (2011 р.), згідно з якою, лікування епілепсії не може вважатися адекватним, якщо воно націлене винятково на елімінацію або зменшення кількості нападів і водночас ігнорує когнітивні аспекти хвороби [1,99,104,107].

**Топірамат (ТРМ)** відомий як потужний антиконвульсант, схожий структурно з ацетазоламідом, і характеризується антиконвульсантними властивостями. Топірамат блокує вольтаж-залежні натрієві канали, сприяє активації ГАМКА-рецепторів, є антагоністом АМРА та кайнатних глутаматних рецепторів, блокує кальцієві канали L-типу, а також інгібує карбоангідразу II і IV типів, представлених у ЦНС. Крім антиконвульсантних властивостей, топірамат має достатній спектр нейропротекторних властивостей — інгібує глутаматний стрес [59], нейрональне запалення [105], блокує вільнорадикальне пошкодження [105]. Є низка досліджень, які вивчають потенціювання дії терапевтичної гіпотермії за допомогою топірамату. Застосування топірамату в умовах гіпотермії є безпечним [36], але сучасні дані не дають змоги підтвердити факт доказової нейропротекторної дії [35].

**Фенітоїн (ФНТ)** є одним із найстаріших антиконвульсантів. Упровадження його в практику в 1937 р. стало важливим кроком порівняно з раніше застосовуваними протисудомними препаратами. Цей препарат був першим антиконвульсантом без седативного ефекту. Є похідним гідантоїну, має протисудомну, антиаритмічну, знеболювальну, міорелаксуючу дію.

Протисудомна дія зумовлена блокадою натрієвих каналів, стабілізацією мембран нейронів, аксонів і синапсів, а також обмеженням поширення збудження й судомної активності.

Похідні гідантоїну індукують ферменти печінки, посилюючи в такий спосіб метаболізм

одночасно застосовуваних препаратів і знижуючи їхню концентрацію в крові. Метаболізується в печінці за допомогою ізоферментів CYP2C9, CYP2C19 з утворенням неактивних метаболітів. Період напіввиведення залежить від дози, концентрації активної речовини в плазмі. Виводиться нирками як метаболіти, а також через кишечник.

Фенітоїн застосовується в лікуванні простих і складних парціальних нападів із вторинною генералізацією й без генералізації. Крім того, препарат ефективний під час купірування епілептичного статусу, у профілактиці епілептичних нападів, після черепних травм або нейрохірургічних втручань.

У дітей препарат застосовують з розрахунку 4–8 мг/кг/добу. Фенітоїн зв'язується з білком на 74–90% у новонароджених (у дорослих на 90%). У новонароджених піддається метаболізму по монооксигеназному шляху печінковим цитохромом Р-450 в обмеженому обсязі. Понад 90–95% цього неактивного метаболіту екскретується з сечею як кон'югати з глюкуронідами. Період напіввиведення (T<sub>1/2</sub>) дуже широко варіює в новонароджених і немовлят. Існують значні відмінності кліренсу в цій віковій групі. Так, T<sub>1/2</sub> фенітоїну в новонароджених (1-й тиждень життя) коливаються від 6 до 140 год, у немовлят віком від 9 до 21 доби — від 5 до 80 год, у дітей 21–36 діб життя — від 2 до 20 годин.

Нині застосування фенітоїну в клінічній практиці обмежене, враховуючи його нелінійну кінетику, а також наявність небажаних побічних ефектів.

**Бензодіазепіни** (за винятком клобазаму) практично не застосовуються для тривалого лікування епілепсії. Обмеженість застосування пов'язана з розвитком толерантності й побічних дій. Звикання до препаратів бензодіазепінового ряду ускладнює відміну препаратів цієї групи й може призводити до збільшення нападів або навіть розвитку епілептичного статусу.

**Діазепам** являє собою 1,4-бензодіазепін. Препарат має антиконвульсантні, анксиолітичні, седативні, міорелаксанти ефекти. У клінічній практиці діазепам зазвичай широко застосовується для купірування епілептичного статусу й серійних нападів. Для невідкладної терапії найефективнішим є внутрішньовенне введення препарату. Доза 0,2–0,3 мг/кг становить при внутрішньовенному використанні, 0,5–1,0 мг/кг — ректально.

**Клоназепам** — це 1,4-бензодіазепін і хлороване похідне нітразепаму. Клоназепам призна-

чають як препарат першої черги вибору внутрішньовенно при всіх видах епілептичного статусу. Підбір дози здійснюють відповідно до клінічних симптомів. Клоназепам має обмеження щодо тривалого лікування епілепсії. Проведено дослідження щодо застосування клоназепаму при синдромі Веста впродовж 1–2 тижнів перед призначенням гормональної терапії. Клоназепам застосовують як препарат третьої черги вибору при резистентних абсансах, атонічних, міоклонічних та фотоіндукованих пароксизмах. Толерантність при тривалій терапії розвивається в 60% хворих. Клоназепам більшою мірою пригнічує генералізовану епілептичну активність, ніж фокальні пароксиз-

мальні розряди. Спосіб застосування: внутрішньовенний, пероральний, ректальний. Стартова доза клоназепаму для дітей при пероральному призначенні становить 0,01–0,03 мг/кг//добу. Підтримувальна доза – 0,1–0,2 мг/кг//добу [63]. Добову дозу розподіляють на 2–3 застосування для запобігання сонливості. Раптова відміна клоназепаму, особливо після тривалого застосування високих доз препарату, може провокувати частіші напади епілептичних нападів, тому рекомендують поступове зниження дози клоназепаму.

Отже, знання принципів терапії епілепсії в дітей, зокрема в новонароджених та дітей раннього віку, а також властивостей препаратів,

Таблиця 4

Тактика диференційованого лікування епілептичної енцефалопатії [60]

Варіант захворювання	Терапія першого вибору	Інша можлива терапія	Лікування, якого варто уникати
Синдром Отахара	Кортикостероїди Леветирацетам	Кетогенна дієта Вігабатрин Фенобарбітал	
Рання міоклонічна енцефалопатія	Декстрометорфан / Кетамін / Бензоат натрію (при некетоцичній гіпергліцинемії)	Кетогенна дієта	Вігабатрин
Злоякісна епілепсія дитинства з мігруючими парціальними випадками (синдром Коппола—Дюлака)	Леветирацетам Клоназепам	Стіріпентол Кетогенна дієта Кортикостероїди Броміди	
Синдром Веста	Кортикостероїди (преднізолон / адренкортикотропний гормон) Вігабатрин	Бензодіазепіни (нітразепам) Топірамат Кетогенна дієта	Карбамазепін
Синдром Драве	Вальпроат натрію Топірамат	Клобазам Стіріпентол Броміди Кетогенна дієта	Карбамазепін Габапентин Ламотриджин Оскарбазепін Вігабатрин Фенітоїн Прегабалін Тіагабін
Синдром Леннокса—Гасто	Вальпроат натрію Ламотриджин	Топірамат Руфінамід Фелбамат Клобазам Леветирацетам Кортикостероїди Кетогенна дієта Стимуляція блукаючого нерва	
Синдром Ландау—Клеффнера	Кортикостероїди	Вальпроат натрію Клобазам Сультіам	
Епілептична енцефалопатія з продовженою спайк-хвильовою активністю уві сні	Кортикостероїди Клобазам	Вальпроат натрію Етосуксимід Сультіам Кетогенна дієта	
Синдром Дузе	Вальпроат натрію Ламотриджин Кетогенна дієта	Руфінамід Фелбамат Клобазам Етосуксимід	Карбамазепін Фенітоїн Вігабатрин

рекомендованих при тій чи тій формі епілепсії й різних типах нападів з урахуванням можливих небажаних явищ й індивідуальних особливостей маленького пацієнта, дає змогу оптимізувати лікування епілепсії в дитячому віці й досягти максимального терапевтичного ефекту.

**Метою лікування епілептичних енцефалопатій**, особливо в новонароджених та дітей раннього віку, є не тільки досягнення контролю за нападами, але й поліпшення когнітивних функцій. Встановлення генетичної етіології епілептичних енцефалопатій стало важливим лише в останні 10–15 років, тому сьогодні не можна говорити про розроблену ефективну патогенетичну терапію. Традиційно застосовують ПЕП і кортикостероїди. Нині визначають шляхи створення таргетної (прицільної англ. *target* «ціль, мішень») терапії, яка впливає цілеспрямовано на дефект гена чи аномальний білок [111]. Метою таргетної терапії є не тільки контроль над нападами, але й поліпшення когнітивних функцій й зменшення коморбідних розладів.

Поширені моногенні генетичні варіанти епілептичних енцефалопатій зумовлені мутаціями в генах, що кодують потенціал- і ліганд-залежні канали нейронів, функціонування яких забезпечує проходження нервового імпульсу в нейрони кори головного мозку.

У процесі підбору терапевтичної стратегії необхідно зважати на те, що описані до цього часу мутації мають різний ефект. Наприклад, частина мутацій у гені *SCN1A*, що кодує  $\alpha$ -субодиницю натрієвого каналу, зумовлює посилення функції каналу, що призводить до його тривалого відкриття, інші послаблюють функцію каналу й у такий спосіб ускладнюють його відкриття [70].

Слід зауважити, що в публікаціях останніх років висвітлено певний досвід щодо фармакогенетичного підходу до лікування епілептичних енцефалопатій. Так, показано найбільшу ефективність лікування в разі застосування стіріпентолу при мутаціях у гені *SCN1A* [114], дифеніну при мутаціях у гені *SCN8A* [12], леветирацетаму при мутаціях у гені *STXBP1* [26].

Визначення функції білкових продуктів генів, відповідальних за виникнення моногенних варіантів епілептичних синдромів, дає змогу не тільки встановити патогенетичні механізми окремих генетичних варіантів, але й наблизитися до розробки їх ефективнішого лікування [60].

У таблиці 4 наведено диференційовані підходи до лікування окремих епілептичних синдромів.

Наведені дані свідчать про необхідність точної діагностики генетичного варіанту ранніх епілептичних енцефалопатій. Це дасть змогу не лише здійснити профілактичні заходи в сім'ї, але й підвищити ефективність лікування.

Отже, застосування методів генетичного обстеження дає змогу встановити етіологію більшості з описаних епілептичних енцефалопатій. Генетичні причини можуть бути різними: мутації в окремих генах (моногенні епілепсії); мутації в декількох генах; хромосомні аномалії; вроджені порушення метаболізму тощо [94]. Унаслідок мутацій у генах порушується функція кодуючих білків, що призводить до розвитку каналопатій, синаптичної дисфункції, транспортного дефекту, порушення транскрипції, репарації ДНК, а також до порушення обміну речовини. Збільшується кількість доказів, які свідчать, що мутації впливають не тільки на епілептогенез, але й на аберантну міграцію нейронів і формування аномальних нейронних мереж, що призводить до розвитку нейропсихіатричного дефіциту. Зазначені вище порушення не завжди можуть бути скориговані за допомогою тільки ПЕП [10,66].

В останні десятиріччя стрімкий розвиток медичної генетики привів до суттєвих досягнень у діагностуванні й лікуванні спадкової патології. Розроблено і вдосконалено методи лікування, серед яких найпоширенішими стали **альтернативні та адитивні, зокрема**, гормонотерапія, дієтотерапія, кофакторна терапія, вітамінотерапія як різновид кофакторної терапії, замісна ферментна терапія, енерготропна. Нині ведуться дослідження зі створення методів генної терапії.

**Гормональна терапія** в багатьох випадках є високоефективним методом лікування терапевтично-резистентних епілепсій у дитячому віці й може застосовуватися як адитивний засіб у разі недостатньої дії основної терапії.

У 1959 р. випадково виявлено позитивну дію гормонів у лікуванні епілепсії. Тоді використано **адренкортикотропний гормон (АКТГ)**. АКТГ-39-амінокислотний поліпептид, який виробляється в гіпофізі. Його функція полягає в стимулюванні вироблення наднирниками глюкокортикостероїдів. Стероїди також мають протизапальну дію й пригнічують імунні механізми. Водночас вони мають побічні ефекти й суттєво залежать від дозування й тривалості застосування [5].

**Синактен депо** — синтетичний поліпептид, що має властивості ендogenous АКТГ. Він сти-

мулює початкові фази синтезу стероїдних гормонів (зокрема, кортизол, кортизон, речовини зі слабкою андрогенною активністю й незначною кількістю альдостерону) із холестерину в наднирниках.

У низці досліджень повідомляється про вдале використання АКТГ, особливо при інфантильних спазмах у дітей [22,51,58].

Гормональні препарати не належать до засобів першого вибору терапії епілепсії. Їх застосовують при певних епілептичних синдромах, таких як синдроми Веста, Расмуссена, Ландау-Клеффнера, електричний епілептичний статус у фазі повільного сну та ін. Призначають гормони як ПЕП здебільшого після невдалих спроб лікування традиційними ПЕП, тобто при терапевтично резистентних епілепсіях [54].

Д. Пешард у 1977 р. першим відзначив позитивний вплив **імуноглобуліну** в лікуванні епілепсії, вказавши на зменшення частоти й тяжкості нападів у дітей з епілепсією. Цей досвід став поштовхом до подальших терапевтичних спроб лікування імуноглобулінами при важкокурабельних епілепсіях. Нині як терапію при деяких важкокурабельних формах епілепсії рекомендують імуноглобулін у поєднанні зі стероїдами [31,86,95,110].

Як додаткову терапію рефрактерних нападів у пацієнтів із тяжкою міоклонічною епілепсією дитинства (SMEI, синдром Драве) застосовують **стіріпентол** у поєднанні з клобазамом і вальпроатами.

Стіріпентол збільшує ГАМК-ергічну активність. У клінічно значущих концентраціях він посилює центральну нейротрансмісію ГАМК за рахунок барбітуратоподібного ефекту, оскільки збільшує тривалість відкриття хлорних каналів ГАМК-А-рецепторів у зрізах гіпокампа. Також встановлено, що він збільшує рівень ГАМК у тканинах мозку, перешкоджаючи його зворотному захопленню й метаболізму. Зокрема, показано, що препарат пригнічує лактатдегідрогеназу, яка є важливим ферментом, що бере участь в енергетичному метаболізмі нейронів. Інгібування цього ферменту призводить до зменшення вразливості нейронів до потенціалів дії, мабуть, за рахунок активації АТФ-чутливих калієвих каналів. Стіріпентол також поліпшує ефективність інших протисудомних засобів, можливо, через його інгібування окремих ферментів печінки, уповільнення метаболізму ліків і підвищення їхнього рівня в плазмі крові.

**Дієтотерапія спадкових хвороб обміну речовин** — найчастіший вид адитивної та аль-

тернативної терапії. Перших успіхів досягнули ще в середині ХХ ст., коли Н. Bickel запропонував спосіб лікування фенілкетонурії шляхом обмеження споживання незамінної амінокислоти — фенілаланіну, обмін якого порушений при цьому захворюванні. Вміст фенілаланіну в раціоні знижують до мінімальної добової потреби: 50–90 мг/кг — у перші місяці життя, 10–20 мг/кг — у дітей старшого віку [62]. Це досягається шляхом вилучення (або різкого обмеження) з раціону продуктів, що містять багаті фенілаланіном та іншими амінокислотами білки тваринного й рослинного походження. Для харчування дітей застосовують продукти рослинного походження, до складу яких входить невелика кількість білка. Для заповнення дефіциту білка, незамінних амінокислот і забезпечення адекватного росту й розвитку дітям призначають спеціальні напівсинтетичні лікувальні продукти, створені на основі гідролізатів білка або сумішей L-амінокислот, позбавлених фенілаланіну [81].

Пацієнт розвивається добре й досягає повноцінної соціальної адаптації в разі призначення дієтотерапії з перших тижнів життя.

Нині інтенсивно розробляють одразу декілька видів **альтернативної терапії фенілкетонурії**. Серед них: ензимотерапія фенілаланінгідроксилазою, фенілаланінаммоніазазою; лікування тетрагідробіоптерином (**Сапроптерин**). Є дані про успішне лікування пацієнтів із помірною або легкою фенілкетонурією із застосуванням тетрагідробіоптерину (10–20 мг/кг/добу) [4,7,69,68].

**Дієтотерапія пацієнтів із дефектами β-окислення жирних кислот** полягає в різкому обмеженні надходження ліпідів, збагаченні раціону вуглеводами, скороченні проміжків між вживанням їжі для попередження голодування, при якому активується ліполіз [25]. При формах захворювання, пов'язаних із порушенням мембранного транспортування й обміну жирних кислот із довгим вуглецевим ланцюгом (дефекти генів ACADVL, HADHA, HADHB, CPT1 та ін.), для підвищення енергетичної цінності раціону, нормалізації процесів β-окислення й забезпечення кетогенезу додатково призначають спеціалізований продукт лікувального харчування — джерело середньоланцюжкових тригліцеридів [81].

**Кетогенні дієти** — один із найбільш широко застосовуваних методів альтернативної терапії фармакорезистентної епілепсії в дітей у багатьох країнах світу [100].

**В основі терапевтичного ефекту є кетоз** (переведення енергетичного обміну з вуглеводно-

го на ліпідний, що супроводжується накопиченням кетонових тіл, які й мають протисудомний ефект). **Кетогенна дієта** оптимізує клітинний метаболізм, ініціюючи ендogenous біохімічні та генетичні програми, що компенсують стан кетозу, гальмування процесів гліколізу й підвищення вільних жирних кислот. Також індукує перехід від продукції енергії шляхом гліколізу до продукції енергії через окисне фосфорилування ( $\beta$ -окислення жирних кислот і продукцію кетонових тіл). Зниження процесів гліколізу вибірково активує калієві мембранні канали, підвищуючи стійкість нейронів до епілептичного збудження. Підвищення процесів окисного фосфорилування в поєднанні з індукцією мітохондріального біогенезу сприяє поповненню енергетичного дефіциту в епілептизованій тканині, призводить до більшої стійкості нейронів, до патологічної збудливості й нормалізації нейрональної активності. Найпомітніші результати дає кетогенна дієта в дітей. Відповідь на кетогенну дієту швидка, вона триває аж до підліткового віку.

Ефективність дієтотерапії спадкових ферментопатій залежить від термінів її початку, а також від тяжкості клінічної форми хвороби, зумовленої ступенем первинного ензимного дефекту.

**Кофакторна терапія.** Цей вид терапії має вирішальне значення для лікування низки спадкових ферментопатій, зумовлених дефіцитом кофактора ключового ензиму, дефект якого лежить в основі хвороби. Прикладом таких захворювань є кофакторні (біоптерин-дефіцитні) форми фенілкетонурії. Дослідження останніх десятиріч показали, що фенілкетонурія являє собою групу спадкових захворювань, пов'язаних із недостатністю ферменту фенілаланін-4-гідроксилази, кофактором якого є тетрагідробіоптерин; лабораторний маркер патології — гіперфенілаланінемія.

Відмінною рисою всіх кофакторних форм гіперфенілаланінемії є наявність екстрапірамідної симптоматики, яка розвивається внаслідок нейромедіаторних розладів, а також неефективність ізольованої дієтотерапії, що обмежує споживання фенілаланіну. Призначення **сапроптерину дигідрохлориду** (синтетичний аналог тетрагідробіоптерину) у середній дозі 10–15 мг/кг/добу в поєднанні з **препаратами леводопа** разом із дієтотерапією показує високу ефективність: купірування неврологічної симптоматики, сприятливий розвиток дітей, розширення раціону харчування [69].

**Левокарнітин** — біологічно активна сполука з різноманітними функціями. Карнітин бере

безпосередню участь у катаболізмі ліпідів, забезпечуючи його початкові етапи — активацію й перенесення довголанцюжкових жирних кислот як складних ефірів (ацилкарнітину) з цитоплазми в матрикс мітохондрій. У середині мітохондрій транспортовані жирні кислоти піддаються  $\beta$ -окисленню з утворенням ацетил-КоА. Останній слугує субстратом для подальшого синтезу аденозинтрифосфату в організмі. Важлива функція карнітину зумовлена його здатністю зв'язувати ацильні радикали, визначаючи в такий спосіб співвідношення ацил-КоА / вільний КоА і впливаючи на інтенсивність енергетичного обміну [7]. Останнім часом встановлено протективну дію карнітину на біологічні мембрани й ендотелій судин, яка протистоїть несприятливому ефекту деяких органічних сполук. Як свідчать результати досліджень, при багатьох формах спадкових захворювань спостерігається стан карнітинової недостатності, що потребує медикаментозної корекції [68].

Тривала терапія **високими дозами карнітину** є основним способом лікування дітей з **первинним системним дефіцитом карнітину**, зумовленим дефектом натрій-залежного транспортера карнітину OCTN2, який кодується геном SLC22A5.

**Вторинний дефіцит карнітину** й висока потреба в додатковому надходженні цього з'єднання характерні для великої групи спадкових захворювань обміну речовин, зокрема, для органічних ацидемій (ізовалеріанової, метилмалонової, пропіонової, глутарової 1-го типу та ін.), хвороб транспортування та  $\beta$ -окислення жирних кислот. Це пояснюється активним виведенням із сечею кон'югатів карнітину з накопиченими токсичними дериватами органічних кислот. Відповідно до клінічних рекомендацій, середня добова доза карнітину становить 100 мг/кг, у період метаболічної декомпенсації її підвищують до 150–200 мг/г [4,7].

Лікування **мітохондріальних хвороб** заслуговує особливого розгляду у зв'язку з тяжкістю й великою різноманітністю цієї патології. Основу лікування становить медикаментозна терапія. Більшість фахівців Міжнародного товариства мітохондріальної медицини (Mitochondrial Medical Society) погоджується з неефективністю монотерапії будь-яким препаратом і пропонує застосовувати лікарський комплекс — **мітохондріальний коктейль**. До лікарського комплексу найчастіше належать убідекаренон (коензим Q10, убіхінол)



у дозі 2–8 мг/кг/добу в поєднанні з левокарнітином 10–50 мг/кг/добу, рибофлавіном 50–200 мг/добу, ліпоєвою кислотою 50–200 мг/добу [20,72]. Водночас свідчення про позитивний вплив такого лікування суперечливі, що, мабуть, пов'язано з клініко-генетичними відмінностями груп пацієнтів, які отримували терапію.

### Висновки

Отже, проаналізувавши дані наукової літератури, слід зазначити, що в неонатальному періоді та ранньому дитячому віці практично всі основні процеси перебувають у стані дозрівання, тому передбачуваність у плані фармакокінетики й фармакодинаміки в новонароджених, особливо передчасно народжених, а також дітей раннього віку значно відрізняється від дітей старшого віку та дорослих. Недостатній метаболізм і/або виведення ПЕП можуть призводити до зростання ризику токсичності, тому підбір ефективної та безпечної протиепілептичної терапії в новонароджених і дітей раннього віку має базуватися на знаннях про вікові особливості функціонування дитячого організму, а також про фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики самого лікарського препарату. Варто зауважити, що основним завданням протиепілептичної терапії є досягнення повного контролю над нападами за відсутності небажаних побічних реакцій і негативного впливу на якість життя маленького пацієнта.

Терапевтичний ефект більшості ПЕП ґрунтується на модуляції каналів нейронів кори головного мозку, посиленні гальмівної синаптичної

передачі або гальмуванні активуючої синаптичної передачі. Слід зауважити, що надалі при пошуку ПЕП у новонароджених, зокрема, передчасно народжених, вразливою залишається система ГАМК, з якою пов'язаний механізм дії препаратів першої лінії вибору: бензодіазепінів, барбітуратів, зокрема фенобарбіталу. Визначено відмінності в дії фенобарбіталу, які залежать від стадії епілептогенезу, а саме, блокування первинних епілептиформних розрядів на ранніх стадіях епілептогенезу, що зумовлено додатковою інгібіторною дією на АМРА-рецептор-опосередковані постсинаптичні струми, впливаючи через  $Ca^{2+}$ -проникні АМРА-рецептори, водночас підсилювання епілептиформної активності в уже сформованому епілептичному вогнищі, зумовленому перманентно підвищеною концентрацією внутрішньоклітинних іонів хлору в результаті особливостей функціонування хлорних котранспортерів у цей період часу.

Розвиток клінічної та лабораторної генетики сприяє значним успіхам у діагностуванні та лікуванні генетично детермінованих захворювань, більшість з яких є орфанними. Розширюється спектр спадкових хвороб, доступних патогенетичному лікуванню, створюються нові високоякісні продукти спеціалізованого харчування, пропонуються сучасні високотехнологічні препарати. Упровадження цих розробок дає змогу змінити погляд лікарів, зокрема, неонатологів і дитячих неврологів, на перспективи лікування судом й епілептичних синдромів у новонароджених та дітей раннього віку.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Aldenkamp AP, Bodde N. (2005). Behaviour, cognition and epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl.* 182: 19–25. doi: 10.1111/j.1600-0404.2005.00523.x.
2. Allegaert K, Verbesselt R, van den Anker JN et al. (2008). Developmental pharmacology: since neonates are not just small adults. *Acta Clin Belg.* 63 (1): 16–24. doi: 10.1179/acb.2008.003.
3. Al-Zwaini EJ, Al-Ani MM, Mengal AH. (2007). The epidemiology of clinical neonatal seizures in Ramadi city. *Neurosciences (Riyadh).* 12 (2): 170–172. PMID: 21857606.
4. Baranov AA, Namazova—Baranova LS, Borovik THE et al. (2017). Methylmalonic aciduria in children: clinical recommendations. *Pediatr farmakol.* 14 (4): 258–271. [Баранов АА, Намазова—Баранова ЛС, Боровик ТЭ и др. (2017). Метилмалоновая ацидурия у детей: клинические рекомендации. *Педиатр фармакол.* 14 (4): 258–271]. doi: 10.15690/pf.v14i4.1757.
5. Bauer J, Elger CE, Hans VH, Schramm J, Urbach H, Lassmann H et al. (2007). Astrocytes are a specific immunological target in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol.* 62 (1): 67–80. doi: 10.1002/ana.21148.
6. Baulac M. (2003). Pharmacogenetics and epilepsy: Ion channels and therapeutic response. 5-th Sanofi-Synthelabo symposium on epilepsy management: 59.
7. Baumgartner MR, H'rster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, Huemer M et al. (2014). Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic academia. *Orphanet J Rare Dis.* 9: 130. doi: 10.1186/s13023-014-0130-8.
8. Belousova ED. (2010). Russian observational study of the efficacy and tolerability of depakine chrono as first-line monotherapy for focal epilepsy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika, Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2 (3): 47–52. [Белоусова ЕД. (2010). Российское наблюдательное исследование эффективности и переносимости Депакин Хроно в качестве первой монотерапии парциальной эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2 (3): 47–52]. doi: 10.14412/2074-2711-2010-100.

9. Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, Khazipov R. (2007). GABA: A pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiol Rev.* 87 (4): 1215–1284. doi: 10.1152/physrev.00017.2006.
10. Bender AC, Natola H, Ndong C et al. (2013). Focal Scn1a knockdown induces cognitive impairment without seizures. *Neurobiol Dis.* 54: 297–307. doi: 10.1016/j.nbd.2012.12.021.
11. Bialer M. (2012). Chemical properties of antiepileptic drugs (AEDs). *Adv Drug Deliv Rev.* 64 (10): 887–895. doi: 10.1016/j.addr.2011.11.006. Epub 2011 Nov 21.
12. Boerma RS, Braun KP et al. (2016). Remarkable Phenytoin Sensitivity in 4 Children with SCN8A-related Epilepsy: A Molecular Neuropharmacological Approach. *Neurotherapeutics.* 13 (1): 192–197. doi: 10.1007/s13311-015-0372-8.
13. Boldyreva SR, Ermakov AY. (2010). Comparative efficacy of carbamazepine, valproic acid and topiramate in temporal lobe medial epilepsy in children. *SS Korsakov.* 110 (4): 42–47. [Болдырева СР, Ермаков АЮ. (2010). Сравнительная эффективность карбамазепина, препаратов вальпроевой кислоты и топирамата при височной медиальной эпилепсии у детей. *Журн неврологии и психиатрии им. СС Корсакова.* 110 (4): 42–47].
14. Booth D, Evans DJ. (2004). Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 (4): CD004218. doi: 10.1002/14651858.CD004218.pub2.
15. Boylan GB, Rennie JM, Chorley G et al. (2004). Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. *Neurology.* 62 (3): 486–488. doi: 10.1212/01.wnl.0000106944.59990.e6.
16. Boylan GB, Rennie JM, Pressler RM et al. (2002). Phenobarbitone, neonatal seizures and video-EEG. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 86 (3): 165–170. doi: 10.1136/fn.86.3.f165.
17. Brodie MJ. (2005). Medical therapy of epilepsy: when to initiate treatment and when to combine? *J Neurol* 252 (2): 125–130. doi: 10.1007/s00415-005-0735-x.
18. Bromfield E, Cavazos J, Sirven J. (2006). *An Introduction to Epilepsy.* West Hartford (CT): American Epilepsy Society. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2508/>.
19. Brunquell PJ, Glennon CM, DiMario FJ Jr et al. (2002). Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. *J Pediatr.* 140 (6): 707–712. doi: 10.1067/mpd.2002.124773.
20. Camp KM, Krotoski D, Parisi MA, Gwinn KA, Cohen BH, Cox CS, Enns GM et al. (2016). Nutritional interventions in primary mitochondrial disorders: Developing an evidence base. *Mol Genet Metab.* 119 (3): 187–206. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.09.002.
21. Cherubin E, Gaiarsa JL, Ben-Ari Y. (1991). GABA: an excitatory transmitter in early postnatal life. *Trends Neurosci.* 14 (12): 515–519. doi: 10.1016/0166-2236(91)90003-d.
22. Choi J, Nordli DR Jr, Alden TD, DiPatri A Jr, Laux L, Kelley K et al. (2009). Cellular injury and neuroinflammation in children with chronic intractable epilepsy. *J Neuroinflammation.* 6: 38. doi: 10.1186/1742-2094-6-38.
23. Clancy RR, Legido A. (1991). Postnatal epilepsy after EEG-confirmed neonatal seizures. *Epilepsia.* 32 (1): 69–76. doi: 10.1111/j.1528-1157.1991.tb05614.x.
24. Dadali EL, Sharkova IV, Voskoboeva EYu. (2014). Clinical and genetic characteristics of monogenic idiopathic generalized epilepsies. *Nervnye bolezni.* 1: 15–21. [Дадали ЕЛ, Шаркова ИВ, Воскобоева ЮЮ. (2014). Клинико-генетическая характеристика моногенных идиопатических генерализованных эпилепсий. *Нервные болезни.* 1: 15–21].
25. Degtyareva AV, Nikitina IV, Orlovskaya IV, Zakharova EYu, Bajdakova GV, Ionov OV et al. (2014). Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 59 (4): 41–47. [Дегтярева АВ, Никитина ИВ, Орловская ИВ, Захарова ЕЮ, Байдакова ГВ, Ионов ОВ и др. (2014). Дефицит ацил-коэнзим-А дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеводной цепью. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 59 (4): 41–47].
26. Dilena R, Striano P et al. (2016). Dramatic effect of levetiracetam in early-onset epileptic encephalopathy due to STXBP1 mutation. *Brain Dev.* 38 (1): 128–131. doi: 10.1016/j.braindev.2015.07.002. Epub 2015 Jul 23.
27. Durand GM, Zukin RS. (1993). Developmental regulation of mRNAs Encoding rat brain kainate/AMPA receptors: a northern analysis study. *J Neurochem.* 61 (6): 2239–2246. doi: 10.1111/j.1471-4159.1993.tb07465.x.
28. Dzhala VI, Talos DM, Sdrulla DA, Brumback AC, Mathews GC et al. (2005). NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat Med.* 11 (11): 1205–1213. doi: 10.1038/nm1301. Epub 2005 Oct 9.
29. Ellenberg JH, Hirtz DG, Nelson KB. (1984). Age at onset of seizures in young children. *Ann Neurol.* 15 (2): 127–131. doi: 10.1002/ana.410150204.
30. EMA. (2004, Dec). Discussion paper on the impact of renal immaturity when investigating medicinal products intended for paediatric use: 7. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guide-line/discussion-paper-impact-renal-imma>.
31. Evtushenko SK. (2012). Destructive and difficult to treat forms of epilepsy in children. *MNZh.* 6 (52): 15–26. [Евтушенко СК. (2012). Разрушительные и труднокурабельные формы эпилепсии у детей. *Міжнародний неврологічний журнал.* 6 (52): 15–26. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh\\_2012\\_6\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2012_6_4)].
32. Falsaperla R, Vitaliti G, Maucri L et al. (2017). Levetiracetam in Neonatal Seizures as First-line Treatment: A Prospective Study. *J Pediatr Neurosci.* 12 (1): 24–28. doi: 10.4103/jpn.JPN\_172\_16.
33. Fanos V, Yurdakok M. (2010). Personalized neonatal medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 23: 4–6. doi: 10.3109/14767058.2010.513103.
34. Favrais G, Ursino M, Mouchel C et al. (2019). Levetiracetam optimal dose-finding as first-line treatment for neonatal seizures occurring in the context of hypoxic-ischaemic encephalopathy (LEVNEONAT-1): study protocol of a phase II tri-al. *BMJ Open.* 9 (1): e022739. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022739.
35. Filippi L, Fiorini P, Daniotti M et al. (2012). Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI). *BMC Pediatr.* 12: 144. doi: 10.1186/1471-2431-12-144.
36. Filippi L, Poggi C, la Marca G et al. (2010). Oral topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia: a safety study. *J Pediatr.* 157 (3): 361–366. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.04.019.
37. Fisher A, Patsalos PN. (2004). Pharmacology of antiepileptic drugs. In book Wallace SJ, Farrell K et al. *Epilepsy in children.* London: Arnold. 358–383. URL: [https://books.google.com.ua/books?hl=uk&lr=&id=byisCQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Epilepsy+in+children+/-S.+J.+Wallace,+K.+Farrell+%5Bet+al.%5D.&ots=LlPJOYpBU&sig=eNLXn9xzBKXezzbrcuRRxsCTFRw&redir\\_esc=y#v=onepage&q=Epilepsy%20in%20children%20%2F%20S.%20J.%20Wallace%2C%20K.%20Farrell%20%5Bet%20al.%5D.&f=false](https://books.google.com.ua/books?hl=uk&lr=&id=byisCQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Epilepsy+in+children+/-S.+J.+Wallace,+K.+Farrell+%5Bet+al.%5D.&ots=LlPJOYpBU&sig=eNLXn9xzBKXezzbrcuRRxsCTFRw&redir_esc=y#v=onepage&q=Epilepsy%20in%20children%20%2F%20S.%20J.%20Wallace%2C%20K.%20Farrell%20%5Bet%20al.%5D.&f=false).
38. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E et al. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 58 (4): 522–530. doi: 10.1111/epi.13670. Epub 2017 Mar 8.
39. French JA, Kanner AM et al. (2004). Efficacy and Tolerability of the New Antiepileptic Drugs, I: Treatment of New-Onset Epilepsy: Report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society.

- Epilepsia. 45 (5): 401–409. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.06204.x.
40. Ghodke–Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK et al. (2013). Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 23 (4): 236–241. doi: 10.1097/FPC.0b013e32835ea0b2.
41. Granger P, Biton B, Faure C, Vige X, Depoortere H, Graham D, Langer SZ, Scatton B, Avenet P. (1995). Modulation of the gamma-aminobutyric acid type A receptor by the antiepileptic drugs carbamazepine and phenytoin. *Mol Pharmacol*. 47 (6): 1189–1196. PMID: 7603459.
42. Hirsch E, Genton P. (2003). Antiepileptic drug-induced pharmacodynamic aggravation of seizures: does valproate have a lower potential? *CNS Drugs*. 17 (9): 633–640. doi: 10.2165/00023210-200317090-00003.
43. Hirsch LJ, Arif H, Buchsbaum R et al. (2007). Effect of age and comedication on levetiracetam pharmacokinetics and tolerability. *Epilepsia*. 48 (7): 1351–1359. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01043.x. Epub 2007 Jun 15.
44. Ijff DM, Aldenkamp A. (2013). Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children. *Handb Clin Neurol*. 111: 707–718. doi: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00073-7.
45. Isaac JTR, Ashby MC, McBain CJ. (2007). The Role of the GluR2 subunit in AMPA receptor function and synaptic plasticity. *Neuron*. 54 (6): 859–871. doi: 10.1016/j.neuron.2007.06.001.
46. Jin X, Huguenard, JR, Prince DA. (2005). Impaired Cl<sup>-</sup> extrusion in layer V pyramidal neurons of chronically injured epileptogenic neocortex. *Journal of Neurophysiology*. 93 (4): 2117–2126. doi: 10.1152/jn.00728.2004.
47. Johannessen SI, Landmark CJ. (2008). Value of therapeutic drug monitoring in epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 8 (6): 929–939. doi: 10.1586/14737175.8.6.929.
48. Karlov VA. (2010). Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin. Moscow: Meditsina: 720. [Карлов ВА. (2010). Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Москва: Медицина: 720].
49. Khalilov IA. (2020). Vtorichnyy epileptogenez v gippokampe novorozhdennykh kryс:… d-ra biol. nauk: 03.03.01. Kazan': 257 [Халилов ИА. (2020). Вторичный эпилептогенез в гиппокампе новорожденных крыс:… д-ра биол. наук: 03.03.01. Казань: 257].
50. Khan O, Chang E, Cipriani C et al. (2011). Use of intravenous levetiracetam for management of acute seizures in neonates. *Pediatr Neurol*. 44 (4): 265–269. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.11.005.
51. Kivity S, Lerman P, Ariel R, Danziger Y, Mimouni M, Shinnar S. (2004). Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotrophic hormone. *Epilepsia*. 45 (3): 255–262. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.30503.x.
52. Klitgaard H, Verdu P. (2007). Levetiracetam: the first SV2A ligand for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Drug Discov*. 2 (11): 1537–1545. doi: 10.1517/17460441.2.11.1537.
53. Kumar SS, Bacci A, Kharazia V, Huguenard JR. (2002). A developmental switch of AMPA receptor subunits in neocortical pyramidal neurons. *J Neurosci*. 22 (8): 3005–3015. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-08-03005.2002.
54. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A et al. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 51 (6): 1069–1077. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x. Epub 2009 Nov 3.
55. Lau CG, Zukin RS. (2007). NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. 8 (6): 413–426. doi: 10.1038/nrn2153.
56. Liu SJ, Zukin RS. (2007). Ca<sup>2+</sup>-permeable AMPA receptors in synaptic plasticity and neuronal death. *Trends In Neurosciences*. 30 (3): 126–134. doi: 10.1016/j.tins.2007.01.006. Epub 2007 Feb 1.
57. Loddenkemper T, Talos DM, Cleary RT, Joseph A, Fernandez Sanchez I et al. (2014). Subunit composition of glutamate and gamma-aminobutyric acid receptors in status epilepticus. *Epilepsy Res*. 108 (4): 605–615. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.01.015. Epub 2014 Feb 2.
58. Mackay MT, Weiss SK, Adams–Webber T, Ashwal S, Stephens D, Ballaban-Gill K et al. (2004). Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. 62 (10): 1668–1681. doi: 10.1212/01.wnl.0000127773.72699.c8.
59. Mao X-Y, Cao Y-G, Ji Z et al. (2015). Topiramate protects against glutamate excitotoxicity via activating BDNF/TrkB-dependent ERK pathway in rodent hippocampal neurons. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 60: 11–7. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.01.015. Epub 2015 Feb 7.
60. McTague A, Cross JH. (2013). Treatment of epileptic encephalopathies. *CNS Drugs*. 27 (3): 175–184. doi: 10.1007/s40263-013-0041-6.
61. Milsap RL, Jusko WJ. (1994). Pharmacokinetics in the Infant. *Environ Health Perspect*. 102 (11): 107–110. doi: 10.1289/ehp.94102s11107.
62. Ministry of Health of Russia. (2017). Phenylketonuria and disturbances of a tetrahydrobiopterine metabolism in children. Clinical recommendations. [Министерство здравоохранения России. (2017). Фенилкетонурия и нарушения обмена тетрагидробиоптерина у детей. Клинические рекомендации]. URL: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Fenilketonuriya-i-narusheniya-obmena-tetragidrobiopferina-u-detej-2017.pdf>.
63. Ministry of Health of Ukraine. (2014). «About the consolidation and implementation of medical and technological documents for standardization of medical aid in patients with epilepsy». Order of the Ministry of Health of Ukraine dated April 17, 2014 No. 276. [МОЗ України. (2014). «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при епілепсіях». Наказ МОЗ України від 17.04.2014 р. № 276. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0276282-14#Text>].
64. Morselli PL, Franco–Morselli R, Bossi L. (1980). Clinical Pharmacokinetics in newborns and infants. Age-related differences and therapeutic implications. *Clinical Pharmacokinetics*. 5 (6): 485–527. doi: 10.2165/00003088-198005060-00001.
65. Mruk AL, Garlitz KL, Leung NR. (2015). Levetiracetam in neonatal seizures: a review. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 20 (2): 76–89. doi: 10.5863/1551-6776-20.2.76.
66. Mukhin KYu, Petrukhin AS, Choline AA. (2011). Epileptic encephalopathy and similar syndromes in children. Moscow: ArtServis Ltd: 680. [Мухин КЮ, Петрухин АС, Холин АА. (2011). Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. Москва: АртСервис Лтд: 680].
67. National Clinical Guideline Centre. (2012). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance: 117. PMID: 25340221.
68. Nikolaeva EA, Kharabadze MN, Zolkina IV, Sukhorukov VS, Novikov PV. (2013). Carnitine insufficiency in children with inborn errors of metabolism and mitochondrial diseases: characteristic of pathogenesis and treatment efficacy. *Pediatrics*. Journal named after GN Speransky. 92 (3): 42–49. [Николаева ЕА, Харабадзе МН, Золкина ИВ, Сухоруков ВС, Новиков ПВ. (2013). Недостаточность карнитина у детей с наследственными болезнями обмена веществ и митохондриальными заболеваниями: особенности патогенеза и эффективность лечения. Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. 92 (3): 42–49].
69. Nikolaeva EA, Yablonskaya MI, Kharabadze MN, Davydova Yul, Komarova ON, Novikov PV. (2015). Biopterine-deficient hyperphenylalaninemia: diagnosis and treatment. *Ros vestn perinatol i pediatr* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 60 (2): 61–71. [Николаева ЕА,

- Яблонская МИ, Харабазде МН, Давыдова ЮИ, Комарова ОН, Новиков ПВ. (2015). Диагностика и лечение биоптерин-дефицитной гиперфенилаланинемии. *Рос вестн перинатол и педиатр.* 60 (2): 61–71].
70. OMIM. (2021). Sodium voltage-gated channel, alpha subunit 1; scn1a. URL:<http://omim.org/entry/182389>.
71. Painter MJ, Scher MS, Stein AD et al. (1999). Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med.* 341 (7): 485–489. doi: 10.1056/NEJM199908123410704.
72. Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, Scaglia F, Enns GM, Saneto R, Anselm I et al. (2015). Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med.* 17 (9): 689–701. doi: 10.1038/gim.2014.177. Epub 2014 Dec 11.
73. Pathak HR, Weissinger F, Terunuma M, Carlson GC, Hsu FC, Moss SJ, Coulter DA. (2007). Disrupted dentate granule cell chloride regulation enhances synaptic excitability during development of temporal lobe epilepsy. *Journal of Neuroscience.* 27 (51): 14012–14022. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4390-07.2007.
74. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF et al. (2008). Antiepileptic drugs — best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 49 (7): 1239–1276. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x.
75. Patsalos PN. (2005). Antiepileptic drug interactions: a clinical guide. Published by Clarius Press: Guildford. 175. doi : 10.1136/jnnp.2005.085878.
76. Pellegrini-Giampietro DE, Gorter JA, Bennett MV, Zukin RS. (1997). The GluR2 (GluR-B) hypothesis: Ca<sup>2+</sup>-permeable AMPA receptors in neurological disorders. *Trends In Neurosciences.* 20 (10): 464–470. doi: 10.1016/s0166-2236(97)01100-4.
77. Perucca E, Gidal BE, Baltés E. (2003). Effects of antiepileptic comedication on levetiracetam pharmacokinetics: a pooled analysis of data from randomized adjunctive therapy trials. *Epilepsy Res.* 53 (1–2): 47–56. doi: 10.1016/S0920-1211(02)00250-4.
78. Perucca E. (2006). Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 61 (3): 246–255. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02529.x.
79. Pickard L, Noel J, Henley JM, Collingridge GL, Molnar E. (2000). Developmental changes in synaptic AMPA and NMDA receptor distribution and AMPA receptor subunit composition in living hippocampal neurons. *Journal of Neuroscience.* 20 (21): 7922–7931. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-21-07922.2000.
80. Plotkin MD, Snyder EY, Hebert SC, Delpire E. (1997). Expression of the Na-K-2Cl cotransporter is developmentally regulated in postnatal rat brains: a possible mechanism underlying GABA's excitatory role in immature brain. *Journal of Neurobiology.* 33 (6): 781–795. doi: 10.1002/(sici)1097-4695(19971120)33:6<781:aid-neu6>3.0.co;2-5.
81. Pravitelstvo Rossiyskoy Federatsii. (2017). The list of specialized products of clinical nutrition for disabled children for 2018. [Правительство Российской Федерации. (2017). Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2018 год]. URL: [https://zdrav-dep.admin-smolensk.ru/s\\_normpravdocs/other/2017/2017-11-08\\_2466r.pdf](https://zdrav-dep.admin-smolensk.ru/s_normpravdocs/other/2017/2017-11-08_2466r.pdf).
82. Rabassedá X. (2001). Oxcarbazepine: anticonvulsant profile and safety. *Drugs Today (Barc).* 37 (5): 333–355. doi: 10.1358/dot.2001.37.5.627955.
83. Rajasekaran K, Todorovic M, Kapur J. (2012). Calcium-permeable AMPA receptors are expressed in a rodent model of status epilepticus. *Ann Neurol.* 72 (1): 91–102. doi: 10.1002/ana.23570.
84. Rakhade SN, Zhou C, Aujla PK, Fishman R, Sucher NJ, Jensen FE. (2008). Early alterations of AMPA receptors mediate synaptic potentiation induced by neonatal seizures. *Journal of Neuroscience.* 28 (32): 7979–7990. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1734-08.2008.
85. Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B et al. (2011). Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol.* 15 (1): 1–7. doi: 10.1016/j.ejpn.2010.10.003. Epub 2010 Nov 19.
86. Ravizza T, Gagliardi B, Noe F, Boer K, Aronica E, Vezzani A. (2008). Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis.* 29 (1): 142–160. doi: 10.1016/j.nbd.2007.08.012. Epub 2007 Aug 31.
87. Rivera C, Voipio J, Kaila K. (2005). Two developmental switches in GABAergic signalling: the K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransporter KCC2 and carbonic anhydrase CAVII. *J Physiol.* 562 (1): 27–36. doi: 10.1113/jphysiol.2004.077495. Epub 2004 Nov 4.
88. Saconato H, Prado GF, Puga ME, Atallah AN. (2009). Oxcarbazepine for refractory epilepsy: systematic review of the literature. *Sao Paulo Med J.* 127 (3): 150–159. doi: 10.1590/s1516-31802009000300008.
89. Sanchez RM, Jensen FE. (2001). Maturation aspects of epilepsy mechanisms and consequences for the immature brain. *Epilepsia.* 42 (5): 577–585. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.12000.x.
90. Scheffer IE, Berkovic S et al. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 58 (4): 512–521. doi: 10.1111/epi.13709. Epub 2017 Mar 8.
91. Scher MS, Alvin J, Gaus L et al. (2003). Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. *Pediatric Neurology.* 28 (4): 277–280. doi: 10.1016/s0887-8994(02)00621-5.
92. Schirmacher K, Mayer A, Walden J, Dusing R, Bingmann D. (1995). Effects of carbamazepine on membrane properties of rat sensory spinal ganglion cells in vitro. *Eur Neuropsychopharmacol.* 5 (4): 501–507. doi: 10.1016/0924-977x(95)00043-o.
93. Schmidt D, Arroyo S et al. (2001). Recommendations on the clinical use of oxcarbazepine in the treatment of epilepsy: a consensus view. *Acta Neurol Scand.* 104 (3): 167–170. doi: 10.1034/j.1600-0404.2001.00870.x.
94. Semenova NA, Dadali EL, Sharkov AA, Akimova IA. (2017). Clinical and genetic characteristics and diagnosis of hereditary variants of neonatal epilepsy. *Neuromuscular Diseases.* 7 (3): 36–42. [Семенова НА, Дадали ЕЛ, Шарков АА, Акимова ИА. (2017). Особенности диагностики и клинко-генетические характеристики наследственных вариантов младенческой эпилепсии. *Нервно-мышечные болезни.* 7 (3): 36-42.]. doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-36-42
95. Serrano GE, Lelutiu N, Rojas A, Cochi S, Shaw R, Makinson CD et al. (2011). Ablation of cyclooxygenase-2 in forebrain neurons is neuroprotective and dampens brain inflammation after status epilepticus. *J Neurosci.* 31 (42): 14850–14860. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3922-11.
96. Smits A, Kulo A, de Hoon JN, Allegaert K. (2012). Pharmacokinetics of drugs in neonates: pattern recognition beyond compound specific observations. *Curr Pharm Des* 18 (21): 3119–3146. doi: 10.2174/1381612811209023119.
97. Springer C, Nappe TM. (2019). Anticonvulsants toxicity. *StatPearls Publishing: Treasure Island.* PMID: 30725891.
98. Stefani A, Spadoni F, Bernardi G. (1997). Voltage-activated calcium channels: targets of antiepileptic drug therapy? *Epilepsia.* 38 (9): 959–965. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01477.x.
99. Studenikin VM, Shelkovsky VI, Pak LA, Goryunova AV and other. (2011). General principles of epilepsy treatment. Ch. 9. *Epilepsy in neuropediatrics (collective monograph).* Ed. V.M. Studenikin. Moscow: Dynasty: 440. [Студеникин ВМ, Шелковский ВИ, Пак ЛА, Горюнова АВ и др. (2011). Общие принципы лечения эпилепсии. Гл. 9. Эпилепсия в нейропедиатрии

- (коллективная монография). Под ред. ВМ Студеникина. Москва: Династия: 440].
100. Svistilnik VO. (2014). The Ketogenic Diet is a Treatment of the Refractory Forms of Epilepsies in Children. *Liki Ukrainy plus*. 1: 38–40. [Свистильник ВО. (2014). Кетогенна дієта — метод лікування рефрактерних форм епілепсії у дітей. *Ліки України плюс*. 1: 38–40]. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/liku\\_2014\\_1\\_33](http://nbuv.gov.ua/UJRN/liku_2014_1_33).
101. Swanson GT, Kamboj SK, Cull-Candy SG. (1997). Single-channel properties of recombinant AMPA receptors depend on RNA editing, splice variation, and subunit composition. *Journal of Neuroscience*. 17 (1): 58–69. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-01-00058.1997.
102. Talos DM, Fishman RE, Park H, Folkerth RD, Follett PL et al. (2006). Developmental regulation of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor subunit expression in forebrain and relationship to regional susceptibility to hypoxic/ischemic injury. I. Rodent cerebral white matter and cortex. *J Comp Neurol*. 497 (1): 42–60. doi: 10.1002/cne.20972.
103. Talos DM, Follett PL, Folkerth RD, Fishman RE, Trachtenberg FL et al. (2006). Developmental regulation of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor subunit expression in forebrain and relationship to regional susceptibility to hypoxic/ischemic injury. II. Human cerebral white matter and cortex. *J Comp Neurol*. 497 (1): 61–77. doi: 10.1002/cne.20978.
104. Taylor J, Kolamunnage-Donna R, Marson AG, Smith PE, Aldenkamp AP, Baker GA, SANAD study group. (2010). Patients with epilepsy: cognitively compromised before the start of antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*. 51 (1): 48–56. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02195.x. Epub 2009 Jul 2.
105. Tian Y, Guo S-X, Li J-R et al. (2015). Topiramate attenuates early brain injury following subarachnoid haemorrhage in rats via duplex protection against inflammation and neuronal cell death. *Brain Res*. 1622: 174–185. doi: 10.1016/j.brainres.2015.06.007. Epub 2015 Jun 15.
106. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM. (2010). Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacological Reviews*. 62 (3): 405–496. doi: 10.1124/pr.109.002451.
107. Uji SG, Uiterwaal CSPM, Aldenkamp AP, Carpay JA, Doelman JC, Keizer K, Vecht CJ, de Krom MCTFM, van Donselaar CA. (2009). Adjustment of treatment increases quality of life in patients with epilepsy: a randomized controlled pragmatic trial. *Eur J Neurol*. 16 (11): 1173–1177. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02713.x. Epub 2009 Jun 15.
108. Vento M, De Vries LS, Alberola A et al. (2010). Approach to seizures in the neonatal period: a European perspective. *Acta Paediatr*. 99 (4): 497–501. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01659.x.
109. Vlasov PN, Orekhova NV, Antonyuk MV, Filatova NV. (2009). Valproate side effects. *Klinicheskaya epileptologiya*. 1: 3–7. [Власов ПН, Орехова НВ, Антонюк МВ, Филатова НВ. (2009). Побочные эффекты вальпроатов. *Клиническая эпилептология*. 1: 3–7].
110. Watemberg N, Greenstein D, Levine A. (2006). Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: pediatric perspective. *J Child Neurol*. 21 (1): 1–5. doi: 10.1177/08830738060210010201.
111. Wei F, Yan LM, Su T, He N, Lin ZJ, Wang J, Shi YW, Yi YH, Liao WP. (2017). Ion Channel Genes and Epilepsy: Functional Alteration, Pathogenic Potential, and Mechanism of Epilepsy. *Neuroscience Bulletin*. 33 (4): 455–477. doi: 10.1007/s12264-017-0134-1.
112. WHO. (2011). Guidelines on Neonatal Seizures. World Health Organization. Geneva: 100.
113. Willow M, Gono T, Catterall WA. (1985). Voltage clamp analysis of the inhibitory actions of diphenylhydantoin and carbamazepine on voltage-sensitive sodium channels in neuroblastoma cells. *Mol. Pharmacol*. 27 (5): 549–558. PMID: 2581124.
114. Wirrel E et al. (2013). Stiripentol in Dravet syndrome: Results of a retrospective US study. *Epilepsia*. 54 (9): 1595–1604. doi: 10.1111/epi.12303.
115. Yau ML, Fung EL, Ng PC. (2015). Response of levetiracetam in neonatal seizures. *World J Clin Pediatr*. 4 (3): 45–49. doi: 10.5409/wjcp.v4.i3.45.
116. Zhu JJ, Esteban JA, Hayashi Y, Malinow R. (2000). Postnatal synaptic potentiation: Delivery of GluR4-containing AMPA receptors by spontaneous activity. *Nature Neuroscience*. 3 (11): 1098–1106. doi: 10.1038/80614.

### Відомості про авторів:

**Мартинюк Володимир Юрійович** — к. мед. н., доц., зав. каф. дитячої неврології і медико-соціальної реабілітації НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 201-35-11.

**Знаменська Тетяна Костянтинівна** — д. мед. н., проф., керівник відділу неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О.М. Лук'янової». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-20.

**Швейкіна Вікторія Борисівна** — к. мед. н., ст. н. с. відділу неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О.М. Лук'янової». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

**Галаган Віра Олексіївна** — д. мед. н., зав. Медико-генетичного центру НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1; тел. (044)-236-31-06.

**Бікшаєва Яна Борисівна** — к. мед. н., доц. каф. загальної, дитячої, судової психіатрії і наркології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

**Швейкіна Христина Ігорівна** — дитячий лікар-психіатр консультативно-поліклінічного відділення ДУ «НДІ психіатрії МОЗ України». Адреса: м. Київ, вул. Кирилівська, 103.

Стаття надійшла до редакції 07.02.2021 р., прийнята до друку 18.05.2021 р.

УДК 616-056.7:616-071:616-08

**Ю.І. Алексеєва<sup>1</sup>, Ю.В. Туркін<sup>2</sup>, О.Б. Синоверська<sup>1</sup>,  
Л.Я. Іванишин<sup>1</sup>, В.М. Волошинович<sup>1</sup>**

## **Хвороба Вільсона—Коновалова: гострий початок, перебіг, діагностика та лікування (клінічний випадок)**

<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.4(116): 76-81. doi 10.15574/SP.2021.116.76

**For citation:** Alekseeva Yul, Turkin JiV, Synoverskaya OB, Ivanyshyn LYa, Voloshynovych VM. (2021). Wilson-Konovalov disease: acute onset, course, diagnosis and treatment (clinical case). Modern Pediatrics. Ukraine. 4(116): 76-81. doi 10.15574/SP.2021.116.76

Наведено відомості про основні моменти етіології та патогенезу хвороби Вільсона—Коновалова як гепатолентикулярної дегенерації, пов'язаної з надмірним накопиченням міді в тканинах організму внаслідок успадкованого за аутосомно-рецесивним механізмом дефекту білка, який транспортує мідь. Описано рідкісний випадок дебюту і перебігу хвороби в пацієнтки, яка перебувала на обстеженні та лікуванні в КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради». Основну увагу зосереджено на гострому, атипичному початку захворювання, зокрема, на ознаках вираженого інтоксикаційного синдрому, обумовленого проявами печінкової енцефалопатії, стероїд-індукованим діабетом, анемією складного генезу, коронавірусною хворобою, піодермією. Показано труднощі діагностики хвороби на тлі відстроченої маніфестації основних патогномічних проявів і відсутності достовірних ознак захворювання. Описано клінічну картину цього випадку та особливості перебігу. Наведено показники основних клініко-лабораторних методів дослідження. Показано результати інструментальних методів діагностики та методів генетичного обстеження, як у лабораторіях України, так і за кордоном, що дало змогу підтвердити діагноз хвороби Вільсона—Коновалова. Детально описано лікування цього клінічного випадку не тільки на місцевому рівні, але й в основній провідній науково-дослідній установі України — Національній дитячій спеціалізованій лікарні «ОХМАТДИТ» і Національному інституті хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова. Наведено рекомендації з подальшого спостереження та лікування дитини за місцем проживання після проведеної ортотопічної трансплантації лівої долі печінки від живого родинного донора.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

**Ключові слова:** хвороба Вільсона—Коновалова, етіологія, патогенез, клінічна картина, діагностика, обстеження, лікування.

### **Wilson—Konovalov disease: acute onset, course, diagnosis and treatment (clinical case)**

**Yu.I. Alekseeva<sup>1</sup>, Ji. V. Turkin<sup>2</sup>, O.B. Synoverskaya<sup>1</sup>, L.Ya. Ivanyshyn<sup>1</sup>, V.M. Voloshynovych<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup>Municipal non-profit enterprise Ivano-Frankivsk children regional clinical hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council

The article presents information on the main etiology and pathogenesis of Wilson—Konovalov disease, as hepato-lenticular degeneration associated with excessive accumulation of copper in body tissues due to an inherited autosomal recessive defect of a protein that transports copper. A rare case of the onset and course of the disease in a patient who was examined and treated at the Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital is described. The main focus is on the acute, atypical onset of the disease, in particular the signs of severe intoxication syndrome caused by manifestations of hepatic encephalopathy, steroid-induced diabetes, anemia of complex genesis, coronavirus disease, pyoderma. The difficulties of diagnosing the disease against the background of delayed manifestation of the main pathogenomic manifestations and the absence of reliable signs of the disease are shown. The clinical picture of this clinical case, features of the course are described, the indicators of the main clinical and laboratory research methods are given, the results of instrumental diagnostic methods and genetic examination methods are shown, both in laboratories of Ukraine and abroad, which confirmed the diagnosis of Wilson—Konovalov disease. The treatment of this clinical case is described in detail not only at the local level but also in the main leading research institution of Ukraine «OHMATDYT» and «National Institute of Surgery and Transplantology named after O.O. Shalimov». Recommendations for further observation and treatment of the child at the place of residence after orthotopic transplantation of the left lobe of the liver from a living family donor.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** Wilson—Konovalov disease, etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, examination, treatment.

### **Болезнь Вильсона—Коновалова: острое начало, течение, диагностика и лечение (клинический случай)**

**Ю.И. Алексеєва<sup>1</sup>, Ю.В. Туркин<sup>2</sup>, О.Б. Синоверская<sup>1</sup>, Л.Я. Иванишин<sup>1</sup>, В.М. Волошинович<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

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

Представлены сведения об основных моментах этиологии и патогенеза болезни Вильсона—Коновалова как гепато-лентикулярной дегенерации, связанной с чрезмерным накоплением меди в тканях организма вследствие наследуемого по аутосомно-рецессивным механизмом дефекта белка, транспортируемого медь. Описан редкий случай дебюта и течения болезни у пациентки, находившейся на обследовании и лечении в КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради». Основное внимание сосредоточено на остром, атипичном начале заболевания, в частности, признаках выраженного интоксикационного синдрома, обусловленного проявлениями печеночной энцефалопатии, стероид-индуцированным диабетом, анемией сложного генеза, коронавирусной болезнью, пиодермией. Показаны трудности диагностики болезни на фоне отсроченной манифестации основных патогномических проявлений и отсутствии достоверных признаков заболевания. Описана клиническая картина данного клинического случая и особенности течения. Приведены показатели основных клинико-лабораторных методов обследования. Показаны

результаты инструментальных методов диагностики и методов генетического исследования, как в лабораториях Украины, так и за рубежом, что позволило подтвердить диагноз болезни Вильсона—Коновалова. Подробно описано лечение данного клинического случая не только на местном уровне, но и в основном ведущем научно-исследовательском учреждении Украины — Национальной детской специализированной больнице «ОХМАТДЕТ» и Национальном институте хирургии и трансплантологии имени А.А. Шалимова. Приведены рекомендации по дальнейшему наблюдению и лечению ребенка по месту жительства после проведенной ортотопической трансплантации левой доли печени от живого родственного донора. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. На проведение исследований получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** болезнь Вильсона—Коновалова, этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика, обследование, лечение.

**Х**вороба Вільсона—Коновалова (ХВК) належить до рідкісних захворювань, із поширеністю 1–9 випадків на 100 тис. населення (у середньому — 1 на 25 тис.), зі щорічною частотою виявлення нових випадків від 1 на 30 тис. до 1 на 100 тис. населення, із середнім віком дебюту патології 11–25 років [1,4,9].

Захворювання полягає в гепатолентикулярній дегенерації, пов'язаній з надмірним накопиченням міді в тканинах організму внаслідок успадкованого за аутосомно-рецесивним механізмом дефекту білка, який транспортує мідь, і локалізується в мембранах гепатоцитів. У результаті погіршується виведення міді з жовчю та біосинтез церулоплазміну — головного білка, що зв'язує мідь. Відбувається накопичення міді в різних органах (печінці, мозку, нирках, рогівці тощо) та їх uszkodження внаслідок токсичного впливу [3–5,9].

Патогенез ХВК обумовлений мутацією гена, розташованого на 13-й хромосомі (ділянка 13q14-q21), що відповідає за кодування транслокази АТР7В Сu (мідьтранспортувальної АТФази Р-типу) [2,7]. У разі збільшення внутрішньоклітинного вмісту міді білок АТР7В спрямовується до каналцевих мембран і сприяє виділенню її з жовчю (близько 98% міді). Порушення активності АТР7В, характерне для осіб із ХВК, спричиняє накопичення міді в гепатоцитах та активації перекисного окиснення ліпідів і білків, що призводить до запального процесу в печінці з фіброзуванням її тканини [5,9]. Існує понад 300 мутацій зазначеного гена, пов'язаних із ХВК. Зокрема, мутація гена Н1069Q обумовлює переважання неврологічної симптоматики [7].

Перші симптоми захворювання з'являються в дитинстві або ранній юності. Клінічна картина дуже різноманітна та може охоплювати різні органи й системи. Невчасно діагностована ХВК прогресує, може з'явитися гостра недостатність печінки, яка без термінового проведення пересадки печінки характеризується високим рівнем смертності [8,9].

Клінічна картина захворювання дуже різноманітна, основні прояви такі: печінкові — у 50% хворих, характеризуються гепатомегалією, жировою дистрофією печінки, гострим або хронічним гепатитом, розвитком цирозу печінки із симптомами портальної гіпертензії та гострою печінковою недостатністю; неврологічні — у 35% пацієнтів, діагностуються ознаки синдрому Паркінсона (інтенційний тремор, брадикаїнезія, ригідність, дизартрія), епілептичні напади, мігреноподібний головний біль, слинотечу, безсоння; психіатричні — у 10%, розлади особистості (мінливість настрою, проблеми в школі або на роботі, імпульсивна поведінка), афективні розлади, психози. Крім того, визначають зміни в інших органах і системах: офтальмологічні прояви (кільце Кайзера—Флейшера, катаракта), у 15% пацієнтів розвивається гемолітична анемія з від'ємним результатом тесту Кумбса і жовтяницею, синдром Фанконі, кардіоміопатія, порушення ритму, остеомалія, остеопороз, артрит, панкреатит, затримка статевого розвитку, безпліддя, відсутність менструації, звичні викидні, гіпотиреоз [1,7–9].

Основними параклінічними методами діагностики ХВК є біохімічні (зниження рівня церулоплазміну в сироватці крові, підвищення екскреції міді з сечею) та ДНК-аналіз [8,9]. Діагноз вважають підтвердженим після виявлення двох різних мутацій гена АТФ-ази 7В або однієї мутації в гомозиготному стані [6,10].

За результатами комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії у хворих на ХВК можуть виявлятися вогнища некрозу, атрофія півкуль великого мозку і мозочка, базальних ядер, сочевицеподібного ядра, таламусу, зубчастого ядра і чорної субстанції [3,4]. Під час гістологічного дослідження біоптату печінки визначають збільшення вмісту міді [3,4]. Офтальмологічне дослідження за допомогою щільної лампи дає змогу в певних випадках (можуть бути відсутніми у 50–60% пацієнтів з абдомінальною формою хвороби) виявити рогівкові кільця Кайзера—Флейшера. Вони не є патогномонічними для хвороби Вільсона—Коновалова, оскільки можуть вия-

влятися при хронічних холестатичних захворюваннях печінки [4,9].

Однак, незважаючи на різноманітні методи діагностики цього захворювання та впровадження нових методик і схем лікування, встановлення діагнозу часто є складним і відстроченим, а ХВК може призводити до ранньої інвалідизації і навіть загибелі хворих молодого віку [4,8,9].

### Клінічний випадок

Наводимо приклад власного спостереження випадку ХВК, що маніфестувала в дитячому віці.

Дівчинка 10 років, 27.01.2021 госпіталізована на гастроентерологічне ліжко ендокринологічного відділення КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» (КНП «Івано-Франківська ОДКЛ ІФ ОР») зі скаргами на значне пожовтіння склер і шкірних покривів, яке виникло раптово, а також на періодичне блювання.

За даними анамнезу встановлено, що дитина хворіє з грудня 2020 року. Захворювання маніфестувало з блювання, яке батьки трактували як погрішність у харчуванні (вживання мандаринів). Повторне блювання відмітили за 2–3 тижні потому, тоді ж виявили пожовтіння склер і шкірних покривів. У результаті збору анамнезу встановлено, що протягом останніх двох років у дівчинки спостерігалися психоневрологічні зміни: періодично виникав невмотивований страх (при переході з однієї кімнати в іншу тощо), відмічалася фіксація погляду в одній точці. На тлі седативної терапії перераховані симптоми тимчасово зменшувалися.

З анамнезу життя відомо, що дитина перебуває на диспансерному спостереженні в нефролога з приводу тазової дистопії нирки, за період 2016–2018 рр. тричі перебувала на обстеженні й лікуванні в нефрологічному відділенні КНП «ІФОДКЛ ІФ ОР». За даними лабораторних та інструментальних досліджень, порушень із боку функцій печінки та її структурних змін у вказаний період не визначалося. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

За місцем проживання дівчинку обстежено на предмет вірусних гепатитів і після отриманих негативних результатів скеровано на консультацію до лікаря-гастроентеролога обласної

дитячої консультативної поліклініки, яким і дитину госпіталізовано.

Стан дівчинки на момент госпіталізації тяжкий, обумовлений проявами печінкової недостатності: свідомість помірно затьмарена, на запитання відповідає повільно, із затримкою, нечітко. Будова тіла нормостенічна, відживлення — задовільне. Виражена жовтушність шкірних покривів, на шкірі обличчя, спини, передній поверхні грудної клітки — дрібні пустульозні висипання. Пастозність китиць, набряки на стопах й гомілках. Склери іктеричні. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Слизова ротоглотки рожева, без патологічних змін. Периферичні лімфатичні вузли при пальпації не збільшені, рухомі, не болючі. Над легеньми перкуторно ясний легеневий звук, аускультативно — дихання везикулярне на всьому протязі, із частотою 20 дихальних рухів за хвилину. Межі відносної серцевої тупості — у межах вікової норми, частота серцевих скорочень — 106 за хвилину. Живіт округлої форми, звичайних розмірів, симетричний, доступний пальпації, не болючий. Печінка і селезінка не пальпуються, відрізки кишечника пальпаторно — без особливостей. Фізіологічні відправлення: сечовипускання вільне, сеча насиченого жовтого кольору, випорожнення регулярні, оформлені, жовтого забарвлення, без патологічних домішок.

У динаміці в пацієнтки відмічалася погіршення стану за рахунок наростаючих проявів печінкової енцефалопатії, неврологічної симптоматики та приєднання коронавірусної хвороби, у зв'язку з чим дівчинка переведена до відділення інтенсивної терапії.

За час перебування в стаціонарі моніторинг основних лабораторних показників показав розвиток анемії (зниження гемоглобіну — від 145 г/л до 91 г/л, еритроцитів — від  $5,27 \times 10^{12}$ /л до  $2,75 \times 10^{12}$ /л), тромбоцитопенії (від  $154 \times 10^9$ /л до  $40 \times 10^9$ /л), наростання лейкоцитозу (до  $17,1 \times 10^9$ /л). Відмічалася гіпопротеїнемія (до 45,01 г/л), пряма гіпербілірубінемія (до 252,07 мкмоль/л), наростання рівня трансаміназ (аланінамінотрансфераза (АлАТ) — до 468 од, аспартатамінотрансфераза (АсАТ) — до 754 од), лужної фосфатази (до 970 од), лактатдегідрогенази (до 640 од/л), гамаглутамілтранспептидази (до 95 од/л).

Відмічали значні коливання показників коагулограми: протромбінового індексу (ПІ) (від 10,1% до 137,6%), протромбінового часу (від 11,1 до 54,6 с), показника міжнародного нормалізованого відношення (від 0,85 до



4,19), активований частковий тромбoplastинний час (від 19,1 до 61,3 с), фібриногену (від 0,98 до 0 г/л), антитромбіну (від 3,5 до 7,7). Спостерігалось підвищення рівня D-димеру до 1017,3 нг/мл. Рівні глікемії — у межах від 3,2 ммоль/л до 15,9 ммоль/л.

Дитину обстежено на предмет гепатитів і Епштейн—Барр-інфікування. Вірус гепатиту В: anti HBc IgM — не виявлено, HBV DNA — не виявлено; гепатиту С: HCV RNA — не виявлено; гепатиту А: anti HAV IgM — не виявлено; гепатиту Е: IgM — 0,38 (норма — <1,0); Епштейн—Барр: IgG-ЕА — не виявлено, IgG-ЕВНА — 55,47, IgM-VCA — не виявлено, аСМV G — не виявлено; аСМV М — гранична концентрація, СМV ПЛР — не виявлено). Дані печінкової аутоімунної панелі: АМА М2 (антимітохондріальні антитіла) — пограничний рівень; LKM 1 (антитіла до мікросом печінки та нирок І типу) — негативні; LC 1 (антицитозальні печінкові антитіла І типу) — пограничний рівень; SLA/LP (антитіла до розчинного антигену печінки/підшлункової залози) — негативні.

Визначення рівня церулоплазміну: 03.02.2021 — 1,0 (норма — 0,16–0,45), 08.02.2021 — 17,0 (22,61); рівень міді в добовій сечі — 124,5 мг/добу (норма — <50,0).

Враховуючи епідситуацію з коронавірусною хворобою, пацієнтку неодноразово тестували на предмет інфікування Covid-19: 28.01.2021, 04.02.2021 IgM SARS CoV-2 — негативний, 19.02.2021 РНК вірусу SARS CoV-2 — виявлено, 24.02.2021 РНК вірусу SARS CoV-2 — не виявлено.

За даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП): печінка розташована типово, на 1 см виступає з-під краю реберної дуги, розмір правої долі — 105 мм, лівої — 46 мм, хвоста — 1,5 мм, паренхіма помірно підвищеної ехогенності, ехоструктура дрібнозерниста, ознаки перипортального фіброзу. Проксимальна частина холедоха — 3 мм, не поширений. Печінкові вени застійні. Жовчні ходи ущільнені. Ворітна вена — 9 мм, не розширена. Швидкість кровотоку в портальній вені — 34,4 см/с. Жовчний міхур скорочений. Підшлункова залоза візується на всьому протязі, паренхіма дифузно підвищеної ехогенності, структура неоднорідна, контури чіткі, рівні. Вірсунгова протока не поширена. Селезінка не збільшена, структура однорідна, 80x33 мм. Селезінкова вена не розширена, 4,2 мм. Швидкість кровотоку в селезінковій вені — 26 см/с. Нирки: тазова дистопія правої

нирки, права нирка — 92x42 мм, паренхіма — 11 мм, ліва нирка — 98x40 мм, паренхіма — 11 мм, контури нирок чіткі, рівні, диференціація коркового і мозкового шарів збережена, ехогенність паренхіми звичайна, порожниста система не розширена, дрібні ехо + включення. Сечовий міхур з осадом. Метеоризм. Ознаки портальної гіпертензії.

Ультразвукове обстеження щитоподібної залози та серця, електроенцефалографія не виявили патологічних змін.

За даними електрокардіографії: ритм синусовий з частотою 95–102/хв, тахікардія, синдром ранньої реполяризації шлуночків, підвищення вольтажу в лівих грудних відведеннях, феномен вкорочення PQ.

За даними комп'ютерної томографії печінки з контрастним підсиленням (довенне введення томогексолу 350): картина, характерна при цирозі печінки.

Консультація офтальмолога (кільця Кайзера відсутні, диск зорового нерва без змін), дерматолога (піодермія), невролога (печінкова енцефалопатія, печінкова кома І).

Враховуючи вищеприписані дані, встановлено діагноз:

*Основний:* «Хвороба Вільсона—Коновалова. Ускладнення основного: Цироз печінки, декомпенсована форма. Печінкова енцефалопатія. Стероїд-індукований діабет. Анемія складного генезу, легкого ступеня». *Супутний:* «Коронавірусна хвороба. Covid-19. (РНК вірусу SARS CoV-2 від 19.02.21 — виявлено), легкого ступеня, стадія реконвалесценції. Піодермія».

Лікування пацієнтки включало призначення орально таких препаратів: нормазе (7,5 мл 3 рази/добу), лінекс форте (1 таблетка/добу), альфанормікс (400 мг 2 рази/добу), біле вугілля (1 таблетка тричі/добу), урсофальк (250 мг двічі/добу), купреніл (доза титрована — до 25 мг/кг/дб), пантопразол (20 мг зранку); довенно — розчин Рінгера, йностерил, трифас, глюкоза, фізіологічний розчин, гепамерц, гептрал, цераксон, канавіт, октаплас, альбумін 10%, свіжозаморожена плазма, тромбоконтрат, альфанормікс, преднізолон (31.01–15.02.2021 у дозі 1,5 мг/кг/д), солумедрол (з 15.01.2021 у дозі 1 мг/кг/д), підшкірно — інсулін Актрапід (3–4 Од 5–6 разів/добу). У відділенні інтенсивної терапії у зв'язку з тяжкістю стану, обумовленою проявами печінкової енцефалопатії, дівчинку годували через назогастральний зонд (Ресурс Оптимум). Проведено шість сеансів гіпербаричної оксигенації.

Після негативного результату обстеження на Covid-19 та часткової стабілізації стану дівчинку доставлено до НДСЛ «ОХМАТДИТ», де продовжено обстеження й лікування, яке включало антибактеріальну/антимікотичну терапію (кімацеф, меропенем, зівокс, флуконазол), замісну ниркову терапію еферентними методами (CVVHDF – безперервна вено-венозна гемодіафільтрація, MPS – плазмофорез, ГДФ – гемодіафільтрація, FPSA – метод адсорбції фракціонованої раніше плазми), інфузійну терапію та розчини електролітів (0,9% NaCl, 7,5% KCl, 10% кальцію глюконат), парентеральне харчування (10% і 20% розчин глюкози, 10% аміновен), препарати крові (еритроцити, свіжозаморожена плазма, тромбоконцентрат, 20% альбумін), сорбенти (лактоза, атоксіл), гіпотензивну терапію (ебрантил, берліпріл), гепатопротектори (глутаргін, берлітіон), корекцію коагулопатії (гемоксам, канавіт, октаплекс, атенатив), фуросемід, аскорбінову кислоту, купреніл, сеанси гіпербаричної оксигенації.

Після дообстеження в НДСЛ «ОХМАТДИТ» встановлено діагноз:

*Основний:* «Хвороба Вільсона–Коновалова». *Ускладнення основного:* «Цироз печінки, декомпенсована форма. Печінкова енцефалопатія. Хронічна печінкова недостатність. Панцитопенія: анемія тяжкого ступеня, тромбоцитопенія, лейкопенія. Коагулопатія. Асцит. Артеріальна гіпертензія I ступеня. Двобічна бронхопневмонія, стадія розривання».

Для подальшого оперативного лікування пацієнтку скеровано до Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України, де на той час вже перебувала на обстеженні мама пацієнтки. Після відповідної підготовки дитині проведено ортотопічну трансплантацію лівої долі печінки від живого родинного донора (мати дівчинки).

За результатами патогістологічного дослідження констатовано цироз печінки, METAVIR F4 A0, вогнищеву геморагічну трансформацію септ, реактивні зміни в усіх досліджених лімфатичних вузлах.

Післяопераційне доплер-дослідження портальної системи: лінійна швидкість кровотоку печінкова артерія (Pc) – 0,37, індекс резистентності печінкова артерія (Ri) – 0,52, діаметр ворітної вени – 10,0, швидкість венозного відтоку, усереднена за часом (TAV PV) – 0,5, об'ємний кровотік венозного відтоку (Q PV) – 1000,0; ниркові вени прохідні, фазова структура кровотоку збережена, змінена.

Концентрація такролімусу крові FK 506 – 9,3 нг/мл.

У відносно задовільному стані дівчинку виписано під спостереження за місцем проживання, з рекомендаціями щодо подальшого лікування (проксіум, ацикловір, урсофальк, бісептол, дипіридамомол, медрол, адваграф, застосування биндажу) та обстеження (контроль концентрації такролімусу крові що 7 діб, доплер-дослідження портального кровотоку 1 раз на 14 діб, спостереження хірурга, гастроентеролога, педіатра за місцем проживання).

Після виписки дитину повторно госпіталізовано до КНП «Івано-Франківська ОДКЛ ІФ ОР» для оформлення соціальної допомоги у зв'язку з отриманням статусу інваліда дитинства. На час перебування на стаціонарному обстеженні стан дівчинки відносно задовільний. Скарг із боку травної системи на подає, активна, апетит відновлюється, дані об'єктивного обстеження без особливостей.

Параклінічно відмічено лише підвищення рівня АлАТ до 1,5 норм, тоді як інші показники були в межах нормальних величин. Дані коагулограми: протромбіновий індекс – 135,6%, протромбінів час – 11,2, показник міжнародного нормалізованого відношення – 0,86, фібриноген – 1,92, активований частковий тромбопластиновий час – 17,8, агрегація тромбоцитів – 85,1. Аналіз крові на такролімус FK- 18,9 нг/мл.

Доплер-дослідження портальної системи: печінка розташована типово, не виступає з-під краю реберної дуги. Розмір правої долі – 106 мм, лівої – 46 мм. Паренхіма підвищеної ехогенності, ехоструктура не однорідна за рахунок ділянок підвищеної ехогенності без чітких контурів. Жовчні ходи не ущільнені. Проксимальна частина холедоха – 4 мм, не поширений. Печінкові вени не розширені. Ворітна вена – 10,4 мм. Швидкість кровотоку – 0,33 м/с, кровотік ламінарний. Нижня порожниста вена – прохідна. Печінкова артерія максимальна систолічна швидкість – 0,52 м/с. Максимальна діастолічна – 0,16 м/с. RI 0,66.

За даними генетичного маркування, проведеного в медичній лабораторії Invitae (Сан Франциско, Каліфорнія, США), у цієї хворої ідентифіковано мутації генів AP1S1, ATR7A, ATR7B, CP, SLC33A1. Так, ATR7A відповідає за хворобу Менкеса, що являє собою X-зчеплене спадкове захворювання, пов'язане з порушенням обміну міді в організмі людини, а ATR7B визначає хворобу Вільсона [7,9].

На цей час у відносно задовільному стані дитина перебуває під диспансерним спостере-

женням педіатра, дитячого гастроентеролога, дитячого хірурга за місцем проживання та отримувє рекомендоване лікування.

### Обговорення

Складність встановлення діагнозу в цьому клінічному випадку обумовлена гострим початком захворювання з раптовою появою клінічної симптоматики печінкової недостатності, швидким розвитком цирозу печінки та відсутністю патогномонічних діагностичних критеріїв захворювання. Слід зазначити, що психоневрологічна симптоматика, наявна в дитини протягом останніх двох років у вигляді періодичної появи невмотивованого страху, фіксації погляду в одній точці, не інтерпретована належним чином, що свідчить про відсут-

ність настороженості на патологію, пов'язану з порушенням обміну міді. Тоді як, за даними літературних джерел, неврологічні та психічні розлади можуть бути провідними при ХВК та існує окрема церебральна або неврологічна форма хвороби, яка становить 16% випадків [2,6].

### Висновки

Існує необхідність настороженості щодо ХВК і віднесення цієї патології до кола диференційного обстеження гепатобіліарної системи в дітей. Така стратегія оптимізує ранню діагностику та вчасну медикаментозну корекцію, спрямованих на запобігання ускладненням і поліпшення якості життя пацієнтів.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Aftab A, Walker A, Ashkan K. (2007). Wilson's Disease. *Lancet*. 3 (369): 397–408.
- Fatemi N, Sarkar B. (2002). Structural and functional insights of Wilson disease copper-transporting ATPase. *J Bioenerg Biomembr*. 34: 339–349.
- Huster D, Hermann W, Bartels M. (2011). Acute Wilson's disease. *Internist*. 52: 815–822.
- Khilchevska VS, Shevchuk NM, Parfonova IV. (2015). Suchasni diahnostychni mozhyvosti u verifyfikatsii khvoroby Vil'sona—Konovalova u ditei (vlasne klinichne sposterezhenia). *Bukovynskiy medychniy visnyk*. 3 (75): 279–281. [Хільчевська ВС, Шевчук НМ, Парфьонова ІВ. (2015). Сучасні діагностичні можливості у верифікації хвороби Вільсона—Коновалова у дітей (власне клінічне спостереження). *Буковинський медичний вісник*. 3 (75): 279–281].
- Lalioti V, Sandoval I, Cassio D et al. (2010). Molecular pathology of Wilson's disease: a brief. *J Hepatol*. 5: 1151–1153.
- Moller L, Ott P, Lund C et al. (2005). Homozygosity for a gross partial gene deletion of the C-terminal end of ATP7B in a Wilson patient with hepatic and no neurological manifestations. *Am J Med Genet*. 138: 340–343.
- Stapelbroek JM, Bollen CW, van Amstel JK et al. (2004). The H1069Q mutation in ATP7B is associated with late and neurologic presentation in Wilson's disease: results of a metaanalysis. *J Hepatol*. 41: 758–763.
- Sukhareva HV. (2005). Hepatolentykuliarnaia deheratsyia. Pod red LB Lazebnyk. *Yzbrannyye hlavy klynicheskoi gastroenterolohyy*. M: Anakharsys: 199–209. [Сухарева ГВ. (2005). Гепатолентикулярная дегенерация. Под ред ЛБ Лазебник. *Избранные главы клинической гастроэнтерологии*. M: Анахарсис: 199–209].
- Voloshyn OI, Prysiazhniuk VP, Kondrevych MI. (2014). Zakhvoriuvannia Vil'sona—Konovalova: suchasnyi pohliad na problemu ta vlasnyi dosvid. *Suchasna gastroenterolohiia*. 3 (77): 32–36. [Волошин ОІ, Присяжнюк ВП, Кондревич МІ. (2014). Захворювання Вільсона—Коновалова: сучасний погляд на проблему та власний досвід. *Сучасна гастроентерологія*. 3 (77): 32–36].
- Wilson A, Schlade—Bartusiak K, Tison J. (2009). A minigene approach for analysis ATP7B splice variants in patients with Wilson disease. *Biochemie*. 91 (10): 1342–1345.

### Відомості про авторів:

**Алексєєва Юлія Іванівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132. <https://orcid.org/0000-0002-6279-9992>.

**Туркін Юліана Вадимівна** — лікар дитячий гастроентеролог КНП «Івано-Франківська ОДКЛ ІФ ОР». Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132. <https://orcid.org/0000-0002-1867-6565>.

**Синоверська Ольга Богданівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. післядипломної освіти Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132. <https://orcid.org/0000-0003-1072-3782>.

**Іванишин Леся Ярославівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132. <http://orcid.org/0000-0003-2350-3375>.

**Волошиневич Вікторія Мирославівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132. <https://orcid.org/0000-0002-7326-8513>.

Стаття надійшла до редакції 30.03.2021 р., прийнята до друку 18.05.2021 р.

УДК 378.147+37.018.43+614.253.4+614.46

*І.С. Лісецька*

## Роль студентського наукового гуртка в підготовці висококваліфікованих фахівців під час дистанційного навчання

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.4(116): 82-85. doi 10.15574/SP.2021.116.82

**For citation:** Lisetska IS. (2021). The role of the student scientific circle in the training highly qualified specialists during distance learning. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(116): 82-85. doi 10.15574/SP.2021.116.82

Важливим етапом у формуванні майбутнього спеціаліста є самостійна робота здобувача, зокрема, залучення найкращих представників до науково-дослідної роботи (НДР). До НДР здобувачі залучаються через студентський науковий гурток (СтНГ). Пандемія коронавірусу COVID-19 і карантинні обмеження змусили майже всі країни переглянути освітні стратегії навчання.

**Мета** — оцінити роль функціонування СтНГ у вищому медичному навчальному закладі на кафедрі дитячої стоматології в підготовці майбутніх висококваліфікованих спеціалістів; виявити особливості його роботи під час дистанційного навчання.

**Результати.** Важливим засобом організації навчальної роботи здобувачів для глибокого вивчення різних аспектів дитячої стоматології є їхня науково-дослідницька діяльність при виконанні самостійної роботи, у процесі якої викладачі виявляють ініціативних і зацікавлених здобувачів, що продовжують дослідження у рамках діяльності СтНГ кафедри, проводячи НДР за обраною темою. Під час дистанційного навчання Івано-Франківський національний медичний університет (ІФНМУ) користується сайтом «Хмарні сервіси Office 365», до якого мають доступ усі викладачі й здобувачі вузу. Під час карантину засідання СтНГ проводяться у форматі онлайн-конференції в програмі Microsoft Teams (попередньо створена команда з типом «Клас» — СтНГ кафедри дитячої стоматології, куди додали гуртківців усіх курсів стоматологічного факультету та події в програмі — в календарі відповідно до календарно-тематичного плану засідань СтНГ, запрошуються студенти та викладачі). Microsoft Teams — центр для командної роботи в Office 365, який є більш спрощеним варіантом систем управління навчанням, проте дає змогу навчальній групі комунікувати та обмінюватися файлами. Програма зручна, оскільки об'єднує все в спільному робочому середовищі, яке містить чат для обговорень, файлообмінник і корпоративні програми. Засідання СтНГ організовані за допомогою відеозв'язку.

**Висновки.** Участь у СтНГ кафедри дитячої стоматології ІФНМУ дає змогу здобувачам підготувати повноцінну наукову роботу, що активізує навчально-виховний процес, сприяє їхньому професійному зростанню, допомагає поєднати творчий підхід, набуті теоретичні знання і практичні навички. Крім того, підвищує рівень підготовки майбутніх фахівців і формування навичок НДР як складової професійної підготовки здобувачів та розвитку наукового потенціалу майбутніх науковців навіть під час дистанційного навчання.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** науково-дослідна робота, студентський науковий гурток, дистанційне навчання, здобувач.

### The role of the student scientific circle in the training highly qualified specialists during distance learning

*I.S. Lisetska*

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

An important stage in the formation of the future specialist is the independent work of the applicant, in particular the involvement of the best representatives in research work. Applicants are attracted to the GDR through a student research group. The COVID-19 coronavirus pandemic and quarantine restrictions have forced almost all countries to reconsider educational strategies.

**Purpose** — to evaluate student research group the role of the functioning in the higher medical educational institution at the Department of Pediatric Dentistry in the training of future highly qualified specialists and the peculiarities of its work during distance learning.

**Results.** An important means of organizing the educational work of applicants for in-depth study of various aspects of pediatric dentistry is their research activities in independent work, in the process of which teachers are initiative and interested applicants who continue research within the student research group department, conducting research on selected topics. During distance learning IFNMU uses the site «Office 365 Cloud Services», which is accessible to all teachers and students. During the quarantine, student research group meetings are held in the format of online conferences in the Microsoft Teams program (previously created team with the type «Class» — student research group Department of Pediatric Dentistry, which added students of all courses of the Faculty of Dentistry and events in the program — in calendar according to the calendar-thematic plan student research group meetings, students and teachers are invited). Microsoft Teams is a teamroom for Office 365, which is a simpler version of learning management systems, but allows the learning team to communicate and share files. The program is convenient because it combines everything in a common work environment, which includes chat for discussion, file sharing and corporate programs. The student research group meeting was organized by video link.

**Conclusions.** Thus, participation in the student research group Department of Pediatric Dentistry IFNMU gives applicants the opportunity to prepare a full-fledged scientific work that enhances the educational process, promotes their professional growth, helps to combine creativity, theoretical knowledge and practical skills. In addition, it increases the level of training of future specialists and the formation of research work skills as a component of professional training of applicants and the development of scientific potential of future scientists even during distance learning.

No conflict of interest was declared by the author.

**Key words:** research work, student research group, distance learning, applicant.

### Роль студенческого научного кружка в подготовке высококвалифицированных специалистов во время дистанционного обучения

*И.С. Лисецкая*

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Важным этапом в формировании будущего специалиста является самостоятельная работа соискателя, в частности, привлечение лучших представителей к научно-исследовательской работе (НИР). К НИР соискатели привлекаются через студенческий научный кружок (СНК). Пандемия коронавируса COVID-19 и карантин заставили почти все страны пересмотреть образовательные стратегии обучения.

**Цель** — оценить роль функционирования СНК в высшем медицинском учебном заведении на кафедре детской стоматологии в подготовке будущих высококвалифицированных специалистов; выявить особенности его работы при дистанционном обучении.

**Результаты.** Важным средством организации учебной работы соискателей для глубокого изучения различных аспектов детской стоматологии является их научно-исследовательская деятельность при выполнении самостоятельной работы, в процессе которой преподавателями выявляются инициативные и заинтересованные соискатели, продолжающие исследования в рамках деятельности СНК кафедры, проводя НИР по выбранной теме. Во время дистанционного обучения Ивано-Франковский национальный медицинский университет (ИФНМУ) пользуется сайтом «Облачные сервисы Office 365», к которому имеют доступ все преподаватели и соискатели вуза. Во время карантина заседание СНК проводятся в формате онлайн-конференции в программе Microsoft Teams (предварительно создана команда с типом «Класс» — СНК кафедры детской стоматологии, куда добавили кружковцев всех курсов стоматологического факультета и события в программе — в календаре в соответствии с календарно-тематического плана заседаний СНК, приглашаются студенты и преподаватели). Microsoft Teams — центр для командной работы в Office 365, который является более упрощенным вариантом систем управления обучением, однако позволяет учебной группе коммуницировать и обмениваться файлами. Программа удобна, поскольку объединяет все в общей рабочей среде, содержащей чат для обсуждений, файлообменник и корпоративные программы. Заседание СНК организовано с помощью видеосвязи.

**Выводы.** Участие в СНК кафедры детской стоматологии ИФНМУ позволяет соискателям подготовить полноценную научную работу, активизирует учебно-воспитательный процесс, способствует их профессиональному росту, помогает совместить творческий подход, приобретенные теоретические знания и практические навыки. Кроме того, повышает уровень подготовки будущих специалистов и формирование навыков НИР как составляющей профессиональной подготовки соискателей и развитие научного потенциала будущих ученых даже при дистанционном обучении.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** научно-исследовательская работа, студенческий научный кружок, дистанционное обучение, соискатель.

У сфері системи освіти сьогодні відбуваються активні зміни, що пов'язані з інтеграцією в міжнародний і європейський освітній простір та дають змогу презентувати вітчизняну освіту, примножити інтелектуальний потенціал нації, зберегти кращі методи викладання та освітянські традиції. Тому завданням вищої освіти України є досягнення максимального розвитку здібностей і можливостей здобувачів, а також забезпечення якості підготовки фахівців на рівні міжнародних вимог [9,11]. Ключовим у реформуванні медичної освіти та наближення її до міжнародних стандартів є компетентнісний підхід, що передбачає базові теоретичні знання і відповідні фахові компетенції, формування яких відбувається завдяки інноваційним освітнім технологіям: інтерактивне, практично-орієнтоване, аудіовізуальне, проблемне, симуляційне, пошукове та інші види навчання в поєднанні з традиційними формами навчання [3,5,10].

Важливим етапом у формуванні майбутнього спеціаліста є самостійна робота здобувача, зокрема, залучення найкращих представників до науково-дослідної роботи (НДР). Також НДР є одним із найважливіших засобів ефективної підготовки кваліфікованих фахівців через оволодіння основами професійної творчої діяльності, методами, прийомами і навичками виконання науково-дослідних робіт, розвитку креативності, наукової інтуїції, самостійності, а також через їх практичне застосування для вирішення завдань і наукових проблем [4,10].

До НДР студенти залучаються через студентський науковий гурток (СтНГ). Заняття в СтНГ залишаються найвищим рівнем професійної підготовки студентів у здобутті вмінь

і навичок, які базуються на суб'єктивній творчості [1,2,5]. Творчий рівень професійної підготовки під час занять в СтНГ допомагає розкрити здібності та зацікавленість студентів предметом, вчить швидко знаходити необхідну інформацію за допомогою сучасних електронних ресурсів, сприяє поліпшенню знання іноземної мови, особливо професійного спрямування, задоволенню від успіхів у навчанні, спонукає в подальшому до генерування нових творчих ідей. У результаті підвищується рівень самодисципліни, самовдосконалення та розвивається клінічне мислення — важлива особистісна компетенція майбутнього лікаря [5].

Пандемія коронавірусу COVID-19 і карантинні обмеження змусили майже всі країни переглянути освітні стратегії навчання. Згідно з наказом Міністерства освіти і науки України від 16.03.2020 № 406 «Про організаційні заходи для запобігання поширенню коронавірусу COVID-19» та офіційного листа від 25.03.2020 № 1/9-176 «Щодо особливостей організації освітнього процесу під час карантину», заклади освіти зобов'язані функціонувати дистанційно. Усі заклади освіти, у тому числі Івано-Франківський національний медичний університет (ИФНМУ), змушені були швидко, практично за один день, зреагувати на нові реалії, загрозу, що несе пандемія, та перевести викладання дисциплін у дистанційний режим, у тому числі функціонування СтНГ, однак за умови, щоб освітній процес тривав та був якісним і безпечним [6,9]. У сучасному глобальному світі загалом та українському соціумі зокрема мережа Інтернет певною мірою трансформувалася на освітній простір, відкриваючи студентству великі можливості доступу до інформаційних ресурсів та продуктивної співпраці. Однак дистанційна

форма навчання — це в жодному разі не спосіб підміни педагога комп'ютерною програмою, а модус взаємодіяння студентів/слухачів із викладачем на ґрунті інформаційно-комунікаційних технологій, особливо в умовах карантину [7,8].

**Мета** дослідження — оцінити роль функціонування СтНГ у вищому медичному навчальному закладі на кафедрі дитячої стоматології в підготовці майбутніх висококваліфікованих спеціалістів; виявити особливості його роботи під час дистанційного навчання.

### Результати дослідження

Активна участь здобувачів у НДР є ефективним засобом поліпшення якості підготовки фахівців, розвитку їх соціально-психологічної компетентності для роботи у професійних колективах. Важливим засобом організації навчальної роботи здобувачів для глибокого вивчення різних аспектів дитячої стоматології є їхня науково-дослідницька діяльність при виконанні самостійної роботи, у процесі якої викладачами виявляються ініціативні та зацікавлені здобувачі, що продовжують дослідження в рамках діяльності СтНГ кафедри, проводячи НДР за обраною темою. Це дає змогу оволодіти навиками систематизації, критичного аналізу, логічного викладення та узагальнення отриманого матеріалу. На кафедрі дитячої стоматології забезпечуються умови для розвитку і становлення перелічених вище особистісних якостей, а також надається свобода вибору в навчальній спрямованості. Для цього працює СтНГ, де, починаючи з другого курсу, здобувачі мають змогу поглиблено опрацьовувати теоретичні і практичні аспекти дисциплін, що вивчаються.

Основним видом діяльності СтНГ є виконання здобувачами в позааудиторний час наукових досліджень за напрямками кафедри. Тематика наукових досліджень здобувачів розглядається і затверджується на засіданні кафедри. Вибір теми наукового дослідження здобувача, а в подальшому лікаря, є важливим моментом, оскільки часто вона на довгі роки визначає напрям наукових і клінічних інтересів молодого науковця. Здобувач обирає для себе коло питань, якими він хотів би займатися, а науковий керівник, яким є викладач кафедри, допомагає обрати тему, методики наукового дослідження.

Починається наукове дослідження здобувачів із реферативних доповідей на обрані теми

на підставі вивчення літературних джерел, які заслуховуються на засіданнях СтНГ. У подальшому ці матеріали використовуються у клінічних НДР, які згодом подаються як тези і виступи на науково-практичних конференціях студентів і молодих вчених. Такий підхід сприяє зростанню науково-дослідного потенціалу здобувачів та дає змогу підготувати кваліфікованих лікарів-стоматологів завдяки формуванню клінічного мислення, що ґрунтується на поглиблених теоретичних знаннях і підкріплюється клінічними дослідженнями. А підготовка тез і, особливо, виступів на конференціях стає тим безцінним досвідом, який у майбутньому допоможе теперішнім здобувачам спілкуватися з пацієнтами, аудиторією, навіть проводити санітарно-просвітницьку роботу серед різних колективів або шляхом публікацій чи виступів у засобах масової інформації.

Пандемія COVID-19 і карантинні обмеження не зупинили здобувачів і викладачів ІФНМУ в прагненні до розвитку. Так, СтНГ кафедри дитячої стоматології успішно функціонує у форматі онлайн. На початку кожного семестру відбувається анкетування та засідання гуртка для формування тематики засідань СтНГ з урахуванням побажань гуртківців та включення до освітнього процесу сучасних розробок і досягнень у галузі стоматології, як вітчизняних, так і закордонних. Це дає змогу зробити заняття актуальними, підтримати інтерес і мотивацію здобувачів.

Під час дистанційного навчання ІФНМУ користується сайтом «Хмарні сервіси Office 365», до якого мають доступ усі викладачі та здобувачі вузу. Під час карантину засідання СтНГ проводяться у форматі онлайн-конференції в програмі Microsoft Teams (попередньо створена команда з типом «Клас» — СтНГ кафедри дитячої стоматології, куди додали гуртківців усіх курсів стоматологічного факультету та події в програмі — у календарі відповідно до календарно-тематичного плану засідань СтНГ, запрошуються здобувачі та викладачі). Microsoft Teams — центр для командної роботи в Office 365, який є більш спрощеним варіантом систем управління навчанням, проте дає змогу навчальній групі комунікувати та обмінюватися файлами. Програма зручна, оскільки об'єднує все в спільному робочому середовищі, яке містить чат для обговорень, файлообмінник і корпоративні програми. Засідання СтНГ організовано за допомогою відеозв'язку.

Дистанційна форма роботи СтНГ має навіть певні переваги. Так, дистанційні засідання дають змогу здобувачам вчитися, перебуваючи в будь-якому місці, оскільки комунікація викладача і здобувача відбувається виключно у віртуальному просторі, навчання стає можливим із будь-якого зручного місця. Деякі гуртківці почуваються дуже впевнено і активно підтримують дискусії, що інколи не вдається під час прямого контакту, зникають психологічні незручності. Крім того, дистанційні засідання СтНГ є безпечними, що актуально і важливо в умовах пандемії COVID-19. Зручно демонструвати презентації в нараді Teams, оскільки всім добре видно тези доповіді, схеми, рентгенограми, фото клінічних кейсів і відеоматеріали на своїх моніторах, що далеко не завжди вдається успішно реалізувати під час аудиторних засідань. Отже,

робота СтНГ у форматі онлайн під час дистанційного навчання успішно розвивається.

### Висновки

Таким чином, участь у СтНГ кафедри дитячої стоматології ІФНМУ під час дистанційного навчання дає змогу здобувачам підготувати повноцінну наукову роботу, що активізує навчально-виховний процес, сприяє їхньому професійному зростанню, допомагає поєднати творчий підхід, набуті теоретичні знання і практичні навички. Крім того, підвищує рівень підготовки майбутніх фахівців і формування навичок НДР як складової професійної підготовки здобувачів та розвитку наукового потенціалу майбутніх науковців.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Borzik OA, Kaidashev IP. (2018). Competent approach in the training of a modern specialist in higher medical education. Collection of abstracts of scientific and practical conference with international participation «Topical issues of improving the quality of educational process». Ivano-Frankivsk Higher Educational Institution «ІФНМУ»: 77. [Борзих ОА, Кайдашев ІП. (2018). Компетентний підхід у підготовці сучасного фахівця з вищою медичною освітою. Збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання підвищення якості освітнього процесу». Івано-Франківськ ДВНЗ «ІФНМУ»: 77].
- Denina RV. (2015). Student Scientific Circle: Improving Professional Skills. Bukovyna Medical Bulletin. 19; 3 (75): 282–284. [Деніна РВ. (2015). Студентський науковий гурток: удосконалення професійних навичок. Буковинський медичний вісник. 19; 3 (75): 282–284].
- Dronov OI, Nastashenko IL, Kovalska OI, Kryuchyna EA, Skomarovsky OA, Protsyuk AV. (2013). The Role of Student Scientific Circle in the Motivation of the Professional Orientation of Medical Students. Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy. 13 (1): 288–290. [Дронов ОІ, Насташенко ІЛ, Ковальська ОІ, Крючина ЄА, Скомаровський ОА, Процюк АВ. (2013). Роль діяльності студентського наукового гуртка в мотивації професійної орієнтації студентів-медиків. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 13 (1): 288–290].
- Gotyur OI, Denina RV, Volyn DA, Kocherzhat OI. (2019). The role of student's research work in shaping the future specialist. Art of Medicine. 3 (11): 85–88. [Готюр ОІ, Деніна РВ, Волинський ДА, Кочержат ОІ. (2019). Роль науково-дослідної роботи студента у формуванні майбутнього фахівця. Art of Medicine. 3 (11): 85–88].
- Kocherga ZR, Nedostup IP, Pavlikivska BM, Gan RZ, Lotovskaya TV etc. (2019). Organization of work of pediatric student scientific circle is an integral part of a competent approach in the preparation of future highly qualified specialists. Bukovyna Medical Bulletin. 23; 3 (91): 150–155. [Кочерга ЗР, Недоступ ІС, Павликівська БМ, Ган РЗ, Лотовська ТВ та ін. (2019). Організація роботи педіатричного студентського наукового гуртка — невід'ємна частина компетентного підходу в підготовці майбутніх висококваліфікованих спеціалістів. Буковинський медичний вісник. 23; 3 (91): 150–155].
- Korbut OG. (2021). Distance learning: models, technologies, prospects. [Корбут ОГ. (2021). Дистанційне навчання: моделі, технології, перспективи]. URL: <http://confesp.fl.kpi.ua/ru/node/1123>.
- Kucherenko N. (2018). Distance learning as a challenge of modern university education: philosophical and legal dimension. Bulletin of the National University «Lviv Polytechnic». Legal sciences. 20: 34–40. [Кучеренко Н. (2018). Дистанційне навчання як виклик сучасної університетської освіти: філософсько-правовий вимір. Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Юридичні науки. 20: 34–40].
- MES of Ukraine. (2000). The concept of development of distance education in Ukraine of the year: Resolution of December 20. Ministry of Education and Science of Ukraine. [МОН України. (2000). Концепція розвитку дистанційної освіти в Україні року: Постанова від 20 грудня 2000. Міністерство освіти і науки України]. URL: <http://www.osvita.org.ua/distance/pravo/00.html>.
- Skrypnuk LM. (2012). Distance medical education: modern realities and problems. Archive of clinical medicine. 2 (18): 116–118. [Скрипник ЛМ. (2012). Дистанційна медична освіта: сучасні реалії та проблеми. Архів клінічної медицини. 2 (18): 116–118].
- Trefanenko IV, Khukhlin OS. (2017). Student Science Circle as a Type of Student Research. Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy. 17 (1): 278–281. [Трефаненко ІВ, Хухліна ОС. (2017). Студентський науковий гурток як вид науково-дослідної роботи студентів. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 17 (1): 278–281].
- Tretyak NG, Dudchenko MO, Shaposhnik OA, Kudrya SP. (2017). The role of the student scientific society as a way in forming students' independent work. Bulletin of problems of biology and medicine. 1 (135): 232–234. [Третяк НГ, Дудченко МО, Шапошник ОА, Кудря ІП. (2017). Роль студентського наукового товариства як шляху у формуванні самостійної роботи студентів. Вісник проблем біології і медицини. 1 (135): 232–234].

### Відомості про авторів:

Лісецька Ірина Сергіївна — к. мед. н., асистент каф. дитячої стоматології Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0001-9152-6857>.  
Стаття надійшла до редакції 28.02.2021 р., прийнята до друку 13.05.2021 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), завіреним круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Приймаються оригінали супровідних документів з примірником рукопису, підписаного автором(ами), надіслані поштою, або скановані копії вищезазначених документів і першої (титольної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (\*.pdf), надіслані на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською, російською 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, російською та англійською 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 не повинен бути менше 300–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості, що сприятиме індексуванню статті в інформаційно-пошукових системах. 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 (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану 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 відразу 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.

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.**

Необхідно подавати два варіанти списку літератури.

**Перший (основний) варіант** наводиться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за алфавітом. Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться 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.

**Другий варіант** повторює перший, але джерела на українській та російській мовах подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на російській та українській сторінках, цитованості у кирилічних наукометричних базах.

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.

**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. (2006). Title of the book. City: Publisher: 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.

**Приклад:** «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів» або «Матеріал підготовлений за підтримки компанії...»

Стаття закінчується відомостями про усіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса з поштовим індексом, робочий телефон і адреса електронної пошти; ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефона.

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 и 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

**13.10.2021**

**V науково-практична конференція,  
Присвячена **WORLD THROMBOSIS DAY****

**«Тромбопрофілактика в Україні. Сучасні світові тенденції»**

Захід включено до реєстру з'їздів, конгресів,  
симпозіумів та науково-практичних конференцій на 2021 рік

**Обов'язкова реєстрація на сайті  
[wtd-ukraine.org](http://wtd-ukraine.org)**

**ЗА ПІДТРИМКИ:**



ДЕПАРТАМЕНТ  
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
КИЇВСЬКОЇ МІСЬКОЇ  
ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ



Група компаній  
**ME**  
МедЕксперт

30<sup>-а</sup> Міжнародна медична виставка

# Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

6-8

ЖОВТНЯ

2021

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (M) Лівобережна



IX Міжнародна виставка та конференція медичного туризму



Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень



International Dental Forum

VII Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Організатор:

**PREMIER** EXPO

Тел: +38 (044) 496 86 45

E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті [www.publichealth.com.ua](http://www.publichealth.com.ua)

**Ваш промокод MEDEXPERT**