

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

7(127)/2022

Передплатний індекс 09850

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



КИЇВ 2022

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

Emeritus Editor

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

Editor-in-Chief

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

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

Chief Scientific Adviser

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Scientific Editor

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

Project Director D.O. Bakhtiyarova

Executive Editor I.O. Sheiko

Layout and design V.S. Scherbatykh

EDITORIAL BOARD

Abaturov A.E. (Dnipro, Ukraine)

Aryayev M.L. (Odesa, Ukraine)

Banadyga N.V. (Ternopil, Ukraine)

Beketova G.V. (Kyiv, Ukraine)

Bogmat L.F. (Kharkiv, Ukraine)

Vaideliene L. (Kauno, Lithuania)

Veres Gabor (Budapest, Hungary)

Volkha A.P. (Kyiv, Ukraine)

Gorovenko N.G. (Kyiv, Ukraine)

Hubertus von Voss (Munich, Germany)

Dudnik V.M. (Vinnytsia, Ukraine)

Yemets I.M. (Kyiv, Ukraine)

Zaychenko A.V. (Kyiv, Ukraine)

Zvolinska D. (Wroclaw, Poland)

Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)

Yspaeva Zh.B. (Almaty, Kazakhstan)

Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)

Kozhyavkin V.I. (Kyiv, Ukraine)

Kosakovskiy A.L. (Kyiv, Ukraine)

Kramarev S.A. (Kyiv, Ukraine)

Curteanu A.M. (Chisinau, Moldova)

Labbe A. (Clermont–Ferrand, France)

Livi P. (Florence, Italy)

Linne T. (Stockholm, Sweden)

Mazur A. (Warsaw, Poland)

Marushko Yu.V. (Kyiv, Ukraine)

Moiseenko R.O. (Kyiv, Ukraine)

Nakonechna A. (Liverpool, Great Britain)

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

Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)

Okhotnikova E.N. (Kyiv, Ukraine)

Pagava K.I. (Tbilisi, Georgia)

Pilosoff V. (Sofia, Bulgaria)

Pochinok T.V. (Kyiv, Ukraine)

Prodanchuk M.G. (Kyiv, Ukraine)

Puzievicz–Zmonarska A. (Wroclaw, Poland)

Rosenthal M. (London, Great Britain)

Simanis R. (Riga, Latvia)

Slabkiy G.A. (Uzhhorod, Ukraine)

Smiyan A.I. (Sumy, Ukraine)

Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)

Urbonas V. (Vilnius, Lithuania)

Usonis V. (Vilnius, Lithuania)

Hadjipanayis A. (Nicosia, Cyprus)

Husain S. (London, Great Britain)

Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)

Shadrin O.G. (Kyiv, Ukraine)

Soder O. (Stockholm, Sweden)

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

Yankovskiy D.S. (Kyiv, Ukraine)

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

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

Publishing frequency – 8 Times/Year

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

Recommended by the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Protocol No. 8 from 16.11.2022

Passed for printing 25.11.2022

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT,

«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE»

p/b 80, Kyiv, Ukraine, 04211

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

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

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

Format 60x90/8. Offset paper.

Conventional printed sheet. 13.95.

Total circulation is 8,000 copies.

Ord. 29.11/01 from 29.11.2022

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

printing house, Prichalnaya Str. 5,

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

Certificate A00No.777897 from 06.07.2009

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

© Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2022

© Bakhtiyarova D.O., 2022

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

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

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

Шеф-редактор

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

Головний редактор

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

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

Головний науковий консультант

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

Заступник головного редактора

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

Науковий редактор

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

Директор проекту Д.О. Бахтіярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Щербатих

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Абатуров О.Є. (Дніпро, Україна)

Аряев М.Л. (Одеса, Україна)

Банадига Н.В. (Тернопіль, Україна)

Бекетова Г.В. (Київ, Україна)

Богмат Л.Ф. (Харків, Україна)

Вайделієне Л. (Каунас, Литва)

Вереш Габор (Будапешт, Угорщина)

Волоха А.П. (Київ, Україна)

Горовенко Н.Г. (Київ, Україна)

Губертус фон Фосс (Мюнхен, Німеччина)

Дуднік В.М. (Вінниця, Україна)

Ємець І.М. (Київ, Україна)

Зайченко Г.В. (Київ, Україна)

Зволінська Д. (Вроцлав, Польща)

Іванов Д.Д. (Київ, Україна)

Іспаєва Ж.Б. (Алмати, Казахстан)

Квашніна Л.В. (Київ, Україна)

Козявкін В.І. (Київ, Україна)

Косаковський А.Л. (Київ, Україна)

Крамарьов С.О. (Київ, Україна)

Куртяну А.М. (Кишинів, Молдова)

Лаббе Андре (Клермонт-Ферранд, Франція)

Ліві П. (Флоренція, Італія)

Лінне Т. (Стокгольм, Швеція)

Мазур А. (Варшава, Польща)

Марушко Ю.В. (Київ, Україна)

Моїсеєнко Р.О. (Київ, Україна)

Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)

Няньковський С.Л. (Львів, Україна)

Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)

Охотнікова О.М. (Київ, Україна)

Пагава К.І. (Тбілісі, Грузія)

Пилософ В. (Софія, Болгарія)

Починок Т.В. (Київ, Україна)

Проданчук М.Г. (Київ, Україна)

Пузієвич-Змонарська А. (Вроцлав, Польща)

Розенталь М. (Лондон, Велика Британія)

Сіманіс Р. (Рига, Латвія)

Слабкий Г.О. (Ужгород, Україна)

Сміян А.І. (Суми, Україна)

Уманець Т.Р. (Київ, Україна)

Урбанас В. (Вільнюс, Литва)

Усоніс В. (Вільнюс, Литва)

Халджианаїс А. (Нікосія, Кіпр)

Хусайн Ш. (Лондон, Велика Британія)

Чернишов В.П. (Київ, Україна)

Шадрін О.Г. (Київ, Україна)

Шедер О. (Стокгольм, Швеція)

Шунько Є.Є. (Київ, Україна)

Янковський Д.С. (Київ, Україна)

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

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

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

Видається з грудня 2003 р.

Періодичність виходу – 8 разів на рік

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

Затверджено вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика 16.11.2022, протокол №8
Підписано до друку 25.11.2022

Адреса для листування:

ТОВ «Група компаній Мед Експерт»,

«Сучасна педіатрія. Україна»

а/с 80, м.Київ-211, Україна, 04211,

Тел./факс: +38 044 498-08-80

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

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

Формат 60x90/8. Папір офсетний.

Ум. др. арк. 17. Уч.-вид. арк. 13,95.

Загальний наклад 8 000 прим.

Зам. 29.11/01 від 29.11.2022

Надруковано з готових фотоформ у типографії

«Аврора-прінт», м. Київ, вул. Причальна, 5,

тел. (044) 550-52-44

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:

A00 № 777897 від 06.07.2009 р.

Всі статті рецензовані. Повний або частковий

передрук та тиражування у будь-який спосіб

матеріалів, опублікованих в цьому виданні,

допускається тільки за письмового дозволу

редакції.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів

несе рекламодавець.

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

© Бахтіярова Д.О., 2022

Журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включено до наукометричних, реферативних та пошукових баз даних:

Scopus, DOAJ, EuroPub, BASE, WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, Sherpa Romeo,

«Бібліометрика української науки», «Наукова періодика України»

(Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського), «Джерело».

Увага! Передплатити журнал «Сучасна педіатрія. Україна»

Ви можете у всіх відділеннях зв'язку України.

Передплатний індекс 09850

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

SHUPYK NATIONAL
HEALTHCARE UNIVERSITY
OF UKRAINE

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науковопрактичний педіатричний журнал

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

7(127)/2022

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Головко Т.О., Шевченко Н.С.,
Богмат Л.Ф., Ніконова В.В.,
Штрах К.В., Євдокимова Т.В.
**Морфофункціональні особливості
серця в підлітків з ювенільним
ідіопатичним артритом
на тлі тривалого лікування**
- Харченко Ю.П., Зарецька А.В.,
Прокопова Т.М., Ільїна–Стогнієнко В.Ю.
**Клінічні та параклінічні прояви
COVID-19 у дітей різного віку**
- Богмат Л.Ф., Фадєєва А.О.
**Емоційна складова якості життя
пацієнтів з ювенільним ідіопатичним
артритом**
- Волошин О.М., Марушко Ю.В.
**Комплексний аналіз сироваткової
концентрації матриксної
металопротеїнази 1 та тканинного
інгібітора металопротеїнази 1 у дітей
дошкільного віку з рекурентними
респіраторними інфекціями**
- Добрик Д.С., Добрянський Д.О.
**Фекальний кальпротектин,
лактоферин і захворюваність,
пов'язана з незрілістю травного
каналу, у передчасно народжених
немовлят**

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

- 6 *Holovko T.O., Shevchenko N.S.,
Bogmat L.F., Nikonova V.V.,
Shtrach K.V., Yevdokymova T.V.*
**Morphofunctional features of the
heart in adolescents with juvenile
idiopathic arthritis during long-term
treatment**
- 15 *Kharchenko Yu.P., Zaretska A.V.,
Prokopova T.M., Il'ina–Stohnienko V.Yu.*
**Clinical and paraclinical manifestation
COVID-19 in different age children**
- 21 *Bogmat L.F., Fadieieva A.O.*
**Emotional component of quality
of life in patients with juvenile
idiopathic arthritis**
- 29 *Voloshin O.M., Marushko Yu.V.*
**Comprehensive analysis of
serum concentration of matrix
metalloproteinase 1 and tissue
inhibitor of metalloproteinase 1 in
preschool children suffering from
recurrent respiratory infections**
- 38 *Dobryk D.S., Dobryansky D.O.*
**Fecal calprotectin,
lactoferrin and morbidity
associated with immature
digestive tract in preterm
infants**

Страшок Л.А., Турчина С.І.,
Косовцова Г.В., Бузницька О.В.,
Завеля Е.М., Ісакова М.Ю.,
Єщенко А.В., Хоменко М.А.
**Ліпідні маркери прогнозування
неалкогольної жирової
хвороби печінки в юнаків
із гіпоандрогенією**

Козакевич О.Б., Козакевич В.К.,
Зюзіна Л.С., Фесенко М.Є.,
Мелашченко О.І.
**Прогнозування рекурентного
перебігу респіраторних інфекцій
у передчасно народжених дітей**

Мозирська О.В.
**Аналіз ефективності дворічного
курсу алерген-специфічної
імунотерапії в дітей з atopічним
дерматитом та сенсibiliзацією
до кліщів домашнього пилу**

Свекатун В.М., Дмитряков В.О.
**Прогнозування перебігу первинного
обструктивного мегауретера в дітей
з використанням маркерів
оксидативного стресу**

ОГЛЯДИ

Шарикадзе О.В.
**Огляд та експертна оцінка матеріалів
європейського мітингу з питань
гіперчутливості до ліків (DHM 2022)**

Дудник В.М., Король Т.Г., Морозова І.В.,
Хромих К.В., Шаламай М.О.
**Хвороба Кларксона в дітей
(огляд літератури)**

Рингач Н.О., Моїсеєнко Р.О.,
Гойда Н.Г.
**Смертність немовлят в Україні
на тлі пандемії COVID-19:
не втрачати пильності**

Мальська А.А., Куриляк О.Б.,
Солонько Г.М.
**Інфекційний ендокардит у дітей
із вродженими вадами серця:
важливість стану ротової порожнини**

46 Strashok L.A., Turchina S.I.,
Kosovtsova G.V., Buznytska O.V.,
Zavelya E.M., Isakova M.Yu.,
Yeshchenko A.V., Khomenko M.A.
**Lipid markers for predicting non-
alcoholic fatty liver disease in
adolescent boys
with hypoandrogenism**

53 Kozakevich E.B., Kozakevich V.K.,
Ziuzina L.S., Fesenko M.E.,
Melashchenko E.I.
**Prediction of recurrent course
of respiratory infections
in premature infants**

59 Mozyrska O.V.
**Analysis of the effects
of a two-year course
of allergen-specific immunotherapy
in children with atopic dermatitis
and sensitization to house dust mites**

64 Svekaton V.M., Dmitriakov V.O.
**Predicting the course
of primary obstructive megaureter
in children using oxidative
stress markers**

REVIEWS

69 Sharikadze O.V.
**Review and expert evaluation of the
materials of the European meeting on
hypersensitivity to drugs (DHM 2022)**

81 Dudnyk V.M., Korol T.H., Morozova I.V.,
Khromykh K.V., Shalamai M.O.
**Clarkson's disease in children
(references review)**

86 Rynhach N.O., Moiseienko R.O.,
Gojda N.G.
**Neonatal mortality in Ukraine
against COVID-19 pandemic
do not lose vigilance**

95 Malska A.A., Kuryliak O.B.,
Solonko H.M.
**Infectious endocarditis in children
with congenital heart defects: the
importance of the oral cavity health**

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Дорош О.І., Бодак Х.І., Макух Г.В., Цимбалюк–Волошин І.П., Мих А.М., Середич Л.П.

Важливість молекулярно-генетичних досліджень при гіпохромній мікроцитарній анемії, рефрактерній до феротерапії, у діагностиці еритропоетичної протопорфірії

Березенко В.С., Михайлюк Х.З., Кречко Я.В., Ткалик О.М., Диба М.Б., Безпала А.В.

Дефіцит орнітин-транскарбамілази — мало відоме орфанне захворювання в дитячій гепатології (клінічний випадок)

ШКОЛА ЛІКАРЯ-ПРАКТИКА

Крамарьов С.О., Серякова І.Ю., Євтушенко В.В.

Результати застосування бактерій роду *Bacillus spp.* у вигляді спрею в лікуванні гострого вірусного тонзилофарингіту в дітей

Марушко Ю.В., Гищак Т.В., Іовіца Т.В., Єсипова С.І., Хомич О.В.

Клінічна оцінка використання інгаляцій 6% N-ацетилцистеїну у 3% розчині NaCl (ФЛУ-АЦИЛ бронхо) в лікуванні дітей з гострим бронхітом

Селюк М.М., Козачок М.М., Льовкін І.М., Селюк О.В., Яворська І.С., Пилипенко М.А.

Застосування комплексу на основі магнію та калію (Панцикор) на перебіг артеріальної гіпертензії I–II стадії 1–2-го ступеня з гіпокаліємією

ПЕДАГОГІКА

Лісецька І.С., Дмитренко І.А.

Роль самостійної роботи студентів у підготовці майбутніх висококваліфікованих спеціалістів

CLINICAL CASE

102 *Dorosh O.I., Bodak Kh.I., Makukh H.W., Tsybalyuk–Voloshyn I.P., Mykh A.M., Seredych L.P.*

Significance of molecular and genetic research in hypochromic microcytic anemia refractory to ferrotherapy in the diagnosis of erythropoietic protoporphyria

111 *Berezenko V.S., Mykhailiuk Kh.Z., Krechko Ya.V., Tkalyk O.M., Dyba M.B., Bezpala A.V.*

Ornithine transcarbamylase deficiency is a little-known rare disease in pediatric hepatology (clinical case)

PRACTICAL DOCTOR SCHOOL

117 *Kramarov S.O., Seriakova I.Yu., Yevtushenko V.V.*

The results of *Bacillus spp.* bacteria usage in the form of a spray in the treatment of acute viral tonsillopharyngitis in children

126 *Marushko Yu.V., Hyshchak T.V., Iovitsa T.V., Yesipova S.I., Khomych O.V.*

Clinical evaluation of the use of inhalation of 6% N-acetylcysteine in 3% NaCl solution (Flu-Acyl Broncho) in the treatment of children with acute bronchitis

134 *Seluk M.M., Kosachok M.M., Lovkin I.M., Seluk O.V., Yavorska I.S., Pylypenko M.A.*

The use of a complex based on magnesium and potassium (Panzikor) on the course of arterial hypertension of I–II stage 1–2 degree with hypokalemia

PEDAGOGY

141 *Lisetska I.S., Dmytrenko I.A.*

The role of independent work of students in training future highly qualified specialists

УДК 616.72-053.6:616.12-008-06

**Т.О. Головка^{1,2}, Н.С. Шевченко^{1,2}, Л.Ф. Богмат^{1,2},
В.В. Ніконова¹, К.В. Штрах², Т.В. Євдокимова²**

Морфофункціональні особливості серця в підлітків з ювенільним ідіопатичним артритом на тлі тривалого лікування

¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 6-14. doi 10.15574/SP.2022.127.6

For citation: Holovko TO, Shevchenko NS, Bogmat LF, Nikonova VV, Shtrach KV, Yevdokymova TV. (2022). Morphofunctional features of the heart in adolescents with juvenile idiopathic arthritis during long-term treatment. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 6-14. doi 10.15574/SP.2022.127.6.

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) — це термін, який вживають для описання групи запальних захворювань, що починаються у віці до 16 років. В останні 25–30 років багато досліджень присвячено вивченню кардіоваскулярного ризику в дорослих пацієнтів із ревматоїдним артритом, тому що з подовженням тривалості життя цих хворих змінилася структура їхньої смертності.

Мета — встановити особливості морфофункціональних характеристик серця в підлітків з ЮІА на тлі тривалого (більше одного року) базисного лікування.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 91 підлітка з поліартікулярним варіантом ЮІА, з яких було 70 дівчаток і 21 хлопчик віком від 10 до 18 років і тривалістю хвороби близько 80 місяців. Усі хворі отримували метотрексат понад 12 місяців, режим дозування якого був від 6,51 мг/м² до 22,72 мг/м² на тиждень. Контрольну групу становили 45 здорових однолітків, з яких було 29 дівчат і 16 хлопців. Проведено ультразвукове дослідження серця з визначенням структурних і функціональних параметрів лівого (ЛШ) і правого шлуночків (ПШ) серця.

Результати. У пацієнтів із поліартікулярним варіантом ЮІА функціональні показники ЛШ серця були в межах нормальних значень, але при порівнянні з аналогічними показниками підлітків групи контролю встановлено зменшення кінцево-діастолічного розміру (КДР) та кінцево-діастолічного об'єму (КДО) ЛШ, зниження фракції викиду (ФВ) та ударного об'єму (УО) ЛШ, але нормальні значення хвилинного об'єму крові (ХОК) ЛШ за рахунок збільшення частоти серцевих скорочень. У підлітків з ЮІА встановлено достовірне збільшення як систолічних (кінцево-сistolічного розміру та кінцево-сistolічного об'єму), так і діастолічних (КДР і КДО) параметрів ПШ, потовщення його міокарда (ТМ), підвищення УО та ХОК, але зниження ФВ.

Висновки. Розвиток морфофункціональних порушень ЛШ та особливо ПШ серця в пацієнтів з ЮІА відбувається в разі тривалих термінів захворювання і застосування базисних засобів, а також при відтермінованому їх призначенні і низьких дозах використання.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит, морфофункціональні параметри серця, ультразвукове дослідження, лікування, підлітки.

Morphofunctional features of the heart in adolescents with juvenile idiopathic arthritis during long-term treatment

T.O. Holovko^{1,2}, N.S. Shevchenko^{1,2}, L.F. Bogmat^{1,2}, V.V. Nikonova¹, K.V. Shtrach², T.V. Yevdokymova²

¹SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

²V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the term used for descriptions of a group of inflammatory diseases beginning before the age of 16 years. In the last 25–30 years many studies are devoted to the study of cardiovascular risk in adult patients with rheumatoid arthritis, since with the lengthening of the life expectancy of these patients, change in the structure of their mortality.

Purpose — to establish the features of morphofunctional characteristics of the heart in adolescents with juvenile idiopathic arthritis on the background of a long (more one year) basic treatment.

Materials and methods. Were examined 91 adolescents with polyarticular variant of JIA, of which — 70 girls and 21 boys aged 10 to 18 years old and the duration of the disease is about 80 months. All patients received methotrexate for more than 12 months, the dosing regimen was from 6.51 mg/m² to 22.72 mg/m² per week. The control group consisted 45 healthy peers, of which 29 girls and 16 boys. An ultrasound examination of the heart with determination of structural and functional parameters of the left (LV) and right ventricles (RV) of the heart was done for all patients.

Results. In patients with a polyarticular JIA, LV functional parameters of the heart were within normal values, but compared with similar indicators of adolescents in the control group showed a decrease in of the end-diastolic size (EDS) and of the end-diastolic volume (EDV) of the LV, a decrease in emission fraction (EF) and stroke volume (SV) of the LV, but normal values of the minute blood volume (MVC) of the LV due to an increase in the heart rate. In patients with JIA, a significant increase in both systolic (the end-systolic size and the end-systolic volume) and diastolic (EDS, EDV) parameters of the RV, thickening of it's myocardium (TM), increase in SV and the MVC, but decrease in EF.

Conclusions. Development morphofunctional disorders of the left and especially the right ventricles of the heart in patients with JIA occurs with long periods of illness and the use of basic therapy, as well as with their delayed appointment and low doses of use.

The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Study Protocol adopted by the local ethics committee of the institution specified in the work. For holding studies obtained the informed consent of parents and children.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, morphofunctional parameters of the heart, ultrasound examination, treatment, teenagers.

Вступ

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) — це термін, який вживають для описання групи запальних захворювань, які починаються у віці до 16 років [5,22]. Приблизно 40–60% пацієнтів з ЮІА мають безперервну або рецидивну активність захворювання, що поширюється на доросле життя [2,6,7].

В останні 25–30 років багато досліджень присвячені вивченню кардіоваскулярного ризику в дорослих пацієнтів із ревматоїдним артритом, тому що з подовженням тривалості життя цих хворих змінилася структура їхньої смертності. Основним фактором погіршення якості життя пацієнтів і скорочення його тривалості є виникнення та поступове прогресування хронічної серцевої недостатності [8,14,16]. Крім того, доведено, що у хворих на ревматоїдний артрит атеросклеротичне ураження судин виникає раніше майже на 10 і більше років, ніж у популяції [9,12].

У дітей з ЮІА, як і у дорослих із ревматоїдним артритом, у процесі еволюції захворювання в довгостроковій перспективі також формується та накопичується серцево-судинний ризик, виникають дисліппротеїдемії, що в майбутньому призводить до атеросклерозу [2,3,5]. На сьогодні основною метою в лікуванні ЮІА є якнайшвидше досягнення ремісії захворювання не тільки для запобігання непоправних уражень суглобів, але й для попередження розвитку коморбідних станів [7,18]. Водночас у деяких дослідженнях показано, що навіть у стані довготривалої ремісії зберігаються ознаки підвищеного серцево-судинного ризику, зокрема, високі рівні цитокінів, адипокінів, маркерів стресу та ендотеліальної дисфункції, які відіграють важливу роль у виникненні та прогресуванні атеросклерозу [4,10]. Саме тому досить важливо в цієї категорії дітей вже на ранніх етапах захворювання встановити перші ознаки порушень функції серцево-судинної системи та попередити їхнє прогресування.

Скринінговим методом оцінки морфофункціонального стану серця в усьому світі, як у дорослих, так і в дітей, є ультразвукове дослідження (УЗД) та електрокардіографія [8,9]. Ці дослідження значно поширені, не є високо-вартісними і не потребують спеціальної підготовки пацієнта. Крім того, під час ехокардіоскопічного дослідження оцінюються як структурні, так і функціональні параметри серця, а в разі

проведення проб із фізичним навантаженням виявляються найбільш ранні ознаки дисфункції міокарда [17].

Мета дослідження — встановити особливості морфофункціональних характеристик серця в підлітків з ЮІА на тлі тривалого (більше одного року) базисного лікування.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 91 підлітка з поліартикулярним варіантом ЮІА, із них було 70 (76,93%) дівчаток і 21 (23,07%) хлопчик, віком від 10 до 18 років ($12,82 \pm 0,33$ року) і тривалістю хвороби $74,58 \pm 7,19$ місяця. Усім хворим призначено метотрексат протягом понад 12 місяців ($45,51 \pm 5,14$ місяця), режим дозування якого був від $6,51 \text{ мг/м}^2$ до $22,72 \text{ мг/м}^2$ на тиждень, у середньому — $12,46 \pm 0,27 \text{ мг/м}^2$ на тиждень. Отримані дані порівняно з показниками групи контролю (45 здорових однолітків ($14,74 \pm 0,32$ року), 29 (64,44%) дівчат і 16 (35,56%) хлопців).

Клінічний діагноз ЮІА встановлено на підставі критеріїв, зазначених у таких нормативних документах: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 12.10.2006 № 676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія», наказ Міністерства охорони здоров'я України 22.10.2012 № 832 «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям на ювенільний артрит» [15].

Критерії залучення до дослідження: вік підлітків від 10 до 18 років, лікування базисними препаратами (метотрексат), тривалість якого не менше 12 місяців, хворі лише з поліартикулярним варіантом захворювання.

Критерії вилучення: молодший вік, відсутність терапії або її тривалість менше одного року, наявність інших захворювань суглобів (інфекційного, ендокринного або іншого походження).

Проведено УЗД серця (апарат «LOGIO V2 General Electric» (США), датчик 3Sc-RS) із визначенням структурних параметрів лівого (ЛШ) і правого шлуночків (ПШ): кінцево-сistolічний розмір (КСРлш та КСРпш), кінцево-сistolічний об'єм (КСОлш та КСОпш), кінцево-діастолічний розмір (КДРлш та КДРпш), кінцево-діастолічний об'єм (КДОлш та КДОпш), товщина міокарда (ТМлш та ТМпш) і товщина міжшлуночкової перегородки (ТМШП). Також визначено функціональні показники обох шлуночків: фракція викиду (ФВлш та ФВпш), ударний об'єм

(УОлш та УОпш), хвилинний об'єм крові (ХОКлш та ХОКпш) з урахуванням частоти серцевих скорочень (ЧСС).

Перед дослідженням виміряно артеріальний тиск (АТ) для розрахунку загального периферичного судинного опору за формулою [11,13]:

$$\text{ЗПСО} = (\text{Му} \times 79,98) : \text{ХОКлш},$$

де ЗПСО — загальний периферичний судинний опір, дин.с.см-5;

Му — середній АТ, мм рт. ст.;

ХОКлш — хвилинний об'єм крові ЛШ, л/хв.

Середній АТ розраховано за формулою:

$$\text{Му} = (\text{САТ} - \text{ДАТ}) : 3 + \text{ДАТ}, \text{ мм рт. ст.},$$

де САТ — систолічний АТ, мм рт. ст.,

ДАТ — діастолічний АТ, мм рт. ст.

Артеріальний тиск виміряно в положенні сидячи з манжеткою на лівій верхній кінцівці за методом Короткова з використанням апарата «Microlife AG1-20».

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакету прикладних програм «SPSS17» (ліцензія 4a180844250981ae3dae-s / nSPSS17) на «IBM PC Pentium-4». На першому етапі розраховано середню арифметичну величину і стандартну до неї помилку, медіану, визначено верхній та нижній квартилі для всіх показників. Порівняння показників проведено з аналогічними показниками підлітків групи контролю. Також здійснено кореляційний аналіз показників методом парної та рангової кореляції.

На наступному етапі оцінено параметри діяльності серця підлітків з ЮІА, ФВлш та ФВпш яких були в межах нижнього квартилю. Розраховано середню арифметичну величину і стандартну до неї помилку, медіану та мінімальне і максимальне значення кожного показника. Порівняння проведено з аналогічними показниками підлітків з ЮІА, ФВлш та ФВпш яких були в межах верхнього квартилю. Розбіжності між середніми, у разі нормального розподілу показників, оцінено параметричними (критерій t Стьюдента, кутового перетворення Фішера), а за відсутності нормального розподілу — непараметричними (Вілкоксона—Манна—Уїтні) методами математичної статистики.

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

зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

На першому етапі дослідження проаналізовано основні показники серця (за даними УЗД) підлітків з ЮІА порівняно з аналогічними показниками підлітків групи контролю (табл. 1).

У пацієнтів з ЮІА по групі в цілому як морфологічні, так і функціональні показники ЛШ були в межах нормальних значень, але при порівнянні з аналогічними показниками підлітків групи контролю відмічалось зменшення КДРлш та КДОлш. Достовірно нижчими виявилися ФВлш та УОлш, але ХОКлш не відрізнявся від контрольних значень за рахунок збільшення ЧСС (табл. 1).

Більш суттєві зміни відмічалися з боку морфофункціональних параметрів ПШ серця (табл. 2). Спостерігалось достовірне збільшення як систолічних (КСРпш, КСОпш), так і діастолічних (КДРпш, КДОпш) характеристик ПШ, потовщення міокарда ПШ (ТМпш, мм) порівняно з аналогічними показниками підлітків групи контролю. При цьому відбувалося підвищення УОпш та ХОКпш, але зниження ФВпш (табл. 2).

У 19 пацієнтів ФВлш була в межах нижнього квартилю (Q_{25}). До цієї групи увійшло 7 хлопців і 12 дівчат, середній вік яких становив $14,08 \pm 0,51$ року. Тривалість захворювання дорівнювала $86,40 \pm 13,93$ місяця, тривалість терапії метотрексатом — $41,33 \pm 10,44$ місяця в середній дозі $11,22 \pm 0,46$ мг/м². До групи порівняння залучили 22 пацієнтів (3 хлопців, 19 дівчат), ФВлш яких були в межах верхнього квартилю. До цієї групи увійшли підлітки віком $12,00 \pm 0,64$ року, тривалість захворювання яких становила $79,88 \pm 11,91$ місяця, а тривалість терапії метотрексатом — $57,67 \pm 15,48$ місяця в дозі $12,23 \pm 0,80$ мг/м² (табл. 3).

У пацієнтів зі зниженою ФВлш спостерігалось достовірне збільшення КСРлш та КСОлш, КДРлш та особливо КДОлш, потовщення міокарда (ТМлш), міжшлуночкової перегородки (ТМШП) та збільшення його маси (ММлш), суттєве зниження УОлш та ХОКлш. Це супроводжувалося також збільшенням КСРпш та КСОпш, КДРпш та КДОпш (табл. 3). Слід зазначити, що це були діти більш старшого віку з надто відтермінованим призначенням базисних

Таблиця 1

Морфофункціональні показники лівого шлуночка серця в підлітків з ювенільним ідіопатичним артритом порівняно з підлітками групи контролю, $M \pm m$ (Me; Q_{25} ; Q_{75})

Показник	Підлітки з ЮІА, n=91	Підлітки групи контролю, n=45
КСРлш, см	2,69±0,05 (2,72; 2,40; 2,90)	2,70±0,04 (2,70; 2,52; 2,89)
КСОлш, мл	27,33±1,08 (27,01; 20,50; 31,72)	26,80±1,04 (26,36; 22,10; 31,40)
КДРлш, см	4,04±0,06** (4,13; 3,52; 4,42)	4,38±0,06 (4,34; 4,04; 4,63)
КДОлш, мл	76,83±2,77* (79,14; 55,40; 90,91)	88,09±3,05 (86,05; 71,70; 98,82)
ТМлш, мм	0,67±0,01 (0,70; 0,60; 0,71)	0,64±0,01 (0,60; 0,60; 0,70)
ТМШП, мм	0,68±0,01 (0,68; 0,60; 0,76)	0,67±0,01 (0,70; 0,60; 0,70)
ФВлш, %	66,20±0,49** (65,80; 63,01; 68,00)	69,02±0,78 (68,50; 64,40; 72,30)
УОлш, мл	49,68±1,69** (49,37; 38,10; 61,20)	61,49±2,41 (59,33; 48,91; 72,50)
ХОКлш, мл/хв	3,89±0,14 (3,80; 3,00; 4,62)	3,92±0,19 (3,71; 4,37; 4,62)
ММлш, г	86,03±4,14 (79,98; 60,24; 103,64)	88,42±3,12 (83,89; 74,54; 102,44)
ЗПСО, дин.с.см ⁻⁵	1501,72±97,74 (1530,39; 1211,93; 1863,97)	1644,51±89,45 (1670,41; 1358,16; 1960,16)
ЧСС, уд./хв	78,41±1,19** (80,00; 72,00; 85,00)	66,61±1,65 (65,00; 58,00; 73,00)

Примітки: * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$ вірогідність відмінностей показників у підлітків з ЮІА та групи контролю.

Таблиця 2

Морфофункціональні показники правого шлуночка серця в підлітків з ювенільним ідіопатичним артритом порівняно з підлітками групи контролю, $M \pm m$ (Me; Q_{25} ; Q_{75})

Показник	Підлітки з ЮІА, n=91	Підлітки групи контролю, n=45
КСРпш, см	2,36±0,08* (2,30; 2,20; 2,50)	1,35±0,03 (1,30; 1,23; 1,44)
КСОпш, мл	18,57±1,25* (15,83; 12,75; 25,54)	7,66±0,87 (4,59; 3,59; 9,88)
КДРпш, см	2,39±0,05* (2,44; 2,26; 2,40)	2,02±0,05 (1,90; 1,80; 2,20)
КДОпш, мл	32,47±1,98* (29,09; 22,14; 39,82)	17,47±1,57 (12,6; 10,00; 20,89)
ТМпш, мм	0,44±0,01** (0,45; 0,40; 0,50)	0,41±0,01 (0,40; 0,40; 0,45)
ФВпш, %	42,69±1,56* (43,96; 35,86; 49,13)	58,02±1,53 (58,7; 52,42; 64,95)
УОпш, мл	13,89±0,99* (13,22; 8,44; 16,97)	9,78±0,76 (8,48; 6,15; 10,70)
ХОКпш, мл/хв	1,12±0,12* (1,05; 0,74; 1,46)	0,51±0,03 (0,48; 0,61; 2,43)

Примітки: * — $p < 0,001$, ** — $p < 0,05$ вірогідність відмінностей показників у підлітків з ЮІА та групи контролю.

засобів лікування (близько 44,0 місяця), а доза метотрексату була недостатньою для досягнення неактивного стану ($11,22 \pm 0,46$ мг/м²).

Основні показники функціональних параметрів ПШ серця (ФВ, УО, ХОК) у дітей цієї групи практично не відрізнялися від значень показників групи порівняння (верхнього квартилю), (табл. 3).

У подальшому проаналізовано показники групи підлітків, ФВпш яких були в межах

нижнього квартилю (Q_{25}). До неї увійшло 10 пацієнтів (4 хлопці та 6 дівчат), середній вік становив $15,18 \pm 0,69$ року, тривалість захворювання дорівнювала $62,63 \pm 8,41$ місяця, тривалість лікування метотрексатом — $39,60 \pm 7,77$ місяця в середній дозі $11,32 \pm 0,47$ мг/м². Групу порівняння становили 10 хворих (3 хлопці, 7 дівчат) віком $13,30 \pm 0,88$ року з показниками ФВпш в межах верхнього квартилю. Тривалість захворювання в них дорівнювала $72,13 \pm 20,91$ мі-

Таблиця 3

Морфофункціональні показники серця в пацієнтів із фракцією викиду лівого шлуночка в межах нижнього квартилю порівняно з хворими з фракцією викиду лівого шлуночка в межах верхнього квартилю, $M \pm m$ (Me; min; max)

Показник	Підлітки з ЮІА з ФВлш у межах нижнього квартилю, n=19	Підлітки з ЮІА та ФВлш у межах верхнього квартилю, n=22
КСРлш, см	2,73±0,08*** (2,81; 2,05; 3,32)	2,52±0,14 (2,52; 1,72; 3,99)
КСОлш, мл	28,08±2,05*** (28,39; 13,59; 44,80)	22,25±2,84 (22,65; 8,69; 55,67)
КДРлш, см	4,28±0,08* (4,31; 3,38; 4,90)	3,81±0,14 (3,57; 2,89; 5,31)
КДОлш, мл	84,56±3,65*** (84,92; 46,77; 117,08)	67,48±6,84 (58,31; 32,02; 135,70)
ТМлш, мм	0,70±0,02*** (0,71; 0,50; 0,89)	0,64±0,02 (0,66; 0,50; 0,89)
ТМШП, мм	0,73±0,02* (0,77; 0,55; 0,87)	0,66±0,02 (0,64; 0,43; 0,98)
ФВлш, %	61,30±0,28** (61,89; 58,04; 63,01)	72,19±0,84 (70,81; 68,00; 83,30)
УОлш, мл	45,93±2,82*** (46,52; 22,20; 72,30)	50,59±3,86 (48,80; 24,01; 93,00)
ХОКлш, л/хв	3,61±0,31 (3,67; 1,80; 7,37)	4,30±0,32 (3,89; 2,13; 7,49)
ММлш, мм	98,24±6,72*** (107,98; 47,56; 129,70)	76,91±9,35 (68,09; 28,40; 188,18)
ЗПСО, дин.с.см ⁻⁵	1043,06±127,89 (948,49; 455,50; 2104,74)	957,15±94,32 (913,08; 369,14; 1938,91)
ЧСС, уд/хв	79,63±2,36 (78,00; 59,00; 102,00)	79,27±3,00 (82,00; 50,00; 103,00)
КСРпш, см	2,06±0,19*** (2,16; 1,40; 2,30)	1,76±0,17 (1,9; 1,00; 2,10)
КСОпш, мл	22,82±1,91*** (24,24; 14,53; 31,76)	14,31±2,35 (14,07; 5,76; 21,38)
КДРпш, см	2,01±0,09*** (2,00; 1,00; 2,50)	1,75±0,08 (1,68; 1,30; 2,80)
КДОпш, мл	39,42±3,96*** (38,61; 23,28; 57,07)	25,13±3,33 (24,20; 13,88; 38,15)
ТМпш, мм	0,45±0,03 (0,50; 0,30; 0,50)	0,45±0,03 (0,45; 0,40; 0,50)
ФВпш, %	40,52±3,36 (44,11; 23,15; 53,26)	45,31±3,87 (46,23; 32,62; 58,49)
УОпш, мл	16,60±2,59 (14,98; 6,21; 30,39)	10,81±1,65 (9,73; 6,46; 16,77)
ХОКпш, л/хв	1,29±0,35 (1,12; 0,24; 3,10)	1,31±0,49 (1,02; 0,48; 2,71)

Примітки: * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$, *** — $p < 0,05$ вірогідність відмінностей показників у пацієнтів з ФВлш з нижнього квартилю порівняно з пацієнтами з ЮІА та ФВлш з верхнього квартилю.

сяця, тривалість застосування метотрексату — $49,13 \pm 14,55$ місяця в середній дозі $12,74 \pm 0,73$ мг/м² (табл. 4).

У пацієнтів зі зниженою ФВпш були збільшеними КСРлш та КСОлш, а також КДРлш та КДОлш. Функціональні показники ЛШ суттєво не відрізнялися від групи порівняння. КСРпш та КСОпш були достовірно збільшеними, що супроводжувалося зменшенням УОпш та ХОКпш.

Підлітки з порушеннями морфофункціональних параметрів ПШ серця були у віці

$15,18 \pm 0,69$ року, але з дещо меншою тривалістю захворювання ($62,63 \pm 8,41$ місяця), однак тривалість відтермінування призначення базисних засобів терапії не відрізнялася від підлітків групи порівняння (близько 23 місяців), доза метотрексату в них була також недостатньою для досягнення ремісії.

У дітей цієї групи особливі зміни відбувалися переважно з боку показників, що характеризують систолічну функцію ПШ серця, параметри ЛШ (ФВлш, УОлш, ХОКлш) у них практично

Таблиця 4

Порівняння морфофункціональних показників серця в пацієнтів із фракцією викиду правого шлуночка в межах нижнього квартилю порівняно з хворими з фракцією викиду правого шлуночка в межах верхнього квартилю, $M \pm m$ (Me; min; max)

Показник	Підлітки з ЮІА та ФВпш в межах нижнього квартилю, n=10	Підлітки з ЮІА та ФВпш в межах верхнього квартилю, n=10
КСРлш, см	2,96±0,11*** (2,94; 2,49; 3,64)	2,60±0,14 (2,65; 1,72; 3,32)
КСОлш, мл	34,82±3,26*** (33,21; 22,09; 55,83)	26,38±3,15 (25,83; 8,69; 44,76)
КДРлш, см	4,52±0,15*** (4,47; 4,00; 5,62)	4,09±0,16 (4,16; 3,26; 4,93)
КДОлш, мл	95,42±7,99*** (90,94; 70,89; 154,74)	75,90±7,25 (76,57; 42,70; 117,08)
ТМлш, мм	0,75±0,05 (0,70; 0,64; 1,15)	0,72±0,02 (0,70; 0,70; 0,83)
ТМШП, мм	0,76±0,05 (0,74; 0,60; 1,15)	0,70±0,01 (0,70; 0,60; 0,83)
ФВлш, %	63,73±1,09 (64,06; 58,04; 68,80)	65,98±1,61 (64,30; 61,70; 79,60)
УОлш, мл	58,60±3,39 (56,82; 45,94; 78,91)	49,47±4,59 (50,51; 24,01; 72,30)
ХОКлш, л/хв	4,35±0,31 (4,57; 2,94; 5,76)	4,42±0,39 (4,17; 2,82; 7,37)
ММлш, мм	100,83±5,23 (100,00; 84,87; 117,76)	99,40±7,85 (100,20; 60,24; 129,70)
ЗПСО, дин.с.см ⁻⁵	950,05±11,45 (950,05; 938,60; 961,51)	745,27±95,14 (641,27; 455,50; 1118,04)
ЧСС, уд/хв	77,30±4,02 (78,00; 61,00; 100,00)	83,30±3,03 (82,00; 68,00; 102,00)
КСРпш, см	1,80±0,19 (1,75; 1,40; 2,30)	1,47±0,12 (1,60; 1,00; 1,73)
КСОпш, мл	23,85±2,48** (21,75; 12,92; 38,05)	12,47±1,94 (11,78; 5,76; 26,68)
КДРпш, см	2,19±0,08 (2,09; 1,90; 2,60)	1,97±0,12 (1,95; 1,30; 2,48)
КДОпш, мл	33,85±3,88 (29,52; 17,48; 54,38)	27,26±4,11 (25,62; 13,88; 57,07)
ТМпш, мм	0,47±0,02 (0,50; 0,40; 0,50)	0,42±0,03 (0,40; 0,30; 0,50)
ФВпш, %	29,50±1,33** (29,72; 23,15; 35,86)	54,09±1,19 (53,34; 49,13; 61,18)
УОпш, мл	10,01±1,48*** (7,77; 4,56; 16,97)	14,79±2,24 (13,32; 7,91; 30,39)
ХОКпш, л/хв	0,74±0,09*** (0,74; 0,36; 1,19)	1,57±0,28 (1,01; 0,67; 3,09)

Примітки: ** — $p < 0,001$, *** — $p < 0,05$ вірогідність відмінностей показників у пацієнтів з ФВпш з нижнього квартилю порівняно з пацієнтами з ЮІА та ФВпш з верхнього квартилю.

не відрізнялися від показників групи порівняння (верхнього квартилю), але структурні показники ЛШ (КСРлш, КСОлш, КДРлш, КДОлш) достовірно збільшувалися (табл. 4).

Під час проведення кореляційного аналізу, крім фізіологічних зв'язків між морфофункціональними показниками серця, виявлено прямий кореляційний зв'язок ТМпш з дозою метотрексату ($r=0,9$, $p < 0,05$).

Частіше в педіатрії серцеву недостатність у дітей розглядають як патологію, що виникає внаслідок ускладнень вроджених вад серця та окремих варіантів кардіоміопатій. Водночас

хронічні захворювання, які виникають у зв'язку з розвитком автоімунного запалення, також є основою формування коморбідної патології серцево-судинної системи внаслідок прискореного апоптозу кардіоміоцитів, уражень мікросудинного русла та екстрацелюлярного матриксу, розвитку ендотеліальної дисфункції, ішемії міокарда та його дисфункції, а в подальшому серцевої недостатності [1,4,8].

У дітей серцева недостатність розвивається повільно і протягом тривалого часу не має клінічних ознак. Тому для її виявлення та профілактики прогресування необхідно проводити

регулярне обстеження серцево-судинної системи в дітей з ревматичними захворюваннями, з оцінкою не лише лівих відділів серця, але й правих [8,17].

Найбільш доступним методом для вивчення морфофункціональних показників серця є ехокардіографія. Цей метод дає змогу оцінити як структурні параметри серця, так і його функціональний стан. Для виявлення дисфункції міокарда передусім рекомендовано оцінювати ФВ як основний показник систолічної функції міокарда. Важливо також мати уяву про КСР, КДР, КСО, КДО порожнин для виявлення мінімальних ознак ремоделювання міокарда. Крім того, слід проводити одночасну оцінку функції обох шлуночків серця, оскільки їхня взаємодія забезпечує бівентрикулярну рівновагу [8,11].

У наведеному нами дослідженні в пацієнтів з ЮІА по групі в цілому як морфологічні, так і функціональні показники ЛШ були в межах норми, але при порівнянні з аналогічними показниками підлітків групи контролю відмічалось зменшення КДРлш та КДОлш. Достовірно нижчими виявилися ФВлш та УОлш, але ХОКлш не відрізнявся від контрольних значень за рахунок збільшення ЧСС (табл. 1).

Більш значні зміни морфофункціональних параметрів серця відбувалися в підлітків з ЮІА з боку ПШ серця. Спостерігалось достовірне зниження ФВпш зі значним збільшенням як КСРпш, КСОпш так і КДРпш, КДОпш. У відповідь на ці зміни параметрів міокарда відмічалось збільшення УОпш. Це також супроводжувалось достовірно вищими показниками ЧСС і ХОКпш.

Установлені зміни морфофункціональних параметрів серця в пацієнтів з ЮІА свідчать про формування в частини з них систолічної дисфункції міокарда, зокрема, однієї з її початкових фаз. Відомо, згідно із законом Франка—Старлінга, фізіологічно сила викиду серця відповідає довжині кардіоміоциту [19,20], і в цю фазу, на доклінічній стадії хронічної серцевої недостатності, у відповідь на збільшення КДО (при нормальних значеннях КСО) підвищується УО, але цей період є короткочасним. При подальшому подовженні волокон сила викиду знижується, і дисфункція міокарда прогресує [21]. Ці процеси з боку міокарда, саме ПШ серця, спостерігаються на тлі довготривалої базисної терапії в пацієнтів з ЮІА в дитячому віці.

Під час детального аналізу показників серця у хворих з ЮІА, рівень ФВпш яких був

у межах нижнього квартилю, відмічалось збільшення КСРпш та КСОпш і одночасне зниження УОпш та ХОКпш, що вказувало на формування систолічної дисфункції міокарда ПШ. Параметри ЛШ у цієї групи пацієнтів залишалися ще на оптимальному рівні функціонування.

Слід зазначити, що розвиток порушень морфофункціональних параметрів ЛШ серця в дітей з ЮІА відбувається в разі тривалих термінів захворювання і застосування метотрексату, а також при відтермінованому його призначенні від початку захворювання і низьких дозах використання. Формування порушень морфофункціональних параметрів ПШ серця відбувається вже навіть при менших термінах захворювання і відтермінуванні базисної терапії.

Отже, у підлітків з ЮІА відмічається формування систолічної дисфункції міокарда, переважно ПШ серця зі збільшенням його порожнини. Морфофункціональні показники ЛШ серця здебільшого зберігаються в межах нормальних значень, але достовірно нижчі, ніж у підлітків групи контролю. Затримка в призначенні базисних засобів терапії і низькі дози метотрексату призводять до пролонгації запалення, розвитку і прогресування порушень структури та функції органів і систем (позасуглобових уражень). У дітей з ЮІА для своєчасного виявлення дисфункції міокарда та попередження її прогресування доцільно рекомендувати проведення ехокардіографії, щорічно [9].

Висновки

У дітей із поліартикулярним варіантом ЮІА функціональні показники ЛШ серця були в межах нормальних значень, але при порівнянні з аналогічними показниками пацієнтів групи контролю відмічалось зменшення КДРлш та КДОлш, зниження ФВлш та УОлш, але нормальні значення ХОКлш за рахунок збільшення ЧСС.

У дітей із ЮІА спостерігалось достовірне збільшення як систолічних (КСРпш, КСОпш), так і діастолічних (КДРпш, КДОпш) параметрів ПШ серця, потовщення його міокарда (ТМпш, мм), підвищення УОпш та ХОКпш, але зниження ФВпш.

Розвиток морфофункціональних порушень ЛШ та особливо ПШ серця в дітей з ЮІА відбувається в разі тривалих термінів захворювання і застосування базисних засобів, а також при відтермінованому їх призначенні і низьких дозах використання.

Перспективи подальших досліджень: дослідження пацієнтів у динаміці для визначення прогресування систолічної дисфункції серця залежно від тривалості терапії.

Фінансування. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної ака-

демії медичних наук України» на тему «Прогнозування розвитку стійких пошкоджень систем і органів у дітей із ревматичними захворюваннями (системний червоний вовчак та ювенільний ревматоїдний артрит)» № ДР 0119U100061.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Alian SM, Esmail HA, Gabr MM et al. (2020). Predictors of subclinical cardiovascular affection in Egyptian patients with juvenile idiopathic arthritis subtypes. *Egypt Rheumatol Rehabil.* 47: 6. doi: 10.1186/s43166-020-00002-9.
2. Anderson JH, Anderson KR, Aulie HA, Crowson CS, Mason TG, Ardoin SP, Reed AM, Flatø B. (2016). Juvenile idiopathic arthritis and future risk for cardiovascular disease: a multicenter study. *Scandinavian journal of rheumatology.* 45 (4): 299–303. doi: 10.3109/03009742.2015.1126345.
3. Aranda-Valera I, Arias de la Rosa I, Roldán Molina R et al. (2018). THU0576 Cardiovascular risk in long-term juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 77: 489–490.
4. Aranda-Valera IC, Arias de la Rosa I, Roldán-Molina R, Ábalos-Aguilera MDC, Torres-Granados C et al. (2020). Subclinical cardiovascular risk signs in adults with juvenile idiopathic arthritis in sustained remission. *Pediatr Rheumatol Online J.* 18 (1): 59. doi: 10.1186/s12969-020-00448-3. PMID: 32665015; PMCID: PMC7362625.
5. Arsenaki E, Georgakopoulos P, Mitropoulou P, Koutli E, Thomas K, Charakida M, Georgiopoulos G. (2020). Cardiovascular Disease in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Curr Vasc Pharmacol.* 18 (6): 580-591. doi: 10.2174/1570161118666200408121307. PMID: 32268865.
6. Ben Chekaya N, Bouden S, Ben Tekaya A et al. (2021). Juvenile idiopathic arthritis in adulthood. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 80: 1396.
7. Bogmat L, Nikonova V, Shevchenko N, Holovko T, Bessonova I. (2021). Dynamics of blood lipid spectrum indicators in children with juvenile idiopathic arthritis taking into account basic therapy. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, Series Medicine.* 42: 20–28. [Богмат ЛФ, Ніконова ВВ, Шевченко НС, Головка ТО, Бессонова ІМ. (2021). Динаміка показників ліпідного спектру крові у дітей із ювенільним ідіопатичним артритом з урахуванням базисної терапії. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія Медицина.* 42: 20–28]. doi: 10.26565/2313-6693-2021-42-02.
8. Kantor PF, Loughheed J, Dancea A, McGillion M, Barbosa N et al. (2013). Children's Heart Failure Study Group. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can. J Cardiol.* 29 (12): 1535–1552. doi: 10.1016/j.cjca.2013.08.008. PMID: 24267800.
9. Kerola AM, Kerola T, Kauppi MJ, Kautiainen H, Virta LJ, Puolaka K, Nieminen TV. (2013). Cardiovascular comorbidities antedating the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 72 (11): 1826–1829. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202398. PMID: 23178207.
10. Koca B, Sahin S, Adrovic A, Barut K, Kasapcorur O. (2017). Cardiac involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 37 (1): 137–142. doi: 10.1007/s00296-016-3534-z. Epub 2016 Jul 14. PMID: 27417551.
11. Kovalenko VM, Sychev OS, Dolzhenko MM, Ivanov YuA, Dzeyak SI, Potashev SV, Nosenko NM. (2018). Quantitative echocardiographic assessment of heart cavities. Recommendations of the working group on functional diagnostics of the Association of Cardiologists of Ukraine and the All-Ukrainian Association of Echocardiography Specialists. [Коваленко ВМ, Сичов ОС, Долженко ММ, Іванів ЮА, Дзяк СІ, Поташев СВ, Носенко НМ. (2018). Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії]. URL: <http://amosovinstitute.org.ua/wp-content/uploads/2018/11/Kilkisna-ehokardiografichna-otsinka-porozhnin-sertsya.pdf>.
12. Kuryata OV, Sirenko OYu. (2017). Cardiovascular risk and rheumatological diseases (cardiorheumatological syndrome). *Dnipro: Gerda.* 87. [Курята ОВ, Сіренко ОЮ. (2017). Кардіоваскулярний ризик та ревматологічні захворювання (кардіоревматологічний синдром). *Дніпро: Герда.* 87].
13. Lazoryshinets VV, Kovalenko VM, Potashev SV, Fedkiv SV, Rudenko AV et al. (2018). Echocardiographic quantification of cardiac chambers in adults. Practical recommendations of the Association of Cardiovascular Surgeons of Ukraine and the Ukrainian Society of Cardiologists. [Лазоришинець ВВ, Коваленко ВМ, Поташев СВ, Федьків СВ, Руденко АВ та інш. (2018). Ехокардіографічна кількісна оцінка камер серця у дорослих. Практичні рекомендації Асоціації серцево-судинних хірургів України та Українського товариства кардіологів]. URL: http://amosovinstitute.org.ua/wp-content/uploads/2018/11/Onovleni-Rekomendatsiyi-ASSH-Ukrayini-z-EhoKG-kilkisnoyi-otsinki-kamer-sertsya_2020_FULL.pdf.
14. Malczuk E, Tlustochowicz W, Kramarz E, Kisiel B, Marczak M, Tlustochowicz M, Matek ŁA. (2021). Early Myocardial Changes in Patients with Rheumatoid Arthritis without Known Cardiovascular Diseases — A Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Study. *Diagnostics.* 11: 2290. doi: 10.3390/diagnostics11122290.
15. Ministry of Health of Ukraine. (2012). Unified clinical protocol of medical care for children for juvenile arthritis. *Health of Ukraine.* 4 (23): 56–59. [Міністерство охорони здоров'я України. (2012). Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям на ювенільний артрит. *Здоров'я України.* 4 (23): 56–59].
16. Oshlianska OA, Artsymovych AG. (2020). Peculiarities of the state of the cardiovascular system in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 4(108):

- 53–60. [Ошлянська ОА, Арцимович АГ. (2020). Особливості стану серцево-судинної системи у хворих на ювенільні ідіопатичні артрити. Сучасна педіатрія. Україна. 4(108): 53–60]. doi 10.15574/SP.2020.108.53
17. Pavlyuk VI, Myshakivskiy OA, Zharinov OY. (2013). Echocardiographic methods of assessing systolic function and functional reserves of the left ventricle in patients with severe mitral insufficiency Cardiac Surgery And Interventional Cardiology. 3: 54–62. [Павлюк ВІ, Мишаківський ОА, Жарінов ОЙ. (2013). Ехокардіографічні методи оцінки систолічної функції та функціональних резервів лівого шлуночка в пацієнтів з тяжкою мітральною недостатністю Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 3: 54–62].
18. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ et al. (2018). Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 77 (6): 819–828. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213030. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29643108.
19. Shiels HA, White E. (2008). The Frank-Starling mechanism in vertebrate cardiac myocytes. J Exp Biol. 211 (13): 2005–2013. doi: 10.1242/jeb.003145. PMID: 18552289.
20. Starling EH, Visscher MB. (1927). The regulation of the energy output of the heart. The Journal of physiology. 62 (3): 243–261. doi: 10.1113/jphysiol.1927.sp002355.
21. Steele L, Webster NR. (2001). Altered cardiac function. JR Coll Surg Edinb. 46 (1): 29–34. PMID: 11242740.
22. Volosyanko AB, Reitmeyer MI, Ivanyshyn LYa. (2020). History of the term «juvenile rheumatoid arthritis», its evolution and modern interpretation. Modern Pediatrics. Ukraine. 2 (106): 83–88. [Волосянко АБ, Рейтмаєр МІ, Іванишин ЛЯ. (2020). Історія терміну «ювенільний ревматоїдний артрит», його еволюція та сучасне трактування. Сучасна педіатрія. Україна. 2(106): 83–88]. doi 10.15574/SP.2020.106.83.

Відомості про авторів:

Головко Тетяна Олексіївна — к.мед.н., зав. відділом ревматології та коморбідних станів ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», доцент каф. педіатрії Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна. Адреса: м. Харків, Ювілейний пр., 52-а. <https://orcid.org/0000-0003-3815-7874>.

Шевченко Наталя Станіславівна — д.мед.н., зав. каф. педіатрії Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна; провідний науковий співробітник відділу ревматології та коморбідних станів ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, майдан Свободи, 4. <https://orcid.org/0000-0003-4407-6050>.

Богмат Людмила Феодосіївна — д.мед.н., проф., гол.н.с. відділу ревматології та коморбідних станів ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, Ювілейний пр., 52-а. <https://orcid.org/0000-0001-5144-3686>.

Ніконова Вікторія Вадимівна — к.мед.н., ст.н.с. відділу ревматології та коморбідних станів ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, Ювілейний пр., 52-а. <https://orcid.org/0000-0001-8269-6176>.

Штрах Катерина Василівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, майдан Свободи, 4. <https://orcid.org/0000-0003-3563-0371>.

Євдокимова Тетяна Валеріївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, майдан Свободи, 4. <https://orcid.org/0000-0003-3831-2213>.

Стаття надійшла до редакції 22.08.2022 р., прийнята до друку 07.11.2022 р.

UDC 616.9:053.2-07

Yu.P. Kharchenko, A.V. Zaretska, T.M. Prokopova, V.Yu. Il'ina–Stohnienko
Clinical and paraclinical manifestation COVID-19
in different age children

Odessa National Medical University, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 15-20. doi 10.15574/SP.2022.127.15

For citation: Kharchenko YuP, Zaretska AV, Prokopova TM, Il'ina–Stohnienko VYu. (2022). Clinical and paraclinical manifestation COVID-19 in different age children. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 15-20. doi 10.15574/SP.2022.127.15.

COVID-19 is an infectious disease caused by a new coronavirus first discovered in 2019. The infection has spread rapidly throughout the world and affects people of all ages. Thus, 12.7% of all SARS-CoV-2 patients are children.

Purpose — to establish the clinical and paraclinical manifestations of the course of COVID-19 in children, depending on age to predict the severity of the disease's manifestation.

Materials and methods. The 60 children aged from 3 months to 17 years old with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 were examined. All patients underwent general clinical, laboratory, and instrumental examinations and received therapy according to Ukrainian National protocol. SARS-CoV-2 infection was confirmed by real-time PCR.

Results. Thus, in young children COVID-19 begins acutely (90.0%) with intoxication (75.0%), fever (65.0%), nasal congestion (25.0%), rhinorrhea (20.0%), dry cough (60.0%), increased ESR and C-reactive protein (55.0%). The course of COVID-19 in children 4–6 years is accompanied by acute onset (85.71%), fever (85.71%), pharyngitis (85.71%), lymphopenia (28.56%), and no CT signs of lesions (71.43%). In children 7–12 years old, COVID-19 causes intoxication (88.89%), fever (83.33%), pharyngitis (55.56%), dry cough (77.78%), lymphocytosis (16.67%) with accelerated ESR (38.89%) and pneumonia (38.89%). The course of COVID-19 in children was older than 13 years old characterized by fever (73.33%), pharyngitis (66.67%), dry cough (73.33%), olfactory loss (20.0%), leukopenia (20.0%), ESR acceleration (20.0%), and a decrease in prothrombin (13.33%) without pulmonary lesions (73.33%).

Conclusions. These data suggest that the severity and duration of clinical and laboratory manifestations of COVID-19 depend on the child's age. The course of COVID-19 in children of all age groups is mostly of moderate severity with a favorable prognosis ((56.67%) hospitalized children did not have any complications). Only children from 7 to 12 years old need additional attention due to the severe manifestations of intoxication (88.89%) and the risk of complications with pneumonia (38.89%).

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, COVID-19, SARS-CoV-2.

Клінічні та параклінічні прояви COVID-19 у дітей різного віку

Ю.П. Харченко, А.В. Зарецька, Т.М. Прокопова, В.Ю. Ільїна–Стогнієнко

Одеський національний медичний університет, Україна

COVID-19 — інфекційне захворювання, викликане новим коронавірусом, уперше виявленим у 2019 р. Інфекція швидко поширилася по всьому світу та уражає людей будь-якого віку. Так, 12,7% усіх хворих на SARS-CoV-2 становлять діти.

Мета — встановити клінічні та параклінічні прояви перебігу COVID-19 у дітей залежно від віку для прогнозування тяжкості захворювання.

Матеріали та методи. Обстежено 60 дітей віком від 3 місяців до 17 років із лабораторно підтвердженим SARS-CoV-2. Усім пацієнтам проведено загальноклінічне, лабораторне та інструментальне обстеження і лікування відповідно до національного протоколу. Інфікування SARS-CoV-2 підтверджено з використанням полімеразної ланцюгової реакції.

Результати. Встановлено, що в дітей раннього віку COVID-19 починається гостро (90,0%) з інтоксикації (75,0%), гарячки (65,0%), закладеності носа (25,0%), ринореї (20,0%), сухого кашлю (60,0%), підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та С-реактивного білка (55,0%). У дітей віком 4–6 років перебіг COVID-19 супроводжується гострим початком (85,71%), лихоманкою (85,71%), фарингітом (85,71%), лімфопенією (28,56%), відсутністю КТ-ознак ураження легень (71,43%). А в дітей віком 7–12 років COVID-19 викликає інтоксикацію (88,89%), лихоманку (83,33%), фарингіт (55,56%), сухий кашель (77,78%), лімфоцитоз (16,67%) із прискороною ШОЕ (38,89%) та пневмонією (38,89%). При цьому перебіг COVID-19 у дітей віком від 13 років характеризується гарячкою (73,33%), фарингітом (66,67%), сухим кашлем (73,33%), втратою нюху (20,0%), лейкопенією (20,0%), прискоренням ШОЕ (20,0%) та зниженням протромбіну (13,33%) без легеневих уражень (73,33%).

Висновки. За отриманими даними, тяжкість і тривалість клініко-лабораторних проявів COVID-19 залежать від віку дитини. Перебіг COVID-19 у дітей усіх вікових груп переважно середньої тяжкості зі сприятливим прогнозом (56,67±6,39% госпіталізованих дітей не мали жодних ускладнень). Лише діти віком 7–12 років потребують додаткової уваги у зв'язку з вираженими проявами інтоксикації (88,89%) і ризиком ускладнення пневмонією (38,89%).

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, COVID-19, SARS-CoV-2.

In December 2019, a new infectious disease was discovered in the Chinese city of Wuhan, Hubei Province (a novel coronavirus — COVID-19). This new disease was rapidly spread around the globe, and on March 11, 2020,

the World Health Organization (WHO) declared a global pandemic [8].

According to J. She et al., COVID-19 infection mainly affects adults, with a very low incidence among children [1]. Thus, the number of children

infected with COVID-19 is not more than 12.7% of the total amount [4].

The messages about the first confirmed cases of COVID-19 infection in children were registered in January 2020 in Shenzhen [6]. Thus, by the end of January, 74 infected children were registered, and only by mid-February, their number had reached three hundred [14]. To date July 2021, since the beginning of the pandemic, approximately 4.06 million children worldwide have been registered with a positive COVID-19 test [1,4].

As far as we know, commonly previous research has investigated mainly adults. Thus, numerous studies shed light on the symptoms and characterize the course of the disease in adults with COVID-19, and fewer of them include small groups of children in their study [3,13].

Prior researchers suggest that the transmission path of COVID-19 is airborne. However, despite reports that viral RNA is found in stool samples from children with COVID-19, to date, there is no evidence of a fecal-oral route of transmission [6]. W. Wang, Y. Xu and others refute the vertical transmission of the virus from mother to child. Moreover, they are emphasizing the low viremia of COVID-19 in pregnant women (less than 1%) and suspect neonatal infection with sick parents and caregivers [12].

The data of some authors has also concluded that the course of coronavirus infections in children, including SARS, MERS, and COVID-19, is usually mild with a favorable prognosis [9,10].

The incubation period, according to the Chinese Centers for Disease Control (CDC), is mostly 3 to 7 days but can reach 12–14 days [11].

Recent data have revealed that the most common symptoms of COVID-19 infection in children are fever and cough. Also, the disease may be accompanied by weakness, myalgia, nasal congestion, runny nose, sneezing, sore throat, headache, nausea and abdominal pain [5]. At the same time, there were reported cases in children with SARS-CoV-2 without fever, only with cough or diarrhea [1]. Moreover, according to Y. Dong, Y. Lifan etc., some children have atypical manifestations of SARS-CoV-2, in the form of vomiting, diarrhea, and other gastrointestinal symptoms, asthma, and difficulty breathing [2,7].

Despite the presence of thousands of cases of COVID-19 in children worldwide, the features of the clinical course remain unclear. Thus, despite the rapid emergence of new data on COVID-19, the prevalence of the disease in children, clinical

manifestations and many other questions remain unanswered.

The purpose – to study the features of clinical and laboratory courses on SARS-CoV-2 in children to predict the severity of the disease's manifestation.

Materials and methods of the study

The study was performed based on Odessa city infectious diseases hospital from April – to September 2020.

To achieve the goal, 60 patients with COVID-19 have been divided into 4 groups depending on their age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2. The Group 1 includes 20 (33.33±6.08%) children under 3 years old, included 8 (13.33±4.39%) children under 1 year old, the Group 2 – 7 (11.67±4.14%) from 4 to 6 years old, the Group 3 – 18 (30.0±5.92%) from 7 up to 12 years old and the Group 4 – 15 (25.0±5.59%) from 13 years to 17 years 11 months and 29 days old.

There were 28 (46.67±6.44)% boys and 32 (53.33±6.44)% girls.

Inclusion criteria: age to 17 years 11 months and 29 days; the presence of the clinical symptoms of COVID-19; laboratory-confirmed SARS-CoV-2.

Exclusion criteria: age over 18 years old; absence of the clinical symptoms of COVID-19; laboratory negative SARS-CoV-2.

All 60 patients were examined (general clinical, laboratory, and instrumental examinations) and received appropriate therapy according to Ukrainian National protocol. SARS-CoV-2 infection was confirmed by real-time PCR («Abbott» USA), IgM, and IgG antibodies to SARS-CoV-2.

The research was conducted by the principles of bioethics set out in the WMA Declaration of Helsinki – «Ethical principles for medical research involving human subjects» and «Universal Declaration on Bioethics and Human Rights» (UNESCO). Informed consent of the patients (children's parents or their guardians, children) was obtained for the research.

Statistical analysis was performed by using the computer program Microsoft Excel using parametric and non-parametric methods. The arithmetic mean and standard deviation M (SD) is used for normal distribution to describe the group's features. The Student's t-test has been used to compare them. The assessment of the statistical significance of relative indicators has been performed using Pearson's chi-squared (χ^2) test. The critical value of the statistical significance

Table

Comparative characteristics of clinical manifestations of COVID-19 depending on the age of children

Clinical sign	Total number SARS-CoV-2 (n=60)		0–3 years old	4–6 years old	7–12 years old	13–17 years old
	n	%	(n=20)	(n=7)	(n=18)	(n=15)
			%	%	%	%
Acute onset	50	83.33±4.81	90.0±6.71	85.71±13.23	77.78±9.79	80.0±10.3
Intoxication	43	71.67±5.82	75.0±9.68	57.14±18.7	88.89±7.41*	53.33±12.88*
Headache	4	6.67±3.22	–	–	16.67±8.78	6.67±6.44
Smell lost	3	5.0±2.81	–	–	–	20.0±10.3
Fever:	44	73.33±5.71	65.0±10.66	85.71±13.23	83.33±8.78	73.33±11.42
— Subfebrile	23	38.33±6.28	30.0±10.25	57.14±18.7	38.89±11.49	46.67±12.88
— Febrile	17	28.33±5.82	30.0±10.25	28.56±17.07	33.33±11.11	20.0±10.3
— High	4	6.67±3.22	5.0±4.87	–	11.11±7.41	6.67±6.44
Fever longevity:	26	43.33±6.39	40.0±10.95	42.86±18.7	50.0±11.78	46.67±12.88
— 3 days	12	20.0±5.16	15.0±7.98	42.86±18.7	27.7±9.79	6.67±6.44
— 7 days	6	10.0±3.87	–	–	16.67±8.78	20.0±10.3
— 10 days	6	10.0±3.87	–	–	16.67±8.78	20.0±10.3
Pharyngitis	32	53.33±6.44	30.0±10.25**	85.71±13.23	55.56±11.71**	66.67±12.17**
Nose congestion	8	13.33±4.39	20.0±8.94	14.28±13.23	5.56±5.4	13.33±8.78
Cough	40	66.67±6.08	60.0±10.95	42.86±18.7	77.78±9.79	73.33±11.42
Diarrhea	3	5.0±2.81	–	14.28±13.23	11.11±7.41	–
Rash	1	1.67±1.65	–	14.28±13.23	–	–
Mild severity	12	20.0±5.16	25.0±9.68	14.28±13.23	11.11±7.41	26.67±11.42
Moderate severity	48	80.0±5.16	75.0±9.68	85.71±13.23	88.89±7.41	73.33±11.42

Notes: * — the difference between groups 7–12 and 13–17 years old are significant ($p < 0.05$); ** — the difference between groups 0–3 years and 7–12 years old and 0–3 years and 13–17 years old are significant ($p < 0.05$).

level (p) for all kinds of analysis has been taken as $p < 0.05$ ($< 0.5\%$).

Results

The working hypothesis was based on the fact that the course of COVID-19 in children of different ages has features.

The majority 34 (56.67±6.34%) of children were infected with COVID-19 in the family. At the same time, 12 (20.0±5.16%) children — in children's groups, and 14 (23.33±5.46%) outbreak failed.

In most children, COVID-19 infection occurred in the form of multiple catarrhs of the respiratory tract 34 (56.67±6.32%) and pneumonia 18 (30.0±5.92%). Concomitant diseases included bronchial asthma 1 (1.67%), atopic dermatitis 2 (3.33%), and acute cytomegalovirus infection 1 (1.67%).

We have not seen any complications of COVID-19 in the children under our care.

The general condition in most 48 (80.0±5.16%) children was regarded as moderate, in 12 (20.0±5.16%) as mild, and there were no patients with severe disease under our observation.

SARS-CoV-2 in 50 (83.33±4.81%) children commonly began acutely (Table), with fever 44 (73.33±5.71%), intoxication 43 (71.67±5.82%), catarrhal phenomena 39 (65.0±5.92%), pharyn-

gitis 32 (53.33±6.44%), dry nonproductive cough 40 (66.67±6.08%), nasal congestion 10 (16.67±4.81%) and rhinorrhea 8 (13.33±4.39%).

Our results demonstrated that the intensity and duration of clinical manifestations of COVID-19 were different in children and depend on age. Thus, signs of intoxication in the form of lethargy, weakness, fatigue, sleep disturbances, loss of appetite, and muscle and joint pain were observed in 16 (88.89±7.41%) of children aged 7 to 12 years old, in 15 (75.0±9.68%) of children under 3 years old and only in 4 (57.14±18.7%) of children from 4 to 6 years old and 8 (53.33±12.88%) of children from 13 to 17 years old ($p < 0.05$). At the same time, the headache was not a characteristic of children with COVID-19, it has complained only in 3 (16.67±8.78%) children aged 7 to 12 years old and 1 (6.67±3.22%) child from 13 to 17 years old.

Fever was accompanied by the course of the disease in 44 (73.33±5.71%) of children of all groups, of which sub febrile in 23 (38.33±6.27%), febrile — in 17 (28.33±5.82%) and high in 4 (6.67±3.22%). Also, the course of the disease without fever was observed in 16 (26.67±5.71%) of cases. The duration of the fever ranged from 1 to 10 days, an average of 3.81±2.4 days. Thus, the duration of fever of fewer than 3 days was observed in 26 (43.33±6.39%)

of children, up to 7 days – in 12 (20.0±5.16%) and longer than a week – in 6 (10.0±3.87%).

From the first days of the disease, catarrhal manifestations were observed in children. Thus, pharyngitis occurred among children of all ages, but more often among children, 4–6 years (85.71±13.23%) compared with children 7–12 years old and 13–17 years old 10 (55.56±11.71%) and 10 (66.67±12.17%), respectively, and only in every third child under 3 years old 6 (30.0±10.25%).

Dry obsessive cough in children infected with COVID-19 was more common in the age groups from 7 to 12 years old and 13–17 years old (14 (77.78±9.79%) and 11 (73.33±11.42%), respectively), and only in 3 (42.86±18.7%) of patients aged from 4 to 6 years old ($p < 0.05$).

Difficulty in nasal breathing occurred only in 5 (25.0±9.68%) of children under 3 years old, in 1 (14.28±13.23%) from 4 to 6 years old, in 3 (16.67±8.78%) from 7 to 12 years old, and 1 (6.67±6.44%) from 13 to 17 years old. At the same time, rhinorrhea occurred only in 4 (20.0±8.94%) of patients younger than 3 years old, in 1 (14.28±13.23%) from 4 to 6 years old, in 1 (5.56±5%) from 7 to 12 years old, and 2 (13.33±8.78%) from 13 to 17 years old. Loss of sense of smell was observed rarely, only in children 13–17 years old 3 (20.0±10.3%). Digestive disorders, for instance, in the form of diarrhea, were observed only in 3 (5.0 ± 2.81%) of children aged 7–12 years old.

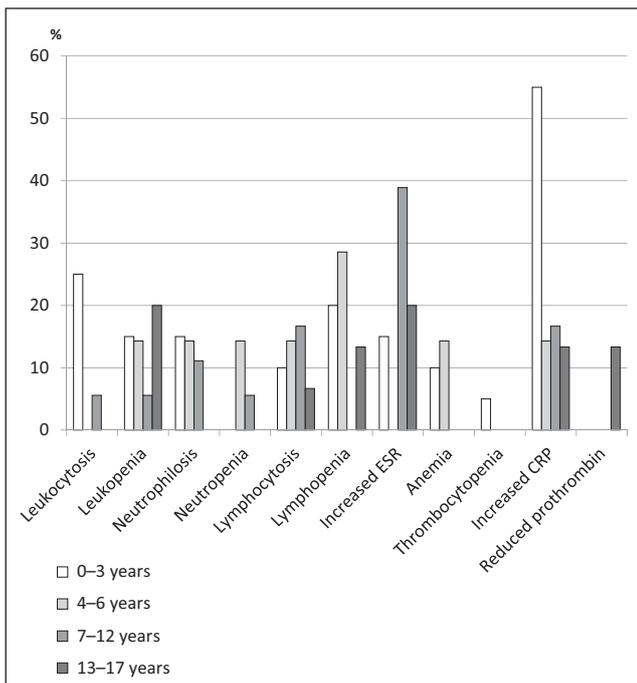


Fig. 1. Comparative characteristics of laboratory parameters in COVID-19 depending on the age of children

The rash (rarely pale pink maculopapular) occurred in only one (1.67±1.65%) child aged 5 years old.

The evaluation of the blood test data of patients with COVID-19 showed all indicators remained within normal limits in 22 (36.67±6.22%) of children (Fig. 1). However, among the changes were observed both neutrophilic leukocytoses 6 (10.0±3.87%) with increased erythrocyte sedimentation rate (ESR) 13 (21.67±5.32%) and lymphocytosis 7 (11.67±4.14%). Leukopenia and lymphopenia were detected in 8 (13.33±4.39%) children. Of these, 5 (25.0±9.68%) of children younger than 3 years old and 1 (5.56±5.4%) from 7 to 12 years old of age had leukocytosis.

The results demonstrate that leukopenia was observed in children of all ages: in children under 3 years old – in 3 (15.0±7.98%), 4–6 years old – in 1 (14.28±13.23%), 7–12 years old – 1 (5.56±5.4%) and 13–17 years old – 3 (20.0±10.3%), ($p < 0.05$).

In addition, increasing neutrophils were observed only in 6 (10.0±3.87%) of all children with COVID-19, and in 3 (15.0±7.98%) under 3 years old, in 2 (11.11±7.41%) from 7 to 12 years old and one (14.28±13.23%) from 4 to 6 years old child.

As for lymphocytosis it was detected only in 2 (10.0±6.71%) of patients under 3 years old, in 1 (14.28±13.23%) – 4–6 years old, in 3 (16.67±8.78%) – 7–12 years old and in 1 (6.67±6.44%) – 13–17 years old.

To compare, lymphopenia was determined only in children younger than 3 years old 4 (20.0±8.94%), ($p < 0.05$), 4–6 years old – 2 (28.56±17.07%) and 13–17 years old – 2 (13.33±8.78%). Lymphopenia was not detected in children aged 7–12 years.

The data also showed hypochromic anemia in 2 (10.0±6.71%) children under 3 years old and 1 (14.28±13.23%) from 4 to 6 years old.

Evaluation of thrombocytes was detected decreasing in only 1 (5.0±4.87%) 3-year-old child with COVID-19 and normal in others.

The results of ESR evaluation found acceleration most often in children from 7 to 12 years old in 7 (38.89±11.4%), in children younger than 3 years old 3 (15.0±7.98%) and 3 (20.0±10.3%) from 13 to 17 years old. ESR remained within normal limits in children from 4 to 6 years old ($p < 0.05$).

The biochemical blood test data revealed an increasing C-reactive protein (CRP) in 17 (28.33±5.82%) of all patients with COVID-19. Moreover, CRP was more frequently increased in under 3 years old children – 11 (55.0±11.12%) compared with patients

in 4–6 years old – 1 (14.28±13.23%), 7–12 years old – 3 (16.67±8.78%), and 13–17 years old – 2 (13.33±8.78%).

At the same time, a decrease in prothrombin levels was found only in 2 (13.33±8.78%) children of 16 and 17 years old ($p < 0.05$).

As for the data obtained during x-ray examination and/or computed tomography of the lungs, it was found that 34 (56.67±6.39%) of all children with COVID-19 had no pathological changes. However, in 13 (21.67±5.32%) of children, the strengthening of the pulmonary pattern and the expansion of the roots of the lungs were determined (Fig. 2). The areas of lung parenchyma compaction by the type of «frosted glass» reveals in 15 (25.0±5.59%) of children. The X-ray/CT signs of pneumonia were more common in children from 7 to 12 years old 7 (38.89±11.49%), but only 4 (20.0±8.94%) in younger 3 years old, 1 (14.28±13.23%) from 4–6 years old, and 3 (20.0±10.3%) from 13 to 17 years old children.

Signs of bronchitis were found in every third child under 3 years old 7 (35.0±10.67%), in 4 (22.22±9.79%) of children from 7 to 12 years olds, and in 2 (13.33±8.78%) from 13 to 17 years old.

Conclusions

In summary, the highest probability of infection in children with SARS-CoV-2 belongs to the family (56.67%). The children in all age groups, and both genders were equally susceptible to COVID-19, the ratio of girls to boys was 53.33% and 46.67%, respectively.

The data shows that the severity and duration of clinical and laboratory signs of COVID-19 depend on the child's age. Thus, the most varied course of the diseases with intoxication (75.0±9.68%), increased body temperature to febrile (30.0±10.25%) or subfebrile (30.0±10, 25%), nasal congestion (25.0±9.68%), runny nose (20.0±8.94%), dry cough (60.0±10.95%), leukocytosis, lymphopenia, hypochromic anemia, increased ESR and C-reactive protein (55.0±11.12%) and X-ray signs of

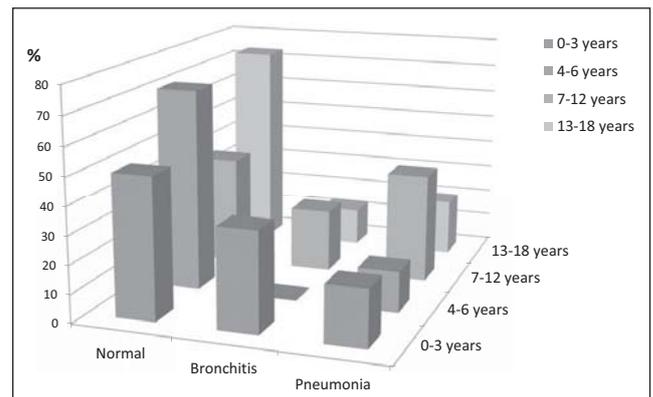


Fig. 2. Comparative characteristics of lung lesions in COVID-19 depending on the age of children according to chest x-ray/CT. bronchitis (35.0±10.67%) were observed in children under 3 years old.

The course of COVID-19 in children 4–6 years old is an acute onset (85.71±13.23%), fever lasting less than a week (85.71±13.23%), pharyngitis (85.71±13.23%), lymphopenia (28.56±17.07%) and no bronchial and pulmonary lesions (71.43±17.07%).

Intoxication (88.89±7.41%), headache (16.67±8.78%), fever (83.33±8.78%) to high numbers, pharyngitis (55.56±11.71%), dry cough (77.78±9.79%), ESR acceleration (38.89±11.4%) and pneumonia (38.89±11.49%) is manifested by COVID-19 in children from 7 to 12 years old.

Children older than 13 years old with COVID-19 are typically seeing the lightest long course with subfebrile fever (46.67±12.88%), pharyngitis (66.67±12.17%), dry cough (73.33±11.42%), smell loss (20.0±10.3%) without of bronchial and pulmonary lesions (73.33±11.4%).

The course of COVID-19 in children of all age groups is mostly of moderate severity with a favorable prognosis (34 (56.67±6.39%) hospitalized children did not have any complications). Only children from 7 to 12 years old need additional attention because of severe manifestations of intoxication 16 (88.89±7.41%) and the risk of complications with pneumonia 7 (38.89±11.49%).

No conflict of interests was declared by the authors.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. AAP. (2021). Children and COVID-19: State-Level Data Report. American Academy of Pediatrics. URL: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>.
2. Dong Y, Mo X, Hu Y et al. (2020). Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 145 (6): e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.
3. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu YU et al. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 58 (4): 711–712.
4. Huang C, Wang Y, Li X et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 395 (10223): 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

5. Kramaryov SO, Seryakova Yu, Yevtushenko VV, Kaminska TM. (2022). Comparative characteristics of the third wave of coronavirus disease in children with previous outbreaks. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 4 (124): 5–14. [Крамарьов СО, Серякова ІЮ, Євтушенко ВВ, Камінська ТМ. (2022). Порівняльна характеристика третьої хвилі коронавірусної хвороби в дітей з попередніми спалахами захворюваності. *Сучасна педіатрія. Україна.* 4 (124): 5–14]. doi 10.15574/SP.2022.124.5.
6. Li Q, Guan X, Wu P Wang et al. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *The New England journal of medicine.* 382 (13): 1199–1207.
7. Lifen Y, Zhenyuan D, Mengqi D et al. (2020). Suggestions for medical staff from department of pediatrics during the treatment of 2019-nCoV infection/pneumonia. *J N Med.* 50 (2): 77–84. doi: 10.3969/j.issn.0253-9802.2020.02.001.
8. Ludvigsson JF. (2020). Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta paediatrica.* 109 (6): 1088–1095. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>.
9. Okhotnikova OM, Ivanova TP, Oshlyanskaya OA, Ponochevnaya OV et al. (2020). Treatment protocol of coronavirus infection (COVID-19) in children with chronic somatic diseases. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 4 (108): 18–32. [Охотнікова ОМ, Іванова ТП, Ошлянська ОА, Поночевна ОВ та інш. (2020). Клінічний протокол медичної допомоги дітям із коронавірусною інфекцією (COVID-19), яка перебігає на фоні хронічних соматичних захворювань. *Сучасна педіатрія. Україна.* 4 (108): 18–32]. doi: 10.15574/SP.2020.108.18.
10. She J, Liu L, Liu W. (2020). COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *Journal of medical virology.* 92 (7): 747–754. <https://doi.org/10.1002/jmv.25807>.
11. Tezer H, Bedir Demirdağ T. (2020). Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turkish journal of medical sciences.* 50 (SI-1): 592–603. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-174>.
12. Wang W, Xu Y, Gao R et al. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 323 (18): 1843–1844. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>.
13. WHO. (2021). Rolling updates on coronavirus diseases (COVID-19). URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>.
14. Yueling Z, BinBin Y, Fang W. (2020). Understanding of COVID-19 in children from different perspectives of traditional Chinese medicine and western medicine. *Chin Trad Herbal Drugs.* 51 (4): 883–887. doi: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.04.009.

Відомості про авторів:

Харченко Юрій Петрович — д.мед.н, проф., зав. каф. дитячих інфекційних хвороб Одеського НМУ. Адреса: м. Одеса, вул. Пастера 5; тел.: (048) 723-82-18. <https://orcid.org/0000-0003-1039-5045>.

Зарецька Аліна Вячеславівна — д.філос., в.о. доц. каф. дитячих інфекційних хвороб Одеського НМУ. Адреса: м. Одеса, вул. Пастера 5; тел.: (048) 723-82-18. <https://orcid.org/0000-0001-6834-0771>.

Прокопова Тетяна Миколаївна — к.мед.н., доц. каф. внутрішньої медицини №3 Одеського НМУ. Адреса: м. Одеса, вул. Пастера 5; тел.: (048) 723-82-18. <https://orcid.org/0000-0003-3372-9626>.

Ільїна-Стогнієнко Вікторія Юрївна — к.мед.н., в/о доц. каф. загальної та військової хірургії Одеського НМУ. Адреса: м. Одеса, Валівський провулок, 5, к. 1; тел.: (048) 743-90-92. <https://orcid.org/0000-0002-0564-9621>.

Стаття надійшла до редакції 05.09.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.

УДК 616.72-002:159.942.5:371.78

Л.Ф. Богмат, А.О. Фадєєва

Емоційна складова якості життя пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 21-28. doi 10.15574/SP.2022.127.21

For citation: Bogmat LF, Fadiieva AO. (2022). Emotional component of quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 21-28. doi 10.15574/SP.2022.127.21.

Для кожної дитини з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) емоційна складова якості життя (ЯЖ) піддається впливу певних факторів: субтип артриту, тривалість та активність хвороби, комплекс отриманого лікування, фізичний стан і рівень болю, вік і стать пацієнта. Водночас важливо визначити емоційну складову в структурі показників ЯЖ дітей із різними варіантами ЮІА (полі-, оліго- та увеїт-асоційованим) та особливості психологічної адаптації їх в умовах сучасного соціуму.

Мета — визначити емоційну складову ЯЖ дітей з ЮІА та їхній емоційний стан з урахуванням варіантів перебігу захворювання, його тривалості та комплексу терапії.

Матеріали та методи. Дослідження здійснено на базі ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків, з листопада 2020 року по листопад 2021 року. Проведено оцінку активності хвороби за анкетною JADAS27, функціонального стану — за CHAQ, ЯЖ — за PedsQLTM 4.0 Generic Core Scales, емоційний стан — за шкалою Монтгомери—Асберга (MADRS) для оцінки депресії, клінічних показників. Статистичну обробку матеріалу виконано за допомогою параметричних й непараметричних методів, визначено кореляційний зв'язок, критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп прийнято за 0,05.

Результати. Обстежено 118 хворих на ЮІА, з них 47 — з поліарткулярним, 43 — з олігоарткулярним, 28 — увеїт-асоційованим варіантами. У дослідженні взяли участь 77 дівчаток і 41 хлопчик віком від 2 до 18 років (133,3±4,6 міс.). Більшість (112 пацієнтів) отримували терапію метотрексатом, 30 із них — метотрексатом у поєднанні з імунобіологічною терапією, 6 — сульфасалазином.

Загальний показник ЯЖ в групі дітей з ЮІА був на рівні 70,9±1,4 бала за останній місяць та 72,6±1,4 бала за останній тиждень без достовірної різниці, а емоційна складова по групі в цілому була достовірно вищою за останній місяць — 73,1±1,6 бала, тоді як під час перебування у стаціонарі знижувалася до 66,3±1,7 бала ($p \leq 0,05$). За результатами оцінки емоційного стану за опитувальником MADRS у дітей віком від 8 років не було депресивного епізоду — 6,02±0,72 бала.

Відсутність значущих відмінностей спостерігалася для показників ЯЖ та емоційної складової в групах із різними варіантами артриту та залежно від віку. Однак певні результати зі зниженням ЯЖ та емоційного стану відмічалися в дітей з поліартритом та увеїт-асоційованим варіантом ЮІА. Тривалість хвороби та лікування впливали на ЯЖ та емоційний стан, особливо на першому році (ЯЖ=62,5±3,8 бала за останній місяць). Кореляційні зв'язки між показниками MADRS та емоційним станом за PedsQL були непрямыми та сильними як за останній тиждень, так і за останній місяць ($r = -0,821$; $r = -0,784$; $p \leq 0,05$). MADRS та загальні показники PedsQL мали також непрямі, середньої сили кореляційні зв'язки за досліджувані періоди ($r = -0,558$; $r = -0,528$; $p \leq 0,05$).

Висновки. У дітей з ЮІА на початку хвороби спостерігається зниження показників ЯЖ, у тому числі емоційної складової, залежно від варіанта перебігу ЮІА, що передбачає формування в частини з них емоційних депресивних розладів. Для дітей з поліартритом перший рік захворювання є найбільш уразливим, а для дітей з увеїт-асоційованим артритом — збільшення тривалості захворювання посилює симптоми порушень емоційного стану.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит, емоційний стан, MADRS, PedsQL.

Emotional component of quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis

L.F. Bogmat, A.O. Fadiieva

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

For children with juvenile idiopathic arthritis (JIA), the quality of life (QoL) emotional component is influenced by numerous factors: the arthritis subtype, disease duration, and activity, patient's treatment, patient's physical condition, and pain level, also his age, and sex. However, it's important to determine the emotional component in the structure of QoL in children with different JIA subtypes (polyarthritis, oligoarthritis, and uveitis-associated arthritis) and features of psychological adaptation in modern conditions.

Purpose — to determine both the emotional component of QoL in patients with JIA and their emotional condition considering the disease subtype, its duration, and the therapy complex.

Materials and methods. The study was carried out at the SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv, from November 2020 to November 2021. The assessment was provided by JADAS27, functional state by CHAQ, QoL according to PedsQLTM 4.0 Generic Core Scales, and emotional state according to the Montgomery-Asberg scale (MADRS) for depression assessment and clinical indicators. Statistical processing of the material was carried out using parametric and non-parametric methods, the critical level of significance for statistical testing hypotheses comparing groups was set at 0.05.

Results. The 118 patients with JIA were examined, of them 47 patients with polyarticular, 43 patients with oligoarticular, and 28 patients with JIA-u subtypes. The study involved 77 girls and 41 boys aged 2 to 18 years (133.3±4.6 months). The majority (112 patients) received methotrexate therapy, 30 of them — methotrexate in combination with immunobiological therapy, 6 — sulfasalazine.

The overall QoL in the group of children with JIA was at the level of 70.9±1.4 points for the last month and 72.6±1.4 points for the last week without significant difference, and the emotional component in the group as a whole was significantly higher for the last month —

73.1±1.6 points, while during the hospital stay it decreased to 66.3±1.7 points ($p<0.05$). According to the results of the assessment of emotional state by the MADRS questionnaire, children aged 8 years and older did not have a depressive episode — 6.02±0.72 points.

No significant differences were observed for HRQoL and emotional component in groups with different variants of arthritis and depending on age. However, certain results with a decrease in QoL and emotional state were observed in children with polyarthritis and uveitis-associated variant of JIA. The duration of the disease and treatment affected the QoL and emotional state, especially in the first year (QoL = 62.5±3.8 points for the last month). Correlations between MADRS and emotional state according to PedsQL were indirect and strong both for the last week and for the last month ($r=-0.821$; $r=-0.784$; $p<0.05$). MADRS and total PedsQL scores also had indirect, medium strength correlations for the study periods ($r=-0.558$; $r=-0.528$; $p<0.05$).

Conclusions. At the beginning of the disease children with JIA have the reduction of QoL indicators with the emotional component. Such results depend on the course of JIA, which predicts the formation of emotional depressive disorders in some of them. The first year of the disease is the most vulnerable for children with polyarthritis, and for children with JIA-u increased disease duration enhances symptoms of emotional disturbances.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, emotional state, MADRS, PedsQL.

Вступ

Якість життя (ЯЖ), за визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, має як об'єктивні, так і суб'єктивні характеристики: прийняття життєвого становища з урахуванням контексту культури та цінностей у нерозривному зв'язку з власними цілями, очікуваннями, стандартами та переконаннями [21].

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) — одне з найпоширеніших хронічних ревматологічних захворювань дитинства (частота в популяції коливається від 20–90 хворих до 400 на 100 тис. дітей), що характеризується гетерогенними суглобовими та позасуглобовими коморбідними проявами [3,14,18]. Найчастішим із них є ураження очей з розвитком увеїту, який діагностується в межах від 10% до 30% випадків, на різних етапах розвитку захворювання [4]. Складність проблем дітей з увеїт-асоційованим ЮІА (ЮІА-у) обумовлена не тільки тяжкими симптомами та хронічним перебігом, але й значним впливом на емоційний стан пацієнтів, що суттєво змінює їхню ЯЖ в цілому.

Емоційна складова ЯЖ для дітей є особливо важливим компонентом повсякденного життя, адже для кожного індивідуума існують певні фактори впливу на емоційний стан. Так, з'ясовано, що зменшення проявів об'єктивних симптомів часто не поліпшує емоційного стану пацієнта, хоча загальні показники ЯЖ при цьому покращуються [8,5].

Від моменту перших досліджень із констатацією проблем щодо ЯЖ та емоційного стану пацієнтів минуло понад 30 років, напрямок до-

сліджень у цій сфері змінювався досить часто. Встановлено фактори, що значно впливають на ЯЖ та окремі її складові. Серед них: субтип артриту, тривалість та активність хвороби, комплекс лікування, фізичний стан та рівень болю, вік та стать пацієнта [5,6,11,17,19]. Водночас важливо визначити емоційну складову в структурі показників ЯЖ в дітей з різними варіантами ЮІА (полі-, оліго- та увеїт-асоційованим) та особливості психологічної адаптації їх в умовах сучасного соціуму.

Мета дослідження — визначити емоційну складову ЯЖ дітей з ЮІА та їхній емоційний стан з урахуванням варіантів перебігу захворювання, його тривалості та комплексу терапії.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на базі ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків, із листопада 2020 року по листопад 2021 року. Діагностику та лікування пацієнтів виконано відповідно до вітчизняних та міжнародних клінічних протоколів і рекомендацій з лікування ЮІА. Критерії залучення хворих до дослідження: встановлений діагноз ЮІА, поліартикулярний, олігоартикулярний або увеїт-асоційований варіанти, вік дітей — від 2 до 18 років, наявність згоди батьків на проведення опитування. Критерії виключення з дослідження: системний, ентезит-асоційований та псоріатичний варіанти захворювання, декомпенсовані хронічні або гострі захворювання.

Оцінено активність хвороби за анкетною Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS27), функціональний стан — за Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ),

ЯЖ — за PedsQLTM 4.0 Generic Core Scales, емоційний стан — за шкалою Монтгомері—Асберга (MADRS) для визначення депресії.

Для оцінки ЯЖ використано валідизований для України опитувальник PedsQLTM 4.0 Generic Core Scales за останній тиждень та останній місяць. Анкета PedsQLTM містить 4 шкали (фізичного, емоційного, соціального та шкільного функціонування), складається з 23 питань і має 4 вікові версії (для дітей віком від 2 до 18 років). Варіанти відповідей можливі від «ніколи» до «майже завжди». Отримані результати оцінено за методикою шкали Лікерта (найвищий результат 100 балів вказує на найкращу ЯЖ).

Активність хвороби визначено як високу при балах понад 4,2 для олігоартриту та 8,5 — для поліартриту. Індекс функціональної недостатності за CHAQ оцінено в межах 0–3 бали, де 3 бали — найгірший результат. Анкетування проведено серед дітей віком від 8 років і серед батьків дітей віком до 8 років. Стан пацієнтів від 8 до 18 років за MADRS [1,9,10,12] визначено як задовільний за відсутності депресивного розладу — 0–15 балів, малий депресивний розлад — 16–25 балів, помірний депресивний розлад — 26–30 балів, великий депресивний розлад — понад 30 балів. Проаналізовано такі клінічні показники: тривалість та активність захворювання, вік дебюту, кількість залучених та активних суглобів. Проведено оцінку загального стану хворого та болю за візуальною аналоговою шкалою, а також комплекс і тривалість терапії.

Статистичну обробку матеріалу виконано за допомогою параметричних й непараметричних методів із використанням критеріїв Стьюдента, Фішера, Вілкоксона—Манна—Уїтні, Краскела—Уоліса, проведено кореляційний аналіз. Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп прийнято за 0,05.

Дослідження ухвалено комітетом із біоетики та деонтології зазначеної вище установи, не суперечить принципам Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та відповідним законам України. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Обстежено 118 хворих на ЮІА, з них 47 — з поліартикулярним, 43 — з олігоартикулярним,

28 — з ЮІА-у варіантами. У дослідженні взяли участь 77 дівчаток і 41 хлопчик віком від 2 до 18 років (133,3±4,6 міс.). Більшість (112 пацієнтів) отримували терапію метотрексатом, із них 30 — метотрексатом у поєднанні з імунобіологічною терапією (29 — адалімумаб, 1 — тоцилізумаб), 6 — сульфасалазином. Жодний пацієнт на момент огляду не отримував гормональної терапії. Тривалість хвороби відповідно до варіанту перебігу ЮІА становила: у дітей з поліартикулярним — 49,2±6,7 міс., з олігоартикулярним — 35,4±4,2 міс., з ЮІА-у — 76,8±10,2 міс., а тривалість терапії базисними засобами — відповідно 28,57±4,14 міс., 21,35±3,07 міс. і 57,46±8,94 міс. (табл. 1).

Аналіз показників рівня функціонування в дітей з ЮІА за CHAQ по групі в цілому не встановив значного його зниження, однак у пацієнтів із поліартритом його показники були найнижчими ($p \leq 0,05$), що співвідносилось з найбільшою кількістю в них активних суглобів. Достовірної різниці між групами з олігоартритом та ЮІА-у не виявлено (табл. 1).

Загальний показник ЯЖ в групі дітей з ЮІА був на рівні від 70,9±1,4 бала до 72,6±1,4 бала, і його значення не відрізнялись як за останній місяць, так і за останній тиждень (табл. 2). Відсутність значущих відмінностей спостерігалася в групах із різними варіантами артрити, лише дещо нижчими вони були в дітей з поліартикулярним варіантом (табл. 2).

На відміну від загальної оцінки ЯЖ, емоційна складова по групі в цілому була достовірно вищою за останній місяць — 73,1±1,6 бала, а під час госпіталізації та перебуванні в стаціонарі знижувалася до 66,3±1,7 бала ($p \leq 0,05$). При цьому найгірший емоційний стан відмічався в дітей з ЮІА-у як за останній тиждень, так і за останній місяць ($p \leq 0,05$). У групах олігоартриту та поліартриту емоційний стан пацієнтів не відрізнявся в досліджуваних часових проміжках (табл. 2).

Під час оцінювання емоційного стану за опитувальником MADRS у дітей віком від 8 років не встановлено депресивного епізоду, результати були в межах 6,02±0,72 бала. Водночас найнижчі показники відмічалися в дітей з олігоартритом (3,65±1,12 бала), дещо вищі — з поліартритом (6,57±1,20 бала), ще вищі — з ЮІА-у (7,7±1,3 бала), $p \leq 0,05$ (табл. 2).

Статевих відмінностей у показниках ЯЖ в цілому не виявлено незалежно від часо-

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих, залучених до дослідження (n=118)

Параметр	Характеристика
Вік, міс.	133,3±4,6 (від 2 до 18 років)
Хлопчики, абс. (%)	41 (34,7±4,5)
Дівчатка, абс. (%)	77 (65,2±3,8)
Поліартрит, абс. (%)	47 (39,8±4,5)
Олігоартрит, абс. (%)	43 (36,4±4,5)
ЮІА-у, абс. (%)	28 (23,7±4,1)
Тривалість хвороби, міс.: — поліартрикулярний — олігоартрикулярний — ЮІА-у	50,7±4,1 49,2±6,7 35,4±4,2 76,8±10,2
Тривалість базисної терапії, міс.: — поліартрикулярний — олігоартрикулярний — ЮІА-у	32,7±3,1 28,57±4,14 21,35±3,07 57,46±8,94
Активність хвороби за JADAS27, бали: — поліартрикулярний — олігоартрикулярний — ЮІА-у	6,40±0,61 3,50±0,50 2,60±0,50
Висока активність суглобів, абс. (%): — поліартрикулярний — олігоартрикулярний — ЮІА-у	31 (26,2±4,2) 12 (25,5±4,7) 10 (23,2±4,5) 9 (32,1±5,4)
Індекс функціональної недостатності за СНАQ та кількість активних суглобів, бали: — поліартрикулярний — олігоартрикулярний — ЮІА-у	0,28±0,02 0,40±0,07* та 3,80±0,38* 0,28±0,06 та 1,20±0,17 0,20±0,06 та 1,25±0,30

Примітка: * — $p < 0,05$ — достовірність відмінностей показників у пацієнтів із різним субтипом артриту.

Таблиця 2

Показники якості життя, емоційного стану за PedsQL та MADRS відповідно до субтипу артриту (M±m)

Група ЮІА	ЯЖ		Емоційна складова		MADRS
	1 останній тиждень	1 останній місяць	1 останній тиждень	1 останній місяць	
Поліартрит, n=47	65,6±2,9	65,8±6,3	65,8±3,1	75,4±8,6	n=35; 6,57±1,20
Олігоартрит, n=43	77,9±2,3**	78,0±2,2	73,3±2,3	75,0±2,9	n=26; 3,65±1,12**
ЮІА-у, n=28	69,4±2,3	75,7±2,1*	56,6±2,2**	66,4±2,9**	n=24; 7,7±1,3
Загальні показники, n=118	70,9±1,4	72,6±1,4	66,3±1,7	73,1±1,6**	n=85; 6,02±0,72

Примітки: * — $p < 0,05$ — достовірність відмінностей показників у пацієнтів за різний проміжок часу; ** — $p < 0,05$ — достовірність відмінностей показників у пацієнтів із різним типом артриту.

Таблиця 3

Показники якості життя, емоційного стану за PedsQL та MADRS з урахуванням статі (M±m)

Група ЮІА	ЯЖ		Емоційна складова		MADRS
	1 останній тиждень	1 останній місяць	1 останній тиждень	1 останній місяць	
Дівчатка, n=77	71,3±1,8	72±1,7	65,4±2,2	72,9±5,4	n=56; 6,63±0,95
Олігоартрит, n=29	79,1±2,6***	77,8±2,3***	71,2±3,2***	71,8±3,7	n=17; 5,00±1,62
Поліартрит, n=32	64,6±4,8	65,2±5,1	64,5±5,5	65,2±5,1	n=25; 7,28±1,49
ЮІА-у, n=16	70,8±3,7	75,3±3,4	56,8±3,5	65,6±3,5	n=14; 7,43±1,87
Хлопчики, n=41	70,2±2,5	73,6±2,6	68,1±2,6	73,5±2,7	n=29; 4,86±1,06
Олігоартрит, n=14	75,4±4,75	78,3±4,9	77,8±4,0	81,4±4,4	n=9; 1,11±0,48**
Поліартрит, n=15	67,5±4,7	67,0±5,0	68,6±4,8	71±4,2	n=10; 4,80±1,90
ЮІА-у, n=12	67,6±2,5	76,1±2,4*	56,2±2,3*,***	67,5±5,1*	n=10; 8,30±1,90
Загальні показники, n=118	70,9±1,4	72,6±1,4	66,3±1,7	73,1±1,6*	n=85; 6,02±0,72

Примітки: * — $p < 0,05$ - достовірність відмінностей показників у пацієнтів за різний проміжок часу; ** — $p < 0,05$ — достовірність відмінностей показників у пацієнтів з урахуванням статі; *** — $p < 0,05$ — достовірність відмінностей показників у пацієнтів з урахуванням субтипу артриту.

вого проміжку. Лише в групі дітей з ЮІА-у, як у дівчаток, так і в хлопчиків, спостерігалися найгірші показники як для ЯЖ, так і для емоційної сфери (табл. 3). Емоційний стан за MADRS показав достовірно краще самопочуття в хлопчиків з олігоартритом, ніж у дівчаток,

при цьому в інших групах за субтипом артриту не встановлено достовірної різниці між хлопчиками та дівчатками (табл. 3).

Аналіз показників ЯЖ, емоційної складової та емоційного стану за MADRS дітей з ЮІА залежно від віку не встановив суттєвих відмінно-

Таблиця 4

Показники якості життя, емоційного стану за PedsQL та MADRS з урахуванням віку (M±m)

Група ЮІА	ЯЖ		Емоційна складова		MADRS
	1 останній тиждень	1 останній місяць	1 останній тиждень	1 останній місяць	
До 8 років, n=33	75,0±3,9	72,0±2,6	86,2±2,7	72,0±2,7*	—
Олігоартрит, n=17	75,4±2,8	73,6±2,9	67,9±3,0	72,0±3,8	—
Поліартрит, n=12	66,3±5,4	65,9±5,6	72,5±5,3	73,8±8,3	—
ЮІА-у, n=4	80,1±4,8	83,1±3,6	58,8±2,4***	73,7±8,2	—
8–13 років, n=53	72,1±2,9	74,4±2,1	86,2±2,1	79,8±7,6	5,08±0,86
Олігоартрит, n=17	80,3±4,9**	83,2±4,0***	86,1±3,0**,***	85,8±3,9**	2,24±1,07***
Поліартрит, n=22	67,7±3,4	69,0±3,0	65±4,7	83,6±18,7	6,0±1,38
ЮІА-у n=14	65,8±3,7	72,3±3,3	57,5±4,1	66,4±4,3	7,0±1,8
Від 14 років, n=32	75,8±3,1	70,2±3,1	82,5±2,3	62,8±3,5*,**	7,5±1,26
Олігоартрит, n=9	77,8±3,5	76,2±4,2	69,0±5,2	60±7,12	6,3±2,39
Поліартрит, n=13	61,0±5,2***	60,3±5,9***	61,1±7,0	64,2±6,7	7,4±2,27
ЮІА-у, n=10	70,4±2,9	77,7±3,5	54,5±2,5	63,5±4,7	8,9±1,89
Загальні показники, n=118	70,9±1,4	72,6±1,4	66,3±1,7	73,1±1,6*	6,0±0,72

Примітки: * — $p < 0,05$ — достовірність відмінностей показників у пацієнтів за різний часовий проміжок; ** — $p < 0,05$ — достовірність відмінностей показників у пацієнтів з урахуванням віку; *** — $p < 0,05$ — достовірність відмінностей показників у пацієнтів з урахуванням віку та субтипу артриту.

Таблиця 5

Показники якості життя, емоційного стану за PedsQL та MADRS залежно від тривалості хвороби (M±m)

Група ЮІА	ЯЖ		Емоційна складова		MADRS
	1 останній тиждень	1 останній місяць	1 останній тиждень	1 останній місяць	
До 1 року, n=23	62,5±3,8**	62,4±3,8**	62,1±3,6	65,4±3,7	n=14; 7,14±1,86
Олігоартрит, n=10	69,2±6,5	71,0±5,1	69,5±4,5	70±5,5	n=4; 6,00±4,14
Поліартрит, n=8	47,9±4,1**,***	43,2±4,3**	50±6,2**	53,7±7,1**	n=6; 10,00±3,04
ЮІА-у, n=5	69,3±12,3	72,5±11,0	60±4,4	70±5	n=4; 4,00±2,00
1-2 роки, n=36	73,9±2,7	75,6±2,3	68,3±3,2	73,4±3,3	n=21; 4,95±1,39
Олігоартрит, n=18	81,4±2,3***	80,3±2,2	70,8±3,6	73,0±4,1	n=8; 3,88±1,99
Поліартрит, n=15	67,0±4,9	69,8±4,6	68,3±6,5	73,6±6,0	n=10; 6,80±2,44
ЮІА-у, n=3	63,3±2,6	75,1±2,6	55,0±2,2*	71,6±3,7	n=3; 6,60±3,40
Понад 3 роки, n=59	72,4±1,8	74,7±1,9	66,8±2,5	75,9±6,9	n=50; 6,16±0,96
Олігоартрит, n=15	79,4±3,9	79,8±4,6	79±5,0	80,6±5,8	n=14; 2,86±1,41
Поліартрит, n=24	69,7±3,0	70,1±2,9	68,1±3,9	82,7±16,3	n=19; 5,37±1,53
ЮІА-у, n=20	70,4±2,3	76,6±2,4	56±2,4	64,7±3,6***	n=17; 8,80±1,60
Загальні показники, n=118	70,9±1,4	72,6±1,4	66,3±1,7	73,1±1,6*	n=85; 6,02±0,72

Примітки: * $p < 0,05$ — достовірність відмінностей показників у пацієнтів за різний часовий проміжок; ** — $p < 0,05$ — достовірність відмінностей показників у пацієнтів з урахуванням тривалості хвороби; *** — $p < 0,05$ — достовірність відмінностей показників у пацієнтів з урахуванням тривалості хвороби та субтипу артриту.

стей, але найнижчі показники спостерігалися в усіх вікових групах дітей з ЮІА-у, особливо в період перебування в стаціонарі (1-й тиждень), (табл. 4).

Група дітей з олігоартритом від 8 до 14 років показала найвищі результати емоційної складової за останній тиждень та місяць порівняно з дітьми іншого віку з олігоартритом ($p < 0,05$), (табл. 4).

Проаналізовано кореляційні зв'язки емоційної складової ЯЖ та стану дитини за MADRS з показниками активності хвороби, фізичного функціонування, тривалості хвороби та лікування. Емоційна складова анкети PedsQL і загальний показник ЯЖ за цією анкетой мали різної сили зв'язок за різні проміжки часу. Так,

за останній тиждень спостерігався прямий зв'язок середньої сили ($r=0,622$; $p < 0,05$), а за останній місяць — прямий, однак більш слабкий кореляційний зв'язок ($r=0,374$; $p < 0,05$).

Встановлено, що тривалість хвороби впливає тільки на ЯЖ по групі загалом, а тривалість лікування змінює як показники ЯЖ, так і емоційної складової лише в дітей з тривалістю до року, $p < 0,05$ (ЯЖ за останній тиждень — $65,8 \pm 2,8$ бала, за останній місяць — $66,9 \pm 2,7$ бала, емоційна складова за останній тиждень — $60,8 \pm 2,7$ бала, за останній місяць — $64,8 \pm 2,9$ бала), (табл. 5).

Зв'язок між показниками MADRS та емоційним станом за PedsQL був непрямим і сильним як за останній тиждень, так і за останній місяць ($r=-0,821$; $r=-0,784$; $p < 0,05$). MADRS та загальні

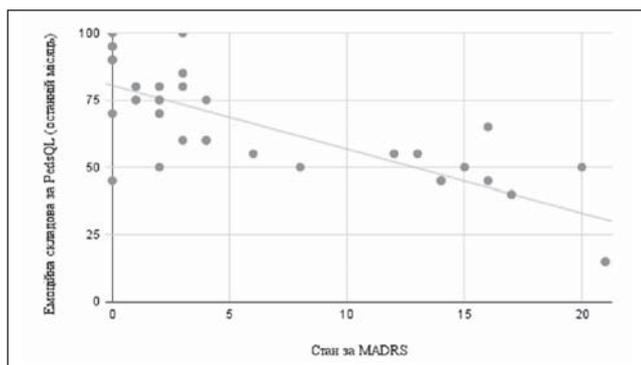


Рис. 1. Кореляційна залежність між оцінкою емоційного складу за PedsQL за останній місяць та станом за MADRS для пацієнтів із поліартритом, $r = -0,783$, $p \leq 0,05$

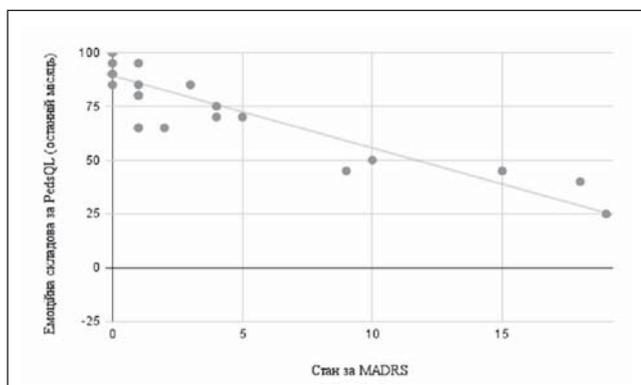


Рис. 2. Кореляційна залежність між оцінкою емоційного складу за PedsQL за останній місяць та станом за MADRS для пацієнтів з олігоартритом, $r = -0,885$, $p \leq 0,05$

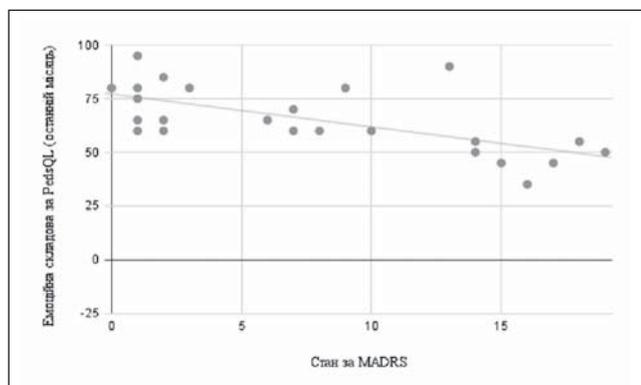


Рис. 3. Кореляційна залежність між оцінкою емоційного складу за PedsQL за останній місяць та станом за MADRS для пацієнтів з увеїт-асоційованим варіантом ювенільного ідіопатичного артриту, $r = -0,646$, $p \leq 0,05$

показники PedsQL мали також непрямий, середньої сили кореляційний зв'язок за досліджувані періоди ($r = -0,558$; $r = -0,528$; $p \leq 0,05$).

Фізичне функціонування всіх 118 пацієнтів за CHAQ не корелювало з емоційним станом за PedsQL (за останній тиждень — $r = -0,104$, за останній місяць — $r = -0,109$; $p \leq 0,05$), але із загальним показником ЯЖ мав негативний середньої сили зв'язок (за останній тиждень — $r = -0,512$, за останній місяць — $r = -0,513$; $p \leq 0,05$). Подібна ситуація склалася з активністю хвороби за JADAS27: відсутність зв'язку з емоційним станом за PedsQL (за останній тиждень —

$0,197$, за останній місяць — $0,175$; $p \leq 0,05$) та середньої сили зв'язок для показників ЯЖ (за останній тиждень — $0,409$, за останній місяць — $0,449$; $p \leq 0,05$).

Оцінка кореляційних зв'язків для тривалості хвороби та лікування із зазначеними показниками не встановила значущих результатів. Група пацієнтів віком від 8 років, яка оцінювалася додатково за MADRS, не мала кореляційних зв'язків емоційного стану з жодним із показників (активність, фізичне функціонування, тривалість хвороби та лікування).

Додаткова оцінка зв'язку MADRS з емоційною складовою за PedsQL відповідно до субтипу артриту показала подібну тенденцію до кореляції MADRS з емоційною складовою за PedsQL загалом. При цьому сильний зворотний зв'язок відмічався в дітей з олігоартритом (за останній тиждень — $r = -0,809$, за останній місяць — $r = -0,885$; $p \leq 0,05$) та поліартритом (за останній тиждень — $r = -0,849$, за останній місяць — $r = -0,783$; $p \leq 0,05$), для дітей з ЮІА-у зворотний сильний зв'язок спостерігався за останній тиждень ($r = -0,794$; $p \leq 0,05$), однак за останній місяць зворотний зв'язок був дещо нижчим ($r = -0,646$; $p \leq 0,05$), (рис. 1, 2, 3).

Якість життя та емоційний стан пацієнта — це, безумовно, тісно взаємопов'язані характеристики індивіда при будь-якій патології як дитячого, так і дорослого віку, але таке хронічне захворювання, як ЮІА, має додаткові фактори, що чинять індивідуальний вплив на стан пацієнта.

Особливості варіантів (субтипи) артриту та їхній вплив на емоційний стан пацієнтів та ЯЖ описуються найчастіше для поліартриту і розглядаються як фактор, що погіршує результат [5,6,7]. Ці дані співпадають із результатами нашого дослідження. Водночас виявлено особливий вплив субтипу ЮІА-у на емоційний стан за PedsQL, хоча Angeles-Han та співавт. у 2011 р. [2], а також Sestan та співавт. у 2020 р. [16] встановили, що загальні опитувальники не є досить чутливими для такого субтипу, але все ж певні особливості можна виявити і за субшкалами PedsQL.

Аналіз впливу на емоційні характеристики пацієнта фактора субтипу артриту разом зі статтю, віком, тривалістю хвороби та лікування виявляв подібні результати для поліартриту та олігоартриту, однак достовірні зміни відмічалися лише щодо ЮІА-у.

За даними літератури, для емоційного стану значущим фактором є стать. Загальновідому

емоційну лабільність жіночої статі підтверджено для пацієнтів з ЮІА [5,6], але в нашому дослідженні не встановлено суттєвої різниці для хлопчиків і дівчаток. Однак одночасна оцінка фактора статі та субтипу артриту посилила результати. Дівчатка з олігоартритом показали найкращу ЯЖ та емоційну складову, на відміну від дівчаток із поліартритом та ЮІА-у. Однак при цьому депресивні симптоми більше проявились у дівчаток з олігоартритом, ніж у хлопчиків. Погіршення емоційної складової хлопчиків з ЮІА-у потребує подальших досліджень.

Вік пацієнтів як важливий елемент впливу також згадується в багатьох дослідженнях: підлітки більш чутливі до розвитку депресивних симптомів і тривожності порівняно з дітьми молодшого віку та дорослими [5,6,15]. Підлітки більш схильні до внутрішніх переживань щодо власних почуттів, болю, а також майбутніх перспектив. Пацієнти дорослого віку показують розвиток депресивних станів із більшою вірогідністю, ніж населення без ЮІА. Водночас самопочуття пацієнтів дитячого віку потребує додаткового вивчення. З іншого боку, існує думка про відсутність різниці в показниках ЯЖ і наявності депресії, тривожності та втоми в пацієнтів з ЮІА будь-якого віку [5]. У нашому дослідженні виявлено зниження показника емоційної складової за останній місяць у пацієнтів віком від 14 років, але при цьому за MADRS не встановлено достовірної різниці. Аналіз емоційної складової ЯЖ за поєднання факторів віку та субтипу артриту показує найгірший результат у пацієнтів із поліартритом у групі дітей віком від 14 років, а найкращі показники самопочуття (ЯЖ та емоційна складова) відмічаються в пацієнтів віком 8–13 років з олігоартритом. Водночас окремо виділяється група дітей з ЮІА-у до 8 років (4 пацієнти) з найгіршим показником емоційної складової PedsQL порівняно з дітьми молодшого віку інших груп.

Тривалість хвороби та лікування є важливими факторами, які впливають на стан пацієнтів з ЮІА. Початок захворювання, вкрай тяжка симптоматика, підбір терапії та можливі побічні ефекти впливають на ЯЖ та емоційний стан пацієнтів у перший рік захворювання [11,13,20]. Залежно від субтипу артриту та комплексу лікування ступінь зниження ЯЖ та емоційного стану може різнитися. Так, при агресивно-

му комплексному лікуванні ЮІА (поєднання метотрексату з імунобіологічною терапією, що передбачає тяжкий перебіг захворювання) від початку хвороби значно погіршуються показники ЯЖ, у тому числі емоційної складової, але зі значним поліпшенням показників у майбутньому. У цьому дослідженні також виявлено зниження ЯЖ та емоційної складової в перший рік хвороби та лікування. Однак опитувальник MADRS не показує гірших результатів серед пацієнтів із тривалістю хвороби та лікування до року. Посилення фактора тривалості субтипом підтверджує результати: перший рік захворювання для поліартриту є фактором погіршення емоційного стану дітей. Окремо слід враховувати самопочуття пацієнтів з ЮІА-у, які емоційно страждають більше за інших зі збільшенням тривалості хвороби. Під час оцінювання емоційного стану за MADRS таких дітей виявлено його погіршення вже на першому році лікування з достовірною різницею пацієнтів з ЮІА-у, у яких показники емоційного стану погіршуються зі збільшенням тривалості захворювання. Водночас кореляційний зв'язок не показує значущого зв'язку емоційного стану, показників ЯЖ з тривалістю хвороби та лікування.

Проведені раніше дослідження підтверджують зв'язок ЯЖ та розвитку депресії з активністю хвороби [5,20]. У нашому дослідженні також підтверджено середньої сили кореляційний зв'язок активності захворювання тільки з показниками ЯЖ, але не з депресивними симптомами пацієнтів.

Висновки

Отже, у дітей з ЮІА вже на перших етапах розвитку захворювання знижуються показники ЯЖ, у тому числі емоційної складової, що передбачає формування в частини з них емоційних депресивних розладів. Варіант перебігу захворювання (полі-, оліго-, увеїт-асоційований) визначає характер і терміни розвитку порушень емоційної складової ЯЖ. Для дітей з поліартритом перший рік захворювання є найбільш уразливим, а для дітей з увеїт-асоційованим артритом збільшення тривалості захворювання посилює симптоми порушень емоційного стану.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Ahaiev NA, Kokun OM, Pishko IO, Lozinska NS, Ostapchuk VV, Tkachenko VV. (2016) Zbirnyk metodyk diadiahnostyky nehatyvnykh psyhichnykh staniv viiskovosluzhbovtstv. Kyiv: NDTs HP ZSU: 234. [Агаєв НА, Кокун ОМ, Пішко ІО, Лозінська НС, Остапчук ВВ, Ткаченко ВВ. (2016) Збірник методик для діагностики негативних психічних станів військовослужбовців. Київ: НДЦ ГП ЗСУ: 234].
2. Angeles-Han S, Griffin K, Harrison M, Lehman T, Leong T, Robb R et al. (2011). Development of a vision-related quality of life instrument for children ages 8–18 years for use in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Arthritis Care & Research*. 63(9): 1254–1261. doi: 10.1002/acr.20524.
3. Dzhus MB. (2019) Kliniko-patohenetichne obgruntuвання vedennia khvorykh na yuvenilnyi revmatoidnyi artryt vid pidlitkovoho do dorosloho viku. Dys. dokt. med. nauk: spets. 14.10.12. *Revmatolohiia*. Kyiv: 429. [Джус МБ. (2019) Клініко-патогенетичне обґрунтування ведення хворих на ювенільний ревматоїдний артрит від підліткового до дорослого віку. Дис. докт. мед. наук: спец. 14.10.12. Ревматологія. Київ: 429].
4. Ethan S, Ramanan AV. (2019) Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clinical Immunology*. 211: 108322. doi: 10.1016/j.clim.2019.108322.
5. Fair DC, Rodriguez M, Knight AM, Rubinstein TB. (2019) Depression And Anxiety In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis: Current Insights And Impact On Quality Of Life. A Systematic Review. *Open Access Rheumatol*. 11: 237–252. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S174408>.
6. Hanns L, Cordingley L, Galloway J et al. (2018) Depressive symptoms, pain and disability for adolescent patients with juvenile idiopathic arthritis: results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology*. 57(8): 1381–1389. doi: 10.1093/rheumatology/key088.
7. Joseph H, Nayak R, Johnson M, Christopher S, Kumar S. (2013). Quality of life of children with juvenile idiopathic arthritis and its relationship with parental stress. *Indian Journal of Rheumatology*. 8(2): 68–72. doi: 10.1016/j.injr.2013.03.006.
8. Kovalchuk TA. (2013). Yakist zhyttia ditei, shcho strazhdaiut na yuvenilnyi revmatoidnyi artryt, za rezultatamy anketuvannia opyтуvalnykom CHQ. *Sovremennaya pediatriya*. 2(50): 89–94. [Ковальчук ТА. (2013). Якість життя дітей, що страждають на ювенільний ревматоїдний артрит, за результатами анкетування опитувальником CHQ. *Современная педиатрия*. 2(50): 89–94].
9. Mykhailova EA, Proskurina Tlu, Bahatska NV ta in. (2015) Depressiia u podrostkov (klynko-vozrastnoi, neirokohnytnyvnii, henetycheskyi aspekti). *Ukrainskyi Visnyk psyhonevrolohii*. 23: 75–78. [Михайлова ЕА, Проскуріна ТЮ, Багацька НВ та ін. (2015) Депресія у підлітків (клініко-візвастної, нейроконітивний, генетичний аспекти). *Український Вісник психоневрології*. 23: 75–78].
10. Mykhailova EA, Proskurina Tlu, Matkovskaia TN. (2016) Dyahnostycheskye podkhodi k viivavleniyu depressyy u trevohy u detei. Zbirnyk tse ntru naukovykh publikatsii «Veles» za materialamy II mizhnarodnoi naukovy-praktychnoi konferentsii: «Innovatsii v suchasni nauci. 2: 56–59. [Михайлова ЕА, Проскуріна ТЮ, Матковская ТН. (2016). Диагностические подходы к выявлению депрессии и тревоги у детей. Збірник центру наукових публікацій «Велес» за матеріалами II міжнародної науково-практичної конференції: «Інновації в сучасній науці. 2: 56–59].
11. Mulligan K, Wedderburn LR, Newman S. (2015). The experience of taking methotrexate for juvenile idiopathic arthritis: results of a cross-sectional survey with children and young people. *Pediatric rheumatology online journal*. 13(1): 58. <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0052-6>.
12. Ntini I, Vadlin S, Olofsdotter S, Ramklint M, Nilsson KW, Engström I, Sonnby K et al. (2020). The Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale — self-assessment for use in adolescents: an evaluation of psychometric and diagnostic accuracy. *Nord J Psychiatry*. 74(6): 415–422. doi: 10.1080/08039488.2020.1733077.
13. Oen K, Guzman J, Dufault B, Tucker LB, Shiff NJ et al. (2018) Health-Related Quality of Life in an Inception Cohort of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Longitudinal Analysis. *Arthritis Care Res*. 70: 134–144. doi: 10.1002/acr.23236.
14. Oshlyanska OA, Melanchuk NA. (2019). Features of the current course of juvenile arthritis in children. *Perinatologiya and pediatriya*. 1(77): 42–51. [Ошлянська ОА, Меланчук НА. (2019). Особливості сучасного перебігу ювенільних артритів у дітей. *Перинатологія и педиатрия*. 1: 42–51]. doi: 10.15574/PP.2019.77.42.
15. Russo E, Trevisi E, Zulian F, Battaglia MA, Viel D, Facchin D et al. (2012). Psychological profile in children and adolescents with severe course Juvenile Idiopathic Arthritis. *Scientific World Journal*. 2012; 2012: 841375. doi: 10.1100/2012/841375.
16. Sestan M, Grguric D, Sedmak M et al. (2020). Quality of life in children suffering from juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Rheumatol Int*. 40: 1117–1121. doi: 10.1007/s00296-020-04536-1.
17. Stevanovic D, Susic, G. (2013). Health-related quality of life and emotional problems in juvenile idiopathic arthritis. Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 22(3): 607–612. doi: 10.1007/s11136-012-0172-0.
18. van Straalen JW, Giancane G, Amazrhar Y et al. (2020). A clinical prediction model for estimating the risk of developing uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 60(6): 2896–2905. doi: 10.1093/rheumatology/keaa733.
19. Tarakci E, Yeldan I, Kaya Mutlu E, Baydogan SN, Kasapcopur O. (2011). The relationship between physical activity level, anxiety, depression, and functional ability in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 30(11): 1415–1420. doi: 10.1007/s10067-011-1832-0.
20. Tarkiainen M, Tynjälä P, Vähäsalo P et al. (2019). Health-related quality of life during early aggressive treatment in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: results from randomized controlled trial. *Pediatr Rheumatol*. 17(1): 80. doi: 10.1186/s12969-019-0370-1.
21. World Health Organization. (1998). Programme on mental health: WHOQOL user manual, 2012 revision. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/77932>.

Відомості про авторів:

Богмат Людмила Феодосіївна - д. мед. н., проф., гол. н. с. відділення ревматології та коморбідних станів ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52А. <https://orcid.org/0000-0001-5144-3686>.

Фадеева Анастасія Олександрівна - аспірант очної форми навчання ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52А. <https://orcid.org/0000-0002-1652-2183>.

Стаття надійшла до редакції 18.09.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.

УДК 616.9-053.4

О.М. Волошин¹, Ю.В. Марушко²

Комплексний аналіз сироваткової концентрації матриксної металопротеїнази 1 та тканинного інгібітора металопротеїнази 1 у дітей дошкільного віку з рекурентними респіраторними інфекціями

¹Луганський державний медичний університет, м. Рівне, Україна²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 29-37. doi 10.15574/SP.2022.127.29

For citation: Voloshin OM, Marushko YuV. (2022). Comprehensive analysis of serum concentration of matrix metalloproteinase 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in preschool children suffering from recurrent respiratory infections. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 29-37. doi 10.15574/SP.2022.127.29.

Мета — провести системне вивчення стану взаємозв'язку між сироватковою концентрацією матриксної металопротеїнази 1 (ММП-1) і тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази 1 (ТІМП-1), частотою гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) та гетерогенною сукупністю інших клінічних і лабораторних параметрів у дітей дошкільного віку.

Матеріали та методи. Обстежено 40 дітей (21 хлопчик і 19 дівчаток) віком 1–6 років, які перебували на госпітальному лікуванні з приводу наявності в них ГРІ. Крім низки клінічних ознак, вивчено сироваткові концентрації ММП-1 та ТІМП-1, С-реактивного протеїну, окремі лейкоцитарні фракції крові, швидкість осідання еритроцитів, вміст деяких макро- і мікробіологічних елементів у волоссі. Розраховано також два інтегральні показники рекурентності ГРІ, зокрема, інфекційний індекс (Іні) й індекс резистентності, а також інтегральні показники запалення і доліхостеномелії. Статистичну обробку отриманого цифрового матеріалу виконано за допомогою ліцензійної програми «IBM SPSS Statistics 27».

Результати. Діти молодшого віку порівняно зі старшими дітьми мали вищу сироваткову концентрацію ММП-1 ($p=0,007$) та співвідношення ММП-1/ТІМП-1 ($p=0,008$). У дівчинок виявлено вищі значення ММП-1 ($p=0,008$) та співвідношення ММП-1/ТІМП-1 ($p=0,012$), аніж у хлопчиків. Показано наявність у дітей тісної вираженої позитивної кореляції між ММП-1 та Іні ($p=0,514$; $p=0,001$; 95% ДІ [0,232; 0,716]). За допомогою методу порядкової логістичної регресії встановлено значущу і водночас різноспрямовану залежність категоріального показника Іні від ММП-1 ($B=1,078$; $p=0,013$; 95% ДІ [0,223; 1,933]) та вікової категорії обстежених дітей ($B=-1,942$; $p=0,036$; 95% ДІ [-3,757; -0,126]).

Висновки. Припускається, що частіше ГРІ у дітей мають перебіг на тлі вищих рівнів сироваткової ММП-1. Не виключено, що існує диференційоване «налаштування» активності ММП-1 у відповідь на різну частоту ГРІ протягом попереднього року. Ступінь впливу предиктора, зокрема ММП-1, у порядкових регресійних моделях визначається як значущістю цього предиктора, так і варіантом його комбінування з іншими вивченими коваріатами.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти дошкільного віку, рекурентні респіраторні інфекції, матриксна металопротеїназа 1, тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази 1.

Comprehensive analysis of serum concentration of matrix metalloproteinase 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in preschool children suffering from recurrent respiratory infections

O.M. Voloshin¹, Yu.V. Marushko²¹Luhansk State Medical University, Rivne, Ukraine²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Purpose — to systematically examine the state of interrelatedness between the serum concentration of matrix metalloproteinase 1 and the tissue inhibitor of metalloproteinase 1, the frequency of acute respiratory infections (ARIs), and a heterogeneous set of other clinical and laboratory parameters in preschool children.

Materials and methods. Forty children (21 boy and 33 girls) aged 1 to 6 years old, undergoing inpatient treatment on acute respiratory infection, were involved in the clinical study. They were studied serum concentrations of MMP-1 and TIMP-1, C-reactive protein, certain blood leukocyte fractions, erythrocyte sedimentation rate, the content of several macro- and microbiological elements in their hair as well as a number of clinical signs. Also, two integral indicators of ARIs recurrence were calculated, namely, the infectious index (Ini) and resistance index, as well as integral indices of inflammation and dolichostenomelia. The statistical processing of the primary digital material obtained was performed by IBM SPSS Statistics 27 licensed program.

Results. The younger children had higher serum MMP-1 concentrations ($p=0.007$) and MMP-1/TIMP-1 ratio ($p=0.008$) compared to the older children. The girls showed higher values of MMP-1 ($p=0.008$) and MMP-1/TIMP-1 ratio ($p=0.012$) than the boys. The strong positive correlation between MMP-1 and Ini in the children ($p=0.514$; $p=0.001$; 95% CI [0.232; 0.716]) was demonstrated. Using ordinal logistic regression method, a significant and simultaneously multidirectional dependence of Ini categorical index on MMP-1 ($B=1.078$; $p=0.013$; 95% CI [0.223; 1.933]) and the age category of the examined children ($B=-1.942$; 95% CI [-3.757; -0.126]) was established.

Conclusions. It is assumed that more frequent ARIs in children are accompanied by higher levels of serum MMP-1. It is not unlikely that there is differential «tuning» of MMP-1 activity in response to varying frequency of ARIs during the previous year. The degree of influence of the predictor, namely MMP-1, in ordinal regression models is determined by both the significance of this predictor and the variant of its combination with other studied covariates.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: preschool children, recurrent respiratory infections, matrix metalloproteinase 1, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1.

Вступ

Матриксні металопротеїнази (ММП) – це численне гетерогенне сімейство багатофункціональних ендопептидаз, що містять у своєму складі іон цинку й активуються за присутності іонів кальцію [7,11,14]. Натепер у людини налічують 23 представники цього сімейства, серед яких, виходячи з їхньої субстратної специфічності, виокремлюють колагенази (ММП-1, ММП-8, ММП-13), желатинази (ММП-2, ММП-9), стромелізини (ММП-3, ММП-10, ММП-11), матрилізини (ММП-7, ММП-26), мембранозв'язані ензими (ММП-14, ММП-15, ММП-16, ММП-17, ММП-24, ММП-25) та інші неklasифіковані ферменти (ММП-12, ММП-19, ММП-20, ММП-21, ММП-23А/В, ММП-27, ММП-28) [8,11]. Крім того, вивчено 21 комбінацію а-дизінтегрину з ММП та 19 варіантів поєднання а-дизінтегрину з ММП та тромбоспондиновими послідовностями [1,13,19].

Гени ММП експресуються в клітинах сполучної тканини, найперше у фібробластах, а також нейтрофілах, еозинофілах, моноцитах, макрофагах, ендотеліальних клітинах і клітинах гладеньких м'язів [11,12]. ММП характеризуються вельми широким спектром участі в біологічних і патологічних процесах. Насамперед значущість ММП виявляється тим, що вони руйнують структури позаклітинного матриксу (ПКМ), забезпечуючи клітинний ріст, ремоделювання та відновлення в тканинах. З їх активністю пов'язані такі процеси, як імплантатія трофобласта, ембріогенез, ріст кісток, загоєння ран, ангіогенез тощо [11,18].

Водночас доведено, що ММП пов'язані з різноманітними запальними захворюваннями, хоча початкова гіпотеза щодо їхніх протеолітичних функцій, зумовлених виключно ремоделюванням ПКМ, потребує розширення й удосконалення з урахуванням таких додаткових субстратів, як хемокіни, цитокіни, фактори росту та рецептори клітинної поверхні [4,7,19,25]. Зазначається, що ММП є важливими модуляторами запалення і метаболізму за наявності великої кількості модулюючих напрямків [5,11]. З одного боку, запалення чинить вплив на активність ММП і тканинний метаболізм. І навпаки, розщеплення цитокінів, хемокінів та ПКМ під дією ММП коригує запальний статус і, як наслідок, коригує метаболізм в органах-мішенях [9]. При цьому варто підкреслити, що ММП

є значущими факторами в опосередкованні реакцій імунного захисту [2,4,5,20,21].

Запалення є центральним механізмом у боротьбі з ушкодженням тканин, спричиненим патогенними збудниками або іншими несприятливими факторами. Як наслідок, загроза усувається, і відбувається повернення до параметрів гомеостазу. Це багатоступеневий процес із різноманітними шляхами регуляції. Протеоліз із задіянням ММП є одним із таких шляхів. Натепер отримані результати досліджень, згідно з якими, жодну з вивчених дотепер ММП не можна вважати виключно або «позитивною», або «негативною». Важливою еволюцією в розумінні біології ММП є усвідомлення того, що ці ендопептидази, незважаючи на назву, не є просто руйнівниками матриксних білків. Найімовірніше, вони забезпечують функціонування механізмів, що виступають у якості додаткового фактора в регулюванні міжклітинної і навіть внутрішньоклітинної комунікації [5,25].

Забезпечення відповідної активності ММП за фізіологічних і патологічних станів є складним багатовекторним процесом. Важливий блокуючий вплив на цю активність чинять, зокрема, тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ (ТІМП), серед яких натепер вивчені чотири типи – ТІМП-1, ТІМП-2, ТІМП-3, ТІМП-4 [11,15,25]. Натепер з'ясовано, що будь-який ТІМП може блокувати практично будь-яку ММП, але з різною швидкістю в різних тканинах [15]. Дисбаланс між активацією й інгібуванням дії ММП є причиною прогресування або гальмування різноманітних патологічних розладів [19]. Безперечно, рівновага в системі «ММП – ТІМП» має ключове значення в забезпеченні гомеостазу сполучної тканини [2,6,11,15,16], порушення якого супроводжується диспластичними процесами з різним ступенем їхньої експресії.

Відзначається, що ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-7, ММП-9, ММП-12, ММП-14 та ТІМП-1, ТІМП-2, ТІМП-3 мають критично важливе значення для розвитку легень, зокрема їхнього органогенезу, бронхіального морфогенезу, альвеоляризації, ангіогенезу, а також активно задіяні у відновленні легеневої тканини у відповідь на її запальне ураження, окислювальний стрес, порушення активності війок слизової оболонки дихальних шляхів тощо [10]. У наукових публікаціях останніх років також широко представлені відомості щодо суттєвого значення окремих представників ММП

та ТІМП у патогенезі різноманітних захворювань респіраторної системи в дітей, зокрема при гострих респіраторних інфекціях (ГРІ) [17,21,24], які натеper є найактуальнішою проблемою педіатричної практики, бронхіоліті [22], гострому респіраторному дистрес-синдромі [18,26], пневмонії [6], бронхіальній астмі [12].

Мета дослідження – системно вивчити стан взаємозв'язку між сироватковою концентрацією ММП-1 і ТІМП-1, частотою ГРІ та гетерогенною сукупністю інших клінічних і лабораторних параметрів у дітей дошкільного віку.

Матеріали та методи дослідження

Обсерваційне поперечне дослідження здійснено в дитячих соматичних відділеннях багатопрофільних міських лікарень м. Рубіжне та м. Северодонецьк Луганської області (Україна) протягом 2017–2018 рр. У його межах обстежено 40 дітей (21 хлопчик і 19 дівчаток) віком 1–6 років, госпіталізованих із приводу наявності в них ГРІ. За даними анамнезу, пацієнти мали від 1 до 11 випадків ГРІ протягом попереднього року, враховуючи поточне захворювання. Розподілення клінічних форм гострого інфекційного ураження респіраторного тракту серед обстежених дітей мало такий вигляд: ринофарингіт – 5 (12,50%), ларинготрахеїт – 3 (7,50%), бронхіт – 15 (37,50%), обструктивний бронхіт – 8 (20,00%) та позалікарняна пневмонія – 9 (22,50%).

Критерії залучення дітей до групи спостереження: 1) вік – від 1 року до 6 років 11 місяців 29 днів; 2) стать – хлопчики та дівчатка; 3) діагностована ГРІ з ураженням верхніх або нижніх дихальних шляхів; 4) відсутність будь-якого хронічного захворювання; 5) наявність добровільної інформованої згоди батьків щодо проведення в дитини наукових досліджень, а також збору й обробки персональних відомостей пацієнта. Водночас у разі виникнення будь-яких ускладнень під час здійснення терапевтичних заходів або самовільного припинення батьками лікування дитини до закінчення запланованого обстеження цю дитину вилучали з групи спостереження. Слід зауважити, що дизайном дослідження не передбачено формування групи контролю, оскільки діти в групі спостереження мали суттєве диференціювання за частотою випадків ГРІ.

На підставі даних анамнезу в кожній дитині розраховано два інтегральні клінічні показники: 1) модифікований інфекційний індекс

(ІнІ, n=40) у вигляді співвідношення кількості випадків ГРІ за попередній рік до її віку, вираженому в місяцях; 2) індекс резистентності (ІнР, n=40), що являє собою середню кількість випадків ГРІ на місяць протягом попереднього року. Враховано значення максимальної температури тіла (max t, n=40) під час захворювання. Після вимірювання в пацієнтів довжини і маси тіла, обводу грудної клітки, а також довжини кисті, стопи та розмаху рук розраховано декілька антропометричних коефіцієнтів, зокрема, індекс маси тіла (ІМТ, n=40), індекс Бервека (ІнВ, n=40), довжину кисті / довжину тіла (n=40), довжину стопи / довжину тіла (n=40) та розмах рук / довжину тіла (n=40). Відомо, що певні відхилення значень цих співвідношень є маркерами доліхостеномелії, що вважається однією з об'єктивних ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини [23]. У подальшому вищезазначені останні три коефіцієнти піддано мінімаксному Z-унормуванню [3]. Шляхом сумачі унормованих значень антропометричних індексів отримано інтегральний показник доліхостеномелії (ІПД) для кожної обстеженої дитини.

Усі гематологічні дослідження проведено в клініко-діагностичній лабораторії «Мікротестлаб» (м. Северодонецьк). Дослідження вмісту ММП-1 (n=40) та ТІМП-1 (n=40) у сироватці крові здійснено шляхом імуноферментного аналізу з використанням мікропланшетного рідера «LabAnalyt M201» (Китай) та відповідних наборів, зокрема, «Human MMP-1 (Matrix Metalloproteinase 1) ELISA Kit 96» (Китай) та «Human TIMP-1 (Tissue Inhibitors of Metalloproteinase 1) ELISA Kit 96» (Китай). Кількісне визначення концентрації в пацієнтів (n=37) С-реактивного протеїну (СРП) у крові проведено на біохімічному аналізатор-фотометрі «COBAS Integra 400 Plus» (Німеччина). Клінічний аналіз крові (n=35) виконано на автоматичному гематологічному аналізаторі «MicroCC-20 Plus» (США). Враховано низку гематологічних показників, зокрема, кількість лейкоцитів (WBC), гранулоцитів (GRA), проміжних клітин (MID), лімфоцитів (LYM) і швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). Клінічне і біохімічне дослідження венозної крові здійснено в день її забору.

На підставі сумачі значень max t, ESR і СРП, попередньо унормованих шляхом мінімаксної Z-нормалізації, для більшості обстежених дітей (n=33) розраховано інтегральний показник запалення (ІПЗ).

Крім того, у волоссі дітей ($n=29$) визначено вміст двох макробіоелементів (кальцію (Ca) та К (калію)) і шести мікробіоелементів (цинку (Zn), заліза (Fe), міді (Cu), селену (Se), марганцю (Mn) та хрому (Cr)). Цей аналіз проведено в науково-технічному центрі «ВІРІА-Ltd» (м. Київ) із застосуванням рентгенофлуоресцентного аналізатора «ElvaX-med» (Україна).

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

Статистичний аналіз первинних цифрових даних здійснено з використанням ліцензійної програми «IBM SPSS Statistics 27» на платформі «PS IMAGO PRO 7.0» (США) від компанії «Predictive Solutions». Перевірку на відповідність нормальному закону розподілення значень усіх досліджених інтервальних показників у варіаційних рядах проведено шляхом визначення критерію Шапіро—Уїлка. Для опису варіаційного ряду застосовано такі непараметричні характеристики, як медіана (Me), Q_1 (25%) і Q_3 (75%) квартилі, відносний показник квартильної варіації (V_q), мінімальне (X_{min}) та максимальне (X_{max}) значення показника. Аналіз відмінності недискретних показників у двох незалежних вибірках здійснено шляхом розрахунку U-критерію Манна—Уїтні. Оцінку кореляції між двома ознаками з порядковою або номінальною шкалою розподілення виконано шляхом кростабуляції з розрахунком коефіцієнта ϕ_c -Крамера. Взаємозалежність між порядковими та інтервальними показниками також визначено в таблицях спряженості з попереднім перекодуванням недискретних величин у дискретні. Стан парного взаємозв'язку між двома інтервальними показниками або в разі комбінування інтервального і дихотомічного показників з'ясовано шляхом визначення коефіцієнта рангової кореляції ρ -Спірмена. Якісну оцінку сили кореляційного зв'язку здійснено за шкалою Чеддока. Використовуючи метод порядкової логістичної регресії, досліджено ступінь залежності значущих порядкових показників від незалежних коваріат із дихотомічним та інтервальним розподіленням у варіаційному

ряді. Отримані результати прийнято статистично вірогідними за $p < 0,05$. В окремих випадках щодо отриманих результатів проведено обчислення їх 95% довірчого інтервалу (95% ДІ).

Результати дослідження та їх обговорення

У таблиці 1 наведено значення використаних критеріїв дескриптивних статистик щодо клінічних і лабораторних показників в обстежених дітей. Одразу слід зауважити, що лише 7 (28%) із 25 вивчених показників були підпорядковані нормальному закону розподілення. Тому для опису всіх варіаційних рядів застосовано єдиний підхід із використанням критеріїв непараметричної статистики. Найнижчі значення квартильної варіації, які не перевищували 20%, зафіксовано для таких показників, як $max\ t$, ТІМП-1, ІнВ, ІМТ, ІПД, Мп та Сп. Для переважної більшості індикаторів — 13 (52%) — цей критерій перебував у діапазоні 20–50%. Примітно, що значення V_q для обох інтегральних показників частотної захворюваності пацієнтів на ГРІ — ІнІ та ІнР — виявилися практично однаковими (відповідно 38,46% і 38,00%). Це є свідченням того, що група спостереження мала значущу диференціацію за розрахованими інтегральними показниками рекурентності ГРІ. Водночас для решти 5 (20%) вивчених параметрів квартильна варіація перевищувала 50%. При цьому найвищою вона виявилася для таких показників, як ММП-1, ММП-1/ТІМП-1 та СРП, що зумовлено вельми суттєвим діапазоном відмінності між їхніми мінімальними й максимальними значеннями у варіаційних рядах.

З метою здійснення запланованих статистичних досліджень, усіх пацієнтів за окремими ознаками попередньо поділено на підгрупи з використанням функції перекодування в статистичній програмі. Так, до першої вікової підгрупи залучено дітей віком від 1 року до 3 років 11 місяців ($n=20$), до другої — від 4 років до 6 років 11 місяців ($n=20$). З огляду на кількість випадків ГРІ (N_c) протягом попереднього року, усіх пацієнтів класифіковано на 2 та 3 підгрупи. За двокатегоріального розподілення I та II підгрупу становили діти відповідно з $N_c=1-6$ ($n=25$) та $N_c=7-11$ ($n=15$), а в разі трикатегоріальної класифікації виокремлено такі підгрупи: I — $N_c=1-4$ ($n=11$); II — $N_c=5-8$ ($n=19$); III — $N_c=9-11$ ($n=10$). Усіх обстежених дітей за ІнІ та ІнР також класифіковано на 2 та 3 підгрупи із застосуванням пропор-

Таблиця 1

Описові статистики вивчених показників в обстежених дітей

Показник	Статистичні критерії				
	Me	Q ₁ – Q ₃	V _q , %	X _{min}	X _{max}
Вік*, міс	47,50	31,25–65,00	35,53	12	83
ІнІ, у.о.	0,13	0,09–0,19	38,46	0,04	0,42
ІнР*, у.о.	0,50	0,33–0,71	38,00	0,08	0,92
ІМТ, у.о.	15,94	14,86–16,73	5,87	13,00	24,22
ІнВ, у.о.	1,17	1,12–1,21	3,85	0,89	1,34
ІПД*, у.о.	1,47	1,22–1,74	17,69	0,50	2,56
max t, °C	38,2	37,4–39,0	2,09	36,5	40,2
ММП-1, нг/мл	0,53	0,32–1,61	121,70	0,12	4,20
ТІМП-1*, нг/мл	16,47	16,09–17,22	3,43	15,22	17,92
ММП-1/ТІМП-1, у.о.	0,031	0,020–0,101	130,65	0,007	0,260
СРП, мг/л	1,83	0,57–11,39	295,63	0,08	88,90
ІПЗ, у.о.	0,69	0,44–1,20	55,07	0,08	2,05
WBC, ×10 ⁹ /л	6,54	5,81–8,60	21,33	3,98	17,57
GRA, ×10 ⁹ /л	3,11	2,51–4,20	27,17	0,93	15,24
MID, ×10 ⁹ /л	0,59	0,46–0,73	22,88	0,10	1,91
LYM*, ×10 ⁹ /л	2,74	2,10–3,63	27,92	1,10	5,93
ШОЕ, мм/год	10	6–14	40,00	3	45
Ca*, мкг/г	182,15	144,26–262,09	32,34	62,80	389,13
K, мкг/г	352,78	160,10–584,84	60,20	65,36	1166,84
Zn, мкг/г	38,41	21,75–57,90	47,06	11,23	132,75
Fe, мкг/г	3,26	2,58–4,35	27,15	0,79	7,85
Cu, мкг/г	5,07	3,95–5,76	17,85	2,20	23,09
Se, мкг/г	0,17	0,11–0,22	32,35	0,05	1,33
Mn*, мкг/г	0,30	0,26–0,36	16,67	0,20	0,51
Cr, мкг/г	0,27	0,21–0,38	31,48	0,16	0,63

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

ційного розділення інтервалу між мінімальним та максимальним значенням цього показника відповідно на 2 та 3 сегменти. До того ж трикатегоріальну класифікацію за аналогічним підходом застосовано і для сироваткової концентрації ММП-1 і ТІМП-1.

Ґрунтуючись на обчисленні критерію Манна–Уїтні, встановлено, що молодші діти порівняно зі старшими мали вищі значення концентрації ММП-1 ($U=100,0$; $p=0,007$) та співвідношення ММП-1/ТІМП-1 ($U=102,5$; $p=0,008$). Крім того, у дівчаток зафіксовано вищий рівень ММП-1 ($U=101,5$; $p=0,008$), співвідношення ММП-1/ТІМП-1 ($U=107,0$; $p=0,012$) та нижчий вміст Zn у волоссі ($U=55,0$; $p=0,032$), ніж у хлопчиків. За всіма показниками статистично значуща різниця між підгрупами пацієнтів із меншою (1–6) та більшою (7–11) кількістю випадків ГРІ за попередній рік була відсутньою. Водночас діти з меншими значеннями ІнІ в разі двокатегоріального розподілення варіаційного ряду мали нижчу концентрацію ММП-1 ($U=44,0$; $p<0,001$) та менше співвідношення ММП-1/ТІМП-1 ($U=47,0$; $p<0,001$)

порівняно з тими, хто мав вищі значення цього інтегрального клінічного параметра. Як видно, лише в разі застосування інтегрального підходу в оцінці частоти захворювання дітей на ГРІ, зокрема, з урахуванням їхнього віку, виявлено зазначені вище відмінності між підгрупами спостереження.

Статистичний аналіз отриманих результатів за допомогою методу кростабуляції показав відсутність значущої залежності між встановленими в дітей діагнозами гострого інфекційного ураження респіраторної системи, з одного боку, та дихотомічними показниками (стать, вікова група) і порядковими параметрами (кількість випадків ГРІ за попередній рік, ІнІ, ІнР, концентрація ММП-1 і ТІМП-1) із застосуванням трикатегоріального розподілення їхніх значень, з іншого.

Проведений ранговий кореляційний аналіз насамперед виявив наявність суттєвої прямої взаємозалежності між ІнІ та ММП-1 (табл. 2, рис.), згідно з якою, підвищення одного з цих показників водночас супроводжується збільшенням іншого. Тому можна припустити,

Таблиця 2

Найбільш значущі коефіцієнти рангової кореляції між вивченими показниками в групі спостереження

Статистична пара	Коефіцієнт ρ -Спірмена	Статистична значущість (p)	Межі 95% ДІ	
			нижня	верхня
ММП-1 — ІнІ	0,514	0,001	0,232	0,716
ММП-1 — стать	0,425	0,006	0,121	0,656
ММП-1 — вік (міс)	-0,621	↓0,001	-0,785	-0,376
ММП-1 — ІМТ	0,487	0,001	0,198	0,698
ММП-1 — ІнВ	-0,331	0,037	-0,589	-0,012
max t — ІПД	-0,321	0,043	-0,581	-0,001
max t — СРП	0,442	0,006	0,128	0,675
K — ІПД	0,385	0,039	0,010	0,665

що частіше ГРІ в дітей мають перебіг на тлі вищих рівнів сироваткової ММП-1. Іншими словами, не виключено, що в дітей дошкільного віку існує диференційний рівень «налаштування» активності ММП-1 у відповідь на різну частоту ГРІ.

У таблиці 2 наведено й інші найбільш значущі коефіцієнти парної рангової кореляції щодо досліджених показників. Так, ММП-1 має помірно виражену позитивну кореляцію з ІМТ ($\rho=0,487$; $p=0,001$), що свідчить про певну синхронізованість змін цих двох показників в обстежених дітей, а також з їхньою статтю за наявності вищих значень цього показника в дівчаток ($\rho=0,425$; $p=0,006$). Водночас зафіксовано виражену зворотну взаємозалежність ММП-1 із віковим параметром ($\rho=-0,621$; $p<0,001$), тобто діти старшого віку мають нижчу сироваткову концентрацію вивченого металоензиму. Менш тісною є зворотна залежність між ММП-1 та ІнВ ($\rho=-0,331$; $p=0,037$), відповідно до якої, доліхоморфія в обстежених пацієнтів супроводжується меншими значеннями рівня ММП-1, а брахіморфія, навпаки, — їхнім збільшенням. Крім того, встановлено, що вищі значення max t під час ГРІ помірно поєднуються з більшими концентраціями СРП ($\rho=0,442$; $p=0,006$), що є цілком логічним, та меншими ІПД ($\rho=-0,321$; $p=0,043$). Щодо зв'язків дослідже-

них макро- та мікробіоелементів з іншими показниками, то слід відзначити лише наявність прямої помірно вираженої кореляції між K та ІПД ($\rho=0,385$; $p=0,039$). Варто також зауважити, що не встановлено жодної статистично значущої парної рангової взаємозалежності ані для концентрації ТІМП-1, ані для співвідношення ММП-1/ТІМП-1. На додаток, обидва вивчені частотні показники захворюваності дітей на ГРІ не корелювали з врахованими індикаторами клінічного аналізу крові та ІПЗ. Інтерпретація кореляційних зв'язків між вивченими інтегральними показниками (ІнІ, ІнР, ІПД, ІПЗ) та окремими складовими цих показників не проводилася через очевидну наявність позитивної взаємозалежності.

Важливо наголосити, що не здійснено порівняння отриманих результатів з опублікованими дотепер відомостями, оскільки проаналізовані численні джерела літератури не містять даних щодо взаємозалежності обраних нами для дослідження модуляторів, зокрема ММП-1 і ТІМП-1, та показників рекурентності ГРІ серед дітей дошкільного віку.

З метою визначення ступеня і спрямованості впливу окремих вивчених коваріат, що мають дихотомічну та інтервальну шкалу розподілення, на залежні змінні — частотні показники захворюваності дітей на ГРІ (кількість випадків ГРІ за попередній рік, ІнІ, ІнР), заздалегідь класифікованих за трьома ординальними рівнями, використано порядкову логістичну регресію із застосуванням логіт-функції зв'язку. Найперше слід зауважити, що статистично значущими виявилися лише ті моделі, де в якості залежної змінної враховано тільки ІнІ. Так, варте уваги комбінування, коли предикторами-коваріатами виступає вікова група дітей та сироваткова концентрація ММП-1. У цьому разі встановлено значущу відмінність між нульовою і кін-

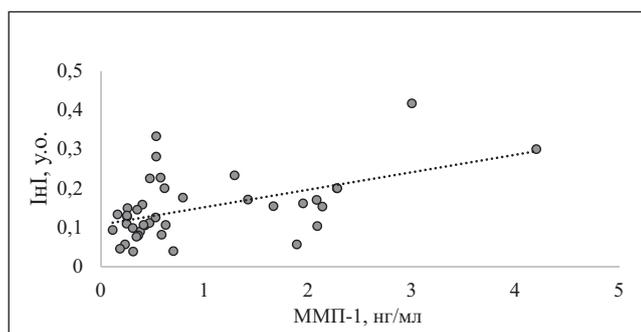


Рис. Стан залежності між значеннями матричної металопротеїнази 1 та інфекційним індексом в обстежених дітей

цевою моделями ($p < 0,001$), що свідчить про суттєве поліпшення відповідності останньої в разі врахування двох зазначених коваріат. До того ж, значення псевдо R-квадрата Макфадена (0,266) свідчить, що враховані коваріати на 26,6% поліпшують відповідності кінцевої моделі. Під час оцінки взаємозв'язку досліджених параметрів (В) насамперед враховано нахил регресії. Вона свідчить, що збільшення віку дітей має відповідність із нижчим порядком значень ІnI ($B = -1,942$; $p = 0,036$; 95% ДІ $[-3,757; -0,126]$). Водночас порядок цих значень збільшується разом із підвищенням концентрації ММП-1 ($B = 1,078$; $p = 0,013$; 95% ДІ $[0,223; 1,933]$). При цьому критерій паралельності ліній виявився незначущим ($p = 0,669$), що є підтвердженням припущення про пропорційність шансів впливу обраних незалежних факторів на залежний показник, зокрема на ІnI. Додатково задіяно модуль SPSS – «Узагальнені лінійні моделі» – з метою розрахунку відношення шансів для предикторних змінних із застосуванням оцінки експоненціальних параметрів. З'ясовано, що шанс потрапляння дитини старшого віку у вищу категорію за ІnI становить лише 0,143 (95% ДІ $[0,024; 0,867]$), тобто він суттєво зменшується порівняно з молодшими дітьми. З іншого боку, збільшення сироваткової концентрації ММП-1 на одиницю її виміру поєднується, навпаки, зі збільшенням шансу потрапляння пацієнта у вищу категорію за ІnI в 2,939 рази (95% ДІ $[1,259; 6,863]$). Слід зазначити, що порядковий регресійний аналіз окремо кожної з двох наведених вище коваріат показує також високу статистичну значущість обох отриманих при цьому моделей. Проте поліпшення відповідності кінцевих моделей є менш вираженим порівняно з тим, коли одночасно враховуються обидві коваріати. Так, для вікової дихотомічної змінної та інтервальної концентрації ММП-1 таке поліпшення становить відповідно 16,2% і 18,5%.

У разі дослідження ТІМП-1 у якості предиктора з інтервальною шкалою розподілення кінцева модель зміни ІnI є статистично незначущою ($p = 0,527$). Врахування водночас і ММП-1, і ТІМП-1 виявляється значущою відмінністю між нульовою і кінцевою моделями ($p = 0,001$) з поліпшенням відповідності останньої на 21,1%. Водночас за такого комбінування предикторів встановлено залежність категорій ІnI тільки від ММП-1 ($B = 1,475$; $p = 0,001$; 95% ДІ $[0,599; 2,351]$), а для ТІМП-1 така залеж-

ність вже не визначалася ($p = 0,207$). У цьому разі підвищення рівня ММП-1 на одиницю її виміру супроводжується зростанням шансу переходу дитини у вищу категорію за ІnI в 4,372 рази (95% ДІ $[1,827; 10,465]$), що є дещо більшим, аніж за ММП-1 із віковою категорією пацієнтів. Слід додати, що за умови комбінування ММП-1 та кількох інших предикторів-коваріат, наприклад «ММП-1 + ТІМП-1 + вік (міс) + стать» або «ММП-1 + ІnV + ІМТ + вікова група», значущий вплив цього металоензиму на залежний показник вже відсутній, хоча при цьому зафіксовано вірогідність самої кінцевої моделі. Отже, наявність і ступінь впливу предиктора на залежний показник визначаються не тільки значущістю самого предиктора, але і його комбінуванням з іншими коваріатами в порядковій регресійній моделі.

Висновки

Встановлено, що обстежені діти з рекурентними респіраторними інфекціями молодшого віку (1–3 роки) порівняно зі старшими дітьми (4–6 років) мають вищу сироваткову концентрацію ММП-1 ($p = 0,007$) та співвідношення ММП-1/ТІМП-1 ($p = 0,008$), тоді як за сироватковою концентрацією ТІМП-1 відмінність між ними не зафіксована ($p = 0,495$).

У дівчаток виявлено вищі значення ММП-1 ($p = 0,008$) та співвідношення ММП-1/ТІМП-1 ($p = 0,012$), аніж у хлопчиків, за відсутності різниці між ними щодо ТІМП-1 ($p = 0,126$).

Показано наявність у дітей дошкільного віку тісної вираженої позитивної кореляції між ММП-1 та ІnI ($p = 0,514$; $p = 0,001$; 95% ДІ $[0,232; 0,716]$), що може бути проявом поєднання їхньої схильності до частіших ГРІ та вищої активності цього металоензиму.

За допомогою порядкової логістичної регресії встановлено значущу і водночас різноспрямовану залежність категоріального показника ІnI від ММП-1 ($B = 1,078$; $p = 0,013$; 95% ДІ $[0,223; 1,933]$) та вікової категорії обстежених дітей ($B = -1,942$; $p = 0,036$; 95% ДІ $[-3,757; -0,126]$).

За умови постійного залежного показника, зокрема категоріального ІnI, різноманітне комбінування предикторів виявляється різним ступенем їхньої значущості у вивчених порядкових регресійних моделях.

Перспективи подальших досліджень. Надалі планується продовжити системні і бага-

товекторні статистичні дослідження вже отриманого первинного матеріалу для з'ясування найбільш значущих факторів, що чинять суттєвий вплив щодо показників захворюваності на ГРІ в дітей дошкільного віку.

Фінансування. Дослідження проведено в межах ініціативної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії з дитячими інфекціями Луганського державного медичного університе-

ту (м. Рубіжне) — «Актуальні аспекти впливу перинатальних чинників на формування соматичної патології у дітей віком 1–14 років» (№ державної реєстрації 0117U003041). Проведене наукове дослідження не мало зовнішніх джерел фінансування.

Автори рукопису засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Agren MS, auf dem Keller U. (2020). Matrix Metalloproteinases: How Much Can They Do? *International Journal of Molecular Sciences*. 21 (8): 2678. doi: 10.3390/ijms21082678.
2. Apte SS, Parks WC. (2015). Metalloproteinases: A parade of functions in matrix biology and an outlook for the future. *Matrix Biology*. 44–46: 1–6. doi: 10.1016/j.matbio.2015.04.005.
3. Babichev SA. (2014). Optimization of information preprocessing in clustering systems of high dimension data. *Radioelektronika, informatyka, upravlinnia*. 2: 135–142. [Бабичев СА. (2014). Оптимизация процесса предобработки информации в системах кластеризации высокоразмерных данных. *Радиоелектроніка, інформатика, управління*. 2: 135–142]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-protsessa-predobrabotki-informatsii-v-sistemah-klasterizat-sii-vysokorazmernih-dannyh/viewer>.
4. Da Silva–Neto PV, do Valle VB, Fuzo CA, Fernandes TM, Toro DM, Fraga–Silva TFC et al. (2022). Matrix Metalloproteinases on Severe COVID-19 Lung Disease Pathogenesis: Cooperative Actions of MMP-8/MMP-2 Axis on Immune Response through HLA-G Shedding and Oxidative Stress. *Biomolecules*. 12 (5): 604. doi: 10.3390/biom12050604.
5. Fingleton B. (2017). Matrix metalloproteinases as regulators of inflammatory processes. *Biochimica et Biophysica Acta — Molecular Cell Research*. 1864 (11): 2036–2042. doi: [org/10.1016/j.bbamcr.2017.05.010](https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.05.010).
6. Gautam SS, O'Toole RF. (2016). Convergence in the Epidemiology and Pathogenesis of COPD and Pneumonia. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 13 (6): 790–798. doi: 10.1080/15412555.2016.1191456.
7. Gelzo M, Cacciapuoti S, Pinchera B, De Rosa A, Cernera G, Scialò F et al. (2022). Matrix metalloproteinases (MMP) 3 and 9 as biomarkers of severity in COVID-19 patients. *Scientific Reports*. 12: 1212. doi: 10.1038/s41598-021-04677-8.
8. Gkouveris I, Nikitakis NG, Aseervatham J, Rao N, Ogbureke KUE. (2017). Matrix metalloproteinases in head and neck cancer: current perspectives. *Metalloproteinases In Medicine*. 4: 47–61. doi: 10.2147/MNM.S105770.
9. Hardy E, Fernandez–Patron C. (2021). Targeting MMP–Regulation of Inflammation to Increase Metabolic Tolerance to COVID-19 Pathologies: A Hypothesis. *Biomolecules*. 11 (3): 390. doi: 10.3390/biom11030390.
10. Huang X, Mu X, Deng L, Fu A, Pu E, Tang T, Kong X. (2019). The etiologic origins for chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 14: 1139–1158. doi: 10.2147/COPD.S203215.
11. Jabłońska–Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. (2016). Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 31 (1): 177–183. doi: 10.3109/14756366.2016.1161620.
12. Kachkovska VV. (2021). Matrix metalloproteinases as markers of respiratory tract remodeling and potential therapeutic target in patients with bronchial asthma. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 9 (2): 174–188. [Качковська ВВ. (2021). Матриксні металопротеїнази як маркери ремоделювання дихальних шляхів і потенційна терапевтична мішень у хворих на бронхіальну астму. *Східноукраїнський медичний журнал*. 9 (2): 174–188]. doi: 10.21272/eumj.
13. Karamanos NK, Theocharis AD, Piperigkou Z, Manou D, Passi A, Skandalis SS et al. (2021). A guide to the composition and functions of the extracellular matrix. *Federation of European Biochemical Societies Journal*. 288 (24): 6850–6912. doi: 10.1111/febs.15776.
14. Ke J, Ye J, Li M, Zhu Z. (2021). The Role of Matrix Metalloproteinases in Endometriosis: A Potential Target. *Biomolecules*. 11 (11): 1739. doi: 10.3390/biom11111739.
15. Krasnoselsky NV, Sukhin VS, Gertman VZ, Simonova–Pushkar LI. (2018). Applying matrix metalloproteinase in diagnosis and prognosis in oncogynecology. *Actual problems of modern medicine*. 18 (1): 313–317. [Красносельський МВ, Сухін ВС, Гертман ВЗ, Сімонова–Пушкар ЛІ. (2018). Можливості діагностичного та прогностичного використання матриксних металопротеїназ в онкогінекології. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 18 (1): 313–317]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mozhливosti-diaagnostichnogo-ta-prognostichnogo-vikoristannya-matriksnih-metaloproteynaz-v-onkoginekologiyi>.
16. Laronha H, Caldeira J. (2020). Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. *Cells*. 9 (5): 1076. doi: 10.3390/cells9051076.
17. Li Y, Fu X, Ma J, Zhang J, Hu Y, Dong W et al. (2019). Altered respiratory virome and serum cytokine profile associated with recurrent respiratory tract infections in children. *Nature Communications*. 10: 2288. doi: 10.1038/s41467-019-10294-x.
18. Potey PM, Rossi AG, Lucas CD, Dorward DA. (2019). Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary

- inflammation: understanding biological function and therapeutic potential. *The Journal of Pathology*. 247: 672–685. doi: 10.1002/path.5221.
19. Raeeszadeh–Sarmazdeh M, Do LD, Hritz BG. (2020). Metalloproteinases and Their Inhibitors: Potential for the Development of New Therapeutics. *Cells*. 9 (5): 1313. doi: 10.3390/cells9051313.
 20. Ramírez–Martínez G, Jiménez–Álvarez LA, Cruz–Lagunas A, Ignacio–Cortés S, Gómez–García IA, Rodríguez–Reyna TS et al. (2022). Possible Role of Matrix Metalloproteinases and TGF- β in COVID-19 Severity and Sequelae. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 42 (8): 352–368. doi: 10.1089/jir.2021.0222.
 21. Sarkar S, Ratho RK, Singh M, Singh MP, Singh A, Sharma M. (2022). Comparative Analysis of Epidemiology, Clinical Features, and Cytokine Response of Respiratory Syncytial and Human Metapneumovirus Infected Children with Acute Lower Respiratory Infections. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 75 (1): 56–62. doi: 10.7883/yoken.JJID.2021.151.
 22. Sebina I, Phipps S. (2020). The Contribution of Neutrophils to the Pathogenesis of RSV Bronchiolitis. *Viruses*. 12 (8): 808. doi: 10.3390/v12080808.
 23. Voloshin OM, Marushko YuV. (2021). Peculiarities of cellular immunity among preschool children suffering from recurrent respiratory diseases. *Bulletin of problems biology and medicine*. 1: 337–342. [Волошин ОМ, Марушко ЮВ. (2021). Особливості клітинного імунітету у дітей дошкільного віку з рекурентними респіраторними захворюваннями. *Вісник проблем біології і медицини*. 1: 337–342]. doi: 10.29254/2077-4214-2021-1-159-337-342.
 24. XuChen X, Weinstock J, Arroyo M, Salka K, Chorvinsky E, Abutaleb K et al. (2021). Airway Remodeling Factors During Early-Life Rhinovirus Infection and the Effect of Premature Birth. *Frontiers in Pediatrics*. 9: 610478. doi: 10.3389/fped.2021.610478.
 25. Young D, Das N, Anowai A, Dufour A. (2019). Matrix Metalloproteases as Influencers of the Cells' Social Media. *International Journal of Molecular Sciences*. 20 (16): 3847. doi: 10.3390/ijms20163847.
 26. ZinterMS, DelucchiKL, KongMY, OrwollBE, SpicerAS, LimMJ et al. (2019). Early Plasma Matrix Metalloproteinase Profiles. A Novel Pathway in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 199 (2): 181–189. doi: 10.1164/rccm.201804-0678OC.

Відомості про авторів:

Волошин Олександр Миколайович — к.мед.н., доц., зав. каф. педіатрії з дитячими інфекціями, ДЗ «Луганський державний медичний університет».

Адреса: м. Рівне, вул. 16 Липня, буд. 36. <https://orcid.org/0000-0001-7612-6521>.

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

Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13; тел. (044) 234-40-62. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

Стаття надійшла до редакції 11.09.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.

UDC 616.34-018-002-003.235:577.112]-078.73-079.4-053.32

D.S. Dobryk, D.O. Dobryanskyy

Fecal calprotectin, lactoferrin and morbidity associated with immature digestive tract in preterm infants

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 38-45. doi 10.15574/SP.2022.127.38

For citation: Dobryk DS, Dobryanskyy DO. (2022). Fecal calprotectin, lactoferrin and morbidity associated with immature digestive tract in preterm infants. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 38-45. doi 10.15574/SP.2022.127.38.

Introduction. Excessive intestinal inflammation in preterm infants is one of the key factors in the development of necrotizing enterocolitis (NEC), early- (EOS) and late-onset neonatal sepsis (LOS).

Purpose — to evaluate the connection between fecal calprotectin (FC), enteral use of lactoferrin (LF), and the occurrence of NEC, EOS, and LOS in preterm infants.

Materials and methods. FC was measured in 26 newborns with gestational age (GA) ≤ 32 weeks and birth weight ≤ 1500 g. Feces were collected twice: in the first 7 days of life and at the postmenstrual age (PMA) of 36 weeks. The main group included 15 infants with either EOS, LOS or NEC. The remaining 11 infants formed the comparison group. Eleven infants received LF (4 in the main group and 7 in the comparison group), which was randomly administered in the first 3 days of life.

Results. FC in the first 7 days of life was higher in the main group ($p > 0.05$). At the PMA of 36 weeks, FC decreased in the main group and increased in the comparison group ($p > 0.05$). FC in the first week of life was higher in infants with EOS compared to newborns without the diseases ($p = 0.03$), followed by a decrease at the PMA of 36 weeks ($p = 0.04$). There was no significant difference in FC levels depending on the development of LOS or NEC. FC levels increased in all infants who received LF and decreased in babies who did not receive LF ($p > 0.05$).

Conclusions. The occurrence of EOS is associated with a significant increase in FC which subsequently decrease by the PMA of 36 weeks. FC in the first week of life are not associated with the development of NEC or LOS. Enteral use of LF at a dose of 100 mg/day is associated with an increase in FC levels ($p > 0.05$).

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: fecal calprotectin, lactoferrin, neonatal sepsis, necrotizing enterocolitis, preterm infants.

Фекальний кальпротектин, лактоферин і захворюваність, пов'язана з незрілістю травного каналу, у передчасно народжених немовлят

Д.С. Добрик, Д.О. Добрянський

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Вступ. Надмірна запальна відповідь у травному каналі передчасно народжених немовлят є одним із ключових патогенетичних чинників виникнення некротизуючого ентероколіту (НЕК), а також раннього (РНС) і пізнього (ПНС) неонатального сепсису.

Мета — оцінити зв'язок між рівнями фекального кальпротектину (ФК), ентеральним застосуванням лактоферину (ЛФ) і виникненням НЕК, РНС, а також ПНС у передчасно народжених немовлят.

Матеріали та методи. У 26 дітей із когорти передчасно народжених немовлят із терміном гестації ≤ 32 тиж та масою тіла при народженні ≤ 1500 г визначали кальпротектин у калі. Матеріал забирали двічі: у перші 7 днів життя і на момент досягнення постменструального віку (ПМВ) 36 тиж. Основну групу сформували 15 немовлят, які хворіли на РНС, ПНС або НЕК. Решта 11 дітей увійшли до групи порівняння. Одинадцять дітей отримували ЛФ (4 дитини з основної групи і 7 дітей у групі порівняння), який рандомізовано призначали в перші 3 доби життя.

Результати. ФК в перші 7 днів життя був вищим у немовлят з основної групи ($p > 0,05$). На момент досягнення ПМВ 36 тиж вміст ФК знижувався у немовлят з основної групи і зростав у дітей із групи порівняння ($p > 0,05$). Вміст ФК в перший тиждень життя був значно вищим у дітей з РНС порівняно з немовлятами без захворювань ($p = 0,03$), з подальшим зниженням на момент досягнення ПМВ 36 тиж ($p = 0,04$). Концентрації ФК суттєво не відрізнялися залежно від розвитку ПНС або НЕК. Рівні ФК зростали у всіх немовлят, які отримували ЛФ, та знижувалися у дітей, які не отримували ЛФ ($p > 0,05$).

Висновки. Виникнення РНС асоціюється зі значним підвищенням рівнів ФК з наступним їх зниженням на момент досягнення ПМВ 36 тиж. Показники ФК на першому тижні життя не пов'язані з розвитком НЕК або ПНС. Ентеральне застосування ЛФ у дозі 100 мг/добу асоціюється з підвищеннями рівнів ФК ($p > 0,05$).

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.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: фекальний кальпротектин, лактоферин, неонатальний сепсис, некротизуючий ентероколіт, передчасно народжені діти.

Introduction

Morbidity associated with an immature digestive tract is one of the most important causes of mortality in very low birth weight (BW) < 1500 g infants. Excessive inflammation in combination with insufficient lo-

cal immunity, increased permeability of the intestinal mucous membrane, reduced motor function and insufficient blood supply to the intestines, as well as enteral nutrition of preterm infants in neonatal intensive care units (NICU) are associated with the occurrence of necrotizing enterocolitis (NEC) [15,23]. These factors can also play

a critical role in the pathogenesis of other diseases, primarily sepsis, due to damage to the mucous membrane of the intestines and the subsequent entry of microorganisms into the bloodstream [17].

Fecal calprotectin (FC) is a protein that makes up to 60% of the soluble protein in human neutrophils, it is also found in monocytes, macrophages and epithelial cells [28]. FC is released during the inflammatory process in the digestive tract and is easily detected in feces. Due to the presence of calcium, the structure of calprotectin can remain stable in feces for up to 7 days [8]. The FC concentration in feces directly correlates with the severity of the inflammation in the intestine [1]. Considering the pathogenesis of NEC and neonatal sepsis, FC can be a potential marker of these diseases, as it can indicate the presence of a subclinical inflammatory process.

Lactoferrin (LF) is a multifunctional iron-binding glycoprotein, which is found in the largest amount in breast milk and plays a key role in innate immunity [26]. In addition to antiviral and bactericidal properties, LF can prevent the occurrence of an excessive inflammatory response [11], stimulate the proliferation and differentiation processes of the epithelium of the small intestine, which affects its weight and length, as well as the production of digestive enzymes [12,13]. Enteral use of LF is one of the potential means of modulating postnatal adaptation of the digestive tract and prevention of diseases associated with its immaturity in preterm infants.

Purpose of this study – to evaluate the associations between FC levels, enteral LF administration, and the occurrence of NEC and sepsis in preterm infants.

Materials and methods of the study

Twenty-six newborns in whom we measured FC levels were involved in the study. The newborns originate from the cohort of preterm infants with gestational age (GA) ≤ 32 weeks, BW ≤ 1500 g, and age ≤ 72 h, who were treated in the Lviv Regional Clinical Hospital. At enrollment, all infants were tolerating at least trophic feeds, they did not have significant congenital malformations or complications that significantly reduced the chances of survival (in particular, stage 3 or 4 intraventricular hemorrhages (IVH) detected in the first 72 hours after birth). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee for all participants.

The informed parents' consent was obtained for all patients.

The feces were collected twice – after enrollment, during the first seven days of life, and at the postmenstrual age (PMA) of 36 weeks. If necessary, the feces were stored in a test tube for up to 12 hours at a temperature of $+2-8^{\circ}\text{C}$ until delivery to the laboratory. FC concentration was measured by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a Sunrise photoelectric analyzer (Tecan).

Among the 26 enrolled infants, 15 who suffered from early- (EOS) and late-onset neonatal sepsis (LOS) or NEC retrospectively formed the main group. The remaining 11 infants without this morbidity were included in the comparison group.

Eleven infants were randomly assigned to bovine LF suspension (4 infants from the main group and 7 children in the comparison group) at a dose of 100 mg/day, starting from the first 3 days of life, until reaching PMA of 36 weeks.

FC levels were compared in the retrospective subgroups of babies with certain diseases (EOS, LOS, or NEC) and infants from the comparison group. Additionally, a separate comparison of FC levels was performed in infants, who received LF (LF subgroup, $n=11$) and infants, who received standard treatment (ST subgroup, $n=15$).

NEC was diagnosed according to the Bell's criteria in modification of Kleigman [10]. EOS was diagnosed in first 72 hours of life and LOS was diagnosed after 72 hours of life based on the positive blood culture and/or on agreed criteria and the predictive model of the European Medicines Agency:

- the need to increase the percentage of oxygen in the inhaled gas mixture or to start respiratory support;
- increased frequency of apnea and bradycardia;
- instability of body temperature;
- violation of tolerance to enteral nutrition and/or flatulence;
- oliguria < 1 ml/kg/h;
- signs of peripheral hemodynamic disturbances (symptom of «white spot» longer than 3 seconds, marble pattern of the skin);
- arterial hypotension (with a clinical need to prescribe additional fluid or inotropes);
- signs of tactile hyperesthesia, lethargy or muscle hypotonia;
- increase in the level of C-reactive protein > 15 mg/l;
- number of leukocytes $< 4 / > 20 \times 10^9/l$ or thrombocytopenia $< 100 \times 10^9/l$;

Table 1

Demographic and baseline clinical characteristics of the groups

Indicator	Main group (n=15)	Comparison group (n=11)	p
GA, weeks	28.0 (27.0–31.0)	30.0 (29.0–32.0)	–
GA <28 weeks	7 (46.6)	0	0.05
BW, g	870.0 (760.0–970.0)	1300.0 (1150.0–1460.0)	0.03
Males, n (%)	7 (46.6)	5 (45.5)	0.95
Multiple pregnancies, n (%)	5 (33.3)	1 (9.1)	0.14
Mother's age, years	28.0 (23.0–31.0)	31.0 (24.0–37.0)	0.34
AB treatment during pregnancy, n (%)	2 (13.3)	3 (27.3)	0.37
Antenatal steroids, n (%)	10 (66.7)	8 (72.7)	0.74
SGA, n (%)	1 (6.7)	1 (9.1)	0.78
APGAR score at 5 minutes <7, n (%)	13 (86.7)	6 (54.5)	0.34
Need for resuscitation, n (%)	11 (68.6)	5 (45.5)	0.43
Surfactant administration, n (%)	11 (73.3)	8 (72.7)	0.97
Age at the time of hospitalization, hours	4.0 (2.0–9.0)	6.0 (2.0–25.0)	0.42
MV required, n (%)	11 (73.3)	4 (36.3)	0.06
LF administration, n (%)	7 (46.6)	4 (36.3)	0.60

Notes: GA — gestational age; BW — birth weight; AB — antibiotics; SGA — small for gestational age; MV — mechanical ventilation; LF — lactoferrin.

- leukocyte index >0.2;
- violation of glucose tolerance (glucose level < 2.2/> 10 mmol/l);
- metabolic acidosis (base deficit > -10 mmol/l).

In NICU, standard protocols for respiratory support, hemodynamic stabilization, nutrition, prescribing antibiotics and antifungal drugs, correcting anemia and metabolic disorders were used. All infants were continuously monitored for vital functions.

Standard methods of descriptive, comparative statistics and analysis of covariance (ANCOVA) using the χ^2 , Mann–Whitney, Wilcoxon, Fisher, and Spearman correlation (rS) coefficients were applied. To assess the possibility of predicting the occurrence of EOS using the concentrations of FC the ROC (навести) curve was used with the determination of the area under the curve and calculation of sensitivity, specificity, as well as positive and negative predictive values of certain measurements. Continuous variables are presented as median (lower and upper quartiles) unless otherwise stated. All results were considered significant if $p < 0.05$.

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

Results of the study

Infants in the main group had significantly lower GA and BW at a birth (Table 1). They were

also more likely to be born from multiple pregnancies, needed resuscitation at a birth with mechanical ventilation (MV), and had an Apgar score at 5 minutes of less than 7, although the differences were not statistically significant (Table 1). Thus, the most immature newborns or infants with significant disorders of early postnatal transition were more likely to suffer from sepsis and NEC. Infants in the main group required longer periods of MV and continuous positive airway pressure (CPAP) and, subsequently, suffered from bronchopulmonary dysplasia (BPD) more often. Neurological morbidity was also higher in the main group (Table 2). These babies later achieved a full amount of enteral feeds, required longer minimal enteral nutrition and antibacterial therapy, more blood transfusions, and longer duration of the NICU stay. All infants enrolled in the study were fed with formula or with formula and breastmilk. The proportion of babies who were fed with their mothers' milk at the time of collecting the feces samples did not differ between the groups (Table 2).

FC levels in the first seven days of life in infants in the main group were higher than in the comparison group but the difference was not statistically significant. The median age of infants at the time of collecting the first sample was 3 days in both groups (3.0 (3.0–6.0) days in the main group vs. 3.0 (2.0–5.0) days in the comparison group, $p=0.7$). At PMA of 36 weeks there was a decrease in FC levels in infants in the main group and an increase in babies in the comparison group, however, this difference between the groups remained

Table 2

Morbidity and therapeutic interventions in the groups

Indicator	Main group (n=15)	Comparison group (n=11)	p
NEC, n (%)	3 (20.0)	0 (0)	0.11
EOS, n (%)	7 (46.7)	0 (0)	0.008
LOS, n (%)	8 (53.3)	0 (0)	0.003
BPD, n (%)	4 (26.7)	0 (0)	0.06
IVH grade 3–4, n (%)	5 (33.3)	0 (0)	0.03
PVL, n (%)	1 (6.7)	0 (0)	0.38
MV duration, hours	16 (0–88.0)	0 (0–14.0)	0.05
CPAP duration, hours	182 (97.0–439.0)	54.0 (45.0–107.0)	0.006
Need for repeated tracheal intubations, n (%)	3 (20.0)	2 (18.2)	0.59
Blood transfusions, n (%)	13 (86.7)	2 (18.2)	0.01
Postnatal steroids, n (%)	2 (13.3)	0	0.13
AB duration, days	38.0 (30.0–46.0)	27.0 (17.0–34.0)	0.05
Trophic feeds duration, days	4.0 (3.0–9.0)	3.0 (2.0–4.0)	0.04
Age of achievement of full enteral feeds, days	27.5 (20.0–35.5)	10.0 (7.0–15.0)	0.001
Feeding with mother's milk, n (%)	8 (53.3)	6 (54.5)	0.95
NICU stay, days	38.0 (10.0–45.0)	7.0 (6.0–10.0)	0.0001
Died, n (%)	3 (20.0)	0	0.12
Transition to another hospital, n (%)	1 (6.7)	0 (0)	0.38
In-hospital stay, days*	83.0 (57.0–104.0)	60.0 (45.0–74.0)	0.25

Notes: * — only for survived patients; NEC — necrotizing enterocolitis; EOS — early-onset sepsis; LOS — late-onset sepsis; BPD — bronchopulmonary dysplasia; IVH — intraventricular hemorrhage; MV — mechanical ventilation; CPAP — continuous positive airway pressure; AB — antibiotic; NICU — neonatal intensive care unit; BM — breast milk.

Table 3

FC in groups, µg/g

Indicator	Main group (n=15)	Comparison group (n=11)	p	Main group (n=15)	Comparison group (n=11)	p
				PMA of 36 weeks		
Age	First 7 days of life			PMA of 36 weeks		
FC	413.5 (241.9–800.0)	274.2 (195.5–639.1)	0.25	236.7 (10.3–722.9)	462.3 (247.6–726.8)	0.45
FC in infants with EOS	800.0 (294.4–800.0) (n=7)		0.03	480.3 (134.2–800.0)* (n=7)		0.82
FC in infants with LOS	374.7 (70.4–680.2) (n=6)		0.88	160.4 (100.2–313.1) (n=5)		0.23
FC in infants with NEC	334.4 (228.7–800.0) (n=3)		0.44	–		–

Notes: * — significant changes between 2 measurements (p=0.04); FC — fecal calprotectin; PMA — postmenstrual age; EOS - early-onset sepsis; LOS — late-onset sepsis; NEC — necrotizing enterocolitis.

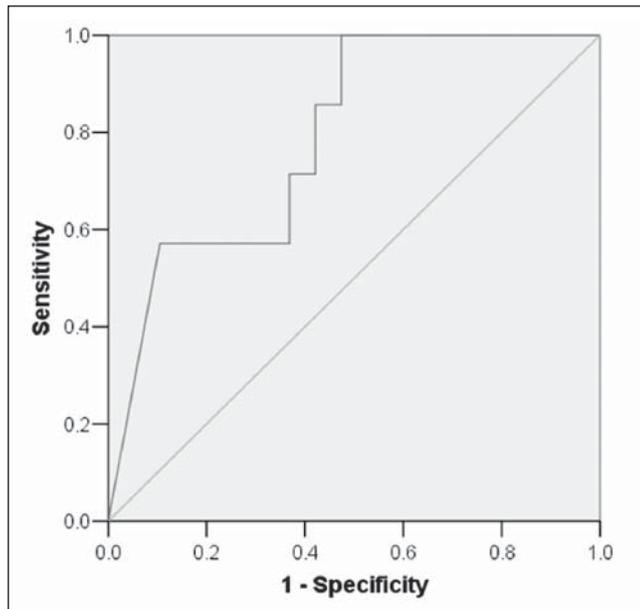
unreliable, and the changes of concentrations were not statistically significant either (Table 3).

FC and EOS. EOS was diagnosed in seven infants. FC levels in the first week of life were significantly higher in these infants compared to newborns in the comparison group (Table 3). Up to the PMA of 36 weeks, the FC levels in infants with EOS decreased significantly (p=0.04). Based on the results of the ROC analysis, it was established that the FC value of 373.9 mcg/g and more had a sensitivity of 71% and a specificity of 63% for the detection of EOS in our cohort of preterm infants (area under the curve 0.79; 95% confidence interval 0.81–0.97, p=0.026), (Fig.). The positive predictive value of this FC level was 41.6%, and the negative predictive value of the result of <373.9 mcg/g was 85.7%. According

to the results of the analysis of covariance which as independent variables included EOS and GA the latter as a covariate had no significant effect on FC levels in the first week of life (F=0.14, p=0.72).

FC and LOS. Eight patients developed LOS. In 2 infants the disease was combined with NEC, so the results of FC measurements in them were not taken into account during the relevant comparisons with the comparison group. According to the results of both measurements, the FC levels in infants with LOS did not differ from infants in the comparison group, and changes of the values were not reliable (Table 3).

FC and NEC. NEC was diagnosed in 3 infants. FC levels during the first week of life did not significantly differ between babies with NEC and infants from the comparison group (Table 3).



Notes: FC — fecal calprotectin; EOS — early-onset sepsis.

Fig. ROC-curve describing fecal calprotectin cut-off values for the prediction of EOS in very preterm infants

Two cases of NEC ended lethally, and the third infant was transferred to another hospital for further treatment, which made it impossible to determine and analyze FC levels at the time of PMA of 36 weeks.

FC and GA. No reliable correlations between GA and FC concentrations in the first 7 days of life ($rS=-0.17$, $p=0.39$) and at PMA of 36 weeks ($rS=0.32$, $p=0.13$) were found. Among the patients enrolled in the study, 7 infants (26.9%) were extremely preterm (GA <28 weeks). FC levels in the first week of life in these infants were higher compared to the infants with GA ≥ 28 weeks, but the difference was not statistically significant (507.5 (294.4–800.0) mcg/g vs. 277.8 (195.5–680.2) mcg/g, $p>0.05$).

FC and LF. FC levels in the first 7 days of life in infants received LF were lower compared to the rest of the babies, but this difference was not statistically significant (274.2 (195.5–639.1) mcg/g in the LF subgroup vs. 413.5 (274.2–800.0) mcg/g in infants in ST subgroup; $p=0.55$). At PMA of 36 weeks, FC levels of infants who received LF increased, while in patients in ST subgroup they decreased, but the difference between subgroups was not significant either (631.1 (232.2–800.0) mcg/g vs. 274.7 (144.8–599.6) mcg/g respectively, $p=0.16$). The changes of FC levels of infants in both subgroups were not statistically reliable. Based on the results of similar comparisons of FC concentrations depending on the administration of LF separately in the main group and the comparison group, no differences were found.

Discussion

In this study, we have examined the relationship between FC, the occurrence of neonatal sepsis and NEC, and the use of enteral LF in very preterm infants. We have established the only association between the concentrations of FC in the first week of life and the occurrence of EOS: there was a trend toward higher FC levels in infants receiving LF compared to children receiving ST, but the differences were not significant.

The occurrence of severe neonatal morbidity in this study adversely affected the main clinical outcomes of the infants in the main group, who were characterized by higher overall morbidity and mortality, as well as longer hospitalization. This could also have happened because the newborns in the main group were significantly more immature and smaller (Table 2). Severe IVH were detected in these infants after 72 hours of life. One case of PVL occurred in an infant with NEC who died.

The lack of differences in FC levels between the groups can be explained by the fact that at the time of the first measurement (the first 7 days of life), in some infants in the main group LOS or NEC have not yet occurred. During the second measurement at PMA of 36 weeks, the vast majority of them did not have an active inflammatory process, and the differences in the type of nutrition and the proportion of the infants who were fed with native mothers' BM were insignificant. At the same time, a significant increase in FC levels in the first week of life in the infants with EOS may indicate that the immature digestive tract could be the entrance gate of infection and may participate in the formation of a systemic inflammatory response. It is also known that in babies with EOS, not only the concentration of FC but also calprotectin in the blood serum may increase [4,21]. Although the occurrence of EOS in high-income countries is reasonably well-controlled, and due to the use of antenatal antibiotics, the corresponding incidence is minimized, the frequency of clinically suspected EOS in low- or lower-middle-income countries can be as high as 16%, and the incidence of laboratory-confirmed EOS can reach almost 5% [16]. Effective diagnostics of neonatal sepsis can be challenging in resource-limited settings [24]. The sensitivity and negative predictive value of FC <373.9 mcg/g at the level of 71% and 85.7%, respectively, indicate that FC can be an additional diagnostic marker of EOS in the first days of life in infants. At the same time, further research is needed to confirm this conclusion.

Additional factors may have influenced the FC level in our patients. In particular, FC levels may depend not only on the morbidity but also on GA and PMA or chronological age. Josefsson et al. described a decrease in FC levels during the first week of life and a gradual increase between the second and eighth weeks of life [9]. Rouge et al. found a weak negative linear relationship between FC and GA [19]. Yoon et al. described a positive linear association between GA and FC in babies born at GA of <26 weeks and a negative correlation between GA and FC in babies born at GA of 26 to 30 weeks [27]. Although we found that FC levels in infants with GA of <28 weeks were almost twice as high as in infants with GA of 28–32 weeks, this difference was not statistically significant. We did not find any correlations between GA and FC, and covariance analysis did not confirm an independent effect of GA on FC concentrations in our patients. Therefore, considering the inconsistency of the available data, the relationship between GA and FC requires further study.

The possibility of early detection of NEC or an existing subclinical inflammatory process, which may cause the next occurrence of NEC, is one of the most important issues in the context of studying FC in preterm infants. The results of the study by van Zoonen et al. indicate that serial FC measurements did not help to predict NEC, as there were no differences between FC levels in infants who developed NEC and control babies from birth to the first clinical suspicion of NEC [25]. At the same time, some studies indicate increased FC levels in infants with NEC. Thus, to confirm a diagnosis of NEC, Aydemir O et al. proposed a threshold value of FC of 792 mcg/g with a sensitivity of 76% and a specificity of 92 % [3]. However, Zhang et al. demonstrated a specificity of 88.2% and a sensitivity of 82.6% for a much lower concentration of 281 mcg/g [29]. The results of the study by MacQueen et al. which enrolled 250 infants with GA <35 weeks showed that the value of 299 mcg/g had the best diagnostic characteristics with a sensitivity of 71% and a specificity of 88% [14]. The most important, from a practical point of view, is the possibility of predicting NEC or making its early diagnosis before the appearance of obvious clinical symptoms of the disease. Van Zoonen et al. found no significant differences between FC levels either on days 3–5 and 6–8 of life or at 48 hours before the appearance of clinical symptoms in preterm infants who developed NEC, compared to controls [25]. In contrast, Thibault et al. described that it was possible to detect an increase in FC, as well as

a combined increase in FC and lipocalin-2 7–10 days before the appearance of clinical symptoms of the disease due to daily sampling of the material [22]. In our study, baseline FC levels in infants who later developed NEC were not significantly different from those of infants in the comparison group. We did not have the opportunity to routinely measure FC levels before the occurrence of NEC. Among the three infants in our study who developed NEC, only one had had a FC level greater than 792 mcg/g, but the other 5 infants with FC levels in the first week of life above this limit did not develop NEC.

It is known that LOS is also characterized by an increase in serum FC and calprotectin levels [21], although according to Pirr et al., reduced levels of serum calprotectin in the first days of life were associated with a higher risk of sepsis in preterm infants [18]. We have failed to detect any connections between FC levels in the first week of life or at PMA of 36 weeks and the occurrence of LOS. It is possible that this result could be related to an insufficient number of measurements since the concentration of FC might increase shortly before the appearance of clinical signs of the disease similar to NEC, as it was described above.

We observed an increase in FC levels in preterm infants who received LF enterally, but these changes were not statistically significant. Several authors demonstrated that healthy infants fed with BM had higher FC levels compared to formula-fed infants [2,20]. Groer et al. described a trend toward a gradual increase in FC levels in breastfed infants compared to children who received pasteurized donor milk or were fed with formula and BM [7]. At the same time, Rougé et al. found a positive correlation between FC levels and volume of enteral feeding. This may suggest that food antigens together with commensal bacteria cause a «physiological» subclinical inflammatory process in the immature digestive tract [19]. One of the results of our prospective cohort study on the clinical effectiveness of LF was that infants who received LF were more likely to achieve full enteral nutrition faster [5]. A possible reason for the increase in FC levels could be the effect of immunologically active components of BM. In particular, this could be an effect of LF since the increase in FC levels was not observed in infants who were fed with formulas or donor BM, because the pasteurization process significantly affects its immunological properties [6]. Also, the available data on the relationship between enteral nutrition and FC may indicate that an increase in FC levels is not always associated with the occurrence of inflammation but may reflect the physiological pro-

cess of postnatal transition and maturation of the digestive tract in infants.

Our study has several limitations. First, insufficient resources did not allow the enrollment of a larger number of infants to measure the levels of FC. Second, we did not have the opportunity to perform multiple interval measurements of FC in the infants involved in the study (e.g. weekly), which could give a more reliable picture of the changes of FC levels depending on the occurrence of LOS and/or NEC, as well as enteral use of LF. Third, we did not have a technical ability to determine FC concentrations exceeding 800 mcg/g which could have caused an underestimation of their significance. This could also affect the determination of the significance of changes of FC levels.

The obtained results indicate the need for further studies on the influence of immune nutrition, in particular enteral use of LF, on the inflammatory status of the digestive tract, and on the values of relevant biomarkers, in particular FC. Our data combined with the results of other authors suggest that significant fluctuations in individual FC levels in very preterm infants and dynamic changes in FC

associated with feeding characteristics and postnatal transition of the digestive tract significantly reduce the prognostic value of FC as an early marker of NEC and sepsis, rather reflecting the state of the channel's physiological reaction to the presence of food antigens and commensal bacteria.

Conclusions

FC levels in the first week of life are not associated with the later occurrence of NEC or LOS in very preterm infants. At the same time, newborns who suffered from EOS had significantly higher FC concentrations compared to babies who did not have sepsis and NEC. FC levels at PMA of 36 weeks in infants with LOS did not differ from FC concentrations in infants who did not have this disease. FC value of <373.9 mcg/g allows to exclude the presence of EOS with an average probability of 86%. Enteral administration of LF at a dose of 100 mg/day was associated with an increase in FC levels, but this effect was not statistically significant.

No conflict of interests was declared by the authors.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Aadland E, Fagerhol MK. (2002). Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 14 (8): 823–825. <https://doi.org/10.1097/00042737-200208000-00002>.
- Asgarshirazi M, Shariat M, Nayeri F, Dalili H, Abdollahi A. (2017). Comparison of Fecal Calprotectin in Exclusively Breastfed and Formula or Mixed Fed Infants in the First Six Months of Life. *Acta Med Iran*. 55: 1.
- Aydemir O, Aydemir C, Sarikabadayi YU, Emre Canpolat F, Erdeve O, Biyikli Z, Dilmen U. (2012). Fecal calprotectin levels are increased in infants with necrotizing enterocolitis. *The Journal of Maternal–Fetal & Neonatal Medicine*. 25 (11): 2237–2241. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.684172>.
- Decembrino L, De Amici M, Pozzi M, De Silvestri A, Stronati M. (2015). Serum Calprotectin: A Potential Biomarker for Neonatal Sepsis. *Journal of Immunology Research*. 2015: 1–4. <https://doi.org/10.1155/2015/147973>.
- Dobryk D, Dobryk O, Dobryansky D. (2022). The effect of enteral lactoferrin supplementation in prevention of morbidity associated with immature digestive tract in premature infants: prospective cohort study. *Georgian Medical News*. 323:94–101. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35271478>.
- Ewaschuk JB, Unger S, O'Connor DL, Stone D, Harvey S, Clandinin MT, Field CJ. (2011). Effect of pasteurization on selected immune components of donated human breast milk. *Journal of Perinatology*. 31 (9): 593–598. <https://doi.org/10.1038/jp.2010.209>.
- Groer M, Ashmeade T, Louis–Jacques A, Beckstead J, Ji M. (2016). Relationships of Feeding and Mother's Own Milk with Fecal Calprotectin Levels in Preterm Infants. *Breastfeeding Medicine*. 11 (4): 207–212. <https://doi.org/10.1089/bfm.2015.0115>.
- Johne B, Fagerhol MK, Lyberg T, Prydz H, Brandtzaeg P, Naess–Andresen CF, Dale I. (1997). Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Molecular Pathology*. 50 (3): 113–123. <https://doi.org/10.1136/mp.50.3.113>.
- Josefsson S, Bunn SK, Domellöf M. (2007). Fecal Calprotectin in Very Low Birth Weight Infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 44 (4): 407–413. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3180320643>.
- Kliegman RM, Walsh MC. (1987). Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Current Problems in Pediatrics*. 17 (4): 219–288. [https://doi.org/10.1016/0045-9380\(87\)90031-4](https://doi.org/10.1016/0045-9380(87)90031-4).
- Legrand D. (2012). Lactoferrin, a key molecule in immune and inflammatory processes. *Biochemistry and Cell Biology*. 90 (3): 252–268. <https://doi.org/10.1139/o11-056>.
- Legrand D. (2016). Overview of Lactoferrin as a Natural Immune Modulator. *The Journal of Pediatrics*. 173: S10–S15. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.071>.
- Liao Y, Jiang R, Lönnnerdal B. (2012). Biochemical and molecular impacts of lactoferrin on small intestinal growth and development during early life. *Biochemistry and Cell Biology*. 90 (3): 476–484. <https://doi.org/10.1139/o11-075>.
- MacQueen BC, Christensen RD, Yost CC, Gordon PV, Baer VL, Schlaberg R, Lowe J. (2018). Reference intervals for stool calprotectin in preterm neonates and their utility for the diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Journal of Perinatology*. 38 (10): 1379–1385. <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0108-9>.
- Mara MA, Good M, Weitkamp J-H. (2018). Innate and adaptive immunity in necrotizing enterocolitis. *Seminars*

- in Fetal and Neonatal Medicine. 23 (6): 394–399. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.08.002>.
16. Milton R, Gillespie D, Dyer C, Taiyari K, Carvalho MJ, Thomson K et al. (2022). Neonatal sepsis and mortality in low-income and middle-income countries from a facility-based birth cohort: an international multisite prospective observational study. *The Lancet Global Health*. 10 (5): e661–e672. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00043-2](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00043-2).
17. Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ. (2016). Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 13 (10): 590–600. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.119>.
18. Pirr S, Dauter L, Vogl T, Ulas T, Bohnhorst B, Roth J, Viemann D. (2021). S100A8/A9 is the first predictive marker for neonatal sepsis. *Clinical and Translational Medicine*. 11(4): <https://doi.org/10.1002/ctm2.338>.
19. Rougé C, Butel M–J, Piloquet H, Ferraris L, Legrand A, Vodovar M et al. (2010). Fecal Calprotectin Excretion in Preterm Infants during the Neonatal Period. *PLoS ONE*. 5 (6): e11083. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011083>.
20. Savino F, Castagno E, Calabrese R, Viola S, Oggero R, Miniero R. (2010). High Faecal Calprotectin Levels in Healthy Exclusively Breast-Fed Infants: 299–304. <https://doi.org/10.1159/000255161>.
21. Terrin G, Passariello A, Manguso F, Salvia G, Rapacciuolo L, Messina F, Raimondi F, Canani RB. (2011). Serum Calprotectin: An Antimicrobial Peptide as a New Marker For the Diagnosis of Sepsis in Very Low Birth Weight Newborns. *Clinical and Developmental Immunology*. 2011: 1–6. <https://doi.org/10.1155/2011/291085>.
22. Thibault M–P, Tremblay É, Horth C, Fournier–Morin A, Grynspan D, Babakissa C et al. (2022). Lipocalin-2 and calprotectin as stool biomarkers for predicting necrotizing enterocolitis in premature neonates. *Pediatric Research*. 91 (1): 129–136. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01680-7>.
23. Tirone C, Pezza L, Paladini A, Tana M, Aurilia C, Lio A et al. (2019). Gut and Lung Microbiota in Preterm Infants: Immunological Modulation and Implication in Neonatal Outcomes. *Frontiers in Immunology*: 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02910>.
24. Ullah O, Khan A, Ambreen A, Ahmad I, Akhtar T, Gandapor AJ, Khan AM. (2016). Antibiotic Sensitivity pattern of Bacterial Isolates of Neonatal Septicemia in Peshawar, Pakistan. *Archives of Iranian Medicine*. 19 (12): 866–869. <https://doi.org/10.161912/AIM.009>.
25. Van Zoonen AGJF, Hulzebos CV, Muller Kobold AC, Kooi EMW, Bos AF, Hulscher JBF. (2019). Serial fecal calprotectin in the prediction of necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Journal of Pediatric Surgery*. 54 (3): 455–459. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.04.034>.
26. Wang B, Timilsena YP, Blanch E, Adhikari B. (2019). Lactoferrin: Structure, function, denaturation and digestion. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 59 (4): 580–596. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1381583>.
27. Yoon JM, Park JY, Ko KO, Lim JW, Cheon EJ, Kim HJ. (2014). Fecal calprotectin concentration in neonatal necrotizing enterocolitis. *Korean Journal of Pediatrics*. 57 (8): 351–356. <https://doi.org/10.3345/kjp.2014.57.8.351>.
28. Yui S, Nakatani Y, Mikami M. (2003). Calprotectin (S100A8/S100A9), an Inflammatory Protein Complex from Neutrophils with a Broad Apoptosis-Inducing Activity. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 26 (6): 753–760. <https://doi.org/10.1248/bpb.26.753>.
29. Zhang M, Zhang X, Zhang J. (2016). Diagnostic Value of Fecal Calprotectin in Preterm Infants with Necrotizing Enterocolitis. *Clinical Laboratory*, 62(05/2016). <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2015.150906>.

Відомості про авторів:

Добрик Дмитро Сергійович — аспірант каф. періатрії № 2 Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69.

<https://orcid.org/0000-0003-1257-5541>.

Добрянський Дмитро Олександрович — д.мед.н., проф. каф. періатрії № 2 Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69.

<https://orcid.org/0000-0002-4114-8701>.

Стаття надійшла до редакції 17.09.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.

УДК 616.36+616.361]:616.692-008.64-055.15

**Л.А. Страшок^{1,2}, С.І. Турчина^{1,3}, Г.В. Косовцова¹, О.В. Бузницька³,
Е.М. Завеля^{1,2}, М.Ю. Ісакова^{1,2}, А.В. Єщенко^{1,2}, М.А. Хоменко³**

Ліпідні маркери прогнозування неалкогольної жирової хвороби печінки в юнаків із гіпоандрогенією

¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

²Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

³Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 46-52. doi 10.15574/SP.2022.127.46

For citation: Strashok LA, Turchina SI, Kosovtsova GV, Buznytska OV et al. (2022). Lipid markers for predicting non-alcoholic fatty liver disease in adolescent boys with hypoandrogenism. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 46-52. doi 10.15574/SP.2022.127.46.

Метаболічний синдром (МС) та асоційовані з ним стани є актуальною проблемою людства. Гастроентерологічним компонентом МС вважається неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП). На сьогодні немає наукових досліджень впливу гіпоандрогенії (ГА) на метаболічний контроль і формування НАЖХП у хлопців-підлітків.

Мета — визначити прогностичне значення змін у ліпідному профілі для формування НАЖХП у юнаків із ГА.

Матеріали та методи. У 2019–2021 рр. проведено комплексне обстеження 107 юнаків віком від 13 до 18 років із ГА — клінічне обстеження, аналізи крові з визначенням рівня γ -глутамілтрансспептидази, аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лужної фосфатази, загального білірубину, ліпідного профілю, рівня тестостерону, імунореактивного інсуліну. Морфофункціональний стан гепатобілярної системи вивчено за ультразвуковим дослідженням (УЗД), за результатами якого юнаків із ГА поділено на групи спостереження (1-ша група — з нормальними параметрами печінки, 2-га — з ознаками стеатозу). Прогностичну оцінку щодо формування стеатозу печінки при ГА проведено за допомогою ROC-аналізу з розрахунком АУС.

Результати. За даними УЗД, у третини юнаків із ГА виявлено ознаки НАЖХП. Стан інсулінорезистентності встановлено у 22% юнаків, достовірно частіше в пацієнтів з УЗ-ознаками НАЖХП. З аналізу показників ліпідного спектра крові всіх юнаків із ГА відмічено проатерогенні зміни, більш виражені в групі з НАЖХП. З ROC-аналізу для кількісних біохімічних ознак показано, що при використанні точки розподілу показника β -ліпопротеїдів $>5,8$ г/л для діагностики збільшення печінки як ознаки НАЖХП у юнаків із ГА чутливість становила 72,0%, специфічність — 55,3%. Значення площі під ROC-кривою дорівнювало 0,624 [0,514; 0,725] при рівні статистичної значущості $p=0,045$.

Висновки. У третини юнаків із ГА встановлено ознаки НАЖХП на стадії стеатозу. У всіх підлітків із ГА виявлено дисліпідемію атерогенної спрямованості, більш виражену у хворих із НАЖХП. Відмічено предикторну цінність визначення рівня β -ліпопротеїдів для виявлення НАЖХП у юнаків із ГА. Визначення β -ліпопротеїдів може мати економічну доцільність щодо діагностичного обстеження юнаків із ГА.

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: юнаки, неалкогольна жирова хвороба печінки, гіпоандрогенія, β -ліпопротеїди, прогностичне значення.

Lipid markers for predicting non-alcoholic fatty liver disease in adolescent boys with hypoandrogenism

**L.A. Strashok^{1,2}, S.I. Turchina^{1,3}, G.V. Kosovtsova¹, O.V. Buznytska³, E.M. Zavelya^{1,2}, M.Yu. Isakova^{1,2},
A.V. Yeshchenko^{1,2}, M.A. Khomenko³**

¹SI «Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

³V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

Metabolic syndrome (MS) and the conditions associated with it are pressing problems for humanity. The gastroenterological component of MS is considered to be non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). There are no scientific studies on the influence of hypoandrogenism (HA) on metabolic control and the formation of NAFLD in adolescent boys.

Purpose — to determine the prognostic value of changes in the lipid profile for the formation of NAFLD in adolescent boys with HA.

Materials and methods. In 2019–2021 was carried out a comprehensive examination of 107 adolescent boys aged 13–18 with HA: the clinical examination, blood tests to determine the level of γ -glutamyltransferase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, total bilirubin, lipidogram, testosterone, immunoreactive insulin. The morpho-functional state of the hepatobiliary system was studied by ultrasound, according to the results of which adolescent boys with HA were divided into observation groups (the Group 1 — with normal liver parameters, the Group 2 — with signs of steatosis). Prognostic assessment of the formation of liver steatosis in HA was carried out using ROC analysis with AUC calculation.

Results. According to the ultrasound signs of NAFLD was detected in a third of adolescent boys with HA. The state of insulin resistance was established in 22% of adolescent boys, significantly more often in patients with NAFLD. Analysis of blood lipid spectrum indicators in young men with HA showed the presence of proatherogenic changes more pronounced in the group with NAFLD. ROC analysis for quantitative biochemical indicators demonstrated that while using the distribution point for β -lipoproteins >5.8 g/l for the detection of liver enlargement as a sign of NAFLD in adolescent boys with HA the sensitivity was 72.0%, the specificity — 55.3%. The value of the area under the ROC curve was 0.624 [0.514; 0.725] with the level of statistical significance $p=0.045$.

Conclusions. A third part of adolescent boys with HA according to ultrasound examination had signs of NAFLD at the stage of steatosis. Atherogenic dyslipidemia was found in all adolescents with HA, which was more pronounced in patients with NAFLD. The predictive value of determining the level of β -lipoproteins for the detection of NAFLD in adolescent boys with HA was revealed. The determination of β -lipoproteins may be economically feasible in relation to the diagnostic examination of adolescent boys with HA.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: adolescent boys, non-alcoholic fatty liver disease, hypoandrogenism, β -lipoproteins, prognostic value.

Вступ

Найбільш актуальною для сьогодення та майбутнього проблемою клінічної медицини є метаболічний синдром (МС) та асоційовані з ним клінічні стани. Цілком очевидно, що МС є феноменом сучасної медичної науки і практики. Злободенність проблеми підкреслюється не тільки зростаючою поширеністю МС, у тому числі в дитячій популяції, але і вкрай несприятливим, інколи фатальним прогностичним значенням. Вивчення МС — одне з найважливіших питань, які стоять перед медичним співтовариством. Незважаючи на значну кількість проведених досліджень, цілісне уявлення про шляхи виникнення та розвитку цього патологічного процесу поки не склалося, що обумовлено великою кількістю факторів, циклічністю патогенетичних механізмів і залученням переважної більшості органів і систем.

До класичних, що вже стали канонічними складовими МС (абдомінальне ожиріння, артеріальна гіпертензія, порушення вуглеводного та ліпідного обміну), останніми роками додаються нові критерії синдромукомплексу (гіперурикемія, гіпергомоцистеїнемія, неалкогольна жирова хвороба печінки — НАЖХП, гіпогонадизм) [2,12].

Великою проблемою залишається діагностика МС у дітей та підлітків. Доцільність використання цього діагнозу в педіатричній практиці багато фахівців вважають сумнівною у зв'язку з впливом вікового розвитку організму на наявність визначальних критеріїв. Однак наявність у дитячому віці предикторів МС пов'язана з високим ризиком розвитку з часом МС та асоційованих із ним захворювань. Це зумовлює пильну увагу до питань діагностики МС у педіатричній практиці [2,12].

Слід зазначити, серед педіатрів існує узгодженість думок із приводу діагностики всіх складових МС, крім абдомінального ожиріння. Наявність саме цього компоненту як одного з основних критеріїв викликає найбільшу дискусію. Вже накопичено відомості щодо наявності різноманітних компонентів МС в осіб (як дорослих, так і дітей) з нормальною або навіть низькою масою тіла. Тому абдомінальне ожиріння не може бути пріоритетною, обов'язковою ознакою МС. Слід пам'ятати, що МС може перебігати з величезним переважанням будь-яких компонентів. У розвитку будь-яко-

го компонента беруть участь одночасно кілька механізмів, ступінь виразності яких різна і залежить від залучення до патологічного процесу кількох як відомих, так і ще не відомих факторів [15,24].

Існуючі дані свідчать, що несприятлива дія гіпогонадизму на серцево-судинну систему може реалізовуватися за сприяння МС. Ризик розвитку МС у пацієнтів із гіпогонадизмом значно підвищений [3,7,8]. Ці дані настільки переконливі, що навіть висловлено припущення про доцільність внесення гіпогонадизму до критеріїв діагностики МС. Але що є причиною, а що наслідком: компоненти МС призводять до придушення функції яєчок чи гіпогонадизму або, навпаки, призводить до розвитку й прогресування МС? Які механізми цих взаємозв'язків? Однозначної відповіді на ці запитання досі не отримано. Найімовірнішим є тісний взаємозв'язок між гіпогонадизмом і МС. Слід зазначити, що більшість робіт, що вивчають питання гіпоандрогенії (ГА) та її взаємозв'язок із компонентами МС, стосуються чоловіків зрілого та похилого віку [14,22,25]. Лише в окремих роботах розглядаються питання низьких концентрацій андрогенів у молодих чоловіків (від 20 років) [20].

Гастроентерологічним компонентом МС на тепер вважається НАЖХП. Причин розвитку стеатозу печінки багато. До первинного стеатозу можуть призводити ожиріння, гіперліпідемія, цукровий діабет 2-го типу. Причинами розвитку вторинного жирового гепатозу може бути застосування лікарських препаратів, хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, швидке зниження маси тіла, парентеральне харчування, деякі спадкові захворювання [6,16,19].

Відповідно до сучасних поглядів на патогенез НАЖХП, інсулінорезистентність і компенсаторна гіперінсулінемія лежать в основі взаємозв'язку стеатозу і цукрового діабету 2-го типу, а поєднання з андрогенним дефіцитом, імовірно, посилює ці стани. На сьогодні немає єдиної думки щодо первинності інсулінорезистентності при НАЖХП, оскільки наявність стеатогепатозу також, своєю чергою, може посилювати порушення чутливості до інсуліну [18]. Це потребує проведення додаткових досліджень у даному напрямку.

Роботи, присвячені впливу ГА на метаболічний контроль у хлопців-підлітків та формування НАЖХП, у доступній літературі відсутні. Саме це й вплинуло на обраний напрям дослідження та його мету.

Мета дослідження – визначити прогностичне значення змін у ліпідному профілі для формування НАЖХП у юнаків із ГА.

Матеріали та методи дослідження

У 2019–2021 рр. на базі відділення ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» проведено комплексне обстеження хлопців-підлітків з ознаками затримки статевого розвитку. До обстеження залучено 107 юнаків віком від 13 до 18 років із підтвердженою ГА, у яких рівень загального тестостерону був <12,0 нмоль/л [21]. Усім виконано комплекс стандартного і спеціального клініко-лабораторного обстеження. Групу контролю становили 38 хлопців-однолітків із нормальними показниками фізичного та статевого розвитку без ознак патології гепатобіліарної системи.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів та їхніх батьків або опікунів.

Об'єктивне дослідження включало антропометрію, з метою адекватної оцінки маси тіла застосовувався індекс маси тіла ($IMT = m/h^2$, де m – маса тіла, кг; h – зріст, м).

Морфофункціональний стан гепатобіліарної системи вивчено із застосуванням ультразвукового дослідження (УЗД) за загальноприйнятою методикою на апараті «SLE-101 PC» MEDELCOM (УЗ-ознаки стеатозу печінки: помірна гепатомегалія, підвищення ехогенності паренхіми та зменшення звукопровідності) [5,9,17]. Залежно від характеру морфологічної картини печінки хлопці з ГА поділені на дві групи: 1-ша група – 74 (69%) підлітки з нормальними УЗ-показниками печінки, 2-га група – 33 (31%) підлітки з ознаками стеатозу печінки. Проведено біохімічне дослідження крові уніфікованими методами. Визначення рівня γ -глутамілтранспептидази (ГГТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ, верхня межа норми АЛТ для хлопців, за рекомендаціями NASPGHAN (2017), дорівнює 26 Од/л [23]), лужної фосфатази (ЛФ) проведено за допомогою стандартного набору фірми «СпайнЛаб» (Україна) на спектрофотометрі «SOLAR PV 1251С», загального білірубину і його фракцій, загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів

високої щільності (ХСЛПВЩ) у сироватці крові – на напівавтоматичному фотометрі «Cormay Multi» за допомогою стандартних наборів фірми «СпайнЛаб» (Україна).

Рівень β -ліпопротеїдів у сироватці крові (β -ЛП, норма для дорослих осіб та підлітків – 3,5–6,0 г/л), що являє собою сумарну кількість ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ) та ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХСЛПДНЩ) і вимірюється у г/л, визначено турбідиметричним методом М. Бурштейна і Ф. Самайла.

Рівні холестерину ХСЛПНЩ (ммоль/л), коефіцієнта атерогенності (КА, Од) розраховано за такими формулами:

$$ХСЛПНЩ = ЗХ - ХСЛПВЩ - (ТГ/2,2);$$

$$КА = (ЗХ - ХСЛПВЩ) / ХСЛПВЩ.$$

Визначено рівень тестостерону (Т) методом імуноферментного аналізу на фотометрі «Humareader» (Німеччина). Концентрацію імунореактивного інсуліну крові натще (ІРІ₀) вивчено за допомогою електрохемілюмінесцентного методу. Як маркер інсулінорезистентності використано показник НОМА-ІR. Результат індексу $\geq 3,5$ Од свідчив про інсулінорезистентність.

У групах досліджень розраховано середню величину (М), середню помилку показників (m), референтний інтервал для значень досліджуваних показників контрольної групи ($M \pm m$ за $p < 0,05$). Для визначення достовірності відмінностей показників використано параметричні та непараметричні критерії: Стьюдента, Уїлкоксона–Манна–Уїтні та критерій справжньої значущості (HSD Тьюкі). Для порівняння частотних показників незалежних груп застосовано критерій Хі-квадрат Пірсона (χ^2).

Оцінку прогностичної ефективності моделі здійснено за допомогою ROC-аналізу (receiver operating characteristic, аналіз операційної характеристичної кривої) з розрахунком AUC (area under ROC curve, площа під кривою).

Створення бази даних і статистичну обробку результатів проведено з використанням пакетів прикладних програм «Microsoft Excel» і «SPSS 17.0».

Результати дослідження та їх обговорення

Під час комплексного обстеження підлітків із ГА встановлено, що пацієнти скаржилися на біль у животі та диспепсичні прояви. Скарги на біль у животі відмічались у 67 (63%) хворих, а у 82 (77%) юнаків були скарги диспепсичного характеру. У більшості хворих із ГА відзнача-

лися скарги на біль у верхній половині живота, причому у 50% — після вживання їжі, а в третини — натще. Порушення моторики верхніх відділів травного тракту (печія та відрижка) зустрічалися майже у 50% хворих. Половина обстежених юнаків скаржилася на закрепи (рис. 1).

За даними анамнезу, у юнаків із ГА спостерігалася обтяжена спадковість на захворювання репродуктивної системи у 13 (12%) хворих, щодо ожиріння — у 19 (18%) юнаків. Слід зазначити, що обтяжена на ожиріння спадковість зустрічалася тільки у хворих 2-ї групи. Щодо гастроентерологічної патології, то батьки лише 7 (6,6%) юнаків мали захворювання органів травлення.

У 58 (78%) юнаків 1-ї групи ІМТ був зниженим, у 16 (22%) — нормальним, у жодного юнака ІМТ не був підвищеним. Натомість ІМТ у юнаків 2-ї групи в 10 (30%) випадках був підвищеним, у 12 (37%) — відповідав нормі, у 11 (33%) — був зниженим.

У більшості підлітків відмічалася болючість при пальпації в епігастрії та правому підребер'ї, у третини хворих також спостерігалася болючість у лівому підребер'ї. У 34 (32%) юнаків пальпаторно визначалося незначне збільшення печінки (на 1–2 см нижче реберної дуги). У 4 (4%) юнаків із ГА траплялися позитивні «міхурові» симптоми (рис. 2).

За результатами визначення показників вуглеводного обміну встановлено, що рівень глюкози натще майже у всіх юнаків не перевищував верхньої межі норми. Стан інсулінорезистентності за підвищенням індексу НОМА-IR достовірно частіше визначався



Рис. 1. Скарги юнаків із гіпоандрогенією (%)

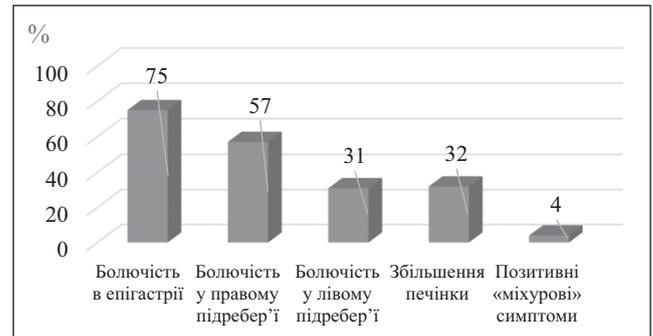


Рис. 2. Результати об'єктивного дослідження органів черевної порожнини в юнаків із гіпоандрогенією (%)

в юнаків 2-ї групи (11 (33%) юнаків порівняно з 13 (18%) хворими 1-ї групи; $\chi^2 < 0,05$). Отже, стан інсулінорезистентності як одного з вагомих маркерів МС відмічався лише у 24 (22%) юнаків із ГА.

За загальноприйнятими біохімічними дослідженнями функцій печінки визначено, що середні рівні загального білірубіну та активність АСТ, ЛФ та ГГТ знаходилися в межах норми та статистично значуще не різнилися по групах. У 2-й групі активність АЛТ дещо перевищувала верхню межу норми та була достовірно вищою, ніж у юнаків 1-ї групи (табл. 1). За отриманими даними, у юнаків із ГА 1-ї групи значущих пору-

Таблиця 1
Показники біохімічного аналізу крові юнаків із гіпоандрогенією залежно від стану печінки (M±m)

Показник	1-ша група (n=74)	2-га група (n=33)	Контрольна (n=38)
АЛТ, Од./л	21,88±1,38	28,96±3,05**	до 26
АСТ, Од./л	24,29±1,44	29,42±2,74	до 42
ЛФ, Од./л	359±29	407±34	до 645
ГГТ, Од./л	17,63±1,11	17,25±0,76	до 35
Загальний білірубін, мкмоль/л	13,28±0,39	14,71±0,65	до 20,5
ХС, ммоль/л	4,79±0,16	5,14±0,21*	4,20±0,20
β-ліпопротеїди, г/л	7,32±0,37**	8,27±0,29*	6,0±0,20
ТГ, ммоль/л	1,03±0,09*	1,24±0,12*	0,85±0,07
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,76±0,09	1,73±0,09	1,62±0,11
ХСЛПНЩ, ммоль/л	2,65±0,14*	2,84±0,21*	2,26±0,14
КА, ум. од.	1,95±0,04	2,15±0,14	1,9±0,21

Примітки: * — $p < 0,05$ — достовірність порівняно з контрольними та нормативними показниками; ** — $p < 0,05$ — достовірність порівняно з показниками у групах.

Таблиця 2

Частота змін ліпідного спектра крові юнаків із гіпоандрогенією (%)

Показник	1-ша група n=74	2-га група n=33	χ^2
↑ХС, ммоль/л	56	65	0,003
↑β-ліпопротеїди, г/л	60	74	0,001
↑ТГ, ммоль/л	56	69	0,001
↓ХСЛПВЩ, ммоль/л	39	54	0,03
↑ХСЛПНЩ, ммоль/л	62	72	0,001
↑КА, ум. од.	33	54	0,03

шень функціонального стану печінки, імовірно, ще немає.

За результатами порівняння частоти вмісту АЛТ, вищого за верхню межу норми, встановлено, що активність цього ферменту, яка є однією зі скринінгових ознак НАЖХП, достовірно частіше реєструвалось у юнаків 2-ї групи (21 (65%) юнак порівняно з 8 (11%) хлопцями 1-ї групи; $\chi^2 < 0,001$).

З аналізу показників ліпідного спектра крові у всіх юнаків із ГА порівняно з контролем (табл. 1) встановлено проатерогенні зміни, про що свідчить достовірне підвищення рівнів ХС, ТГ, β-ліпопротеїдів та ХСЛПНЩ. При цьому достовірно частіше ці показники були підви-

щеними у 2-й групі хворих порівняно з 1-ю групою (табл. 2). Середній вміст ХСЛПВЩ в обох групах визначався в межах нормальних значень, що закономірно відобразилося нормальним значенням КА. Слід зазначити, що рівень ХСЛПВЩ достовірно частіше був нижчим за норму в юнаків 2-ї групи порівняно з 1-ю групою.

За результатами Helsinki Heart Study [13], зазначені зміни ліпідного спектра крові незалежно асоціюються з високим проатерогенним потенціалом, тому відсутність високих значень ХС в обстеженого контингенту не може бути маркером «атерогенної безпеки».

Слід зазначити, що середні значення рівня β-ліпопротеїдів як показника сумарної кількості ЛПНЩ та ЛПДНЩ у юнаків із ГА перевищували норму, причому статистично значуще ці показники були вищими в юнаків 2-ї групи.

Отже, хлопці-підлітки з ГА показали ознаки помірної дисліпідемії, більш вираженої в обстежених з НАЖХП. Це підтверджує, що для хворих із МС найбільш характерним є гіпертригліцеридемія, підвищення рівня ХСЛПНЩ, тоді як гіперхолестеринемія є непостійною ознакою порушень ліпідного обміну і тому не входить до критеріїв МС згідно з консенсусом IDF (2007). Дослідження Bogalusa Heart Study, проведене серед дітей і підлітків, також показало, що атеросклеротичний процес, підтверджений підвищеними рівнями ХСЛПНЩ та ХСЛПДНЩ на тлі нормальних значень ЗХС, починається в дитинстві, розвивається протягом підліткового періоду та молодості і призводить до кардіоваскулярної патології в зрілому та похилому віці [4,10,11].

Нами проведено ROC-аналіз для кількісних біохімічних ознак, що характеризують стан ГА. За результатами аналізу, при використанні точки розподілу показника $>5,8$ г/л для діагностики збільшення печінки як ознаки стеатозу печінки в юнаків із ГА чутливість станови-

Таблиця 3
Результати ROC-аналізу рівня β-ліпопротеїдів щодо стеатозу печінки в юнаків із гіпоандрогенією

Показник	Значення
Площа під кривою	0,624
Стандартна похибка	0,062
95% довірчий інтервал	0,514–0,725
Рівень значущості (p)	0,045
Критерій	$>5,8$

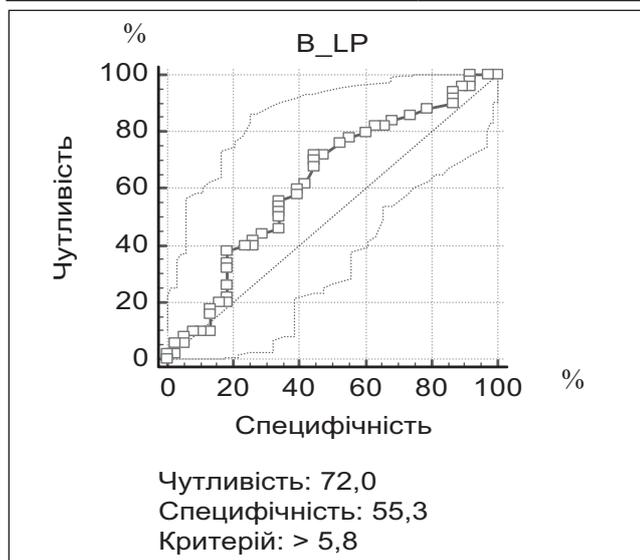


Рис. 3. Характеристична крива взаємозв'язку рівня β-ліпопротеїдів та збільшення печінки в юнаків із гіпоандрогенією

ла 72,0%, специфічність — 55,3% (рис. 3). Значення площі під ROC-кривою дорівнювало 0,624 [0,514; 0,725] при рівні статистичної значущості $p=0,045$ (табл. 3).

Проведення ROC-аналізу для кількісних ознак, що характеризують стан ГА, виявило предикторну цінність рівня β -ліпопротеїдів — це ХСЛПНЩ та ХСЛПДНЩ як можливого діагностичного критерію наявності стеатозу печінки в юнаків із ГА.

Отримані результати вказують, що в юнаків з андрогенним дефіцитом на тлі метаболічних порушень формується стеатоз печінки. Виявлена діагностична цінність визначення рівня атерогенних фракції ліпідів свідчить, що саме дисліпідемія робить значний внесок у формування НАЖХП у юнаків з андрогенним дефіцитом.

Висновки

У третини юнаків із ГА, за даними УЗД, виявлено ознаки НАЖХП на стадії стеатозу.

У всіх пацієнтів із ГА відмічено дисліпідемію атерогенної спрямованості, більш виражену у хворих з УЗ-ознаками стеатозу печінки.

Встановлено предикторну цінність рівня β -ліпопротеїдів як можливого діагностичного критерію стеатозу печінки в юнаків із ГА. Визначення рівня β -ліпопротеїдів $>5,8$ г/л має прогностичне значення для виявлення НАЖХП у юнаків із ГА, а також може мати й економічну доцільність щодо діагностичного обстеження юнаків із ГА.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Agudelo G, Bedoya G, Estrada A et al. (2014). Variations in the prevalence of metabolic syndrome in adolescents according to different criteria used for diagnosis: which definition should be chosen for this age group? *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. May 2014; 202–209. doi: 10.1089/met.2013.0127.
2. Al-Hamad D, Raman V. (2017). Metabolic syndrome in children and adolescents. *Translational Pediatrics*. 6 (4): 397–407. doi: 10.21037/tp.2017.10.02.
3. Antonio L, Wu FCW, O'Neill TW et al. (2015). Associations between sex steroids and the development of metabolic syndrome: a longitudinal study in European men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 100 (4): 1396–1404. doi: 10.1210/jc.2014–4184.
4. Buznytska OV. (2022). Characteristics of lipid metabolism in adolescents with obesity and signs of metabolic syndrome. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 1 (121): 49–54. [Бузницька ОВ. (2022). Характеристика ліпідного обміну в підлітків з ожирінням та ознаками метаболічного синдрому. *Сучасна педіатрія. Україна*. 1 (121): 49–54]. doi: 10.15574/SP.2022.121.49.
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 67 (1): 328–357. doi: 10.1002/hep.29367.
6. Corte CD, Alisi A, Saccari A et al. (2015). Nonalcoholic fatty liver in children and adolescents: an overview. *Journal of Adolescent Health*. 51 (4): 305–312. doi: 10.1016/j.jadohealth.2012.01.010.
7. Cunningham GR. (2015). Testosterone and metabolic syndrome. *Asian Journal of Andrology*. 17 (2): 192–196. doi: 10.4103/1008-682X.148068.
8. Ebrahimi F, Christ-Crain M. (2016). Metabolic syndrome and hypogonadism—two peas in a pod. *Swiss Medical Weekly*. 21 (146): 4283. doi: 10.4414/smw.2016.14283.
9. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). (2016). *Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. *Journal of Hepatology*. 64 (6): 1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001). Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 285: 2486–2497. doi: 10.1001/jama.285.19.2486.
11. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. (2016). Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 388 (10053): 1659–1724. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31679-8.
12. Gromnatska N, Cherkas A, Lemishko B, Kulya O. (2019). The pattern of metabolic syndrome in children with abdominal obesity. *Georgian Med News*. 289: 68–72.
13. Heinonen OP, Huttunen JK, Manninen V et al. (1994). The Helsinki Heart Study: coronary heart disease incidence during an extended follow-up. *Journal of Internal Medicine*. 235 (1): 41–49. doi: 10.1111/j.1365-2796.1994.tb01030.x.
14. Khazai B, Golden SH, Colangelo LA et al. (2016). Association of endogenous testosterone with subclinical atherosclerosis in men: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clinical Endocrinology*. 84 (5): 700–707. doi: 10.1111/cen.12997.
15. Magge SN, Goodman E, Armstrong SC et al. (2017). The metabolic syndrome in children and adolescents: shifting the focus to cardiometabolic risk factor clustering. *Pediatrics*. 140 (2): 2017–1603. doi: 10.1542/peds.2017-1603.
16. Mantovana A, Zaza G, Byrne CD. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 79: 64–76. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.003.
17. Ministry of Health of Ukraine. (2013). On the approval of unified clinical protocols for medical care for children with diseases of the digestive system. Order of the Ministry of Health of Ukraine adopted on January 29 No. 59. [МОЗ України. (2013). Уніфікований клінічний Протокол медичної допомоги дітям із

- захворюваннями органів травлення. Наказ МОЗ України, 29 січня 2013 року № 59]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0059282-13>.
18. Mody A, White D, Kanwal F et al. (2015). Relevance of low testosterone to non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiovascular Endocrinology*. 1; 4 (3): 83–89. doi: 10.1097/XCE.0000000000000057.
 19. Onat A, Can G, Kaya A et al. (2015). Fatty liver disease: Disparate predictive ability for cardiometabolic risk and all-cause mortality. *World Journal of Gastroenterology*. 28; 21 (48): 13555–13565. doi: 10.3748/wjg.v21.i48.13555.
 20. Parkhomenko LK, Strashok LA, Turchyna SI et al. (2021). Mechanisms of hepatic steatosis formation in adolescent boys with hypoandrogenism. *Reproductive Endocrinology*. 57: 79–83. [Пархоменко ЛК, Страшок ЛА, Турчина СІ та ін. (2021). Механізми формування стеатозу печінки в юнаків із гіпоандрогенією. *Репродуктивна ендокринологія*. 1 (57): 79–83]. doi: 10.18370/2309-4117.2021.57.79-83.
 21. Turchyna SI, Kostenko TP, Kosovtsova GV, Varodova OV. (2020). Criteria of hypoandrogenism in adolescent boys. *Ukrainian journal of pediatric endocrinology*. 4: 14–19. [Турчина СІ, Костенко ТП, Косовцова ГВ та ін. (2020). Критерії визначення гіпоандрогенії у хлопчиків-підлітків. *Український журнал дитячої ендокринології*. 4: 14–19]. doi: 10.30978/UJPE2020-4-14.
 22. Ventimiglia E, Capogrosso P, Serino A et al. (2016). Metabolic syndrome in White-European men presenting for secondary couple's infertility: an investigation of the clinical and reproductive burden. *Asian J Androl*. 19 (3): 368–373. doi: 10.4103/1008-682X.175783.
 23. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE et al. (2017). NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 64 (2): 319–334. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482.
 24. Weiss R, Bremer A, Lustig R. (2013). What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1281: 123–140. doi: 10.1111/nyas.12030.
 25. Winter AG, Zhao F, Lee RK. (2014). Androgen deficiency and metabolic syndrome in men. *Translational Andrology and Urology*. 3 (1): 50–58. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2014.01.04.

Відомості про авторів:

Страшок Лариса Анатоліївна — д.мед.н., проф., керівник відділення наукової організації медичної допомоги школярам та підліткам ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»; проф. каф. гігієни та соціальної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-9683-4776>.

Турчина Світлана Ігорівна — д.мед.н., проф., керівник відділення ендокринної патології та статевого дозрівання ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»; проф. каф. гігієни та соціальної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-0744-1242>.

Косовцова Ганна Василівна — к.мед.н., доц., ст.н.с. відділення ендокринної патології та статевого дозрівання ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-7737-1518>.

Бузницька Олена Вікторівна — к.мед.н. доц., доц. каф. педіатрії медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А; тел. +38 (057) 262-70-45. <https://orcid.org/0000-0001-6293-1933>.

Завеля Еліна Михайлівна — к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії та дитячої кардіоревматології Харківської МАПО; ст.н.с. відділення наукової організації медичної допомоги школярам та підліткам ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А; тел. +38 (057) 262-70-45. <https://orcid.org/0000-0001-9887-0159>.

Ісакова Марина Юрївна — к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії та дитячої кардіоревматології Харківської МАПО; ст.н.с. відділення наукової організації медичної допомоги школярам та підліткам ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-7014-7417>.

Єщенко Алла Валентинівна — к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії та дитячої кардіоревматології Харківської МАПО; ст.н.с. відділення педіатрії та реабілітації ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А; тел. +38 (057) 262-70-45. <https://orcid.org/0000-0002-8536-1643>.

Хоменко Маргарита Андріївна — д.філос., асистент каф. педіатрії медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А; тел. +38 (057) 262-70-45. <https://orcid.org/0000-0003-4747-3828>.

Стаття надійшла до редакції 24.09.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.

UDC 616.9-053.32-07

**E.B. Kozakevich, V.K. Kozakevich, L.S. Ziuzina,
M.E. Fesenko, E.I. Melashchenko**

Prediction of recurrent course of respiratory infections in premature infants

Poltava State Medical University, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 53-58. doi 10.15574/SP.2022.127.53

For citation: Kozakevich EB, Kozakevich VK, Ziuzina LS, Fesenko ME, Melashchenko EI. (2022). Prediction of recurrent course of respiratory infections in premature infants. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 53-58. doi 10.15574/SP.2022.127.53.

The problem of prevention of frequent respiratory diseases for children remains relevant. Among premature infants, the most vulnerable group are children with very low and extremely low birth weight. Therefore, the development of a clinical prognostic model for the development of respiratory recurrent infections in premature infants may be the basis for creating a preventive program of early intervention.

Purpose — to determine the clinical and genetic determinants of the development of recurrent respiratory infections for children born with a body weight less than 1500 g and to develop an algorithm for early prediction of adverse effects.

Materials and methods. A cohort prospective study was conducted, which involved 155 children with very low and extremely low body weight. Prediction of the development of recurrent respiratory diseases was performed using simple and step-by-step multiple logistic regression analysis. Genetic methods included polymorphism studies of the GSTP1, GSTT1, GSTM1, ACE, AGT2R1 and eNOS genes.

Results. Important predictors of increased morbidity of the examined children in a simple logistic regression analysis were: body weight at 12 months <10 percentile, rickets in the first year of life and artificial feeding at discharge from the neonatal hospital. The study showed no effect of genes polymorphism of the glutathione-S-transferase family and genes of the renin-angiotensin system on the development of recurrent respiratory infections in children with born weight less than 1500 g.

Conclusions. The developed model for predicting the recurrent course of respiratory infections for children born with a body weight less than 1500 g has a high specificity (95.35%) and moderate sensitivity (76.90%), which indicates the possibility of its use for a personalized approach to prevention adverse effects.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: prediction, recurrent respiratory infections, premature infants.

Прогнозування рекурентного перебігу респіраторних інфекцій у передчасно народжених дітей

О.Б. Козакевич, В.К. Козакевич, Л.С. Зюзіна, М.Є. Фесенко, О.І. Мелашченко

Полтавський державний медичний університет, Україна

Проблема профілактики частих респіраторних захворювань у дітей залишається актуальною. Серед недоношених новонароджених найбільш уразливу групу становлять діти з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла при народженні. Тому розроблення клінічної прогностичної моделі розвитку респіраторних рекурентних інфекцій у передчасно народжених дітей може стати підґрунтям для створення профілактичної програми раннього втручання.

Мета — визначити клініко-генетичні детермінанти розвитку рекурентних респіраторних інфекцій у дітей, які народилися з масою тіла <1500 г; розробити алгоритм раннього прогнозування несприятливих наслідків.

Матеріали та методи. Проведено когортне проспективне дослідження, до якого залучено 155 дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла. Прогнозування розвитку рекурентних респіраторних захворювань виконано за допомогою простого та покроково-го множинного логістичного регресійного аналізу. Генетичні методи включали дослідження поліморфізму генів GSTP1, GSTT1, GSTM1, ACE, AGT2R1 та eNOS.

Результати. Важливими предикторами підвищеної захворюваності обстежених дітей при простому логістичному регресійному аналізі виявилися: маса тіла у 12 місяців <10 перцентиль, перенесений рахіт на першому році життя та штучне вигодовування на момент виписки з неонатального стаціонару. Дослідження не виявило впливу поліморфізму генів сімейства глутатіон-S-трансфераз та генів ренін-ангіотензинової системи на розвиток рекурентних респіраторних інфекцій у дітей, які народилися з масою тіла <1500 г.

Висновки. Розроблена модель прогнозування рекурентного перебігу респіраторних інфекцій в дітей, які народилися з масою тіла <1500 г, має високу специфічність (95,35%) і помірну чутливість (76,90%), що свідчить про можливість її застосування для персоналізованого підходу до профілактики несприятливих наслідків.

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: прогнозування, рекурентні респіраторні інфекції, передчасно народжені діти.

Introduction

The problem of frequent respiratory diseases prevention in pediatrics remains relevant. Respiratory diseases are the

main reason for visiting a doctor, hospitalization and prescribing a wide range of drugs [5,16]. Particular attention is drawn by premature infants with recurrent respiratory infections (RRI), which are characterized by an unfavorable and prolonged

course [20,22]. Among premature infants, the most vulnerable group are children with a very low body weight and extremely low body weight at birth [7,18]. The World Health Organization recommends paying special attention to the development and implementation of measures for the prevention of acute respiratory infections in young children [19].

In scientific works various factors (influencers of the RRI formation) are investigated and various aspects of this problem are discussed: immunological, microbiological, physiological, infectious, social and hygienic [1,4,17]. However, the literature does not sufficiently highlight the role of individual factors and the importance of their combined effect on the immune status of children born with a very low body weight and extremely low body weight. Therefore, the development of a clinical prognostic model of RRI in premature infants may be the basis for creating a preventive program of early intervention [3,8,9].

Many scientific reports draw attention to the role of polymorphism of genes of the glutathione-S-transferase family and renin-angiotensin system in the development of chronic diseases, disorders of physical, speech and psycho-emotional development of premature infants [8–11]. Therefore, we suggested that the polymorphism of these genes may affect the development of RRI in this cohort of children.

Purpose of the study – to determine the clinical and genetic determinants of the development of recurrent respiratory infections for children born with a body weight less than 1500 g and to develop an algorithm for early prediction of adverse effects.

The study was carried out as part of the research project: To develop clinical and laboratory criteria, methods of prediction and prevention of metabolic disorders in young children. State registration number 0120U102856.

Materials and methods of the research

In order to assess the impact of socio-hygienic, medical and genetic factors on the development of recurrent respiratory pathology, a cohort prospective study was conducted, which involved 155 children weight less than 1500 g. All children were observed at the Child Development Center of Poltava Regional Children's Clinical hospitals. In the process of information processing, all children recorded the total number of episodes of acute respiratory pathology of infectious origin [15].

Depending on the frequency of acute respiratory diseases, two clinical groups were identified: the Group 1 included children who occasionally (no more than 2 times in six months) suffered from acute respiratory viral infections (ARVI), (n=117); the Group 2 included children with frequent respiratory diseases who had more than 2 episodes of ARVI, acute or obstructive bronchitis, and at least one episode of pneumonia within six months (n=38).

The material for the genetic study was peripheral venous blood. To determine the polymorphic variants after the procedure of isolating DNA samples from the obtained material, a molecular genetic study was performed using polymerase chain reaction methods according to M. Arand [2]. The contribution to the increased morbidity of genetic models was investigated: the comparison «+» vs. «-» genes GSTT1 and GSTM1; dominant models: (GG + AG vs. AA) GSTP1 gene, (DD + DI vs. II) ACE gene; (CA + AA vs. AA) gene AGT2R1 and (aa + ab vs. bb) gene e NOS.

The influence of the following factors on the development of RRI was analyzed: socioeconomic status of the family, features of antenatal and intranatal periods, duration of artificial lung ventilation, diagnoses and treatment at the inpatient and outpatient stages, nutrition, birth weight, gestational age, postponed disease at an early age.

Statistical analysis was performed using STATA version 11 for Windows (StataCorp, Texas, USA). In order to predict the development of RRI in premature infants, a step-by-step multiple logistic regression analysis was performed. The odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (CI) was used to identify risk factors.

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

Results of researches and discussion

The results of the study show that during the first 6 months of life, 39 (25.0%) of children had at least one episode of ARVI, 2 episodes – 3 (1.8%) of infants, and one (0.6%) child had even 3 episodes of the disease (Fig. 1). Over the next six months, the incidence of ARVI was much higher. Thus, 54 (34.7%) of infants already had 1 episode of ARVI. The number of children with 2 episodes of ARVI probably increased from 3 (1.8%) to 32 (20.4%),

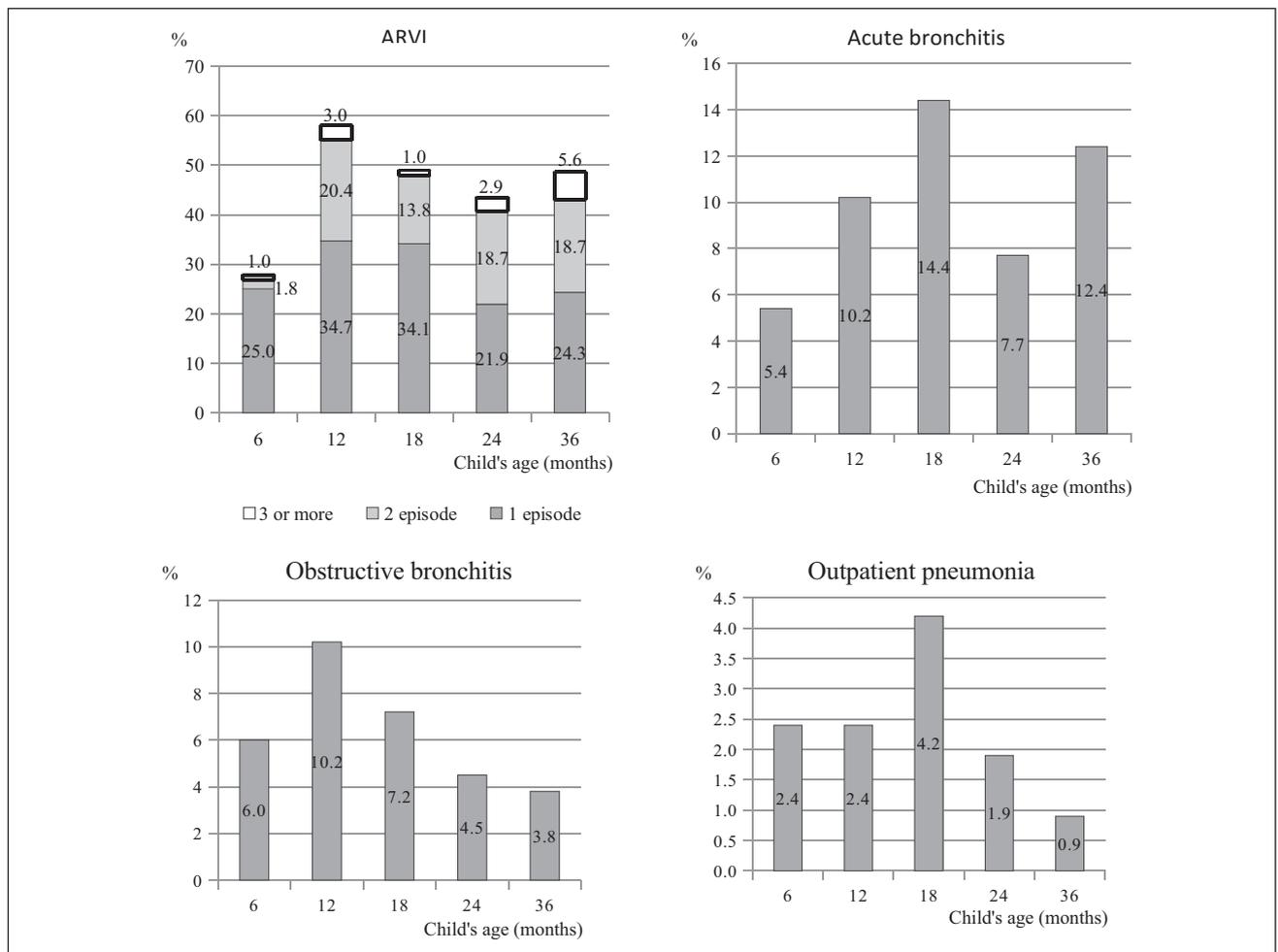


Fig. 1. Proportion of children who had acute infectious diseases of the respiratory system at different ages

$p=0.000$. The incidence of acute bronchitis – 8 (5.4%) and 16 (10.2%), $p=0.152$, obstructive bronchitis 9 (6.0%) and 16 (10.2%), $p=0.229$ and pneumonia – 4 (2.4%) and 4 (2.4%), $p=0.229$ respectively was almost the same in all age periods. According to the results of the analysis, no differences were found between the frequency of in ARVI children at 18, 24 and 36 months.

The results of the study showed no effect of infectious history of the mother during pregnancy and childbirth on the development of RRI in the examined children. However, attention should be paid to the relation with the probability of $p=0.05$ between the presence of gestational pyelonephritis in the mother during pregnancy and the development of RRI (Table 1).

Risk factors for the development of RRI in children, which characterize the course of the neonatal period, were the body mass index at birth and formula feeding at discharge from the neonatal hospital. Thus, according to the results of our study, formula feeding at discharge from the hospital in-

creases the chances of having a RRI at an early age (OR=2.33).

This convincingly demonstrated the fundamental role of breastfeeding in the formation of the child's immunity.

Clinical and experimental studies show that vitamin D has a direct antiviral effect, low concentrations of vitamin D in the blood may increase the risk or severity of respiratory viral infections [6,12,21]. We proved that rickets in the first year of life significantly increases the risk for a child to have RRI (OR=2.36).

The role of iron in ensuring the normal functioning of the immune system should be noted. It is known that iron deficiency states lead to an acute weakening of immunity [13,14]. Almost 25% of the children with iron deficiency we examined were classified as children with RRI. It is established that the presence of anemia directly in the first year of life of the child is reliably associated with the development of RRI at an early age ($p=0.042$). Body weight less than 10 percent-

Table 1

Relation between the development of recurrent respiratory infections and individual clinical factors by simple logistic regression analysis

Dependent variables	OR	95% CI	P
Gestational pyelonephritis (yes, no)	13.0	0.77–215.1	0.05
Gestational age (weeks)	0.92	0.79–1.07	0.307
Body weight at birth (g)	0.99	0.996–1.000	0.058
Body mass index (units)	0.69	0.50–0.96	0.029
Artificial lung ventilation (yes, no)	1.35	0.96–1.03	0.942
Formula feeding at discharge (yes, no)	2.33	1.13–4.84	0.022
Severe intraventricular hemorrhage (yes, no)	1.82	0.71–4.65	0.209
Body weight less than 10 percentiles at 12 months	3.06	1.42–6.58	0.004
Exclusively breast milk at 6 months	0.38	0.15–0.97	0.043
Body weight less than 10 percentiles in 24 months	2.42	1.14–5.12	0.021
Rickets at 0–12 months	2.36	1.09–5.11	0.029
Anemia at 0–12 months	1.53	1.03–5.25	0.042

Table 2

Associations between the development of recurrent respiratory infections and polymorphism GSTP1, GSTT1, GSTM1 ACE, AGT2R1, eNOS genes

Genetic models	OR	95% CI	P
GSTP1 GG+AG	1.33	0.311–5.77	0.751
GSTT1 «-»	0.75	0.01–13.69	0.670
GSTM1 «-»	2.0	0.11–28.28	0.472
ACE DD+ID	0.54	(0.02–42.79)	0.579
AGT2R1 CC+CA	4.5	0.14–31.3	0.357
eNOS4ab+4bb	0.45	0.007–6.78	0.479

Table 3

Prognostic model of development of recurrent respiratory infections in examined children and its operational characteristics

Prognostic variable	β	m	OR (95% CI)	P	ROC
Rickets at 0–12 months	0.76	0.39	2.13 (1.01–4.61)	0.052	
Body weight at 12 months less than 10 percentiles	0.92	0.46	2.5 (1.13–5.52)	0.023	
Formula feeding at discharge	0.82	0.39	2.26 (1.05–4.86)	0.036	
_const	-1.49	0.38			0.7030

Notes: β — coefficient is the degree of change in the outcome variable for every 1-unit of change in the predictor variable; m — estimated slope.

tiles at an early age also significantly increases the chances of a child to have frequent infectious diseases of the respiratory system, reduces-exclusively breastfeeding in the first 6 months of life ($p=0.043$).

The study revealed no effect of polymorphism of genes of the glutathione-S-transferase family and genes of the renin-angiotensin system on increased

morbidity in children born with a body weight less than 1500 g (Table 2).

After correction of confudings in multiple regression analysis it was found that the most significant predictors of RRI development at an early age can be considered: body weight at 12 months <10 percentile, rickets in the first year of life and formula feeding at discharge from the neonatal hospital. Therefore, these prognostic variables are included in the prognostic model, which served as the basis for the creation of an algorithm for identifying high-risk individuals with regard to the occurrence of RRI (Table 3).

The operational characteristics of the model developed by us are quite high, in particular the sensitivity was 76.9%, specificity 95.35%, positive predictive value — 33.33%, negative predictive value 77.36%, area under the curve (AUC) — 0.7030 (Fig. 2).

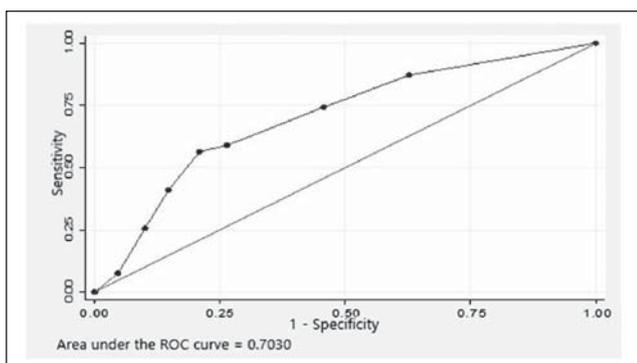


Fig. 2. ROC curve of the prognostic model of recurrent respiratory infection, which includes 3 risk factors

Conclusions

Important predictors of the development of recurrent respiratory infections at an early age in children born with very low and extremely low body weight can be considered: body weight at 12 months <10 percentile, rickets in the first year of life and formula feeding at discharge from the neonatal hospital.

Developed a model for predicting the development of RRI, has a high specificity – 95.35%, moderate sensitivity – 76.9%, which allows with high accuracy to identify a group of children in need of in-depth examination and timely preventive mea-

asures. This will overcome the imbalance of immune responses and reduce the incidence of respiratory infections.

Prospects for further research. A promising direction of further research is an in-depth study of possible relationships between gene polymorphisms and the development of recurrent respiratory diseases in a larger cohort of premature children. Such studies will make it possible to determine the risk group for the development of the specified condition.

No conflict of interests was declared by the authors.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Abramova NA. (2014). Risk factors for the formation of frequently ill children in socially prosperous families in a metropolis (Moscow). Dissertation. Moskva. Rossiyskiy gosudarstvennyiy meditsinskiy universitet: 142. [Абрамова НА. (2014). Факторы риска формирования часто болеющих детей в социально благополучных семьях в условиях мегаполиса (г.Москвы). Диссертация. Москва. Российский государственный медицинский университет: 142].
- Arand MA, Muhlbauer R, Hengstler J. (1996). Multiplex Polymerase Chain Reaction Protocol for the Simultaneous Analysis of the Glutathione S-Transferase GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms. *Analytical Biochemistry*. 236: 184–186.
- Besh V. (2015). Evaluation of the effectiveness of interferon drugs in the treatment of acute respiratory viral infections in children who are often ill. *Zdorovia Ukrainy*. 2 (61): 32–36. [Беш В. (2015). Оцінка ефективності препаратів інтерферону у лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей, які часто хворіють Здоров'я України. 2 (61): 32–36].
- Fesenko Mle, Ziuzina LS, Fastovets MM, Kaliuzhka OO, Melashchenko OI. (2020). Acute respiratory recurrent infections in children. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny. Visnyk Ukrainської медичної стоматологічної академії*. 4 (68): 34–37. [Фесенко МЕ, Зюзіна ЛС, Фастовець ММ, Калюжка ОО, Мелашченко ОІ. (2020). Гострі респіраторні рекурентні інфекції у дітей. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny. Visnyk Ukrainської медичної стоматологічної академії*. 4 (68): 34–37].
- Herasymchuk TS. (2016). Improvement of the prevention of respiratory infections in young children and prediction their recurrent course. Dissertation. Zaporizhzhia. National Medical University: 147. [Герасимчук ТС. (2016). Удосконалення профілактики респіраторних інфекцій у дітей раннього віку та прогнозування їх рекурентного перебігу. Дисертація. Запоріжжя. Національний медичний університет: 147].
- Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. (2013). Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: Systematic review of clinical studies. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 136: 321–329.
- Kozakevych OB. (2016). Physical development of extremely premature infants during the first three years of life and risk factors that affect its significant delay. *Sovremennaia pedyatriya*. 4 (76): 36–39. [Козакевич ОБ. (2016). Фізичний розвиток вкрай недоношених дітей упродовж перших трьох років життя та фактори ризику, що впливають на його значну затримку. *Современная педиатрия*. 4 (76): 36–39].
- Kozakevych VK, Kozakevych OB, Demidenkova NV, Martynenko NV, Kashchenko Alu. (2019). Psycho-emotional development of premature babies and determinants that determine it. *Aktual'ni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi*. 2 (1): 139–144. [Козакевич ВК, Козакевич ОБ, Демиденкова НН, Мартиненко НВ, Кашченко АЮ. (2019). Психо-емоційний розвиток передчасно народжених дітей та детермінанти, що його визначають. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2 (1): 139–144].
- Kozakevych VK, Kozakevych OB, Ziuzina LS. (2019). Assessment of the risk of speech delay in the development of children born with very low and extremely low body weight. *Sovremennaya pediatriya*. 1 (97): 36–40. [Козакевич ВК, Козакевич ОБ, Зюзіна ЛС. (2019). Оцінка ризику затримки мовленнєвого розвитку дітей, які народились з дуже і надзвичайно малою масою тіла. *Современная педиатрия*. 1 (97): 36–40].
- Kozakevych VK, Kozakevych OB, Ziuzina LS. (2020). Determination of risk predictors of statokinetic development delay and polymorphism of GSP1, GSTT1, GSTM1, ACE, AGT2R1 AND ENOS genes in premature children with very low and extremely low birth weight. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 7 (111): 28–33. [Козакевич ВК, Козакевич ОБ, Зюзіна ЛС. (2020). Визначення предикторів ризику затримки статокінетичного розвитку і поліморфізму генів GSP1, GSTT1, GSTM1, ACE, AGT2R1 та ENOS у передчасно народжених дітей з дуже і надзвичайно малою масою тіла при народженні. *Сучасна педиатрія. Україна*. 7 (111): 28–33].
- Kozakevych VK, Pokhylko VI, Ziuzina LS, Kozakevych OB, Martynenko NV. (2020). The contribution of genetic determinants to the development of significant delay in physical development of extremely low-birth-weight infants. In: *Perspectives Of World Science And Education*. Osaka: 170–173.
- Kvashnina LV. (2013). Immunomodulatory effects of vitamin D in children. *Zdorove rebenka*. 7 (50): 134–138. [Квашнина ЛВ. (2013). Иммуномодулирующие эффекты витамина D у детей. *Здоровье ребенка*. 7 (50): 134–138].

13. Malla T, Pathak OK, Malla KK. (2010). Is Low Hemoglobin level a risk factor for acute lower respiratory tract infections? *J. Nepal. Pediatric. Soci.* 30: 1–7.
14. Mourad S, Rajab M, Alameddine A. (2010). Hemoglobin level as a risk factor for lower respiratory tract infections in Lebanese children. *N. Am. J. Med. Sci.* 2 (10): 461–466.
15. MOZ Ukraine. (2014). Unified clinical protocol of primary care for adults and children «Acute respiratory infections». [МОЗ України. (2014). Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції»]. URL: https://zakononline.com.ua/documents/show/41522__41522.
16. Ohotnikova EN, Rudenko SN, Kolomiets EN. (2013). Recurrent respiratory tract infections in children and their immunoprophylaxis in the light of modern ideas about the immunomodulatory activity of immunotropic drugs. *Sovremennaya pediatriya.* 1 (49): 42–50. [Охотникова ЕН, Руденко СН, Коломиец ЕН. (2013). Рекуррентные инфекции респираторного тракта у детей и их иммунопрофилактика в свете своевременных представлений об иммуномодулирующей активности иммунотропных препаратов. *Современная педиатрия.* 1 (49): 42–50].
17. Shumnaya TE. (2015). The main aspects of the study of risk factors for the development of respiratory tract diseases in children of early and preschool age. *Zdorove rebenka.* 2 (61): 64–67. [Шумная ТЕ. (2015). Основные аспекты изучения факторов риска развития заболеваний респираторного тракта у детей раннего и дошкольного возраста. *Здоровье ребенка.* 2 (61): 64–67].
18. Shunko YY, Laksha OT, Bielova OO. (2016). Analysis of perinatal pathology of children born with very low body weight and the state of health of their mothers. *Health of Woman.* 1 (107): 176–179. [Шунько ЄЄ, Лакша ОТ, Биелова ОО. (2016). Аналіз перинатальної патології дітей, які народились з дуже малою масою тіла, і стану здоров'я їх матерів. *Здоров'я жінки.* 1 (107): 176–179].
19. World Health Organization. (2016). *Informatsiyni biuletyn Vsesvitnoi orhanizatsii okhorony zdorovia.* Newsletter: 178. [ВООЗ. (2016). Інформаційний бюлетень Всесвітньої організації охорони здоров'я: 178]. URL <https://iris.paho.org/handle/10665.2/27286>.
20. Yablon OS, Bondarenko TV, Savrun TI, Bykovska OA, Moravska RO. (2018). Experience of the follow-up observation center in Vinnytsia region. *Neonatology, khirurgiia ta perynatalna medytsyna.* 4 (30): 5–9. [Яблонь ОС, Бондаренко ТВ, Саврун ТІ, Биковська ОА, Моравська РО. (2018). Досвід роботи центру катанестичного спостереження у Вінницькій області. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 4 (30): 5–9].
21. Zaharova IN, Dmitrieva YuA, Yablochkova SV, Evseeva EA. (2014). Vitamin D lack and deficiency: What's New?. *Vopr. sovr. pediatrii.* 1: 134–140. [Захарова ІН, Дмитрієва ЮА, Яблочкова СВ, Евсеєва ЕА. (2014). Недостаточність і дефіцит вітаміна D: що нового? *Вопр. совр. педиатрии.* 1: 134–140].
22. Znamenska TK, Shunko YY, Kovalova OM, Pokhylko VI, Mavropulo TK. (2016). The priorities of the national plan for the cessation of the death of newborns, which may be prevented, within the framework of the UN global strategy «Every woman every child». *Neonatology, khirurgiia ta perynatalna medytsyna.* 1 (19): 5–11. [Знаменська ТК, Шунько ЄЄ, Ковальова ЕМ, Похилько ВІ, Мавропуло ТК (2016). Пріоритети національного плану дії з припинення смертей новонароджених, які можна попередити, в рамках глобальної стратегії ООН «Кожна жінка, кожна дитина». *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 1 (19): 5–11].

Відомості про авторів:

Козакевич Вероніка Клавдіївна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №1 із неонатологією Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0001-8332-4788>.

Козакевич Олена Борисівна — к.мед.н., асистент каф. пропедевтики внутрішньої медицини Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0002-5199-9542>.

Фесенко Марія Євгенівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії №1 із неонатологією Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0002-9016-509X>.

Зюзіна Лариса Степанівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 із неонатологією Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0002-0479-523X>.

Мелащенко Олена Іванівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №1 із неонатологією Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0002-5829-1790>.

Стаття надійшла до редакції 07.09.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.

УДК 616.5-002.2

О.В. Мозирська

Аналіз ефективності дворічного курсу алерген-специфічної імунотерапії в дітей з atopічним дерматитом та сенсibiliзацією до кліщів домашнього пилу

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 59-63. doi 10.15574/SP.2022.127.59

For citation: Mozyrska OV. (2022). Analysis of the effects of a two-year course of allergen-specific immunotherapy in children with atopic dermatitis and sensitization to house dust mites. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 59-63. doi 10.15574/SP.2022.127.59.

Атопічний дерматит — це хронічне запальне захворювання шкіри, яке уражує 15–30% дітей і 2–10% дорослих у всьому світі. Деякі спостереження показують, що алергени можуть бути важливою причиною атопічного дерматиту. Алерген-специфічна імунотерапія може зменшити симптоми в людей з атопічним дерматитом, пригнічуючи аномальні імунні реакції на алергени.

Мета — оцінити роль сублінгвальної імунотерапії в лікуванні атопічного дерматиту в дітей з сенсibiliзацією до кліщів домашнього пилу шляхом проведення рандомізованого 24-місячного клінічного дослідження з екстрактом пилового кліща.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 26 дітей, хворих на атопічний дерматит, що мали сенсibiliзацію до кліщів домашнього пилу. 12 пацієнтів отримували сублінгвальну імунотерапію (основна група), а 14 осіб — лише симптоматичне лікування (контрольна група). Активність атопічного дерматиту оцінено за допомогою динаміки показників SCORAD та опитувальника CDLQI.

Результати. За 24 місяці від початку лікування зниження показника SCORAD становило 52,1% в основній групі (Т-критерій Вілкоксона, $T-W=78,0$; $p<0,001$) та 20,2% у контрольній групі. Зниження показника CDLQI за 24 місяці лікування становило 40% в основній групі ($T-W=66,0$; $p<0,001$), а в контрольній групі не відмічено поліпшення. Також не виявлено впливу віку та ступеня тяжкості на ефективність терапії.

Висновки. Рандомізоване дворічне дослідження показало, що сублінгвальна імунотерапія екстрактом кліщів домашнього пилу може забезпечити значну клінічну ефективність за показниками SCORAD та опитувальника CDLQI у дітей, хворих на атопічний дерматит.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: сублінгвальна імунотерапія, атопічний дерматит, кліщі домашнього пилу, діти.

Analysis of the effects of a two-year course of allergen-specific immunotherapy in children with atopic dermatitis and sensitization to house dust mites

O.V. Mozyrska

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease that affects 15% to 30% of children and 2% to 10% of adults worldwide. Some observations suggest that allergens may be an important cause of atopic dermatitis. Allergen-specific immunotherapy can reduce symptoms in people with atopic dermatitis by suppressing abnormal immune responses to allergens.

Purpose — to evaluate the role of sublingual immunotherapy in the treatment of atopic dermatitis in children with sensitization to house dust mite, by conducting a randomized 24-month clinical trial with house dust mite extract.

Materials and methods. The study included 26 children with atopic dermatitis, sensitized to house dust mites. 12 patients received sublingual immunotherapy and 14 patients received only symptomatic treatment (the control group). The disease activity of atopic dermatitis was evaluated using the dynamics of SCORAD indicators and the CDLQI questionnaire.

Results. After 24 months from the start of treatment, the decrease in SCORAD was 52.1% in the sublingual immunotherapy group (Wilcoxon T-test, $T-W=78.0$; $p<0.001$) and 20.2% in the control group. The decrease in CDLQI after 24 months was 40% in the sublingual immunotherapy group ($T-W=66.0$; $p<0.001$), in the control group no improvement was found. We have not found influence of age and degree of severity on the effectiveness of therapy.

Conclusions. This randomized 2-year study showed that sublingual immunotherapy with house dust mite extract can provide significant clinical efficacy according to SCORAD and CDLQI questionnaire in children with atopic dermatitis.

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

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: sublingual immunotherapy, atopic dermatitis, house dust mite, children.

Вступ

Атопічний дерматит (АД) — це хронічне запальне захворювання шкіри, яке уражує 15–30% дітей і 2–10% дорослих у всьому світі [13,14]. Деякі спостереження показують, що алергени можуть бути важливою причиною АД [7]. Показано, що прямий вплив на шкіру алергенів навколишнього середовища, у тому числі постійних алергенів, таких як кліщі домашнього пилу (КДП), і сезонних алергенів, такі як пилок, збільшує тяжкість АД [1,4].

Алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) діє шляхом індукування змін імунної відповіді на відповідний алерген, тому при захворюваннях, спричинених аномальною відповіддю на цей алерген, може спостерігатися поліпшення симптомів [8]. Специфічні імунні зміни, спричинені АСІТ, включають підвищення активності супресивних компонентів імунної системи (регуляторних Т-клітин) і збільшення антитіл імуноглобуліну G (IgG) до алергену [12]. Наявність алергічної сенсibiliзації в осіб з АД та зв'язок між АД та іншими алергічними захво-

рюваннями свідчать, що алергічні імунні реакції є важливою складовою процесу захворювання при АД. Тому цілком імовірно, що АСІТ може зменшувати симптоми в людей з АД, пригнічуючи аномальні імунні реакції на алергени. J. Zhou та співавт. досліджували довгострокову ефективність і безпечність підшкірної АСІТ (субкутанної імунотерапії – СКІТ) для пацієнтів з АД, сенсibilізованих до КДП: три роки СКІТ значно зменшувала тяжкість помірного і тяжкого АД із сенсibilізацією до КДП [17]. Також показано, що пацієнти з мультисенсibilізацією можуть отримати користь від підшкірної терапії КДП: у групі дітей, що отримували лікування, сенсibilізація до алергенів інших груп розвивалася повільніше, ніж у контрольній групі. Цей важливий результат було б також цікаво дослідити в застосуванні сублінгвальної імунотерапії (СЛІТ). СЛІТ була введена як більш безпечний варіант СКІТ [2,3,11] для вирішення проблеми побічних реакцій, які є рідкісними, але можливими при СКІТ. СЛІТ добре переноситься, побічні явища переважно місцеві; переважно реакції виникають у ротовій порожнині або шлунково-кишковому тракті. Системні реакції, пов'язані зі шкірою, дихальними шляхами або анафілактичним шоком, зустрічаються вкрай рідко. СЛІТ є набагато безпечнішою за СКІТ, і жодних ознак анафілаксії не зареєстровано після застосування понад 500 млн доз у різних пацієнтів з АД. СЛІТ є значним кроком уперед і особливо підходить для педіатричних пацієнтів.

Мета дослідження – оцінити роль СЛІТ при АД у дітей із сенсibilізацією до КДП шляхом проведення рандомізованого 24-місячного клінічного дослідження з екстрактом КДП.

Матеріали та методи дослідження

Рандомізоване дослідження проведено з вересня 2020 року по вересень 2022 року в Київській міській дитячій клінічній лікарні №2. До дослідження залучено 26 дітей, хворих на АД, віком від 4 до 18 років (середній вік – $10,38 \pm 3,5$ року) із супутнім алергічним ринітом (АР) і/або контрольованою бронхіальною астмою (БА).

Критерії залучення: тривалість АД понад 2 роки; позитивний шкірний тест з екстрактом КДП або рівень сироваткового *Der.p.*-специфічного IgE класу 2 або вище (ImmunoCAP; Phadia, Упсала, Швеція); ступінь тяжкості за шкалою SCORAD 15–70 балів.

Критерії вилучення: неконтрольована БА; будь-який попередній курс імунотерапії; тяжкі системні захворювання (наприклад, муковісцидоз, цукровий діабет, целиакія) або злоякісні пухлини.

Пацієнтів рандомним шляхом поділено на дві групи: основну – 12 хворих, які отримували СЛІТ мікст-алергенами побутовими, і контрольну – 14 дітей, які отримували традиційне лікування алергії необхідними симптоматичними засобами. Термін лікування становив 24 місяці. Під час лікування через регулярні проміжки часу реєстрували показник SCORAD (SCORing for Atopic Dermatitis – шкала для оцінки атопічного дерматиту) та проводили анкетування за CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index – дерматологічний індекс якості життя дітей). Протягом дослідження реєстрували кількість побічних ефектів.

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.

Визначення сироваткового sIgE проведено згідно з рекомендаціями з використанням панелі біологічно стандартизованих алергенів (ImmunoCAP 100 (Thermo Fisher Scientific Inc., Phadia, Швеція), яка включала екстракт КДП (*Dermatophagoides pteronyssinus*).

Хворі основної групи отримували мікст-алергени побутові ТОВ «Імунолог», (Україна) протягом 24 місяців перорально/сублінгвально. Відповідно до інструкцій виробника, мікст-алергени побутові (суміші алергенів, взяті у рівних співвідношеннях) мають такий склад: домашній пил, збагачений *Dermatophagoides pteronyssinus*; домашній пил, збагачений *Dermatophagoides farinae*; домашній пил, збагачений *Acarus siro*; пір'я подушок. 1 драже містить: 0,2 PNU (контейнер № 1), або 2,0 PNU (контейнер № 2), або 20,0 PNU (контейнер № 3), або 200,0 PNU (контейнер № 4), або 1000,0 PNU (контейнер № 5). Драже з контейнера № 1 застосовували таким чином: у перший день – 1 драже, другий – 2 драже, третій – 3 драже, четвертий – 4 драже, п'ятий – 5 драже. Драже з контейнера № 2 розпочинали за день після застосування останніх драже з контейнера № 1: у перший день – 1 драже, третій – 2 драже, п'ятий – 3 драже, сьомий – 4 драже, дев'ятий – 5 драже. Драже з контейнера № 3 розпочинали за два дні після

Таблиця

Характеристики пацієнтів на початку дослідження

Параметр	Основна група	Контрольна група
Хворі на АД, абс.	12	14
Вік, роки	9,43 [2;16]	9,21 [4;15]
Хлопчики/дівчатка	9/3	8/6
Тривалість АД, роки	9,07 [1;16]	8,57 [3;15]
Бал SCORAD	43,5 [35;60]	57,5 [30;60]
Бал CDLQI	11 [8;16]	9,5 [7;14]
Супутня БА, абс. (%)	9 (75)	6 (42,9)
Супутній АР, абс. (%)	11 (91,7)	12 (85,7)
IgE до <i>Der.p.</i> , МО/мл	56 [23;80]	45 [24;75]

застосування останніх драже з контейнера № 2: у перший день — 1 драже, третій — 2 драже, шостий — 3 драже, дев'ятий — 4 драже, дванадцятий — 5 драже. Драже з контейнера № 4 розпочинали за тиждень після застосування останніх драже з контейнера № 3: у перший тиждень — 1 драже, другий — 2 драже, третій — 3 драже, четвертий — 4 драже, п'ятий — 5 драже. Драже з контейнера № 5 розпочинали за 2 тижні після застосування останніх драже з контейнера № 4: по 1 драже раз на 2 тижні. У подальшому застосовували драже з контейнера № 5 раз на місяць по 2 драже протягом 20 місяців.

Залежно від ступеня тяжкості АД додавали симптоматичну терапію — левоцетиризин гідрохлорид і топічно крем бетаметазон дипропіонат, аналогічно, як у контрольній групі. Діти контрольної групи отримували левоцетиризин гідрохлорид для застосування всередину, а також місцеве застосування емолієнту та крему бетаметазону дипропіонату (1 г крему містить 0,64 мг бетаметазону дипропіонату) на уражені ділянки шкіри протягом 7–14 днів.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою статистичного пакету «IBM SPSS Statistics Base» (версія 22) і програмного забезпечення «EZR» версія 1.32 (графічний інтерфейс середовища R (версія 2.13.0)). Базу даних дослідження систематизовано в редакторі «Microsoft Excel». Відмінність в ефективності терапії між двома групами та вплив показників (вік і ступінь тяжкості) на ефективність терапії визначено за допомогою Т-критерію Вілкоксона, у кожній групі до та після лікування — за допомогою W-критерію Вілкоксона та прийнято статистично значущою на рівні $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Усі хворі основної та контрольної груп завершили дослідження. Жодний пацієнт не відмовився від дослідження через несприятливі явища від терапії.

Не виявлено значущих відмінностей між двома групами за віком, статтю, тривалістю, тяжкістю захворювання та вихідним рівнем IgE ($p > 0,05$; табл.).

Через 24 місяці від початку лікування зниження показника SCORAD становило 52,1% в основній групі та 20,2% у контрольній групі (Т-критерій Вілкоксона, $T-W=78,0$; $p < 0,001$; у групі СЛІТ), (рис. 1). Зниження показника CDLQI через 24 місяці — 40% в основній групі, а в контрольній групі не виявлено поліпшення ($T-W=66,0$; $p < 0,001$; у групі СЛІТ), (рис. 2). Отже, СЛІТ екстрактом КДП статистично достовірно поліпшує стан шкіри та зменшує тяжкість захворювання за SCORAD і CDLQI.

У дослідженні вивчено вплив таких показників, як вік і ступінь тяжкості, на ефективність терапії. За допомогою W-критерію Вілкоксо-

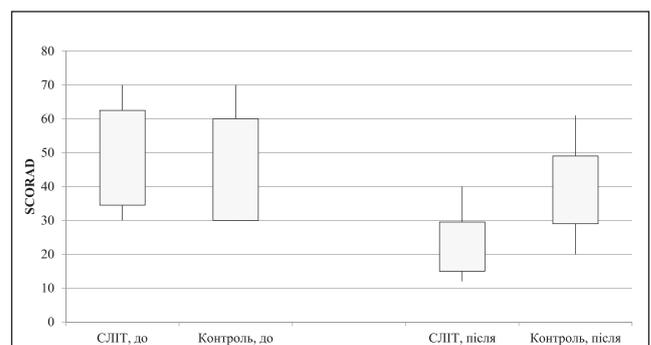


Рис. 1. Порівняння показника SCORAD у групі сублінгвальної імунотерапії та в контрольній групі на початку і через 24 місяці лікування

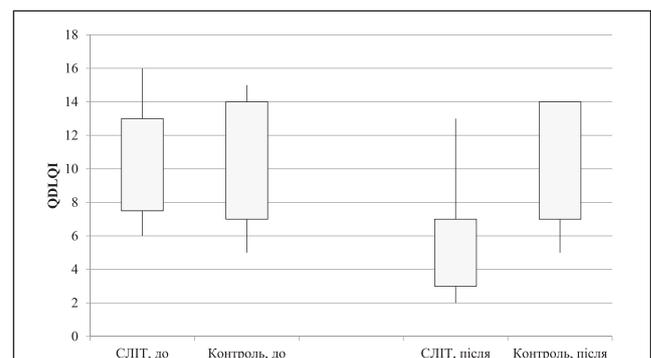


Рис. 2. Порівняння показника CDLQI в групі сублінгвальної імунотерапії та в контрольній групі на початку і через 24 місяці лікування

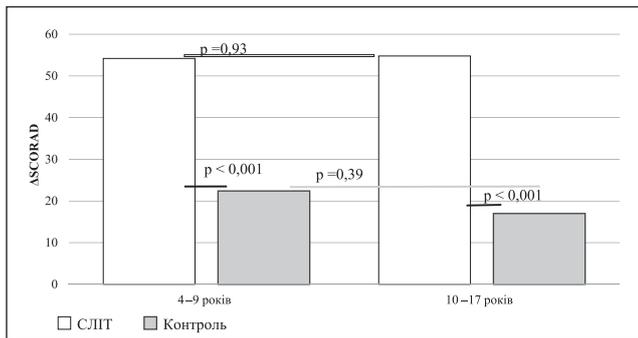


Рис. 3. Порівняння показника поліпшення atopічного дерматиту — Δ SCORAD залежно від віку в групі сублінгвальної імунотерапії та в контрольній групі

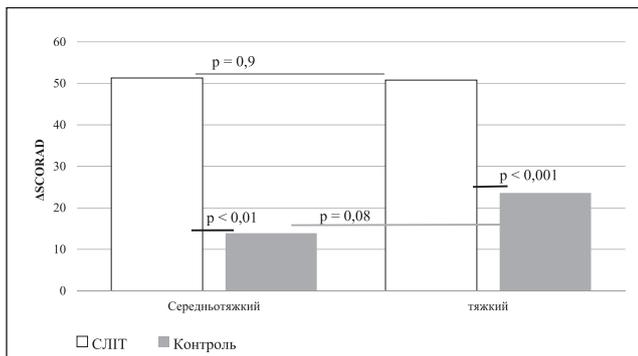


Рис. 4. Порівняння показника поліпшення atopічного дерматиту — Δ SCORAD залежно від ступеня тяжкості в групі сублінгвальної імунотерапії та в контрольній групі

на проведено порівняння різниці показника SCORAD до та після лікування (Δ SCORAD) у групах молодшого (4–9 років) і старшого (10–17 років) віку, а також у групах із середньотяжким і тяжким АД, в основній та в контрольній групах (рис. 3 і 4). Статистично достовірно відрізнялися лише показники в основній та контрольній групах, достовірної різниці залежно від вікової групи або ступеня тяжкості АД не виявлено. Це свідчить про те, що СЛІТ формує толерантність до алергенів незалежно від віку й ступеня тяжкості захворювання в дітей з АД.

Не виявлено значущих відмінностей у рівнях сироваткових Дер.р.-специфічних sIgE між основною та контрольною групами через 24 місяці від початку лікування ($p > 0,05$). Враховуючи, що механізм АСІТ, найімовірніше, пов'язаний з продукцією IgG і суттєво не впливає на рівень sIgE, цей показник навряд чи може бути маркером ефективності її застосування.

Жодний пацієнт не потребував госпіталізації або не вилучався з дослідження через несприятливі події від лікування, не повідомляв про серйозні системні побічні ефекти, анафілаксію, гострий напад БА або застосування адреналіну.

У попередній роботі оцінено ефективність лікування після 18 місяців: виявлено статистично достовірну різницю в динаміці показників [6],

зниження показника SCORAD від вихідного рівня становило 43,4% у групі СЛІТ та 10,3% у контрольній групі. Зниження показника CDLQI через 18 місяців лікування становило 40,7% у групі СЛІТ. У нашому дослідженні оцінено клінічну ефективність СЛІТ у дітей з АД. Через 24 місяці від початку лікування зниження показника SCORAD дорівнювало 52,1% у групі СЛІТ та 20,2% у контрольній групі ($p < 0,05$). Зниження показника CDLQI в групі СЛІТ через 24 місяці становило 40%, у контрольній групі не виявлено поліпшення ($p < 0,05$). Не виявлено статистично достовірної різниці в ефективності лікування залежно від віку та ступеня тяжкості АД. Під час застосування СЛІТ не зареєстровано тяжких системних реакцій. У нашому дослідженні не відмічено серйозних системних реакцій або анафілаксії.

Оскільки ефект плацебо може сягати 5–30% у лікуванні АД, за результатами попередніх досліджень, то поліпшення показника SCORAD (SCORAD-50) протягом лікування на понад 50% є статистичним підтвердженням ефективності лікування [11]. Отже, результат застосування АСІТ при АД в даному дворічному дослідженні достовірний.

У наведеному дослідженні рівні алергенспецифічного IgE в обох групах залишалися незмінними після лікування. Попередні дослідження щодо ролі рівня IgE після лікування СЛІТ не узгоджені [16].

Глибоке розуміння імунологічних порушень, що сприяють патогенезу АД, підвищує інтерес до застосування АСІТ при цьому захворюванні. Застосування АСІТ при АД потребує ретельного вивчення та аналізу наявних клінічних даних, щоб з упевненістю визначити його позитивний або негативний вплив на перебіг захворювання. АСІТ при АД досі залишається предметом дискусій. У недавньому дослідженні показано ефективність трирічної СЛІТ екстрактом *Dermatophagoides farinae* у 309 дітей з АД [5]. У дослідженні Y.E. Qin доведено ефективність СЛІТ екстрактом *Dermatophagoides farinae* у хворих на АД і толерогенну відповідь IgG4 на алерген кліща, що корелює з клінічною ефективністю терапії [9]. У дослідженні N. Yu [15] встановлено, що дворічна СЛІТ до КДП значно поліпшує клінічні симптоми та зменшує вживання ліків у пацієнтів із легким і середньотяжким АД. Отже, наші результати узгоджуються з даними інших досліджень: у групі хворих як із легкою, так і з тяжкою формою АД, які отри-

мували СЛІТ, виявлено поліпшення симптомів за показником SCORAD і CDLQI. Оскільки рекомендована тривалість АСІТ для лікування БА та АР становить 3–5 років, необхідним є продовження терапії у хворих на АД з подальшим спостереженням за її ефективністю та безпечністю.

Висновки

Рандомізоване дворічне дослідження показало, що СЛІТ екстрактом КДП може забезпечити значну клінічну ефективність за показником SCORAD і CDLQI у дітей, хворих на АД.

Перспективи подальших досліджень

Хоча успіхи в лікуванні АД наведено в цьому невеликому недовготривалому дослідженні, як і в попередніх клінічних випробуваннях, надалі залишається необхідність у більш тривалому спостереженні за ефективністю й безпечністю СЛІТ у дітей, хворих на АД.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Вдячність. Ми дякуємо пацієнтам та їхнім батькам за участь у дослідженні та за співпрацю.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Bumbacea RS, Corcea SL, Ali S, Dinica LC, Fanfaret IS, Boda D. (2020). Mite allergy and atopic dermatitis: Is there a clear link? (Review). *Experimental and therapeutic medicine*. 20 (4): 3554–3560. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9120>.
- Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, Nelson H, Akdis CA. (2013). Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 131 (5): 1288–1296. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.049.
- Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M et al. (2013). A WAO — ARIA — GA²LEN consensus documents on molecular-based allergy diagnostics. *The World Allergy Organization journal*. 6 (1): 17. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-6-17>.
- González-Pérez R, Poza-Guedes P, Pineda F, Castillo M, Sánchez-Machín I. (2021). House Dust Mite Precision Allergy Molecular Diagnosis (PAMD@) in the Th2-prone Atopic Dermatitis Endotype. *Life (Basel, Switzerland)*. 11 (12): 1418. <https://doi.org/10.3390/life11121418>.
- Huang C, Tang J. (2022). Sublingual immunotherapy with Dermatophagoides farinae drops for pediatric atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 61 (2): 246–251. doi: 10.1111/ijd.15977.
- Mozyrska O. (2022). Efficacy of allergen-specific immunotherapy in children with atopic dermatitis sensitized to house dust mites. *Child's health*. 17; 2: 85–90. [Мозирська ОВ. (2022). Ефективність алерген-специфічної імунотерапії у дітей з atopічним дерматитом, сенсibilізованих до кліщів домашнього пилу. *Здоров'я дитини*. 17; 2: 85–90]. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.2.2022.1499>.
- Mozyrska OV. (2022). The tol-like receptor 2 polymorphism significance for the development of sensitization to house dust mites in children with atopic dermatitis. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 4(124): 60–64. [Мозирська ОВ. (2022). Значення поліморфізму тол-подібного рецептора-2 в розвитку сенсibilізації до кліщів домашнього пилу в дітей із atopічним дерматитом. *Сучасна педіатрія. Україна*. 4(124): 60–64]. doi: 10.15574/SP.2022.124.60.
- Muraro A, Roberts G, Halken S, Agache I, Angier E et al. (2018). EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy*. 73 (4): 739–743. doi: 10.1111/all.13420. PMID: 29380390.
- Qin YE, Mao JR, Sang YC, Li WX. (2014). Clinical efficacy and compliance of sublingual immunotherapy with Dermatophagoides farinae drops in patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 53: 650–655. doi: 10.1111/ijd.12302.
- Slavyanakaya TA, Derkach VV, Sepiashvili RI. (2016). Debates in allergy medicine: specific immunotherapy efficiency in children with atopic dermatitis. *World Allergy Organ J*. 9: 15. doi: 10.1186/s40413-016-0106-3.
- Snast I, Reiter O, Hodak E, Friedland R, Mimouni D, Leshem YA. (2018). Are biologics efficacious in atopic dermatitis? A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol*. 19 (2): 145–165. doi: 10.1007/s40257-017-0324-7.
- Tam H, Calderon MA, Manikam L, Nankervis H, García Núñez I, Williams HC, Durham S, Boyle RJ. (2016). Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 12; 2 (2): CD008774. doi: 10.1002/14651858.CD008774.pub2. PMID: 26871981; PMCID: PMC8761476.
- Volosovets OP, Bolbot YuK, Beketova GV, Berezenko VS, Umanets TR et al. (2021). Allergic and non-allergic skin diseases in children of Ukraine: a retrospective study of the prevalence and incidence over the past 24 years. *Medicni perspektivi*. 26 (3): 188–196. [Волосовець ОП, Бобот ЮК, Бекетова ГВ, Березенко ВС, Уманець ТР та ін. (2021). Алергічні та неалергічні хвороби шкіри в дітей України: ретроспективне дослідження за останні 24 роки. *Медичні перспективи*. XXVI (3): 188–196]. doi: 10.26641/2307-0404.2021.3.242319.
- Volosovets OP, Beketova GV, Berezenko VS, Mityuryaeva IA, Volosovets TN, Pochinok TV. (2021). Dynamics of morbidity and prevalence of atopic dermatitis in children of Ukraine over the past 20 years: medical and environmental aspects. *Pediatrics. Vostochnaia Yevropa*. 2: 206–216. [Волосовець ОП, Бекетова ГВ, Березенко ВС, Митуряєва ІА, Волосовець ТН, Починок ТВ. (2021). Динаміка захворюваності і розповсющеності atopічного дерматиту у дітей України за останні 20 лет: медико-екологічні аспекти. *Педіатрія. Восточная Европа*. 2: 206–216]. doi: 10.34883/PI.2021.9.2.005.
- Yu N, Luo H, Liang D, Lu N. (2021). Sublingual immunotherapy in mite-sensitized patients with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Postepy Dermatol Alergol*. 38 (2): 69–74. doi: 10.5114/ada.2021.104281.
- Zhong H, Deng X, Song Z, Darsow U, Chen W, Chen S, Luo N, Hao F. (2015). Immunological changes after ASIT in AD allergen-specific immunotherapy and their potential correlation with clinical response in patients with atopic dermatitis patients sensitized to house dust mite. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 29 (7): 1318–1324. doi: 10.1111/jdv.12813.
- Zhou J, Chen S, Song Z. (2021). Analysis of the long-term efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy for atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc*. 42 (2): e47–e54. doi: 10.2500/aap.2021.42.200126.

Відомості про авторів:

Мозирська Олена Вікторівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 2 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Алішера Навої, 3. <https://orcid.org/0000-0001-9936-8304>.
Стаття надійшла до редакції 24.09.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.

УДК 340.624.412:616.617-089.844:617-089.844

В.М. Свєкатун, В.О. Дмитряков

Прогнозування перебігу первинного обструктивного мегауретера в дітей з використанням маркерів оксидативного стресу

Запорізький державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 64-68. doi 10.15574/SP.2022.127.64

For citation: Svekaton VM, Dmitriakov VO. (2022). Predicting the course of primary obstructive megaureter in children using oxidative stress markers. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 64-68. doi 10.15574/SP.2022.127.64.

У дитячій урології активно розвиваються та впроваджуються в практику мініінвазивні методики діагностики й лікування, засновані на імунологічних і біохімічних дослідженнях стану як тубулярного апарату паренхіми нирки, так і органів усєї сечовивідної системи.

Мета — вивчити клініко-лабораторні методи діагностики, що дають змогу прогнозувати ефективність лікування за показниками функціонального стану органів сечовивідної системи.

Матеріали та методи. Проведено дослідження сироватки крові 130 дітей віком від 1 до 48 місяців: 15 дітей, яким проведено ендоскопічне лікування; 28 дітей, пролікованих відкритим оперативним методом; 87 дітей без обструкції сечовивідних шляхів.

Результати. При порівняльному аналізі маркерів окисної деструкції білків (альдегідфенілгідразону — АФГ, кетонфенілгідразону — КФГ) та метаболітів оксиду азоту (монооксиду азоту — NO, NO-синтази — NOS) до і через 3–6 місяців після відновлення уродинаміки виявлено зниження проявів оксидативного стресу, зокрема, NO — у 58,13%, NOS — у 51,16%, АФГ — у 69,76%, КФГ — у 69,76%. Незважаючи на поліпшення уродинаміки, відсутність позитивної динаміки показників маркерів окисної деструкції білків (АФГ і КФГ) у 30,23%, метаболітів оксиду азоту (NO — у 34,88%, NOS — у 41,86%) вказує, що функціональна здатність нирок у певній кількості пацієнтів не покращується.

Висновки. Дослідження вмісту маркерів оксидативного стресу та стану антиоксидантної системи, зокрема NO, NOS, АФГ і КФГ, у сироватці крові дітей після корекції уродинаміки є інформативними маркерами функціонального стану нирки. Наведені дані свідчать про необхідність ранньої діагностики первинного обструктивного мегауретера в дітей та застосування етапного лікування залежно від ступеня уродинамічної декомпенсації. Під час оцінювання ефективності лікування саме показники функціонального стану органів сечовивідної системи слід враховувати як основні маркери позитивного або негативного результату лікування дитини.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: обструктивний мегауретер, альдегідфенілгідразони, кетонфенілгідразони, монооксид азоту, NO-синтаза, сечовід, діти.

Predicting the course of primary obstructive megaureter in children using oxidative stress markers

V.M. Svekaton, V.O. Dmitriakov

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Currently, minimally invasive methods of diagnosis and treatment are being actively developed and implemented in pediatric urology, based on immunological and biochemical studies of the state of both the tubular apparatus of the kidney parenchyma and the organs of the entire urinary system.

Purpose — to study clinical and laboratory diagnostic methods that will allow predicting the effectiveness of treatment based on indicators of the functional state of organs of the urinary system.

Materials and methods. The blood serum of 130 children aged 1 to 48 months was tested: 15 children treated endoscopically; 28 children treated by open surgical method; 87 children without urinary tract obstruction.

Results. In the comparative analysis of markers of oxidative destruction of proteins (aldehydephenylhydrazone — APH, ketonphenylhydrazone — KPH) and nitric oxide metabolites (nitric monoxide — NO, NO synthase — NOS) before and 3–6 months after the restoration of urodynamics, a decrease in the manifestations of oxidative stress was revealed, in particular, NO — in 58.13%, NOS — in 51.16%, APH — in 69.76%, KPH — in 69.76%. Despite the improvement of urodynamics, the absence of positive dynamics of markers of oxidative destruction of proteins (APH and KPH) in 30.23%, nitric oxide metabolites (NO — in 34.88%, NOS — in 41.86%) indicates that the functional capacity of the kidneys in a certain number of patients does not improve.

Conclusions. The study of the content of markers of oxidative stress and the state of the antioxidant system, namely the concentration of NO, NOS, APH and KPH in the blood serum of children after correction of urodynamics are informative markers of the functional state of the kidney. The given data indicate the need for early diagnosis of primary obstructive megaureter in children and the use of staged treatment depending on the degree of urodynamics decompensation. When determining the evaluation of the effectiveness of the treatment, it is the indicators of the functional state of the organs of the urinary system that should be taken into account as the main markers of a positive or negative result of the child's treatment.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: obstructive megaureter, aldehyde-phenylhydrazones, ketone-phenylhydrazones, nitric oxide, NO-synthase, ureter, children.

Вступ

Обструктивні уропатії займають третю позицію серед найпоширеніших причин хронічної хвороби нирок у дітей. Але питання диференційної діагностики органічних та функціональних причин дилатації сечоводу в дітей молодшої вікової групи досі недостатньо висвітлені, також немає загальноприйнятого алгоритму ведення хворих із первинним обструктивним мегауретером [7,9,13].

Діагностика первинного обструктивного мегауретера переважно ґрунтується на ультразвуковому дослідженні, екскреторній урографії, мікційній цистоуретрографії [2,10,12,13]. Але важливим питанням залишається оцінка ефективності лікування мегауретера в дітей, при якій важливо правильно інтерпретувати не тільки ниркову уродинаміку, але й зміни функціонального стану всієї сечовивідної системи в динаміці лікування, заздалегідь виявляючи розвиток ознак нефросклерозу [12]. Імунологічні та біохімічні дослідження дають змогу з високим ступенем ймовірності виявити патологічні порушення [5]. Саме показники функціонального стану сечовивідної системи слід враховувати як основні маркери позитивного або негативного результату лікування дитини [4,6,9,14].

За останні роки стрімко розвиваються мініінвазивні методики оцінки функціонального стану сечовивідної системи, до яких відносять визначення рівнів зазначених біохімічних маркерів оксидативного стресу та стану антиоксидантної системи [7,11]. У цьому плані дослідження концентрації монооксиду азоту (NO), NO-синтази (NOS), альдегідфенілгідрозонів (АФГ) і кетонфенілгідрозонів (КФГ) у сироватці крові дітей після корекції уродинаміки є інформативними маркерами функціонального стану нирки загалом та ознак нефросклерозу зокрема [8,12].

Мета дослідження — вивчити клініко-лабораторні методи діагностики, що дають змогу прогнозувати ефективність лікування за показниками функціонального стану органів сечовивідної системи.

Матеріали та методи дослідження

Для оцінки ступеня нейродеструкції органів сечовивідної системи в дітей використано маркери оксидативного стресу та стану антиоксидантної системи: NO, NOS, АФГ і КФГ. Тобто за рівнем цих продуктів робили висновки про мінімальну інтенсивність оксидативного стресу

в нейронах, гліальних клітинах і субклітинних структурах [3,8].

Проведено дослідження вмісту АФГ, КФГ, NO, NOS у сироватці крові 130 дітей віком від 1 до 48 місяців. Виділено три групи дітей: основна — 15 дітей з первинним обструктивним мегауретером, яким проведено ендоскопічне лікування; контрольна — 28 дітей з первинним обструктивним мегауретером, яких проліковано відкритим оперативним методом; референтна — 87 дітей без обструкції сечовивідних шляхів. Обстеження дітей основної та контрольної проведено до та після оперативного відновлення уродинаміки. За статтю та віком групи достовірно не різнилися ($p \leq 0,05$).

Визначення концентрації маркерів оксидативного стресу та стану антиоксидантної системи, зокрема NO, NOS, АФГ і КФГ, проведено в сироватці крові, отриманої після центрифугування свіжої венозної крові.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження продуктів перекисного окислення білків (АФГ і КФГ) методом Halliwell [3] показало такі результати. Середній рівень АФГ у дітей референтної групи становив $2,55 \pm 1,34$ у.о./г білка, КФГ — $1,57 \pm 0,89$ у.о./г білка. Аналіз змін рівня маркерів стану антиоксидантної системи АФГ та КФГ у сироватці дітей з первинним обструктивним мегауретером показав такі результати. У дітей основної групи середній рівень АФГ становив $2,57 \pm 0,58$ у.о./г білка, КФГ — $1,9 \pm 0,44$ у.о./г білка; у дітей контрольної групи — відповідно $2,84 \pm 1,15$ у.о./г білка і $1,91 \pm 0,73$ у.о./г білка.

Отже, в обох групах дітей з первинним обструктивним мегауретером середній рівень КФГ до лікування перевищував рівень дітей референтної групи майже на 15%. У дітей основної групи рівень АФГ був практично в межах норми, тоді як у дітей контрольної групи відзначалося збільшення його показників.

Показники АФГ і КФГ у сироватці крові дітей референтної групи та у хворих на первинний обструктивний мегауретер до відновлення уродинаміки наведено в таблиці 1 і на рис. 1.

Дослідження метаболітів оксиду азоту як маркерів оксидативного стресу (NO і NOS)

Таблиця 1

Концентрація альдегідфенілгідразонів і кетонфенілгідразонів у сироватці дітей референтної групи та у хворих на мегауретер до відновлення уродинаміки (M±m)

Група обстежених	Кількість дітей	АФГ (у.о./г білка)	КФГ (у.о./г білка)
Основна	15	2,57±0,58	1,9±0,44
Контрольна	28	2,84±1,15	1,91±0,73
Референтна	87	2,55±1,34	1,57±0,89

Таблиця 2

Концентрація монооксиду азоту та NO-синтази в сироватці крові дітей референтної групи та у хворих на мегауретер до оперативної корекції уродинаміки (M±m)

Група обстежених	Кількість дітей	NO (мколь/л)	NOS (нмоль/мг білка)
Основна	15	3,89±2,23	7,78±3,9
Контрольна	28	3,43±2,07	7,43±3,73
Референтна група (M±1,5 σ)	87	3,32±2,03 (6,20–17,10)	9,75±3,38 (4,50–14,60)

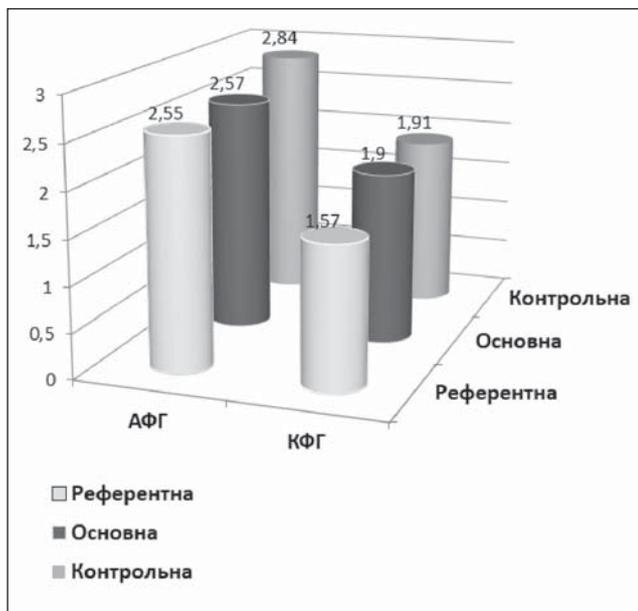


Рис. 1. Рівень альдегідфенілгідразонів і кетонфенілгідразонів у хворих на первинний обструктивний мегауретер та в дітей референтної групи

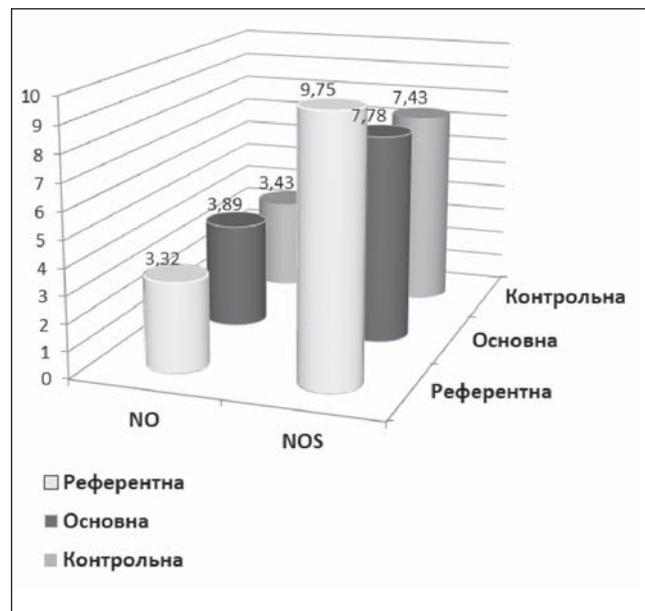


Рис. 2. Рівень монооксиду азоту та NO-синтази в дітей референтної групи та у хворих на первинний обструктивний мегауретер (M±m)

показало, що в сироватці крові дітей референтної групи, які не мають уродженої урологічної патології та захворювань нирок і сечовивідних шляхів, активність NO дорівнювала $3,32 \pm 2,03$ мколь/л, середнє квадратичне відхилення (σ) – 2,04, а межі коливань для NO становили 0,33–8,62.

Середня активність NOS становила $9,75 \pm 2,23$ нмоль/мг білка, $\sigma=3,38$, межі контрольних коливань для рівнів активності NOS – 3,31–18,25.

Показники NO і NOS у сироватці крові дітей референтної групи та у хворих на первинний обструктивний мегауретер до оперативної корекції уродинаміки наведено в таблиці 2 і на рис. 2.

При подальшому аналізі метаболітів оксиду азоту (NO та NOS) у сироватці крові дітей через 3–6 місяців після корекції уродинаміки

встановлено такі результати. Так, після лікування концентрація NO сироватці зменшилася у 8 (53,33%) дітей основної групи та в 17 (60,71%) дітей контрольної групи.

Концентрація NOS у сироватці збільшилася в 7 (46,66%) дітей основної групи та в 15 (53,57%) дітей контрольної групи.

У післяопераційному періоді без змін залишилися концентрації NO в сироватці крові 3 (6,97%) дітей; NOS – у 3 (6,97%) дітей. Погіршення після лікування рівня показників NO відмічалось у 15 (34,88%) дітей, NOS – у 18 (41,86%) хворих.

Тобто можна припустити, що в цієї частини пацієнтів уродинамічні порушення були настільки суттєвими, що оперативна корекція не привела до істотної нормалізації функції сечовивідних шляхів. Отже, рівні метаболітів оксиду азоту як маркерів оксидативного стресу

Таблиця 3

Зміни показників маркерів оксидативного стресу і стану антиоксидантної системи після оперативного лікування у хворих на первинний обструктивний мегауретер

Група обстежених		Метаболіти оксиду азоту				Продукти перекисного окислення білків			
		NO		NOS		АФГ		КФГ	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна (n=15)	Поліпшення	8	53,33	7	46,66	11	73,33	11	73,33
	Без змін	1	6,66	1	6,66	0	0	0	0
	Погіршення	6	40	7	46,66	4	26,66	4	26,66
Контрольна (n=28)	Поліпшення	17	60,71	15	53,57	19	67,85	19	67,85
	Без змін	2	7,14	2	7,14	0	0	0	0
	Погіршення	9	32,14	11	39,28	9	32,14	9	32,14
Загалом (n=43)	Поліпшення	25	58,13	22	51,16	30	69,76	30	69,76
	Без змін	3	6,97	3	6,97	0	0	0	0
	Погіршення	15	34,88	18	41,86	13	30,23	13	30,23

є інформативними індикаторами ушкодження органів сечовивідної системи, які доцільно використовувати як показники ефективності корекції первинного обструктивного мегауретера в дітей.

Аналіз АФГ і КФГ як показників окисної деструкції білків через 3–6 місяців після корекції уродинаміки дав змогу встановити таке. Так, після лікування середній рівень АФГ у сироватці зменшився в 11 (73,33%) дітей основної групи та у 19 (67,85%) дітей контрольної групи. Показники КФГ у сироватці зменшилися в 11 (73,33%) дітей основної групи та у 19 (67,85%) дітей контрольної групи. Це свідчить про позитивну динаміку змін рівня цих маркерів і поступове відновлення функціонування органів сечовивідної системи в результаті лікування.

Водночас у 13 (30,23%) дітей відмічалось підвищення рівня показників АФГ і КФГ у післяопераційному періоді. Це відзначалося у 4 (26,66%) дітей основної групи та у 9 (32,14%) дітей контрольної групи.

Узагальнююча характеристика кількості позитивних результатів і випадків, в яких очікуваного поліпшення не досягнуто, за даними показників маркерів оксидативного стресу і стану антиоксидантної системи після оперативного лікування первинного обструктивного мегауретера в дітей наведена в таблиці 3 і на рис. 3.

Незважаючи на поліпшення уродинаміки, відсутність позитивної динаміки показників маркерів окисної деструкції білків (АФГ і КФГ) у 13 (30,23%) пацієнтів, метаболітів оксиду азоту (NO – у 15 (34,88%) дітей, NOS – у 18 (41,86%) хворих) вказує, що функціональна здатність сечовивідної системи в певній кількості пацієнтів не покращується, що відображає тяжкість процесу та необхідність подальшого

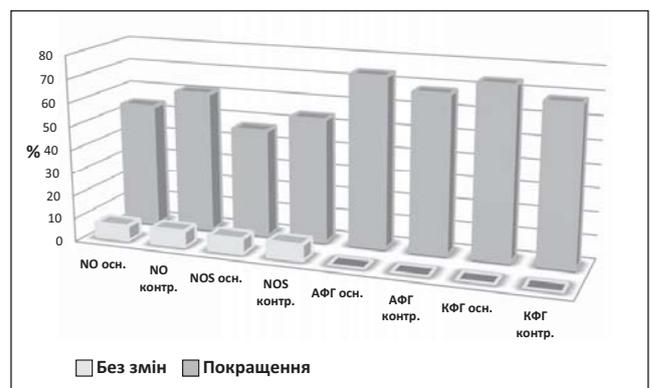


Рис. 3. Характеристика змін метаболітів оксиду азоту та маркерів окисної деструкції білків після оперативного лікування у хворих на первинний обструктивний мегауретер (%)

відновного лікування і спостереження. Таким чином, рівні маркерів оксидативного стресу і стану антиоксидантної системи після оперативного лікування первинного обструктивного мегауретера є значущими показниками ефективності відновлювальних процесів. Наведені дані свідчать про необхідність ранньої діагностики первинного обструктивного мегауретера в дітей та застосування етапного лікування залежно від ступеня уродинамічної декомпенсації [1,15]. Під час оцінювання ефективності лікування саме показники функціонального стану органів сечовивідної системи слід враховувати як основні маркери позитивного або негативного результату лікування дитини [4,6,9,14].

Висновки

За допомогою використаних нами методів біохімічного дослідження сироватки крові показники маркерів оксидативного стресу (АФГ, КФГ, NO, NOS) до лікування достовірно підтверджують наявність патології в дітей із первинним обструктивним мегауретером порівняно з групою дітей без обструкції сечовивідних шляхів.

Більш суттєві поліпшення показників досліджуваних маркерів після лікування в основній групі порівняно з контрольною дають змогу стверджувати, що мініінвазивні ендоскопічні методи лікування, на противагу відкритим операціям, мають переваги не тільки в технічності, меншій травматичності та економічних витратах, але й у термінах відновлення органів сечовивідної системи.

Незважаючи на поліпшення уродинаміки, відсутність позитивних змін досліджуваних

маркерів у частини пацієнтів відображає тяжкість процесу і необхідність подальшого відновного лікування та спостереження.

Отже, рівні маркерів оксидативного стресу та стану антиоксидантної системи в лікуванні первинного обструктивного мегауретера є значущими діагностичними і прогностичними показниками ефективності відновлювальних процесів сечовивідної системи.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Beloy IC, Argibay IS, González MG et al. (2018, Apr). Endoscopic balloon dilatation in primary obstructive megaureter: Long-term results. *J Pediatr Urol.* 14 (2): 167. e1–167.e5. doi: 10.1016/j.jpuro.2017.10.016. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29398584.
2. Borysova TP, Obolonska OYu, Mavropulo TK, Badogina LP, Volkov DG. (2021). Features of renal blood flow in acute kidney injury in premature infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 7 (119): 14–18. [Борисова ТП, Оболонська ОЮ, Мавропуло ТК, Бадогіна ЛП, Волков ДГ. (2021). Особливості ренального кровотоку при гострому пошкодженні нирок у недоношених новонароджених дітей з гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою. *Сучасна педіатрія. Україна.* 7 (119): 14–18]. doi: 10.15574/SP.2021.119.14.
3. Halliwell B. (1999). *Molecular Biology of Free Radicals in Human.* St. Lucia London: OICA Int: 352.
4. Lopez M, Perez–Etchepare E, Bustangi N, Godik O et al. (2020, Mar 26). Laparoscopic extravesical reimplantation in children with primary obstructive megaureter. *J. Laparosc. Adv. Surg. Tech. A.* doi: 10.1089/lap.2019.0396. Online ahead of print. PMID: 32212997.
5. Matsuki M, Tanaka T, Maehana T, Kyoda Y et al. (2017). The discrepancy between serum creatinine and cystatin C can predict renal function after treatment for postrenal acute kidney injury: multicenter study and pooled data analysis. *Clin Exp Nephrol.* 21 (5): 852–857.
6. Mittal S, Srinivasan A, Bowen D, Fischer KM et al. (2021, Mar). Utilization of robot-assisted surgery for the treatment of primary obstructed megaureters in children. *Urology.* 149: 216–221. doi: 10.1016/j.urology.2020.10.015. Epub 2020 Oct 28.
7. Parente A, Esposito C. (2019, Sep 4). Editorial: Management of Primary Obstructive Megaureter. *Front Pediatr.* 7: 365. doi: 10.3389/fped.2019.00365. eCollection 2019.
8. Polkovnikov O, Pavlov S, Belenichev I, Matolinets N. (2021). Endothelial dysfunction under experimental subarachnoid hemorrhage. Possible ways of pharmacocorrection. *Medical Sciences. Proceedings of the Shevchenko Scientific Society.* 65; 2: 88–99.
9. Poudel A, Afshan S, Dixit M. (2016). Congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *NeoReviews.* 17; 1: e18–e27.
10. Raashid H, Nisar B, Ajaz B, Gowhar N, Khursheed S, Mohd I. (2022, Jul–Sep). Primary obstructive megaureter in children; 10 years' experience from a tertiary care center. *Urol Ann.* 14 (3): 252–258. doi: 10.4103/UA.UA_77_20. Epub 2022 Jul 18.
11. Sugimoto Y, Nishida M, Toiyama K, Naitoh Y, Hosoi H. (2020, Jan). Acute kidney injury in a patient with primary obstructive megaureter. *Pediatr Int.* 62 (1): 110–111. doi: 10.1111/ped.14051. Epub 2020 Jan 19.
12. Svekatur VN, Dmitryakov VA, Lytvynenko OS. (2020). Clinical laboratory diagnosis of obstructive megaureter in children. *Pedagogy and Psychology of Sport.* 6; 4: 11–19. eISSN 2450–6605.
13. Svekatur VN, Dmitryakov VA. (2020). Treatment of primary obstructive megaureter in children using minimally invasive technologies. *Pedagogy and Psychology of Sport.* 6; 2: 113–121. eISSN 2450–6605.
14. Teklali Y, Robert Y, Boillot B, Overs C et al. (2018, Oct). Endoscopic management of primary obstructive megaureter in pediatrics. *J Pediatr Urol.* 14 (5): 382–387. doi: 10.1016/j.jpuro.2018.05.027. Epub 2018 Jun 28. PMID: 30006257.
15. Torino G, Roberti A, Brandigi E, Turrà F et al. (2021, Jun 23). High-pressure balloon dilatation for the treatment of primary obstructive megaureter: is it the first line of treatment in children and infants? *Swiss Med Wkly.* 151: w20513. doi: 10.4414/smw.2021.20513. eCollection 2021 Jun 7.

Відомості про авторів:

Свекатур Вячеслав Миколайович — асистент каф. дитячих хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26. <https://orcid.org/0000-0001-8880-7316>.

Дмитряков Валерій Олександрович — д.мед.н., проф. каф. дитячих хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26. <https://orcid.org/0000-0002-4553-380X>.

Стаття надійшла до редакції 20.09.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.

УДК 615.28-035-06:616.98+616.9-036.22:612.017.1

О.В. Шарикадзе

Огляд та експертна оцінка матеріалів європейського мітингу з питань гіперчутливості до ліків (DHM 2022)

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 69-80. doi 10.15574/SP.2022.127.69

For citation: Sharikadze OV. (2022). Review and expert evaluation of the materials of the European meeting on hypersensitivity to drugs (DHM 2022). Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 69-80. doi 10.15574/SP.2022.127.69.

Наведено сучасні дані про механізми розвитку реакцій гіперчутливості до ліків (РГЧ). Актуальність проблеми пов'язана зі значною поширеністю побічних реакцій на ліки, у структурі яких значну частку займають імунні алергічні реакції. Несприятливі побічні реакції на ліки, за даними літератури, трапляються у 10–20% госпіталізованих пацієнтів і близько 25% амбулаторних пацієнтів. Серйозна проблема РГЧ — це їх гіпердіагностика, яка впливає на результати індивідуального лікування та може мати серйозні наслідки в разі помилково встановленого діагнозу, бо викликає відповідні обмеження у використанні необхідних препаратів.

Мета — проаналізувати сучасні погляди та рекомендації, присвячені проблемі медикаментозної алергії; висвітлити питання мітингу 2022 року, на якому розглянуто проблеми гіперчутливості до ліків. Зокрема, показати взаємозв'язок вірусних інфекцій та тяжких шкірних реакцій, таких як синдром ураження шкіри з еозинофілією та системними розладами. Розглянуто і запропоновано до використання алгоритми, за допомогою яких можна попередити розвиток ускладнень, викликаних РГЧ. Матеріали статті спираються на результати Європейського мітингу, організованого Європейською асоціацією алергологів та імунологів у 2022 році в місті Верона, Італія.

У висновках зазначено, що, незважаючи на зацікавленість системи охорони здоров'я та значну кількість досліджень і публікацій з проблеми медикаментозної алергії, на сьогодні гостро постає потреба в точних діагностичних підходах, що забезпечать правильну ідентифікацію передбачуваного препарату за допомогою комбінації необхідних тестів і визначать причину для можливості призначення відповідного лікування. Розглянуто нові механізми, фенотипи та ендотипи РГЧ до ліків — майбутні ключі до запобігання подальшому впливу шкідливих препаратів. Майбутнім для України може стати попередній фармакогеномний скринінг (визначення специфічних генотипів людського лейкоцитарного антигену, пов'язаних із тяжкими шкірними побічними реакціями) для пацієнтів певних груп перед призначенням препаратів високого ризику.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ліки, гіперчутливість, віруси, герпес, COVID-19, вакцини, шкіра, імунна система.

Review and expert evaluation of the materials of the European meeting on hypersensitivity to drugs (DHM 2022)

O.V. Sharikadze

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

The review article discusses the current data on the mechanisms of hypersensitivity drugs reactions (HDRs). The relevance of the problem is associated with a significant prevalence of adverse drug reactions, in the structure of which immune allergic reactions occupy a significant proportion. Adverse drug reactions, according to the literature, occur in 10–20% of hospitalized patients and about 25% of outpatients. A serious problem of HDRs is their overdiagnosis, which affects the results of individual treatment and can have serious consequences in case of misdiagnosis, because it causes appropriate restrictions in the use of necessary drugs.

Purpose — to analyze current views and recommendations on the problem of drug allergy; to highlight the issues of the 2022 meeting, which highlighted the problems of drug hypersensitivity. In particular, to show the relationship between viral infections and severe skin reactions, such as skin lesion syndrome with eosinophilia and systemic disorders. The article reviews and proposes algorithms that can be used to prevent the development of complications caused by HDRs. The materials of the article are based on the results of the European Meeting organized by the European Association of Allergists and Immunologists in 2022 in Verona, Italy.

In the conclusions it is noted that despite the interest of the health care system and the large number of studies and publications on the problem of drug allergy, today there is an urgent need for accurate diagnostic approaches that will ensure the correct identification of the suspected drug by a combination of necessary tests and determine the cause for the possibility of prescribing appropriate treatment. The new mechanisms, phenotypes and endotypes of HDRs to drug responses discussed in the review are the future keys to preventing further exposure to harmful drugs. Preliminary pharmacogenomic screening (identification of specific human leukocyte antigen genotypes associated with severe skin adverse reactions) for patients of certain groups before prescribing high-risk drugs may become the future for Ukraine.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: drugs, hypersensitivity, viruses, herpes, COVID-19, vaccines, skin, immune system.

Реакції гіперчутливості (РГЧ) до лікарських засобів — це серйозний вплив на систему охорони здоров'я, пов'язаний з їхньою частотою і тяжкістю. Несприятливі побічні реакції на ліки, за даними літератури, трапляються у 10–20% госпіталізованих пацієнтів та у 25% амбулаторних. РГЧ належать до категорії несприятливих побічних реакцій на ліки і займають до 15% їх загальної структури зі значним збільшенням поширеності протягом останніх років [41,63]. Тяжкість проявів РГЧ

у більшості випадків пов'язана з розвитком тяжких шкірних побічних реакцій (SCAR). Проблема насамперед стосується дітей (100 випадків SCAR на рік). Ще один важливий момент: збільшення кількості реєстрованих випадків можна пояснити поліпшенням системи фармакологічного нагляду та діагностики таких станів у світі [70].

Реакції гіперчутливості до лікарських засобів мають декілька варіантів класифікацій, серед яких клінічна класифікація найкраще від-

повідает вимогам практикуючих лікарів. Згідно з цією класифікацією, РГЧ поділять на **негайні** (1–6 год після застосування препарату) у вигляді кропив'янки, ангіоневротичного набряку або анафілаксії, **уповільнені** (>6 год після застосування препарату), починаючи від макулопапульозної екзантеми або фіксованого висипання на лікарський засіб до тяжких системних реакцій — наприклад, синдром Стівенса—Джонсона/токсичний епідермальний некроліз (SJS/TEN) [15].

Особливості перебігу та час розвитку РГЧ, а також їхній характер, залежать від препаратів-винуватців. Високий ризик анафілаксії мають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), антибіотики, радіоконтрастні засоби та анестетики [4,16,37,38]. Антибіотики та протисудомні препарати викликають тяжкі шкірні ураження в дорослих, а НПЗП, ароматичні протисудомні та алопуринол — у дітей [21,30]. З одного боку, біологічна та моноклональна терапія значно поліпшує ефективність лікування та пацієнтів із хронічними та онкогематологічними захворюваннями, проте за останній час збільшилася кількість повідомлень про розвиток РГЧ до нових препаратів [20,56]. Початок пандемії COVID-19 привернув увагу до реакцій, викликаних вакцинами.

Інша серйозна проблема РГЧ — їхня гіпердіагностика, яка впливає на результати індивідуального лікування та може мати серйозні наслідки в разі помилково встановленого діагнозу, бо викликає відповідні обмеження в застосуванні необхідних препаратів.

Зрозуміло, що РГЧ становлять не лише проблему здоров'я, але й викликають значні медичні витрати. Вважається, що правильно встановлений діагноз міг би заощадити близько 1145–4254 доларів на пацієнта [25,33].

Проблема РГЧ залишається однією з найактуальніших у світі. Щорічно відбуваються зустрічі, на яких розглядаються питання щодо проблеми ліків і реакцій, пов'язаних з їхнім використанням.

Мета дослідження — проаналізувати сучасні погляди та рекомендації, присвячені проблемі медикаментозної алергії; розглянути питання мітингу 2022 року, який висвітлював проблему гіперчутливості до ліків.

Мітинг, який відбувся у квітні 2022 року в онлайн-форматі, розглядав загальні питання гіперчутливих реакцій, пов'язаних із ліками. Надзвичайно насичена програма включала

в себе п'ять симпозіумів і презентації клінічних випадків молодих науковців світу.

Гіперчутливість до ліків відноситься до несприятливих побічних реакцій, пов'язаних із медикаментами. Згідно з існуючою класифікацією, усі несприятливі побічні реакції на ліки можна поділити на дві групи: тип А і тип В [11,17,53]. Реакції типу А можуть виникнути в будь-якої людини, залежать від дози і вважаються передбачуваними. Їхній механізм переважно зрозумілий. Більшість реакцій типу В залучають імунну систему і належать до реакцій медикаментозної гіперчутливості (РМГ). Їх часто плутають і замінюють терміном «медикаментозна алергія». Але цей термін має набагато ширше значення. Якщо медикаментозна алергія є специфічною імунною відповіддю на препарат, що діє як алерген (переважно пов'язаний з білком або пептидом), то РМГ включають алергічні, посилені фармакологічні та псевдоалергічні механізми — результати посиленої імунологічної або запальної відповіді. Така імунна стимуляція та відповідні клінічні симптоми можуть також виникати, коли ліки безпосередньо зв'язуються з імунними рецепторами — водночас із білками HLA або TCR (рецептори Т-клітин) (концепція фармакологічної взаємодії з імунним рецептором [p-i]) або коли запальні клітини стимулюються взаємодією рецепторів із діючою речовиною ліків або за рахунок активації ферментних систем (псевдоалергія) [29,34,47–49].

Тематика першого симпозіуму «Віруси та гіперчутливість до ліків» надзвичайно важлива для педіатрів. Питання впливу вірусів на механізми порушення толерантності до ліків, представлені професором клінічної імунології Бернського університету Werner Pichler, важливі як для науковців, так і для практичних лікарів. Сьогодні патологічний вплив вірусів на формування інтолерантності до ліків не викликає сумнівів. Так, за даними доповідача, ризик розвитку екзантеми після застосування сульфамілідів підвищується від 3% до 50% під час вірусної інфекції. Також на тлі вірусної інфекції збільшується в 100 разів ризик розвитку синдрому Стівенса—Джонсона. Водночас взаємодія між противірусним імунітетом та РМГ є множинною і складною (рис. 1) [68].

W. Pichler виділив два основні механізми розвитку патологічної реакції: 1) обмеження імунної відповіді по антигенах головного комплексу гістосумісності (ГКГС); 2) наявність мінімальних костимуляторних сигналів.

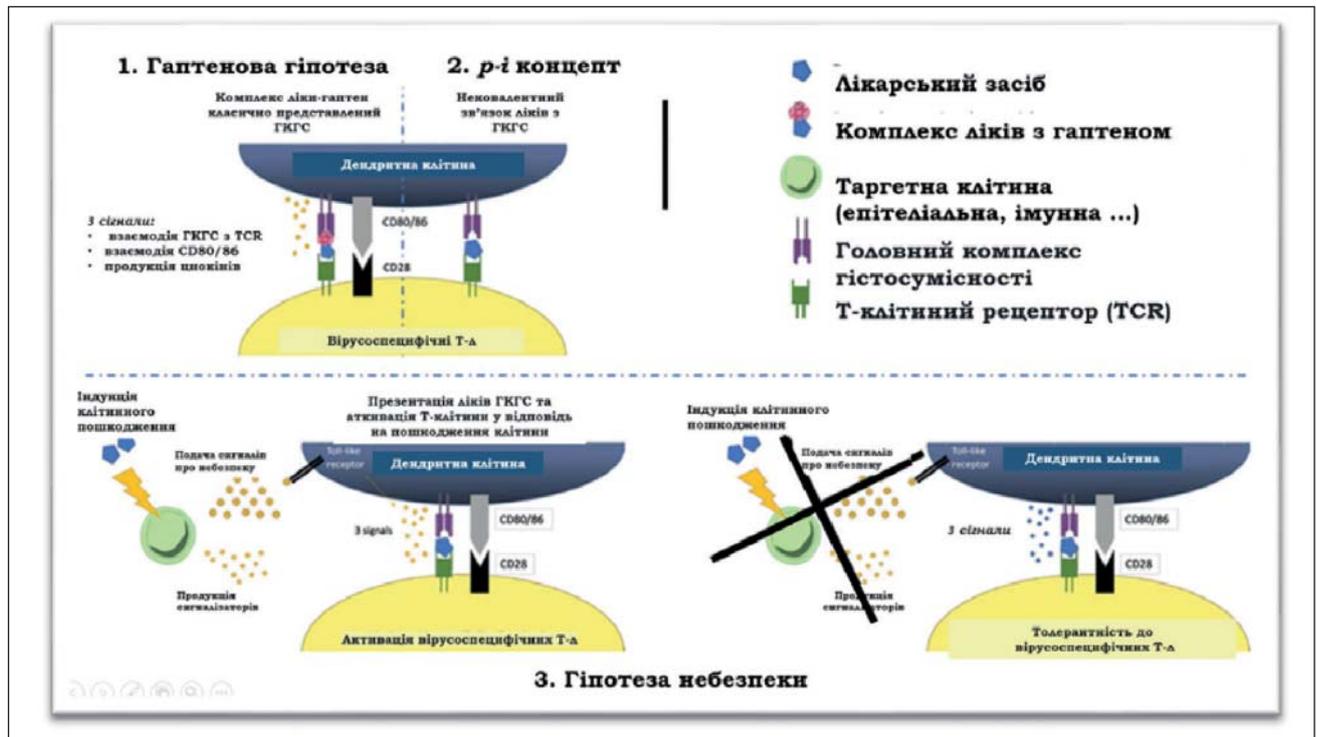


Рис. 1. Взаємодія між противірусним імунітетом та реакціями медикаментозної гіперчутливості. Джерело: https://www.frontiersin.org/files/Articles/586407/fphar-11-586407-HTML-r1/image_m/fphar-11-586407-g001.jpg

Ці моделі передбачають, що препарат індукує утворення неоантигену, розпізнаного вірусоспецифічними Т-клітинами пам'яті, які раніше були сенсibiliзовані персистуючими протягом усього життя вірусами. Особливістю такої вірусної персистенції є їхня періодична активація, що запускає програми транскрипції [68]. Ця переривчаста вірусна реплікація стимулює значну противірусну специфічну проліферацію Т-клітин, не розвиваючи функціональної невідповідності, яка зазвичай виникає після повторних інфекцій [66]. У цій моделі Т-клітини пам'яті утворюються після впливу патогену і знаходяться в певних анатомічних місцях. Вони можуть перехресно реагувати з гаптенованими ендогенними пептидами, представленими в алелі ризику ГКГС, або з препаратами, які зв'язують TCR і/або ГКГС нековалентно відповідно до моделі р-і, або зі зміненим репертуаром ендогенних пептидів після зв'язування лікарського засобу з ГКГС [43]. На думку автора, віруси також призводять до розвитку аутоімунних реакцій та прямо пов'язані з формуванням множинної гіперчутливості до ліків.

Ще одна теорія, що пояснює взаємодію між ліками та інфекцією — гіпотеза небезпеки, уперше запропонована Matzinger на початку 1990-х років [14]. Згідно з нею, основною рушійною силою імунної системи є захист від небезпеки

ки [50]. Презентація антигена за відсутності небезпеки призводить до розвитку толерантності, тоді як наявність сигналу небезпеки — до повноцінної імунної відповіді. Доведено, що для стимуляції імунної відповіді необхідні три складові:

- **сигнал 1** являє собою взаємодію між антигеном, ГКМГ і Т-клітинним рецептором,
- **сигнал 2** представлений костимулюючою взаємодією «молекула-рецептор» і серією прозапальних цитокінів, таких як IL-2, TNF- α та IFN- γ , які діють опосередковано на антигенпрезентуючі клітини, щоб посилити експресію костимулюючої молекули,
- **сигнал 3** представлений поляризуючими цитокінами, які діють безпосередньо на Т-клітини і призводять до імунної відповіді TH1 або TH2.

Сигнал небезпеки може бути результатом хімічного, фізичного або вірусного стресу. Ця теорія була запропонована для часткового пояснення реакцій у хворих на ВІЛ.

У літературі немає даних щодо активації IgE-опосередкованих реакцій гіперчутливості на ліки за наявності вірусних інфекцій. Для вивчення цього важливого аспекту необхідні подальші дослідження. Однак причетність вірусів до IgE-опосередкованої харчової алергії добре відома, як і ймовірна потенційна роль вірусів у цих реакціях [39].

Наступна доповідь педіатра Jean–Christoph Saubet «Роль вірусів у розвитку алергії на ліки у дітей» розкрила проблему нераціонального використання бета-лактамних антибіотиків у дітей під час вірусних інфекцій, складнощів диференційного діагнозу вірусних екзантем із реакціями гіперчутливості на ліки. Слід зазначити, що в Україні теж існує така проблема. Незважаючи на те, що останнім часом все менше педіатрів призначають антибіотики дітям із вірусними інфекціями, проблема гіпердіагностики медикаментозної алергії, зокрема на антибактеріальні препарати, зберігає певну актуальність.

Під час першого симпозиуму доцент Гарвардської медичної школи (США) Kimberly Blumenthal і професор із Мюнхенського технічного університету (Німеччина) Knut Brockow у доповідях розглянули негайні та уповільнені реакції на вакцини від SARS-CoV-2. Слід зазначити, що аналіз здебільшого стосувався вакцин мРНК, зокрема, Pfizer-BioNTech і Moderna. К. Blumenthal навела дані, що за весь період проведення вакцинації до квітня 2022 року зафіксували 7,91 епізоду РМГ на 1 млн доз вакцин. Анафілактичний шок на мРНК-вакцини проти COVID-19 за останніми оцінками зустрічався від 2,5 до 11,1 випадку на 1 млн доз, переважно в осіб з алергією в анамнезі. Детальніше інформацію описали К. Blumenthal зі співавт. у статті «Гострі алергічні реакції до мРНК- COVID-19» [10]. У своїй доповіді на мітингу автор підкреслив, що 98% досліджуваних не мали жодних симптомів алергічної реакції після отримання мРНК-вакцини проти COVID-19. У решти 2% пацієнтів повідомлялося про деякі алергічні симптоми; тяжкі реакції та анафілаксія реєструвалися за показником 2,47 на 10 тис. щеплень. Водночас усі особи з анафілаксією не мали клінічних ознак шоку та не потребували ендотрахеальної інтубації. Механізм розвитку анафілаксії в когорті не був визначений. Більшість вакцинованих з анафілаксією мали алергічний анамнез, 31% мали анафілактичний шок в анамнезі. Цікаво, серед майже 4 тис. осіб із тяжкою історією харчової або лікарської алергії не зафіксовано жодних алергічних реакцій.

Основні причинні фактори розвитку алергічних реакцій на вакцини від SARS-CoV-2, за даними, опублікованими в позиційному документі ENDA (Європейська мережа з медикаментозної алергії) / EAACI «Алергія та вакцини проти COVID-19: позиція ENDA/EAACI», такі [17]:

- поліетиленгліколь (PEG),
- полісорбат,

- трометалол,
- трометамін (міститься у вакцині Moderna),
- етилендіамін тетраоцтової кислоти (входить до складу вакцини AstraZeneca).

Доповідь К. Брокова про уповільнені реакції при вакцинації від COVID-19. Це – аналіз даних міжнародної бази VigiBase – глобальної бази Всесвітньої організації охорони здоров'я, у якій реєструються усі несприятливі події, пов'язані з використанням ліків і вакцин. Проаналізовано три вакцини – Moderna, AstraZeneca і Pfizer-BioNTech. Серед реакцій найчастіше спостерігалися лімфаденопатії та шкірні реакції в місці введення вакцини (гіперемія і набряк) – таблиці 1 і 2. Більшість зафіксованих реакцій належали до несерйозних, які не загрожували життю. Тільки деякі випадки були розцінені як серйозні. У більшості досліджуваних після першої дози виникла лімфаденопатія і відмічалася місцева шкірна реакція. Відтерміновані реакції гіперчутливості зазвичай не виникали. У 12 представлених випадках зі значними місцевими реакціями в місці ін'єкції усі продовжили щеплення. З цих 12 випадків у 50% реакція не повторилося після другої дози, у 25% спостерігався подібний рецидив реакції, а 25% мали менш тяжку реакцію. Однак для визначення профілю безпеки щеплень дослідження слід продовжувати.

В Україні, як і у світі, залишається питання пацієнтів, які отримують імуносупресивну і/або цитостатичну терапію. Тому в доповіді Knut Brockow також йшлося про пацієнтів, які отримували паклітаксен, оскільки цей препарат може впливати як на ризик розвитку гострих алергічних реакцій, так і на ефективність самої вакцини. Водночас аналіз літературних джерел засвідчив безпечність вакцинації для пацієнтів, які отримували або отримують паклітаксен [7,8].

Висновки останніх двох доповідей такі. Незважаючи на вищий рівень (0,025–0,11 на 10 тис. щеплень) порівняно з даними Центру з контролю за захворюваннями та профілактики на основі методів пасивного спонтанного звітування алергічних реакцій та підтвердженої анафілаксії в окремих дослідженнях [40], загальний ризик анафілаксії після мРНК-вакцини проти COVID-19 залишається надзвичайно низьким і значною мірою порівнянним з іншими поширеними факторами її ризику [28,57].

Слід нагадати, що занепокоєння щодо ризиків розвитку алергічних реакцій під час вак-

Таблиця 1

Демографічні показники випадків уповільненої лімфаденопатії у звітах щодо вакцини, стратифіковані за виробниками вакцини

Показник		Відстрочена лімфаденопатія кластер (n=64)	Усі лімфаденопатії Moderna (n=261)	Усі лімфаденопатії Pfizer-BioNTech (n=6589)	Усі лімфаденопатії AstraZeneca (n=858)
Вік (роки)	Медіана	36	38	43	49
	Q1–Q3	31–43	31–48	32–51	36–64
Стать	Чоловіча, абс. (%)	8 (13)	32 (12)	944 (14)	96 (11)
	Жіноча, абс. (%)	56 (88)	228 (87)	5516 (84)	734 (86)
Час виникнення симптому (діб)	Медіана	5	3	1	1
	Q1–Q3	2–6	1–6	1–3 y	1–2
Серйозні	абс. (%)	3 (4,7)	29 (11)	1041 (16)	563 (66)
Доза вакцини	1 доза, абс. (%)	45 (70)	22 (8,4)	642 (10)	423 (49)
	2 доза, абс. (%)	1 (1,6)	3 (1,1)	409 (6,2)	0 (0)
	Невідомо, абс. (%)	18 (28)	236 (90)	5535 (84)	435 (51)
Регіон	Америка, абс. (%)	44 (69)	178 (68)	359 (5,4)	2 (0,2)
	Європа, абс. (%)	20 (31)	83 (32)	6229 (94)	851 (99)
	Південно-Східна Азія, абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
	Східне Середземномор'я, абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	4 (0,5)
Фіксація (кваліфікація)	Терапевт/ сімейний лікар, абс. (%)	10 (16)	39 (15)	1889 (29)	23 (2,7)
	Фармацевт, абс. (%)	1 (1,6)	4 (1,5)	588 (8,9)	13 (1,5)
	Інший лікар/ медичний працівник, абс. (%)	4 (6,3)	19 (7,3)	2038 (31)	129 (15)
	Інші, абс. (%)	5 (7,8)	21 (8,0)	1781 (27)	697 (81)

Таблиця 2

Демографічні показники випадків уповільненої локальної шкірної реакції на вакцини, стратифіковані за виробниками вакцини

Показник		Відтермінована місцева шкірна реакція* кластер (n=605)	Місцева шкірна реакція Moderna (n=986)	Місцева шкірна реакція Pfizer-BioNTech (n=2877)	Місцева шкірна реакція AstraZeneca (n=331)
Вік (роки)	Медіана	43	43	44	44
	Q1–Q3	35–57	33–56	32–54	32–58
Стать	Чоловіча, абс. (%)	42 (6,9)	83 (8,4)	273 (9,5)	23 (6,9)
	Жіноча, абс. (%)	563 (93)	902 (91)	2583 (90)	301 (91)
Час виникнення симптому (діб)	Медіана	7	6	1	1
	Q1–Q3	1–8	1–7	1–2	1–2
Серйозні	Серйозні випадки, абс. (%)	15 (2,5)	44 (4,5)	174 (6,0)	160 (48)
Доза вакцини	1 доза, абс. (%)	15 (2,5)	27 (2,7)	190 (6,6)	166 (50)
	2 доза, абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	34 (1,2)	0 (0,0)
	невідомо, абс. (%)	590 (98)	959 (97)	6653 (92)	165 (50)
Регіон	Америка, абс. (%)	512 (85)	833 (84)	460 (16)	1 (0,3)
	Європа, абс. (%)	93 (15)	153 (16)	2408 (84)	310 (94)
	Південно-Східна Азія, абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (0,0)	9 (2,7)
	Східне Середземномор'я, абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (3,3)
Фіксація (кваліфікація)	Терапевт / сімейний лікар, абс. (%)	59 (10)	89 (9)	387 (13)	32 (9,6)
	Фармацевт, абс. (%)	5 (0,8)	9 (0,9)	1 (0,0)	9 (2,7)
	Інший лікар / медичний робітник, абс. (%)	20 (3,3)	20 (2)	372 (13)	49 (15)
	Інші, абс. (%)	9 (1,5)	24 (2,4)	1483 (52)	244 (74)

Примітка: * — місцева шкірна реакція — еритема в місці ін'єкції, набряк у місці ін'єкції, свербіж у місці ін'єкції та підвищення температури шкіри в місці ін'єкції [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/farmakonaglyad/EMA/2021/004_2021-07_Delayed_Local_Adverse_Reactions_and_the_Moderna_COVID-19_vaccine.pdf]

цинації призводять до вагань щодо вакцинації; тому у світі ця інформація знаходиться у відкритому доступі. На жаль, в Україні немає можливості отримати таку інформацію.

Продовжуючи тему алергічних реакцій, що стосуються вакцин від SARS-CoV-2, доцент із Данії Лене Хейз Гарві у своїй доповіді намагалася знайти відповіді на запитання, наскільки ефективним може бути шкірне тестування на вакцини та їхні компоненти в їх діагностиці. Вона зазначила, що перша доза вакцини Pfizer-BioNTech була введена 8 грудня 2020 року у Британії, а вже 9 грудня 2020 року з'явилися повідомлення про розвиток алергічних реакцій негайного типу в трьох медичних працівників, яким вводилася вакцина. Доктор Гарві є автором статті, яка вийшла 17 грудня 2020 року та стосувалася питань пошуку можливих причин реакцій на вакцину. У якості причинного фактора розглядався макрогол (PEG) — відносно нова речовина в складі вакцин Pfizer-BioNTech і Moderna. Тому її алергенність і потенційна можливість викликати сенсibilізацію були невідомі. Враховуючи потенційну небезпеку цього компоненту, почали виникати запитання, яких людей не можна вакцинувати: тих, хто мав алергічну реакцію на попередню дозу вакцини, або тих, хто мав алергію на компоненти вакцин? Складнощі у відповіді на ці запитання виникають у зв'язку з недостатністю досвіду в роботі з вакцинами від SARS-CoV-2. Така причина стосується можливих діагностичних методів. У XXI ст. основними методами діагностики алергії на ліки (вакцини) є шкірне тестування: прик-тест і внутрішньошкірний тест. Основними недоліками першого є високий ризик хибно негативних результатів і водночас його перевагами є висока специфічність і безпечність. Внутрішньошкірні тести відрізняються ще вищою чутливістю, водночас існує ризик хибно позитивних реакцій та розвитку системних алергічних реакцій і анафілаксії. У багатьох наукових і клінічних центрах розпочаті дослідження. Результати одного такого дослідження, проведеного під керівництвом Леонардо Біанчі (Leonardo Bianchi), опубліковані в березні 2021 року в журналі «Allergy» у вигляді листа до редактора. У дослідженні взяли участь 5 пацієнтів із системними реакціями на вакцинацію. Проведені в них шкірні прик- і внутрішньошкірні тести через 20 хвилин показали негативний результат. Але через 12 годин у місці проведення внутрішньошкірних тестів виникла

інфільтрація, гіперемія та набряк. Це розцінили, як позитивну реакцію уповільненого типу. Водночас дослідження, проведені в групі 18 волонтерів, показали, що через 12 годин у 12 попередньо вакцинованих осіб був позитивний інтрадермальний тест, а в групі 6 невакцинованих волонтерів усі тести були негативними. Автори статті вважають, що причиною позитивного тесту може бути імунна відповідь у вакцинованих пацієнтів як ознака формування бажаного клітинного імунного захисту, а не алергія на білок S вірусу SARS-CoV-2 або на компоненти вакцини. Ця гіпотеза підтверджена відсутністю слизово-шкірних побічних реакцій після другого введення вакцини у вакцинованих добровольців [9].

Отже, виникають подальші запитання: чи варто проводити популяційну діагностику; яка її чутливість та ефективність? Відповіді на ці запитання можна знайти в літературних джерелах. Наприклад, дослідження, опубліковані в статті М.А. Bruusgaard–Mouritsen, довели, що реактивність шкірної проби до PEG може з часом знижуватися, але титровані шкірні прик-тести зі збільшенням концентрації PEG до 20 тис. можуть бути позитивними, тоді як тест на PEG меншої концентрації є негативним. Щоб уникнути системних реакцій, рекомендують обов'язкове ступінчасте шкірне прик-тестування [12].

Механізми, за допомогою яких віруси впливають на розвиток гіперреактивності до ліків, стали темою другого симпозиуму. Доповідач з Японії Yoshiko Mizukawa представив доповідь про механізми формування індукованих ліками тяжких шкірних реакцій з еозинофілією та системними розладами (DRESS/DISH) у пацієнтів із герпесвірусними інфекціями. За даними літератури, у загальній популяції до 10% дітей, які лікуються антибіотиками, мають шкірні побічні реакції на препарат, але алергія підтверджується менш ніж у 20% пацієнтів. Більшість неалергічних реакцій, імовірно, викликані вірусами. У якості можливих факторів розглядають гостру ентеровірусну інфекцію, різні варіанти респіраторних вірусів і реактивацію вірусу Ебштейна–Барр (EBV). Характерні ураження шкіри (макулопапульозний висип, кропив'янка та інші) викликані вірусами найчастіше виникають у дитячому віці. Механізми, за допомогою яких вірус призводить до розвитку шкірного висипання, досліджувалися з 60-х років [35,36]. Вони є складними і все ще недостатньо чітко визначеними в багатьох аспектах.

Виникнення висипання, викликаного вірусом, може залежати від здатності вірусу проникати в шкіру та інфікувати клітини тканин шляхом фіксації на клітинних рецепторах або внутрішньоклітинного проникнення [36]. У дослідженнях показано, що шкірні прояви можуть бути частково спричинені прямим вірусним цитопатичним ефектом (включення, балонування, вакуолізація та некроз), що приводить до макроскопічних змін, таких як набряк і крововилив, що призводить до пошкоджень шкіри [1,13]. Теоретично, будь-який циркулюючий вірус, вільний або асоційований з клітинами, який локалізується в шкірній кровоносній судині, може інфікувати стінку судини (або пройти крізь неї) і збільшуватися в позасудинних тканинах, викликаючи висипання на шкірі [36]. Ураження клітин шкіри викликають виділення прозапальних продуктів, особливо сигналів пошкодження (або небезпеки), цитокінів і хемокінів [19,60]. Кератиноцити, ймовірно, є важливою складовою неспецифічного запалення через фіксацію вірусу та секрецію різних сигналів [42]. Крім прямого впливу вірусу, імунологічні механізми, індуковані вірусом, також можуть брати участь у розвитку ураження шкіри. Дійсно, клітинопосередковані відповіді, викликані вірусом, можуть бути відповідальними за пошкодження через неспецифічну запальну реакцію [44]. Залучення адаптивних імунних клітин можливе завдяки взаємодії між запаленими рецепторами ендотелію та маркерами адресації шкіри на поверхні лімфоцитів, наприклад, CLA (антиген шкірних лімфоцитів) [54,55]. У доповіді Y. Mizukawa розглянуто сучасні моделі гетерологічного імунітету, які враховують специфічне HLA-обмеження та мінімальні коstimулюючі сигнали, що спостерігаються при тяжких шкірних побічних реакціях, пов'язаних із застосуванням ліків. У цій моделі, описаній вище, передбачається, що препарат індукує утворення антигену, що розпізнається вірусоспецифічними Т-клітинами пам'яті. Ці Т-клітини раніше були сенсibilізовані довічно інфікуючими вірусами, які періодично виходять із затримки та вмикають програми транскрипції [68]. Ця переривчаста вірусна реплікація стимулює значну противірусну специфічну проліферацію Т-клітин без розвитку функціональної несприйнятливості, яка зазвичай виникає після повторних інфекцій [66]. Т-клітини пам'яті утворюються після контакту з патогеном і знаходяться в певних анатомічних місцях.

Ці Т-клітини пам'яті можуть перехресно реагувати з гаптенованими ендогенними пептидами, представленими в контексті алеля ризику HLA, або препаратами, які зв'язують TCR і/або ГКГС нековалентним чином відповідно до моделі р-і, або зміненим репертуаром ендогенних пептидів після зв'язування препарату з ГКГС [45].

Частіше за все в якості тригера виступають бета-лактамі антибіотики та нестероїдні протизапальні засоби. Важливо, що в розвитку тяжких РМГ, таких як синдром шкірних проявів на ліки з еозинofilією та системними симптомами (DRESS), особливу роль відіграють віруси герпесу.

На сьогодні відомо, що DRESS — це відстрочена реакція, спричинена застосуванням ліків, частота виникнення якої становить 1 випадок на 1000-10000 призначень препарату [18]. Найчастіше DRESS пов'язаний із застосуванням ароматичних протисудомних препаратів, антидепресантів, сульфаніламідів і сульфонів, протизапальних засобів, антибіотиків, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту та бета-блокаторів [26]. Гіпотези впливу вірусів у розвитку DRESS ґрунтуються на доказах реплікації вірусу (первинна інфекція або реактивація) під час розвитку хвороби [6,22,24,52]. Вірус герпесу людини 6-го типу (HHV-6) був першим вірусом, інкримінованим у патології DRESS [2], який зараз розглядається деякими авторами, як специфічний та чутливий діагностичний критерій [58]. Проте роль реплікації HHV-6 залишається суперечливою, оскільки дослідження не виявило суттєвої кореляції між навантаженням ДНК HHV-6 і діагнозом DRESS [69]. Експансія Т-клітин CD4+ і Т-клітин CD8+ під час реактивації HHV-6, здається, є важливою особливістю багатьох пацієнтів із поліорганною недостатністю DRESS [51]. Крім того, виявлено, що пацієнти з реактивацією HHV-6 мають значно вищі рівні фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α) у сироватці порівняно з пацієнтами без реактивації HHV-6. Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що ФНП- α та інші цитокіни беруть участь у реактивації цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції через індукцію негайної ранньої експресії генів ЦМВ, що призводить до ініціації реплікації вірусу. Ген ЦМВ має високий рівень гомології з геном HHV-6 U95 і, можливо, ФНП- α взаємодіє з ним ідентично. Також виявлено, що рівні С-С мотив хемокіну А 17 у сироватці крові вищі в пацієнтів із DRESS із реплікацією HHV-6, ніж у пацієнтів

Таблиця 3

Шкала оцінки тяжкості синдрому гіперчутливості, викликаного ліками (DISH), та синдрому тяжких шкірних уражень з еозинофілією і системними симптомами (DRESS)

Параметри	Оцінка/ступінь	Шкала
Фіксовані: — вік, роки — тривалість використання препарату (ів). дні — алопуринол	≤40/41–74≥75 0–6/≥7 Так	-1/0/2 0/1 1
Варіативні: — пульс-терапія преднізалон	Так	2
Шкірні прояви: — еритема, % поверхні тіла — ерозії, % поверхні тіла	<70/≥70/еритродерма <10/10–29/≥30	0/1/2 0/1/3
Лихоманка >38,5°C, тривалість у днях	0 або 1/2–6/≥7	0/1/2
Зниження апетиту (>70% від регулярного прийому їжі, дні)	0–4/≥5	0/1
Ниркова дисфункція (креатинін), мг/дл	<1,0/1,0–0,2/≥2,1 або гемодіаліз	0/1/3
Печінкова дисфункція (аланінамінотрансфераза), ОД/л	<400/400–1000/>1000	0/1/2
С-реактивний білок, мг/дл	≤2/<2–10/≥10–<15/≥15	

без реплікації [67]. Це узгоджується з деякими спостереженнями дисфункції Tregs і плазмочитоїдних дендритних клітин при синдромі DRESS [62]. Отже, є деякі докази того, що існують механізми, пов'язані з HHV-6, які принаймні частково пояснюють ускладнення DRESS.

Але все ще потрібні подальші дослідження, щоб підкреслити відмінності між пацієнтами з реактивацією або без реактивації вірусу. У цьому контексті ретроспективна серія випадків із 29 педіатричних пацієнтів із DRESS показала, що в тих, хто був позитивним на HHV-6, спостерігали значно більшу тяжкість і тривалішу госпіталізацію порівняно з пацієнтами з негативним HHV-6 (11,5 днів проти 5 днів, $p=0,039$) [3]. Дорослі пацієнти з реактивацією HHV-6 мали довший перебіг і значно серйозніші ураження органів порівняно з тими, у кого реактивація не підтверджена. Це свідчить про можливе прогностичне значення HHV-6 [27,64].

Подальші дослідження повинні визначати реактивацію інших латентних вірусів. Очевидно, активація вірусу відбувається визначеним хронологічним шляхом і, здається, залучає кілька вірусів у поточному порядку: спочатку EBV і/або HHV-6, потім HHV-7 і незабаром після ЦМВ [23]. Одночасну появу кількох супутніх вірусних реактивацій можна пояснити здатністю вірусу герпесу реактивувати інші віруси. Особливо обговорюється роль EBV у розвитку ураження багатьох органів при DRESS, оскільки на ранній стадії DRESS спостерігаються симптоми, схожі на інфекційний мононуклеоз [23,65]. Крім того, Mardivirin та співавт. дослідив можливість медикаментозного загострення DRESS через призначення антибіотиків.

Амоксицилін виявився обтяжливим фактором, імовірно, через той самий патомеханізм індукованого амоксициліном висипання в пацієнтів, інфікованих EBV [32].

Наукова інформація завжди важлива також із точки зору її практичного використання. Тому шкала оцінки тяжкості DRESS/DISH (табл. 3) та алгоритм діагностики й прогнозування результатів медикаментозного лікування пацієнтів із DRESS/DISH (рис. 2) буде корисним для лікарів [59].

Пошук біомаркерів, які дадуть змогу своєчасно встановити діагноз і прогнозувати ризику РМГ, завжди залишається актуальною темою досліджень. На третьому симпозиумі мітингу доповідачі з Японії намагалися відповісти на ці питання. Hideo Asada показав, що підвищення рівня хемокіну TARC/CCL17 у сироватці крові високо корелює з тяжкістю DISH/DRESS і реактивацією HHV-6, що значно впливає на перебіг захворювання. Підвищені сироваткові рівні OX40 мають схожі результати. Високі рівні обох показників також пов'язані з тромбоцитопенією, фебрильною лихоманкою, наявністю атипичних лейкоцитів та еозинофілією.

Riichiro Abe з Японії в доповіді «Штучний інтелект у діагностиці синдрому Стівенса–Джонсона та токсико-епідермального некролізу» розповів, як сучасні комп'ютерні технології допомагають встановити діагноз, спираючись на результати фотофіксації висипання з перших днів його виникнення.

Franscesa Mogi з Італії, проаналізувавши можливість діагностики медикаментозної алергії в дітей, дійшла висновку, що провокаційні тести за умови їх коректного призначення

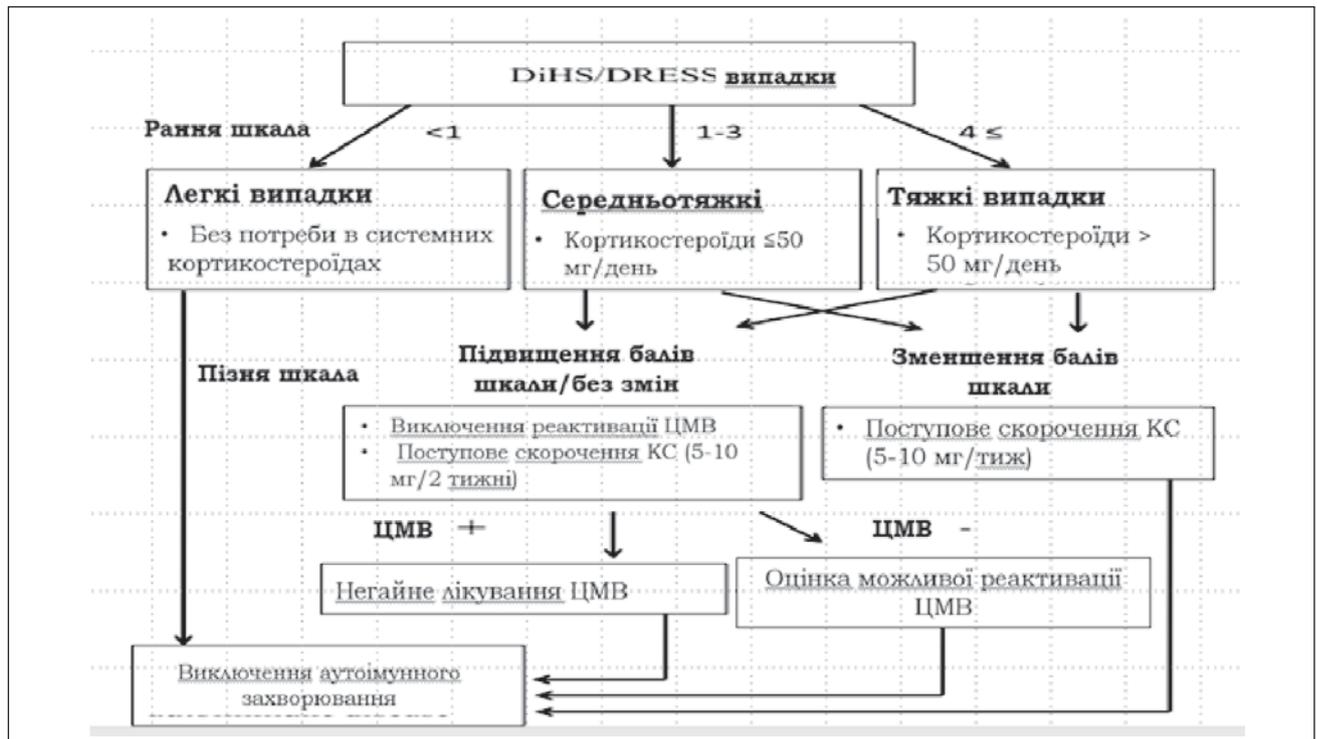


Рис. 2. Алгоритм діагностики та прогнозування результатів медикаментозного лікування синдрому гіперчутливості/лікарська реакція з еозинофілією та системними симптомами на основі ранніх і пізніх результатів. Джерело - https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1323893019300462-gr3_lrg.jpg

та проведення повинні стати альтернативою усіх інших методів діагностики [46]. А Annick Barbaud – представниця Сорбонського університету надала ретельну інформацію щодо існуючих сучасних рекомендацій щодо проведення провокаційних тестів до медикаментів.

Темою четвертого симпозиуму стала діагностика побічних реакцій на вакцини проти SARS-CoV-2, сучасний рівень. На ньому були розглянуто питання: чи існують реальні протипоказання до COVID-вакцин? Giovanna Zanoni (Італія) за допомогою аналізу сучасної літератури та існуючих на сьогодні рекомендацій показала, що основними протипоказаннями до вакцинації є підтверджена алергія на компоненти вакцин, а також розвиток серйозної побічної реакції на першу дозу вакцини. Водночас пацієнтам, які мали реакції, оцінені як несерйозні, рекомендують вводити повторну дозу з подальшим спостереженням у медичному закладі протягом 30–60 хвилин. Якщо попередня серйозна реакція сталася після першої дози векторної вакцини, пацієнтові можна продовжити вакцинацію вакциною мРНК. У тих, хто мав міокардит після вакцинації вакциною мРНК, слід оцінити можливі ризики та обрати інший варіант вакцини. І останній висновок – пацієнти, які в анамнезі мали реакції, пов'язані з іншими вак-

цинами, не мають протипоказань до введення вакцин проти SARS-CoV-2.

На останньому, п'ятому симпозиумі «Сучасні проблеми медикаментозної алергії» у двох доповідях розглянуто залучення небезпечних клітин до реакцій, спровокованих ліками. Професор Knut Brockow виступив із доповіддю, яка поставила під сумнів існування терміну «синдром активації небезпечної клітини». На його думку, існує декілька типів захворювань, спричинених порушенням небезпечних клітин, і серед них немає місця синдрому.

Проблему гіпердіагностики алергії на пеніциліни висвітлила Maria J Torres. Вона навела дані, що свідчать про відсутність реакцій у разі повторного введення пеніциліну в пацієнтів із позитивним анамнезом алергії. Тому залишається відкритим питання, чи варто призначати шкірні тести з високим рівнем хибно позитивних результатів, якщо для пацієнтів із «низьким ризиком» існує безпечна альтернатива у вигляді оральної провокаційної проби. Щоб допомогти визначити «низький ризик», дослідники провели огляд 447 пацієнтів і визначили, що ті, хто мав висипання без ангіонабряку, ураження слизової оболонки або системних симптомів більше 1 року тому, можуть пропустити шкірні проби та перейти безпосередньо до перорально-

го застосування препарату. З 55% пацієнтів, які відповідали цим критеріям, >97% перенесли пероральний прийом [5,61].

Слід зазначити, що практично усі спікери, які брали в ньому участь, закінчували доповіді словами про необхідність подальшого вивчення проблеми РМГ. До цього особисто хочеться додати слова великого Парацельса: «Все є отрута, і ніщо не позбавлене отруйності; одна лише доза робить отруту непомітною». Реакції медикаментозної гіперчутливості можна попередити, якщо рішення про дозу та кількість одночасно призначених ліків будуть прийматися зважено.

Висновки

Незважаючи на зацікавленість системи охорони здоров'я та значну кількість досліджень і публікацій з проблеми медикаментозної алергії, на сьогодні гостро постає потреба в точних діагностичних підходах, що забезпечать правильну ідентифікацію передбачуваного препарату за допомогою комбінації тестів *in vitro* та/або *in vivo* та визначать причину для можливості призначення відповідного лікування.

Розглянуті в огляді нові механізми, фенотипи та ендотипи РГЧ до ліків — майбутні ключі до запобігання подальшому впливу шкідливих препаратів.

Питання визначення «винуватця» в разі алергії на ліки та обов'язкова звітність, а також подальший розвиток електронних систем, які зможуть використовувати практикуючі лікарі, є необхідною умовою запобігання майбутнім випадковим призначенням.

Майбутнім для України може стати попередній фармакогеномний скринінг (визначення специфічних генотипів людського лейкоцитарного антигену, пов'язаних із важкими шкірними побічними реакціями) для пацієнтів певних груп перед призначенням препаратів високого ризику.

Існуючі на сьогодні протоколи премедикації антигістамінними препаратами та системними кортикостероїдами є ще однією терапевтичною стратегією для запобігання реакцій на певні біологічні та хіміотерапевтичні засоби в разі періопераційної анафілаксії, а також у пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями на етапах активного лікування та в періоді імуносупресії.

Швидка десенсибілізація до ліків може бути використана для викликання тимчасової толерантності в ситуаціях, коли можливість використання альтернативних медикаментів для пацієнта обмежена або відсутня.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Agol VI. (2012, Dec). Cytopathic effects: virus-modulated manifestations of innate immunity? *Trends Microbiol.* 20(12): 570–576. doi: 10.1016/j.tim.2012.09.003. Epub 2012 Oct 13. PMID: 23072900; PMCID: PMC7126625.
- Agut H, Bonnafous P, Gautheret–Dejean A. (2015, Apr). Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev.* 28(2): 313–35. doi: 10.1128/CMR.00122-14. PMID: 25762531; PMCID: PMC4402955.
- Ahluwalia J et al. (2015). Human herpesvirus 6 involvement in paediatric drug hypersensitivity syndrome. *British Journal of Dermatology.* 172(4): 1090–1095.
- Al–Ahmad M, Rodriguez BT. (2017). Pattern of inpatient referrals to a drug allergy unit in Kuwait. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 49(6): 276–280.
- Amrol DJ. (2020). Delabeling Penicillin Allergy. URL: <https://www.jwatch.org/na52898/2020/12/28/delabeling-penicillin-allergy>.
- Anci E, Braun C, Marinosci A, Rodieux F, Midun E, Torres MJ, Caubet JC. (2021, Mar 10). Viral Infections and Cutaneous Drug-Related Eruptions. *Front Pharmacol.* 11: 586407. doi: 10.3389/fphar.2020.586407. PMID: 33776753; PMCID: PMC7988096.
- Banerji A et al. (2021, Jul 28). COVID-19 Vaccines Tolerated in Patients with Paclitaxel and Docetaxel Allergy. *Authorea.* doi: 10.22541/au.162748552.24180526/v1.
- Barbaud A et al. (2022). Allergies and COVID-19 vaccines: An ENDA/EAACI Position paper. *Allergy.* 00: 1–22. doi: 10.1111/all.15241.
- Bianchi L et al. (2022). Comment on “Caution against injudicious vaccine allergy skin test and adverse reactions after intradermal COVID-19 vaccine testing”. *Contact Dermatitis.* 86(3): 237. doi: 10.1111/cod.14014.
- Blumenthal KG, Robinson LB, Camargo CA Jr, Shenoy ES, Banerji A, Landman AB, Wickner P. (2021, Apr 20). Acute Allergic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines. *JAMA.* 325(15): 1562–1565. doi: 10.1001/jama.2021.3976. PMID: 33683290; PMCID: PMC7941251.
- Bousquet PJ et al. (2009). Position Paper. Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the ENDA–DAHD database and the GA2 LEN platform. *The Galenda project Allergy.* 64: 194–203.
- Bruusgaard–Mouritsen MA, Jensen BM, Poulsen LK, Duus Johansen J, Garvey LH. (2022, Jan). Optimizing investigation of suspected allergy to polyethylene glycols. *J Allergy Clin Immunol.* 149(1): 168–175.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.020. Epub 2021 May 28. PMID: 34052265.
- Chevillat NF (ed), Lehmkühl H. (2009). *Cytopathology of Viral Diseases.* Chapter 13. <https://doi.org/10.1002/9780813810379.ch13>.

14. Das S, Chaudhury A. (2011). Recent Advances in Lipid Nanoparticle Formulations with Solid Matrix for Oral Drug Delivery. *AAPS PharmSciTech*. 12: 62–76. <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9563-0>.
15. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K et al. (2014). International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 69(4): 420-437.
16. Dhopeswarkar N, Sheikh A, Doan R et al. (2019). Drug-induced anaphylaxis documented in electronic health records. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 7(1): 103-111.
17. Edwards IR, Aronson JK. (2000). Adverse drug reactions: definition, diagnosis and management. *Lancet*. 356: 1255–1259.
18. Fiszenson-Albala F, Auzeur V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, Descamps V. (2003, Nov). A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol*. 149(5): 1018–1022. doi: 10.1111/j.1365-2133.2003.05584.x. PMID: 14632808.
19. Folster-Holst R, Kreth HW. (2009). Viralexanthems in childhood-infectious (direct) exanthems. Part 2: Other viral exanthems. *JDDG*. 7: 414–418. doi: 10.1111/j.1610-0387.2008.06869.x.
20. Ford M, Sahbudin I, Filer A, Steven N, Fisher BA. (2018). High proportion of drug hypersensitivity reactions to sulfasalazine following its use in anti-PD-1-associated inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 57(12): 2244-2246.
21. Gabrielli S, Clarke AE, Eisman H et al. (2018). Disparities in rate, triggers, and management in pediatric and adult cases of suspected drug-induced anaphylaxis in Canada. *Immun Inflamm Dis*. 6(1): 3-12.
22. Griffin DE. (2022). Why does viral RNA sometimes persist after recovery from acute infections? *PLoS Biol*. 20(6): e3001687. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001687>.
23. Hyun S-J et al. (2017). Comprehensive analysis of cytomegalovirus pp65 antigen-specific CD8+ T cell responses according to human leukocyte antigen class I allotypes and intraindividual dominance. *Frontiers in immunology*. 8: 1591.
24. Ichiche M et al. (2003). Severe thrombocytopenia secondary to cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult. *European Journal of Internal Medicine*. 14 (1): 56–59.
25. Jaoui A, Delalande D, Siouti S et al. (2019). Safety and cost effectiveness of supervised ambulatory drug provocation tests in children with mild non-immediate reactions to beta-lactams. *Allergy*. [Epub ahead of print]
26. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY et al. (2013, Nov). RegiSCAR study group. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*. 169(5): 1071–1080. doi: 10.1111/bjd.12501. PMID: 23855313.
27. Kawamura Y et al. (2011). Different characteristics of human herpesvirus 6 encephalitis between primary infection and viral reactivation. *Journal of clinical virology*. 51(1): 12–19.
28. Kim MH, Lee SY, Lee SE et al. (2014). Anaphylaxis to iodinated contrast media: clinical characteristics related with development of anaphylactic shock. *PLoS One*. 9(6): e100154. doi: 10.1371/journal.pone.0100154.
29. Kowalski ML. (2013). Position Paper Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 68: 1219–1232.
30. Kuyucu S, Caubet JC. (2018). Hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs in children: epidemiologic, pathogenetic, clinical, and dia-nostic aspects. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 6(6): 1879-1891.e1.
31. Laksono BM, de Vries RD, McQuaid S, Duprex WP, de Swart RL. (2016, Jul 28). Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis. *Viruses*. 8(8): 210. doi: 10.3390/v8080210. PMID: 27483301; PMCID: PMC4997572.
32. Mardivirin L et al. (2010). Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on Human Herpesvirus 6 replication in vitro. *European Journal of Dermatology*. 20(1): 68–73.
33. Mattingly TJ 2, Fulton A, Lumish RA et al. (2018). The cost of self-reported penicillin allergy: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 6(5): 1649–1654 e4
34. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Undem BJ, Kulka M, Dong X. (2015, Mar 12). Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*. 519(7542): 237–241. doi: 10.1038/nature14022.
35. Mims CA. (1966, Dec). Pathogenesis of rashes in virus diseases. *Bacteriol Rev*. 30(4): 739–760. doi: 10.1128/br.30.4.739-760.1966. PMID: 5342519; PMCID: PMC441013.
36. Mims CA. (1964, Mar). Aspects of the pathogenesis of virus diseases. *Bacteriol Rev*. 28(1): 30–71. doi: 10.1128/br.28.1.30-71.1964. PMID: 14127970; PMCID: PMC441209.
37. Meng J, Rotiroti G, Burdett E, Lukawska JJ. (2017). Anaphylaxis during general anaesthesia: experience from a drug allergy centre in the UK. *Acta Anaesthesiol Scand*. 61(3): 281-289.
38. Mota I, Gaspar A, Benito-Garcia F, Correia M, Chambel M, Morais-Almeida M. (2018). Drug-induced anaphylaxis: seven-year single-center survey. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 50(5): 211-216.
39. Muraro A et al. (2014). EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 69; 8: 1008–1025.
40. Murphy KR et al. (2021). Insights from American College of Allergy, Asthma, and Immunology COVID-19 Vaccine Task Force: Allergic Reactions to mRNA SARS-CoV-2 Vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 126: 319e320. doi: 10.1016/j.anai.2021.01.017.
41. Ojeda P, Sastre J, Olaguibel JM, Chivato T, Investigators participating in the National Survey of the Spanish Society of A, Clinical Immunology A. (2018). *Alergologica 2015: a national survey on allergic diseases in the adult Spanish population*. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 28(3): 151-164.
42. Onorati M et al. (2016). Zika virus disrupts phospho-TBK1 localization and mitosis in human neuroepithelial stem cells and radial glia. *Cell reports*. 16(10): 2576–2592.
43. Ostrov DA. (2012, Jun 19). Drug hypersensitivity caused by alteration of the MHC-presented self-peptide repertoire. *PNAS*. 109; 25: 9959–9964. doi: 10.1073/pnas.1207934109.
44. Parham P. (2009). *The Immune System*. 3rd Edition. Garland Science.
45. Petrova G, Ferrante A, Gorski J. (2012). Cross-reactivity of T cells and its role in the immune system. *Crit Rev Immunol*. 32(4): 349–372. doi: 10.1615/critrevimmunol.v32.i4.50. PMID: 23237510; PMCID: PMC3595599.
46. Piccorossi A. et al. (2020). Epidemiology and drug allergy results in children investigated in allergy unit of a tertiary-care paediatric hospital setting. *Italian Journal of Pediatrics*. 46: 5. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0753-4>.
47. Pichler WJ. (2002). Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2: 301–305.

48. Pichler WJ, Adam J, Watkins S, Wuillemin N, Yun J, Yerly D. (2015). Drug hypersensitivity: how drugs stimulate T cells via pharmacological interaction with immune receptors. *Int Arch Allergy Clin Immunol.* 168: 13–24.
49. Pichler WJ, Beeler A, Keller M, Lerch M, Posadas S, Schmid D, Spanou Z, Zawodniak A, Gerber B. (2006). Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept. *Allergol Int.* 55: 17–25.
50. Pradeu T, Cooper EL. (2012, Sep 17). The danger theory: 20 years later. *Front Immunol.* 3: 287. doi: 10.3389/fimmu.2012.00287. PMID: 23060876; PMCID: PMC3443751.
51. Pritchett JC et al. (2012). The Link between Hypersensitivity Syndrome Reaction Development and Human Herpes Virus-6 Reactivation. *International Journal of Hepatology.* 2012: 723062. doi: 10.1155/2012/7230622012
52. Rasa S, Nora-Krukke Z, Henning N et al. (2018). Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med.* 16: 268. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1644-y>.
53. Rawlins MD. (1981). Clinical pharmacology: adverse reactions to drugs. *BMJ.* 282: 974–976.
54. Rich RR, Fleisher ThA, Shearer WT et al. (2019). *Clinical Immunology Principles and Practice.* 5th Edition. Elsevier: 1392.
55. Sabat R, Wolk K, Loyal L, Döcke WD, Ghoreschi K. (2019, May). T cell pathology in skin inflammation. *Semin Immunopathol.* 41(3): 359–377. doi: 10.1007/s00281-019-00742-7. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31028434; PMCID: PMC6505509.
56. Santos RB, Galvao VR. (2017). Monoclonal antibodies hypersensitivity: prevalence and management. *Immunol Allergy Clin North Am.* 37(4): 695–711.
57. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. (2021, Feb 12). Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US – December 14, 2020 – January 18, 2021. *JAMA.* 325(11):1101–1102. doi: 10.1001/jama.2021.1967.
58. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. (2007, May). The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol.* 156(5): 1083–1084. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07807.x. Epub 2007 Mar 23. PMID: 17381452.
59. Shiohara T, Mizukawa Y. (2019, Jul). Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int.* 68(3): 301–308. doi: 10.1016/j.alit.2019.03.006. Epub 2019 Apr 16. PMID: 31000444.
60. Smith AK, Circle SJ. (1972). Chemical Composition of the Seed. In: Smith A.K. and Circle S.J. (Eds.) *Soybeans: Chemistry and Technology.* V.1, Proteins, Avi Publishing, Westport: 61–92.
61. Stevenson B, Trevenen M, Klincken E, Smith W, Yuson C et al. (2020, Feb). Multicenter Australian Study to Determine Criteria for Low- and High-Risk Penicillin Testing in Outpatients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 8(2): 681–689.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2019.09.025. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31604129.
62. Takahashi R et al. (2009, Jun 15). Defective Regulatory T Cells In Patients with Severe Drug Eruptions: Timing of the Dysfunction Is Associated with the Pathological Phenotype and Outcome. *The Journal of Immunology.* 182(12): 8071–8079. doi: 10.4049/jimmunol.0804002.
63. Thong BY, Tan TC. (2011). Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol.* 71(5): 684–700.
64. Tohyama M et al. (2007). Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *British Journal of Dermatology.* 157(5): 934–940.
65. Tohyama M, Hashimoto K. (2011). New aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome. *The Journal of dermatology.* 38(3): 222–228.
66. Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. (2009, Jul 10). Redefining chronic viral infection. *Cell.* 138(1): 30–50. doi: 10.1016/j.cell.2009.06.036. PMID: 19596234.
67. Watanabe T, Kimura A, Kuroyanagi H. (2018, Nov 28). Alternative Splicing Regulator RBM20 and Cardiomyopathy. *Front Mol Biosci.* 5: 105. doi: 10.3389/fmolb.2018.00105. PMID: 30547036; PMCID: PMC6279932.
68. White SR, Bird SM, Merrall ELC, Hutchinson SJ. (2015). Drugs-Related Death Soon after Hospital-Discharge among Drug Treatment Clients in Scotland: Record Linkage, Validation, and Investigation of Risk-Factors. *PLoS ONE.* 10(11): e0141073. doi: 10.1371/journal.pone.0141073.
69. Wolz MM, Sciallis GF, Pittelkow MR. (2012, Oct). Human herpesviruses 6, 7, and 8 from a dermatologic perspective. *Mayo Clin Proc.* 87(10): 1004–1014. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.04.010. Epub 2012 Jul 21. PMID: 22819486; PMCID: PMC3538396.
70. Wong A, Seger DL, Lai KH, Goss FR, Blumenthal KG, Zhou L. (2019). Drug hypersensitivity reactions documented in electronic health record within a large Health System. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 7(4): 1253–1260.

Відомості про авторів:

Шарікадзе Олена Вікторівна — д.мед.н., доц. каф. педіатрії № 1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, ул. Дорогожицькая, 9. <https://orcid.org/0000-0001-7656-2307>.
Стаття надійшла до редакції 30.08.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.

УДК 615.28-035-06:616.98+616.9-036.22:612.017.1

О.В. Шарикадзе

Огляд та експертна оцінка матеріалів європейського мітингу з питань гіперчутливості до ліків (DHM 2022)

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 69-80. doi 10.15574/SP.2022.127.69

For citation: Sharikadze OV. (2022). Review and expert evaluation of the materials of the European meeting on hypersensitivity to drugs (DHM 2022). Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 69-80. doi 10.15574/SP.2022.127.69.

Наведено сучасні дані про механізми розвитку реакцій гіперчутливості до ліків (РГЧ). Актуальність проблеми пов'язана зі значною поширеністю побічних реакцій на ліки, у структурі яких значну частку займають імунні алергічні реакції. Несприятливі побічні реакції на ліки, за даними літератури, трапляються у 10–20% госпіталізованих пацієнтів і близько 25% амбулаторних пацієнтів. Серйозна проблема РГЧ — це їх гіпердіагностика, яка впливає на результати індивідуального лікування та може мати серйозні наслідки в разі помилово встановленого діагнозу, бо викликає відповідні обмеження у використанні необхідних препаратів.

Мета — проаналізувати сучасні погляди та рекомендації, присвячені проблемі медикаментозної алергії; висвітлити питання мітингу 2022 року, на якому розглянуто проблеми гіперчутливості до ліків. Зокрема, показати взаємозв'язок вірусних інфекцій та тяжких шкірних реакцій, таких як синдром ураження шкіри з еозинофілією та системними розладами. Розглянуто і запропоновано до використання алгоритми, за допомогою яких можна попередити розвиток ускладнень, викликаних РГЧ. Матеріали статті спираються на результати Європейського мітингу, організованого Європейською асоціацією алергологів та імунологів у 2022 році в місті Верона, Італія.

У висновках зазначено, що, незважаючи на зацікавленість системи охорони здоров'я та значну кількість досліджень і публікацій з проблеми медикаментозної алергії, на сьогодні гостро постає потреба в точних діагностичних підходах, що забезпечать правильну ідентифікацію передбачуваного препарату за допомогою комбінації необхідних тестів і визначать причину для можливості призначення відповідного лікування. Розглянуто нові механізми, фенотипи та ендотипи РГЧ до ліків — майбутні ключі до запобігання подальшому впливу шкідливих препаратів. Майбутнім для України може стати попередній фармакогеномний скринінг (визначення специфічних генотипів людського лейкоцитарного антигену, пов'язаних із тяжкими шкірними побічними реакціями) для пацієнтів певних груп перед призначенням препаратів високого ризику.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ліки, гіперчутливість, віруси, герпес, COVID-19, вакцини, шкіра, імунна система.

Review and expert evaluation of the materials of the European meeting on hypersensitivity to drugs (DHM 2022)

O. V. Sharikadze

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

The review article discusses the current data on the mechanisms of hypersensitivity drugs reactions (HDRs). The relevance of the problem is associated with a significant prevalence of adverse drug reactions, in the structure of which immune allergic reactions occupy a significant proportion. Adverse drug reactions, according to the literature, occur in 10–20% of hospitalized patients and about 25% of outpatients. A serious problem of HDRs is their overdiagnosis, which affects the results of individual treatment and can have serious consequences in case of misdiagnosis, because it causes appropriate restrictions in the use of necessary drugs.

Purpose — to analyze current views and recommendations on the problem of drug allergy; to highlight the issues of the 2022 meeting, which highlighted the problems of drug hypersensitivity. In particular, to show the relationship between viral infections and severe skin reactions, such as skin lesion syndrome with eosinophilia and systemic disorders. The article reviews and proposes algorithms that can be used to prevent the development of complications caused by HDRs. The materials of the article are based on the results of the European Meeting organized by the European Association of Allergists and Immunologists in 2022 in Verona, Italy.

In the conclusions it is noted that despite the interest of the health care system and the large number of studies and publications on the problem of drug allergy, today there is an urgent need for accurate diagnostic approaches that will ensure the correct identification of the suspected drug by a combination of necessary tests and determine the cause for the possibility of prescribing appropriate treatment. The new mechanisms, phenotypes and endotypes of HDRs to drug responses discussed in the review are the future keys to preventing further exposure to harmful drugs. Preliminary pharmacogenomic screening (identification of specific human leukocyte antigen genotypes associated with severe skin adverse reactions) for patients of certain groups before prescribing high-risk drugs may become the future for Ukraine.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: drugs, hypersensitivity, viruses, herpes, COVID-19, vaccines, skin, immune system.

Реакції гіперчутливості (РГЧ) до лікарських засобів — це серйозний вплив на систему охорони здоров'я, пов'язаний з їхньою частотою і тяжкістю. Несприятливі побічні реакції на ліки, за даними літератури, трапляються у 10–20% госпіталізованих пацієнтів та у 25% амбулаторних. РГЧ належать до категорії несприятливих побічних реакцій на ліки і займають до 15% їх загальної структури зі значним збільшенням поширеності протягом останніх років [41,63]. Тяжкість проявів РГЧ

у більшості випадків пов'язана з розвитком тяжких шкірних побічних реакцій (SCAR). Проблема насамперед стосується дітей (100 випадків SCAR на рік). Ще один важливий момент: збільшення кількості реєстрованих випадків можна пояснити поліпшенням системи фармакологічного нагляду та діагностики таких станів у світі [70].

Реакції гіперчутливості до лікарських засобів мають декілька варіантів класифікацій, серед яких клінічна класифікація найкраще від-

повідает вимогам практикуючих лікарів. Згідно з цією класифікацією, РГЧ поділять на **негайні** (1–6 год після застосування препарату) у вигляді кропив'янки, ангіоневротичного набряку або анафілаксії, **уповільнені** (>6 год після застосування препарату), починаючи від макулопапульозної екзантеми або фіксованого висипання на лікарський засіб до тяжких системних реакцій — наприклад, синдром Стівенса—Джонсона/токсичний епідермальний некроліз (SJS/TEN) [15].

Особливості перебігу та час розвитку РГЧ, а також їхній характер, залежать від препаратів-винуватців. Високий ризик анафілаксії мають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), антибіотики, радіоконтрастні засоби та анестетики [4,16,37,38]. Антибіотики та протисудомні препарати викликають тяжкі шкірні ураження в дорослих, а НПЗП, ароматичні протисудомні та алопуринол — у дітей [21,30]. З одного боку, біологічна та моноклональна терапія значно поліпшує ефективність лікування та пацієнтів із хронічними та онкогематологічними захворюваннями, проте за останній час збільшилася кількість повідомлень про розвиток РГЧ до нових препаратів [20,56]. Початок пандемії COVID-19 привернув увагу до реакцій, викликаних вакцинами.

Інша серйозна проблема РГЧ — їхня гіпердіагностика, яка впливає на результати індивідуального лікування та може мати серйозні наслідки в разі помилково встановленого діагнозу, бо викликає відповідні обмеження в застосуванні необхідних препаратів.

Зрозуміло, що РГЧ становлять не лише проблему здоров'я, але й викликають значні медичні витрати. Вважається, що правильно встановлений діагноз міг би заощадити близько 1145–4254 доларів на пацієнта [25,33].

Проблема РГЧ залишається однією з найактуальніших у світі. Щорічно відбуваються зустрічі, на яких розглядаються питання щодо проблеми ліків і реакцій, пов'язаних з їхнім використанням.

Мета дослідження — проаналізувати сучасні погляди та рекомендації, присвячені проблемі медикаментозної алергії; розглянути питання мітингу 2022 року, який висвітлював проблему гіперчутливості до ліків.

Мітинг, який відбувся у квітні 2022 року в онлайн-форматі, розглядав загальні питання гіперчутливих реакцій, пов'язаних із ліками. Надзвичайно насичена програма включала

в себе п'ять симпозіумів і презентації клінічних випадків молодих науковців світу.

Гіперчутливість до ліків відноситься до несприятливих побічних реакцій, пов'язаних із медикаментами. Згідно з існуючою класифікацією, усі несприятливі побічні реакції на ліки можна поділити на дві групи: тип А і тип В [11,17,53]. Реакції типу А можуть виникнути в будь-якої людини, залежать від дози і вважаються передбачуваними. Їхній механізм переважно зрозумілий. Більшість реакцій типу В залучають імунну систему і належать до реакцій медикаментозної гіперчутливості (РМГ). Їх часто плутають і замінюють терміном «медикаментозна алергія». Але цей термін має набагато ширше значення. Якщо медикаментозна алергія є специфічною імунною відповіддю на препарат, що діє як алерген (переважно пов'язаний з білком або пептидом), то РМГ включають алергічні, посилені фармакологічні та псевдоалергічні механізми — результати посиленої імунологічної або запальної відповіді. Така імунна стимуляція та відповідні клінічні симптоми можуть також виникати, коли ліки безпосередньо зв'язуються з імунними рецепторами — водночас із білками HLA або TCR (рецептори Т-клітин) (концепція фармакологічної взаємодії з імунним рецептором [p-i]) або коли запальні клітини стимулюються взаємодією рецепторів із діючою речовиною ліків або за рахунок активації ферментних систем (псевдоалергія) [29,34,47–49].

Тематика першого симпозіуму «Віруси та гіперчутливість до ліків» надзвичайно важлива для педіатрів. Питання впливу вірусів на механізми порушення толерантності до ліків, представлені професором клінічної імунології Бернського університету Werner Pichler, важливі як для науковців, так і для практичних лікарів. Сьогодні патологічний вплив вірусів на формування інтолерантності до ліків не викликає сумнівів. Так, за даними доповідача, ризик розвитку екзантеми після застосування сульфамілідів підвищується від 3% до 50% під час вірусної інфекції. Також на тлі вірусної інфекції збільшується в 100 разів ризик розвитку синдрому Стівенса—Джонсона. Водночас взаємодія між противірусним імунітетом та РМГ є множинною і складною (рис. 1) [68].

W. Pichler виділив два основні механізми розвитку патологічної реакції: 1) обмеження імунної відповіді по антигенах головного комплексу гістосумісності (ГКГС); 2) наявність мінімальних коstimуляторних сигналів.

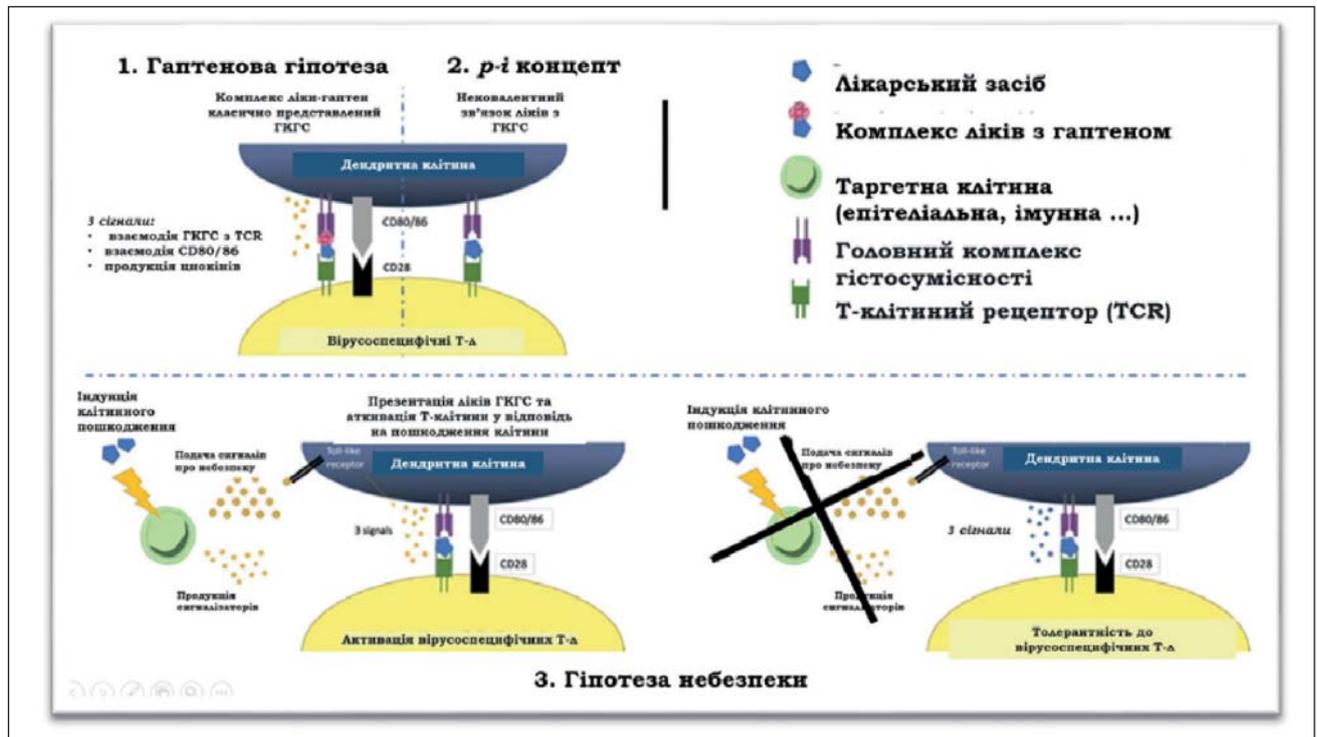


Рис. 1. Взаємодія між противірусним імунітетом та реакціями медикаментозної гіперчутливості. Джерело: https://www.frontiersin.org/files/Articles/586407/fphar-11-586407-HTML-r1/image_m/fphar-11-586407-g001.jpg

Ці моделі передбачають, що препарат індукує утворення неоантигену, розпізнаного вірусоспецифічними Т-клітинами пам'яті, які раніше були сенсibiliзовані персистуючими протягом усього життя вірусами. Особливістю такої вірусної персистенції є їхня періодична активація, що запускає програми транскрипції [68]. Ця переривчаста вірусна реплікація стимулює значну противірусну специфічну проліферацію Т-клітин, не розвиваючи функціональної невідповідності, яка зазвичай виникає після повторних інфекцій [66]. У цій моделі Т-клітини пам'яті утворюються після впливу патогену і знаходяться в певних анатомічних місцях. Вони можуть перехресно реагувати з гаптенованими ендогенними пептидами, представленими в алелі ризику ГКГС, або з препаратами, які зв'язують TCR і/або ГКГС нековалентно відповідно до моделі р-і, або зі зміненим репертуаром ендогенних пептидів після зв'язування лікарського засобу з ГКГС [43]. На думку автора, віруси також призводять до розвитку аутоімунних реакцій та прямо пов'язані з формуванням множинної гіперчутливості до ліків.

Ще одна теорія, що пояснює взаємодію між ліками та інфекцією — гіпотеза небезпеки, уперше запропонована Matzinger на початку 1990-х років [14]. Згідно з нею, основною рушійною силою імунної системи є захист від небезпеки

ки [50]. Презентація антигена за відсутності небезпеки призводить до розвитку толерантності, тоді як наявність сигналу небезпеки — до повноцінної імунної відповіді. Доведено, що для стимуляції імунної відповіді необхідні три складові:

- **сигнал 1** являє собою взаємодію між антигеном, ГКМГ і Т-клітинним рецептором,
- **сигнал 2** представлений коstimулюючою взаємодією «молекула-рецептор» і серією прозапальних цитокінів, таких як IL-2, TNF- α та IFN- γ , які діють опосередковано на антигенпрезентуючі клітини, щоб посилити експресію коstimулюючої молекули,
- **сигнал 3** представлений поляризуючими цитокінами, які діють безпосередньо на Т-клітини і призводять до імунної відповіді TH1 або TH2.

Сигнал небезпеки може бути результатом хімічного, фізичного або вірусного стресу. Ця теорія була запропонована для часткового пояснення реакцій у хворих на ВІЛ.

У літературі немає даних щодо активації IgE-опосередкованих реакцій гіперчутливості на ліки за наявності вірусних інфекцій. Для вивчення цього важливого аспекту необхідні подальші дослідження. Однак причетність вірусів до IgE-опосередкованої харчової алергії добре відома, як і ймовірна потенційна роль вірусів у цих реакціях [39].

Наступна доповідь педіатра Jean–Christoph Saubet «Роль вірусів у розвитку алергії на ліки у дітей» розкрила проблему нераціонального використання бета-лактамних антибіотиків у дітей під час вірусних інфекцій, складнощів диференційного діагнозу вірусних екзантем із реакціями гіперчутливості на ліки. Слід зазначити, що в Україні теж існує така проблема. Незважаючи на те, що останнім часом все менше педіатрів призначають антибіотики дітям із вірусними інфекціями, проблема гіпердіагностики медикаментозної алергії, зокрема на антибактеріальні препарати, зберігає певну актуальність.

Під час першого симпозиуму доцент Гарвардської медичної школи (США) Kimberly Blumenthal і професор із Мюнхенського технічного університету (Німеччина) Knut Brockow у доповідях розглянули негайні та уповільнені реакції на вакцини від SARS-CoV-2. Слід зазначити, що аналіз здебільшого стосувався вакцин мРНК, зокрема, Pfizer-BioNTech і Moderna. К. Blumenthal навела дані, що за весь період проведення вакцинації до квітня 2022 року зафіксували 7,91 епізоду РМГ на 1 млн доз вакцин. Анафілактичний шок на мРНК-вакцини проти COVID-19 за останніми оцінками зустрічався від 2,5 до 11,1 випадку на 1 млн доз, переважно в осіб з алергією в анамнезі. Детальніше інформацію описали К. Blumenthal зі співавт. у статті «Гострі алергічні реакції до мРНК- COVID-19» [10]. У своїй доповіді на мітингу автор підкреслив, що 98% досліджуваних не мали жодних симптомів алергічної реакції після отримання мРНК-вакцини проти COVID-19. У решти 2% пацієнтів повідомлялося про деякі алергічні симптоми; тяжкі реакції та анафілаксія реєструвалися за показником 2,47 на 10 тис. щеплень. Водночас усі особи з анафілаксією не мали клінічних ознак шоку та не потребували ендотрахеальної інтубації. Механізм розвитку анафілаксії в когорті не був визначений. Більшість вакцинованих з анафілаксією мали алергічний анамнез, 31% мали анафілактичний шок в анамнезі. Цікаво, серед майже 4 тис. осіб із тяжкою історією харчової або лікарської алергії не зафіксовано жодних алергічних реакцій.

Основні причинні фактори розвитку алергічних реакцій на вакцини від SARS-CoV-2, за даними, опублікованими в позиційному документі ENDA (Європейська мережа з медикаментозної алергії) / EAACI «Алергія та вакцини проти COVID-19: позиція ENDA/EAACI», такі [17]:

- поліетиленгліколь (PEG),
- полісорбат,

- трометалол,
- трометамін (міститься у вакцині Moderna),
- етилендіамін тетраоцтової кислоти (входить до складу вакцини AstraZeneca).

Доповідь К. Брокова про уповільнені реакції при вакцинації від COVID-19. Це – аналіз даних міжнародної бази VigiBase – глобальної бази Всесвітньої організації охорони здоров'я, у якій реєструються усі несприятливі події, пов'язані з використанням ліків і вакцин. Проаналізовано три вакцини – Moderna, AstraZeneca і Pfizer-BioNTech. Серед реакцій найчастіше спостерігалися лімфаденопатії та шкірні реакції в місці введення вакцини (гіперемія і набряк) – таблиці 1 і 2. Більшість зафіксованих реакцій належали до несерйозних, які не загрожували життю. Тільки деякі випадки були розцінені як серйозні. У більшості досліджуваних після першої дози виникла лімфаденопатія і відмічалася місцева шкірна реакція. Відтерміновані реакції гіперчутливості зазвичай не виникали. У 12 представлених випадках зі значними місцевими реакціями в місці ін'єкції усі продовжили щеплення. З цих 12 випадків у 50% реакція не повторилося після другої дози, у 25% спостерігався подібний рецидив реакції, а 25% мали менш тяжку реакцію. Однак для визначення профілю безпеки щеплень дослідження слід продовжувати.

В Україні, як і у світі, залишається питання пацієнтів, які отримують імуносупресивну і/або цитостатичну терапію. Тому в доповіді Knut Brockow також йшлося про пацієнтів, які отримували паклітаксен, оскільки цей препарат може впливати як на ризик розвитку гострих алергічних реакцій, так і на ефективність самої вакцини. Водночас аналіз літературних джерел засвідчив безпечність вакцинації для пацієнтів, які отримували або отримують паклітаксен [7,8].

Висновки останніх двох доповідей такі. Незважаючи на вищий рівень (0,025–0,11 на 10 тис. щеплень) порівняно з даними Центру з контролю за захворюваннями та профілактики на основі методів пасивного спонтанного звітування алергічних реакцій та підтвердженої анафілаксії в окремих дослідженнях [40], загальний ризик анафілаксії після мРНК-вакцини проти COVID-19 залишається надзвичайно низьким і значною мірою порівняним з іншими поширеними факторами її ризику [28,57].

Слід нагадати, що занепокоєння щодо ризиків розвитку алергічних реакцій під час вак-

Таблиця 1

Демографічні показники випадків уповільненої лімфаденопатії у звітах щодо вакцини, стратифіковані за виробниками вакцини

Показник		Відстрочена лімфаденопатія кластер (n=64)	Усі лімфаденопатії Moderna (n=261)	Усі лімфаденопатії Pfizer-BioNTech (n=6589)	Усі лімфаденопатії AstraZeneca (n=858)
Вік (роки)	Медіана	36	38	43	49
	Q1-Q3	31-43	31-48	32-51	36-64
Стать	Чоловіча, абс. (%)	8 (13)	32 (12)	944 (14)	96 (11)
	Жіноча, абс. (%)	56 (88)	228 (87)	5516 (84)	734 (86)
Час виникнення симптому (діб)	Медіана	5	3	1	1
	Q1-Q3	2-6	1-6	1-3 y	1-2
Серйозні	абс. (%)	3 (4,7)	29 (11)	1041 (16)	563 (66)
Доза вакцини	1 доза, абс. (%)	45 (70)	22 (8,4)	642 (10)	423 (49)
	2 доза, абс. (%)	1 (1,6)	3 (1,1)	409 (6,2)	0 (0)
	Невідомо, абс. (%)	18 (28)	236 (90)	5535 (84)	435 (51)
Регіон	Америка, абс. (%)	44 (69)	178 (68)	359 (5,4)	2 (0,2)
	Європа, абс. (%)	20 (31)	83 (32)	6229 (94)	851 (99)
	Південно-Східна Азія, абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
	Східне Середземномор'я, абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	4 (0,5)
Фіксація (кваліфікація)	Терапевт/ сімейний лікар, абс. (%)	10 (16)	39 (15)	1889 (29)	23 (2,7)
	Фармацевт, абс. (%)	1 (1,6)	4 (1,5)	588 (8,9)	13 (1,5)
	Інший лікар/ медичний працівник, абс. (%)	4 (6,3)	19 (7,3)	2038 (31)	129 (15)
	Інші, абс. (%)	5 (7,8)	21 (8,0)	1781 (27)	697 (81)

Таблиця 2

Демографічні показники випадків уповільненої локальної шкірної реакції на вакцини, стратифіковані за виробниками вакцини

Показник		Відтермінована місцева шкірна реакція* кластер (n=605)	Місцева шкірна реакція Moderna (n=986)	Місцева шкірна реакція Pfizer-BioNTech (n=2877)	Місцева шкірна реакція AstraZeneca (n=331)
Вік (роки)	Медіана	43	43	44	44
	Q1-Q3	35-57	33-56	32-54	32-58
Стать	Чоловіча, абс. (%)	42 (6,9)	83 (8,4)	273 (9,5)	23 (6,9)
	Жіноча, абс. (%)	563 (93)	902 (91)	2583 (90)	301 (91)
Час виникнення симптому (діб)	Медіана	7	6	1	1
	Q1-Q3	1-8	1-7	1-2	1-2
Серйозні	Серйозні випадки, абс. (%)	15 (2,5)	44 (4,5)	174 (6,0)	160 (48)
Доза вакцини	1 доза, абс. (%)	15 (2,5)	27 (2,7)	190 (6,6)	166 (50)
	2 доза, абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	34 (1,2)	0 (0,0)
	невідомо, абс. (%)	590 (98)	959 (97)	6653 (92)	165 (50)
Регіон	Америка, абс. (%)	512 (85)	833 (84)	460 (16)	1 (0,3)
	Європа, абс. (%)	93 (15)	153 (16)	2408 (84)	310 (94)
	Південно-Східна Азія, абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (0,0)	9 (2,7)
	Східне Середземномор'я, абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (3,3)
Фіксація (кваліфікація)	Терапевт / сімейний лікар, абс. (%)	59 (10)	89 (9)	387 (13)	32 (9,6)
	Фармацевт, абс. (%)	5 (0,8)	9 (0,9)	1 (0,0)	9 (2,7)
	Інший лікар / медичний робітник, абс. (%)	20 (3,3)	20 (2)	372 (13)	49 (15)
	Інші, абс. (%)	9 (1,5)	24 (2,4)	1483 (52)	244 (74)

Примітка: * — місцева шкірна реакція — еритема в місці ін'єкції, набряк у місці ін'єкції, свербіж у місці ін'єкції та підвищення температури шкіри в місці ін'єкції [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/farmakonaglyad/EMA/2021/004_2021-07_Delayed_Local_Adverse_Reactions_and_the_Moderna_COVID-19_vaccine.pdf]

цинації призводять до вагань щодо вакцинації; тому у світі ця інформація знаходиться у відкритому доступі. На жаль, в Україні немає можливості отримати таку інформацію.

Продовжуючи тему алергічних реакцій, що стосуються вакцин від SARS-CoV-2, доцент із Данії Лене Хейз Гарві у своїй доповіді намагалася знайти відповіді на запитання, наскільки ефективним може бути шкірне тестування на вакцини та їхні компоненти в їх діагностиці. Вона зазначила, що перша доза вакцини Pfizer-BioNTech була введена 8 грудня 2020 року у Британії, а вже 9 грудня 2020 року з'явилися повідомлення про розвиток алергічних реакцій негайного типу в трьох медичних працівників, яким вводилася вакцина. Доктор Гарві є автором статті, яка вийшла 17 грудня 2020 року та стосувалася питань пошуку можливих причин реакцій на вакцину. У якості причинного фактора розглядався макрогол (PEG) — відносно нова речовина в складі вакцин Pfizer-BioNTech і Moderna. Тому її алергенність і потенційна можливість викликати сенсibilізацію були невідомі. Враховуючи потенційну небезпеку цього компоненту, почали виникати запитання, яких людей не можна вакцинувати: тих, хто мав алергічну реакцію на попередню дозу вакцини, або тих, хто мав алергію на компоненти вакцин? Складнощі у відповіді на ці запитання виникають у зв'язку з недостатністю досвіду в роботі з вакцинами від SARS-CoV-2. Така причина стосується можливих діагностичних методів. У XXI ст. основними методами діагностики алергії на ліки (вакцини) є шкірне тестування: прик-тест і внутрішньошкірний тест. Основними недоліками першого є високий ризик хибно негативних результатів і водночас його перевагами є висока специфічність і безпечність. Внутрішньошкірні тести відрізняються ще вищою чутливістю, водночас існує ризик хибно позитивних реакцій та розвитку системних алергічних реакцій і анафілаксії. У багатьох наукових і клінічних центрах розпочаті дослідження. Результати одного такого дослідження, проведеного під керівництвом Леонардо Біанчі (Leonardo Bianchi), опубліковані в березні 2021 року в журналі «Allergy» у вигляді листа до редактора. У дослідженні взяли участь 5 пацієнтів із системними реакціями на вакцинацію. Проведені в них шкірні прик- і внутрішньошкірні тести через 20 хвилин показали негативний результат. Але через 12 годин у місці проведення внутрішньошкірних тестів виникла

інфільтрація, гіперемія та набряк. Це розцінили, як позитивну реакцію уповільненого типу. Водночас дослідження, проведені в групі 18 волонтерів, показали, що через 12 годин у 12 попередньо вакцинованих осіб був позитивний інтрадермальний тест, а в групі 6 невакцинованих волонтерів усі тести були негативними. Автори статті вважають, що причиною позитивного тесту може бути імунна відповідь у вакцинованих пацієнтів як ознака формування бажаного клітинного імунного захисту, а не алергія на білок S вірусу SARS-CoV-2 або на компоненти вакцини. Ця гіпотеза підтверджена відсутністю слизово-шкірних побічних реакцій після другого введення вакцини у вакцинованих добровольців [9].

Отже, виникають подальші запитання: чи варто проводити популяційну діагностику; яка її чутливість та ефективність? Відповіді на ці запитання можна знайти в літературних джерелах. Наприклад, дослідження, опубліковані в статті М.А. Bruusgaard–Mouritsen, довели, що реактивність шкірної проби до PEG може з часом знижуватися, але титровані шкірні прик-тести зі збільшенням концентрації PEG до 20 тис. можуть бути позитивними, тоді як тест на PEG меншої концентрації є негативним. Щоб уникнути системних реакцій, рекомендують обов'язкове ступінчасте шкірне прик-тестування [12].

Механізми, за допомогою яких віруси впливають на розвиток гіперреактивності до ліків, стали темою другого симпозиуму. Доповідач з Японії Yoshiko Mizukawa представив доповідь про механізми формування індукованих ліками тяжких шкірних реакцій з еозинофілією та системними розладами (DRESS/DISH) у пацієнтів із герпесвірусними інфекціями. За даними літератури, у загальній популяції до 10% дітей, які лікуються антибіотиками, мають шкірні побічні реакції на препарат, але алергія підтверджується менш ніж у 20% пацієнтів. Більшість неалергічних реакцій, імовірно, викликані вірусами. У якості можливих факторів розглядають гостру ентеровірусну інфекцію, різні варіанти респіраторних вірусів і реактивацію вірусу Ебштейна–Барр (EBV). Характерні ураження шкіри (макулопапульозний висип, кропив'янка та інші) викликані вірусами найчастіше виникають у дитячому віці. Механізми, за допомогою яких вірус призводить до розвитку шкірного висипання, досліджувалися з 60-х років [35,36]. Вони є складними і все ще недостатньо чітко визначеними в багатьох аспектах.

Виникнення висипання, викликаного вірусом, може залежати від здатності вірусу проникати в шкіру та інфікувати клітини тканин шляхом фіксації на клітинних рецепторах або внутрішньоклітинного проникнення [36]. У дослідженнях показано, що шкірні прояви можуть бути частково спричинені прямим вірусним цитопатичним ефектом (включення, балонування, вакуолізація та некроз), що приводить до макроскопічних змін, таких як набряк і крововилив, що призводить до пошкоджень шкіри [1,13]. Теоретично, будь-який циркулюючий вірус, вільний або асоційований з клітинами, який локалізується в шкірній кровоносній судині, може інфікувати стінку судини (або пройти крізь неї) і збільшуватися в позасудинних тканинах, викликаючи висипання на шкірі [36]. Ураження клітин шкіри викликають виділення прозапальних продуктів, особливо сигналів пошкодження (або небезпеки), цитокінів і хемокінів [19,60]. Кератиноцити, ймовірно, є важливою складовою неспецифічного запалення через фіксацію вірусу та секрецію різних сигналів [42]. Крім прямого впливу вірусу, імунологічні механізми, індуковані вірусом, також можуть брати участь у розвитку ураження шкіри. Дійсно, клітинопосередковані відповіді, викликані вірусом, можуть бути відповідальними за пошкодження через неспецифічну запальну реакцію [44]. Залучення адаптивних імунних клітин можливе завдяки взаємодії між запаленими рецепторами ендотелію та маркерами адресації шкіри на поверхні лімфоцитів, наприклад, CLA (антиген шкірних лімфоцитів) [54,55]. У доповіді Y. Mizukawa розглянуто сучасні моделі гетерологічного імунітету, які враховують специфічне HLA-обмеження та мінімальні коstimулюючі сигнали, що спостерігаються при тяжких шкірних побічних реакціях, пов'язаних із застосуванням ліків. У цій моделі, описаній вище, передбачається, що препарат індукує утворення антигену, що розпізнається вірусоспецифічними Т-клітинами пам'яті. Ці Т-клітини раніше були сенсibilізовані довічно інфікуючими вірусами, які періодично виходять із затримки та вмикають програми транскрипції [68]. Ця переривчаста вірусна реплікація стимулює значну противірусну специфічну проліферацію Т-клітин без розвитку функціональної несприйнятливості, яка зазвичай виникає після повторних інфекцій [66]. Т-клітини пам'яті утворюються після контакту з патогеном і знаходяться в певних анатомічних місцях.

Ці Т-клітини пам'яті можуть перехресно реагувати з гаптенованими ендогенними пептидами, представленими в контексті алеля ризику HLA, або препаратами, які зв'язують TCR і/або ГКГС нековалентним чином відповідно до моделі р-і, або зміненим репертуаром ендогенних пептидів після зв'язування препарату з ГКГС [45].

Частіше за все в якості тригера виступають бета-лактамі антибіотики та нестероїдні протизапальні засоби. Важливо, що в розвитку тяжких РМГ, таких як синдром шкірних проявів на ліки з еозинofilією та системними симптомами (DRESS), особливу роль відіграють віруси герпесу.

На сьогодні відомо, що DRESS — це відстрочена реакція, спричинена застосуванням ліків, частота виникнення якої становить 1 випадок на 1000-10000 призначень препарату [18]. Найчастіше DRESS пов'язаний із застосуванням ароматичних протисудомних препаратів, антидепресантів, сульфаніламідів і сульфонів, протизапальних засобів, антибіотиків, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту та бета-блокаторів [26]. Гіпотези впливу вірусів у розвитку DRESS ґрунтуються на доказах реплікації вірусу (первинна інфекція або реактивація) під час розвитку хвороби [6,22,24,52]. Вірус герпесу людини 6-го типу (HHV-6) був першим вірусом, інкримінованим у патології DRESS [2], який зараз розглядається деякими авторами, як специфічний та чутливий діагностичний критерій [58]. Проте роль реплікації HHV-6 залишається суперечливою, оскільки дослідження не виявило суттєвої кореляції між навантаженням ДНК HHV-6 і діагнозом DRESS [69]. Експансія Т-клітин CD4+ і Т-клітин CD8+ під час реактивації HHV-6, здається, є важливою особливістю багатьох пацієнтів із поліорганною недостатністю DRESS [51]. Крім того, виявлено, що пацієнти з реактивацією HHV-6 мають значно вищі рівні фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α) у сироватці порівняно з пацієнтами без реактивації HHV-6. Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що ФНП- α та інші цитокіни беруть участь у реактивації цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції через індукцію негайної ранньої експресії генів ЦМВ, що призводить до ініціації реплікації вірусу. Ген ЦМВ має високий рівень гомології з геном HHV-6 U95 і, можливо, ФНП- α взаємодіє з ним ідентично. Також виявлено, що рівні С-С мотив хемокіну А 17 у сироватці крові вищі в пацієнтів із DRESS із реплікацією HHV-6, ніж у пацієнтів

Таблиця 3

Шкала оцінки тяжкості синдрому гіперчутливості, викликаного ліками (DISH), та синдрому тяжких шкірних уражень з еозинофілією і системними симптомами (DRESS)

Параметри	Оцінка/ступінь	Шкала
Фіксовані: — вік, роки — тривалість використання препарату (ів). дні — алопуринол	≤40/41–74≥75 0–6/≥7 Так	-1/0/2 0/1 1
Варіативні: — пульс-терапія преднізалон	Так	2
Шкірні прояви: — еритема, % поверхні тіла — ерозії, % поверхні тіла	<70/≥70/еритродерма <10/10–29/≥30	0/1/2 0/1/3
Лихоманка >38,5°C, тривалість у днях	0 або 1/2–6/≥7	0/1/2
Зниження апетиту (>70% від регулярного прийому їжі, дні)	0–4/≥5	0/1
Ниркова дисфункція (креатинін), мг/дл	<1,0/1,0–0,2/≥2,1 або гемодіаліз	0/1/3
Печінкова дисфункція (аланінамінотрансфераза), ОД/л	<400/400–1000/>1000	0/1/2
С-реактивний білок, мг/дл	≤2/<2–10/≥10–<15/≥15	

без реплікації [67]. Це узгоджується з деякими спостереженнями дисфункції Tregs і плазмочитоїдних дендритних клітин при синдромі DRESS [62]. Отже, є деякі докази того, що існують механізми, пов'язані з HHV-6, які принаймні частково пояснюють ускладнення DRESS.

Але все ще потрібні подальші дослідження, щоб підкреслити відмінності між пацієнтами з реактивацією або без реактивації вірусу. У цьому контексті ретроспективна серія випадків із 29 педіатричних пацієнтів із DRESS показала, що в тих, хто був позитивним на HHV-6, спостерігали значно більшу тяжкість і тривалішу госпіталізацію порівняно з пацієнтами з негативним HHV-6 (11,5 днів проти 5 днів, $p=0,039$) [3]. Дорослі пацієнти з реактивацією HHV-6 мали довший перебіг і значно серйозніші ураження органів порівняно з тими, у кого реактивація не підтверджена. Це свідчить про можливе прогностичне значення HHV-6 [27,64].

Подальші дослідження повинні визначати реактивацію інших латентних вірусів. Очевидно, активація вірусу відбувається визначеним хронологічним шляхом і, здається, залучає кілька вірусів у поточному порядку: спочатку EBV і/або HHV-6, потім HHV-7 і незабаром після ЦМВ [23]. Одночасну появу кількох супутніх вірусних реактивацій можна пояснити здатністю вірусу герпесу реактивувати інші віруси. Особливо обговорюється роль EBV у розвитку ураження багатьох органів при DRESS, оскільки на ранній стадії DRESS спостерігаються симптоми, схожі на інфекційний мононуклеоз [23,65]. Крім того, Mardivirin та співавт. дослідив можливість медикаментозного загострення DRESS через призначення антибіотиків.

Амоксицилін виявився обтяжливим фактором, імовірно, через той самий патомеханізм індукованого амоксициліном висипання в пацієнтів, інфікованих EBV [32].

Наукова інформація завжди важлива також із точки зору її практичного використання. Тому шкала оцінки тяжкості DRESS/DISH (табл. 3) та алгоритм діагностики й прогнозування результатів медикаментозного лікування пацієнтів із DRESS/DISH (рис. 2) буде корисним для лікарів [59].

Пошук біомаркерів, які дадуть змогу своєчасно встановити діагноз і прогнозувати ризику РМГ, завжди залишається актуальною темою досліджень. На третьому симпозіумі мітингу доповідачі з Японії намагалися відповісти на ці питання. Hideo Asada показав, що підвищення рівня хемокіну TARC/CCL17 у сироватці крові високо корелює з тяжкістю DISH/DRESS і реактивацією HHV-6, що значно впливає на перебіг захворювання. Підвищені сироваткові рівні OX40 мають схожі результати. Високі рівні обох показників також пов'язані з тромбоцитопенією, фебрильною лихоманкою, наявністю атипичних лейкоцитів та еозинофілією.

Riichiro Abe з Японії в доповіді «Штучний інтелект у діагностиці синдрому Стівенса–Джонсона та токсико-епідермального некролізу» розповів, як сучасні комп'ютерні технології допомагають встановити діагноз, спираючись на результати фотофіксації висипання з перших днів його виникнення.

Franscesa Mogi з Італії, проаналізувавши можливість діагностики медикаментозної алергії в дітей, дійшла висновку, що провокаційні тести за умови їх коректного призначення

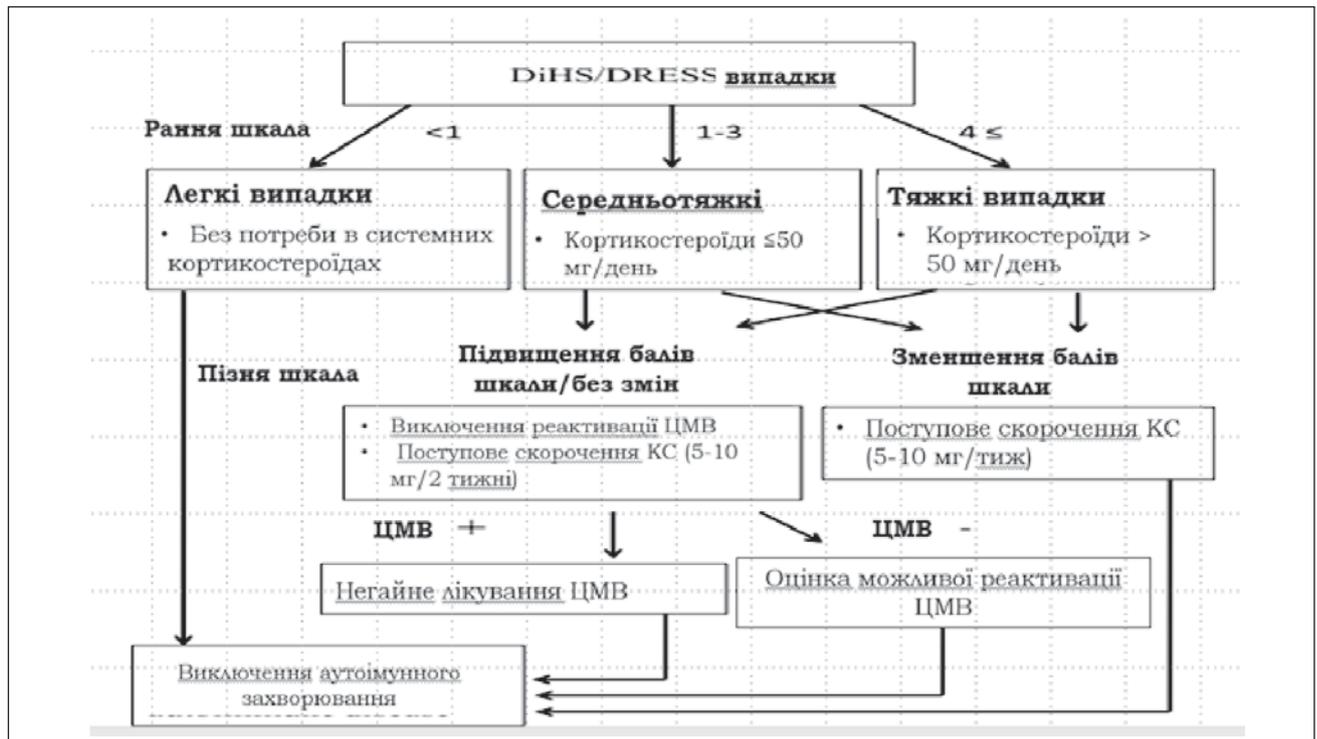


Рис. 2. Алгоритм діагностики та прогнозування результатів медикаментозного лікування синдрому гіперчутливості/лікарська реакція з еозинофілією та системними симптомами на основі ранніх і пізніх результатів. Джерело - https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1323893019300462-gr3_lrg.jpg

та проведення повинні стати альтернативою усіх інших методів діагностики [46]. А Annick Barbaud – представниця Сорбонського університету надала ретельну інформацію щодо існуючих сучасних рекомендацій щодо проведення провокаційних тестів до медикаментів.

Темою четвертого симпозиуму стала діагностика побічних реакцій на вакцини проти SARS-CoV-2, сучасний рівень. На ньому були розглянуто питання: чи існують реальні протипоказання до COVID-вакцин? Giovanna Zanoni (Італія) за допомогою аналізу сучасної літератури та існуючих на сьогодні рекомендацій показала, що основними протипоказаннями до вакцинації є підтверджена алергія на компоненти вакцин, а також розвиток серйозної побічної реакції на першу дозу вакцини. Водночас пацієнтам, які мали реакції, оцінені як несерйозні, рекомендують вводити повторну дозу з подальшим спостереженням у медичному закладі протягом 30–60 хвилин. Якщо попередня серйозна реакція сталася після першої дози векторної вакцини, пацієнтові можна продовжити вакцинацію вакциною мРНК. У тих, хто мав міокардит після вакцинації вакциною мРНК, слід оцінити можливі ризики та обрати інший варіант вакцини. І останній висновок – пацієнти, які в анамнезі мали реакції, пов’язані з іншими вак-

цинами, не мають протипоказань до введення вакцин проти SARS-CoV-2.

На останньому, п’ятому симпозиумі «Сучасні проблеми медикаментозної алергії» у двох доповідях розглянуто залучення небезпечних клітин до реакцій, спровокованих ліками. Професор Knut Brockow виступив із доповіддю, яка поставила під сумнів існування терміну «синдром активації небезпечної клітини». На його думку, існує декілька типів захворювань, спричинених порушенням небезпечних клітин, і серед них немає місця синдрому.

Проблему гіпердіагностики алергії на пеніциліни висвітлила Maria J Torres. Вона навела дані, що свідчать про відсутність реакцій у разі повторного введення пеніциліну в пацієнтів із позитивним анамнезом алергії. Тому залишається відкритим питання, чи варто призначати шкірні тести з високим рівнем хибно позитивних результатів, якщо для пацієнтів із «низьким ризиком» існує безпечна альтернатива у вигляді оральної провокаційної проби. Щоб допомогти визначити «низький ризик», дослідники провели огляд 447 пацієнтів і визначили, що ті, хто мав висипання без ангіонабряку, ураження слизової оболонки або системних симптомів більше 1 року тому, можуть пропустити шкірні проби та перейти безпосередньо до перорально-

го застосування препарату. З 55% пацієнтів, які відповідали цим критеріям, >97% перенесли пероральний прийом [5,61].

Слід зазначити, що практично усі спікери, які брали в ньому участь, закінчували доповіді словами про необхідність подальшого вивчення проблеми РМГ. До цього особисто хочеться додати слова великого Парацельса: «Все є отрута, і ніщо не позбавлене отруйності; одна лише доза робить отруту непомітною». Реакції медикаментозної гіперчутливості можна попередити, якщо рішення про дозу та кількість одночасно призначених ліків будуть прийматися зважено.

Висновки

Незважаючи на зацікавленість системи охорони здоров'я та значну кількість досліджень і публікацій з проблеми медикаментозної алергії, на сьогодні гостро постає потреба в точних діагностичних підходах, що забезпечать правильну ідентифікацію передбачуваного препарату за допомогою комбінації тестів *in vitro* та/або *in vivo* та визначать причину для можливості призначення відповідного лікування.

Розглянуті в огляді нові механізми, фенотипи та ендотипи РГЧ до ліків — майбутні ключі до запобігання подальшому впливу шкідливих препаратів.

Питання визначення «винуватця» в разі алергії на ліки та обов'язкова звітність, а також подальший розвиток електронних систем, які зможуть використовувати практикуючі лікарі, є необхідною умовою запобігання майбутнім випадковим призначенням.

Майбутнім для України може стати попередній фармакогеномний скринінг (визначення специфічних генотипів людського лейкоцитарного антигену, пов'язаних із важкими шкірними побічними реакціями) для пацієнтів певних груп перед призначенням препаратів високого ризику.

Існуючі на сьогодні протоколи премедикації антигістамінними препаратами та системними кортикостероїдами є ще однією терапевтичною стратегією для запобігання реакцій на певні біологічні та хіміотерапевтичні засоби в разі періопераційної анафілаксії, а також у пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями на етапах активного лікування та в періоді імуносупресії.

Швидка десенсибілізація до ліків може бути використана для викликання тимчасової толерантності в ситуаціях, коли можливість використання альтернативних медикаментів для пацієнта обмежена або відсутня.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Agol VI. (2012, Dec). Cytopathic effects: virus-modulated manifestations of innate immunity? *Trends Microbiol.* 20(12): 570–576. doi: 10.1016/j.tim.2012.09.003. Epub 2012 Oct 13. PMID: 23072900; PMCID: PMC7126625.
- Agut H, Bonnafous P, Gautheret–Dejean A. (2015, Apr). Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev.* 28(2): 313–35. doi: 10.1128/CMR.00122-14. PMID: 25762531; PMCID: PMC4402955.
- Ahluwalia J et al. (2015). Human herpesvirus 6 involvement in paediatric drug hypersensitivity syndrome. *British Journal of Dermatology.* 172(4): 1090–1095.
- Al–Ahmad M, Rodriguez BT. (2017). Pattern of inpatient referrals to a drug allergy unit in Kuwait. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 49(6): 276–280.
- Amrol DJ. (2020). Delabeling Penicillin Allergy. URL: <https://www.jwatch.org/na52898/2020/12/28/delabeling-penicillin-allergy>.
- Anci E, Braun C, Marinosci A, Rodieux F, Midun E, Torres MJ, Caubet JC. (2021, Mar 10). Viral Infections and Cutaneous Drug-Related Eruptions. *Front Pharmacol.* 11: 586407. doi: 10.3389/fphar.2020.586407. PMID: 33776753; PMCID: PMC7988096.
- Banerji A et al. (2021, Jul 28). COVID-19 Vaccines Tolerated in Patients with Paclitaxel and Docetaxel Allergy. *Authorea.* doi: 10.22541/au.162748552.24180526/v1.
- Barbaud A et al. (2022). Allergies and COVID-19 vaccines: An ENDA/EAACI Position paper. *Allergy.* 00: 1–22. doi: 10.1111/all.15241.
- Bianchi L et al. (2022). Comment on “Caution against injudicious vaccine allergy skin test and adverse reactions after intradermal COVID-19 vaccine testing”. *Contact Dermatitis.* 86(3): 237. doi: 10.1111/cod.14014.
- Blumenthal KG, Robinson LB, Camargo CA Jr, Shenoy ES, Banerji A, Landman AB, Wickner P. (2021, Apr 20). Acute Allergic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines. *JAMA.* 325(15): 1562–1565. doi: 10.1001/jama.2021.3976. PMID: 33683290; PMCID: PMC7941251.
- Bousquet PJ et al. (2009). Position Paper. Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the ENDA–DAHD database and the GA2 LEN platform. *The Galenda project Allergy.* 64: 194–203.
- Bruusgaard–Mouritsen MA, Jensen BM, Poulsen LK, Duus Johansen J, Garvey LH. (2022, Jan). Optimizing investigation of suspected allergy to polyethylene glycols. *J Allergy Clin Immunol.* 149(1): 168–175.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.020. Epub 2021 May 28. PMID: 34052265.
- Chevillat NF (ed), Lehmkühl H. (2009). *Cytopathology of Viral Diseases.* Chapter 13. <https://doi.org/10.1002/9780813810379.ch13>.

14. Das S, Chaudhury A. (2011). Recent Advances in Lipid Nanoparticle Formulations with Solid Matrix for Oral Drug Delivery. *AAPS PharmSciTech*. 12: 62–76. <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9563-0>.
15. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K et al. (2014). International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 69(4): 420-437.
16. Dhopeswarkar N, Sheikh A, Doan R et al. (2019). Drug-induced anaphylaxis documented in electronic health records. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 7(1): 103-111.
17. Edwards IR, Aronson JK. (2000). Adverse drug reactions: definition, diagnosis and management. *Lancet*. 356: 1255–1259.
18. Fiszenson-Albala F, Auzeerie V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, Descamps V. (2003, Nov). A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol*. 149(5): 1018–1022. doi: 10.1111/j.1365-2133.2003.05584.x. PMID: 14632808.
19. Folster-Holst R, Kreth HW. (2009). Viralexanthems in childhood-infectious (direct) exanthems. Part 2: Other viral exanthems. *JDDG*. 7: 414–418. doi: 10.1111/j.1610-0387.2008.06869.x.
20. Ford M, Sahbudin I, Filer A, Steven N, Fisher BA. (2018). High proportion of drug hypersensitivity reactions to sulfasalazine following its use in anti-PD-1-associated inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 57(12): 2244-2246.
21. Gabrielli S, Clarke AE, Eisman H et al. (2018). Disparities in rate, triggers, and management in pediatric and adult cases of suspected drug-induced anaphylaxis in Canada. *Immun Inflamm Dis*. 6(1): 3-12.
22. Griffin DE. (2022). Why does viral RNA sometimes persist after recovery from acute infections? *PLoS Biol*. 20(6): e3001687. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001687>.
23. Hyun S-J et al. (2017). Comprehensive analysis of cytomegalovirus pp65 antigen-specific CD8+ T cell responses according to human leukocyte antigen class I allotypes and intraindividual dominance. *Frontiers in immunology*. 8: 1591.
24. Ichiche M et al. (2003). Severe thrombocytopenia secondary to cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult. *European Journal of Internal Medicine*. 14 (1): 56–59.
25. Jaoui A, Delalande D, Siouti S et al. (2019). Safety and cost effectiveness of supervised ambulatory drug provocation tests in children with mild non-immediate reactions to beta-lactams. *Allergy*. [Epub ahead of print]
26. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY et al. (2013, Nov). RegiSCAR study group. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*. 169(5): 1071–1080. doi: 10.1111/bjd.12501. PMID: 23855313.
27. Kawamura Y et al. (2011). Different characteristics of human herpesvirus 6 encephalitis between primary infection and viral reactivation. *Journal of clinical virology*. 51(1): 12–19.
28. Kim MH, Lee SY, Lee SE et al. (2014). Anaphylaxis to iodinated contrast media: clinical characteristics related with development of anaphylactic shock. *PLoS One*. 9(6): e100154. doi: 10.1371/journal.pone.0100154.
29. Kowalski ML. (2013). Position Paper Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 68: 1219–1232.
30. Kuyucu S, Caubet JC. (2018). Hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs in children: epidemiologic, pathogenetic, clinical, and dia-nostic aspects. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 6(6): 1879-1891.e1.
31. Laksono BM, de Vries RD, McQuaid S, Duprex WP, de Swart RL. (2016, Jul 28). Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis. *Viruses*. 8(8): 210. doi: 10.3390/v8080210. PMID: 27483301; PMCID: PMC4997572.
32. Mardivirin L et al. (2010). Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on Human Herpesvirus 6 replication in vitro. *European Journal of Dermatology*. 20(1): 68–73.
33. Mattingly TJ 2, Fulton A, Lumish RA et al. (2018). The cost of self-reported penicillin allergy: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 6(5): 1649–1654 e4
34. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Undem BJ, Kulka M, Dong X. (2015, Mar 12). Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*. 519(7542): 237–241. doi: 10.1038/nature14022.
35. Mims CA. (1966, Dec). Pathogenesis of rashes in virus diseases. *Bacteriol Rev*. 30(4): 739–760. doi: 10.1128/br.30.4.739-760.1966. PMID: 5342519; PMCID: PMC441013.
36. Mims CA. (1964, Mar). Aspects of the pathogenesis of virus diseases. *Bacteriol Rev*. 28(1): 30–71. doi: 10.1128/br.28.1.30-71.1964. PMID: 14127970; PMCID: PMC441209.
37. Meng J, Rotiroti G, Burdett E, Lukawska JJ. (2017). Anaphylaxis during general anaesthesia: experience from a drug allergy centre in the UK. *Acta Anaesthesiol Scand*. 61(3): 281-289.
38. Mota I, Gaspar A, Benito-Garcia F, Correia M, Chambel M, Morais-Almeida M. (2018). Drug-induced anaphylaxis: seven-year single-center survey. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 50(5): 211-216.
39. Muraro A et al. (2014). EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 69; 8: 1008–1025.
40. Murphy KR et al. (2021). Insights from American College of Allergy, Asthma, and Immunology COVID-19 Vaccine Task Force: Allergic Reactions to mRNA SARS-CoV-2 Vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 126: 319e320. doi: 10.1016/j.anai.2021.01.017.
41. Ojeda P, Sastre J, Olaguibel JM, Chivato T, Investigators participating in the National Survey of the Spanish Society of A, Clinical Immunology A. (2018). *Alergologica 2015: a national survey on allergic diseases in the adult Spanish population*. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 28(3): 151-164.
42. Onorati M et al. (2016). Zika virus disrupts phospho-TBK1 localization and mitosis in human neuroepithelial stem cells and radial glia. *Cell reports*. 16(10): 2576–2592.
43. Ostrov DA. (2012, Jun 19). Drug hypersensitivity caused by alteration of the MHC-presented self-peptide repertoire. *PNAS*. 109; 25: 9959–9964. doi: 10.1073/pnas.1207934109.
44. Parham P. (2009). *The Immune System*. 3rd Edition. Garland Science.
45. Petrova G, Ferrante A, Gorski J. (2012). Cross-reactivity of T cells and its role in the immune system. *Crit Rev Immunol*. 32(4): 349–372. doi: 10.1615/critrevimmunol.v32.i4.50. PMID: 23237510; PMCID: PMC3595599.
46. Piccorossi A. et al. (2020). Epidemiology and drug allergy results in children investigated in allergy unit of a tertiary-care paediatric hospital setting. *Italian Journal of Pediatrics*. 46: 5. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0753-4>.
47. Pichler WJ. (2002). Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2: 301–305.

48. Pichler WJ, Adam J, Watkins S, Wuillemin N, Yun J, Yerly D. (2015). Drug hypersensitivity: how drugs stimulate T cells via pharmacological interaction with immune receptors. *Int Arch Allergy Clin Immunol.* 168: 13–24.
49. Pichler WJ, Beeler A, Keller M, Lerch M, Posadas S, Schmid D, Spanou Z, Zawodniak A, Gerber B. (2006). Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept. *Allergol Int.* 55: 17–25.
50. Pradeu T, Cooper EL. (2012, Sep 17). The danger theory: 20 years later. *Front Immunol.* 3: 287. doi: 10.3389/fimmu.2012.00287. PMID: 23060876; PMCID: PMC3443751.
51. Pritchett JC et al. (2012). The Link between Hypersensitivity Syndrome Reaction Development and Human Herpes Virus-6 Reactivation. *International Journal of Hepatology.* 2012: 723062. doi: 10.1155/2012/7230622012
52. Rasa S, Nora-Krukke Z, Henning N et al. (2018). Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med.* 16: 268. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1644-y>.
53. Rawlins MD. (1981). Clinical pharmacology: adverse reactions to drugs. *BMJ.* 282: 974–976.
54. Rich RR, Fleisher ThA, Shearer WT et al. (2019). *Clinical Immunology Principles and Practice.* 5th Edition. Elsevier: 1392.
55. Sabat R, Wolk K, Loyal L, Döcke WD, Ghoreschi K. (2019, May). T cell pathology in skin inflammation. *Semin Immunopathol.* 41(3): 359–377. doi: 10.1007/s00281-019-00742-7. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31028434; PMCID: PMC6505509.
56. Santos RB, Galvao VR. (2017). Monoclonal antibodies hypersensitivity: prevalence and management. *Immunol Allergy Clin North Am.* 37(4): 695–711.
57. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. (2021, Feb 12). Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US – December 14, 2020 – January 18, 2021. *JAMA.* 325(11):1101–1102. doi: 10.1001/jama.2021.1967.
58. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. (2007, May). The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol.* 156(5): 1083–1084. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07807.x. Epub 2007 Mar 23. PMID: 17381452.
59. Shiohara T, Mizukawa Y. (2019, Jul). Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int.* 68(3): 301–308. doi: 10.1016/j.alit.2019.03.006. Epub 2019 Apr 16. PMID: 31000444.
60. Smith AK, Circle SJ. (1972). Chemical Composition of the Seed. In: Smith A.K. and Circle S.J. (Eds.) *Soybeans: Chemistry and Technology.* V.1, Proteins, Avi Publishing, Westport: 61–92.
61. Stevenson B, Trevenen M, Klincken E, Smith W, Yuson C et al. (2020, Feb). Multicenter Australian Study to Determine Criteria for Low- and High-Risk Penicillin Testing in Outpatients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 8(2): 681–689.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2019.09.025. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31604129.
62. Takahashi R et al. (2009, Jun 15). Defective Regulatory T Cells In Patients with Severe Drug Eruptions: Timing of the Dysfunction Is Associated with the Pathological Phenotype and Outcome. *The Journal of Immunology.* 182(12): 8071–8079. doi: 10.4049/jimmunol.0804002.
63. Thong BY, Tan TC. (2011). Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol.* 71(5): 684–700.
64. Tohyama M et al. (2007). Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *British Journal of Dermatology.* 157(5): 934–940.
65. Tohyama M, Hashimoto K. (2011). New aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome. *The Journal of dermatology.* 38(3): 222–228.
66. Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. (2009, Jul 10). Redefining chronic viral infection. *Cell.* 138(1): 30–50. doi: 10.1016/j.cell.2009.06.036. PMID: 19596234.
67. Watanabe T, Kimura A, Kuroyanagi H. (2018, Nov 28). Alternative Splicing Regulator RBM20 and Cardiomyopathy. *Front Mol Biosci.* 5: 105. doi: 10.3389/fmolb.2018.00105. PMID: 30547036; PMCID: PMC6279932.
68. White SR, Bird SM, Merrall ELC, Hutchinson SJ. (2015). Drugs-Related Death Soon after Hospital-Discharge among Drug Treatment Clients in Scotland: Record Linkage, Validation, and Investigation of Risk-Factors. *PLoS ONE.* 10(11): e0141073. doi: 10.1371/journal.pone.0141073.
69. Wolz MM, Sciallis GF, Pittelkow MR. (2012, Oct). Human herpesviruses 6, 7, and 8 from a dermatologic perspective. *Mayo Clin Proc.* 87(10): 1004–1014. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.04.010. Epub 2012 Jul 21. PMID: 22819486; PMCID: PMC3538396.
70. Wong A, Seger DL, Lai KH, Goss FR, Blumenthal KG, Zhou L. (2019). Drug hypersensitivity reactions documented in electronic health record within a large Health System. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 7(4): 1253–1260.

Відомості про авторів:

Шарікадзе Олена Вікторівна — д.мед.н., доц. каф. педіатрії № 1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, ул. Дорогожицькая, 9. <https://orcid.org/0000-0001-7656-2307>.
Стаття надійшла до редакції 30.08.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.

УДК 616-092.19:15-005:008.64

В.М. Дудник, Т.Г. Король, І.В. Морозова, К.В. Хромих, М.О. Шаламай
Хвороба Кларксона в дітей (огляд літератури)

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 81-85. doi 10.15574/SP.2022.127.81

For citation: Dudnyk VM, Korol TH, Morozova IV, Khromykh KV, Shalamai MO. (2022). Clarkson's disease in children (references review). Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 81-85. doi 10.15574/SP.2022.127.81.

Хвороба Кларксона — це ідіопатичний системний синдром підвищеної проникності капілярів, який характеризується небезпечною для життя гіпотензією, гіпоальбумінемією та гемоконцентрацією, що часто призводить до розвитку гіповолемічного шоку.

Мета — провести систематичний огляд літературних джерел щодо механізмів розвитку, клінічних, лабораторних та інструментальних зрушень, а також методів лікування й профілактики синдрому підвищеної проникності капілярів.

Огляд літератури присвячено проблемі ідіопатичного системного синдрому підвищеної проникності капілярів у педіатричній практиці. Зазначений синдром може бути ідіопатичним (хвороба Кларксона) або вторинним щодо різних станів, таких як синдром приживлення після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, вірусні та бактеріальні інфекції, застосування певних медикаментів, наприклад хіміотерапії. Висвітлено періоди його розвитку, а також можливі механізми розвитку та ланки патогенезу, зокрема гіпотези, що свідчать про імунну дисрегуляцію зі збільшенням циркулюючих Т-лімфоцитів CD25+, що призводить до активації протеолітичних ферментів і розвитку ендотеліальної дисфункції. Охарактеризовано клінічні, лабораторні та інструментальні порушення, що проявляються при хворобі Кларксона. Особливу увагу приділено можливим варіантам перебігу хвороби Кларксона, що може мати і хронічний варіант перебігу без специфічних клінічних ознак. Визначено можливі причини розвитку вторинного синдрому підвищеної проникності капілярів, такі як сепсис, травми, синдромом імплантації та гіперстимуляції яєчників, вірусні геморагічні лихоманки, аутоімунні та гематологічні захворювання.

Оскільки наразі немає чітких рекомендацій щодо профілактики й лікування захворювання, важливо ознайомитись і краще зрозуміти ефективність різних терапевтичних підходів, що застосовуються сьогодні, а також проаналізувати можливість їх використання в щоденній практиці.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, синдром підвищеної проникності капілярів, імунна дисрегуляція.

Clarkson's disease in children (references review)**V.M. Dudnyk, T.H. Korol, I.V. Morozova, K.V. Khromykh, M.O. Shalamai**

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa, Ukraine

Clarkson's disease is an idiopathic systemic capillary permeability syndrome characterized by life-threatening hypotension, hypoalbuminemia, and hemoconcentration, often leading to hypovolemic shock.

Purpose — to conduct a systematic review of literature sources on the mechanisms of development, clinical, laboratory and instrumental changes, as well as methods of treatment and prevention of the syndrome of increased permeability of capillaries.

The literature review is devoted to the problem of idiopathic systemic syndrome of increased capillary permeability in pediatric practice. This syndrome can be idiopathic (Clarkson's disease) or secondary to various conditions, such as engraftment syndrome after hematopoietic stem cell transplantation, viral and bacterial infections, taking certain medications, such as chemotherapy. The periods of its development are highlighted, as well as possible mechanisms of development and links of pathogenesis, in particular, hypotheses that indicate immune dysregulation with an increase in circulating CD25+ T-lymphocytes, which leads to the activation of proteolytic enzymes and the development of endothelial dysfunction. The available clinical, laboratory and instrumental disorders manifested in Clarkson's disease are characterized. Special attention is paid to possible variants of the course of the Clarkson's disease, which can also have a chronic variant of the course without specific clinical signs. Possible causes of the development of secondary syndrome of increased permeability of capillaries are also identified, such as sepsis, trauma, implantation syndrome and ovarian hyperstimulation, viral hemorrhagic fevers, autoimmune and hematological diseases.

Since there are currently no clear recommendations for the prevention and treatment of the disease, it is important to become familiar with and better understand the effectiveness of the various therapeutic approaches currently in use, and also analyze the possibility of their use in daily practice.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, syndrome of increased permeability of capillaries, immune dysregulation.

Хвороба Кларксона — це ідіопатичний системний синдром підвищеної проникності капілярів (ISCLS), який характеризується небезпечною для життя гіпотензією, гіпоальбумінемією та гемоконцентрацією, що часто приводить до розвитку гіповолемічного шоку. Розвиток цього синдрому має три періоди: продромальний, гіповолемічний, при якому швидко збільшується маса тіла пацієнта, та гіперволемічний з розвитком набрякового синдрому і поліурією, який часто призводить до набряку легень [10]. У науковій

літературі часто повідомляють про розвиток синдрому і дітей, зумовлений вірусними інфекціями, зокрема, грипом, парагрипом, ентеровірусом, респіраторно-синцитіальним вірусом і ротавірусом [5].

Хвороба Кларксона є дуже рідкісною і надто небезпечною для життя патологією невідомої етіології. Підозрюють, що основним механізмом розвитку є транзиторна ендотеліальна дисфункція, унаслідок чого відбувається екстравазація близько 70% рідкої частини крові з капілярів в інтерстиційний простір. Оскільки патогенез

не відомий, його діагностують клінічно, після виключення інших захворювань, які спричиняють системне ураження внутрішніх органів. Рівень летальності коливається в межах від 30% до 76% [13].

Мета дослідження — провести систематичний огляд літературних джерел щодо механізмів розвитку, клінічних, лабораторних та інструментальних зрушень, а також методів лікування й профілактики синдрому підвищеної проникності капілярів.

Ідіопатичний системний синдром підвищеної проникності капілярів у педіатричній практиці, на відміну від дорослих, частіше асоційований з інфекційним тригерним фактором [8]. Марі—Анж Бозіні і співавт. після проведеного аналізу літератури повідомили, що захворювання частіше спостерігається в дівчаток і не залежить від вікових періодів. У 75% випадків цієї патології передували вірусні інфекції і в жодного пацієнта дитячого віку не було моноклональної гаммапатії. Найпоширенішими ускладненнями синдрому Кларксона в дітей є некомпенсований циркуляторний шок, синдром м'язового компартменту, гостре ураження нирок, набряк легень, ексудативний плеврит і перикардит [5]. Частота рецидивів у педіатричних пацієнтів становить близько 69% [9]. Профілактичне лікування приносить дуже позитивні результати при повторних нападах. Найчастіше в педіатричній практиці застосовують тербуталін, теофілін і внутрішньовенні імуноглобуліни [28].

Синдром системного капілярного витоку може бути ідіопатичним і вторинним, який часто пов'язують із такими причинами, як гематологічні злоякісні пухлини, медикаментозне лікування, зокрема, застосування факторів росту або хіміотерапії та вірусні інфекції. Причини, пов'язані з нещодавно описаним вірусом COVID-19, продовжують досліджувати в науково-дослідних інститутах і медичних установах. Таке ускладнення також спостерігається в дітей з мультисистемним запальним синдромом [6].

У продромальному періоді хворобу Кларксона запідозрити складно через схожість симптомів з інфекційними захворюваннями. У дітей спостерігається лихоманка, блювання, діарея, астения та сонливість. З часом виникає екстравазація, яка характеризується периферичними набряками, непритомністю, гіпотензією, шоком і розвитком недостатності внутрішніх органів.

У цей період дуже важливо правильно діагностувати та лікувати цю хворобу, оскільки в подальшому значно зростає рівень смертності і може підвищуватися на 19% через розвиток набряку легень, ниркової недостатності, набряку мозку або шок [11]. Крім того, описано два випадки синдрому Кларксона з неврологічною симптоматикою. При чому клінічні та рентгенологічні дані були подібними до синдрому оборотної задньої лейкоенцефалопатії. При стабілізації стану в обох пацієнтів зникла неврологічна симптоматика і характерні зміни на магнітно-резонансній томографії. На цей час походження змін із боку центральної нервової системи ще не відомі [24].

У разі підозри на ISCLS необхідно насамперед виключити сепсис, анафілаксію та інші реакції на лікарські засоби. Стандартного тесту для підтвердження цього діагнозу немає, і єдиний спосіб — це проведення диференційної діагностики з іншими подібними станами [17]. Після короткого продромального періоду розвивається гостра фаза, яка характеризується артеріальною гіпотензією і загрозливим для життя шоком, однак позитивного ефекту від введення кристалоїдів і катехоламінів у такому разі немає. Лабораторними ознаками гострої фази є гіпоальбумінемія та виражена гемоконцентрація.

Якщо вдалося скоригувати цей стан, то внутрішньосудинний об'єм поступово відновлюється (підгостра фаза) до повного відновлення (фаза відновлення). Ознаки, що свідчать про відновлення після гострої фази, включають стабілізацію гемодинаміки, перехід від олігурії до поліурії, нормалізацію гематокриту. Відновлення концентрації альбуміну в сироватці крові зазвичай потребують більше часу, нерідко декількох тижнів. Розвиток кардіогенного шоку, унаслідок набряку міокарда та порушення кислотно-лужної рівноваги, ускладнює клінічну картину захворювання та потребує тривалої реабілітації [25].

У наукових медичних джерелах є повідомлення про хронічну форму SCLS, який проявляється набряковим синдромом у вигляді набряку кінцівок, перикардиту та плевриту. Причини його не відомі, однак, схоже, що спадкової схильності до цього стану немає [4].

На відміну від класичної форми ISCLS, хронічна характеризується стійким набряком без клінічних і лабораторних ознак одужання. Незначне поліпшення стану відмічається на тлі

лікування системними стероїдами та імуноглобуліном людським внутрішньовенним [1].

Крім того, найчастішою причиною вторинного синдрому підвищеної проникності капілярів є сепсис, за яким слідує злоякісні гематологічні захворювання, такі як лімфома, гострий лейкоз і гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз. Дещо рідше це захворювання може виникати в пацієнтів із тяжкою травмою, синдромом імплантації, синдромом гіперстимуляції яєчників, вірусною геморагічною лихоманкою, аутоімунними захворюваннями.

Препарати, які можна застосовувати для лікування вторинного SCLS, включають інтерлейкін (IL)-2, IL-11, деякі моноклональні антитіла та гемцитабін [16]. Патогенез цього захворювання не вивчений, але є гіпотези, що свідчать про імунну дисрегуляцію зі збільшенням циркулюючих Т-лімфоцитів CD25+. При електронній мікроскопії виявляють ознаки *ендотеліальної дисфункції та апоптозу* без зменшення діаметра судин. При чому судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) підвищений на початку патологічного процесу і поступово зростає в динаміці. IL-2 також може бути залучений до патогенезу ISCLS, оскільки спостерігається його висока експресія в клітинах периваскулярних тканин.

Також вивчали вплив *TNF-альфа* в деяких уражених осіб, концентрація якого зростала в разі погіршення стану, тому запропонували анти-TNF-альфа як можливе лікування захворювання [20]. Є повідомлення про те, що рівні гістаміну та всіх цитокінів перевищували верхню межу референтних значень на 95% протягом перших 2 і більше днів. Зокрема, IL-6, IL-8, гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор і моноцитарний хемотаксичний білок-1 були вищими за норму з першої доби, що свідчить про те, що вони можуть брати участь у патогенезі захворювання [14].

Активация протеолітичних ферментів у судинній стінці призводить до порушення ендотеліальної бар'єрної функції, що характеризується розширенням міжклітинного просвіту та спричиняє екстравазацію плазми через ендотелій і розвиток поширеного набряку. Унаслідок чого рідина, що накопичується в інтерстиції, механічно стискає капіляри та погіршує мікросудинний кровотік. З іншого боку, периваскулярна рідина збільшує відстань, необхідну для дифузії кисню. Порушення процесів перфузії та оксигенації тканин поступово спри-

чиняють поліорганну недостатність і в кінцевому підсумку впливають на виживання пацієнтів [2].

З іншого боку, втрата білкової частини плазми приводить до зменшення об'єму циркулюючої крові та вторинної активації системи реніну, ангіотензину та альдостерону, симпатичної нервової системи і виділення вазопресину. Коли гіперперфузія є значною, розвивається виражена гемоконцентрація, яка зумовлює тяжкість стану пацієнта. У найтяжчих випадках розвивається гіповолемічний шок і зупинка серця [27]. Гемоконцентрація може слугувати індикатором тяжкості синдрому капілярного витоку. Однак захворювання, які перебігають повільніше або мають гематологічні прояви, можуть не призводити до гемоконцентрації, а одразу до розвитку гіповолемічного шоку [23].

У медичних джерелах також описано вторинний SCLS, пов'язаний з такими причинами, як злоякісні пухлини та хвороби крові, хіміотерапія, вірусні інфекції. Продовжено дослідження щодо причини захворювання, пов'язаної з нещодавно описаним вірусом COVID-19. Вірус асоціюється з надмірною продукцією прозапальних цитокінів, яку називають «цитокіновою бурєю», також може призвести до поліорганної недостатності [29].

Марк Пінетон де Шамбрун та співавт. описали смертельний синдром системного капілярного витоку після тяжкого гострого респіраторного синдрому коронавірусу 2 (SARS-CoV-2). Вони припустили, що SCLS може бути проявом мультисистемного запального синдрому, пов'язаного з COVID-19. Автори запідозрили, що COVID-19 може викликати як епізоди хвороби Кларксона (первинний SCLS), так і вторинний SCLS. Однак тип синдрому капілярного витоку в цьому випадку не відомий. Диференціація двох синдромів має вирішальне значення, оскільки спричиняє дуже значущі терапевтичні наслідки [18].

Хвороба Кларксона діагностується клінічно на основі характерної симптоматичної тріади, зокрема, артеріальної гіпотензії, гемоконцентрації (підвищений рівень гемоглобіну або гематокриту) і гіпоальбумінемії сироватки крові в результаті екстравазації рідкої частини крові. Пацієнти з SCLS мають транзиторні або тяжкі епізоди гіперперфузії плазми в периферичні тканини, що призводить до гострого початку гіпотензивного шоку та розвитку анасарки. Тяжкий перебіг хвороби зазвичай призводить

до поліорганної недостатності та периферичного компартментного синдрому [19].

Відповідь на лікування в кожного пацієнта різна, однак повністю залежить від часу встановлення діагнозу. У разі затримки діагностики або у випадку виникнення ускладнень прогноз несприятливий. Серйозні ускладнення включають ниркову недостатність, рабдоміоліз, компартментний синдром, нейропатію, набряк легень, плеврит, перикардит із розвитком тампонади серця, інсульт і поліорганну недостатність [7]. Ураження серця при ISCLS зустрічається дуже рідко. Однак повідомляють про ексудативний перикардит, гіпертрофію шлуночків, лівошлуночкову недостатність і набряк міокарда. Найінформативнішим методом діагностики такого стану вважають магнітно-резонансну томографію серця. Але для термінового підтвердження набряку міокарда слід застосовувати ехокардіографію, оскільки лівошлуночкова недостатність може бути блискавичною та потребувати застосування ЕКМО [22].

У такій ситуації багато лікарів можуть вчасно не діагностувати SCLS, що може призвести до затримки лікування та підвищити рівень летальності. Тому існує потреба в ранній і надійній діагностиці SCLS.

Оскільки наразі немає чітких рекомендацій щодо профілактики та лікування захворювання, важливо ознайомитись і краще зрозуміти ефективність різних терапевтичних підходів [21]. Є повідомлення про те, що з метою профілактики повторних епізодів синдрому підвищеної проникності капілярів застосовують тербуталін, теофілін або внутрішньовенний імуноглобулін, як у дорослих, так і в дітей [3]. Останні дослідження показують, що саме внутрішньовенний імуноглобулін є перспективною альтернативною стратегією лікування SCLS, який, можливо, діє завдяки його антицитокіновим властивостям та імуномодуючим ефектам. Також є дані, що профілактичне введення внутрішньовенного імуноглобуліну в дозі 1–2 г/кг/міс

приводить до значного зменшення кількості епізодів гіповолемічного шоку та набряку в пацієнтів із класичною гострою хворобою Кларксона [26].

Крім того, описано застосування антагоністу лейкотрієнових рецепторів, такого як монтелукаст, який теоретично може пригнічувати капілярний витік, спричинений лейкотрієном. Оскільки більшість зареєстрованих його побічних ефектів є незначними, призначення монтелукасту в дітей може бути непоганою альтернативою для профілактики синдрому системного капілярного витоку [15].

Профілактичні препарати, у тому числі високі дози імуноглобулінів або теофілін плюс верапаміл, є безпечною та ефективною терапією SCLS у дітей [11]. Також для профілактики рецидивів і підтримки стабільної імуномодуючої відповіді застосовують глюкокортикоїди та метилксантини окремо або в комбінації. Профілактика тербуталіном і теофіліном збільшує рівень с-АМФ і пригнічує шляхи рокінази, які є найефективнішими для збереження ремісії. Не доведена ефективність застосування інгібіторів лейкотрієнових рецепторів, імуномодуляторів, анти-VEGF та інгібіторів TNF-альфа [12].

Висновки

Ідіопатичний системний синдром підвищеної проникності капілярів є надто рідким захворюванням, яке часто пропускають при первинній діагностиці через неспецифічні симптоми, що призводять до високого рівня смертності. Складність діагностування цього синдрому пояснюється не тільки тим, що він є діагнозом виключення, але й тим, що він схожий з декількома невідкладними станами та переважно діагностується на основі клінічних даних. Потрібні подальші дослідження для розробки й уніфікації методів лікування, які б поліпшили виживання пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Alkhunaizi AM, Kabbani AH, ElTigani MA. (2019). Chronic idiopathic systemic capillary leak syndrome: a case report. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 15: 34. doi: 10.1186/s13223-019-0347-0.
- Angé M, De Poortere J, Ginion A et al. (2021). Canagliflozin protects against sepsis capillary leak syndrome by activating endothelial α 1AMPK. *Sci Rep.* 11: 13700. doi: 10.1038/s41598-021-93156-1.
- Asmundsson ASE, Bjorklund AR, Fisher GA. (2018). Diagnosis of Systemic Capillary Leak Syndrome in a Young Child Treated with Intravenous Immunoglobulin in the Acute Phase. *J Pediatr Intensive Care.* 7 (2): 94–96. doi: 10.1055/s-0037-1607342.
- Baloch NU, Bikak M, Rehman A, Rahman O. (2018). Recognition and management of idiopathic systemic capillary leak syndrome: an evidence-based review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 16 (5): 331–340.
- Bozzini MA, Milani GP, Bianchetti MG, Fossali EF, Lava SAG. (2018, Aug). Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson syndrome) in childhood: systematic literature

- review. *Eur J Pediatr*. 177 (8): 1149–1154. doi: 10.1007/s00431-018-3189-8. Epub 2018 Jun 23. PMID: 29936591.
6. Case R, Ramaniuk A, Martin P, Simpson PJ, Harden C, Ataya A. (2020). Systemic Capillary Leak Syndrome Secondary to Coronavirus Disease 2019. *Chest*. 158 (6): e267–e268. doi: 10.1016/j.chest.2020.06.049.
 7. Eo TS, Chun KJ, Hong SJ, Kim JY, Lee IR, Lee KH, Eisenhut M, Kronbichler A, Shin JI. (2018). Clinical presentation, management, and prognostic factors of idiopathic systemic capillary leak syndrome: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 6: 609–618.
 8. Hsu P, Xie Z, Frith K, Wong M, Kakakios A, Stone KD, Druet KM. (2015, Mar). Idiopathic systemic capillary leak syndrome in children. *Pediatrics*. 135 (3): e730–5. doi: 10.1542/peds.2014-2268. PMID: 25713284; PMCID: PMC4338323.
 9. Hsu P, Xie Z, Frith K et al. (2015). Idiopathic Systemic Capillary Leak Syndrome in Children. *Pediatrics*. 135 (3): e730–e735.
 10. Iwasa T, Ohashi H, Kihira K et al. (2014). 10-year-old girl with life-threatening idiopathic systemic capillary leak syndrome: a case report. *BMC Pediatr*. 14: 137. doi: 10.1186/1471-2431-14-137.
 11. Kapoor P, Greipp PT, Schaefer EW et al. (2010). Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease): the Mayo clinic experience. *Mayo Clinic Proceedings*. 85 (10): 905–912.
 12. Khan HR, Khan S, Srikanth A, Smith WHT. (2020, Jun). A case report of capillary leak syndrome with recurrent pericardial and pleural effusions. *European Heart Journal — Case Reports*. 4 (2): 1–5. doi: 10.1093/ehjcr/ytaa013.
 13. Kun Moo Choi I, Cheon Soo Park and Mi Hye Kim. (2014). Systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease) during elective pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: case report. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 18: 38–41.
 14. Lesterhuis WJ, Rennings AJ, Leenders WP et al. (2009). Vascular endothelial growth factor in systemic capillary leak syndrome. *Am J Med*. 122: e5–e7.
 15. Leung KKY, Duque JSR, Yu KM et al. (2019). Myocardial oedema in an 8-year-old Chinese boy with idiopathic systemic capillary leak syndrome. *BMC Pediatr*. 19: 28. doi: 10.1186/s12887-019-1401-2.
 16. Man C, Wang M, Yin G et al. (2021). Clinical features of 47 secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis patients complicated with capillary leak syndrome. *Int J Hematol*. 113: 263–270. doi: 10.1007/s12185-020-03011-8.
 17. Mullane R, Langewisch E, Florescu M, Plumb T. (2019). Chronic systemic capillary leak syndrome treatment with intravenous immune globulin: Case report and review of the literature. *Clinical Nephrology*. 91 (1): 59–63.
 18. Pineton de Chambrun M, Cohen-Aubart F, Donker DW et al. (2020). SARS-CoV-2 induces acute and refractory relapse of systemic capillary leak syndrome (Clarkson's Disease). *Am J Med*. 133: e663–e664.
 19. Pineton de Chambrun M, Luyt CE, Beloncle F, Gousseff M, Mauhin W, Argaud L et al. (2017). The clinical picture of severe systemic capillary-leak syndrome episodes requiring ICU admission. *Crit Care Med*. 45: 1216–1223.
 20. Sacy R, Sokhn M, Bechara E, Hamzeh R. (2016). Idiopathic Systemic Capillary Leak Syndrome, A Case Report of an Eleven Years Old Girl with Review of Literature. *J Pediatr Neonatal Care*. 4 (1): 00128. doi: 10.15406/jpnc.2016.04.00128.
 21. Shin JI, Lee KH, Lee IR, Oh JH, Kim DW, Shin JW, Eo TS, Kronbichler A, Eisenhut M, Van der Vliet HJ. (2018). Systemic Capillary Leak Syndrome (Clarkson Syndrome) in Cancer Patients: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*. 7 (11): 418. doi: 10.3390/jcm7110418.
 22. Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. (2017). Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int*. 92 (1): 37–46.
 23. Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. (2017). Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney International*. 92 (1): 37–46. ISSN 0085–2538. doi: 10.1016/j.kint.2016.11.029.
 24. Tran TA, Filleron A, Simonin M, Corbeau P. (2017). Idiopathic systemic capillary leak syndrome in childhood: A Literature Review. *J Rare Dis Res Treat*. 2 (1): 52–55.
 25. Wu MA, Catena E, Cogliati C, Ottolina D, Castelli A, Rech R et al. (2020). Myocardial edema in paroxysmal permeability disorders: The paradigm of Clarkson's disease. *Journal of critical care*. 57: 13–18. PMID: 32006896.
 26. Xie Z, Chan E, Long LM et al. (2015). High dose intravenous immunoglobulin therapy of the Systemic Capillary Leak Syndrome (Clarkson disease). *Am J Medicine*. 128: 91–95.
 27. Xie Z, Ghosh CC, Patel R et al. (2012). Vascular endothelial hyperpermeability induces the clinical symptoms of Clarkson disease (the systemic capillary leak syndrome). *Blood*. 119: 4321–4332.
 28. Yabe H, Yabe M, Koike T, Shimizu T, Morimoto T, Kato S. (2010). Rapid improvement of life-threatening capillary leak syndrome after stem cell transplantation by bevacizumab. *Blood*. 115 (13): 2723–2724.
 29. Ye Q, Wang B, Mao J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' in COVID-19. *J Infect*. 80: 607–613.

Відомості про авторів:

Дудник Вероніка Михайлівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел. (0432)-570-360. <https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>.

Король Тетяна Григорівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел. (0432)-570-360. <https://orcid.org/0000-0002-5442-8817>.

Морозова Ірина Валер'янівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел. (0432)-570-360. <https://orcid.org/0000-0001-8601-9922>.

Хромих Катерина Вадимівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел. (0432)-570-360. <https://orcid.org/0000-0001-7241-5190>.

Шаламай Марина Олександрівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел. (0432)-570-360. <https://orcid.org/0000-0002-1016-6819>.

Стаття надійшла до редакції 05.09.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.

УДК 616-053.36-06:578.834:616.988.7-036.21/.22(477)

Н.О. Рингач¹, Р.О. Моїсеєнко², Н.Г. Гойда²

Смертність немовлят в Україні на тлі пандемії COVID-19: не втрачати пильності

¹Інститут демографії та соціальних досліджень імені М.В. Птухи НАН України, м. Київ

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 86-94. doi 10.15574/SP.2022.127.86

For citation: Rynhach NO, Moiseienko RO, Gojda NG. (2022). Neonatal mortality in Ukraine against COVID-19 pandemic: do not lose vigilance. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 86-94. doi 10.15574/SP.2022.127.86.

Мета — висвітлити особливості смертності дітей першого року життя (абсолютної кількості і рівня за окремими причинами і статтю) в Україні у 2019–2020 рр.; з'ясувати, чи відбулися зміни за рік розгортання в країні пандемії COVID-19, які могли б перешкодити реалізації завдань із досягнення ЦРС у царині зниження рівня дитячої смертності.

Матеріали та методи. Інформаційною базою дослідження обрано офіційні дані Державної служби статистики України щодо розподілу померлих за статтю, віковими групами, місцем проживання та причинами смерті за підсумками 2019–2020 рр. Для компаративного аналізу використано дані баз «Statistics Poland» та «World Population Review» (USA). У ході аналізу застосовано методи: системного підходу, бібліо-семантичний, епідеміологічний, статистичний, графічного зображення.

Результати. Показано, що в Україні близько 80% у структурі смертності дітей першого року життя формують дві основні причини: окремі стани, що виникають у перинатальному періоді, — 58,5% (у 2019 р. — 54%) та природжені вади розвитку — 22,3% (у 2019 р. — 25%). Сфокусовано увагу на тих причинах, які можна попередити (насамперед, зовнішніх причинах та інфекційних захворюваннях). У 2020 р. вперше зареєстровано шість смертей дітей першого року життя внаслідок COVID-19. Незважаючи на зниження рівня смертності немовлят у 2019–2020 рр. з 7,0 до 6,7 на 1000 народжених живими, наголошено на ймовірності негативного впливу пандемії COVID-19 на рівень смертності немовлят в Україні, насамперед унаслідок дії опосередкованих факторів, а також на необхідності дій щодо уникнення або мінімізації такого впливу.

Висновки. Аналіз спектра і вагомості внеску причин смерті є інструментом із визначення напрямів і масштабів втручання для їх запобігання на шляху до досягнення Україною до 2030 р. задекларованого індикатора дитячої смертності дітей віком 0–4 роки 6,7 на 1000 народжених живими.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: дитяча смертність, смертність немовлят, неонатальна смертність, структура смертності за причинами, цілі і індикатори сталого розвитку, COVID-19.

Neonatal mortality in Ukraine against COVID-19 pandemic: do not lose vigilance

N.O. Rynhach¹, R.O. Moiseienko², N.G. Gojda²

¹Ptukha Institute of Demography and Social Research of the NAS of Ukraine, Kyiv

²Shupyk National Healthcare University, Kyiv, Ukraine

Purpose — to highlight the peculiarities of mortality of children in the first year of life (absolute number and level by individual causes and gender) in Ukraine in 2019–2020; to find out whether there have been changes during the year of the COVID-19 pandemic in the country that could hinder the achievement of the SDGs in the area of reducing child mortality.

Materials and methods. The information base of the study was the official data from the State Statistics Service of Ukraine regarding the distribution of deceased children by sex, age groups, place of residence and causes of death in 2019–2020. For comparative analysis were used a data from the Statistics Poland and World Population Review (USA) databases. In the course of the analysis were used the following methods: systematic approach, bibliosemantic, epidemiological, statistical, graphical representation.

Results. It has been shown that approximately 80% in the structure of mortality under the age of 1 year in Ukraine are accounted for by two main causes: certain conditions that occur in the perinatal period — 58.5% (in 2019 — 54%) and congenital malformations — 22.3% (in 2019 — 25%). The focus is on preventable causes (first of all, external causes and infectious diseases). In 2020 were reported six deaths under the age of 1 year due to COVID-19 firstly. Despite the decline in infant mortality in 2019–2020 from 7.0 to 6.7 per 1000 live births, indicates the likelihood of a negative impact of the COVID-19 pandemic on infant mortality in Ukraine, primarily as a result of the influence of indirect factors, and the need for actions to eliminate or minimize such influence.

Conclusions. An analysis of the spectrum and weight of the contribution of the causes of death is a tool for determining the lines and scope of intervention to prevent them on the way to Ukraine achieving by 2030 the declared indicator of infant mortality in children aged 0–4 years old of 6.7 per 1000 live births.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: child mortality; infant mortality, neonatal mortality, structure of mortality by target causes, and Sustainable Development Goals indicators, COVID-19.

Вступ

Важливий індикатор здоров'я й благополуччя дітей, матерів та соціально-економічної ситуації по країні в цілому — смертність дітей першого року життя, водночас виступає одним із найважливіших

показників прогресу в реалізації Цілей сталого розвитку (ЦСР). Україна обрала в якості одного із завдань досягнення ЦСР — мінімізувати смертність, якій можна запобігти, серед дітей віком до п'яти років [7]. Наша країна достроково виконала взяті на себе зобов'язання в рамках Декларації Тисячоліття у сфері зниження ди-

тячої смертності та досягла національної цілі щодо зменшення рівнів смертності як немовлят, так і дітей віком до п'яти років (ЦРТ4), хоча ці показники залишалися у 2–4 рази вищими порівняно з розвинутими європейськими країнами [13]. Попри подальшу позитивну динаміку за останні роки рівнів дитячої смертності, вони все ще відстають від показників, наприклад, Швеції (2,5 на 1000 народжених живими) [18].

У 2020 р. презентовано Перший добровільний національний огляд «Цілі сталого розвитку. Україна», у якому визнано прогрес у досягненні Цілі 3 щодо зменшення рівня смертності дітей, якого вдалося досягти завдяки впровадженню сучасних перинатальних технологій і реорганізації акушерських та неонатологічних відділень і створенню мережі перинатальних центрів [8,9]. Розпорядженням Кабінету Міністрів України затверджено індикатори, у розрізі яких забезпечується збір даних для моніторингу реалізації ЦСР, серед яких фігурує і дитяча смертність, а також виконавців, відповідальних за моніторинг [3].

Однак закономірне занепокоєння викликає розгортання пандемії COVID-19, що неминуче впливає на всі сфери життя людей. За останніми оцінками, опублікованими Міжвідомчою групою ООН з оцінки дитячої смертності (UN IGME) у грудні 2021 р., світ залишається значно відстороненим від досягнення цілей ЦСР щодо припинення випадків смерті новонароджених та дітей віком до п'яти років, які можна було попередити. Згідно зі звітом, до 2030 р. понад 60 країн не зможуть досягти проголошеного глобального цільового рівня неонатальної смертності (12 і менше на 1000 народжених живими) без негайних заходів, а понад 50 країн — і смертності дітей віком до п'яти років [17]. Марк Херевард (Mark Hereward), заступник директора ЮНІСЕФ із даних та аналітики, наголосив, що через слабкість і недофінансованість систем охорони здоров'я, які зіткнулися з величезним тиском у зв'язку з пандемією, сьогодні трапляється занадто багато втрат життів дітей через причини, яких можна було б уникнути. Представники Світового Банку вказали на потребу інвестицій урядів країн в якісні медичні послуги, харчування та інші заходи, що рятують життя жінок і дітей, щоб гарантувати, що важко здобуті досягнення в боротьбі з дитячою смертністю не будуть втрачені; та підтвердили готовність допомагати країнам із низьким і середнім рівня-

ми доходу прискорити процес зниження рівня дитячої смертності [12]. За оперативними (на початок 2022 р.) даними ЮНІСЕФ, зі 106 країн світу на віковий період 0–5 років припадало 2,3% усіх смертей від COVID-19 [16].

Кожна смерть протягом першого року життя означає, що індивідуум не реалізує свій шанс на тривалий життєвий шлях, відповідно смертність немовлят зумовлює значний обсяг втрат потенційного життя. Так, за підсумками 2017 р. в Україні абсолютна кількість втрачених років потенційного життя внаслідок смертності протягом першого року життя становила понад 179 тис. людино-років (або більшість втрат за рахунок передчасної смертності до п'яти років — 217 тис. людино-років). Відповідно така причина, як окремі стани, що виникають у перинатальному періоді, детермінували у 55,6% усіх втрат потенційного життя внаслідок смертності немовлят, а в сумі з природженими вадами розвитку, деформаціями та хромосомними аномаліями — майже 80%. Значної частки цих смертей можна було б уникнути або попередити в результаті правильної підготовки до зачаття, адекватного нагляду і вчасної діагностики під час вагітності, ефективної кваліфікованої допомоги при пологах і в післяпологовому періоді [10,15]. Аналіз спектра і внеску причин смерті, їхньої динаміки та вивчення факторів змін є інструментом, що дає змогу визначити напрями і масштаби втручання для їх запобігання, що і визначає потребу цього дослідження.

Мета дослідження — висвітлити особливості смертності дітей першого року життя (абсолютної кількості і рівня за окремими причинами і статтю) в Україні у 2019–2020 рр.; з'ясувати, чи відбулися зміни за рік розгортання в країні пандемії COVID-19, які могли б перешкодити реалізації завдань із досягнення ЦСР у царині зниження рівня дитячої смертності.

Матеріали та методи дослідження

Інформаційною базою дослідження обрано офіційні дані Державної служби статистики України щодо розподілу померлих за статтю, віковими групами, місцем проживання та причинами смерті за підсумками 2019–2020 рр. Для компаративного аналізу використано дані баз «Statistics Poland» і «World Population Review» (USA).

Результати дослідження та їх обговорення

У 2020 р. продовжувалося зниження рівня народжуваності (з 8,1 до 7,8 на 1000 населення),

ОГЛЯДИ

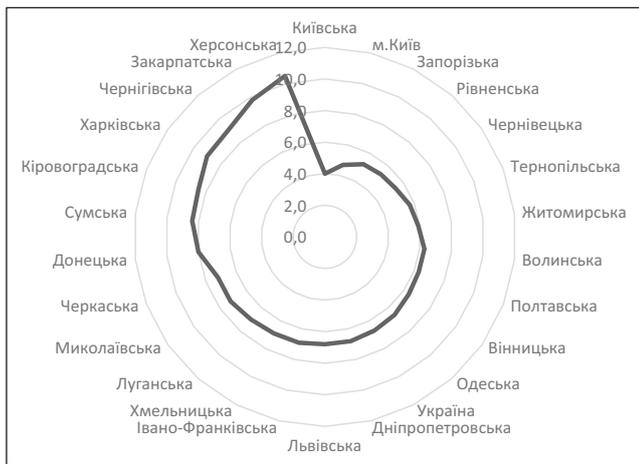


Рис. 1. Смертність дітей першого року життя в регіонах у 2020 р., на 1000 народжених живими

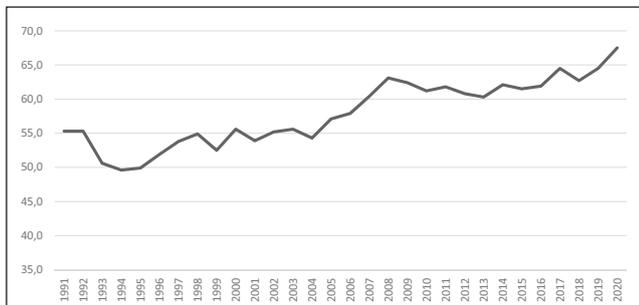


Рис. 2. Частка померлих дітей у неонатальному періоді, відсоток до загальної кількості померлих дітей першого року життя, Україна, 1991–2020 рр.

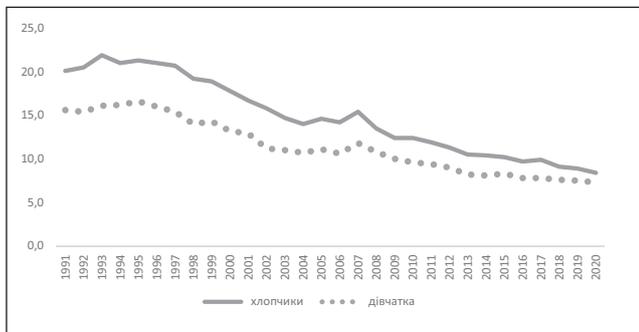


Рис. 3. Смертність дітей віком до п'яти років за статтю у 1991–2020 рр.

а число народжених у 2020 р. виявилось на 15,36 тис. меншим порівняно з попереднім роком. Закономірно, і число померлих дітей було нижчим: за підсумками 2020 р., до досягнення одного року в Україні померло 1988 осіб, з них 1342 — до досягнення віку одного місяця. Ця кількість дещо менша, ніж у попередньому році (у 2019 р. — 2189 та 1450 осіб відповідно). З усіх померлих у 2020 р. було 1086 хлопчиків (у 2019 р. — 1208), 902 дівчинки (у 2019 р. — 901). Рівень смертності немовлят становив 6,7 на 1000 народжених живими (у 2019 р. — 7,0 на 1000 народжених живими), що майже вдвічі вище порівняно з Польщею (у 2020 р. — 3,6 на 1000 народжених живими) [4]. Як і в попередні роки, зберігався розрив

у рівнях за статтю (7,1 — для хлопчиків, 6,3 — для дівчаток) та місцем проживання (6,2 у міських поселеннях, 7,3 на 1000 народжених живими в сільській місцевості).

Для порівняння, у 1991 р. померла 8831 дитина, відповідно рівень смертності дітей першого року життя становив 13,9 на 1000 народжених живими, у 2012 р. — 4371 немовля (8,5 на 1000 народжених живими). Факт реєстрації найбільшого числа смертей немовлят у багатонаселених Харківській (153) і Дніпропетровській областях (147) та м. Києві (146) може бути певною мірою зумовленим концентрацією складних випадків і пологів у вагітних із тяжкими патологіями, що спричиняє вищий ризик смерті новонародженої дитини, у центрах висококваліфікованої медичної допомоги та спеціалізованих установах, розташованих у найбільших метрополісах (Харків, Дніпро і Київ). Натомість досить велику кількість (131 смерть протягом першого року життя), зареєстровану в найменшому за чисельністю українському регіоні — Закарпатті можна пов'язати як з відносно вищим рівнем народжуваності (особливо в мешканців ромської національності), так і з вищою часткою жіночого населення дітородного віку.

Рівень смертності немовлят мав регіональні особливості та істотно коливався від мінімального в Київській області до найвищого в Херсонській області — відповідно 4,0 і 10,5 на 1000 народжених живими (рис. 1).

Ще одним ілюстративним показником є частка смертей у неонатальному періоді (у віці 0–27 днів) у відсотках до загальної кількості померлих дітей першого року життя, яка відображає ймовірність померти в найбільш уразливий період життя впродовж перших чотирьох тижнів. Наприклад, Польща вибрала саме показник неонатальної смертності в якості індикатора досягнення ЦСР та добилася зменшення за 2010–2020 рр. з 3,5 до 2,6 на 1000 народжених живими [5]. Становище змінилося: якщо у 1991 р. в Україні ця частка становила 55,4%, то у 2020 р. на неонатальний період припадало вже 67,5% (або 1342 смерті), що ближче до ситуації в розвинених країнах світу (рис. 2). Проте в деяких регіонах все ще спостерігався більш архаїчний розподіл: 54,2% — у Закарпатті, 54,4% — у Київській, 58,2% — у Миколаївській областях.

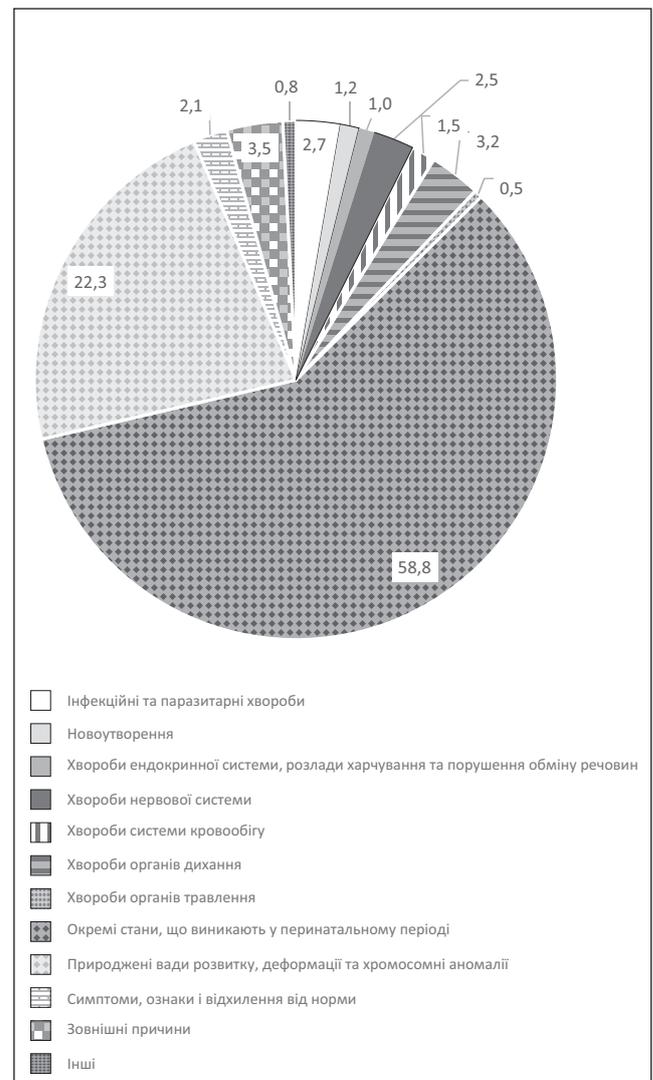
Показник, який Україна обрала в якості індикатора досягнення ЦСР — смертність дітей віком до п'яти років — в нашій країні

формується переважно за рахунок смертей протягом першого року життя (станом на 2020 р. — 83,25% усіх смертей до п'яти років припадало на смертність немовлят). У 1991 р. він становив 17,9 на 1000 народжених живими, максимальний рівень (понад 21 проміле) спостерігався у кризових дев'яностих, а до 2020 р. зменшився до 7,9 на 1000 народжених живими. Як і показник смертності дітей першого року життя, він був більшим для хлопчиків (рис. 3). Отже, цільовий орієнтир, встановлений на 2020 р. (8,5) досягнуто з «перевиконанням». До 2030 р. Україною задекларовано його зменшення до 6–7 на 1000 народжених живими.

Смертність дітей першого року життя за причинами смерті. Унікальність найбільш раннього вікового відрізка життя людини відображається і в структурі смертності дітей першого року життя. Розподіл смертних випадків істотно відрізняється від такого для всього населення: зовсім інші причини формують основний масив смертей в Україні (як і в інших країнах). Зокрема, в Україні у 2020 р. близько 80% припадало на два основні класи МКХ-10: клас XVI. Окремі стани, що виникають у перинатальному періоді (1169 смертних випадків, у 2019 р. — 1189) та клас XVII. Природжені вади розвитку (443, у 2019 р. — 540), (рис. 4), тоді як основна причина для всього населення — хвороби системи кровообігу — були відповідальні лише за 1% смертей немовлят.

Рівень смертності дітей першого року життя характеризує здоров'я дітей і обох батьків, соціально-економічне становище родини і територіальної громади, санітарно-гігієнічне становище та умови й безпеку проживання, якість харчування, освіченість родини, у т. ч. з питань здоров'я, якість і доступність медичної допомоги, розвиток системи охорони здоров'я в цілому й охорони материнства і дитинства зокрема в країні, а також багато інших факторів. Якщо провести історичні паралелі з дослідженням смертності в чотирьох найбільших українських містах у 1923–1929 рр. — першим і хрестоматійним дослідженням такого роду на теренах України, то еволюційні зрушення в рівнях та структурі смертності немовлят очевидні [6]. Так, менш ніж 100 років тому практично кожна двадцята смерть у Києві, Харкові, Дніпропетровську та Одесі у 1926 р. була спричинена «хворобами, властивими народженням» (те, що зараз входить до класу XVI). Сумарний коефіцієнт у чотирьох містах за період 1924–1927 рр. становив 103,7 на 1000 народжених живими!

Можна вважати, що більшість смертей немовлят у великих містах України того часу була детермінована інфекційною патологією, адже до частки (14,7%) відповідного класу з діючої номенклатури смертей приєднувалася принаймні половина з віднесених до хвороб органів травлення (24,7%) смертей, зумовлених діарейними захворюваннями. Вітчизняні дослідники вказують: навіть за короткий період від моменту проголошення незалежності частка інфекційної патології в країні зменшилася (у 1991 р. — 6,3%) [1]. Окремі стани, що виникають у перинатальному періоді, які в сучасній Україні є основною причиною у структурі смертності дітей першого року життя, у 1926 р. зумовлювали смерть у 22,5% випадків. Однак друга за значущістю причина смертності немовлят у сучасній



Примітка: побудовано за даними Держстату України. Без урахування тимчасово окупованої території Автономної Республіки Крим, м. Севастополя і частини тимчасово окупованої території в Донецькій та Луганській областях.

Рис. 4. Структура смертності дітей першого року життя, обидві статі, міські поселення та сільська місцевість, %, Україна, 2020 р.

Україні — природжені вади — у двадцять роки відповідала лише за 1,23% усіх смертей.

За оперативними даними Держстату, за перше півріччя 2021 р. унаслідок окремих станів, що виникають у перинатальному періоді (у межах класу P00–P96, що формує переважну більшість смертей дітей першого року життя), померло 547 немовлят, а за 10 місяців 2021 року — 941 дитина. Якщо порівняти з періодом перших шести місяців 2020 р., це число становило 557 осіб, тобто з урахуванням зниження числа народжень істотних змін не спостерігалось.

Серед станів, що виникають у перинатальному періоді, можна виділити такі, як геморагічні й гематологічні порушення в плоді та новонародженого; внутрішньоутробна гіпоксія та асфіксія під час пологів; бактеріальний сепсис і дихальний дистрес у новонародженого, що сумарно становили 52,5% (у 2019 р. — менше половини, 43%) смертей унаслідок цього класу. Ще 13% припадали на смерті через розлади, пов'язані з тривалістю вагітності та ростом плода (у 2019 р. — 11%). Слід зазначити, що принаймні частину з цих випадків можна було б попередити в разі належного нагляду за вагітністю, вчасного діагностування і ефективного втручання при дітонародженні, а також завдяки відповідальному ставленню до батьківства з боку жінки та її родини чи найближчого оточення. Спектр природжених вад віддзеркалює дефекти розвитку всіх систем і органів, однак третина тих, що викликали смерть до досягнення одного року, — вади серця і судин.

У таблиці 1 наведено розподіл кількості смертей немовлят від основних причин та відповідні рівні смертності за 2019–2020 рр.

Якщо проаналізувати зміни порівняно з попереднім роком, відбулося незначне зниження рівня менш ніж на 4%. Практично не змінився показник смертності внаслідок причин класу XVI. Окремі стани, що виникають у перинатальному періоді, хоча структурна частка таких смертей дещо зросла (з 54% до 58,8%). Можна відмітити зменшення кількості смертей, класифікованих як синдром раптової смерті немовляти.

Якщо у 2019 р. зареєстровано лише одну смерть, класифіковану як хвороба, спричинена вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), що розцінено як успіхи в запобіганні вертикальної трансмісії ВІЛ, то у 2020 р. зафіксовано вже п'ять зумовлених нею смертей.

У 2020 р. через неприродні причини загинули 69 дітей першого року життя (у «доковід-

ному» 2019 р. їх було майже 100). Причиною смерті 41 дитини, або понад половини із загального числа, як і у 2019 р. (57 з 98), стали нещасні випадки із загрозою диханню. До них належать удушення та удавлення, пов'язане з: постільною білизною, тілом матері (зокрема, молочною залозою), подушкою, тобто те, що в побуті називається «присипання дитини»; удушення внаслідок аспірації вмісту шлунка; закупорення дихальних шляхів відригнутою їжею або блювотою, мокротинням. Смертельною проблемою може стати і потрапляння через ніс або рот дитини будь-яких предметів, окрім їжі чи блювотних мас. Зазвичай це іграшки або інші речі, якими немовля бавиться (гудзики, батарейки, шматки плівки, прикраси тощо). Слід наголосити, що смертність дітей унаслідок зовнішніх причин можна і необхідно попередити за умови належного догляду за дитиною.

Якщо за одними причинами число смертей немовлят розподілялося приблизно порівну між дітьми обох статей, наприклад, унаслідок новоутворень або серцево-судинних хвороб, то як унаслідок інфекційних і паразитарних хвороб, наприклад, спостерігалось переважання смертей хлопчиків (що характерно і для старших представників сильної статі). Так, і 1,4 раза частіше хлопчики помирили від септицемії (табл. 2). Окремі стани, що виникають у перинатальному періоді, відносно частіше спричиняли смерть хлопчиків, як і хвороби органів дихання. Показник смертності від такої причини, як бактеріальний сепсис у новонародженого, для немовлят чоловічої статі був в 1,2 раза вищим, ніж для дівчаток, внутрішньоутробна гіпоксія та асфіксія під час пологів — в 1,4 раза відповідно. Серед загиблих унаслідок COVID-19 було четверо хлопчиків та дві дівчинки першого року життя.

Проте особливістю 2020 р. стала поява шести смертей немовлят, віднесених до класу XXII. Коди для особливих цілей, а причину класифіковано як «COVID-19, вірус ідентифікований». Закономірно, що вплив пандемії COVID-19 виявився вищим за безпосередні наслідки інфікування та перебігу захворювання на коронавірусну хворобу. Причинами був комплекс об'єктивних і суб'єктивних факторів (обмеження або відтермінування звернень через страх зараження; затримка з надання медичними службами профілактичної та неургентної допомоги; виснаження ресурсів системи охорони здоров'я через навантаження у зв'язку з пан-

Таблиця 1

Розподіл смертей дітей віком першого року життя за причинами, обидві статі, міські поселення та сільська місцевість, Україна*, 2019–2020 рр., абсолютне число та показник на 10000 народжених живими

Причина смерті	Абсолютне число померлих, осіб		На 10000 народжених живими	
	2019	2020	2019	2020
Усього померлих	2189	1988	70,028	67,280
Деякі інфекційні та паразитарні хвороби, у т. ч.:	56	54	1,743	1,801
– менінгококова інфекція	11	9	0,333	0,297
– септицемія	26	25	0,821	0,840
Новоутворення	27	23	0,843	0,767
Хвороби крові й кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму	16	8	0,502	0,269
Хвороби ендокринної системи, розлади харчування та порушення обміну речовин	22	19	0,699	0,631
Хвороби нервової системи	49	50	1,529	1,661
Хвороби системи кровообігу	31	30	0,983	1,007
Хвороби органів дихання, у т. ч.:	81	63	2,537	2,104
– пневмонія	47	47	1,478	1,573
Хвороби органів травлення	7	10	0,221	0,336
Хвороби сечостатевої системи	2	1	0,062	0,032
Окремі стани, що виникають у перинатальному періоді, у т. ч.:	1189	1169	38,377	39,744
– розлади, пов'язані з тривалістю вагітності та ростом плода	139	154	4,496	5,241
– пологова травма	11	8	0,356	0,273
– внутрішньоутробна гіпоксія та асфіксія під час пологів	118	131	3,808	4,462
– дихальний розлад у новонародженого (дистрес)	110	115	3,557	3,914
– природжена пневмонія	60	71	1,943	2,414
– інші респіраторні стани у новонародженого	63	65	2,037	2,201
– бактеріальний сепсис у новонародженого	141	154	4,540	5,502
– омфаліт новонародженого з незначною кровотечею або без неї	0	0	0,000	0,000
– геморагічні й гематологічні порушення у плода та новонародженого	236	206	7,626	7,01
– інші стани, що виникають у перинатальному періоді	311	257	10,013	8,727
Природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії	540	443	17,212	14,962
Природжена гідроцефалія та spina bifida	17	15	0,535	0,504
Інші природжені вади розвитку нервової системи	25	20	0,778	0,668
Природжені вади розвитку серця	131	113	4,172	3,807
Інші природжені вади розвитку системи кровообігу	50	29	1,596	0,978
Синдром Дауна та інші хромосомні аномалії	24	21	0,762	0,709
Інші природжені вади розвитку	293	245	9,370	8,296
Симптоми, ознаки і відхилення від норми, що виявлені при лабораторних та клінічних дослідженнях, не класифіковані в інших рубриках, у т. ч.:	70	42	2,204	1,424
– синдром раптової смерті немовляти	70	42	2,204	1,424
Зовнішні причини захворюваності та смертності, у т. ч.:	98	69	3,085	2,304
– транспортні нещасні випадки	4	2	0,124	0,066
– випадкове утоплення та занурення у воду	0	0	0,000	0,000
– інші нещасні випадки із загрозою диханню	57	41	1,804	1,368
– шкідлива дія диму, вогню, полум'я	1	3	0,030	0,101
– випадкове отруєння та дія отруйних речовин	1	1	0,032	0,034
– напад	9	3	0,286	0,102
– усі інші зовнішні причини смерті	26	19	0,808	0,632

Примітки: * — без урахування тимчасово окупованої території Автономної Республіки Крим, м. Севастополя та частини тимчасово окупованої території в Донецькій та Луганській областях. Джерело: Держстат України.

Таблиця 2

Розподіл смертей хлопчиків і дівчаток першого року життя за причинами, міські поселення та сільська місцевість, Україна*, 2019–2020 рр., показник на 10000 народжених живими

Причина смерті	2019		2020	
	хлопчики	дівчатка	хлопчики	дівчатка
Усього померлих	74,7	65,0	71,2	63,1
Деякі інфекційні та паразитарні хвороби	2,1	1,3	1,9	1,7
Менінгококова інфекція	0,4	0,25	0,25	0,3
Септицемія	1,0	0,7	0,98	0,7
Новоутворення	0,9	0,84	0,85	0,7
Хвороби крові й кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму	0,5	0,5	0,3	0,2
Хвороби ендокринної системи, розлади харчування та порушення обміну речовин	0,8	0,6	0,8	0,5
Хвороби нервової системи	1,9	1,2	1,5	1,8
Хвороби системи кровообігу	1,0	0,9	1,4	0,6
Хвороби органів дихання	2,7	2,4	2,4	1,8
Хвороби органів травлення	0,2	0,2	0,6	0,1
Окремі стани, що виникають у перинатальному періоді	41,9	34,6	42,4	37,0
Природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії	17,5	17,0	15,4	14,5
Симптоми, ознаки і відхилення від норми, що виявлені при лабораторних та клінічних дослідженнях, не класифіковані в інших рубриках	2,1	2,4	1,4	1,5
Зовнішні причини захворюваності та смертності	3,2	3,0	1,8	2,8
COVID-19, вірус ідентифікований	–	–	0,26	0,14

Примітки: * — без урахування тимчасово окупованої території Автономної Республіки Крим, м. Севастополя та частини тимчасово окупованої території в Донецькій та Луганській областях. Джерело: Держстат України.

демією; порушення звичного життя зі змінами у фізичній активності та мобільності; зміни в доступності та вживанні їжі, алкоголю, наркотиків; соціальна ізоляція; вищий ризик насильства в сім'ї за тривалого вимушеного перебування через карантин на тлі стресу, можливої втрати доходів/роботи і низка інших) [14]. Усі вони потенційно можуть негативно впливати на здоров'я матерів та дітей і на ймовірність померти до досягнення першого року життя.

Є дані, що перебої з наданням послуг у сфері материнського та дитячого здоров'я через пандемію COVID-19 спричиняють вищий ризик смерті новонароджених дітей в окремих країнах. У Камеруні — країні з одними з найвищих показників дитячої смертності та смертності дітей першого року життя, за оцінкою ЮНІСЕФ, надання медичних послуг для новонароджених, огляди вагітних, акушерська допомога і післяпологове спостереження призупинилися на три чверті «доковідного» обсягу [11]. Порушення в наданні допомоги матерям і дітям в Україні також підтверджується даними міжнародних досліджень. За результатами опитувань ЮНІСЕФ та ВООЗ стосовно впливу COVID-19 на життєдіяльність дітей

(зокрема, за результатами відповідей на питання щодо зумовлених пандемією змін охоплення дітей медичними послугами на рівнях первинної та вторинної допомоги порівняно з тим же періодом 2019 р.), Україна опинилась у групі з оцінкою «значні порушення» як первинної, так і вторинної медичної допомоги. Країна була представлена і в трьох найчастіше згадуваних причинах, які призводили до перебоїв у звичній роботі медичних служб, а саме: небажання батьків приводити дітей до медичних закладів через страх інфікування, транспортні обмеження, призупинення або закриття служб та установ. В Україні ситуація значно краща, ніж у Камеруні, однак побоювання інфікуватися COVID-19 разом зі зниженням доступності медичних працівників (особливо фахівців сімейної медицини) через підвищення навантаження можуть відбиватися на веденні вагітності та післяпологового спостереження, рутинного нагляду над дитиною першого року життя, вчасності і повноті щеплень тощо. Скорочення ресурсного забезпечення допомоги дітям, що відбулося останніми роками (зменшення кількості дитячих поліклінік/відділень, дитячих ліжок у стаціонарах, забезпеченості дитячого населення тощо), навіть у разі

збереження доступу до основних послуг охорони здоров'я [2] в умовах фокусування основних сил національної системи на протидії пандемії може негативно впливати на своєчасність і повноту їх надання. Все це, своєю чергою, корелює з вищим ризиком смерті немовлят як унаслідок окремих станів перинатального періоду, так і інших причин.

Існує ряд публікацій стосовно відсутності доведених даних щодо впливу COVID-19 на рівні окремих країн. Служба охорони громадського здоров'я Шотландії, наприклад, розглядаючи коливання рівня неонатальної смертності у вересні 2021 року, тим не менш, не вбачає доказів зв'язку з COVID-19. Аргументами приводять доведений факт вищої частки народжених на терміні вагітності менше 32 тижнів у вересні 2021 року (адже недоношеність пов'язана з підвищеним ризиком неонатальної смерті), та зафіксоване зниження показника наступного місяця (з 4,9 до 3,3 на 1000 живонароджених) [12].

Слід усвідомлювати, що брак даних щодо сьогоденного і тим більше довготривалого впливу COVID-19 на життя дітей взагалі та смертність немовлят зокрема, розуміння відмінності впливу пандемії на дитячу смертність залежно від віку і соціально-економічного статусу зумовлюють необхідність ретельного моніторингу ситуації та подальших досліджень у цій сфері [17].

За оперативними даними Держстату, у 2021 р. зареєстровано 20 смертей дітей першого року життя, зумовлених COVID-19, причому в усіх випадках вірус ідентифікований (без урахування тимчасово окупованої території Автономної Республіки Крим, м. Севастополя та частини тимчасово окупованої території в Донецькій та Луганській областях).

Висновки

За 2019–2020 рр. в Україні рівень смертності дітей першого року життя дещо знизився (з 7,0 до 6,7 на 1000 народжених живими). Структуру смертності немовлят у 2020 р. переважно сформувавали окремі стани, що виникають у перинатальному періоді, (58,8%) та природжені вади розвитку (22,3%).

Особливу увагу слід приділяти належному догляду за дітьми раннього віку з метою запобігання втратам унаслідок смертей через зовнішні причини, з фокусуванням на такій причині, як нещасні випадки із загрозою диханню, які зумо-

вили більшість (41 випадок із 69) смертей дітей першого року життя, що загинули через неприродні причини.

Рівні смертності немовлят різної статі різнилися: 7,12 на 1000 народжених живими для хлопчиків і 6,13 на 1000 народжених живими для дівчаток. Спостерігалися певні відмінності структури смертності залежно від статі: помітне переважання смертей хлопчиків унаслідок інфекційних і паразитарних хвороб відмічалось (що характерно і для старших представників сильної статі), зокрема, перевищення в 1,4 раза смертності хлопчиків від септицемії. Окремі стани, що виникають у перинатальному періоді, відносно частіше спричиняли смерть хлопчиків, як і хвороби органів дихання. Серед загиблих унаслідок COVID-19 у 2020 р. було четверо хлопчиків і дві дівчинки першого року життя.

Окрім зареєстрованих шести смертних випадків дітей першого року життя внаслідок коронавірусної хвороби, значущих зрушень у рівнях і структурі смертності немовлят в Україні за 2019–2020 рр., як достовірних доказів негативного впливу пандемії COVID-19, не виявлено. Однак, за підсумками 2021 р., число смертей унаслідок COVID-19 зросло до двадцяти. З початком широкомасштабного воєнного вторгнення Російської Федерації в Україну імовірно небажані зміни рівня смертності немовлят у країні, спричинені не лише пандемією, але й воєнними діями. Окрім вже зареєстрованих безпосередніх жертв, будуть втрати, спричинені складним комплексом прямих (інфекційний агент) та опосередкованих об'єктивних і суб'єктивних факторів (соціально-економічні негаразди, карантинні обмеження, хронічний стрес та поведінкові зміни, виснаження ресурсів національної системи охорони здоров'я, зниження доступності та якості медичних послуг, належної імунoproфілактики та іншої превентивної діяльності тощо). Це може стати потужною перешкодою досягненню Україною задекларованого індикатора дитячої смертності до 2030 року.

Перспективи подальших досліджень. Слід провести моніторинг змін рівня та структури смертності немовлят за підсумками 2021 р. і 2022 р. водночас з аналізом комплексу факторів, спричинених пандемією COVID-19 та воєнною агресією Російської Федерації в Україні, що детермінують негативні зміни в суспільному житті та функціонуванні системи охорони здоров'я.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Antipkin YuG, Marushko RV, Dudina EA. (2021). Evolution of infant mortality in Ukraine. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 1(113): 6–14. [Антипкін ЮГ, Марушко РВ, Дудіна ОО. (2021). Еволюція малюкової смертності в Україні. *Сучасна педіатрія. Україна*. 1(113): 6–14]. doi 10.15574/SP.2021.113.6.
- Antipkin YuG, Moiseienko RO, Marushko RV, Dudina EA, Marushko TL, Bodnaruk NN. (2022). Situational Analysis of Child Health in Ukraine. *Pediatrics. Eastern Europe*. 10; 1: 118–135. [Антипкін ЮГ, Моїсеєнко РА, Марушко РВ, Дудина ЕА, Марушко ТЛ, Боднарук НН. (2022). Ситуаційний аналіз состояния охрани здоровья детей в Украине. *Pediatrics. Eastern Europe*. 10; 1: 118–135]. doi: <https://doi.org/10.34883/PE.2022.10.1.017>.
- Cabinet of Ministers of Ukraine. (2019). Order Cabinet of Ministers of Ukraine dated august 21, 2019 No. 686 The issue of data collection for monitoring the implementation of sustainable development goals. [Кабинет Міністрів України. (2019). Розпорядження Кабінету Міністрів України від 21 серпня 2019 року № 686-р. «Питання збору даних для моніторингу реалізації цілей сталого розвитку»]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/686-2019-%D1%80#Text>.
- GUS/BDL. (2021). Statistics Poland. URL: <https://bdl.stat.gov.pl/BDL/dane/podgrup/tablica>.
- GUS/SDGs. (2020). Poland on the way to SDGs. Report 2020. Goal 3. Ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages. URL: <https://raportsdg.stat.gov.pl/2020/en/cel3.html>.
- Kortchak—Tshepurkivsky G. (1930). Mortality in 4 Largest Cities of the USSR in 1923–1929. Kyiv: VUAN: 96. [Корчак—Чепурківський Ю. (1930). Смертність в 4-х найбільших містах УСРР у 1923–1929 рр. Київ: ВУАН: 96].
- Ministerstvo ekonomichnogo rozvitku i torgivli. (2017). Cili stalogo rozvitku: Ukraine. Nacionalna dopovid: 176. [Міністерство економічного розвитку і торгівлі України. (2017). Цілі Сталого Розвитку: Україна. Національна доповідь: 176].
- Ministerstvo ekonomichnogo rozvitku i torgivli. (2020). Cili stalogo rozvitku: Ukraine. Dobrovolnyi nacionalniy oglyad: 118. [Міністерство економічного розвитку і торгівлі України. (2020). Цілі Сталого Розвитку: Україна. Добровільний національний огляд: 118].
- Ministry of Economic Development, Trade and Agriculture of Ukraine and State Statistics Service of Ukraine, UNICEF in Ukraine. (2020). Sustainable Development Goals Ukraine 2019. Monitoring report. Kyiv: 84.
- Moiseienko RO, Goida NG, Dudina OO, Bodnaruk NM. (2021). Development of Perinatal Medicine in Ukraine in the Context of International Approaches. *Wiadomosci lekarskie*. 74 (3, p.2): 761–766. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33843650/>.
- Press-releases. (2020). Agencii OON sposterigayt: COVID-19 moze vidkinuti svit na dekilka desyatiil jakii moschna sapobigti. (08.09.2020). [Прес-реліз. (2020). Агенції ООН застерігають: COVID-19 може відкинути світ на декілька десятиліть назад у питанні подолання дитячої смертності, якій можна було запобігти (08.09.2020)]. URL: <https://www.unicef.org/ukraine/press-releases/covid-19-could-reverse-decades-progress-toward-eliminating-preventable-child-deaths>.
- Press release. (2021, Dec 20). Latest child mortality estimates reveal world remains off track to meeting Sustainable Development Goals. URL: <https://www.worldbank.org/en/news/press-release/2021/12/20/latest-child-mortality-estimates-reveal-world-remains-off-track-to-meeting-sustainable-development-goals>.
- Rynhach N. (2013). Millennium development goals (mdgs) in ukraine: reducing child mortality progress assessment. *Demography and Social Economy*. 2(20): 25–36. [Рингач НО. (2013). Оцінка досягнення Цілі Розвитку Тисячоліття щодо зниження дитячої смертності. *Демографія та соціальна економіка*. 2(20): 25–36]. URL: <https://dse.org.ua/archive/20/3.pdf>.
- Rynhach NA. (2021). Zhizn lyudey: glavnyaya poterya, obuslovlennaya pandeviey COVID-19. *Society and Economy during the COVID-19 pandemic. Experiences of Ukraine*. Warsaw: ASPRA–JR:223–239. [Рингач НА. (2021). Жизнь людей: главная потеря, обусловленная пандемией COVID-19. *Spoleczeństwo i gospodarka w czasie pandemii Covid-19. Doświadczenia Ukrainy*. Monogr. Pod red. J. Karyagina, Z. Sirojcia. Warsaw: ASPRA–JR: 223–239].
- Rynhach NO, Moiseenko RO. (2019). Calculation of loss of child mortality in Ukraine as an instrument for estimation of achievements of Sustainable Development Goals in Ukraine. *Wiadomości Lekarskie*; 72 (5 cz 2):1145–1149. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31175761>
- UNICEF Data. (2022). COVID-19 confirmed cases and deaths age- and sex-disaggregated data January 2022. URL: <https://data.unicef.org/resources/covid-19-confirmed-cases-and-deaths-dashboard/>
- UN IGME. (2021). Levels and trends in child mortality. United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). Report 2021. URL: <https://data.unicef.org/resources/levels-and-trends-in-child-mortality/>.
- World Population Review. (2021). Infant Mortality Rate by Country. URL: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/infant-mortality-rate-by-country>.

Відомості про авторів:

Рингач Наталія Олександрівна — д.н. з держ. управ., гол.н.с. Інституту демографії та соціальних досліджень імені М.В. Птухи НАН України.

Адреса: м. Київ, бульвар. Т. Шевченка, 60. <https://orcid.org/0000-0002-5916-3221>.

Моїсеєнко Раїса Олександрівна — д.мед.н., проф., проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Адреса: м Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0001-6727-8742>.

Гойда Ніна Григорівна — д.мед.н., проф., проф. каф. управління охороною здоров'я НУОЗ України імені П.Л Шупика.

Адреса: м Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. +38 (044) 205-49-90. <https://orcid.org/0000-0001-6625-0078>.

Стаття надійшла до редакції 08.09.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.

УДК 616.126-002:616.12-007:616.31]-053.2-07-08

А.А. Мальська¹, О.Б. Куриляк², Г.М. Солонько¹

Інфекційний ендокардит у дітей із вродженими вадами серця: важливість стану ротової порожнини

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна
²КНП ЛОР «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 95-101. doi 10.15574/SP.2022.127.95

For citation: Malska AA, Kuryliak OB, Solonko HM. (2022). Infectious endocarditis in children with congenital heart defects: the importance of the oral cavity health. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 95-101. doi 10.15574/SP.2022.127.95.

Здоров'я ротової порожнини та серцево-судинної системи тісно пов'язані. Бактерії з ротової порожнини можуть потрапити до серця з кровопотоком та спричинити інфекційний ендокардит (ІЕ). Діти зі штучними клапанами або штучним матеріалом, що застосовується для пластики внутрішньосерцевих аномалій, та з ціанотичними вродженими вадами серця (ВВС) особливо вразливі.

Мета — узагальнити дані літератури щодо необхідності профілактики інфекційного ендокардиту в дітей здорових та в дітей із ВВС перед стоматологічним втручанням; визначити, чи слід рутинно призначати антибіотикотерапію з профілактичною метою дітям без ВВС і дітям із коригованими та некоригованими ВВС.

Важливо розуміти, чому ІЕ уражує саме клапани. Бактерії розносяться з плином крові під час бактеріємії та осідають на клапанах із негладкою поверхнею (протезованих або анатомічно змінених). Особливість кровопостачання клапанів та індивідуальний стан імунної системи пацієнта визначають труднощі боротьби з інфекцією.

За літературними даними, діти з ВВС мають вищий ризик розвитку карієсу у зв'язку з недостатньою мінералізацією емалі молочних зубів, зниженою сатурацією, а кардіологічні препарати, застосовувані такими дітьми, зменшують салівацію, відтак підвищують ризик виникнення карієсу.

Діти з ВВС і незадовільним станом здоров'я ротової порожнини мають високий ризик розвитку оральної бактеріємії та більший ризик розвитку ІЕ порівняно з дітьми з ВВС та задовільним станом здоров'я ротової порожнини. Науковці дійшли висновку, що насправді накопичувальна бактеріємія низького ступеня пов'язана зі щоденним чищенням зубів, флошенням та жуванням і значно частіше спричиняють ІЕ порівняно з одноразовим стоматологічним втручанням. Відтак зроблено висновок, що підтримка оптимального здоров'я ротової порожнини відіграє значно важливішу роль для зниження частоти ІЕ, ніж рутинна антибіотикопрофілактика при усіх стоматологічних втручаннях.

Висновки. Отже, усім дітям незалежно від віку й супутньої патології потрібно проводити індивідуальну і професійну гігієну та лікувати зуби. Карієс зубів та його ускладнення, а також пародонтит — це потенційне джерело бактеріємії, що загрожує розвитком ІЕ, а ІЕ — це сепсис із фокусом у серці.

Усім дітям незалежно від віку та супутньої патології слід проводити індивідуальну і професійну гігієну та лікування зубів. Карієс зубів та його ускладнення, а також пародонтит — це потенційне джерело бактеріємії, що загрожує розвитком ІЕ, а ІЕ — це сепсис із фокусом у серці.

Дітям, які не входять до групи ризику розвитку ІЕ, не слід призначати рутинно антибіотикотерапію з профілактичною метою. Натомість діти з коригованими та некоригованими ВВС становлять групу підвищеного ризику розвитку ІЕ, відтак потребують профілактичної антибіотикотерапії під час і після стоматологічних маніпуляцій.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: інфекційний ендокардит, вроджені вади серця, карієс, стоматологічне лікування, діти.

Infectious endocarditis in children with congenital heart defects: the importance of the oral cavity health

A.A. Malska¹, O.B. Kuryliak², H.M. Solonko¹¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine²KNP ENT «Lviv Regional Children's Clinical Hospital «OKHMATDYT», Ukraine

The health of the oral cavity and cardiovascular system are closely related. Bacteria from the oral cavity can enter the bloodstream and cause infectious endocarditis (IE). Children with artificial valves or artificial material used during surgical procedures and cyanotic congenital heart defects (CHD) are particularly vulnerable.

Purpose — to summarize literature data on the need of prevention of IE in healthy children and in children with CHD before dental interventions; to determine whether prophylactic antibiotic therapy should be routinely prescribed to children without CHD and children with corrected and uncorrected CHD.

It is important to understand why IE affects particularly the valves. Bacteria spread with the blood stream and settle down on valves with a rough surface (prosthetic or anatomically altered). The peculiarity of the blood supply to the valves and the individual state of the patient's immune system determine the difficulty of fighting against the infection.

According to the literature data, children with CHD are at greater risk of developing caries due to insufficient mineralization of primary tooth enamel, reduced saturation, and cardiac medications they take reduce salivation, thus increasing the risk of caries.

Children with CHD and poor oral health have a high risk of developing oral bacteraemia and a greater risk of developing IE compared to children CHD and satisfactory oral health. Scientists concluded that, in fact, low-grade accumulative bacteremia is associated with daily brushing, flossing and chewing and is much more likely to cause IE compared to a one-time dental intervention.

Therefore, it is concluded that maintaining optimal oral health plays a much more important role in reducing the frequency of IE than routine antibiotic prophylaxis for all dental interventions.

Conclusions. Individual and professional hygiene and dental treatment should be carried out routinely for all children, regardless of age and concomitant pathology. Dental caries and its complications, as well as periodontitis serve as a potential source of bacteremia that threatens by the development of IE, which is simply — sepsis with a focus in the heart.

Children who are not at risk of developing IE should not be routinely prescribed prophylactic antibiotic therapy. Instead, children with corrected and uncorrected CHD are at increased risk of developing IE and therefore require prophylactic antibiotic therapy during and after dental procedures.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: infectious endocarditis, congenital heart defects, caries, dental treatment, children.

Вступ

Здоров'я ротової порожнини та серцево-судинної системи тісно пов'язані. Бактерії з ротової порожнини можуть потрапити до серця з кровоплином і спричинити інфекційний ендокардит (ІЕ). Діти зі штучними клапанами або штучним матеріалом, що застосовується для пластики внутрішньо-серцевих аномалій, та з ціанотичними вродженими вадами серця (ВВС) особливо вразливі.

Інфекційний ендокардит — це запальне захворювання ендокарда інфекційної етіології, обумовлене інвазією збудника та його локалізацією на клапанних структурах, ендокарді, ендотелії в зоні магістральних судин, що прилягає до серця та супроводжується бактеріємією з ураженням різних органів і систем організму, асоціюється з високим рівнем смертності. ІЕ — це рідкісне, проте дуже складне захворювання, смертність від якого становить 25–40%. Щорічна частота ІЕ дорівнює 3–10 на 1 000 000 [9].

Клінічні ознаки ІЕ є неспецифічними: висока гарячка, втрата маси тіла, втомлюваність, задишка, нововиявлені шуми в серці та шкірні прояви. Сепсис, інсульт, серцева недостатність у зв'язку з дисфункцією клапанів є найбільш типовими ускладненнями цього захворювання.

Принципи лікування ІЕ полягають у пролонгованій антибіотикотерапії та подальшій хірургічній корекції клапанів у значного відсотка хворих. Віддалені післяопераційні ускладнення включають: високий ризик реінфекції, механічні ускладнення, що потребують повторних хірургічних втручань і довічної антикоагулянтної терапії [7,9,26].

Основні фактори ризику виникнення ІЕ:

- протезовані клапани;
- ВВС;
- ін'єкційне застосування наркотичних засобів (у наркоманів);
- оперативне або стоматологічне втручання в анамнезі нещодавно.

Слід зазначити, що у 50% випадків ІЕ може розвиватися в людей без попереднього ураження клапанів [17].

Важливо розуміти, чому інфекційний ендокардит уражує саме клапани. Бактерії розносяться з плином крові під час бактеріємії та осідають на клапанах із негладкою поверхнею (протезованих або анатомічно змінених клапанах). Особливість кровопостачання клапанів (відсутність власного кровопостачання)

та індивідуальний стан імунної системи пацієнта і визначають труднощі боротьби з інфекцією.

Найбільш характерними збудниками ІЕ є стрептококи, у тому числі оральний *streptococci-Viridans* (VGS), стафілококи та ентерококи. За статистикою, ІЕ спричинений золотистим стафілококом у хворого з протезованим клапаном, має найгірший прогноз, зі смертністю у 40% [17]. У пацієнтів з ІЕ, спричиненим оральним стрептококом, за умови, що клапани не уражені, смертність сягає 5%, а у хворих з ІЕ, спричиненим оральним стрептококом у поєднанні з протезованими клапанами, — 20% [31].

За даними опублікованого дослідження Michael D. Day та ін., діти з ВВС мають вищий ризик розвитку ІЕ, 11–12% із них хворіють, а смертність дітей з ІЕ залишається в межах 5–40%, що дорівнює такій у дорослій популяції [10,22,27,30].

За літературними даними, діти з ВВС мають вищий ризик розвитку карієсу у зв'язку з недостатньою мінералізацією емалі молочних зубів, зниженою сатурацією, а кардіологічні препарати, застосовувані цими дітьми, зменшують саливацію, відтак підвищують ризик виникнення карієсу (бета-блокатори — метапролол, пропранолол або атропін) [29].

Діти з ВВС і незадовільним станом здоров'я ротової порожнини мають високий ризик розвитку оральної бактеріємії та більший ризик розвитку ІЕ порівняно з дітьми з ВВС і задовільним станом здоров'я ротової порожнини [20]. Також відповідно до останніх досліджень, діти з ВВС мають вищий рівень нелікованих захворювань ротової порожнини порівняно зі здоровими дітьми; це пов'язано з тим, що батьки не завжди поінформовані щодо необхідності отримання стоматологічного лікування, а лікарі-стоматологи не завжди відчують себе впевнено в лікуванні пацієнтів з обтяженим медичним анамнезом.

Слід зазначити, що діти з ВВС набагато більше бояться будь-яких стоматологічних втручань, що пов'язано з попереднім досвідом лікування основної патології — вади серця [3,25]. У дослідженні R. Valmer та співавторів. «Досвід батьків щодо здоров'я ротової порожнини та профілактики карієсу в дітей із вродженими вадами серця» зроблено висновок, що усвідомленість батьків щодо ризиків розвитку ІЕ та співвідношення між здоров'ям зубів та ІЕ відрізнялися і варіювали від дуже гарних показників до дуже низьких. Слід зазначити,

Таблиця

Стандарти надання стоматологічної допомоги дітям із вродженими вадами серця

План	Стандарти надання стоматологічної допомоги дітям із вродженими вадами серця
1.	Діти, молоді люди та їхні батьки повинні отримати відповідну, доказову профілактичну стоматологічну консультацію на момент діагностики ВВС кардіологом або медичною сестрою
2.	Усі діти та молоді люди із запланованою хірургічною корекцією повинні отримати стоматологічний огляд та лікування як частину передопераційної підготовки та отримати підтвердження готовності до оперативного втручання
3.	Усі діти з високим ризиком ІЕ повинні у віці 2 років бути скеровані до стоматолога для розроблення індивідуального плану стоматологічного лікування та профілактики
4.	Усі центри, що спеціалізуються на ВВС, повинні розробити чіткий алгоритм ургентного стоматологічного втручання для дітей із ВВС , що мають ознаки ІЕ, зубний біль або гостру зубну інфекцію. Усі діти та молоді люди, госпіталізовані з приводу ІЕ, повинні отримати огляд стоматолога протягом 72 годин із моменту звернення
5.	Спеціалізовані дитячі хірургічні центри повинні забезпечити доступ до операційної та відповідну анестезію для стоматологічного лікування дітей із ВВС

що високий рівень знань спостерігався в групі батьків, чиї діти були в зоні високого ризику розвитку ІЕ [2,14].

Важливість співпраці між кардіологами, педіатрами та дитячими стоматологами з метою вчасної діагностики патології ротової порожнини та скерування до дитячого стоматолога дітей із ВВС висвітлено в англійських педіатричних стандартах та сервісної специфікації стоматологічної допомоги дітям із ВВС (табл.) [18].

Рекомендації щодо профілактики ІЕ існують ще з 1955 р. у зв'язку з високою смертністю та доведеною причетністю орального стрептококу, що виникали після стоматологічних втручань. Профілактика ІЕ полягала в призначенні антибіотиків перед хірургічним або стоматологічним втручанням [1,13]. Однак, відповідно до останніх досліджень, ефективність таких заходів не була достатньо доказовою, мала високі ризики розвитку побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням антибіотиків, несла занадто високі ризики розвитку антибіотикорезистентності в майбутньому. Попередні рекомендації базувалися на емпіричних даних, а не на проведених дослідженнях [15,28,32].

У 2013 р. проведено систематичне дослідження доцільності антибіотикопрофілактики ІЕ в стоматології, опубліковане у «Cochrane Database», у якому зроблено висновок, що немає доведеної ефективності або неефективності антибіотикопрофілактики перед стоматологічними втручаннями. З етичної точки зору, лікарі повинні обговорювати потенційні ризики та переваги антибіотикопрофілактики з пацієнтом перед тим, як прийняти рішення щодо неї [5].

Ефективність антибіотикопрофілактики ІЕ також поставлено під сумнів, оскільки в описаних клінічних випадках ІЕ виникав за кілька місяців після стоматологічного втручання,

і не підтверджено, що був спричинений саме оральним стрептококом.

Науковці дійшли висновку, що насправді накопичувальна бактеріємія низького ступеня пов'язана зі щоденним чищенням зубів, флюшенням та жуванням і значно частіше спричиняє ІЕ порівняно з одноразовим стоматологічним втручанням. Відтак зроблено висновок, що підтримання оптимального здоров'я ротової порожнини відіграє значно важливішу роль для зниження частоти ІЕ, ніж рутинна антибіотикопрофілактика, при усіх стоматологічних втручаннях [12,16].

У 2007 р. Американською академією серця (American Heart Association – АНА) / American College of Cardiology – АСС та Європейським товариством кардіології (European Society for Cardiology – ESC) у 2009 р. рекомендовано антибіотикопрофілактику лише для пацієнтів із групи високого ризику:

- дітям із попередньо перенесеним ІЕ;
- дітям із нелікованими ціанотичними ВВС;
- дітям із протезованими клапанами;
- дітям із пересадженим серцем і патологією клапанів.

У червні 2017 року рекомендації АНА/АСС оновлено, як результат – експертними групами з Європи, Великої Британії та США, з урахуванням відсутності доказовості антибіотикопрофілактики, змінено рекомендації 2007 року [21].

В оновлених рекомендаціях АНА/АСС до переліку додано пацієнтів із транс-катетерно імплантованими клапанами та протезованими клапанами, як тих, що є в групі високого ризику та потребують антибіотикопрофілактики. Такі зміни внесено після останніх описових досліджень, у яких відзначено високий ризик ІЕ в пацієнтів цих груп [23].

У нових рекомендаціях зазначено, що профілактика ІЕ доцільна перед стоматологічним втручанням, що включають маніпуляції з яснами, периапікальними ділянками зубів, перфорацією слизової оболонки в пацієнтів із:

- перенесеним ІЕ;
- протезованими клапанами або використаним будь-яким матеріалом для реконструкції клапана (кільця для анулопластики);
- неоперованими ціанотичними вадами серця, а також після паліативної корекції з системо-легеневими анастомозами та кондуктитами;
- коригованими вадами серця протягом 6 місяців після радикальної корекції;
- ВВС зі штучним матеріалом або пристроєм за наявності залишкових дефектів (патологічні шунти, особливо в місцях синтетичних матеріалів і пристроїв);
- у пацієнтів після трансплантації серця з порушенням функції клапанів.

Згідно з рекомендаціями 2017 року, профілактика більше не рекомендована при:

- ревматичних вадах;
- таких ВВС, як дефект міжпередсердної перегородки, дефект міжшлуночкової перегородки та дилатаційна кардіоміопатія;
- аортальному стенозі з кальцинозом клапана;
- двостулковому клапані,
- пролапсі мітрального клапана.

Для пацієнтів із групи ризику Американською асоціацією серця розроблено карточку для гарантії для профілактики ІЕ, щоб показувати стоматологові, у якій вказано діагноз і доцільність антибіотикопрофілактики цьому пацієнтові.

Натомість у Великій Британії 2 липня 2016 року опубліковано рекомендації щодо профілактики ІЕ перед стоматологічним втручанням, у яких вказано, що «антибіотикопрофілактика ІЕ не рекомендована рутинно» [8]. **Для пацієнтів перед проведенням таких заходів:**

- втручання на органах дихальної системи: вухо, горло, ніс, ротоглотка та при бронхоскопії;
- урологічні інтервенції;
- гінекологічне втручання і під час пологів;

До групи ризику розвитку ІЕ віднесено дорослих та дітей:

- зі структурними внутрішньосерцевими дефектами;
- набутими клапанними вадами зі стенозом або недостатністю;

- гіпертрофічною кардіоміопатією;
- попередньо перенесеним ІЕ;
- структурними ВВС, включаючи паліативно або хірургічно кориговані вади, але виключаючи ізольований дефект міжпередсердної перегородки, дефект міжшлуночкової перегородки або відкриту артеріальну протоку та вади, закриті оклюдером, що ендотелізувалися.

У рекомендаціях вказано, що лікарі повинні надавати пацієнтам із високим ризиком розвитку ІЕ чітку інформацію щодо профілактики, у тому числі стосовно переваг і ризиків антибіотикопрофілактики; роз'яснювати, чому рутинна антибіотикопрофілактика не рекомендована; наголошувати на важливості підтримування здоров'я ротової порожнини; розповідати про симптоми ІЕ та коли слід звертатися по експертну медичну допомогу; розповідати про можливі ризики розвитку ІЕ після інвазивних процедур, у тому числі немедичних процедур, таких як пірсинг і татуювання.

Англійською національною організацією здоров'я розроблено зразок листа від стоматолога, доступний для завантаження на сайті організації, який слід надіслати кардіологові для уточнення потреби призначення антибіотикопрофілактики конкретному пацієнтові.

«Я розумію, що цей пацієнт перебуває під Вашим спостереженням. Я ознайомився з рекомендаціями NICE та з додатком їх застосування.»

Отже, пишу, щоб уточнити, чи цей пацієнт із ВВС потребує, на Вашу думку, профілактики ІЕ перед інвазивним стоматологічним лікуванням.»

Я був би безмежно вдячний, якби Ви могли надіслати відповідь на адресу, зазначену вгорі, та вказати деталі щодо стану серцево-судинної системи пацієнта, а також стосовно ліків, які він застосовував, і чи потрібна профілактика ІЕ при такій інвазивній процедурі, як екстракція зуба.

Я обговорив це питання з пацієнтом і він/вона радий, що я з Вами консультуюся» (рис.).

Отже, у Великій Британії забезпечено комунікацію між кардіологом і стоматологом, ефективність якої викликає багато застережень.

Згідно з рекомендаціями 2017 року АНА/АСС, профілактика ІЕ полягає в однократному застосуванні антибіотика за 30–60 хвилин до процедури. Дозу, режим та назву препарату для профілактики ІЕ наведено нижче.

	Dental Practice Name:
	Address:
	Tel No:
To:	
	Date: _____
Dear _____	
Re: _____	D.O.B.: _____
Address: _____	

Email: _____	
<p>I understand the above individual is under your care. I have referred to both NICE Clinical Guideline 64 and the SDCEP implementation advice on <i>Prophylaxis Against Infective Endocarditis</i> and I am writing to enquire whether, due to their heart condition, it is your opinion that this patient requires antibiotic prophylaxis against infective endocarditis before undergoing invasive dental procedures.</p> <p>I would be very grateful if you could reply to the address above and provide details of the patient's heart condition, any related medications and whether, in your opinion, antibiotic prophylaxis is appropriate if the patient is undergoing an invasive dental procedure such as an extraction.</p> <p>I have discussed the matter with [Enter Patient/parent/carer name] and she/he is happy that I discuss this important issue with you.</p>	
Yours sincerely,	
Dental Practitioner	

Рис. Приклад листа, написаного стоматологом і адресованого дитячому кардіологові

- Амоксицилін — *per os* 50 мг/кг.
- За неможливості перорального застосування:
- ампіцилін — внутрішньом'язово або внутрішньовенно 50 мг/кг;
 - цефазолін/цефтріаксон — внутрішньом'язово або внутрішньовенно 50 мг/кг;
 - цефалексин — внутрішньом'язово або внутрішньовенно 50 мг/кг.
- У разі алергії до оральних пеніцилінів або ампіцилінів:
- кліндаміцин — *per os* 20 мг/кг;
 - азитроміцин/klarитроміцин — *per os* 15 мг/кг.
- У разі алергії до оральних пеніцилінів або ампіцилінів і за неможливості перорального застосування:
- кліндаміцин — внутрішньом'язово або внутрішньовенно 20 мг/кг.
- Лікарям слід пам'ятати, що побічні реакції амоксациліну та інших пеніцилінів вклю-

чають такі реакції гіперчутливості, як висипання та анафілаксію, можуть спричинити антибіотикоасоційований коліт, а також його антикоагулянтний ефект, що зумовлює необхідність моніторингу протромбінового індексу в пацієнтів, що вживають варфарин. Також потрібно враховувати, що кліндаміцин не можна призначати пацієнтам із діареєю, та брати до уваги його побічний ефект — антибіотикоасоційований коліт.

Профілактика ІЕ також рекомендована при таких медичних інтервенціях:

- стоматологічні процедури з маніпуляціями на яснах і з пошкодженням слизової оболонки;
- інвазивні процедури на респіраторному тракті з розрізом слизової оболонки (аденоїдектомія, тонзилектомія);
- процедури на інфікованій шкірі, м'язово-суглобовій тканині.

Процедури, при яких **не показана** профілактика ІЕ:

- рентгенографія в стоматології;
- встановлення знімної ортодонтичної конструкції, брекетів;
- кровотеча з губ або травма слизової оболонки ротової порожнини;
- втрата молочного зуба;
- бронхоскопія без розрізу слизової оболонки;
- процедури на сечостатевої, травній системах;
- рутинні ін'єкції за умови відсутності інфекції;
- пірсинг і татування на неінфікованій шкірі.

Після зміни рекомендацій проведено ряд досліджень, у яких виявлено дуже різні результати. Тоді як у кількох проведених дослідженнях не виявлено збільшення кількості ІЕ [6,11], в інших — показано підвищення рівня ІЕ. У великому національному дослідженні у США встановлено значне зростання ІЕ, спричиненого стрептококом, а не стафілококом, з 2000/2007/2008 до 2011 рр. Проте кількість госпіталізацій та частота протезування клапанів у зв'язку з ІЕ не збільшилася з моменту зміни рекомендацій [4,19,24]. У Німеччині виявлено зростання ІЕ на 26% після прийняття нових рекомендацій ESC у 2009 р. із більшим трендом зростання у 2011–2014 рр. порівняно з 2006–2010 рр. Проте слід зазначити, що ці дослідження мали певні обмеження: не враховано, чи проводилась антибіотикопрофілактика, а також не зазначено, чи причиною ІЕ був оральний або інший стрептокок, у тому числі ентерокок [26].

Тож, можна виокремити обмеження європейських, британських та американських рекомендацій щодо профілактики ІЕ. По-перше, це відсутність чіткого опису вади, оскільки кожна ВВС має різний ступінь складності та перебігу, не лише ціанотичні вади мають складну анатомію та характеризуються внутрішньосерцевою турбулентністю; по-друге, на наш погляд,

антибіотикопрофілактика при двостулковому аортальному клапані без порушення функції не потрібна, але за наявності вираженої недостатності чи стенозу, навпаки, необхідна. Відтак слід наголосити на важливості індивідуального підходу в кожному конкретному випадку.

Кардіологи мають зважати на такі запитання, чи адаптовані рекомендації до наших реалій; чи можна довіряти усім батькам стосовно збереження здоров'я ротової порожнини, вчасного лікування зубів, регулярної індивідуальної та професійної гігієни, а також відвідування стоматолога. Слід брати до уваги всі труднощі, пов'язані з лікуванням ІЕ, спираючись на власний досвід. Потрібно надавати перевагу попередженню захворювання, а не його лікуванню.

Рекомендовано призначати антибіотик із групи цефалоспоринов у віковій добовій дозі однократно внутрішньовенно під час процедури та амоксицилін *per os* протягом 3–5 діб після кожного інвазивного стоматологічного втручання (лікування карієсу та його ускладнень, видалення зубів) дітям зі складними ВВС.

Висновки

Усім дітям незалежно від віку та супутньої патології слід проводити індивідуальну й професійну гігієну та лікування зубів. Карієс зубів та його ускладнення, а також пародонтит — це потенційне джерело бактеріємії, що загрожує розвитком ІЕ, а ІЕ — це сепсис із фокусом у серці.

Дітям, які не входять до групи ризику розвитку ІЕ, не слід призначати рутинно антибіотикотерапію з профілактичною метою. Натомість діти з коригованими та некоригованими ВВС становлять групу підвищеного ризику розвитку ІЕ, відтак потребують профілактичної антибіотикотерапії під час і після стоматологічних маніпуляцій.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Téllez A, Pericàs J et al. (2017, May). The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century. *Curr Infect Dis Rep.* 19 (5): 21. doi: 10.1007/s11908-017-0574-9. PMID: 28401448.
2. Balmer R, Bu'Lock FA. (2003, Oct). The experiences with oral health and dental prevention of children with congenital heart disease. *Cardiol Young.* 13 (5): 439–443. doi: 10.1017/s1047951103000921. PMID: 14694938.
3. Balmer R, Bu'Lock FA. (2003, Oct). The experiences with oral health and dental prevention of children with congenital heart disease. *Cardiol Young.* 13 (5): 439–443. doi: 10.1017/s1047951103000921. PMID: 14694938.
4. Bizmark RS, Chang RR, Tsugawa Y, Zangwill KM, Kawachi I. (2017, Jul). Impact of AHA's 2007 guideline change on incidence of infective endocarditis in infants and children. *Am Heart J.* 189: 110–119. doi: 10.1016/j.ahj.2017.04.006. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28625367.
5. Bumm CV, Folwaczny M. (2021, Dec). Infective endocarditis and oral health-a Narrative Review. *Cardiovasc Diagn Ther.* 11 (6): 1403–1415. doi: 10.21037/cdt-20-908. PMID: 35070809; PMCID: PMC8748486.
6. Buonavoglia A, Leone P, Solimando AG et al. (2021). Antibiotics or no antibiotics, that is the question: an update on efficient and effective use of antibiotics

- in dental practice. *Antibiotics (Basel)*. 10: 550. doi: 10.3390/antibiotics1005050.
7. Cahill TJ, Prendergast BD. (2016). Infective endocarditis *Lancet*. 387; 10021: 882–893.
 8. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). (2008, Mar). Prophylaxis Against Infective Endocarditis: Antimicrobial Prophylaxis Against Infective Endocarditis in Adults and Children Undergoing Interventional Procedures. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK). PMID: 21656971.
 9. Cresti A, Chiavarelli M, Scalse M, Nencioni C, Valentini S et al. (2017, Feb). Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther*. 7 (1): 27–35. doi: 10.21037/cdt.2016.08.09. PMID: 28164010; PMCID: PMC5253443.
 10. Day MD, Gauvreau K, Shulman S, Newburger JW. (2009, Feb 17). Characteristics of children hospitalized with infective endocarditis. *Circulation*. 119 (6): 865–870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.798751.
 11. Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia JF et al. (2012, May 29). Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol*. 59 (22): 1968–1976. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.029. PMID: 22624837.
 12. Duval X, Millot S, Chirouze C, Selton-Suty C, Moby V et al. (2017, Jun 15). Oral Streptococcal Endocarditis, Oral Hygiene Habits, and Recent Dental Procedures: A Case-Control Study. *Clin Infect Dis*. 64 (12): 1678–1685. doi: 10.1093/cid/cix237. PMID: 28369398; PMCID: PMC5654726.
 13. Duval X, Millot S, Chirouze C, Selton-Suty Ch, Moby V et al. (2017, Jun 15). A Case-Control Study. *Clinical Infectious Diseases*. 64 (12): 1678–1685. <https://doi.org/10.1093/cid/cix237>.
 14. Folwaczny M, Bauer F, Grünberg C. (2019, Oct). Significance of oral health in adult patients with congenital heart disease. *Cardiovasc Diagn Ther*. 9 (2): S377–S387. doi: 10.21037/cdt.2018.09.17. PMID: 31737544; PMCID: PMC6837931.
 15. Glenny AM, Oliver R, Roberts GJ, Hooper L, Worthington HV. (2013). Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev*. 9 (10): CD003813. doi: 10.1002/14651858.CD003813.pub4.
 16. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B et al. (2009, Oct). Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 30 (19): 2369–2413. doi: 10.1093/eurheartj/ehp285. Epub 2009 Aug 27. PMID: 19713420.
 17. Hoen B, Duval X. (2013). Infective endocarditis. *N. Engl. J. Med*. 368: 1425–1433.
 18. Hughes S, Balmer R, Moffat M, Willcoxson F. (2019, Mar). The dental management of children with congenital heart disease following the publication of Paediatric Congenital Heart Disease Standards and Specifications. *Br Dent J*. 226 (6): 447–452. doi: 10.1038/s41415-019-0094-0. PMID: 30903073.
 19. Keller K, von Bardeleben RS, Ostad MA, Hobohm L, Munzel T, Konstantinides S, Lankeit M. (2017, Jan 15). Temporal Trends in the Prevalence of Infective Endocarditis in Germany Between 2005 and 2014. *Am J Cardiol*. 119 (2): 317–322. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.09.035. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27816113.
 20. Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, Michalowicz BS, Noll J, Bahrani-Mougeot FK, Sasser HC. (2009, Oct). Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc*. 140 (10): 1238–1244. doi: 10.14219/jada.archive.2009.0046. PMID: 19797553; PMCID: PMC2770162.
 21. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd et al. (2017, Jun 20). 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 135 (25): e1159–e1195. doi: 10.1161/CIR.0000000000000503. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28298458.
 22. Nomura R, Matayoshi S, Otsugu M, Kitamura T, Teramoto N, Nakano K. (2020, Jun 22). Contribution of Severe Dental Caries Induced by Streptococcus mutans to the Pathogenicity of Infective Endocarditis. *Infect Immun*. 88 (7): e00897–19. doi: 10.1128/IAI.00897-19. PMID: 32312765; PMCID: PMC7309618.
 23. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, Hirsch GA, Mehta JL. (2015, May 19). Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol*. 65 (19): 2070–2076. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.518. PMID: 25975469.
 24. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, Hirsch GA, Mehta JL. (2015, May 19). Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol*. 65 (19): 2070–2076. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.518. PMID: 25975469.
 25. Parry JA, Khan FA. (2000, Dec). Provision of dental care for medically compromised children in the UK by General Dental Practitioners. *Int J Paediatr Dent*. 10 (4): 322–327. doi: 10.1046/j.1365-263x.2000.00207.x. PMID: 11310246.
 26. Porokhnia NG. (2020). Prediction of development of mitral valve insufficiency in children with infectious rheumatic endocarditis. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 4 (108): 38–44. [Порохня НГ. (2020). Прогнозування розвитку недостатності мітрального клапана у дітей з інфекційним і ревматичним ендокардитами. *Сучасна педіатрія. Україна*. 4 (108): 38–44]. doi: 10.15574/SP.2020.108.38.
 27. Que YA, Moreillon P. (2011, Jun). Infective endocarditis. *Nat Rev Cardiol*. 8 (6): 322–336. doi: 10.1038/nrcardio.2011.43. Epub 2011 Apr 12. PMID: 21487430.
 28. Robinson AN, Tambyah PA. (2017, Dec). Infective endocarditis—An update for dental surgeons. *Singapore Dent J*. 38: 2–7. doi: 10.1016/j.sdj.2017.09.001. PMID: 29229070.
 29. University Of Rochester. (2000, May 29). Many Common Drugs Promote Tooth Decay. *ScienceDaily*. URL: <https://www.sciencedaily.com/releases/2000/05/000529093840.htm>.
 30. Valente AM, Jain R, Scheurer M, Fowler VG Jr, Corey GR, Bengur AR, Sanders S, Li JS. (2005, Jan). Frequency of infective endocarditis among infants and children with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Pediatrics*. 115 (1): e15–19. doi: 10.1542/peds.2004-1152. Epub 2004 Dec 15. PMID: 15601815.
 31. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M et al. (2007). Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 116: 1736–1754.
 32. Wilson WR, Gewitz M, Lockhart PB, Bolger AF, DeSimone DC et al. (2021, May 18). A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 143 (20): e963–e978. doi: 10.1161/CIR.0000000000000969.

Відомості про авторів:

Мальська Андріана Андріївна — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського НМУ імені Д. Галицького.

Адреса: м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а. <https://orcid.org/0000-0003-3484-153X>

Куриляк Ольга Борисівна — к.мед.н., обласний дитячий кардіолог, КНП ЛОР ЛОДКЛ ОХМАТДИТ. Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31.

<https://orcid.org/0000-0002-0441-6236>

Солонько Галина Миронівна — к.мед.н., доц. каф. стоматології дитячого віку Львівського НМУ імені Д. Галицького, експерт МОЗ

з питань дитячої стоматології, обласний дитячий стоматолог ДОЗ ЛОДА. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69а. <https://orcid.org/0000-0001-8395-9097>.

Стаття надійшла до редакції 20.09.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.

УДК 616.155.194-053.2+616-096.7/.001.891.5

**О.І. Дорош^{1,2}, Х.І. Бодак¹, Г.В. Макух³,
І.П. Цимбалюк–Волошин¹, А.М. Мих¹, Л.П. Середич¹**

Важливість молекулярно-генетичних досліджень при гіпохромній мікроцитарній анемії, рефрактерній до феротерапії, у діагностиці еритропоетичної протопорфірії

¹КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

³ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 102-110. doi 10.15574/SP.2022.127.102

For citation: Dorosh OI, Bodak KhI, Makukh HW, Tsybalyuk-Voloshyn IP, Mykh AM, Seredych LP. (2022). Significance of molecular and genetic research in hypochromic microcytic anemia refractory to ferrotherapy in the diagnosis of erythropoietic protoporphyria. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 102-110. doi 10.15574/SP.2022.127.102.

Еритропоетична протопорфірія (ЕПП) є рідкісним спадковим захворюванням, зареєстрованим в усьому світі, проте існують регіональні відмінності у його епідеміології. Хвороба спричиняється частковим дефіцитом ферохелатази, яка є останнім ферментом шляху біосинтезу гему. При типовій ЕПП світлочутливість з'являється вже після першого перебування в ранньому дитинстві на сонці. У 20–60% пацієнтів з ЕПП спостерігається мікроцитарна анемія, яку помилково первинно діагностують як залізодефіцитну анемію, тому призначають залізовмісні ліки.

Мета — описати клінічний випадок рефрактерної до препаратів заліза гіпохромної мікроцитарної анемії в чотиримісячного хлопчика для поліпшення діагностики ЕПП.

Клінічний випадок. Описано хворобу в чотиримісячного хлопчика, яка дебютувала з рефрактерної до застосування препаратів заліза гіпохромної мікроцитарної анемії. У мазку периферичної крові виявлено мішенеподібні еритроцити. Показники обміну заліза були в нормі, спостерігалось незначне збільшення селезінки. Акцент у публікації зроблено на диференційній діагностиці, профілактичних заходах і сучасному патогенетичному лікуванні за новітніми підходами, націленими на вирішення основних дефектів на молекулярному або клітинному рівні, з перспективою на значне поліпшення результатів лікування цього орфанного захворювання. Верифікацію захворювання проведено за допомогою секвенування геному, виявлено гетерозиготну патогенну мутацію FECH c.315–48T>C, характерну для ЕПП, яку дитина отримала від батька.

Досвід лікування рефрактерної до препаратів заліза гіпохромної мікроцитарної анемії в чотиримісячного хлопчика дав підстави з диференціально-діагностичною метою розширити спектр обстежень, включаючи електрофорез гемоглобіну та застосування молекулярно-генетичних досліджень. Повідомлення про наведений клінічний випадок матиме інформаційну цінність для сімейних лікарів, педіатрів, гематологів та широкого кола спеціалістів.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: еритропоетична протопорфірія, мікроцитарна гіпохромна анемія, генетичне захворювання, діти.

Significance of molecular and genetic research in hypochromic microcytic anemia refractory to ferrotherapy in the diagnosis of erythropoietic protoporphyria

O.I. Dorosh^{1,2}, Kh.I. Bodak¹, H.W. Makukh³, I.P. Tsybalyuk–Voloshyn¹, A.M. Mykh¹, L.P. Seredych¹

¹CNE of LRC «Western Ukrainian Specialized Pediatric Medical Centre», Lviv, Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

³Institute of Hereditary Pathology of the NAMS of Ukraine, Lviv

Erythropoietic protoporphyria (EPP) is a rare hereditary disease that occurs worldwide, but there are regional differences in its epidemiology. The disease is caused by a partial deficiency of ferrochelatase, which is the last enzyme in the pathway of heme biosynthesis. In typical EPP, photosensitivity appears after first exposure to the sun in early childhood. Microcytic anemia is observed in 20–60% of registered EPP patients, which is mistakenly initially diagnosed as iron-deficiency anemia and prescribed iron-containing drugs.

Purpose — is to present a clinical case of iron refractory hypochromic microcytic anemia in a four-month-old boy to improve the diagnosis of EPP.

Clinical case. In the publication, we report on a 4-month-old boy in whom the disease debuted with hypochromic microcytic anemia refractory to the administration of iron preparations, target-like erythrocytes, normal indicators of iron metabolism, a slight enlargement of the spleen were found in the peripheral blood smear. The emphasis in the publication is on differential diagnosis, preventive measures and modern pathogenetic treatment with the latest approaches, which are aimed at solving the main defects at the molecular or cellular level, with the prospect of significantly improving the results of this orphan disease. Verification of the disease took place with the help of genome sequencing, a heterozygous pathogenic mutation FECH c.315–48T>C, characteristic of EPP which the child received from the father, was found.

The experience of iron-refractory hypochromic microcytic anemia in a four-month-old boy gave grounds to expand the range of examinations, including hemoglobin electrophoresis and the use of molecular genetic studies, for differential diagnostic purposes. The report of this clinical case will be of informational value for family doctors, pediatricians, hematologists and a wide range of specialists.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: erythropoietic protoporphyria, microcytic hypochromic anemia, genetic disease, children.

Вступ

Гіпохромні анемії (ГА) посідають значне місце в структурі анемічних синдромів. Виділення ГА в окрему групу дає змогу провести діагностичний пошук для виявлення причини анемії. ГА позначають усі анемії, що характеризуються зниженням вмісту гемоглобіну (Гб) в еритроциті (Ер). Основною лабораторною ознакою ГА є низький кольоровий показник (кп) (у нормі — 0,85–1,05), що відображає, як відомо, вміст Гб в Ер. Нині за допомогою використання в лабораторній практиці сучасних гематологічних аналізаторів можна безпосередньо визначити вміст Гб в Ер, що позначається аббревіатурою МСН (Mean Corpuscular Hemoglobin), (у нормі — 27–35 pg). Поряд із кількісною оцінкою показників «червоної крові» важливою є морфологічна характеристика Ер, більшість з яких має великі просвіти в центрі і нагадує форму кілець (перстнеподібні Ер). Цей морфологічний феномен описується в аналізі периферичної крові як гіпохромія Ер і, по суті, дає підстави встановити гіпохромний характер анемії. Верифікація ГА дозволяє звузити коло діагностичного пошуку і проводити його в рамках певних патогенетичних варіантів анемії у кожному конкретному випадку. Мікроцитарна анемія (МА) — один із багатьох типів анемії, який характеризується появою Ер невеликих розмірів, які в медицині називаються мікроцитами. Основним показником аналізу крові, який вказує на МА, є MCV (ширина розподілу Ер за об'ємом, Mean Corpuscular Volume) із граничним значенням 80 fl і менше. В абсолютній більшості випадків у педіатричній практиці поєднання гіпохромної МА спостерігається за наявності дефіциту заліза. Проте діагностика повинна бути доповнена й виключенням інших, не менш важливих причин цього захворювання. МА може бути викликана порушеннями в структурі ланцюгів Гб (наприклад, при таласемії), зустрічатися при сидеробластній анемії, виникати під впливом застосування різних ліків, а також при генетичних захворюваннях. За даними фахових публікацій, МА реєструється у 20–60% пацієнтів з еритропоетичною протопорфірією (ЕПП) [11], яку помилково первинно діагностують як залізодефіцитну анемію (ЗДА), і призначають препарати заліза.

Еритропоетична протопорфірія — рідкісне генетичне захворювання з поширеністю від

1:75 000 до 1:200 000 залежно від регіонів світу. ЕПП є спадковим захворюванням з аутосомно-домінантним типом передавання. Значно рідше зустрічається форма з аутосомно-рецесивним передаванням (тобто теж генетична, але зі «здоровими носіями»). Недуга полягає в порушенні метаболічного шляху біосинтезу гему, зокрема ферохелатази (ferrochelatase, FECH), яка каталізує хелатування двовалентного заліза протопорфірином IX (protoporphyrin IX, PPIX) на останньому етапі шляху біосинтезу гему [3]. ЕПП виникає через мутацію з втратою функції в одній алелі гена FECH, який переважно успадковується в трансмісії до алелі FECH з низькою експресією, що несе загальні генетичні варіанти (с.1-252G, с.68-23T, с.315-48C) [7]. Дефіцит FECH спричиняє зниження ферментативної активності на 70% [37] і призводить до значного підвищення рівня PPIX у кістковому мозку. Порфірин поступово накопичується в різних органах та крові, головним чином в Ер, а згодом — у шкірі та печінці [26,37]. Накопичення PPIX викликає гостру фоточутливість упродовж усього життя з дебютом у ранньому дитинстві при першому контакті із сонячним світлом. Симптоми різняться за ступенем тяжкості залежно від тривалості впливу сонячних променів, що може спричинити хронічне ураження шкіри в ділянці їхньої дії [1,35].

У ранньому грудному віці в дітей часто анемія діагностується як залізодефіцитна (ЗДА). Наш досвід рефрактерної до препаратів заліза гіпохромної МА в чотиримісячного хлопчика дав підстави з диференціально-діагностичною метою розширити спектр обстежень, включаючи електрофорез гемоглобіну та застосування молекулярно-генетичних досліджень. Виявлено генетичну мутацію FECH с.315-48T>C, діагностовано ЕПП. На нашу думку, повідомлення про наведений клінічний випадок матиме інформаційну цінність для сімейних лікарів, педіатрів, гематологів і широкого кола спеціалістів. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

21.05.2021 до гематолога дитячого звернулися батьки чотиримісячного хлопчика з приводу наростання в нього ознак анемії: блідість шкіри і слизових оболонок, загальна слабкість.

З анамнезу відомо, що дитина народилася від 2-ї вагітності, 2-х пологів у терміні гестації

38 тижнів, природним шляхом, масою тіла 3180 г, зростом 51 см. Оцінка за шкалою Апгар при народженні — 7–8 балів. На 5-й хвилині життя дитину переведено до відділення новонароджених через погіршення стану: дихальні розлади, порушення гемодинаміки, геморагічний синдром, блідість шкірних покривів із жовтим відтінком. Діагностовано вроджену двобічну пневмонію, двобічний гідроторакс, дихальну недостатність III ст., гемолітичну хворобу новонароджених за резус-конфліктом, анемічної форми, інфекцію сечовивідних шляхів, відкрите овальне вікно.

Загальний аналіз крові (ЗАК) на 1-шу добу життя: Ер — $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$, Гб — 134 г/л, кп — 0,96, ретикулоцити (Рет) — 25%, лейкоцити (Ле) — $20,0 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитарна формула: еозинофільні (е) — 0%, паличкоядерні (п) — 12%, сегментоядерні (с) — 32%, лімфоцити (л) — 41%, моноцити (м) — 5%, тромбоцити (Тр) — $252 \times 10^9/\text{л}$, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 4 мм/год. У біохімічному аналізі крові (БАК): загальний білірубін — 54,0 мкмоль/л, прямий білірубін — 31 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — 174,0 МО/л, аспартатамінотрансфераза — 27,3 МО/л, С-реактивний білок — 12 мг/л.

ЗАК на 7-му добу життя: Ер — $4,61 \times 10^{12}/\text{л}$, Гб — 135 г/л, Ле — $17,7 \times 10^9/\text{л}$, п — 11%, с — 41%, л — 42%, м — 5%, Тр — $372 \times 10^9/\text{л}$.

ЗАК на 14-ту добу життя: Ер — $3,21 \times 10^{12}/\text{л}$, Гб — 141 г/л, Ле — $9,8 \times 10^9/\text{л}$, е — 2%, п — 4%, с — 22%, л — 63%, м — 9%, Тр — $372 \times 10^9/\text{л}$. Показники БАК унормувалися.

Ультразвукове дослідження (УЗД) на 11-ту добу життя: печінка — контури рівні, чіткі. Паренхіма печінки гомогенна, нормальної ехогенності, ехопорушень внутрішньопечінкових судин і жовчних контурів не виявлено, права частка — 64 мм (+2 см з-під краю реберної дуги), ліва — 45 мм. Селезінка — контури рівні, тканина звичайної ехогенності, однорідна, 59×32 (+2 см з-під краю реберної дуги). Призначено антибактерійну терапію, посимптомне лікування з позитивним ефектом, профілактику геморагічної хвороби новонароджених (канавіт).

На 14-ту добу дитину виписано додому в стабільному стані з рекомендаціями проводити терапію в амбулаторних умовах: вітамін (віт) К1 — 1 мг \times 1 раз/тиждень, віт D₃ — 500 МО/добу, іннофер — 0,6 мл/д, інно-

вітум В — 1 крапля/добу. Незважаючи на застосування ліків, мати дитини зауважила наростаючу блідість у дитини, тому звернулася до гематолога. На момент первинного огляду гематологом дитячим з приводу анемічного синдрому змін у стані дитини, окрім блідості шкірних покривів і слизових оболонок, не виявлено, печінка не збільшена, селезінка +1,0 см з-під краю реберної дуги. ЗАК: Ер — $5,46 \times 10^{12}/\text{л}$, Гб — 90 г/л, MCV — 54,9 fl, MCH — 16,5 pg, кп — 0,48, Ле — $10,9 \times 10^9/\text{л}$, е — 4%, п — 2%, с — 15%, л — 72%, м — 7%, Тр — $900 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ — 4 мм/год. Виявлені зміни розцінено як ЗДА, розпочато терапію препаратом заліза (залізо у вигляді полімальтозного комплексу гідроксиду заліза (III) — мальтофер).

Через 2 місяці на момент контрольного огляду гематолога показники гемограми — без поліпшення. ЗАК: Ер — $4,55 \times 10^{12}/\text{л}$, Гб — 80 г/л, MCV — 52,7 fl, MCH — 17,6 pg, кп — 0,48, Ле — $6,86 \times 10^9/\text{л}$, е — 5%, базофільні (б) — 1%, п — 0%, с — 18%, л — 67%, м — 9%, Тр — $618 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ — 3 мм/год. Ліки замінено на препарат заліза двовалентного у вигляді заліза сульфату гептагідрату (актиферин). Додатковими лабораторними обстеженнями виявлено: залізо сироваткове — 17,42 мкмоль/л (норма (н) — 5,83–34,5); рівень вітаміну В₁₂ — 139,0 пг/мл (н — 197,0–771,0); феритин — 185 нг/мл (н — 28–365); вільна залізов'язуюча функція — 41,8 мкмоль/л (н — 22,3–61,7); трансферин — 2,48 г/л (н — 2,0–3,6); фолієва кислота — >24,0 нг/мл (н — 3,89–26,0), антитіла IgA до гліадину — 0,6 U/ml (н — <35,0); полімеразно-ланцюговими реакціями встановлено непереносимість лактози — генотип LCT-13910 CC. Оскільки виявлено зниження рівня віт В₁₂, дитині призначено курс В₁₂ 100 мкг \times 1 раз/добу \times 3 рази/тиждень. Доеднано мамалак до грудного вигодування.

Слід зазначити, що дитина приходила на консультацію до гематолога з результатами ЗАК з інших лабораторних центрів несистематично в рекомендовані терміни, оскільки, за твердженням батьків, хлопчик перебував у компенсованому стані. Матері під час повторної консультації запропоновано виконати ЗАК у лабораторії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» (м. Львів, Україна) із ретельним оглядом морфології Ер.

09.12.2021 ЗАК: Ер — $5,6 \times 10^{12}/\text{л}$, Гб — 91 г/л, MCV — 49,6 fl, MCH — 16,3 pg, кп — 0,49, Рет —

32%, Ле — $8,24 \times 10^9$ /л, е — 4%, б — 1%, п — 0%, с — 19%, л — 68%, м — 8%, Тр — 649×10^9 /л, ШОЕ — 5 мм/год. Морфологія Ер: мішенеподібні Ер, пойкилоцитоз, виражений анізоцитоз (рис. 1). Результати БАК — у нормі. УЗД черевної порожнини (23.12.2021): печінка не збільшена в розмірах, ехогенність паренхіми звичайна, структура дрібнозерниста, однорідна. Строма печінки не ущільнена, не потовщена. Жовчний міхур розташований типово, овоїдної форми, стінки не ущільнені, не потовщені, просвіт гомогенний. Підшлункова залоза — контур нечіткий, не потовщена, структурно не змінена, однорідна. Селезінка незначно збільшена, розміром 68×21 мм. У ділянці наднирників патологічних включень не виявлено.

Нирки розташовані типово, звичайних розмірів. Кортико-медулярна диференціація збережена. Чашечково-мискова система — без ознак дилатації. У черевній порожнині патологічних утворів не виявлено. У ділянці наднирників патологічних включень не виявлено. Виконано ЗАК батькам дитини. У мами гемограма — у нормі, у батька: Ер — $5,05 \times 10^{12}$ /л, Гб — 171 г/л, MCV — 99,8 fl, MCH — 33,9 pg, Ле — $6,33 \times 10^9$ /л, е — 8%, б — 0%, п — 1%, с — 42%, л — 39%, м — 10%, Тр — 267×10^9 /л, ШОЕ — 5 мм/год. Морфологія Ер: мішенеподібні Ер. Під час огляду батька привертала увагу виражена гіперемія шкіри обличчя. Запідозрено таласемію.

Дитині проведено обстеження в Macedonian academy of sciences and arts, Research Center for Genetic Engineering and Biotechnology «Georgi D.Efremov» — електрофорез Гб та молекулярно-генетичне дослідження. Показники електрофорезу Гб — у нормі. У генах HBA1, HBA2 і HBB не виявлено жодного патогенного варіанта. Такий результат виключив таласемію у хворого та його батьків.

08.02.2022 генетичне дослідження в лабораторії «INVITAE» — панель на виявлення вродженої гемолітичної анемії (проаналізовано гени, пов'язані з вродженою дизеритропоектичною анемією, ензимопатіями та мембранопатіями Ер, опосередкованою компонентом гемолітичною анемією, еритроцитозом, метгемоглобінемією та дефіцитом гемоксигенази), мутацій не виявлено. Додатково замовлено секвенування геному (Invitae Genetic Health Screen), проаналізовано 1409 генів і виявлено: FESN c.315-48T>C (інтронний) гетерозиготний патогенний (низька пенетрантність), HFE c.187C>G

(p.His63Asp) гетерозиготний патогенний (низька пенетрантність) (характерний для гемохроматозу тип 1). Обстеження батьків: у матері мутацій не виявлено, у батька виявлено носійство аналогічних і мутацій: FESN c.315-48T>C (інтронний) гетерозиготний патогенний (низька пенетрантність), HFE c.187C>G (p.His63Asp) гетерозиготний патогенний (низька пенетрантність). У дитини діагностовано ЕПП. Хлопчик спостерігається в гематолога. Показники Гб — у межах 96–91 г/л, MCV — 49,7–50,6 fl, MCH — 16,4–16,5 pg, морфологічно Ер: гіпохромні мікроцити, поодинокі мішенеподібні, пойкилоцитоз, розміри печінки та селезінки — без наростання.

Обговорення

Еритропоектична протопорфірія в дитячому віці є спадковим захворюванням, яке в більшості (близько 95–96%) пацієнтів виникає внаслідок часткового дефіциту останнього ферменту шляху біосинтезу гемму, ферохелатази (кодується геном FESN на хромосомі 18q21.2–q21.3). При ЕПП клінічна експресія захворювання модулюється наявністю гіпоморфних транс-алелей FESN IVS3-48C. Також описано рецесивне успадкування інших мутантних алелей FESN (c.1-252G, c.68-23T, c.315-48C) [26,37]. Порушення роботи ферменту призводить до накопичення попередника гемму — протопорфірину в крові та тканинах. Протопорфірин має фотореактивні властивості, що й призводить до фоточутливості. Відзначається підвищена чутливість до сонячного світла через короткий час після перебування під променями. Крім світлобоязні, спостерігається ураження шкіри та слизових оболонок, іноді трапляються судомні напади. У місці відкритих ділянок тіла можуть з'являтися набряк шкіри, свербіж, почервоніння, можливе підвищення температури тіла, за тривалого перебування на сонці в частини осіб виникають геморагічні висипання. Зрідка в ділянках опіку виникають міхури, на місці яких можливе утворення виразок із подальшими рубцевими змінами на шкірі. Опіки здатні розвиватися навіть через віконне скло, синтетичний одяг. Накопичення протопорфірину в частини осіб призводить до прогресуючого ураження печінки, утворення каменів у жовчному (приблизно 20%) і сечовому міхурах. Ураження печінки в 1–5% хворих на ЕПП може прогресувати до гострої печінкової недостат-

ності, що вимагає трансплантації, та майже у 2% випадків розвивається цироз печінки зі швидким летальним результатом [1–3,35]. Хоча можливий латентний перебіг ЕПП без вищезгаданих клінічних і лабораторних проявів [37].

Еритропоетична протопорфірія є генетичним захворюванням з аутосомно-домінантним типом успадкування. Значно рідше зустрічається форма з аутосомно-рецесивним успадкуванням (тобто теж генетична, але зі «здоровими носіями»). У разі наявності захворювання в одного з батьків ризик виникнення патології в нащадків становить 1:1000, коли ж хворіють обоє батьків, то ризик зростає до 1:4. Оцінки поширеності ЕПП коливаються в межах від 1:75 000 до 1:200 000 [8,9,22,26,37]. Хвороба уражує одну особу зі 150 000 у Західній Європі. У повідомленні А.К. Dickey та співавт. (2021) розрахункова поширеність ЕПП, отримана від кількості діагностованих осіб в Європі, становить 0,00092%, але статистика може бути неточною через недостатнє діагностування хвороби [8]. Жодне дослідження не оцінювало поширеність ЕПП із використанням великого збору генетичних даних [8]. Поширення ЕПП може змінюватися залежно від частоти алелі з низьким рівнем експресії, частіше хвороба реєструється серед японців, ніж серед чорношкірого населення. Частота захворювання коливається приблизно від 1–3% в африканців до 10% у кавказців та до 43% у населення Японії [26]. Зрідка пацієнти можуть успадковувати біалельні мутації втрати функції у FECH, що становить близько 4% випадків у Європі [10]. На сьогодні зареєстровано понад 190 мутацій LOF FECH, у тому числі близько 7% є великими делеціями. Слід зазначити, що близько 95% пацієнтів з ЕПП мають патогенну мутацію LOF FECH на одній хромосомі та загальний «алель із низькою експресією», IVS3-48A>G, – на іншій. За даними S.A. Holme (2009), частота «алелей з низьким рівнем експресії» коливається від близько 2% в африканців до 6% у кавказців і 30–35% у вихідців зі Східної Азії та латиноамериканців. Лише незначна кількість пацієнтів з ЕПП мають дві LOF FECH-мутації, що призводить до тяжкої форми захворювання та сезонної кератодермії Палмера [37]. На сьогодні зареєстровано понад 20 пацієнтів у 16 неспоріднених родинах ЕПП із близько 85% місенс-мутаціями. Більшість пацієнтів були складними гетерозиготами [14].

Приблизно у 2% пацієнтів симптоми захворювання з'являються внаслідок мутації з посиленням гена, специфічного для еритроїдних клітин, амінолевулінатсинтази 2 (ALAS2; Xp11.21). Такий варіант захворювання і названо Х-зчепленою протопорфірією в домінуючий спосіб [16]. На відміну від дефектів, що виникають в ALAS2 і ABCB7 генах, пов'язаних із використанням мітохондріального заліза, аномальні відкладення заліза, пов'язані з аномаліями FECH [14], не спостерігаються.

У дослідженні S.A. Holme та співавт. (2007) спостерігали у 33% чоловіків і 48% жінок із ЕПП помірну гіпохромну МА, хоча пояснення, чому це відбувається, поки відсутнє [15]. У пацієнтів і ЕПП виявили зменшення на дві третини запасів заліза, оцінюваних за феритином сироватки. Проте концентрації заліза в сироватці крові та розчинного рецептора трансферину-1 (sTfR), маркери дефіциту заліза та неефективного еритропоезу, як повідомляється, були нормальними. Це підтверджує, що заліза достатньо для синтезу Гб при ЕПП [15]. Більше того, не спостерігалось неадекватного підвищення в сироватці крові та сечі рівнів гепсидину, основного регулятора метаболізму заліза, виключаючи гіпотезу недостатнього всмоктування заліза. Нарешті, дефіцит заліза при ЕПП не є пов'язаним із хронічним запаленням. Хоча з'ясовані механізми утримання заліза на низькому рівні в частини хворих на ЕПП. Також накопичується досвід, який свідчить, що дефіцит заліза може пом'якшити прояви хвороби [11]. У кістковому мозку синтез гему переважно контролюється внутрішньоклітинним пулом лабільного заліза шляхом посттранскрипційної регуляції. Дійсно, трансляція мРНК ALAS2, першого ферменту, що обмежує швидкість шляху біосинтезу гему в еритроїдній тканині, пригнічується, коли доступність заліза низька регуляцією системи 5'UTR IRE-IRP [11]. Водночас показано, що активність ферменту FECH безпосередньо регулюється доступністю залізо-сірчаного кластера [2Fe-2S], який міститься на С-кінці ферменту. Також повідомлялося про збільшення аберантних транскриптів FECH у клітинах зі зниженим рівнем заліза [1]. Тоді дефіцит заліза може призвести до меншого накопичення РРІХ шляхом пригнічення ALAS2, але також має підвищити рівень РРІХ шляхом пригнічення дії FECH [11]. З ускладнень ЕПП можлива гіпохромна анемія з високим вмістом заліза [1].

Повідомляється про розвиток МА у 20–60% пацієнтів із ЕПП. Патогенез МА, яку помилково первинно діагностують як ЗДА, і призначають препарати заліза [1,11], не з'ясований. У пацієнтів із МА легкого ступеня та тромбоцитопенією зниження гематологічних параметрів корелювало з кількістю РРІХ Ер. Цікаво, що еритропоєз не обмежувався надходженням заліза в пацієнтів, оскільки сироваткове заліза та розчинний рецептор трансферину (Тf) були в нормі. Тому, на думку S. Thunell та співавт. (2000), пероральне застосування препаратів заліза вважається неефективним і недоцільним у спробі виправити звичайну легку анемію в пацієнтів із ЕПП. Однак внутрішньовенне введення заліза або навіть переливання крові рекомендується при ЕПП з анемією тяжкого ступеня [33]. Роль препаратів заліза в лікуванні ЕПП та Х-зчепленої протопорфірії залишається неясною. С. Landefeld (2016) повідомляє про окремі випадки, коли застосування препаратів заліза в лікуванні пацієнтів із Х-зчепленою протопорфірією зменшує анемію, поліпшує рівень протопорфірину та позитивно впливає на захворювання печінки [18]. Є суперечливі твердження, що деякі люди, хворі на ЕПП, після застосування залізовмісних препаратів відчувають поліпшення щодо світлочутливості, а інші — загострення [4,15]. Клінічним випробуванням (NCT 02979249) нещодавно проведено оцінку зміни рівнів протопорфірину після початку застосування препаратів заліза, але жодних даних ще не надано [9]. У нашого хворого на ЕПП феротерапія не поліпшила показників «червоної крові».

В умовах, коли обсяги Ер перевищують показник Гб, що міститься в них, у периферичній крові, що циркулює по судинах за межами кісткового мозку, можуть з'являтися клітини-мішені. Мішенеподібні Ер, або кодоцити — це клітини з бляклою тонкою зовнішньою частиною і потовщенням у центрі [19,29]. Такі клітини виявлено у крові нашого пацієнта та його батька (рис. а, б).

Ці клітини можуть бути при інших патологічних станах, включаючи таласемію, анемію, постспленектомію та обструктивну жовтяницю [19,29]. Також у наведеному клінічному випадку при гіпохромній МА, резистентній до застосування препаратів заліза, із виявленням мішенеподібних Ер, насамперед виключали гемоглобінопатію й таласемію. За ре-

зультатами дослідження електрофорезу Гб та молекулярно-генетичних досліджень у дитини і батьків виключено таласемію. За результатами молекулярно-генетичного дослідження, що включало панель на виявлення вродженої гемолітичної анемії (проаналізовано гени, пов'язані з вродженою дизеритропоетичною анемією, ензимопатіями та мембранопатіями Ер, опосередкованою комплементом гемолітичною анемією, еритроцитозом, метгемоглобінемією та дефіцитом гемоксигенази), мутацій не виявлено. Додатково замовлено секвенування геному з аналізом 1409 генів і виявлено: FESN c.315-48T>C (інтронний) гетерозиготний патогенний (низька пенетрантність), HFE c.187C>G (p.His63Asp) гетерозиготний патогенний (низька пенетрантність). За результатами обстеження батьків, у матері мутації не виявлено, а в батька знайдено носійство аналогічних мутацій: FESN c.315-48T>C (інтронний) гетерозиготний патогенний (низька пенетрантність), HFE c.187C>G (p.His63Asp) гетерози-

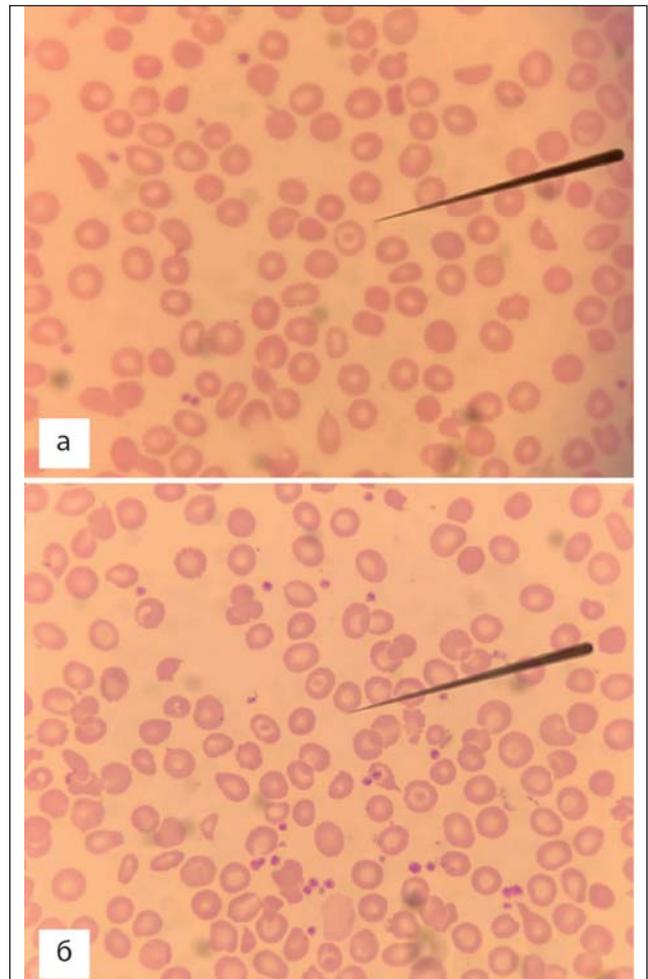


Рис. Морфологія еритроцитів у дитини, хворої на еритропоетичну протопорфірію: гіпохромні мікроцити, поодинокі мішенеподібні, пойкилоцитоз

готний патогенний (низька пенетрантність). У батька відмічено виражену гіперемію обличчя, яка могла бути ознакою як фоточутливості, так і вторинного еритроцитозу. Батько пацієнта стверджує, що впродовж життя сонячних опіків на шкірі в нього не було.

Зазвичай перші ознаки хвороби дебютують у ранньому дитинстві при першому контакті із сонячним випромінюванням, у більшості дітей віком 3–8 років і старших, частіше в осіб чоловічої статі. Захворювання характеризується хронічним рецидивним перебігом із загостренням у весняно-літній період і повторюється щорічно, особливо після сонячного опромінення. Поліпшення — восени та взимку. Рецидив починається з гострої стадії відразу після інсоляцій, але якщо хворий уникає опромінення, то ці явища зникають і настає ремісія. Підвищена чутливість до сонячного світла виражена і зустрічається майже в усіх хворих. Діагностується ЕПП та X-зчеплена протопорфірія шляхом виявлення підвищення рівнів PPIX в Ер з переважанням безметалевого протопорфірину. Генетичне тестування шляхом секвенування генів FECH або ALAS2 підтверджує діагноз [3,7,10,13–15,16,22,26,33,36,37].

У наведеному клінічному випадку в дитини виявлено знижений рівень вітаміну В₁₂, найімовірніше, на тлі мальабсорбції (непереносимість лактози, генотип CC). Застосування вітаміну В₁₂ не вплинуло на значення показників «червоної крові», проте скоригувало його вміст у крові. Показники сироваткового заліза, феритину, вільна залізов'язуюча функція, трансферин, фолієва кислота були в нормі. Визначення рівня протопорфірину не проведено. У пацієнта верифіковано ЕПП доволі швидко, у ранньому віці, ще до безпосереднього перебування дитини під впливом прямого сонячного опромінення, завдяки пошуку причини резистентної анемії. Діагностика базувалася на секвенуванні геному. У вказаної дитини за час спостереження після періоду новонародженості у БАК гіпербілірубін-, гіпертрансфераземії не встановлено. Ознак холелітазу та уролітазу за результатами УЗД не виявлено. Батькам надано рекомендації: дитині уникати інсоляцій та застосовувати сонцезахисні креми з високим ультрафіолетовим захистом (захисним фактором не менше 30), проводити моніторинг показників ЗАК, БАК та УЗД внутрішніх органів.

Еритропоетична протопорфірія, на відміну від еритропоетичної урорпорфірії, у більшості

випадків перебігає доброякісно. Ця хвороба триває впродовж усього життя, її прогноз залежить від еволюції захворювання печінки, що може призвести до потенційно летальної печінкової недостатності [5,9,28,30,31,34]. У дослідженні S.A. Holme та співавт. (2006) розглянуто питання щодо аспектів якості життя пацієнтів з ЕПП. Зроблено висновок, що фоточутливість може суттєво змінити спосіб життя пацієнтів з ЕПП, із помітним впливом на якість життя порівняно з іншими шкірними захворюваннями, які вважаються тяжкими [14]. Пацієнти з ЕПП повинні перебувати під наглядом із періодичним тестуванням функції печінки, серологічним дослідженням на вірусний гепатит, на гемохроматоз та аналізом сироваткових маркерів фіброзу печінки. Слід також включити сканування печінки для виявлення каменів у жовчному міхурі, комп'ютерну томографію і магнітно-резонансну томографію. Хворі на ЕПП повинні бути щеплені, особливо проти гепатитів. Їм слід уникати вживання алкоголю [5,9,21,28,30,31].

Лікування ЕЕП полягає насамперед у захисті пацієнтів від сонця. Тоновані вікна автомобіля та сонцезахисні засоби, що містять оксид цинку або діоксид титану, допомагають зменшити наслідки перебування на сонці [3]. Гострі фототоксичні реакції зменшуються після декількох днів уникнення перебування на сонці та в результаті проведення заходів охолодження. Знеболювальні препарати, у тому числі наркотичні анальгетики, зазвичай не ефективні для полегшення болю. Застосування антигістамінних препаратів і стероїдів може полегшити симптоми, хоча позитивний ефект не був чітко задокументований. Профілактичне лікування пероральним бета-каротином може сприяти незначному поліпшенню переносимості сонячного світла. Це зазвичай вимагає споживання високих доз бета-каротину, проте має побічний ефект у зміні кольору шкіри до помаранчевого [1]. Застосування цистеїну, N-ацетилцистеїну і вітаміну С не підтверджує ефекту толерантності до сонця [24]. Встановлено, що афамеланотид, синтетичний аналог α -меланоцитостимулюючого гормона, збільшує безболісне перебування на сонці та підвищує якість життя дорослих з ЕПП [20]. Афамеланотид вводять у формі підшкірного імплантату, він зв'язується з дермальним рецептором меланокортину-1, що приводить до збільшення виробництва фотозахисної речовини еумеланіну в шкірі. На додаток до створення засмаги, еумеланін

індукує антиоксидантну активність, посилює процеси відновлення ДНК і модулює запалення [25]. Два багатоцентрові подвійні сліпі плацебо контрольовані клінічні випробування фази 3 в Європі та США показали подовження часу безболісності після перебування на сонці, а також меншу кількість фототоксичних реакцій під час лікування порівняно з групою плацебо. Крім того, за повідомленнями пацієнтів, якість життя поліпшилася в учасників, які отримували афамеланотид [5]. Повідомлено про ефективне застосування терапії на основі антисмислових олігонуклеотидів (oligonucleotide-based therapy, antisense oligonucleotide ASO-V1), які вводять в еритробласти людини, хворої на ЕПП, що знижує РРІХ до рівня здорових осіб [27]. Є публікація про застосування МТ-7117 (Dersimelagon™, Mitsubishi Tanabe Pharma America, Джерсі-Сіті, штат Нью-Джерсі, США) – це невелика молекула для перорального застосування, яка діє як селективний агоніст рецептора меланокортину-1 і збільшує вироблення меланіну в шкірі за відсутності впливу ультрафіолетового випромінювання [2].

У статті М. Lecha та співавт. (2009) описано терапевтичну тактику щодо зменшення надлишкового протопорфірину в пацієнтів з ЕПП: зниження еритропоезу. Цього можна досягти обмінним переливанням або гіпертрансфузією. Розглянуто також інший спосіб лікування із застосуванням холестираміну (засіб, що поглинає жовч) для посилення виведення надлишку протопорфірину через жовчовивідну систему. Вважається, що медикамент зв'язує надлишок протопорфірину, посилюючи його виведення з калом, знижуючи концентрацію в плазмі та Ер, запобігаючи розвитку протопорфірової гепатопатії. Описано інші подібні препарати, такі як хенодезоксихолева та урсодезоксихолева кислоти. Однак автор стверджує, що ці агенти, які поглинають жовч, можуть не впливати або навіть мати несприятливий ефект на ЕПП з про-

гресуючим захворюванням печінки, тому їх слід використовувати з обережністю [21].

При термінальній стадії печінкової недостатності рекомендовано ортотопічну трансплантацію печінки. Однак, враховуючи високий ризик рецидиву захворювання печінки при ЕПП і те, що протопорфірин виробляється в кістковому мозку, повідомлено про трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин як лікувальний підхід або послідовно після ортотопічної трансплантації печінки, або як первинне втручання у випадках без прогресування фіброзу печінки [28,31,34].

Висновки

Еритропоетична протопорфірія є надзвичайно рідкісним генетичним захворюванням із хронічним перебігом, яке в ідеалі можна запідозрити через високу фоточутливість. За наявності у хворого рефрактерної до застосування препаратів заліза гіпохромної МА з метою верифікації діагнозу слід проводити електрофорез гемоглобіну та сучасне молекулярно-генетичне дослідження, яке є основою діагностики усіх хвороб. Складність діагностики в Україні зумовлена відсутністю можливості виконання цих тестів і високою вартістю досліджень за кордоном. Захворювання може призвести до тяжких клінічних проявів, віддалених ускладнень і значного зниження якості життя. Лікування складається здебільшого з уникнення провокуючих факторів і симптоматичного лікування. Завдяки поглибленню розуміння патофізіології та механізмів ЕПП стали доступними нові підходи до лікування, спрямовані на усунення основних дефектів на молекулярному або клітинному рівні, що прогнозує значне поліпшення стану хворих, запобігання виникненню симптомів і сприяє ефективнішому лікуванню цієї нозології.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Anstey AV. (2022). Systemic photoprotection with alpha-tocopherol (vitamin E) and beta-carotene. *Clin Exp Dermatol.* 27: 170–176. doi: 10.1046/j.1365-2230.2002.01040.x.
2. Balwani M, Bonkovsky HL, Belongie KJ, Anderson KE, Takahashi F, Irizarry A, Amster M, Bissell DM, Wang B, Hazan L et al. (2020). Erythropoietic Protoporphyrin: Phase 2 Clinical Trial Results Evaluating the Safety and Effectiveness of Dersimelagon (MT-7117), an Oral MC1R Agonist. *Blood.* 136 (1): 51. doi: 10.1182/blood-2020-142467.
3. Balwani M. (2019). Erythropoietic Protoporphyrin and X-Linked Protoporphyrin: pathophysiology, genetics, clinical manifestations, and management. *Mol Genet Metab.* 128 (3): 298–303. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.01.020.
4. Bentley DP, Meek EM. (2013). Clinical and biochemical improvement following low-dose intravenous iron therapy in a patient with erythropoietic protoporphyria. *Br J Haematol.* 163: 289–291. doi: 10.1111/bjh.12485.
5. Biolcati G, Marchesini E, Sorge F, Barbieri L, Schneider-Yin X, Minder EI. (2015). Long-term observational study of afamelanotide in 115 patients with erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol.* 172: 1601–1612. doi: 10.1111/bjd.13598.

6. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. (2017). Porphyrin. *N Engl J Med*. 377 (9): 862–872. doi: 10.1056/NEJMra1608634.
7. Brancaloni V, Granata F, Missineo P, Fustinoni S, Graziadei G, Di Pierro E. (2018). Digital PCR (dPCR) analysis reveals that the homozygous c.315–48T>C variant in the FECH gene might cause erythropoietic protoporphyria (EPP). *Mol Genet Metab*. 124 (4): 287–296. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.06.005. Epub 2018 Jun 13.
8. Dickey AK, Quick C, Ducamp S, Zhu Z, Feng YA, Naik H, Balwani M, Anderson KE, Lin X, Phillips JE, Rebeiz L, Bonkovsky HL, McGuire BM, Wang B, Chasman DI, Smoller JW, Fleming MD, Christiani DC. (2021). Evidence in the UK Biobank for the underdiagnosis of erythropoietic protoporphyria. *Genet Med*. 23 (1): 140–148. doi: 10.1038/s41436-020-00951-8.
9. Erwin AL, Balwani M. (2021). Porphyrins in the Age of Targeted Therapies. *Diagnostics (Basel)*. 11 (10): 1795. doi: 10.3390/diagnostics11101795.
10. Farrag MS, Kučerová J, Šlachetová L, Šeda O, Šperl J, Martásek P. (2015). A Novel Mutation of the FECH Gene in a Czech Family with Erythropoietic Protoporphyrinemia and a Population Study of IVS3–48C Variant Contributing to the Disease. *Folia Biol (Praha)*. 61 (6): 227–232.
11. Graziadei G, Duca L, Granata F, De Luca G, De Giovanni A, Brancaloni V, Nava I, Di Pierro E. (2022). Microcytosis in Erythropoietic Protoporphyrinemia. *Front Physiol*. 13: 841050. doi: 10.3389/fphys.2022.841050. eCollection 2022.
12. Heerfordt IM, Lerche CM, Wulf HC. (2022). Cimetidine for erythropoietic protoporphyria. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 38: 102793. doi: 10.1016/j.pdpdt.2022.102793.
13. Holme SA, Anstey AV, Finlay AY, Elder GH, Badminton MN. (2006). Erythropoietic protoporphyria in the U.K.: clinical features and effect on quality of life. *Br J Dermatol*. 155: 574–581. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07472.x.
14. Holme SA, Whatley SD, Roberts AG, Anstey AV, Elder GH, Ead RD, Stewart MF et al. (2009). Seasonal palmar keratoderma in erythropoietic protoporphyria indicates autosomal recessive inheritance. *J Invest Dermatol*. 129: 599–605.
15. Holme SA, Worwood M, Anstey AV, Elder GH, Badminton MN. (2007). Erythropoiesis and iron metabolism in dominant erythropoietic protoporphyria. *Blood*. 110: 4108–4110. doi: 10.1182/blood-2007-04-088120.
16. Kieke MC, Klemm J, Tondin AR, Alencar V, Johnson N, Driver AM, Lentz T, Fischer GJ, Caporale DA, Drury LJ. (2019). Characterization of a novel pathogenic variant in the FECH gene associated with erythropoietic protoporphyria. *Mol Genet Metab Rep*. 20: 100481. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100481.
17. Lala SM, Naik H, Balwani M. (2018). Diagnostic Delay in Erythropoietic Protoporphyrinemia. *J Pediatr*. 202: 320–323.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.06.001.
18. Landefeld C, Kentouche K, Gruhn B, Stauch T, Rossler S, Schuppan D, Whatley SD, Beck JF, Stolz U. (2016). X-linked protoporphyria: Iron supplementation improves protoporphyrin overload, liver damage and anaemia. *Br J Haematol*. 173: 482–484. doi: 10.1111/bjh.13612.
19. Landis–Piwowar K, Landis J, Keila P. (2015). The complete blood count and peripheral blood smear evaluation. In *Clinical laboratory hematology*. 3rd ed. New Jersey: Pearson: 154–177.
20. Langendonk JG, Balwani M, Anderson KE, Bonkovsky HL, Anstey AV, Bissell DM, Bloomer J, Edwards C, Neumann NJ, Parker C, Phillips JD, Lim HW, Hamzavi I, Deybach JC, Kauppinen R, Rhodes LE, Frank J, Murphy GM, Karstens FPJ, Sijbrands EJJ, de Rooij FWM, Lebwohl M, Naik H, Goding CR, Wilson JHP, Desnick RJ. (2015). Afamelanotide for Erythropoietic Protoporphyrinemia. *N Engl J Med*. 373 (1): 48–59. ULR: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1411481>.
21. Lecha M, Puy H, Deybach JC. (2009). Erythropoietic protoporphyria. *Orphanet J Rare Dis*. 4: 19. doi: 10.1186/1750-1172-4-19.
22. Li C, Di Pierro E, Brancaloni V, Cappellini MD, Steensma DP. (2009). A novel large deletion and three polymorphisms in the FECH gene associated with erythropoietic protoporphyria. *Clin Chem Lab Med*. 47 (1): 44–46. doi: 10.1515/CCLM.2009.010.
23. Liu ZH, Shen H. (2022). Erythropoietic Protoporphyrinemia. *J Cutan Med Surg*. 26 (3): 314. doi: 10.1177/12034754211016295.
24. Minder EI, Schneider–Yin X, Steurer J, Bachmann LM. (2009). A systematic review of treatment options for dermal photosensitivity in erythropoietic protoporphyria. *Cell Mol Biol*. 55: 84–97.
25. Minder EI. (2010). Afamelanotide, an agonistic analog of alpha-melanocyte-stimulating hormone, in dermal phototoxicity of erythropoietic protoporphyria. *Expert Opin Investig Drugs*. 19: 1591–1602. doi: 10.1517/13543784.2010.535515.
26. Mizawa M, Makino T, Nakano H, Sawamura D, Shimizu T. (2019). Erythropoietic Protoporphyrinemia in a Japanese Population. *Acta Derm Venereol*. 99 (7): 634–639. doi: 10.2340/00015555-3184.
27. Oustric V, Manceau H, Ducamp S, Soaid R, Karim Z, Schmitt C, Mirmiran A, Peoc'h K, Grandchamp B, Beaumont C, Lyoumi S, Moreau–Gaudry F, Guyonnet–Dupérat V, de Verneuil H, Marie J, Puy H, Deybach JC, Gouya L. (2014). Antisense oligonucleotide-based therapy in human erythropoietic protoporphyria. *Am J Hum Genet*. 94 (4): 611–617. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.02.010.
28. Rand EB, Bunin N, Cochran W, Ruchelli E, Olthoff KM, Bloomer JR. (2006). Sequential liver and bone marrow transplantation for treatment of erythropoietic protoporphyria. *Pediatrics*. 118: e1896–e1899. doi: 10.1542/peds.2006-0833.
29. Rodak BF, Carr JH. (2017). Variations in shape and distribution of erythrocytes. In *Clinical hematology atlas*. 5th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Inc: 93–106.
30. Sarda R, Soneja M. (2020). Erythropoietic protoporphyria: Delayed presentation with decompensated liver disease. *Indian J Med Res*. 152 (1): S6–S7. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_2254_19.
31. Singal AK, Parker C, Bowden C, Thapar M, Liu L, McGuire BM. (2014). Liver transplantation in the management of porphyria. *Hepatology*. 60: 1082–1089. doi: 10.1002/hep.27086.
32. Snast I, Kafory R, Sherman S, Edel Y, Hodak E, Levi A, Lapidot H. (2020). Acquired erythropoietic protoporphyria: A systematic review of the literature. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 36 (1): 29–33. doi: 10.1111/phpp.12501.
33. Thunell S, Harper P, Brun A. (2000). Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias. IV. Pathophysiology of erythropoietic protoporphyria – diagnosis, care and monitoring of the patient. *Scand J Clin Lab Invest*. 60: 581–604. doi: 10.1080/003655100448310.
34. Wahlin S, Harper P. (2010). The role for BMT in erythropoietic protoporphyria. *Bone Marrow Transplant*. 45: 393–394. doi: 10.1038/bmt.2009.132.
35. Wensink D, Wagenmakers MAEM, Langendonk JG. (2021). Afamelanotide for prevention of phototoxicity in erythropoietic protoporphyria. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 14 (2): 151–160. doi: 10.1080/17512433.2021.1879638.
36. Whitman JC, Paw BH, Chung J. (2018). The role of ClpX in erythropoietic protoporphyria. *Hematol Transfus Cell Ther*. 40 (2): 182–188. doi: 10.1016/j.htct.2018.03.001.
37. Yasuda M, Chen B, Desnick DJ. (2019). Recent Advances on Porphyria Genetics: Inheritance, Penetrance & Molecular Heterogeneity, Including New Modifying/Causative Genes. *Mol Genet Metab*. 128 (3): 320–331. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.11.012.

Відомості про авторів:

Дорош Ольга Ігорівна — к.мед.н., лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. Асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. Scopus Author ID: 23027201900; Web of Science Researcher ID AAT-5967-2020; <https://orcid.org/0000-0002-5919-9371>.

Бодак Христина Ігорівна — лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0003-3525-5188>.

Макух Галина Василівна — д.біол.н., лікар-генетик, керівник лабораторії генетичних досліджень, ст.н.с. відділення клінічної генетики ДУ «Інститут спадкової патології НАМНУ». Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31а. Scopus Author ID: 35776323300; <https://orcid.org/0000-0001-7749-5353>.

Цимбалюк-Волюшин Ірина Петрівна — к.мед.н., зав. відділенням гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0003-3752-2630>.

Мих Алла Миколаївна — лікар-цитолог, зав. клінічної лабораторії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-2720-8480>.

Середич Лілія Петрівна — лікар-цитолог клінічної лабораторії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-2586-2518>.

Стаття надійшла до редакції 03.09.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.

УДК 612.398.194:616-06-053.4

**В.С. Березенко^{1,2}, Х.З. Михайлюк^{1,2}, Я.В. Кречко^{1,2},
О.М. Ткалик¹, М.Б. Диба^{1,2}, А.В. Безпала^{1,2}**

Дефіцит орнітин-транскарбамілази — мало відоме орфанне захворювання в дитячій гепатології (клінічний випадок)

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

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 111-116. doi 10.15574/SP.2022.127.111

For citation: Berezenko VS, Mykhailiuk KhZ, Krechko YaV, Tkalyk OM, Dyba MB, Bezpala AV. (2022). Ornithine transcarbamylase deficiency is a little-known rare disease in pediatric hepatology (clinical case). Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 111-116. doi 10.15574/SP.2022.127.111.

Наведено літературні дані та власне спостереження за пацієнтом дошкільного віку з дефіцитом орнітин-транскарбамілази. Це захворювання характеризується надмірним накопиченням аміаку в організмі, що призводить до ураження нервової системи, шлунково-кишкового тракту та порушення функції печінки. Має генетично обумовлений механізм розвитку, пов'язаний з мутаціями гена OTC.

Мета — вивчити особливості маніфестації, клінічних проявів, перебігу та діагностики дефіциту орнітин-транскарбамілази.

Клінічний випадок. Дівчинка У. госпіталізована до відділення дитячої гепатології зі скаргами на біль у животі, періодичне блювання, яке супроводжувалося підвищенням рівня ацетону в сечі, а також зі скаргами на дратівливість, плаксивість, емоційну лабільність і підвищення рівня печінкових проб. Під час обстеження виявлено гепатоспленомегалію, за даними лабораторних тестів — коливання рівня трансаміназ крові в межах 4–20 норм, гіперамоніємію, підвищення концентрації оротової кислоти в сечі. Проведено молекулярно-генетичне дослідження та виявлено ген невизначеного носійства OTC, асоційований з Х-зчепленим дефіцитом орнітин-транскарбамілази. Призначено метаболічну терапію та харчування з обмеженням вмістом білка, для попередження гіперамоніємії.

Висновок. Дефіцит транскарбамілази — рідкісне генетичне захворювання, що характеризується надмірним накопиченням аміаку в організмі з типовою клінічною та лабораторною симптоматикою. Визначення концентрації аміаку та молекулярно-генетичне дослідження є важливою діагностичною складовою в дітей із захворюваннями печінки, поєднаною з ураженням інших органів та систем. Несвоєчасна діагностика та лікування корелюють із тяжкістю захворювання, розвитком непоправних змін, інвалідизації та можливої смерті в ранньому віці.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: дефіцит орнітин-транскарбамілази, аміак, діти.

Ornithine transcarbamylase deficiency is a little-known rare disease in pediatric hepatology (clinical case)

V.S. Berezenko^{1,2}, Kh.Z. Mykhailiuk^{1,2}, Ya.V. Krechko^{1,2}, O.M. Tkalyk¹, M.B. Dyba^{1,2}, A.V. Bezpala^{1,2}

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

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article reviews literature and demonstrates personal observation of a preschool patient with ornithine transcarbamylase deficiency. This disease is characterized by an excessive accumulation of ammonia in the body, which leads to damage of the nervous system, gastrointestinal tract, and impaired liver function. It has a genetically determined mechanism of development associated with mutations in the OTC gene.

Purpose — to study specific aspects of manifestation, clinical picture, course and diagnosis of ornithine transcarbamylase deficiency.

Clinical case. Girl U. was admitted to the pediatric hepatology department with complaints of abdominal pain, periodic vomiting, accompanied by high ketones in urine test, irritability, tearfulness, emotional lability, and increased liver enzyme levels. Physical exam revealed hepatosplenomegaly. Bloodwork series showed transaminase levels 4–20 times ULN, hyperammonemia, and increased orotic acid in urine. A molecular genetic study was performed, and identified a variant of uncertain significance in the OTC gene associated with X-linked ornithine transcarbamylase deficiency. Metabolic therapy and protein-restricted nutrition were prescribed to prevent hyperammonemia.

Conclusions. Transcarbamylase deficiency is a rare genetic disease characterized by excessive accumulation of ammonia in the body with typical clinical and laboratory symptoms. Detection of ammonia concentration and molecular genetic testing are crucial diagnostic components in children with liver diseases associated with other organs and systems damage. Untimely diagnosis and treatment correlates with the severity of the disease, the development of irreversible changes, disability and possible death in young age.

The study was performed according to the principles of the Declaration of Helsinki. The informed consent of the child's parents was obtained for the conducted research.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: ornithine transcarbamylase deficiency, ammonia, children.

Дефіцит орнітин-транскарбамілази (ornithine transcarbamylase deficiency — OTCD) є рідкісним Х-зчепленим генетичним захворюванням, з автосомно-рецесивним типом успадкування, характеризується

надмірним накопиченням аміаку в крові та є найпоширенішим спадковим дефектом циклу синтезу сечовини (UCD). Частота поширення OTCD становить 1 випадок на 14–70 000 новонароджених та пов'язаний з мутацією

гена ОТС, тоді як загальна частота порушень циклу сечовини становить приблизно 1 випадок на 8 000 новонароджених [2,8]. Ген ОТС людини розташований на Хр21.1 хромосомі з довжиною 73 kb, що містить 10 екзонів і 9 інтронів [10]. Мутації гена ОТС є дуже гетерогенними, а повторювані варіанти послідовності змінюються залежно від етнічної приналежності. На цей час ідентифіковано понад 400 мутацій та продовжують виявляти мутації *de novo*. Із 341 виявленої мутації 149 — були пов'язані з неонатальним початком гіперамоніємії (протягом першого тижня життя), 70 — спостерігалися в пацієнтів чоловічої статі з більш пізнім початком гіперамоніємії, 121 — були виявлені в гетерозиготних носіїв жіночої статі [18]. За даними літератури, найпоширенішими мутаціями в Японії є R40N і R227 W, а в Іспанії — R129H, R40N і G195R [12,13,20].

Процес експресії гена ОТС відбувається як у печінці, так і в кишечнику, але повний цикл експресії — лише в печінці. Орнітин-транскарбамаза (ОТС) каталізує утворення цитруліну з орнітину та карбамаїл фосфату. Дефіцит цього ферменту призводить до надлишкової продукції карбамаїлфосфату, який у подальшому зв'язується з аспаргатом, утворюючи надлишок оротової кислоти. Діагностично захворювання характеризується підвищенням вмісту оротової кислоти в сечі в умовах підвищеного вмісту аміаку та аланіну в сироватці крові. Аміак, який утворюється при розщепленні білків в організмі, є токсичним, якщо його рівень стає занадто високим. Особливо чутлива до впливу надлишку аміаку нервова система.

Прояви ОТСД фенотипово можна поділити на дві групи залежно від часу появи клінічної симптоматики. Можливий ранній (вік початку — ≤ 30 діб після народження) і пізній початок (вік початку — > 30 діб). Найчастіше захворювання реєструється в осіб чоловічої статі та найтяжче перебігає в перші доби життя. Немовлята з неонатальною формою дефіциту ОТС є млявими, відмовляються від їжі, порушується регуляція центру дихання та терморегуляції, можливий розвиток судом, коми та ранньої неонатальної смерті. Прогресування захворювання призводить до затримки нервово-психічного розвитку, інтелектуальної недостатності та прогресуючого ураження печінки. У деяких осіб ознаки та симптоми дефіциту ОТС можуть бути менш виразними та з'являтися пізніше. Пізня форма захворювання зустрічається як

у чоловіків, так і в жінок. Особи з пізнім початком дефіциту ОТС можуть відчувати епізоди зміни психічного статусу, такі як марення, перепади настрою або знижений рівень свідомості, головний біль, періодичне блювання, відраза до білкової їжі та судоми. За результатами проведеного дослідження з встановленим діагнозом ОТСД, в Японії смертність становить 48,5% серед чоловіків і 25,0% у жінок. У дітей з раннім початком захворювання смертність становить 80,0%, а в осіб із пізнім початком — 24,5% [5]. Переважну більшість гіперамоніємічних кризів провокує посилене споживання білка [16].

Основні симптоми поділяються на дві групи. Для першої характерними є прояви ураження шлунково-кишкового тракту: блювання, відмова від їжі, біль у животі, порушення функції печінки. Другу групу становлять неврологічні прояви: швидка втомлюваність, млявість, дратівливість, судоми, затримка нервово-психічного розвитку, порушення сну, головний біль, м'язова гіпотонія, акроанестезія, порушення дихання, різного рівня порушення свідомості з розвитком коми. Симптоматика посилюється після вживання їжі з високим вмістом білка, при голодуванні, інфекціях, травмах, операціях, застосуванні кортикостероїдів та вальпроєвої кислоти [2,8].

Для діагностування різних типів гіперамоніємії визначають вміст аміаку в крові, метаболітів орнітинового циклу в крові та сечі, активність ферменту в біоптатах печінки. Основна діагностична ознака — підвищення аміаку в крові. Вміст аміаку в крові може сягати 6 000 мкмоль/л (у нормі — 60 мкмоль/л). Проте в більшості хронічних випадків рівень аміаку може підвищуватися лише після білкового навантаження або протягом гострих ускладнень захворювання.

Прогноз залежить від тяжкості захворювання та є несприятливим у пацієнтів із ранньою неонатальною формою захворювання.

Профілактика первинних проявів захворювання і гіперамоніємії включає обмеження споживання білка ентерально, призначення спеціальних молочних сумішей і лікарських препаратів, які захоплюють азот (скванджери), а також коферментів і дефіцитних субстратів для стимуляції реакцій орнітинового циклу (аргініну гідрохлорид, цитрулін, орнітин, L-карнітин) за умови збалансованого додаткового вживання незамінних амінокислот [7,9,15].

Незалежно від віку інтенсивну детоксикаційну терапію починають при рівні амонію

понад 200 мкмоль/л (350 мкг/дл). Лікування гострої гіпреамоніємії полягає в повному обмеженні надходження білка на 24–48 год, у тому числі ентерально, при одночасному забезпеченні адекватної гідратації з високим вмістом глюкози. Рекомендують довенне введення 10% розчину глюкози (25–35 мл/кг упродовж 90–120 хв), у якому містяться скванджери — бензоат натрію та фенілацетат натрію. Для стимуляції ферменту N-ацетилглютамат синтетази (NAGS — N-acetylglutamate synthase), який відповідає за весь орнітиновий цикл і виведення сечовини, використовують 10% розчин аргініну гідрохлориду. За необхідності вводять інсулін для підтримки рівня глікемії в межах норми. Для забезпечення енергетичного балансу рекомендують довенне введення ліпідів. Введення білків розпочинають лише при зниженні концентрації аміаку нижче 100 мкмоль/л. Показаннями до гемодіалізу в новонароджених є рівень амонію вище 400 мкмоль/л (700 мкг/дл) або відсутність ефекту від медикаментозної терапії впродовж 4 год [6,19].

Трансплантація печінки є альтернативою медикаментозному лікуванню тяжкої форми OTCD у новонароджених або в разі частих епізодів повторної гіперамоніємії [3,4]. Крім того, трансплантація печінки є варіантом лікування пацієнтів із важкими порушеннями циклу сечовини, зокрема, пацієнтів із неонатальною формою захворювання, або в тих, у кого реєструються часті епізоди декомпенсації, незважаючи на оптимальне медикаментозне лікування. Альтернативною терапією розладів циклу сечовини може бути трансплантація гепатоцитів. Проте всі біохімічні та клінічні корекції, описані на сьогодні, є тимчасовими, і після трансплантації гепатоцитів необхідно проводити трансплантацію печінки [14]. Трансплантація гепатоцитів може бути використана разом із допоміжною частковою ортотопічною трансплантацією як ефективне лікування тяжких пацієнтів з OTCD і, ймовірно, поліпшує стан центральної нервової системи [11,14,17].

Мета роботи — дослідити літературні джерела; вивчити особливості маніфестації, клінічних проявів, перебігу та діагностики OTCD.

Клінічний випадок

Дівчинка У., віком 4 роки, госпіталізована до відділення дитячої гепатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

(ДУ «ІПАГ НАМН України») зі скаргами на біль у животі, не пов'язаний з вживанням їжі, періодичне блювання (один раз на 2–3 місяці), яке супроводжувалася підвищенням рівня ацетону в сечі, а також зі скаргами на дратівливість, плаксивість, емоційну лабільність. З анамнезу: дитина — від I вагітності, I пологов, народилася з масою тіла 4050 г шляхом кесаревого розтину (слабкість пологової діяльності) на 42-му тижні. Росла та розвивалася відповідно до віку, від однолітків не відставала, щеплення — за календарем. На думку батьків, перші симптоми захворювання у вигляді блювання, на тлі ацетонемії після вживання молока та молочних продуктів, з'явилися у віці 1 рік. У 3-річному віці з'явилися скарги на біль у животі, частішали епізоди блювання, періодичне посіпування нижньої щелепи та короткочасне завмирання, дитина стала більш дратівливою, плаксивою.

У 2020 р. в дитини вперше діагностовано підвищення рівня трансаміназ крові: аланінамінотрансфераза (АЛТ) — 812 Од/л, аспартатамінотрансфераза (АСТ) — 678 Од/л, гепатомегалію. За результатами обстеження виключено вірусні гепатити: А, В, С; маркери автоімунного гепатиту — ANA (антинуклеарні антитіла), AMA (антимітохондріальні антитіла), LKM-1 (антитіла до мікросом печінки та нирок I типу), ASMA (антитіла до гладких м'язів) — відсутні, встановлено зниження концентрації церулоплазміну в сироватці крові — 0,13 г/л (норма — 0,16–0,45 г/л), за нормальної добової екскреції міді із сечею. Для уточнення діагнозу та визначення тактики лікування хвору госпіталізовано до відділення дитячої гепатології ДУ «ІПАГ НАМН України» з попереднім діагнозом «Криптогенний гепатит, метаболічне захворювання печінки? Хвороба Вільсона? Автоімунний гепатит?».

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

На момент госпіталізації на шкірі кистей рук, ліктьових і підколінних ямках та сідничних складках виявлено поодинокі рожеві, папульозне висипання. Відмічено збільшення розмірів печінки за рахунок правої частки, щільно еластичної консистенції. Селезінка на 1,5 см виступає з-під краю лівої реберної дуги. Фізіологічні відправлення — у нормі.

За результатами параклінічного обстеження: лейкоцитоз — $11,17 \times 10^9$ /л, незначне підвищен-

Результати молекулярно-генетичного дослідження У., 4 роки

Ген	Поліморфізм	Зиготність	Варіант
FTCD	c.763C>T (p.Arg255*)	гетерозигота	Патогенний
LARGE1	c.265C>T (p.Arg89*)	Гетерозигота	Патогенний
ACAD8	c.964A>G (p.Met322Val)	Гетерозигота	Невизначеного значення
OTC	c.188T>C (p.Leu63Pro)	Гетерозигота	Невизначеного значення
PAH	c.65C>A (p.Thr22Lys)	Гетерозигота	Невизначеного значення
PHKG2	c.556+5G>T (Intronic)	Гетерозигота	Невизначеного значення
CHIT1	c.1049_1072dup (p.Trp358*)	Гетерозигота	Доброякісний
CHIT1	c.304G>A (p.Gly102Ser)	Гетерозигота	Доброякісний
FAH	c.1021C>T (p.Arg341Trp)	Гетерозигота	Доброякісний (псевдодефіцитна алель)
GALC	c.1685T>C (p.Ile562Thr)	Гомозигота	Доброякісний (псевдодефіцитна алель)
GLA	c.937G>T (p.Asp313Tyr)	Гетерозигота	Доброякісний (псевдодефіцитна алель)

ня вмісту тромбоцитів – 428×10^9 /л, швидкість осідання еритроцитів – 37 мм/год, підвищення рівня трансаміназ: АЛТ – 699 Од/л (норма – нижче 40 Од/л), АСТ – 514 Од/л (норма – нижче 41 Од/л), гамма-глутаміл-транспептидаза – 23 U/l (норма – 3–22 U/l), антифосфоліпідні антитіла та антитіла до тканинної трансглутамінази й дезамінованого пептиду гліадину – негативні. Концентрація 25(OH)D₃ в сироватці крові – 70,7 нмоль/л (недостатність). Лабораторних ознак порушень кальцій-фосфорного обміну та заліза не виявлено. У пацієнтки відмічено біохімічні прояви коагулопатії: зниження протромбінового індексу за Квіком – до 38,4% (норма – 70–130%), подовження протромбінового часу – 26,3 с (норма – 9–13 с), міжнародне нормалізоване відношення – 2,05 с (норма – 0,82–1,22 с). Інші показники – у межах норми. Проведено поглиблене дослідження системи гемостазу і діагностовано певні порушення: зниження факторів II, V, IX, X, підвищення рівня VIII та фактора Вілебранда (фактор II – 74,3 (норма – 79–131), фактор V – 34,1 (норма – 62–139), фактор VIII – 290 (норма – 50–150), фактор IX – 27,4 (норма – 65–150), фактор X – 49,7 (норма – 77–131), фактор Вілебранда (актив.) – 294,0 (норма 49–169), за оцінкою гематолога, отримані результати не вказують на захворювання системи крові, а є свідченням порушення синтетичної функції печінки. За результатами подальшого поглибленого дослідження на предмет метаболічних захворювань показано, що у хворій підвищена концентрація лактату – 4,21 ммоль/л (норма – 0,5–2,2 ммоль/л) та аміаку – 238,2 мкмоль/л (норма – 21–50 мкмоль/л) у сироватці крові, а також незначне зниження концентрації сечовини – 2,6 ммоль/л (норма – 2,76–8,07 ммоль/л), холінстерази – 4839 МОд/л

(норма – 5320–12920 МОд/л). Концентрація оротової кислоти в сечі – у межах норми.

Проведено в динаміці спостереження біохімічних показників крові і виявлено суттєве коливання показників трансаміназ, не пов'язане з лікуванням, АЛТ: 196→699→377→208 Од/л, АСТ 79→514→297→247 Од/л.

За даними ультразвукового дослідження структурних змін із боку паренхіми печінки не виявлено, а встановлено збільшення розмірів печінки: передньо-задній розмір правої частки – 105 мм (норма – 70–75 мм), передньо-задній розмір лівої частки – 43 мм (норма – 35–40 мм). За результатами ендоскопічного дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту діагностовано рефлюкс-езофагіт, еритематозну гастропатію, дуоденогастральний рефлюкс.

Враховуючи гіпертрансаміназемію, зниження концентрації церулоплазміну в сироватці крові, лабораторні прояви коагулопатії, гіперамоніємію, проведено молекулярно-генетичне обстеження в лабораторії «Invitae» (США). Хворій виконано панель лізосомальних розладів накопичення – 53 гени (для виключення хвороби Вільсона) і метаболічну панель – 415 генів. За результатами проведеного дослідження виключено хворобу Вільсона.

У хворій виявлено патогенний ген FTCD, асоційований з автосомно-рецесивним дефіцитом глутамат формамінотрансферази (дане порушення метаболізму фолатів має спектр клінічної неоднорідності від легкої когнітивної затримки до мегалобласної анемії зі значною затримкою розвитку). Патогенний ген LARGE1 (раніше відомий як LARGE) асоційований з автосомно-рецесивною м'язовою дистрофією-дистрогліканопатією тип А6 (дисгліканопатії включають вади розвитку мозку та очей і/або інтелектуальних вад і/або м'язової дистрофії). Жодних характерних з

описаних вище клінічних ознак у пацієнтки не виявлено.

Після виписки з відділення дитячої гепатології дівчинці за кордоном виконано повторне визначення концентрації оротової кислоти в сечі та встановлено підвищення її концентрації — 796 ммоль/моль (норма — 0–4,41 ммоль/моль).

За результатами проведеного обстеження: клінічні симптоми (підвищена збудливість, емоційна лабільність, біль у животі, рецидивне блювання, кетонемія), параклінічного обстеження: гіпертрансаміназемія (до 20 норм), гіперамоніємія (до 5 норм), підвищення концентрації оротової кислоти в сечі (до 160 норм), молекулярно-генетичне дослідження (виявлено ген невизначеного носійства OTCD, асоційований з X-зчепленим OTCD), у хворої діагностовано спадковий OTCD.

Дівчинці призначено дієту з обмеженням білків рослинного і тваринного походження (20 г білка на добу), препарати, які сприяють перетворенню аміаку в сечовину та виведенню — гліцерол фенілбутират, цитрулін, комплекс мікроелементів, вітамінів і заліза. За 4 тижні від початку терапії у хворої нор-

малізувалися показники печінкових проб, знизився рівень аміаку, лактату в крові та оротової кислоти в сечі. Дитина перебуває під спостереженням в місті Гайдельберг (Німеччина) і що 3 місяці проходить планове обстеження.

Висновки

Дефіцит орнітин-транскарбамілази є рідкісним, генетично зумовленим прогресуючим захворюванням із мультисистемними клінічними проявами. Дебют захворювання залежить від клінічної форми та може маніфестувати в будь-якому віці. OTCD може перебігати під «маскою» інших патологічних станів, а клінічна картина є різноманітною та корелює з вживанням продуктів із високим вмістом білка. Несвоєчасність діагностики і терапії призводить до розвитку непоправних змін центральної нервової системи та печінки. Для своєчасної діагностики OTCD і попередження інвалідизації дітей з гіпертрансаміназемією невстановленого генезу до переліку обстежень доцільно додати визначення в сироватці крові концентрації аміаку.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. 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. [Березенко ВС, Крат ВВ, Задорожня ТД, Андрусишина ІМ. (2021). Особливості клінічного перебігу хвороби Вільсона в дітей. *Сучасна педіатрія. Україна.* 4 (116): 6–12]. doi: 10.15574/SP.2021.116.6.
2. Brusilow SW, Maestri NE. (1996). Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr.* 43: 127–170.
3. Darwish AA, Mc Kiernan P, Chardot C. (2011). Paediatric liver transplantation for metabolic disorders. Part 2: metabolic disorders with liver lesions. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 35: 271–280.
4. Darwish AA, McKiernan P, Chardot C. (2011). Paediatric liver transplantation for metabolic disorders. Part 1: liver-based metabolic disorders without liver lesions. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 35: 194–203.
5. Deyun Lu, Feng Han, Wenjuan Qiu, Huiwen Zhang, Jun Ye, Lili Liang, Yu Wang, Wenjun Ji, Xia Zhan, Xuefan Gu and Lianshu Han. (2020). Clinical and molecular characteristics of 69 Chinese patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 15: 340. doi: 10.1186/s13023-020-01606-2.
6. Emergency Regimen for MSUD. (2012). Bristol: British Inherited Metabolic Diseases Group. URL: http://www.bimdg.org.uk/store/enbs//Paper_2_MSUD_ER_959896_6_7_2012_812652_07022015.pdf.
7. Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. (2007, May 31). Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med.* 356 (22): 2282–2292.
8. Gordon N. (2003). Ornithine transcarbamylase deficiency: a urea cycle defect. *Eur J Paediatr Neurol EJPEN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 7: 115–121.
9. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M et al. (2012). Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 7: 32.
10. Horwich AL, Fenton WA, Williams KR, Kalousek F, Kraus JP, Doolittle RF et al. (1984). Structure and expression of a complementary DNA for the nuclear coded precursor of human mitochondrial ornithine transcarbamylase. *Science.* 224: 1068–1074.
11. Kido J, Nakamura K, Mitsubuchi H, Ohura T, Takayanagi M, Matsuo M et al. (2012). Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis.* 35: 777–785.
12. Martín-Hernández E, Aldámiz-Echevarría L, Castejón-Ponce E, PedrónGiner C, Couce ML, Serrano-Nieto J et al. (2014). Urea cycle disorders in Spain: an observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases. *Orphanet J Rare Dis.* 9: 187.
13. Matsuda I, Tanase S. (1997). The Ornithine Transcarbamylase (OTC) Gene: mutations in 50 Japanese families with OTC deficiency. *Am J Med Genet.* 71: 378–383.

14. Morioka D, Kasahara M, Takada Y, Shirouzu Y, Taira K, Sakamoto S et al. (2005). Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: a review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 11: 1332–1342.
 15. Nicolaidis P, Liebsch D, Dale N, Leonard J, Surtees R. (2002). Neurological outcome of patients with ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Arch Dis Child.* 86 (1): 54–56.
 16. Pizzi MA, Alejos D, Hasan TF, Atwal PS, Krishnaiengar SR, Freeman WD. (2020). Adult Presentation of Ornithine Transcarbamylase Deficiency: 2 Illustrative Cases of Phenotypic Variability and Literature Review. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 15: 340. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01606-2>.
 17. Puppi J, Tan N, Mitry RR, Hughes RD, Lehec S, Mieli-Vergani G et al. (2008). Hepatocyte transplantation followed by auxiliary liver transplantation—a novel treatment for ornithine transcarbamylase deficiency. *Am J Transplant.* 8: 452–457.
 18. Saori Yamaguchi, Lisa L Brailey, Hiroki Morizono, Allen E Bale, Mendel Tuchman. (2006). Mutations and polymorphisms in the human ornithine transcarbamylase (OTC) gene. *Hum Mutat.* 27 (7): 626–632.
 19. Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter JH (ed.). (2016). *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment.* 6th Edition. Berlin: Springer. URL: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-3-662-49771-5?page=2#toc>.
 20. Tuchman M, Plante RJ, Garcia-Perez MA, Rubio V. (1996). Relative frequency of mutations causing ornithine transcarbamylase deficiency in 78 families. *Hum Genet.* 97: 274–276.
-

Відомості про авторів:

Березенко Валентина Сергіївна — д.мед.н., проф., зав. відділення захворювань печінки у дітей ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-07-55. 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>.

Михайлюк Христина Зиновіївна — к.мед.н., зав. Центру дитячої гепатології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-07-55. Асистент каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13; тел. (044) 465-17-89. <https://orcid.org/0000-0002-6720-6674>.

Кречко Ярослава Валеріївна — лікар педіатр педіатричного відділення для дітей старшого віку ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-07-55. Асистент каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13; тел. (044) 465-17-89. <https://orcid.org/0000-0002-6783-5083>.

Ткалик Олена Миколаївна — к.мед.н., н.с. відділення захворювань печінки у дітей ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-07-55. <https://orcid.org/0000-0002-5449-8399>.

Дибя Марина Борисівна — ст.н.с. відділення захворювань печінки у дітей ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-07-55. Асистент каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13; тел. (044) 465-17-89. <https://orcid.org/0000-0002-0463-7867>.

Безпала Анна Віталіївна — мол.н.с. відділення захворювань печінки у дітей ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-07-55. Асистент каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13; тел. (044) 465-17-89. <https://orcid.org/0000-0002-3965-8817>.

Стаття надійшла до редакції 29.09.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.

УДК 616.321/.322-002.1-022.7:578]-053.2-085

С.О. Крамарьов, І.Ю. Серякова, В.В. Євтушенко

Результати застосування бактерій роду *Bacillus spp.* у вигляді спрею в лікуванні гострого вірусного тонзилофарингіту в дітей

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 117-124. doi 10.15574/SP.2022.127.117

For citation: Kramarov SO, Seriakova IYu, Yevtushenko VV. (2022). The results of *Bacillus spp.* bacteria usage in the form of a spray in the treatment of acute viral tonsillopharyngitis in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 117-124. doi 10.15574/SP.2022.127.117.

Мета — вивчити результати застосування бактерій роду *Bacillus spp.* у вигляді спрею («Біоплазмікс спрей для горла») у лікуванні дітей з гострим тонзилофарингітом.

Матеріали та методи. Проведено відкрите, рандомізоване, контрольоване, постреєстраційне дослідження серед 60 дітей віком 3–17 років із діагнозом гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ), гострого тонзилофарингіту, які проходили лікування в клініці дитячих інфекцій Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ. Дітей поділено на дві групи — основну та контрольну. Контрольну групу становили 30 дітей, які отримували лікування відповідно до локального протоколу діагностики й лікування ГРВІ та грипу, а основну — 30 дітей, які отримували додатково до протокольного лікування профілактично-гігієнічний засіб «Біоплазмікс спрей для горла» по 2–3 впорскування 3–4 рази на добу. Бактеріальну етіологію тонзилофарингітів виключено за допомогою діагностичної шкали МакАйзека. До дослідження залучено дітей з гострими вірусними тонзилофарингітами, що мали 0–2 бали за цією шкалою.

Результати проведеного пілотного спостереження свідчать про позитивний ефект засобу «Біоплазмікс спрей для горла» на перебіг гострого вірусного тонзилофарингіту в дітей. Цей ефект проявлявся скороченням термінів нормалізації основних клінічних симптомів, таких як лихоманка, біль у горлі та запалення слизової оболонки ротогорла. Слід зазначити, що впродовж періоду спостереження у хворих, які застосовували «Біоплазмікс спрей для горла», не зареєстровано побічних реакцій, що підтверджує високий профіль безпечності засобу і свідчить про гарну його переносимість.

Висновки. Застосування пробіотичних бактерій *Bacillus spp.* («Біоплазмікс спрей для горла») сприяє зниженню вірусного навантаження та елімінації патогена, руйнуванню бактеріальних біоплівки, антагоністичному витісненню бактерій, зокрема стафілокока, полегшує перебіг ГРВІ та прискорює одужання пацієнтів без розвитку бактеріальних ускладнень.

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: бактерії роду *Bacillus spp.*, діти, гострий вірусний тонзилофарингіт, мікробіом.

The results of *Bacillus spp.* bacteria usage in the form of a spray in the treatment of acute viral tonsillopharyngitis in children

S.O. Kramarov, I.Yu. Seriakova, V.V. Yevtushenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Purpose — to determine the results of the use of bacteria of the genus *Bacillus spp.* in the form of a spray (Bioplasmix spray for throat) in the treatment of the children with acute tonsillopharyngitis.

Materials and methods. An open, randomized, controlled, post-registration study was conducted among 60 children aged 3–17 years diagnosed with acute respiratory viral infection (ARVI), acute tonsillopharyngitis, who were treated in the clinic of pediatric infections of the Bogomolets National Medical University, Kyiv. Children were divided into two groups — main and control. The control group consisted of 30 children who received treatment in accordance with the local protocol for the diagnosis and treatment of acute respiratory viral infections and influenza, and the main group consisted of 30 children who received in addition to the protocol treatment the prophylactic and hygienic agent Bioplasmix throat spray 2–3 injections 3–4 times a day. Bacterial etiology of tonsillopharyngitis was excluded using the McIsaac diagnostic scale. The study involved children with acute viral tonsillopharyngitis, who had 0–2 points on this scale.

The results of the pilot observation indicate a positive effect of the hygienic agent Bioplasmix Throat Spray on the course of acute viral tonsillopharyngitis in children. This effect was manifested by a reduction in the time of normalization of the main clinical symptoms, such as fever, sore throat and inflammation of the oropharyngeal mucosa. It should be noted that during the observation period, no adverse reactions were registered in patients who used Bioplasmix Throat Spray, which confirms the high safety profile of the hygienic agent and indicates its good tolerability.

Conclusions. The use of probiotic bacteria *Bacillus spp.* (Bioplasmix throat spray) helps to reduce the viral load and eliminate the pathogen, destroy bacterial biofilms, antagonistically displace bacteria, in particular staphylococcus, facilitates the course of ARVI and accelerates the recovery of patients without the development of bacterial complications.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: bacteria *Bacillus spp.*, children, acute viral tonsillopharyngitis, microbiome.

Вступ

Порожнина рота та слизова ротогорла за своєю структурою та щільністю мікробіому посідає друге місце серед усіх біотопів травного каналу [10]. Біоценоз ротогорла представлений великим різноманіттям бактерій: *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Spirocheates*, *Veillonella*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Leptotrichia*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Neisseria*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*. Незважаючи на таксономічну чисельність, 60–90% мікробіому ротогорла становлять аеробні бактерії (*Staphylococcus*, *Neisseria*, *Actinobacteria*) та факультативно анаеробні (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*), яким притаманний високий рівень біохімічної та метаболічної активності. Більшість видів перелічених представників є умовно-патогенними (організмами, які постійно живуть в організмі, у навколишньому середовищі і за звичайних умов не викликають захворювань). Проте в разі зниження імунологічної реактивності ці мікроорганізми можуть у значних кількостях накопичуватися в організмі і викликати гнійно-запальні процеси [25].

Представники нормофлори ротогорла виконують широкий спектр захисних і метаболічних функцій. Вони здатні пригнічувати розмноження патогенних та умовно-патогенних бактерій за рахунок вищого біологічного потенціалу, конкуренції за джерело живлення та синтезу ферментів (лізоцим, ацидофілін, бактеріоцини), яким характерна бактерицидна активність щодо патогенних мікроорганізмів.

Важливими функціями мікробіому порожнини рота є сприяння розвитку лімфоїдної тканини, підвищення готовності організму до імунних реакцій, самоочищення ротової порожнини та забезпечення організму амінокислотами та вітамінами, які утворюються в процесі метаболізму. Окрім того, мікробіом є стійким до дії антимікробних компонентів слини та підсилює їхні захисні властивості своєю антагоністичною активністю [18,27].

У ряді досліджень висунуто припущення про існування критичного періоду в ранньому віці дитини, протягом якого мікробіом дихальних шляхів здатний чинити довготривалий вплив на стан здоров'я в майбутньому [3]. Цю думку підтверджено вченими, які запевняють

про збільшення ризику виникнення подальших захворювань при ранньому порушенні мікробіому [12].

Формування імунобіологічних реакцій організму є однією з найважливіших функцій мікробіому. Біологічно активні речовини (модуліни) бактеріального походження стимулюють синтез імуноглобулінів, інтерферонів, цитокінів, збільшують кількість комплементу, підвищують активність лізоциму і стимулюють дозрівання макрофагально-гістіоцитарної системи [21].

Склад мікрофлори ротової порожнини є доволі сталим, але може змінюватися під впливом різноманітних зовнішніх і внутрішніх факторів (гігієнічний стан порожнини рота, характер їжі, застосування лікарських засобів, захворювання слизової оболонки рота та зубів, загальні захворювання організму можуть впливати на склад мікробної флори) [6].

Зміна якісного та кількісного складу мікрофлори ротогорла призводить до дисбіозу [14]. Одне з провідних місць у структурі факторів, що впливають на розвиток дисбіозу, посідають інфекції дихальних шляхів. У дослідженні Ming Gao та співавт. (2021) вивчено зв'язок між мікробіомом ротогорла та інфекцією, викликану SARS-CoV-2, і встановлено, що мікробіом ротогорла пацієнтів із лабораторно підтвердженою коронавірусною інфекцією (COVID-19) характеризується достовірним зменшенням його різноманітності порівняно з контрольною групою. Також склад мікробіому ротогорла достовірно змінюється після зараження SARS-CoV-2: у більшості пацієнтів із підтвердженим COVID-19 превалюють умовно-патогенні бактерії *Leptotrichia*, *Granulicatella*, *Streptococcus*. Проте кількість бактерій роду *Prevotella* знижується порівняно з контрольною групою. Користь грамнегативних бактерій *Prevotella* зумовлена синтезом ними мікробного метаболіту (бутират), що володіє протизапальним ефектом. У хворих, які одужали, виявлено збільшення кількості бактерій, що продукують бутират, та зменшення числа умовно-патогенних *Leptotrichia*. Автори стверджують, що збільшення кількості бактерій, які продукують бутират, може сприяти відновленню слизового бар'єра кишечника та нормалізації стану після COVID-19. Також дослідники припускають, що надмірне зростання умовно-патогенних мікроорганізмів може призводити до прогресування COVID-19, викликаючи розвиток вторинних інфекцій у пацієнта [11].

Інше дослідження вказує на переважання таких умовно-патогенних бактерій, як *Prevotella* та *Veillonella spp.* у хворих на пневмонію, спричинену COVID-19, у ротовій порожнині. У пацієнтів із COVID-19 без пневмонії преважують непатогенні *Streptococcus spp.*, зокрема *Streptococcus Salivarius*, що є типовим представником нормального мікробіому ротової порожнини. Цей вид бактерій належить до групи компенсальних непатогенних стрептококів, які є поширеними представниками мікробіому верхніх дихальних шляхів і зазвичай не становлять небезпеки здоровим людям. Особливість цього стрептокока полягає в здатності ферментувати сахарозу в молочну кислоту, що дає змогу використовувати його як пробіотик проти патогенних видів стрептококів. Встановлено, що присутність у ротовій порожнині *Streptococcus Salivarius* сприяє зниженню ризику виникнення фарингіту та інших інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів [2,25,29].

У пацієнтів із COVID-19, у яких у ротовій порожнині переважають *Prevotella* та *Veillonella spp.*, рівень ІЛ-6 (прозапальний цитокін), що бере участь у «цитокіновій бурі», підвищений. У пацієнтів із COVID-19, у яких переважають *Streptococcus spp.*, рівень ІЛ-6 знаходиться в межах норми [7,15].

В іншому дослідженні визначено вплив вірусу грипу типу А на мікробіом верхніх дихальних шляхів. Щоб оцінити динамічні зміни мікробіому верхніх дихальних шляхів у неінфікованих та інфікованих вірусом грипу людей і щурів, проведено поздовжнє дослідження змивів із ротогорла. Встановлено, що мікробіом неінфікованих людей та щурів має стабільні ознаки нормофлори та найчастіше представлений таксономічними групами *Clostridiales* і *Lactobacillales*. Тоді як інфіковані пацієнти та щурі показують значні зміни та збіднення складу бактеріальної флори ротогорла. В інфікованих вірусом грипу пацієнтів і тварин виявлено збільшення бактерій ряду *Pseudomonadales*, що корелює з клінічною картиною гострого захворювання та піковими титрами вірусу. Наступними за поширеністю є *Actinobacteria* та *Firmicutes*. Через 14 днів після інфікування дисбіоз верхніх дихальних шляхів у реконвалесцентів повністю відновлюється до нормофлори, що свідчить про динамічну модуляцію структури мікробіому, яка корелює з реплікацією вірусу та патогенезом захворювання [17].

Численні літературні джерела повідомляють також про кореляцію між дисбіозом порожнини

рота і розвитком таких легеневих захворювань, як хронічні обструктивні захворювання легень, пневмонії та рак легень, припускаючи можливу роль мікрофлори ротогорла в патогенезі респіраторної патології. За твердженнями авторів, чільне місце в етіології вищезазначених станів посідають запальні зміни періодонта, які виникають через порушення мікробіому [1,5,22,28]. Наприклад, у метааналізі із залученням 321420 учасників виявлено достовірний зв'язок періодонтиту з розвитком раку легень (відношення ризику = 1,24; 95% ДІ: 1,13–1,36) [28].

Основою для імунобіологічних, захисних реакцій людини є взаємодія макро- та мікроорганізму, одним із представників яких є паличкоподібна спороутворююча бактерія роду *Bacillus spp.* Це грампозитивна аеробна ґрунтова бактерія, яка є продуцентом деяких поліпептидних антибіотиків, а також ферментів амілази та протеази [9].

Завдяки адаптивним можливостям бактерії *Bacillus spp.* значно поширені в навколишньому середовищі: у воді, повітрі, харчових продуктах, що зумовлює постійне надходження бацил до організму людини. Унікальні властивості бактерій визначають широку сферу їхнього застосування. Зокрема, *Bacillus subtilis*, відома як сінна паличка, є основою багатьох фармацевтичних засобів, харчових добавок, використовується у ветеринарії, медицині, сільському господарстві та інших галузях. Механізм дії бактерій *Bacillus spp.* полягає в здатності виробляти антибіотико-подібні речовини та ферменти, посилювати захисні сили організму в боротьбі зі збудниками та стимулювати нормальне зростання мікрофлори кишечника. Також є вираженою імуномодулюючою дією, що полягає в активації макрофагів, посиленні бар'єрної функції кишечника, активації Т- і В-лімфоцитів [13,23].

Зважаючи на виражену антибактеріальну, противірусну та імуномодулюючу дію, *Bacillus spp.* входять до складу деяких пробіотиків. На сьогодні до складу пробіотиків входять найбільш досліджені штами *Bacillus spp.*: *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus amyloliquefaciens*. Комбінації цих штамів застосовуються для профілактики та лікування кишкових інфекцій, порушень мікрофлори кишечника, а також для відновлення мікробіому ротогорла.

Одним із представників пробіотиків, до складу яких входять *Bacillus spp.*, є профілактично-гігієнічний засіб «Біоплазмекс спрей для горла».

Таблиця 1

Віково-статева характеристика дітей із груп дослідження, абс. (%)

Критерій	Основна група	Контрольна група	P
<i>Вік</i>			
Від 3 до 6 років	10 (33,3)	12 (40,0)	p=0,71
Від 6 до 9 років	8 (26,7)	8 (26,7)	p=1,00
Від 9 до 12 років	8 (26,7)	6 (20,0)	p=0,67
Від 12 років	4 (13,3)	4 (13,3)	p=1,00
<i>Стать</i>			
Хлопчики	18 (60,0)	14 (46,7)	p=0,47
Дівчата	12 (40,0)	16 (53,3)	p=0,47

Бактерії роду *Bacillus spp.*, що входять до складу вищезазначеного пробіотика, допомагають відновити баланс мікрофлори ротової порожнини і верхніх дихальних шляхів, продукують речовини з антибіотичними властивостями, які діють на патогенні мікроорганізми, а також ферменти — амілази і протеази, здатні розчиняти чужорідні білки. Стимулюють синтез ендogenous інтерферону та поліпшують функцію бар'єра колонізаційної резистентності щодо патогенних вірусів і бактерій. У дослідженнях *in vitro* показано, що бактерії виду *Bacillus spp.* виділяють речовини, які впливають на різні види вірусів (риновіруси, віруси поліомієліту I типу, *ECHO 3* і *ECHO 6*, аденовіруси, коронавіруси), гриби роду *Candida* та бактерії *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *Salmonella spp.*, *E. coli*, *Sh. sonnei*, *Sh. flexneri* та *St. pneumonia* [20,24].

Сполуки, що виділяють *Bacillus spp.*, знижують ризик інфікування, прояви запалення, сприяють відновленню пошкоджених клітин епітелію, а отже, нормалізують стан слизової оболонки при запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів [24].

Мета дослідження — вивчити результати застосування бактерій роду *Bacillus spp.* у вигляді спрею («Біоплазмек спрей для горла») у лікуванні дітей з гострим тонзилофарингітом.

Матеріали та методи дослідження

Проведено відкрите рандомізоване, контрольоване, постреєстраційне дослідження. До дослідження залучено 60 дітей віком 3–17 років із діагнозом гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ), гострого тонзилофарингіту, які проходили лікування в клініці дитячих інфекцій Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ.

Дітей поділено на дві групи — основну та контрольну. Контрольну групу становили 30 дітей, які отримували лікування відповідно до локального протоколу діагностики й лікування ГРВІ та грипу, а основну — 30 дітей, які отри-

мували додатково до протокольного лікування профілактично-гігієнічний засіб «Біоплазмек спрей для горла». Засіб містить у складі бактеріальний компонент (*Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus amyloliquefaciens*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus megaterium*) — 1×10^6 КУО/мл та комплекс ферментів бактерій роду *Bacillus*. Діти застосовували цей засіб згідно з інструкцією до застосування по 2–3 впорскування 3–4 рази на добу. Бактеріальну етіологію тонзилофарингітів виключено за допомогою діагностичної шкали МакАйзека. До дослідження залучено дітей з гострими вірусними тонзилофарингітами, що мали 0–2 бали за цією шкалою [4].

Застосовано статистичні методи дослідження, аналітичні, метод емпіричного дослідження (зокрема, порівняння клінічних показників основної та контрольної груп). Для проведення статистичних розрахунків використано статистичний пакет «Statistical software EZR v. 1.54», застосовуючи методи описової статистики. Визначено медіану (M) і стандартне відхилення (SD). Достовірність різниці між непараметричними показниками визначено за допомогою критерію Хі-квадрат. Достовірною прийнято різницю при значенні похибки $p < 0,05$.

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

Результати дослідження та їх обговорення

У таблиці 1 наведено віково-статеві показники груп дослідження. За віком і статтю дітей між основною та контрольною групами суттєвої різниці не виявлено ($p > 0,05$).

Основні клінічні показники дітей на момент госпіталізації наведено в таблиці 2.

Виразність симптомів у пацієнтів основної та контрольної груп оцінено в 1, 2, 3, 4, 5-ту добу спостереження. Оцінку проведено за вербальною шкалою в балах:

Таблиця 2

Основні клінічні показники дітей на момент госпіталізації

Клінічний критерій	Основна група	Контрольна група	P
Лихоманка, °C (M±SD)	38,9±0,31	39,1±0,2	p=0,98
Лихоманка, абс. (%)	30 (100)	30 (100)	p=1,00
Головний біль, абс. (%)	24 (80,0)	26 (86,7)	p=0,63
Запалення слизової оболонки ротогорла, абс. (%)	30 (100)	30 (100)	p=1,00
Біль у горлі, абс. (%)	30 (100)	30 (100)	p=1,00
Млявість, сонливість, абс. (%)	28 (93,3)	30 (100)	p=0,31
Закладеність носа, абс. (%)	18 (60,0)	14 (46,7)	p=0,47
Кашель, абс. (%)	20 (66,7)	24 (80,0)	p=0,41

Таблиця 3

Динаміка симптомів гострої респіраторної вірусної інфекції при різних методах лікування (M±SD)

Показник	Доба спостереження				
	1	2	3	4	5
Основна група					
Лихоманка	3,24±0,67	1,98±1,00	1,35±0,95	0,77±0,85	0,51±0,50
Головний біль	2,81±1,84	1,93±0,77	1,30±0,78	1,30±0,78	0,90±0,77
Кашель	2,72±0,43	2,47±0,63	1,73±0,67	0,92±0,60	0,87±0,63
Закладеність носа	2,28±0,81	2,03±0,94	0,78±0,77	0,51±0,53	0,16±0,51
Млявість, сонливість	2,94±0,27	1,84±0,86	0,96±0,63	0,38±0,35	0,03±0,12
Біль у горлі	2,53±0,59	1,92±1,12	0,77±0,53	0,22±0,22	0,04±0,17
Запалення слизової оболонки ротогорла	2,78±0,66	2,09±0,71	1,38±0,73	0,87±0,56	0,71±0,34
Контрольна група					
Лихоманка	3,31±0,66	1,94±0,88	1,64±0,64	0,89±0,75	0,62±0,61
Головний біль	2,78±1,05	1,97±1,08	1,36±0,92	1,38±0,43	1,06±0,84
Кашель	2,83±0,73	2,34±0,97	1,73±0,79	1,04±0,66	0,82±0,67
Закладеність носа	2,29±0,86	2,12±0,98	0,87±0,69	0,54±0,68	0,14±0,46
Млявість, сонливість	2,82±0,86	1,84±0,84	0,94±0,58	0,42±0,73	0,05±0,28
Біль у горлі	2,68±0,85	2,32±0,54	0,98±0,55	0,24±0,53	0,06±0,18
Запалення слизової оболонки ротогорла	2,96±0,84	2,54±0,76	1,75±0,63	1,32±0,48	0,96±0,27

— температура тіла: 0 — нормальна, 1 — від 37°C до 38°C, 2 — від 38°C до 39°C, 3 — понад 39°C;

— кашель: 0 — відсутній, 1 — незначний, 2 — помірний, 3 — сильний;

— закладеність носа: 0 — вільне носове дихання, 1 — незначно утруднене носове дихання, 2 — помірно порушене носове дихання, помірні виділення з носових ходів, 3 — виражена закладеність носа, дихання ротом, рясні виділення;

— в'ялість, млявість, сонливість: 0 — поведінка звичайна, 1 — незначно підвищена втомлюваність, 2 — спонтанна активність знижена, сонливість підвищена, 3 — більшість часу дитина проводить у ліжку, спить;

— біль у горлі: 0 — відсутня, 1 — незначне дряпання в горлі, 2 — біль при ковтанні, 3 — виразний біль, утруднене ковтання;

— запалення слизової оболонки ротогорла: 0 — стінки зіву рожеві, вологі, 1 — незначна гіперемія дужок м'якого піднебіння, 2 — яскрава гіперемія стінок зіву, 3 — яскрава гіперемія

зіву, задньої стінки глотки, зернистість задньої стінки глотки.

У таблиці 3 і на рисунках 1–3 наведено бали оцінки клінічних симптомів у хворих основної та контрольної груп у 1, 2, 3, 4, 5-ту добу лікування для вираження динаміки симптомів при різних методах лікування.

На рисунках 1–3 наведено динаміку виразності найбільш значущих симптомів у дітей основної та контрольної груп. За результатами аналізу динаміки лихоманки (рис. 1), у перші дві доби не спостерігалось різниці між основною та контрольною групами, а з 3-ї доби частота лихоманки в основній групі (1,35±0,95 бала) була нижчою, ніж у контрольній (1,64±0,64 бала).

Для болю в горлі (рис. 2) та запалення слизової оболонки ротогорла (рис. 3) відмічалась тенденція до нижчих показників в основній групі порівняно з контрольною з 2-ї доби спостереження.

Результати проведеного пілотного спостереження свідчать про позитивний вплив препарату «Біоплазмікс спрей для горла» на перебіг

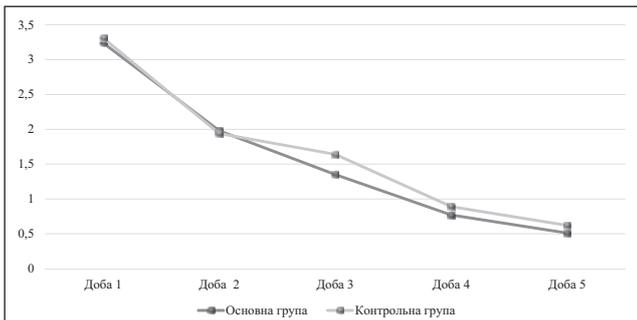


Рис. 1. Динаміка лихоманки в пацієнтів основної та контрольної груп у 1–5-ту добу спостереження (бали)

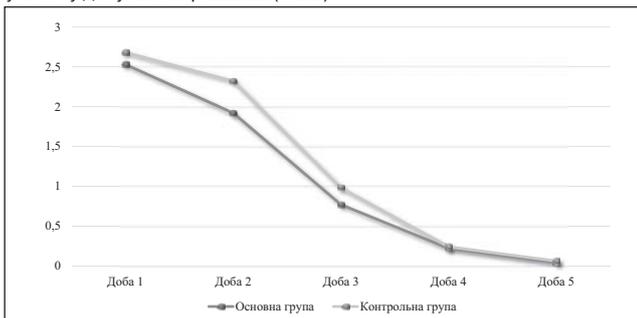


Рис. 2. Динаміка болю в горлі в пацієнтів основної та контрольної груп у 1–5-ту добу спостереження (бали)

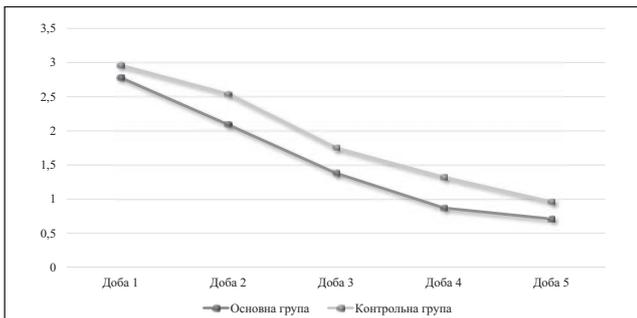


Рис. 3. Динаміка запалення слизової оболонки ротогортла в пацієнтів основної та контрольної груп у 1–5-ту добу спостереження (бали)

гострого вірусного тонзиліфарингіту в дітей. Цей вплив проявлявся скороченням термінів нормалізації основних клінічних симптомів, таких як лихоманка, біль у горлі та запалення слизової оболонки ротогортла. Слід зазначити, що впродовж періоду спостереження у хворих, які застосовували засіб «Біоплазмекс спрей для горла», не зареєстровано побічних реакцій, що підтверджує високий профіль безпечності препарату і свідчить про його гарну переносимість.

Дані щодо аналогічних досліджень впливу бактерії виду *Bacillus spp.* на перебіг респіраторних захворювань у дітей є досить обмеженими, проте наші результати корелюють зі схожим рандомізованим дослідженням користі пробіотичного штаму *Bacillus subtilis* серед людей похилого віку. Дослідники поставили за мету оцінити вплив *Bacillus subtilis* на імунну систему людей похилого віку та їхню стійкість до інфекційних захворювань. Аналіз показав статистич-

но значуще зменшення тривалості зареєстрованих клінічних симптомів у пацієнтів основної групи, які застосовували пробіотичні бактерії, та зниження частоти респіраторних інфекцій у когорті порівняно з контрольною групою [19].

Позитивний ефект застосування бактерій виду *Bacillus spp.* підтверджується й експериментальними дослідженнями. Зокрема, вивчення противірусного потенціалу бактерій виду *Bacillus spp.* показало високу пробіотичну активність у захисті тварин при ГРВІ. Для прикладу, дослідження, проведені на мишах, заражених вірусом грипу та респіраторно-синцитіальним вірусом (RSV), показали, що в легенях тварин, заражених RSV, яким вводили пробіотичні бактерії виду *Bacillus spp.*, спостерігалось 4–5-кратне зниження вірусного навантаження порівняно з мишами контрольної групи [13]. В іншому дослідженні противірусний ефект *Bacillus spp.* доведено *in vitro* та *in vivo*. Науковці синтезували пептид P18 зі штаму *Bacillus spp.* та вивчали дію пептиду на вірус грипу. Спостерігалось повне інгібування реплікації вірусу грипу *in vitro* при концентраціях пептиду P18 від 12,5 мкг/мл до 100 мкг/мл. При дослідженні *in vivo* значна ефективність пептиду P18 спостерігалась у тварин, які після інюкуляції вірусу грипу отримували лікування пробіотичним штамом бактерій *Bacillus spp.* Одноразове пероральне застосування пептиду P18 захищало 80% мишей, виживаність після лікування озельтамівіру становила 70%. Миші, що отримували озельтамівір, мали значно нижчий титр вірусу в легенях порівняно з тими, що застосовували пептид P18. Однак в елімінації вірусу виявився ефективніший пептид, синтезований з *Bacillus spp.*, порівняно з озельтамівіром. Зважаючи на результати, автори прирівняли захисний ефект *Bacillus spp.* у мишей з ефективністю озельтамівіру [26].

Окрім того, антагоністичний та пробіотичний ефект бактерій підтверджено проти стафілококів у хворих на фарингіт та інші захворювання ротогортла і в дослідженні культивування пробіотичних бактерій з патогенним штамом стрептококів [8,16].

Вчені вирощували культури *Bacillus subtilis* та *Streptococcus mutans* для вивчення їхньої взаємодії та підтвердження пробіотичного потенціалу *Bacillus spp.* Клітини *Streptococcus mutans* культивували з *Bacillus subtilis* та в агарі, доповненому різними концентраціями сор-

біту або маніту, та порівнювали з аналогічною суспензією без додавання пробіотичних бактерій *Bacillus spp.* Науковці виявили здатність клітин *Bacillus subtilis* зменшувати утворення біоплівки *Streptococcus mutans* у присутності цукрових спиртів — сорбіту та маніту. Результати дослідження вказують на перевагу бактерій *Bacillus spp.* у використанні цукрових спиртів, що може пояснити значне пригнічення утворення біоплівки *Streptococcus mutans* під час їхнього спільного культивування з клітинами *Bacillus subtilis*. У сукупності ці результати підтверджують пробіотичний потенціал бактерій *Bacillus spp.*, підкреслюючи його метаболічну перевагу над людськими патогенами, такими як *Streptococcus* [8].

В іншій роботі з бактерій *Bacillus subtilis* виділено фермент α -амілаза, доведений як антибіоплівковий агент проти *Staphylococcus aureus*. Спектрофотометричні та мікроскопічні дослідження показали потенціал α -амілази в інгібуванні утворення біоплівки у *Staphylococcus aureus*. Фермент викликав інгібування біоплівки на рівні 51,81–73,07%. Окрім інгібування, фермент також був ефективним у деградації попередньо сформованої зрілої біоплівки шляхом руйнування екзополісахариду [16].

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Awano S, Ansai T, Takata Y, Soh I, Akifusa S, Hamasaki T et al. (2008). Oral Health and Mortality Risk from Pneumonia in the Elderly. *J. Dent Res.* 87: 334–339. doi: 10.1177/154405910808700418.
- Babina K, Salikhova D, Polyakova M, Svitich O, Samoylikov R, Ahmad El-Abed S, Zaytsev A, Novozhilova N. (2022). The Effect of Oral Probiotics (*Streptococcus Salivarius* k12) on the Salivary Level of Secretory Immunoglobulin A, Salivation Rate, and Oral Biofilm: A Pilot Randomized Clinical Trial. *Nutrients.* 14 (5): 1124. doi: 10.3390/nu14051124.
- Bosch AA, Levin E, van Houten MA. (2016). Development of upper respiratory tract microbiota in infancy is affected by mode of delivery. *EBioMedicine.* 9: 336–345.
- Centor RM, Mclsaac W. (2022). Centor Score (Modified/Mclsaac) for Strep Pharyngitis. URL: <https://www.mdcalc.com/calc/104/centor-score-modified-mclsaac-strep-pharyngitis>.
- Chrysanthakopoulos NA. (2016). Correlation between Periodontal Disease Indices and Lung Cancer in Greek Adults: a Case — Control Study. *Exp. Onc.* 38 (1): 49–53. doi: 10.31768/2312-8852.2016.38(1):49-53.
- Deo PN, Deshmukh R. (2019). Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *Journal of oral and maxillofacial pathology.* 23 (1): 122.
- Di Pierro F. (2020). A possible probiotic (*S. salivarius* K12) approach to improve oral and lung microbiotas and raise defenses against SARS-CoV-2. *Minerva Med.* 111 (3): 281–283. doi: 10.23736/S0026-4806.20.06570-2.
- Duanis—Assaf D, Steinberg D, Shemesh M. (2020). Efficiency of *Bacillus subtilis* metabolism of sugar alcohols governs its probiotic effect against cariogenic *Streptococcus mutans*, *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology.* 48: 1. doi: 10.1080/21691401.2020.1822855.
- Earl AM, Losick R, Kolter R. (2008). Ecology and genomics of *Bacillus subtilis*. *Trends Microbiol.* 16: 269–275.
- Gajdhar SK, Gajdhar S, Wali O. (2019). Diversity of oral microflora in oral and systemic diseases: A brief review. *International Journal of Medical Research & Health Sciences.* 8 (6): 12–16.
- Gao M, Wang H, Luo H, Sun Y, Wang L, Ding S et al. (2021). Characterization of the Human Oropharyngeal Microbiomes in SARS-CoV-2 Infection and Recovery Patients. *Adv. Sci.* 8: 2102785. <https://doi.org/10.1002/adv.202102785>.
- George S, Aguilera X, Gallardo P, Farfán M, Lucero Y, Torres JP, Vidal R, O’Ryan M. (2022). Bacterial Gut Microbiota and Infections During Early Childhood. *Front Microbiol.* 793050. doi: 10.3389/fmicb.2021.793050.
- Hong JE, Kye YC, Park SM et al. (2019). Alveolar Macrophages Treated With *Bacillus subtilis* Spore Protect Mice Infected With Respiratory Syncytial Virus A2. *Front. Microbiol. Sec. Virology.* <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.0044>.

Висновки

Виявлено позитивний вплив застосування бактерій роду *Bacillus spp.* у вигляді спрею («Біоплазмікс спрей для горла») на мікробіом ротогорла в дітей з гострим тонзиллофарингітом.

Аналіз динаміки лихоманки в основній групі показав кращі порівняно з контрольною показники зниження температури ($1,35 \pm 0,95$ бала проти $1,64 \pm 0,64$ бала) з 3-ї доби спостереження. Для болю в горлі ($1,92 \pm 1,12$ бала проти $2,32 \pm 0,54$ бала) та запалення слизової оболонки ротогорла ($2,09 \pm 0,71$ бала проти $2,54 \pm 0,76$ бала) також відмічалася тенденція до нижчих показників в основній групі порівняно з контрольною з 2-ї доби спостереження.

Проведене нами дослідження показало, що застосування пробіотичних бактерій *Bacillus spp.* («Біоплазмікс спрей для горла») сприяє зниженню вірусного навантаження та елімінації патогена, руйнуванню бактеріальних біоплівок, антагоністичному витісненню бактерій, зокрема стафілокока, полегшує перебіг ГРВІ та прискорює одужання пацієнтів і без розвитку бактеріальних ускладнень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

14. Hooks KB, O'Malley MA. (2017). Dysbiosis and Its Discontents. *mBio*. 8(5): e01492-17. doi: 10.1128/mBio.01492-17.
15. Iebba V, Zanotta N, Campisciano G et al. (2021). Profiling of Oral Microbiota and Cytokines in COVID-19 Patients. *Front Microbiol*. 30; 12: 671813. doi: 10.3389/fmicb.2021.671813.
16. Kalpana BJ, Aarthy S, Pandian SK. (2012). Antibiofilm activity of α -amylase from *Bacillus subtilis* S8-18 against biofilm forming human bacterial pathogens. *Appl Biochem Biotechnol*. 167 (6): 1778–1794. doi: 10.1007/s12010-011-9526-2.
17. Kaul D, Rathnasinghe R, Ferres M, Tan G et al. (2019, May 17). Microbiome disturbance and resilience dynamics of the upper respiratory tract in response to influenza A virus infection in analog hosts. *Biorxiv*. doi: <http://dx.doi.org/10.1101/325324>.
18. Kovalenko NI та ін. (2021). Normalna mikroflora ta mikroflora pry patolohichnykh protsesakh porozhnyny rota. Metod. vказ. dlia studentiv II–III kursiv za spetsialnostiamy «Medytsyna», «Pediatriia», «Stomatolohiia» osvithno-kvalifikatsiinoho rivnia «Magistr». Uporiad. N.I. Kovalenko. Kharkiv: KHNMU: 52. [Коваленко Ні та ін. (2021). Нормальна мікрофлора та мікрофлора при патологічних процесах порожнини рота. Метод. вказ. для студентів II–III курсів за спеціальностями «Медицина», «Педіатрія», «Стоматологія» освітньо-кваліфікаційного рівня «Магістр». Упоряд. Н.І. Коваленко. Харків: ХНМУ: 52].
19. Lefevre M, Racedo SM, Ripert G et al. (2015). Probiotic strain *Bacillus subtilis* CU1 stimulates immune system of elderly during common infectious disease period: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Immun Ageing*. 12: 24. doi: 10.1186/s12979-015-0051-y.
20. Nikolaienko V. (2017). Ymmunomodulyruishchye svoistva probiotykov na osnove *Bacillus subtilis*: perspektivy klinycheskoho pryumenenya. *Zdorov'ia dytyny*. 12; 2. [Николаєнко В. (2017). Імуномодулюючі властивості пробіотиків на основі *Bacillus subtilis*: перспективи клінічного застосування. *Здоров'я дитини*. 12; 2].
21. Peterson CT, Sharma V, Elmén L, Peterson SN. (2015). Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clinical & Experimental Immunology*. 179(3): 363–377.
22. Qian Y, Yuan W, Mei N, Wu J, Xu Q, Lu H, Wang X. (2020). Periodontitis increases the risk of respiratory disease mortality in older patients. *Exp Gerontol*. 133: 110878. doi: 10.1016/j.exger.2020.110878.
23. Ramlucken U, Laloo R, Roets Y, Moonsamy G, van Rensburg CJ, Thantsha MS. (2020). Advantages of *Bacillus*-based probiotics in poultry production. *Livest Sci*. 241: 104215. doi: 10.1016/j.livsci.2020.104215.
24. Savustianenko AV. (2016). Mekhanyzmi deistvyia probiotykov na osnove *Bacillus subtilis*. *Aktualna infektolohiia*. 2: 35–44. [Савустяненко АВ. (2016). Механізми дії пробіотиків на основі *Bacillus subtilis*. *Актуальна інфектологія*. 2: 35–44].
25. Shyrobokov VP та інш. (2021). Medychna mikrobiolohiia, virusolohiia ta imunolohiia. Pidruchnyk dlia stud. vyshchykh med. navch. zakladiv. Za red. Shyrobokova V.P. 3-tie vyd., onovl. ta dopov. Vinnytsia: Nova Knyha: 333–354. ISBN 978-966-382-874-9. [Широбоков В.П. та інш. (2021). Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія. Підручник для студ. вищих мед. навч. закладів. За ред. Широбокова В.П. 3-тє вид., оновл. та допов. Вінниця: Нова Книга: 333–354. ISBN 978-966-382-874-9].
26. Starosila D, Rybalko S, Varbanetz L, Ivanskaya N, Sorokulova I. (2017). Anti-influenza Activity of a *Bacillus subtilis* Probiotic Strain. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 61: 7.
27. Sydorochuk LI, Mikheiev AO, Havryliuk OI, Dzhuriak VS, Sydorochuk II. (2022). Osoblyvosti destabilizatsii mikrobioma porozhnyny rota za lakunarnoi anhiny v ditei. *Visnyk stomatolohii*: 43; 1: 118. [Сидорчук ЛІ, Міхеєв АО, Гаврилюк ОІ, Джуряк ВС, Сидорчук ІІ. (2022). Особливості дестабілізації мікробіому порожнини рота за лакунарної ангіни в дітей. *Вісник стоматології*: 43; 1: 118].
28. Zeng XT, Xia LY, Zhang YG, Li S, Leng WD, Kwong JS. (2016). Periodontal Disease and Incident Lung Cancer Risk: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Periodontol*. 87 (10): 1158–1164. doi: 10.1902/jop.2016.150597.
29. Zupancic K, Kriksic V, Kovacevic I, Kovacevic D. (2017). Influence of Oral Probiotic *Streptococcus salivarius* K12 on Ear and Oral Cavity Health in Humans: Systematic Review. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 9 (2): 102–110. doi: 10.1007/s12602-017-9261-2.

Відомості про авторів:

Крамарьов Сергій Олександрович — д.мед.н., проф. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел. (044) 483-74-62. <https://orcid.org/0000-0003-2919-6644>.

Серякова Ірина Юрївна — асистент каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел. (044) 483-74-62. <https://orcid.org/0000-0002-2793-6584>.

Євтушенко Віталій Вячеславович — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел. (044) 483-74-62. <https://orcid.org/0000-0002-6610-8394>.

Стаття надійшла до редакції 04.09.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.

Биоплазмікс



Биоплазмікс

**СПРЕЙ ДЛЯ ГОРЛА, ЩО ВИКОРИСТОВУЄТЬСЯ ПРИ
ГОСТРИХ ТА ХРОНІЧНИХ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ
ВДШ ТА З МЕТОЮ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ІНФІКУВАННЯ ВДШ**



Дорослим та
дітям з 3-х років

- Для відновлення балансу мікрофлори ротової порожнини^{1, 3-7}
- Сприяє конкурентному витісненню шкідливих бактерій, вірусів, грибів^{1, 2, 6}

1. Інструкція до профілактично-гігієнічного засобу Биоплазмікс спрей для горла. Висновок ДСЄЕ 12.2-18-3/11064. 2. Рыбалко С.Л. и др. Использование новых бактериальных адъювантов при вакцинации против гриппа и полиомиелита. ISSN 0233-7657. Биополімери і клітина. 2003. Т. 19. №3. 3. Johnson B.A. et Al. Peptidoglycan associated cyclic lipopeptide disrupts viral infectivity. doi: <https://doi.org/10.1101/635854> Now published in Journal of Virology doi: 10.1128/JVI.01282-19. 4. Николаенко В. Иммуномодулирующие свойства пробиотиков на основе *Bacillus subtilis*: перспективы клинического применения / В. Николаенко. // Здоровье ребенка. – 2017. – Том 12 №2. 5. YUNHAN YANG et Al. Effects of intranasal administration with *Bacillus subtilis* on immune cells in the nasal mucosa and tonsils of piglets. Received August 17, 2017; Accepted December 15, 2017 DOI: 10.3892/etm.2018.6093 P. 4Manoj A. Suva et Al. Novel insight on probiotic *Bacillus subtilis*: Mechanism of action and clinical applications, 2020, <http://www.jcsmmed.org> on Thursday, July 23, 2020. IP: 91.202.72.181. P. 67-70. 6. Elisabetta Caselli et Al. Reducing healthcare-associated infections incidence by a probiotic-based sanitation system: A multicentre, prospective, intervention study. Pubblicazioni Scientifiche, RESEARCH ARTICLE 1-17. PLOS ONE | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199616> July 12, 2018. 7. Lu Yan et Al. Novel Biomedical Functions of Surfactin A from *Bacillus subtilis* in Wound Healing Promotion and Scar Inhibition. J. Agric. Food Chem. 2020, 68, 26, 6987–6997 Publication Date: May 15, 2020 <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c01658>
СКОРОЧЕНИЙ ТЕКСТ МАРКУВАННЯ «БИОПЛАЗМІКС СПРЕЙ ДЛЯ ГОРЛА». Висновок ДСЄЕ 12.2-18-3/11064. СКЛАД. 1 флакон 50 ml [ml] містить: діючі речовини: бактеріальний компонент (*Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus amyloliquefaciens*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus megaterium*) – 1x10⁶ КУО/мл[мл], комплекс ферментів бактерій роду *Bacillus*; допоміжні речовини: вода очищена, диметикон, феноксіетанол, 1,2-бензізогасолін-3-он, віддушка. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ. Биоплазмікс спрей для горла сприяє конкурентному витісненню небажаних бактерій, вірусів, грибів, тому рекомендований як допоміжний засіб при бактеріальних, вірусних і грибкових інфекціях ротової порожнини і горла (при ушкодженні слизової горла, хронічному тонзиліті, фарингіті, ларингіті), першими проявами яких можуть бути відчуття печіння та подразнення у горлі. Може бути рекомендований людям, що відчувають дискомфорт у горлі, пов'язаний з порушенням балансу мікрофлори, яке викликане дією несприятливих зовнішніх факторів (вдихання диму або подразнюючих речовин). З метою відновлення балансу мікрофлори ротової порожнини може застосовуватися при хворобах зубів та ясен: після місцевого та/або системного застосування антибіотиків. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ЗАСОБУ. Перед застосуванням рекомендується консультація лікаря. Добре збовтати перед використанням. Для правильного використання засобу Биоплазмікс спрей для горла потрібно знати захисний ковалочок, тримаючи флакон вертикально, спринцювати розпилюючи у ротову порожнину, натиснувши двома пальцями на основу розпилювача і вперснути. Очистити розпилювач і асановити захисний ковалочок розпилювач. Перед застосуванням рекомендується консультація лікаря. Дітям від 3-х років і старше та дорослим застосовувати по 2-3 вприскування 3-4 рази на добу протягом 10-14 діб. Після застосування спрею не слід пити та приймати їжу протягом 30 хвилин. Якщо симптоми зберігаються більше 7 днів або посилюються під час застосування виробу, слід проконсультуватися з лікарем. ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ. Необхідно промити розпилювач після кожного застосування. Використання одного і того ж флакона декількома особами може сприяти передачі інфекції. Рекомендується ретельно закривати ковалочок після використання засобу. В разі виникнення будь-якої побічної реакції застосування засобу потрібно припинити. Не застосовувати засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. Не використовувати при пошкодженні упаковки. Уникати потрапляння в очі. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Не використовувати в разі індивідуальної гіперчутливості до будь-якого з компонентів засобу. Не застосовувати дітям до 3-х років, жінкам у період вагітності та лактації, особам з імунodefіцитом. ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ. 2 роки від дати виготовлення. Після першого відкриття використати протягом 2 місяців. Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Даний матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «А «Про-Фарма», ТОВ «А «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування профілактично-гігієнічного засобу «Биоплазмікс спрей для горла» інакше, ніж це затверджено в тексті маркування/етикетування. Перед застосуванням профілактично-гігієнічного засобу «Биоплазмікс спрей для горла», згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом маркування/етикетування. ©2021 ТОВ «А «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Якщо у Вас виникли питання про продукти компанії ТОВ «А «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. [044] 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua. Матеріал затверджено: 12.2021. Матеріал придатний до: 31.12.2023.

УДК 615.233:616.31-074:612.017-092.4

Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак, Т.В. Іовіца, С.І. Єсіпова, О.В. Хомич

Клінічна оцінка використання інгаляцій 6% N-ацетилцистеїну у 3% розчині NaCl (ФЛУ-АЦИЛ бронхо) в лікуванні дітей з гострим бронхітом

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 126-132. doi 10.15574/SP.2022.127.126

For citation: Marushko YuV, Hyshchak TV, Iovitsa TV, Yesipova SI, Khomych OV. (2022). Clinical evaluation of the use of inhalation of 6% N-acetylcysteine in 3% NaCl solution (Flu-Acyl Broncho) in the treatment of children with acute bronchitis. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 126-132. doi 10.15574/SP.2022.127.126.

Мета — запропонувати оптимізацію лікування гострого бронхіту в дітей шляхом введення інгаляцій ФЛУ-АЦИЛ бронхо до терапії.

Матеріали та методи. Проведено відкрите, проспективне, багатоцентрове, неінтервентивне, порівняльне (з активним контролем) дослідження із двома терапевтичними групами. Узагальнено досвід терапії 45 дітей, які хворіли на гострий бронхіт середнього ступеня тяжкості, віком 2–12 років. До основної групи залучено 30 дітей, які отримували в комплексному лікуванні інгаляції ФЛУ-АЦИЛ бронхо: 5 мл 2 рази на добу за 3–4 години до сну протягом 7–10 днів; до групи порівняння — 15 дітей, які отримували протягом 7–12 днів препарати ацетилцистеїну/амброксолу перорально. За потреби застосовано антипіретичну терапію ібупрофеном або парацетамолом. Термін від початку захворювання до участі в дослідженні — 2–4 доби. До дослідження не залучено дітей із супутніми гострими захворюваннями середнього вуха, гострим синуситом, гострими алергічними захворюваннями і дітей із симптомами гострих обструкцій. Аналіз результатів обстеження та лікування пацієнтів проведено з використанням пакету прикладних програм «Statistica 6.0 for Windows».

Результати та висновки. Комплексне лікування гострого бронхіту в дітей із введенням інгаляцій ФЛУ-АЦИЛ бронхо, стерильний розчин для небулайзера та інстиляцій, має позитивний клінічний ефект, приводить до швидшого полегшення ($p < 0,01$) і зникнення ($p < 0,05$) кашлю порівняно з пероральними муколітиками. Додатковий протизапальний і муколітичний вплив інгаляційного способу введення ФЛУ-АЦИЛ бронхо на слизову оболонку носогорла поліпшує результати лікування дітей із супутньою до бронхіту гострою респіраторною патологією верхніх дихальних шляхів. Це проявляється в швидкій, порівняно з пероральними муколітиками, ліквідації нежиття ($p < 0,001$) і болю у горлі ($p < 0,05$).

Усі дослідження виконано відповідно до етичних принципів, прийнятих Гельсінською декларацією та Якісною клінічною практикою (GCP) щодо медичного дослідження, яке проводиться на людях. Отримано схвалення етичного комітету Дитячої клінічної лікарні №5 Святошинського району м. Києва.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гострий бронхіт, муколітики, діти, інгаляції.

Clinical evaluation of the use of inhalation of 6% N-acetylcysteine in 3% NaCl solution (Flu-Acyl Broncho) in the treatment of children with acute bronchitis

Yu.V. Marushko, T.V. Hyshchak, T.V. Iovitsa, S.I. Yesipova, O.V. Khomych

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Purpose — to propose an optimization of treatment of acute bronchitis in children by introducing inhalation of FLU-ACIL broncho before therapy.

Materials and methods. An open, prospective, multicenter, non-interventional, comparative (with active control) study with two therapeutic groups was conducted. The experience of therapy of 45 children with moderate acute bronchitis aged 2–12 years old was summarized. The main group included 30 children who received inhalation of Flu-Acyl Broncho in the complex treatment: 5 ml 2 times a day 3–4 hours before bedtime for 7–10 days; the comparison group included 15 children who received oral acetylcysteine/ambroxol for 7–12 days. If it is necessary, antipyretic therapy with ibuprofen or paracetamol was used. The period from the onset of the disease to participation in the study was about 2–4 days. The study did not include children with concomitant acute middle ear diseases, acute sinusitis, acute allergic diseases and children with symptoms of obstruction.

The results of examination and treatment of patients were analyzed using the software package «Statistica 6.0 for Windows».

Results and conclusions. Comprehensive treatment of acute bronchitis in children with the administration of the inhalation of Flu-Acyl Broncho, sterile solution for nebulizer and instillation, has a positive clinical effect, leads to faster relief ($p < 0,01$) and disappearance ($p < 0,05$) of cough compared to oral mucolytics. The additional anti-inflammatory and mucolytic effect of the inhalation route of administration of Flu-Acyl Broncho on the nasopharyngeal mucosa improves the results of treatment of children with concomitant acute respiratory pathology of the upper respiratory tract. This is manifested in faster, compared to oral mucolytics, elimination of rhinitis ($p < 0,001$) and sore throat ($p < 0,05$). All studies were performed in accordance with the ethical principles adopted by the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice (GCP) for medical research conducted on human subjects. Approval was obtained from the ethics committee of the Children's Clinical Hospital No. 5 of Sviatoshynskiy district of Kyiv.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: acute bronchitis, mucolytics, children, inhalation.

Гострі респіраторні захворювання — одна із найчастіших причин звернення дорослих і дітей до лікаря. Серед усіх гострих захворювань дихальної системи гострий бронхіт посідає провідне місце. Основними етіологічними факторами гострого бронхіту є віруси: риновірус, ентеровірус, вірус грипу, парагрипу, метапневмовірус людини;

респіраторно-синтиціальний вірус, коронавіруси [2]. Бактерії виявляються в 1–10% випадків гострого бронхіту [2,13]. Тому в лікуванні гострих бронхітів на перше місце постають патогенетична і симптоматична терапія, спрямовані на зменшення симптомів інтоксикації, лікування надсадного кашлю і запальних змін слизової оболонки бронхів [14].

Серед патогенетичних засобів, спрямованих на полегшення відходження з бронхів в'язкого харкотиння, добре зарекомендували себе такі муколітичні препарати, як амброксол і N-ацетилцистеїн [2,8,10,12–15].

Крім муколітичного, у N-ацетилцистеїну виявлено антиоксидантний, антибактеріальний [28], протівірусний [27] і протизапальний ефекти [6]. Доведено, що внаслідок застосування муколітиків підвищується концентрація антибіотиків у бронхіальному секреті та паренхімі легень за умови їх спільного застосування [23].

У разі перорального застосування ефективність амброксолу і N-ацетилцистеїну приблизно однакова [5]. Вони мають хороший профіль безпечності, хоча в деяких груп пацієнтів їх слід застосовувати з обережністю [26]. Переважними побічними явищами за перорального застосування амброксолу і N-ацетилцистеїну є нудота, блювання, алергічні реакції, які зустрічаються в 1–3% хворих [3,5].

Водночас слід враховувати, що за перорального застосування біодоступність муколітиків невисока, і в лікарській практиці часто перевага надається інгаляційному шляху введення препарату. Основною перевагою аерозольотерапії є можливість досягнення швидкої та ефективної лікувальної дії із застосуванням відносно невеликої дози лікарського препарату та значного зниження негативного системного ефекту та лікарських взаємодій [18].

Виявлено, що небулайзерні інгаляції N-ацетилцистеїну можуть поліпшити насичення крові киснем [17], послабити легеневої фіброз [4], сприяти скороченню тривалості штучної вентиляції легень [19].

Ефективність N-ацетилцистеїну як муколітика за інгаляційного застосування підтверджена на великій кількості хворих із порушеною бронхіальною секрецією, із в'язким густим мокротинням. Препарат визнаний як високоефективний завдяки здатності значно полегшувати відходження мокротиння [1,22,25].

Більшість авторів відмічають нормальну переносимість інгаляційної форми N-ацетилцистеїну, вказуючи на можливість бронхоспазму за високих концентрацій препарату в інгаляційному розчині [16].

Незначним обмеженням застосування інгаляційної форми N-ацетилцистеїну є сірчаний запах розчину, що може спричинити відмову деяких пацієнтів від інгаляційної терапії з ви-

користанням цього препарату, хоча такі ситуації зустрічаються рідко.

Визнано, що небулайзерний N-ацетилцистеїн у дітей з бронхіолітом є ефективним завдяки зниженню клінічної оцінки тяжкості протягом 3–5 діб і сприяє більш ранній виписці пацієнтів [21].

Нещодавно проведено дослідження, в якому порівнювали ефективність інгаляції амброксолу (група контролю) та аерозолу N-ацетилцистеїну (основна група) у лікуванні дітей з пневмонією, а також вплив цих засобів на імунну функцію та прогноз захворювання [9]. Встановлено, що час зникнення клінічних симптомів у дітей, які отримували інгаляційну терапію аерозолем N-ацетилцистеїну, був значно коротшим, ніж у контрольній групі, а загальний клінічний показник ефективності становив 94,83%, що вище, ніж у контрольній групі (82,26%), ($P < 0,05$). Частота побічних реакцій у дослідній групі була достовірно нижчою, ніж у контрольній ($P < 0,05$).

Одним із добре відомих в Україні засобів для швидкої і продуктивної евакуації в'язкого мокротиння є ФЛУ-АЦИЛ бронхо в розчині для небулайзера. Він складається з 6% N-ацетилцистеїну, що чинить муколітичну дію при безпосередньому контакті зі слизом, та 3% гіпертонічного розчину NaCl, який забирає воду з внутрішньоклітинного простору в позаклітинний шляхом осмосу та збільшує частку води в бронхіальному секреті; розріджує його і таким чином полегшує його видалення та усуває набряк. Поєднання N-ацетилцистеїну з гіпертонічним розчином NaCl потенціює дію кожного з компонентів і дає змогу отримати оптимальні результати лікування за мінімальних побічних явищ [7].

Інгаляційне введення ФЛУ-АЦИЛ бронхо показало гарну ефективність у пацієнтів не тільки з гострим бронхітом, а також для профілактики загострень хронічного бронхіту [7]. Автори вказують на доцільність застосування 10-добового курсу ФЛУ-АЦИЛ бронхо 1 раз на 3 місяці з метою цілорічної профілактики загострень хронічного бронхіту. Профілактичний ефект ФЛУ-АЦИЛ бронхо щодо розвитку загострень хронічного бронхіту може бути зумовлений подвійною протизапальною, антиоксидантною та антимікробною дією засобу. З одного боку, N-ацетилцистеїн має доведені механізми інгібування утворення біоплівки, пряме блокування вільних радикалів (актив-

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів із гострим бронхітом

Ознака	Основна група, n=30	Група порівняння, n=15
Вік; роки, M±m	5,8±0,5	5,9±0,5
Риніт, абс. (%)	27 (90)	13 (86,7)
Біль у горлі на момент госпіталізації, абс. (%)	21 (70)	9 (60,0)
Лихоманка, абс. (%)	26 (86,7)	12 (80,0)
Малопродуктивний кашель, абс. (%)	24 (80,0)	13 (86,7)
Продуктивний кашель, абс. (%)	6 (20,0)	2 (13,3)
Сухі хрипи, абс. (%)	6 (20,0)	4 (26,7)
Різнокаліберні вологі хрипи, абс. (%)	24 (80,0)	10 (66,7)

Таблиця 2

Показники загального аналізу крові в дітей з гострим бронхітом

Показник крові	Основна група, n=30	Група порівняння, n=15
WBC (лейкоцити, абс.)	8,2±0,6	6,8±0,5
LIM (лімфоцити, абс.)	2,4±0,2	2,3±0,2
WBC/LIM	3,8±0,3	3,3±0,4
MID (еозинофіли+базофіли, абс.)	0,62±0,07	0,46±0,06
GRA (нейтрофіли, абс.)	5,1±0,5	4,1±0,5
RBC (еритроцити, абс.)	4,7±0,1	4,6±0,1
HGB (гемоглобін), г/л	131,5±2,4	129,3±2,3
RDW-CV (ширина розподілу еритроцитів, %)	15,5±0,2	15,6±0,2
RDW-SD (ширина розподілу еритроцитів, fl)	44,8±0,3	45,0±0,2
PLT (тромбоцити, абс.)	302,9±7,7	304,7±17,0
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	8,3±0,6	11,5±2,0
Паличкоядерний зсув лейкоцитарної формули ліворуч, кількість дітей, абс. (%)	7 (23,3)	3 (20,0)

них форм кисню) та протизапальну дію [7,27], з іншого — гіпертонічний сольовий розчин формує несприятливі умови для утворення біоплівки та сприяє їхній механічній евакуації і також має доведену протизапальну активність. Це знижує імовірність бактеріальної колонізації бронхів та розвитку загострень хронічного бронхіту [7,24].

Водночас ще недостатньо досліджень ефективності інгаляцій ФЛУ-АЦИЛ бронхо щодо лікування бронхолегеневої патології в дітей.

Мета дослідження — запропонувати оптимізацію лікування гострого бронхіту в дітей шляхом введення інгаляцій ФЛУ-АЦИЛ бронхо до терапії.

Матеріали та методи дослідження

Проведено відкрите, проспективне, багаточентрове, не інтервентивне, порівняльне (з активним контролем) дослідження з двома терапевтичними групами. Узагальнено досвід терапії 45 дітей, які хворіли на гострий бронхіт середнього ступеня тяжкості, віком 2–12 років. Серед пацієнтів було 26 (57,8%) дівчаток і 19 (42,2%) хлопчиків. Діагноз встановлено на основі анамнестичних, клінічних і лабораторних даних. За необхідності диференційної

діагностики проведено рентгенологічне дослідження легень [20].

До основної групи залучено 30 дітей, які отримували в комплексному лікуванні інгаляції ФЛУ-АЦИЛ бронхо: 5 мл 2 рази на добу за 3–4 години до сну протягом 7–10 діб; до групи порівняння — 15 дітей, які отримували протягом 7–12 діб препарати ацетилцистеїну/амброксолу перорально. За потреби застосовано антипіретичну терапію ібупрофеном або парацетамолом.

Термін від початку захворювання до участі в дослідженні — 2–4 доби.

До дослідження не залучено дітей із супутніми гострими захворюваннями середнього вуха, гострим синуситом, гострими алергічними захворюваннями і дітей із симптомами обструкції.

Клінічну характеристику пацієнтів наведено в таблиці 1.

У дітей виявлено скарги на підвищення температури тіла, кашель, закладеність носа, біль у горлі. Клінічно в пацієнтів визначено жорстке дихання; розсіяні сухі (у 20,0–26,7% дітей) і різнокаліберні вологі (66,7–80% дітей) хрипи (табл. 1).

Усім дітям проведено пульсоксиметрію, загальний аналіз крові з лейкоцитарною форму-

Таблиця 3

Оцінка клінічних симптомів у дітей з гострим бронхітом (бали, $M \pm m$)

Клінічні симптоми	Кількість балів			
	0 балів	1 бал	2 бали	3 бали
Інтоксикаційний синдром	Відсутній	Незначна млявість	Помірна слабкість, зниження апетиту	Виражена слабкість, біль у м'язах, головний біль, відсутність апетиту
Частота і продуктивність кашлю	Відсутній	1-2 рази на добу, нетривалий, відсутній вночі, вологий, з незначними зусиллями	3-5 разів на добу, малопродуктивний зі значними зусиллями, інколи нічний, але не порушує сну	Понад 5 разів на добу, сухий, нав'язливий, порушує нічний сон
Хрипи в легенях	Відсутні	Поодинокі	Помірна кількість	Значна кількість

Таблиця 4

Динаміка температури тіла в дітей з гострим бронхітом на тлі лікування ($^{\circ}\text{C}$, $M \pm m$)

Період оцінювання	Основна група, n=30	Група порівняння, n=15	t	p
1-ша доба	37,89 \pm 0,11	38,01 \pm 0,14	0,67	>0,05
2-га доба	37,29 \pm 0,11	37,53 \pm 0,12	1,47	>0,05
3-тя доба	36,93 \pm 0,07	37,18 \pm 0,14	1,60	>0,05
4-та доба	36,89 \pm 0,05	37,15 \pm 0,10	2,14	<0,05
5-та доба	36,65 \pm 0,04	36,97 \pm 0,09	2,74	<0,05
7-ма доба	36,58 \pm 0,01	36,71 \pm 0,08	1,61	>0,05
10-та доба	36,56 \pm 0,02	36,54 \pm 0,03	0,55	>0,05

Примітки: t — t-критерій Стьюдента; p — p-value, статистична значущість розбіжностей.

лою (табл. 2). Показники пульсоксиметрії — у межах норми.

У загальному аналізі крові 7 (23,3%) дітей основної групи і 3 (20,0%) дітей групи порівняння виявлено нейтрофільний лейкоцитоз із паличкоядерним зсувом ліворуч.

Повторні обстеження хворих проведено на 2, 3, 4, 5, 7 та 10-ту добу від моменту госпіталізації до стаціонару. При цьому оцінено показники температури тіла, прояви інтоксикаційного синдрому, інтенсивність катаральних явищ, характеристики кашлю та аускультативну картину легень за бальною системою (табл. 3).

Також відмічено, на яку добу симптоми гострого бронхіту зменшилися і зникли.

Аксилярну температуру виміряно тричі на добу (а за необхідності — і більше разів) і враховано найвищі показники. Аналіз крові оцінено на початку лікування і далі кожні 5 діб.

Аналіз результатів обстеження та лікування пацієнтів проведено з використанням пакету прикладних програм «Statistica 6.0 for Windows». Усі дослідження виконано відповідно до етичних принципів, прийнятих Гельсінською декларацією та Якісною клінічною практикою (GCP) щодо медичного дослідження, яке проводиться на людях. Отримано схвалення етичного комітету клінічної бази, на якій проведено лікування, — ДКЛ №5 Свя-

тошинського району м. Києва (протокол № 4 від 15.09.2021).

Результати дослідження та їх обговорення

У клінічній картині дітей основної групи і групи порівняння на початку лікування переважали кашель, катаральні прояви та симптоми інтоксикації.

Лихоманка, що тривала зазвичай 2–3 доби до госпіталізації, була одним із показань до стаціонарного лікування дитини (табл. 4).

За даними таблиці 4, до госпіталізації і в перші доби лікування діти обох груп щодо рівня лихоманки не мали достовірних розбіжностей. Проте на 4–5-ту добу середні значення температури тіла дітей основної групи стали достовірно нижчими, ніж у групі порівняння. Після 7-ї доби у всіх дітей обох груп температура тіла нормалізувалася. Виявлено, що в основній групі температура тіла нормалізувалася на 3,3 \pm 0,30 добу, а в групі порівняння — на 4,80 \pm 0,51 добу (t=2,53; p<0,05). Отже, на тлі інгаляційного введення лікарської речовини температура тіла нормалізувалася швидше, що може бути клінічним підтвердженням місцевої протизапальної дії ФЛУ-АЦИЛ бронхо.

Паралельно нормалізації температури тіла в дітей обох груп поліпшився загальний стан і зменшилися симптоми інтоксикації. Щодо ди-

Таблиця 5

Динаміка кашлю в дітей з гострим бронхітом на тлі лікування (бали, $M \pm m$)

Період оцінювання	Основна група, n=30	Група порівняння, n=15	t	p
1-ша доба	2,87±0,06	2,80±0,11	0,56	>0,05
2-га доба	2,07±0,12	2,60±0,16	2,65	<0,05
3-тя доба	1,33±0,10	1,93±0,18	2,91	<0,01
4-та доба	0,73±0,11	1,20±0,18	2,23	<0,05
5-та доба	0,27±0,08	0,6±0,13	2,16	<0,05
7-ма доба	0,07±0,05	0,2±0,11	1,08	>0,05
10-та доба	0	0,07±0,07	1,0	>0,05

Примітки: t — t-критерій Стьюдента; p — p-value, статистична значущість розбіжностей.

наміки інтоксикаційного синдрому в групах не виявлено різниці: до 6–7-ї доби загальний стан усіх дітей нормалізувався — поліпшився апетит, зник головний біль і сонливість.

За результатами дослідження кашлю в динаміці лікування нами виявлено розбіжності між основною групою і групою порівняння (табл. 5).

За нашими даними, уже протягом 1-ї доби госпіталізації пацієнти відмічали кращу ефективність інгаляційної терапії порівняно з пероральним застосуванням муколітиків. Кашель ставав рідше, полегшувалося відходження мокротиння, що відображалось в достовірно нижчих показниках бальної характеристики кашлю в основній групі, ніж у групі порівняння.

Така тенденція зберігалася до 5-ї доби терапії. На 5-ту добу кашель зберігався у 8 (26,7%) із 30 хворих основної групи. Інші діти вже не потребували інгаляційної терапії. У 2 (6,6%) хворих кашель зберігався до 7-ї доби. У групі порівняння на 5-ту добу лікування кашель зберігався у 9 (60%) з 15 дітей, на 6-ту добу терапії — у 3 (20%) з 15 хворих. У цих дітей терапію муколітиками продовжували до зникнення кашлю.

Загалом в основній групі кашель полегшився на $2,37 \pm 0,10$ добу і зник у середньому на $4,93 \pm 0,17$ добу. У групі порівняння кашель полегшився на $3,07 \pm 0,18$ добу ($t=3,39$; $p<0,01$) і зник на $5,67 \pm 0,25$ добу ($t=2,45$; $p<0,05$).

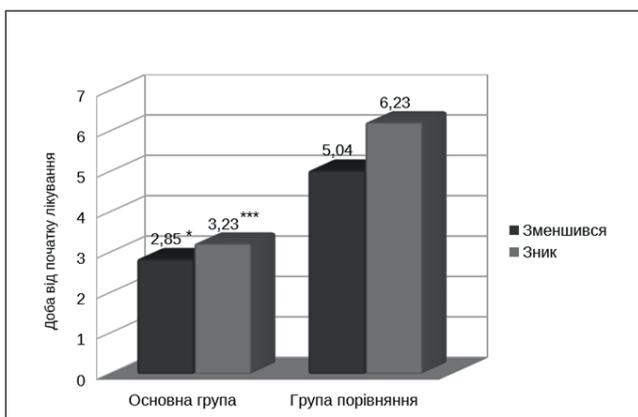
Хрипи в легенях в основній групі зменшилися на $3,17 \pm 0,13$ добу і зникли на $6,13 \pm 0,22$ добу. У групі порівняння хрипи в легенях зменшилися на $3,73 \pm 0,25$ добу ($t=1,99$; $p>0,05$) і зникли на $6,80 \pm 0,26$ добу ($t=1,97$; $p>0,05$). Отже, інгаляційний ФЛУ-АЦИЛ бронхо показав дещо кращі результати порівняно з пероральними муколітиками щодо динаміки кашлю і схожу динаміку щодо хрипів у легенях.

Інгаляції ФЛУ-АЦИЛ бронхо мали також позитивний ефект на динаміку нежиттю і болю в горлі (рис. 1 та 2). В основній групі нежить зменшився на $2,85 \pm 0,07$ добу і зник на $5,04 \pm 0,12$ добу. У групі порівняння нежить зменшився на $3,23 \pm 0,15$ добу ($t=2,30$; $p<0,05$) і зник на $6,23 \pm 0,26$ добу ($t=4,16$; $p<0,001$).

Біль у горлі в основній групі зменшився на $2,33 \pm 0,09$ добу і зник на $3,86 \pm 0,09$ добу. У групі порівняння біль у горлі зменшився на $2,67 \pm 0,13$ добу ($t=2,15$; $p<0,05$) і зник на $4,33 \pm 0,22$ добу ($t=2,23$; $p<0,05$).

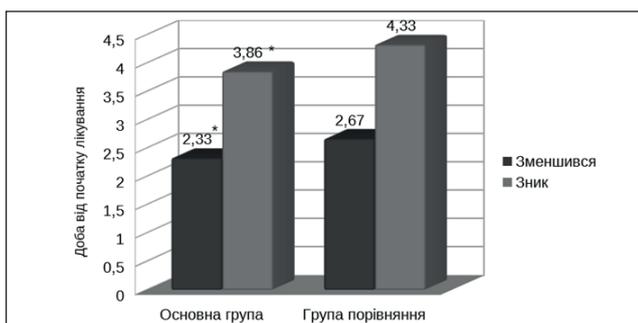
Дещо кращий ефект пов'язаний, імовірно, з місцевою муколітичною і протизапальною дією аерозолі ФЛУ-АЦИЛ бронхо на слизові оболонки верхніх дихальних шляхів.

Діти, що застосовували ФЛУ-АЦИЛ бронхо, та їхні батьки переважно відмічали гарну пе-



Примітки: * — $p<0,05$ між групами; *** — $p<0,001$ між групами.

Рис. 1. Динаміка нежиттю в дітей з гострим бронхітом



Примітка: * — $p<0,05$ між групами.

Рис. 2. Динаміка болю в горлі в дітей з гострим бронхітом

реносимість засобу — 24 (80%) із 30 пацієнтів. Ще 6 (20%) пацієнтів визначити переносимість лікування як задовільну. Серед негативних ефектів в 1 (3,3%) із 30 дітей на тлі інгаляції з'явилася слезотеча і посилюється нежить, які зникли за пів години після припинення інгаляції. Як виявилось, це були діти з алергічним ринітом в анамнезі. Водночас у групі дітей, які застосовували муколітики всередину, в 1 (6,5%) із 15 випадків спостерігалися нудота, блювання і біль у животі.

Отже, у більшості пацієнтів позитивний ефект інгаляцій ФЛУ-АЦИЛ бронхо спостерігався не тільки щодо бронхолегеневої патології, але й щодо верхніх дихальних шляхів, що надає йому певну перевагу порівняно з пероральними муколітиками за поєданого перебігу носоглоткової інфекції та гострого бронхіту. ФЛУ-АЦИЛ бронхо показав високий профіль безпеки і може бути рекомендованим для застосування в комплексній терапії гострого бронхіту в дітей.

Висновки

Комплексне лікування гострого бронхіту в дітей із введенням інгаляцій ФЛУ-АЦИЛ бронхо, стерильний розчин для небулайзера та інстиляцій, має позитивний клінічний ефект, приводить до швидшого полегшення ($p < 0,01$) і зникнення ($p < 0,05$) кашлю порівняно з пероральними муколітиками.

Додатковий протизапальний і муколітичний вплив інгаляційного способу введення ФЛУ-АЦИЛ бронхо на слизову оболонку носогорла поліпшує результати лікування дітей із супутньою до бронхіту гострою респіраторною патологією верхніх дихальних шляхів. Це проявляється в швидшій, порівняно з пероральними муколітиками, ліквідації нежиттю ($p < 0,001$) і болю в горлі ($p < 0,05$).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Brodier EA, Raithatha M, Kannan S, Karunasekara N. (2020). Use of nebulised N-acetylcysteine as a life-saving mucolytic in intensive care: A case report. *J Intensive Care Soc.* 21 (4): 296–298.
- Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. (2014). Adults hospitalised with acute respiratory illness rarely have detectable bacteria in the absence of COPD or pneumonia; viral infection predominates in a large prospective UK sample. *J Infect.* 69 (5): 507–515.
- European Medicines Agency (EMA). (2015). Revised assessment report — procedure under article 31 of directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data. Ambroxol and bromhexine containing medicinal products. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/referral/ambroxol-bromhexine-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf. EMA/PRAC/800767/2015. Published September 10, 2015.
- Hagiwara SI, Ishii Y, Kitamura S. (2000). Aerosolized administration of N-acetylcysteine attenuates lung fibrosis induced by bleomycin in mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 162: 225–231.
- Hongbo L, Wenxiao W, Xingjuan G. (2020). Comparison of the efficacy of ambroxol hydrochloride and N-acetylcysteine in the treatment of children with bronchopneumonia and their influence on prognosis. *Exp Ther Med.* 20 (6): 130.
- Kanie S, Yokohira M, Yamakawa K, Nakano-Narusawa Y, Yoshida S, Hashimoto N, Imaida K. (2017). Suppressing effects of the expectorant drug ambroxol hydrochloride on quartz-induced lung inflammation in F344 rats. *J Toxicol Pathol.* 30 (2): 153–159.
- Kochuieva MM, Hrek II, Rohozhyn AV, Kochuiev HI. (2021). Zastosuvannia inhaliatsiynykh zasobiv dlia znyzhennia chastoty zahostren khronichnoho bronkhitu. *Ukr. Med. Chasopys.* 4 (144); VII/VIII: 2–6. [Кочуева ММ, Грек ІІ; рогожин АВ, Кочуєв ГІ. (2021). Застосування інгаляційних засобів для зниження частоти загострень хронічного бронхіту. *Укр. Мед. Часопис.* 4 (144); VII/VIII: 2–6].
- Kryvopustov SP. (2017). Kombinovana mukoaktyvna terapiia zakhvoriuvan dykhalnykh shliakhiv u ditei, shcho suprovodzhuiusia utvorenniam v'язkoho sekretu. *Zdorove rebenka.* 12 (2): 33–35. [Кривопустов СП. (2017). Комбінована мукоактивна терапія захворювань дихальних шляхів у дітей, що супроводжуються утворенням в'язкого секрету. *Здоров'я ребенка.* 12 (2): 33–35].
- Liu H, Wang W, Gao X. (2020). Comparison of the efficacy of ambroxol hydrochloride and N-acetylcysteine in the treatment of children with bronchopneumonia and their influence on prognosis. *Exp Ther Med.* 20 (6): 130.
- Marushko Iu, Gischak T, Lysovets O, Muka M, Marushko E. (2015). Antitussive and expectorant treatment with acute respiratory diseases in children *Sovremennaya pediatriya.* 6 (70): 51–55. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ, Лисовець ОВ, Мика МЮ, Марушко ЄЮ. (2015). Протикашльова та відхаркувальна терапія при гострих респіраторних захворюваннях у дітей. *Современная педиатрия.* 6 (70): 51–55]. doi: 10.15574/SP.2015.70.51.
- Marushko YuV, Hyshchak TV, Yesipova SI, Dolynna OV, Iovitsa TV. (2022). Efficacy and safety of inhalation 6% N-acetylcysteine in 3% NaCl solution in clinical practice (literature review). *Modern Pediatrics. Ukraine.* 6 (126): 120–126. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ, Єсіпова СІ, Долинна ОВ, Іовіца ТВ. (2022). Ефективність і безпечність застосування інгаляцій 6% N-ацетилцистеїну в 3% розчині NaCl у клінічній практиці (огляд літератури). *Сучасна педіатрія. Україна.* 6 (126): 120–126]. doi: 10.15574/SP.2022.126.120.
- Marushko YuV, Hyshchak TV. (2013). Dyferentsiiovani pidkhody do terapii kashliu u ditei, yaki chasto khvoriuit na hostri respiratorni zakhvoriuvannia. *Zdorov'ia Ukrainy.* 23 (324): 57–58. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2013). Диференційовані підходи до терапії кашлю у дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання. *Здоров'я України.* 23 (324): 57–58].
- Marushko YuV, Hyshchak TV. (2016). Utvorennia bioplivok pry respiratornii patolohii. Vplyv ambroksolu na bioplivky

- dykhalnykh shliakhiv (ohliad literatury). *Zdorove rebenka*. 2: 88–94. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2016). Утворення біоплівки при респіраторній патології. Вплив амброксолу на біоплівки дихальних шляхів (огляд літератури). *Здоровье ребенка*. 2: 88–94].
14. Marushko YuV, Hushchak TV. (2020). Dosvid vykorystannia kombinovanoho vidkharkovalnogo preparatu pry rozalіkarnianii pnevmonii u ditei doshkilnoho viku. *Simeina Med ytsyna*. 4 (90): 82–86. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2020). Досвід використання комбінованого відхаркувального препарату при позалікарняній пневмонії у дітей дошкільного віку. *Сімейна Медицина*. 4 (90): 82–86].
 15. Marushko YuV, Moskovenko ED, Bryuzgina TS. (2016). Efficiency of primrose syrup phytopreparation in the treatment of acute bronchitis in children *Sovremennaya pediatriya*. 8: 79–83. [Марушко ЮВ, Московенко ОД, Брюзгіна ТС. (2016). Ефективність сиропу первоцвіту в лікуванні гострих бронхітів у дітей. *Современная педиатрия*. 8: 79–83].
 16. Masoompour SM, Anushiravani A, Norouz AT. (2015). Evaluation of the Effect of Nebulized N-Acetylcysteine on Respiratory Secretions in Mechanically Ventilated Patients: Randomized Clinical Trial. *Iran J Med Sci*. 40(4): 309–315.
 17. Masoompour SM, Anushiravani A, Tafaraj Norouz A. (2015). Evaluation of the Effect of Nebulized N-Acetylcysteine on Respiratory Secretions in Mechanically Ventilated Patients: Randomized Clinical Trial. *Iran J Med Sci*. 40 (4): 309–315.
 18. McCarthy SD, González HE, Higgins BD. (2020). Future Trends in Nebulized Therapies for Pulmonary Disease. *Journal of Personalized Medicine*. 10 (2): 37.
 19. McGinn KA, Weigartz K, Lintner A, Scalese MJ, Kahn SA. (2019). Nebulized Heparin With N-Acetylcysteine and Albuterol Reduces Duration of Mechanical Ventilation in Patients With Inhalation Injury. *J Pharm Pract*. 32 (2): 163–166.
 20. MOZ Ukrainy. (2022). Nastanova 00620. Pnevmonia u ditei. [МОЗ України. (2022). Настанова 00620. Пневмонія у дітей]. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/2022_1380_kn_pnevmoniyi_u_ditej.pdf.
 21. Naz F, Raza AB, Ijaz I, Kazi MY. (2014). Effectiveness of nebulized N-acetylcysteine solution in children with acute bronchiolitis. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 24 (6): 408–411.
 22. Otu A, Langridge P, Denning DW. (2018). Nebulised N-Acetylcysteine for Unresponsive Bronchial Obstruction in Allergic Brochopulmonary Aspergillosis: A Case Series and Review of the Literature. *J. Fungi*. 4: 117.
 23. Petrini O. (2019). Mucoactive Agents in the Therapy of Upper Respiratory Airways Infections: Fair to Describe Them Just as Mucoactive? *Clin Med Insights Ear Nose Throat*. 9; 12: 1179550618821930.
 24. Pogrebniak OO. (2016). Hipertonichni rozchyn natriiu khloridu — prostyi ta efektyvnyi zasib u likuvanni osnovnykh zakhvoriuvan orhaniv dykhanntia. *Liky Ukrainy*. 5–6 (201–202): 10–16. [Pogrebniak OO. (2016). Гіпертонічний розчин натрію хлориду — простий та ефективний засіб у лікуванні основних захворювань органів дихання. *Ліки України*. 5–6 (201–202): 10–16]. doi: 10.37987/1997-9894.2016.5-6(201-2).204726.
 25. Šalamon Š, Kramar B, Marolt TP et al. (2019). Medical and Dietary Uses of N-Acetylcysteine. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 8 (5): 111.
 26. Scaglione F, Petrini O. (2019). Mucoactive Agents in the Therapy of Upper Respiratory Airways Infections: Fair to Describe Them Just as Mucoactive? *Clin Med Insights Ear Nose Throat*. 9; 12: 1179550618821930.
 27. Schwalfenberg GK. (2021, Jun 9). N-Acetylcysteine: A Review of Clinical Usefulness (an Old Drug with New Tricks). *J Nutr Metab*. 2021: 9949453. doi: 10.1155/2021/9949453.
 28. Zhang Y, Fu Y, Yu J, Ai Q, Li J, Peng N, Song S, He Y, Wang Z. (2015). Synergy of ambroxol with vancomycin in elimination of cathe ter-related *Staphylococcus epidermidis* biofilm in vitro and in vivo. *J. Infect Chemother*. 21 (11): 808–815.

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. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

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

Ювіца Тетяна Володимирівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-7952-2650>.

Ссипова Світлана Іванівна — к.мед.н, доц. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-8872-936X>.

Хомич Ольга Вікторівна — асистент каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-9272-7159>.

Стаття надійшла до редакції 09.09.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.

ВІД В'ЯЗКОГО МОКРОТИННЯ ЗВІЛЬНЯЄ ФЛУ-АЦИЛ БРОНХО ПОДВІЙНА ДІЯ!

N-АЦЕТИЛЦИСТЕЇН

**3% ГІПЕРТОНІЧНИЙ
РОЗЧИН NaCl**



ПРЯМА ДОСТАВКА* НЕБУЛАЙЗЕРОМ

ПОДВІЙНА МУКОЛІТИЧНА ДІЯ

ВИЩА ДОЗА АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ
В БРОНХАХ**

* Під висловом «пряма доставка» слід розуміти доставку активних компонентів засобу за допомогою небулайзера безпосередньо в просвіт дихальних шляхів.

** Йдеться про більшу кількість ацетилцистеїну на поверхні слизової оболонки бронхів при використанні ФЛУ-АЦИЛ бронхо у порівнянні зі застосуванням пероральних муколітиків.

Джерела інформації: 1. Інструкція із застосування медичного виробу ФЛУ-АЦИЛ бронхо, стерильний розчин для небулайзера та інстиляцій. Номер звіту ДСЄЕ №12.2-18-3/27698.

Коротка інформація з безпеки медичного виробу «ФЛУ-АЦИЛ бронхо». Висновок ДСЄЕ № 12.2-18-3/27698. Склад: 1 ампула 5 мл (мл) містить: діючі речовини: N-ацетилцистеїн 300 мг (мг), натрію хлорид 150 мг (мг); допоміжні речовини: натрію гідроксид, натрію едетат, вода для ін'єкцій. Виробник: Фарма Лайн С.р.л., Віа Бертані 2, 20154 Мілан, Італія Pharma Line S.r.l., Via Bertani 2, 20154 Milan, Italy; тел.: +390376329660. Уповноважений представник: ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА» вул. Перемоги, 9, оф. 20, м. Київ, 03170, Україна, тел.: +38 (044) 422 50 70. Показання до застосування: ФЛУ-АЦИЛ бронхо, стерильний розчин для небулайзера та інстиляцій - медичний засіб у ампулах одноразового застосування, показаний під час лікування респіраторних захворювань, що супроводжуються гіперсекрецією щільного та в'язкого мокротиння: гострий бронхіт, хронічний бронхіт та його ускладнення, емфізема легень, муковісцидоз, бронхокататична хвороба, синусит, секреторний отит. Протипоказання, підвищена чутливість до активних компонентів засобу чи будь-яких допоміжних речовин, дитячий вік до 2 років. Виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки у стадії загострення, кровохаркання, легенева кровотеча. У період вагітності або годування груддю застосування ФЛУ-АЦИЛ бронхо, стерильного розчину для небулайзера та інстиляцій можливе тільки у разі, якщо передбачувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода або дитини та під безпосереднім наглядом лікаря. Особливі заходи безпеки: використання ФЛУ-АЦИЛ бронхо, стерильного розчину для небулайзера та інстиляцій у дітей має відбуватися під наглядом дорослих! Останню інгаляцію робити не пізніше ніж за 3-4 год до сну (орієнтовно до 18:00), щоб перед сном встигнути евакуювати мокротиння. Для посилення гідратації і муколітичного ефекту бажано випити достатню кількість рідини. При відкритті ампули ФЛУ-АЦИЛ бронхо, стерильного розчину для небулайзера та інстиляцій, виділяється сірчаний запах, який ніяк не впливає на застосування медичного виробу. Розчин N-ацетилцистеїну при зберіганні у відкритих ампулах або його переміщенні в аерозольне обладнання в рідкісних випадках може набувати легкого рожевого кольору, що не впливає на ефективність і переносимість засобу. Прийом N-ацетилцистеїну, в основному на початку застосування, може розрідити секрет бронхіальних залоз і збільшити його об'єм. Якщо пацієнт не може ефективно відкашлювати мокротиння, слід виконати постуральний дренаж або бронхоаспірацію, щоб уникнути застою мокротиння. Пацієнтам, хворим на бронхіальну астму, у період терапії ФЛУ-АЦИЛ бронхо, стерильним розчином для небулайзера та інстиляцій, необхідно перебувати під контролем лікаря. У разі розвитку бронхоспазму застосування N-ацетилцистеїну слід негайно припинити і розпочати відповідне лікування. Застосування у період вагітності або годування груддю, застосування ФЛУ-АЦИЛ бронхо, стерильного розчину для небулайзера та інстиляцій можливе тільки у разі, якщо передбачувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода або дитини та під безпосереднім наглядом лікаря. Спосіб застосування засобу. Див. інструкцію. Термін придатності, 24 місяці від дати виготовлення. Термін придатності, зазначений на упаковці, відноситься до невідкритої упаковки, що правильно зберігається. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження та демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Даний матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «УА «Про-Фарма»». ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування медичного виробу ФЛУ-АЦИЛ бронхо інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням медичного виробу, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом діючої Інструкції для медичного застосування. ©2021 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА»». Всі права захищені. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА»», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» зателефонуйте нам +38 044 422 50 72, +38 067 233 90 54, або напишіть phv@pro-pharma.com.ua. Матеріал затверджено: червень 2021. Матеріал придатний до: 17.06.2023.

УДК 616.12-008.331.1-08:615.1+612.143:661.846+546.32

**М.М. Селюк¹, М.М. Козачок¹, І.М. Льовкін², О.В. Селюк¹,
І.С. Яворська³, М.А. Пилипенко³**

Застосування комплексу на основі магнію та калію (Панцикор) на перебіг артеріальної гіпертензії I–II стадії 1–2-го ступеня з гіпокаліємією

¹Українська військово-медична академія, м. Київ

²Національний військовий медичний клінічний центр «Головний військовий госпіталь», м. Київ, Україна

³Військово-медичний клінічний лікувально-реабілітаційний центр, м. Ірпінь, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 134-139. doi 10.15574/SP.2022.127.134

For citation: Seluk MM, Kosachok MM, Lovkin IM, Seluk OV, Yavorska IS, Pylypenko MA. (2022). The use of a complex based on magnesium and potassium (Panzikor) on the course of arterial hypertension of I-II stage 1–2 degree with hypokalemia. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 134-139. doi 10.15574/SP.2022.127.134.

Підвищений артеріальний тиск (АТ) відмічається в 34,8% населення України. Антигіпертензивна терапія застосовується в 34,4% пацієнтів, у 14% — лікування ефективне. Резистентність до антигіпертензивної терапії може бути зумовлена рядом причин, однією з яких є дисбаланс електролітів.

Мета — проаналізувати можливості застосування комплексу Панцикор у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) 1–2-го ступеня та гіпокаліємією для досягнення цільового рівня АТ.

Матеріали та методи. Обстежено 34 (57%) пацієнти з АГ 1-го ступеня та 26 (43%) хворих з АГ 2-го ступеня. Усіх обстежених поділено на групи: А (n=17) і С (n=13) — пацієнти з АГ 1–2-го ступеня, яким призначали стандартну антигіпертензивну терапію та Панцикор (1 саше 1 раз на добу протягом 12 тижнів); В (n=17) і D (n=13) — хворі з АГ 1–2-го ступеня, яким призначали стандартну антигіпертензивну терапію. Усім хворим виконано загальноклінічне обстеження, визначення в крові рівнів калію та натрію, показників вуглеводного та ліпідного стану. Веліся щоденники застосування ліків і вимірювання АТ.

Результати. Після лікування зареєстровано достовірне зниження АТ: у групі А — систолічного АТ від 156,1±12,2 мм рт. ст. до 131,3±9,1 мм рт. ст. і діастолічного АТ від 99,7±6,3 мм рт. ст. до 82,1±6,2 мм рт. ст.; у групі С — систолічного АТ від 166,3±14,5 мм рт. ст. до 139,4±11,2 мм рт. ст., діастолічного АТ від 104,1±7,9 мм рт. ст. до 86,1±6,3 мм рт. ст. У групах В і D достовірного зниження показників АТ не виявлено.

У пацієнтів груп А і С виявлено позитивну динаміку зниження показників глюкози крові (у групі А — з 5,4±0,8 ммоль/л до 4,2±0,6 ммоль/л; у групі С — з 4,7±1,3 ммоль/л до 4,2±1,1 ммоль/л), глікозильованого гемоглобіну (у групі А — з 5,2±1,1% до 4,6±1,2%; у групі С — з 5,1±0,8% до 4,8±0,7%), загального холестерину (у групі А — з 5,6±1,3 ммоль/л до 4,2±1,1 ммоль/л; у групі С — з 5,8±2,7 ммоль/л до 4,3±1,1 ммоль/л), ліпопротеїдів низької щільності (у групі А — з 2,9±1,1 ммоль/л до 1,5±0,4 ммоль/л; у групі С — з 3,2±1,2 ммоль/л до 1,8±0,7 ммоль/л).

Висновки. Панцикор слід призначати хворим з АГ та гіпокаліємією для ефективного досягнення цільових рівнів АТ і стабілізації показників ліпідного й вуглеводного обмінів.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, артеріальний тиск, цільовий рівень, дисбаланс електролітів, калій, магній, Панцикор.

The use of a complex based on magnesium and potassium (Panzikor) on the course of arterial hypertension of I–II stage 1–2 degree with hypokalemia

M.M. Seluk¹, M.M. Kosachok¹, I.M. Lovkin², O.V. Seluk¹, I.S. Yavorska³, M.A. Pylypenko³

¹Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv

²National Military Medical Clinical Center «Main Military Hospital», Kyiv, Ukraine

³Military Medical Clinical Treatment and Rehabilitation Center, Irpin, Ukraine

High blood pressure (BP) is noted in 34.8% of the population of Ukraine. Antihypertensive therapy is used by 34.4% of patients, by 14% — a treatment is effective. Resistance to antihypertensive therapy can be caused by a number of reasons, one of which is electrolyte imbalance.

Purpose — to analyze the possibilities of using the complex Panzikor in patients with arterial hypertension of the I–II degree and hypokalemia to achieve the target level of blood pressure.

Materials and methods. It is examined 34 (57%) patients with hypertension of the 1st degree and 26 (43%) patients with hypertension of the 2nd degree. All subjects were divided into groups: A (n=17) and C (n=13) — patients with AH of 1–2 degree who were prescribed standard antihypertensive therapy and Panzikor (1 sachet once a day for 12 weeks); B (n=17) and D (n=13) — patients with hypertension of 1–2 degree who were prescribed standard antihypertensive therapy. All patients underwent a general clinical examination, determination of potassium and sodium levels in the blood, carbohydrate and lipid parameters. Diaries of medication use and blood pressure measurement were kept.

Results. After treatment, a significant decrease in blood pressure was recorded: in the Group A — systolic blood pressure from 156.1±12.2 mm Hg to 131.3±9.1 mm Hg and diastolic blood pressure from 99.7±6.3 mm Hg to 82.1±6.2 mm Hg; in the Group C — systolic blood pressure from 166.3±14.5 mm Hg to 139.4±11.2 mm Hg, diastolic blood pressure from 104.1±7.9 mm Hg to 86.1±6.3 mm Hg. In the Groups B and D, no significant decrease in blood pressure was found.

Patients of the Groups A and C showed positive dynamics of blood glucose reduction (in the Group A — from 5.4±0.8 mmol/l to 4.2±0.6 mmol/l; in the Group C — from 4.7±1.3 mmol/l to 4.2±1.1 mmol/l), glycosylated hemoglobin (in the Group A — from 5.2±1.1% to 4.6±1.2%; in the Group C — from 5.1±0.8% to 4.8±0.7%), total cholesterol (in the Group A — from 5.6±1.3 mmol/l to 4.2±1.1 mmol/l; in the Group C — from 5.8±2.7 mmol/l to 4.3±1.1 mmol/l), low density lipoproteins (in the Group A — from 2.9±1.1 mmol/l to 1.5±0.4 mmol/l; in the Group C — from 3.2±1.2 mmol/l to 1.8±0.7 mmol/l).

Conclusions. Panzikor should be prescribed to patients with hypertension and hypokalemia to effectively achieve target blood pressure levels and stabilize lipid and carbohydrate metabolism indicators.

The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: arterial hypertension, blood pressure, target level, imbalance of electrolytes, potassium, magnesium, Panzikor.

Проблема досягнення цільових цифр у лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ) не втрачає своєї актуальності. За оновленими даними (2019 р.), підвищений артеріальний тиск (АТ) відмічається у 34,8% населення України. Антигіпертензивну терапію застосовують 34,4% пацієнтів. Однак лише 14% українцям вдається досягти рекомендованих показників [19]. Це викликає велике занепокоєння, оскільки неконтрольований АТ призводить до розвитку інсультів та інфарктів міокарда, які є лідерами серед причин інвалідизації та смерті населення більшості країн світу.

Відповідно до сучасних рекомендацій, лікування АГ розпочинають із модифікації способу життя, зокрема, дієти, фізичних вправ, зменшення психоемоційного навантаження. Другим кроком є раціональне застосування комбінованої терапії — від дво- до трикомпонентних лікарських засобів (ЛЗ), а за потреби додають ще препарати. Виконання усіх етапів лікування дає змогу швидко та ефективно стабілізувати рівень АТ. Але навіть за ретельного виконання усіх рекомендацій спостерігають певні труднощі в досягненні мети. Існує поняття «резистентна АГ». Це — гіпертензія, у лікуванні якої застосовують у максимальній дозі три антигіпертензивні засоби (з основної групи препаратів), серед яких є діуретик, але вони не спроможні нормалізувати рівень АТ. Існує і поняття «псевдорезистентність». Причинами є недотримання пацієнтом усіх рекомендацій лікаря, не чітко визначена етіологія підвищення АТ (симптоматична гіпертензія), наявність коморбідності. Однією з причин псевдорезистентності, що часто зустрічається в практиці лікаря, є також дисбаланс електролітів.

Електролітні зміни в організмі призводять до різних порушень гомеостазу. Особливу увагу дослідників привертають такі мінерали, як калій і магній. А низка досліджень показала, що нормалізація їхнього вмісту сприяє зниженню АТ і зменшенню ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) та інсульту.

Водночас за даними дієтичних опитувань, зокрема Національного дослідження здоров'я та харчування (NHANES), встановлено,

що люди в США споживають менше калію, ніж рекомендовано для попередження ризику серцево-судинних ускладнень [17]. Низький рівень калію виникає як на тлі недостатнього споживання мікроелементів, так і внаслідок психогенної анорексії, блювання, проносу, білково-енергетичного голодування. Можлива втрата калію і через шкіру. Це — підвищене потовиділення та опіки. Гіперальдостеронізм (первинний та вторинний) також призводить до дисбалансу електролітів, насамперед калію. Обов'язково слід пам'ятати про гіпокаліємію, що розвивається на тлі застосування ЛЗ, передусім діуретиків. Також втрату калію можуть зумовити такі ЛЗ, як β_2 -симпатоміметики, ксантини, амфотерицин В.

Також причинами гіпокаліємії є цукровий діабет [20], який часто є супутнім захворюванням при АГ. Гіпокаліємія асоціюється з резистентною АГ та інсультом.

Ризик розвитку ускладнень можна знизити, стабілізувавши рівень калію в організмі [1]. Саме тому в лікуванні пацієнтів з АГ слід пам'ятати про можливий розвиток дисбалансу електролітів. Насамперед це побічний ефект постійного застосування діуретиків, препаратів, які призначаються з першого кроку терапії, оскільки їхня ефективність щодо зниження рівня АТ та зменшення серцево-судинної смертності доведена в численних контрольованих порівняльних рандомізованих дослідженнях.

Електролітні порушення зафіксовані у 18,7% хворих на цукровий діабет другого типу, у 25,7% пацієнтів, які застосовують діуретики, у 36,3% хворих із цукровим діабетом, які приймають діуретики [9]. Поширеність гіпокаліємії вища в осіб, які отримують тiazидні діуретики (6,5%). Уже давно відомий зворотний кореляційний зв'язок між рівнем АТ на споживанням калію [2,7,18].

Низький рівень калію плазми крові може призвести до діастолічної дисфункції, ендотеліальної дисфункції та збільшення частоти тромбозів та агрегації тромбоцитів [3,10–12,15]. Гіпокаліємія спричиняє активацію вивільнення ангіотензину II, альдостерону та норадреналіну [4,14,21,22].

Ще одним дуже важливим мікроелементом є магній. Огляд та метааналіз досліджень (n=313 041) виявив достовірний зв'язок між вмістом у плазмі крові та надходженням магнію з їжею і ризиком ССЗ. Підвищення рівня магнію в плазмі на 0,2 ммоль/л знижує відносний ризик ССЗ на 30% (RR: 0,70; 95% CI: 0,56–0,88 per 0,2 ммоль/л). Збільшення надходження магнію з їжею на 200 мг/добу знижує ризик ішемічної хвороби серця на 22% (RR: 0,78; 95% CI: 0,67–0,92) [5]. У разі зростання добового споживання магнію знижується ризик розвитку метаболічного синдрому [6].

Метааналіз 20 рандомізованих (14 гіпертензивних і 6 нормотензивних) клінічних досліджень за участю 1220 осіб, які застосовували магній у дозі 10–40 ммоль/добу (у середньому – 15,4 ммоль/добу = 384 мг/добу) у середньому 8,5 тижня, показав незначне зниження систолічного (на 0,6 мм рт. ст.; 95% CI: 2,2–1,0; p=0,051) та діастолічного (на 0,8 мм рт. ст.; –1,9 до 0,4) АТ. Однак встановлено дозозалежний ефект застосування магнію. Зі збільшенням дози магнію кожні 10 ммоль (240 мг) на добу знижується систолічний АТ на 4,3 мм рт. ст. та діастолічний АТ на 2,3 мм рт. ст. [16].

Результати подвійного сліпого плацебо контрольованого дослідження, проведеного в ХХ ст., підтвердили ефективність лікування АГ препаратами калію та магнію [13]. У результаті застосування як калію 60 ммоль (2,34 г) на добу, так і його поєднання з магнієм у дозі 20 ммоль (487 мг) на добу достовірно (p<0,001) знижували як систолічний, так і діастолічний АТ, а також рівень холестерину в плазмі на 1,3 ммоль/л (p<0,05). При цьому не зафіксовано достовірного підвищення рівня калію та магнію в плазмі крові, а екскреція калію із сечею збільшувалася.

Результати подвійного сліпого плацебо контрольованого дослідження в осіб із цукровим діабетом, АГ та гіпомагніємією також показали достовірне зниження систолічного

(20,4±15,9 мм рт. ст. проти 4,7±12,7 мм рт. ст.; p=0,03) та діастолічного (8,7±16,3 мм рт. ст. проти 1,2±12,6 мм рт. ст.; p=0,02) АТ і достовірне підвищення ліпопротеїдів високої щільності (0,1±0,6 ммоль/л проти -0,1±0,7 ммоль/л; p=0,04) в осіб у групі з додатковим застосуванням магнію (450 мг/добу, 4 міс.) проти плацебо [8].

Тобто результати сучасних наукових досліджень переконливо доводять, що підтримання нормального рівня калію та магнію в організмі є життєво важливим.

Саме тому вирішено проаналізувати дію комплексу Панцикор (300 мг калію і 300 мг магнію) у коригуванні АГ 1–2-го ступеня.

Мета дослідження – проаналізувати можливість застосування комплексу Панцикор у пацієнтів з АГ 1–2-го ступеня та гіпокаліємією для досягнення цільового рівня АТ.

Матеріали та методи дослідження

Панцикор – це єдиний високодозований комплекс калію та магнію з максимальною біодоступністю завдяки цитратній формі та зі зручним застосуванням. Панцикор містить 300 мг калію і 300 мг магнію. Форма випуску – саше по 3,0 г. В упаковці – 30 саше. Рекомендована доза – 1 саше на добу.

До дослідження залучено 60 пацієнтів з АГ і гіпокаліємією.

Критерії залучення:

1. Вік пацієнта від 45 до 65 років (середній вік – 51,3±5,1 року).
2. АГ I–II стадії, 1–2-го ступеня.
3. Гіпокаліємія.
4. Згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії вилучення:

1. Вік пацієнта до 45 і від 65 років.
2. АГ III стадії, 3-го ступеня.
3. Нормальний рівень калію або гіперкаліємія.
4. Застосування препаратів калію на момент обстеження.
5. Хронічна ниркова недостатність.
6. Відмова від участі в дослідженні.
7. Порушення функції наднирників або тубулопатія.

Діагноз АГ, стадію і ступінь верифіковано згідно з рекомендаціями 2018 року ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Лікування АГ виконано відповідно до сучасних рекомендацій. Пацієнтів поділено за ступенем і стадією АГ (табл.1). За

Таблиця 1
Розподіл пацієнтів за стадією та ступенем артеріальної гіпертензії

АГ		Кількість пацієнтів (n=60)	
		абс.	%
I стадія	1-й ступінь	16	27
	2-й ступінь	14	23
II стадія	1-й ступінь	18	30
	2-й ступінь	12	20

Таблиця 2

Динаміка основних показників до і після лікування в пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1-го ступеня

Показник	Група А (n=17)		Група В (n=17)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Систолічний АТ	156,1±12,2	131,3±9,1*	152,3±9,7	145,4±11,7
Діастолічний АТ	99,7±6,3	82,1±6,2*	96,4±4,8	89,1±2,7
Загальний холестерин	5,6±1,3	4,2±1,1	5,2±0,7	4,6±1,9
ЛПНЩ	2,9±1,1	1,5±0,4	2,8±0,7	1,9±0,6
Глюкоза крові	5,4±0,8	4,2±0,6	4,6±1,3	4,5±1,1
Глікозильований гемоглобін	5,2±1,1	4,6±1,2	5,1±2,2	4,9±1,3
Калій	3,17±0,3	4,8±1,1	3,4±0,8	3,5±0,4
Натрій	146,3±12,1	139,1±2,8	145,1±13,4	138,2±2,1

Примітка: * — різниця достовірна (p<0,05).

Таблиця 3

Динаміка основних показників до і після лікування в пацієнтів з артеріальною гіпертензією 2-го ступеня

Показник	Група С (n=13)		Група D (n=13)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Систолічний АТ	166,3±14,5	139,4±11,2*	165,7±9,8	151,3±10,1
Діастолічний АТ	104,1±7,9	86,1±6,3*	103,1±9,0	98,1±6,4
Загальний холестерин	5,8±2,7	4,3±1,1	5,4±2,7	4,5±2,2
ЛПНЩ	3,2±1,2	1,8±0,7	3,1±1,1	2,6±1,0
Глюкоза крові	4,7±1,3	4,2±1,1	4,4±1,7	4,1±0,9
Глікозильований гемоглобін	5,1±0,8	4,8±0,7	4,8±1,2	4,6±1,1
Калій	2,9±0,4	4,6±0,9	3,05±0,9	3,1±0,7
Натрій	144,2±7,8	135,2±6,1	144,1±5,5	138,4±1,2

Примітки: * — різниця достовірна (p<0,05).

результатами аналізу пацієнтів, залучених до дослідження, нами виявлено, що як при I, так і при II стадії АГ переважають хворі з 1-м ступенем АГ.

Отже, до дослідження залучено 34 (57%) пацієнти з АГ 1-го ступеня та 26 (43%) хворих з АГ 2-го ступеня.

Залежно від призначеного лікування пацієнтів поділено на чотири групи:

А (17 осіб) — хворі на АГ 1-го ступеня, які отримують стандартну антигіпертензивну терапію + мінеральний комплекс Панцикор по 1 саше 1 раз на добу протягом 12 тижнів;

В (17 осіб) — хворі на АГ 1-го ступеня, які отримують стандартну антигіпертензивну терапію;

С (13 осіб) — хворі на АГ 2-го ступеня, які отримують стандартну антигіпертензивну терапію + мінеральний комплекс Панцикор по 1 саше 1 раз на добу протягом 12 тижнів;

D (13 осіб) — хворі на АГ 2-го ступеня, які отримують стандартну антигіпертензивну терапію.

Оцінено стан хворого, що передбачало збір і аналіз даних анамнезу, загальноклінічне обстеження, визначення в крові рівнів калію та натрію, глюкози крові та глікозильованого гемоглобіну (для оцінки метаболізму глюко-

зи), загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) (для оцінки ліпідного обміну), електрокардіографію. Пацієнти вели щоденники застосування ліків та вимірювання АТ.

Прихильність до лікування оцінено за шкалою прихильності до лікування Morisky (MMAS) (висока прихильність до лікування — 8 балів, середня — 7–6 балів, низька — менше 6 балів).

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

Результати дослідження та їх обговорення

Аналізуючи дані, отримані після лікування в групах пацієнтів (як при АГ 1-го ступеня, так і при АГ 2-го ступеня), виявлено, що в пацієнтів, яким призначено Панцикор, вдалося знизити показники АТ, не підсилюючи антигіпертензивну терапію. У контрольних групах не відмічено такого результату.

Показники основних параметрів, що вивчалися до і після лікування в пацієнтів з АГ 1-го ступеня (група А і група В), наведено в таблиці 2.

Таблиця 4
Прихильність до лікування, оцінена за шкалою Morisky Medication Adherence Scale (MMAS)

Прихильність	Абс.	%
8 балів (висока)	28	93,3
7 балів (середня)	2	6,7

Динаміку показників, що вивчалися до і після лікування в пацієнтів з АГ 2-го ступеня (група С і група D), наведено в таблиці 3.

Після 12-тижневої антигіпертензивної терапії з додаванням мінерального комплексу Панцикор зареєстровано достовірне зниження АТ: у групі А — систолічного АТ від $156,1 \pm 12,2$ мм рт. ст. до $131,3 \pm 9,1$ мм рт. ст. і діастолічного АТ від $99,7 \pm 6,3$ мм рт. ст. до $82,1 \pm 6,2$ мм рт. ст.; у групі С — систолічного АТ від $166,3 \pm 14,5$ мм рт. ст. до $139,4 \pm 11,2$ мм рт. ст., діастолічного АТ від $104,1 \pm 7,9$ мм рт. ст. до $86,1 \pm 6,3$ мм рт. ст. У контрольних групах (В та D) достовірного зниження показників АТ не виявлено.

Ці дані вказують, що застосування високодозованого калій-магнієвого комплексу Панцикор мало суттєвий вплив на зниження рівня АТ як у пацієнтів з АГ 1-го ступеня, так і при АГ 2-го ступеня. Достовірне зниження показників АТ відмічалося на тлі застосування Панцикору без зміни схеми лікування АГ. Більше того, деяким хворим (7 особам з АГ 1-го ступеня та 4 — з АГ 2-го ступеня) за 12 тижнів вдалося знизити дозу активних речовин у базовій антигіпертензивній терапії.

Також виявлено виражений позитивний вплив Панцикору на корекцію показників вуглеводного та ліпідного профілю. Так, аналізуючи дані лабораторних досліджень пацієнтів груп А і С, виявлено чітку позитивну динаміку зниження показників глюкози крові (у групі А — з $5,4 \pm 0,8$ ммоль/л до $4,2 \pm 0,6$ ммоль/л; у групі С — з $4,7 \pm 1,3$ ммоль/л до $4,2 \pm 1,1$ ммоль/л), глікозильованого гемоглобіну (у групі А — з $5,2 \pm 1,1\%$ до $4,6 \pm 1,2\%$; у групі С — з $5,1 \pm 0,8\%$ до $4,8 \pm 0,7\%$), загального холестерину (у групі А — з $5,6 \pm 1,3$ ммоль/л до $4,2 \pm 1,1$ ммоль/л; у групі С — з $5,8 \pm 2,7$ ммоль/л до $4,3 \pm 1,1$ ммоль/л), ЛПНЩ (у групі А — з $2,9 \pm 1,1$ ммоль/л до $1,5 \pm 0,4$ ммоль/л; у групі С — з $3,2 \pm 1,2$ ммоль/л до $1,8 \pm 0,7$ ммоль/л).

Прихильність до лікування, яку визначали за шкалою MMAS, була високою (табл. 4).

Проведене нами дослідження та дані літератури підтверджують важливість корекції рівня калію в пацієнтів з АГ для підсилення антигіпертензивної терапії. У ході дослідження показано, що додавання калій-магнієвого комплексу Панцикор до основного антигіпертензивного лікування сприяє достовірному зниженню як систолічного, так і діастолічного АТ, а також рівня холестерину, ЛПНЩ, глюкози та глікозильованого гемоглобіну в плазмі крові пацієнтів. Тому вкрай важливо визначати рівень калію в пацієнтів з АГ та призначати препарати для його стабілізації.

Висновки

Мінеральний комплекс Панцикор має добру переносимість і не викликає побічних ефектів.

У разі застосування калій-магнієвого комплексу Панцикор встановлено достовірне зниження показників систолічного та діастолічного АТ.

Хороша переносимість і простий режим застосування комплексу Панцикор (1 саше 1 раз на добу) дають хворим відчуття задоволення терапією і визначають їхню прихильність до терапії.

На тлі застосування Панцикору спостерігається позитивна динаміка зниження показників загального холестерину, ЛПНЩ, глюкози крові та глікозильованого гемоглобіну.

У результаті проведеного дослідження нами не виявлено побічних ефектів Панцикору, які б потребували відміни комплексу. Також не виявлено самостійної відміни препарату як лікарем, так і пацієнтом. Прихильність до лікування є високою (завдяки зручному (1 раз на добу) застосуванню препарату та відсутності побічних ефектів).

Ґрунтуючись на результатах дослідження, комплекс Панцикор слід призначати хворим з АГ та гіпокаліємією для ефективнішого досягнення цільових рівнів АТ і стабілізації показників ліпідного і вуглеводного обмінів.

У зв'язку з вищезазначеним комплекс Панцикор рекомендовано призначати хворим з АГ та гіпокаліємією для швидшої стабілізації рівнів АТ та запобігання можливому розвитку ускладнень, які можуть розвинутися на тлі неконтрольованого перебігу АГ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. (2013). Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 346 (3): f1378–f1378. doi: 10.1136/bmj.f1378.
2. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. (2013). Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 346: f1326.
3. Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA et al. (1998). Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation*. 98: 1198–1204.
4. Brilla CG, Rupp H, Funck R, Maisch B. (1995). The renin — angiotensin — aldosterone system and myocardial collagen matrix remodelling in congestive heart failure. *Eur Heart J*. 16 (Suppl O): 107–109.
5. Brown MJ, Brown DC, Murphy MB. (1983, Dec 8). Hypokalemia from beta2-receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med*. 309 (23): 1414–1419.
6. Del Gobbo LC, Imamura F, Wu JH et al. (2013). *Am. J. Clin. Nutr.* 98 (1): 160–173.
7. Ford ES, Li C, McGuire LC et al. (2007). *Obesity (Silver Spring)*. 15 (5): 1139–1146.
8. Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. (2003). Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens*. 17 (7): 471–480.
9. Guerrero—Romero F, Rodriguez—Moran M. (2009). *J. Hum. Hypertens*. 23: 245–251.
10. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. (2013). Electrolyte Disorders in Community Subjects: Prevalence and Risk Factors. *The American Journal of Medicine*. 126: 256–263.
11. Lin H, Young DB. (1994). Interaction between plasma potassium and epinephrine in coronary thrombosis in dogs. *Circulation*. 89: 331–338.
12. McCabe RD, Bakarich MA, Srivastava K, Young DB. (1994). Potassium inhibits free radical formation. *Hypertension*. 24: 77–82.
13. McCabe RD, Young DB. (1994). Potassium inhibits cultured vascular smooth muscle cell proliferation. *Am J Hypertens*. 7: 346–350.
14. Patki PS, Singh J, Gokhale SV et al. (1990). *Br. Med. J.* 301: 521–523.
15. Ramires FJ, Mansur A, Coelho O et al. (2000). Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 85: 1207–1211.
16. Srivastava TN, Young DB. (1995). Impairment of cardiac control by moderate potassium depletion. *J Card Fail*. 1: 195–200.
17. Sun HJ, Edgar R, Miller I et al. (2002). *AJH*. 15: 691–696.
18. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. (2015, Dec). 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. URL: <https://health.gov/our-work/food-nutrition/previous-dietary-guidelines/2015>.
19. Whelton PK, He J, Cutler JA et al. (1997). Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA*. 277 (20): 1624–1632.
20. World Health Organization. (2019). STEPS poshyrenist faktoriv ryzyku neinfektsiinykh zakhvoriuvan Ukrainia 2019. [STEPS поширеність факторів ризику неінфекційних захворювань Україна 2019]. URL: <https://ukraine.un.org/sites/default/files/2020-11/WHO-EURO-2020-1468-41218-56061-ukr.pdf>
21. Yang L, Frindt G, Palmer LG. (2010). Magnesium modulates ROMK channel-mediated potassium secretion. *J Am Soc Nephrol*. 21: 2109–2116.
22. Zannad F, Dousset B, Alla F. (2001). Treatment of congestive heart failure: interfering the aldosterone — cardiac extracellular matrix relationship. *Hypertension*. 38: 1227–1232.

Відомості про авторів:

Селюк Мар'яна Миколаївна - к.мед.н., доц., професор каф. військової терапії Української військово-медичної академії. Адреса: м. Київ-15, вул. Князів Острозьких, 45/1; тел./факс: (044) 280-00-34. <https://orcid.org/0000-0001-8908-4252>.

Козачок Микола Миколайович - к.мед.н., доц., проф. каф. військової терапії Української військово-медичної академії. Адреса: м. Київ, вул. Князів Острозьких, 45/1; тел./факс: (044) 280-00-34. <https://orcid.org/0000-0001-5401-9645>.

Льовкін І.М. - к.мед.н., начальник клініки кардіології Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь». Адреса: м. Київ, вул. Госпітальна, 18. <https://orcid.org/0000-0001-7726-394X>.

Селюк Ольга Вікторівна - полковник мед. служби, ст. викладач каф. загальної практики-сімейної медицини Української військово-медичної академії. Адреса: м. Київ, вул. Князів Острозьких, 45/1; тел./факс: (044) 280-00-34. <https://orcid.org/0000-0001-9597-1165>.

Яворська Ірина Анатоліївна - ст. ординатор кардіологічного відділення Військово-медичного клінічного лікувально-реабілітаційного центру. Адреса: Київська обл., м. Ірпінь, 11-та лінія, 1. <https://orcid.org/0000-0002-0934-6572>.

Пилипенко Марина Анатоліївна - кардіолог, ординатор кардіологічного відділення Ірпінського військового госпіталю. Адреса: Київська обл., м. Ірпінь, вул. 11-та лінія, 1. <https://orcid.org/0000-0003-4856-2056>.

Стаття надійшла до редакції 11.09.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.

КОМПЛЕКС КАЛІЮ І МАГНІЮ

ПАНЦИКОР

PANCICOR

ЛИШЕ ОДИН
ПАКЕТИК НА ДОБУ¹



ЦИТРАТ
КАЛІЮ-МАГНІЮ¹

Mg⁺⁺
K⁺



ПО 300 МГ
КАЛІЮ І МАГНІЮ¹

ДІЄТИЧНА ДОБАВКА «ПАНЦИКОР»/«PANCICOR» **Склад:** 1 саше містить: активні інгредієнти: цитрат магнію –1,8 г (g) та цитрат калію-магнію - 1,2 г (g), що відповідає 300 mg (mg) магнію та 300 mg (mg) калію. **Рекомендації щодо застосування:** Панцикор є додатковим джерелом магнію та калію, які сприяють нормальній роботі нервової системи та нормальній функції м'язів. Також магній сприяє нормальній психічній діяльності, зменшенню втоми та втомлюваності, підтриманню електролітного балансу, відіграє важливу роль у процесі поділу клітин, сприяє нормальному енергетичному метаболізму. Калій сприяє підтриманню нормального кров'яного тиску. Панцикор може рекомендуватись з метою нормалізації функціонального стану нервової та серцево-судинної систем при незбалансованому харчуванні або підвищеній потребі у мінеральних речовинах (магнії та калію) та енергії при негативному впливі довкілля, надмірних фізичних та психічних навантажень, при хронічній втомі, безсонні, дратівливості, станах постійної тривоги, м'язових спазмів, відчутті поколювання, для підтримки нормального психологічного стану та протидії стресовій ситуації або депресії, допомагає знизити відчуття втоми. **Застереження щодо застосування:** не перевищувати рекомендовану добову дозу. Панцикор не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. **Протипоказання:** індивідуальна несприйнятливості, тяжкі порушення функції нирок. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вміст 1 саше розчинити у 100-150 ml (мл) питної води кімнатної температури або овочевого чи фруктового соку (важлива послідовність – спочатку наливаємо рідину, а потім висипаємо порошок), розмішати та випити. Дорослим та дітям віком від 12 років і старше – вживати по 1 саше на добу, дітям віком від 6 до 12 років - по ½ саше на добу, дітям віком від 3 до 6 років – по ¼ саше на добу. Вживати після прийому їжі. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. **Умови зберігання:** зберігати в оригінальній упаковці за температури від 4 °C до 25 °C у сухому, недоступному для дітей місці. **Форма випуску:** порошок у саше по 3,0 г (g) ± 5%. **Виробник активного інгредієнту:** Др. Паул Лохманн ГмбН & Ко. КГаА, Німеччина / Dr. Paul Lohmann GmbH & Co. KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника:** ТОВ «ПРОФАРМА ПЛАНТ», просп. Перемоги, буд. 91, м. Київ, Україна, 03115, тел.: +38 (044) 422-50-70; фактична адреса потужностей (об'єкта) виробництва: вул. Київська, 221-Б, м. Бровари, Київська обл., Україна, 07400. **Найменування та місцезнаходження і номер телефону пакувальника:** ТОВ «КФК «ГРІН ФАРМ КОСМЕТИК», вул. Артилерійська, 6, 61051, м. Харків; адреса потужностей виробництва: 61052, м. Харків, вул. Велика Панасівська, 96; тел: 057 758 7500. **Найменування та місцезнаходження і номер телефону підприємства, яке здійснює функції щодо прийняття претензій від споживачів:** ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», вул. Перемоги, буд. 9, офіс 20, м. Київ, Україна, 03170, тел.: +38 (044) 422-50-70. Текст маркування дієтичної добавки Панцикор: ТУ У 10.8-34414427-014:2017. Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Даний матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «УА «Про-Фарма», ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування Панцикор інакше, ніж це затверджено в тексті маркування/етикетування. Перед застосуванням Панцикор, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом маркування/етикетування. ©2022 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Якщо у Вас виникли питання про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua. Матеріал затверджено: 01/2022 Матеріал придатний до: 01/2024

PRO PHARMA

УДК 378.147+37.041+614.253.4

I.S. Лісецька, I.A. Дмитренко

Роль самостійної роботи студентів у підготовці майбутніх висококваліфікованих спеціалістів

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 141-144. doi 10.15574/SP.2022.127.141

For citation: Lisetska IS, Dmytrenko IA. (2022). The role of independent work of students in training future highly qualified specialists. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 141-144. doi 10.15574/SP.2022.127.141.

Концепція організації вищої медичної освіти полягає в комплексному підході до формування гармонійно та всебічно розвиненої особистості фахівця. Підготовка сучасних спеціалістів має бути на такому рівні, щоб вже завтра впевнено і на рівних умовах вони становили професійну конкуренцію не тільки в Україні, але й за кордоном, уміли творчо, оперативно вирішувати нестандартні виробничі, наукові, навчальні завдання з максимально кращим результатом. Сьогодні самостійна роботи студентів є обов'язковою частиною освітнього процесу, значення якої постійно зростає в умовах кредитно-модульної системи навчання та розглядається як одна з активних форм і методів навчання. Під час навчального процесу у вищих медичних закладах застосовуються різні види самостійної роботи студентів, такі як індивідуальна підготовка до практичних, семінарських занять і підсумкових модульних контролів, підготовка до захисту історій хвороб, участь у роботі студентського наукового гуртка, виступи та участь у науково-практичних конференціях, форумах, майстер-класах, практично орієнтованих конкурсах тощо. Інформація про зміст, обсяг виділеного часу, оцінювання самостійної роботи студентів наведена в навчальній робочій програмі та силабусі дисципліни і має на меті розширити і поглибити знання та вміння за даним курсом, допомогти сформувати клінічне мислення, творчу уяву та моделювання тактики лікаря в конкретній клінічній ситуації, поліпшити засвоєння міжпредметної інтеграції знань та вмінь, навчає працювати з літературними джерелами — проводити аналіз, узагальнення, зіставлення, порівняння, тим самим активізувати творчу складову.

Мета — проаналізувати форми організації та визначити шляхи поліпшення самостійної роботи студентів як складової в системі освітнього процесу під час навчання в медичному вузі.

Результати та висновки. Отже, самостійна робота студентів є обов'язковою, важливою формою навчального процесу, що дає змогу значно підвищити ефективність підготовки майбутнього спеціаліста, допомагає формувати в студента навички клінічного мислення, самостійності, творчої уяви. Вона надає можливість студентові водночас отримувати нові знання, опановувати методи аналізу, синтезу, узагальнення інформації та практично їх удосконалювати.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: студенти, самостійна робота, якість навчання, самоосвіта.

The role of independent work of students in training future highly qualified specialists

I.S. Lisetska, I.A. Dmytrenko

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

The concept of higher medical education is an integrated approach to the formation of a harmoniously and comprehensively developed personality of a specialist. The training of modern specialists should be at such a level that tomorrow they will confidently and on equal terms compete professionally not only in Ukraine but also abroad, be able to creatively and quickly solve non-standard production, scientific, educational tasks with the best possible result. Today, independent work of students is an obligatory part of the educational process, the importance of which is constantly growing in the conditions of the credit-modular system of education and is considered as one of the active forms and methods of teaching. During the educational process in higher medical institutions, various types of independent work of students are used, such as individual preparation for practical, seminar classes and final module controls, preparation for the defense of case histories, participation in the work of the student scientific circle, speeches and participation in scientific and practical conferences, forums, master classes, practically oriented competitions, etc. Information about the content, amount of time allocated, evaluation of students' independent work is given in the curriculum and syllabus of the discipline and aims to expand and deepen knowledge and skills in this course, help to form clinical thinking, creative imagination and modeling of doctor's tactics in a specific clinical situation, improve the assimilation of interdisciplinary integration of knowledge and skills, teaches to work with literary sources — to analyze, generalize, compare, thereby activating the creative component.

Purpose — to analyze the forms of organization and to determine ways to improve the independent work of students as a component in the system of the educational process during the study at a medical university.

Results and conclusions. Therefore, independent work of students is a mandatory, important form of the educational process, which allows to significantly increase the effectiveness of the training of a future specialist, helps to form the student's skills of clinical thinking, independence and creative imagination. It provides an opportunity for the student to acquire new knowledge at the same time, to master the methods of analysis, synthesis, generalization of information and to practically improve them.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: students, independent work, quality of education, self-education.

Вступ

Зміни, що відбуваються нині у сфері системи освіти, викликані інтеграцією в міжнародний і європейський освітній простір. Вони дають змогу презентувати освіту України, примножити інтелектуальний потен-

ціал нації, водночас зберегти кращі класичні методи викладання та залучити інноваційні підходи організації навчального процесу. Провідним завданням вищої освіти України є забезпечення високої якості підготовки фахівців на рівні міжнародних вимог, досягнення максимального розвитку здібностей і можливостей

здобувача освіти, здатного до постійного професійного саморозвитку та самоосвіти [8,9].

Концепція організації вищої медичної освіти полягає в комплексному підході до формування гармонійно та всебічно розвиненої особистості фахівця. Підготовка сучасних спеціалістів має бути на такому рівні, щоб вже завтра впевнено і на рівних умовах вони становили професійну конкуренцію не тільки в Україні, але й за кордоном, уміли творчо, оперативно вирішувати нестандартні виробничі, наукові, навчальні завдання з максимально кращим результатом. Гідна професійна підготовка фахівців, яка починається в студентські роки, спрямована на розвиток гнучкого клінічного мислення, що передбачає різнобічний аналіз, чітке диференціювання знань, мобільність, оперативність, варіабельність і забезпечення ефективної професійної діяльності сучасного лікаря [1,3]. Крім того, у рамках нової освітньої парадигми необхідно розвивати у студентів уміння регулярно вчитися, формувати прагнення до саморозвитку, здатність постійно накопичувати та оновлювати наукові знання та вдосконалювати різного виду навички, швидко адаптуватися до змін, творчого застосовувати одержані знання у професійній діяльності [4,6,8]. Сьогодні відбуваються зміни освітнього процесу за рахунок скорочення аудиторних годин викладання та збільшення частки самостійної роботи студентів, саме тому провідну роль у підвищенні якості навчання відіграє самостійна робота студента (СРС), яка є важливим етапом у формуванні майбутнього спеціаліста [7].

Мета дослідження — проаналізувати форми організації та визначити шляхи поліпшення СРС як складової в системі освітнього процесу під час навчання в медичному вузі.

Сьогодні СРС є обов'язковою частиною освітнього процесу, значення якої постійно зростає в умовах кредитно-модульної системи навчання та розглядається як одна з активних форм і методів навчання. Вона поєднує навчально-виховні, науково-дослідні та науково-практичні формати діяльності. Існують різні варіанти трактування поняття «самостійна робота». Водночас, відповідно до закону України «Про вищу освіту» (ст. 16, п. 2.5), СРС — це різноманітні види індивідуальної та колективної діяльності студентів, виконувані під керівництвом, але без безпосередньої участі викладача в спеціально відведених для цього аудиторних або позааудиторних час. Метою СРС є фор-

мування пізнавальної активності, засвоєння основних вмінь і навичок роботи з навчальним матеріалом, розширення і поглиблення вже наявних знань та підвищення рівня організованості студентів. Навчальний час, відведений на СРС, регламентується робочим навчальним планом і становить не менше $\frac{1}{3}$ і не більше $\frac{2}{3}$ загального обсягу навчального часу [3,10].

У вищих закладах освіти застосовуються різні формати організації СРС під час навчального процесу. Так, можна виділити такі види СРС, залежно від місця і часу проведення, характеру керування нею з боку викладача і способу контролю за її результатами: самостійна робота під час основних аудиторних занять (лекції, семінари, практичні заняття), самостійна робота під контролем викладача у формі планових консультацій, виробничої практики, заліків, підсумкових модульних контролів та позааудиторна самостійна робота під час виконання студентом домашніх завдань навчального і творчого характеру (написання рефератів, підготовка доповідей, тез, статей, ментальних карт). Крім того, структурно СРС поділяється на організовану викладачем і на самостійну роботу, яку студент організовує сам без безпосереднього контролю з боку викладача (наприклад, підготовка до лекцій, практичних занять, конференцій, заліків, контролів тощо). Завдання викладача полягає в умінні органічно поєднувати обидва напрями, що сприятиме оптимізації навчального процесу [11].

Самостійна робота студента організаційно зазвичай передбачає такі етапи: складання плану самостійної роботи з навчальної дисципліни; розроблення викладачем завдань для самостійного опрацювання; організація консультацій із виконання завдань; контроль ходу виконання та результатів самостійної роботи [4,5,8].

Під час навчального процесу у вищих медичних закладах застосовуються різні види СРС, такі як індивідуальна підготовка до практичних, семінарських занять і підсумкових модульних контролів, підготовка до захисту історій хвороб, участь у роботі студентського наукового гуртка, виступи та участь у науково-практичних конференціях, форумах, майстер-класах, практично орієнтованих конкурсах тощо. Можна запропонувати такі форми організації СРС: написання рефератів, підготовка доповідей, навчальних історій хвороби, огляд сучасної літератури, заняття із санітарно-просвітницької роботи, ведення альбомів для самопідготовки, відпра-

цювання практичних навичок у позааудиторний час, підготовка тез і статей, ментальних карт, схем, презентацій тощо [2,5].

Інформація про зміст, обсяг виділеного часу, оцінювання СРС наведена в навчальній робочій програмі та силабусі дисципліни, має на меті розширити й поглибити знання та вміння за даним курсом, допомогти сформуванню клінічного мислення, творчу уяву та моделювання тактики лікаря в конкретній клінічній ситуації, поліпшити засвоєння міжпредметної інтеграції знань та вмінь, навчає працювати з літературними джерелами – проводити аналіз, узагальнення, зіставлення, порівняння, тим самим активізувати творчу складову. Для організації СРС розробляються методичні вказівки за кожною темою, винесені на самостійне позааудиторне опрацювання, та складаються тестові завдання. З метою підвищення якості опрацьованого матеріалу під час навчального процесу викладачі надають консультації студентам упродовж дня, а в позааудиторний час за потреби студентів консультує викладач, згідно із затвердженим графіком відробок і консультацій. Крім того, студенти можуть виконувати індивідуальні завдання як варіант самостійної роботи в позааудиторний час для підвищення результатів поточної успішності.

На сучасному етапі освіти майбутніх лікарів-стоматологів питання формування та засвоєння практичних навичок залишається актуальним і важливим. Тому для поліпшення засвоєння навичок та вдосконалення практичної підготовки студенти мають можливість відпрацьовувати практичні навички в позаурочний час в години проведення консультацій у навчально-практичних центрах під керівництвом викладачів, а результати тренінгу застосовуються під час прийому пацієнтів у клініці під контролем викладача, що сприяє підвищенню рівня мотивації студентів до навчання та посилює зацікавленість в оволодінні майбутньою професією. СРС дає змогу не тільки отримувати теоретичні знання, але й практично їх удосконалювати, що дозволяє підвищити ефективність підготовки майбутнього спеціаліста.

Важливим засобом організації навчальної роботи студентів для глибокого вивчення різних аспектів майбутньої професії є їхня науково-дослідницька діяльність у виконанні самостійної роботи, у процесі якої викладачі виявляють ініціативних і зацікавлених студентів, які продовжують дослідження в рамках діяль-

ності студентського наукового гуртка (СНГ) кафедри, проводячи НДР за обраною темою. Це дозволяє оволодіти навиками систематизації, критичного аналізу, логічного викладення та узагальнення отриманого матеріалу, поглиблено опрацьовувати теоретичні й практичні аспекти дисциплін, що вивчаються. Основним видом діяльності СНГ є виконання студентами в позааудиторний час наукових досліджень. Тематика наукових досліджень студентів розглядається і затверджується на засіданні кафедри. Вибір теми наукового дослідження студента, а в подальшому – лікаря, є важливим моментом, оскільки часто вона на довгі роки визначає напрям наукових та клінічних інтересів молодого науковця. Студент обирає для себе коло питань, якими він хотів би займатися, а науковий керівник, яким є викладач кафедри, допомагає у виборі теми наукового дослідження. Починається наукове дослідження студентів із реферативних доповідей на обрані теми на підставі вивчення літературних джерел, які заслуховуються на засіданнях студентського наукового гуртка. У подальшому ці матеріали використовуються для проведення клінічних НДР, що згодом подаються як тези і виступи на науково-практичних конференціях. Такий підхід сприяє зростанню науково-дослідного потенціалу студентів 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 стають тим безцінним досвідом, який у майбутньому допоможе теперішнім студентам спілкуватися з пацієнтами, з аудиторією, навіть проводити санітарно-просвітницьку роботу серед різних колективів або шляхом публікацій чи виступів у засобах масової інформації.

В організації СРС чільне місце посідають цифрові освітні технології, що допомагають студентам працювати самостійно, посилюють інтерес до навчання, розширюють можливості для творчого та неординарного підходу під час вирішення професійних завдань, таким чином поліпшують підготовку конкурентоспроможних фахівців [8].

Для отримання очікуваних результатів СРС необхідно враховувати мотиваційний компонент навчання, а також систематичний контроль та оцінювання результатів самоосвіти. Він може здійснюватися під час поточних опи-

тувань, експрес-контролю, тестування, заліків, підсумкових модульних контролів та мати на меті привчити студентів до відповідальності за весь навчальний матеріал циклу; це сприяє поліпшенню навчання та орієнтує на регулярну самоосвіту [6,8].

Висновки

Отже, СРС є обов'язковою, важливою формою навчального процесу, що дає змогу знач-

но підвищити ефективність підготовки майбутнього спеціаліста, допомагає формувати в студента навички клінічного мислення, самостійності, творчої уяви. Вона надає можливість студентові водночас отримувати нові знання, опановувати методи аналізу, синтезу, узагальнення інформації та практично їх удосконалювати.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. 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].
2. Hryshchuk MI, Stovban IV, Kniazevych-Chorna TV, Zolotarova ZhM. (2011). Formavannia piznavalnoi aktivnosti studentiv vidpovidno do vymoh kredytno-modulnoi systemy. *Svit medytsyny ta biologii*. 4: 154–155. [Гришук МІ, Стоббан ІВ, Князевич-Чорна ТВ, Золотарьова ЖМ. (2011). Формування пізнавальної активності студентів відповідно до вимог кредитно-модульної системи. *Світ медицини та біології*. 4: 154–155].
3. Korotich NM. (2017). Independent work of students as a factor in the preparation of a specialist in the conditions of the credit-modular system of education. *The world of medicine and biology*. 1 (59): 219–222. [Коротич НМ. (2017). Самостійна робота студентів як фактор підготовки спеціаліста в умовах кредитно-модульної системи навчання. *Світ медицини та біології*. 1 (59): 219–222].
4. Lisecka IS. (2020). The role of the student scientific circle in the preparation of future highly qualified specialists. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2(106): 104–107. [Лісецька ІС. (2020). Роль студентського наукового гуртка у підготовці майбутніх висококваліфікованих спеціалістів. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2(106): 104–107]. doi: 10.15574/SP.2020.106.104.
5. Lisetska IS, Volyak YM. (2022). Creation of mental maps — innovative way of organizing information during study. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 1(89): 45–48. [Лісецька ІС, Воляк ЮМ. (2022). Створення ментальних карт — інноваційний спосіб організації інформації під час навчання. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*. 1(89): 45–48]. doi 10.15574/PP.2022.89.45
6. Litvinchuk SB. (2012). Modern approaches to the organization of independent work of students in higher education. *Scientific works*. 146: 158: 65–69. [Літвінчук СБ. (2012). Сучасні підходи до організації самостійної роботи студентів у вищій школі. *Наукові праці*. 146: 158: 65–69].
7. Petrushanko TO, Ostrovska LJ, Popovych IU. (2016). The value of phantom classes in the formation of practical skills of future dentists. *Ukrainian dental almanac*. 1 (2): 94–97. [Петрушанко ТО, Островська ЛІ, Попович ІУ. (2016). Значення фантомних занять у формуванні практичних навичок майбутніх лікарів-стоматологів. *Український стоматологічний альманах*. 1 (2): 94–97].
8. Shumsky O. (2016). Ways to activate students' independent work. *Scientific note (Kirovohrad State Pedagogical University named after Volodymyr Vinnichenko)*. Series: Pedagogical sciences. 147: 180–183. [Шумський О. (2016). Шляхи активізації самостійної роботи студентів. *Наукові записки (Кіровоградського державного педагогічного університету ім. Володимира Винниченка)*. Серія: Педагогічні науки. 147: 180–183].
9. 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): 232–254. [Третяк НГ, Дудченко МО, Шапошник ОА, Кудря ІП. (2017). Роль студентського наукового товариства як шлях у формуванні самостійної роботи студентів. *Вісник проблем біології і медицини*. 1 (135): 232–234].
10. Zakon Ukrayini. (2014). Pro vischu osvitu: Zakon Ukrayini vid 01.07.2014 r. No. 1556–VII. *Ofitsiynyi visnik Ukrayini*: 7–89. [Закон України. (2014). Про вищу освіту: Закон України від 01.07.2014 р. № 1556–VII. *Офіційний вісник України*: 7–89].
11. Zhdan VM, Bobirev VM, Sheshukova OV, Lokmatova NM, Sharbenko TV. (2011). The place and role of the student's independent work in the credit-module system of the organization of the educational process. *Medical education*. 2: 52–54. [Ждан ВМ, Бобирьов ВМ, Шешукова ОВ, Лохматова НМ, Шарбенко ТВ. (2011). Місце та роль самостійної роботи студента в кредитно-модульній системі організації навчального процесу. *Медична освіта*. 2: 52–54].

Відомості про авторів:

Лісецька Ірина Сергіївна — к.мед.н., доц. каф. дитячої стоматології Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0001-9152-6857>.

Дмитренко Ігор Анатолійович — к.мед.н., доц. каф. ортопедичної стоматології Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. Стаття надійшла до редакції 11.09.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 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.

Оригінали супровідних документів у вигляді сканованих копій вищезазначених документів і першої (титульної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (*.pdf) надсилаються на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською або англійською мовами.

Структура матеріалу: вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, англійською та російською мовами.

Реферат є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг має бути 250–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначити, що дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

Наприклад: «Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів)»; «Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

Кількість ілюстрацій (рисунок, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті одразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Оформлення списку літератури. Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Літературні джерела наводяться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за англійським алфавітом. Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

Кириличні джерела (на українській та російській мовах) наводяться латиницею у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Приклади оформлення літературних джерел:

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

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53. [Автор AA, Автор BB, Автор CC. (2005). Назва журналу. 10(2);3:49–53].

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

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256. [Автор AA, Автор BB, Автор CC. (2005). Назва книжки. Місто: Видавець: 256].

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишається незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Стаття закінчується відомостями про всіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса, робочий телефон, адресу електронної пошти та ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин і не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редаколегія

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

Група компаній
ME
МедЕксперт

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

ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

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

**«Сучасна педіатрія.
Україна»**



**«Хірургія
дитячого віку.
Україна»**



**«Український
журнал
Перинатологія
і педіатрія»**



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



Всі журнали включені у категорію «Б» Переліку наукових фахових видань України, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.

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