

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

2(114)/2021

Передплатний індекс 09850

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

КИЇВ 2021



WORLD THROMBOSIS DAY

13.10.2021

**V науково-практична конференція,
Присвячена **WORLD THROMBOSIS DAY****

«Тромбопрофілактика в Україні. Сучасні світові тенденції»

Захід включено до реєстру з'їздів, конгресів,
симпозіумів та науково-практичних конференцій на 2021 рік

**Обов'язкова реєстрація на сайті
wtd-ukraine.org**

ЗА ПІДТРИМКИ:



ДЕПАРТАМЕНТ
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
КИЇВСЬКОЇ МІСЬКОЇ
ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ



Група компаній
ME
МедЕксперт

- ▶ **АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ – ВІД 2 РОКІВ**
- ▶ **ГОСТРИЙ РИНОСИНУСИТ – ВІД 12 РОКІВ**
- ▶ **НАЗАЛЬНІ ПОЛІПИ – ВІД 18 РОКІВ¹**

Флікс^{Flix}

спрей назальний, суспензія
мометазону фуuratoу 50 мкг

Потужна протизапальна дія
Протиалергічний ефект²
Відсутність системної дії³

1. Вікові рекомендації для застосування, згідно інструкції для медичного застосування лікарського засобу: від 2 років – при лікуванні алергічного риніту; від 12 років – при лікуванні риносинуситу; від 18 років – при лікуванні назальних поліпів. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. 3. Локальна протизапальна дія виявляється при застосуванні доз, що не чинять системних ефектів.

Флікс - спрей назальний, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором №1 (70 доз або 140 доз) • Склад: діюча речовина: мометазону фуuratoу; 1 доза містить 51,8 мкг мометазону фуuratoу моногідрату, що еквівалентно 50 мкг мометазону фуuratoу. Лікарська форма. Спрей назальний, суспензія. Фармакотерапевтична група. Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Код АТХ R01A D09. Фармакологічні властивості. Мометазону фуuratoу – синтетичний кортикостероїд для місцевого застосування, який чинить виражену протизапальну дію. Локальна протизапальна дія мометазону фуuratoу виявляється при застосуванні доз, які не спричиняють системних ефектів. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого неактивного компонента лікарського засобу. Побічні реакції. Носова кровотеча, фарингіт, відчуття печіння у носі, відчуття подразнення у носі, виразки в носі, головний біль, подразнення горла, біль у животі, діарея, нудота, та ін. Докладний перелік побічних реакцій та застережень дивіться в інструкції до застосування. Умови зберігання та термін придатності. Зберігати при температурі не вище 25°C в недоступному для дітей місці. Не заморожувати. Термін придатності: для флаконів місткістю 9 г – 2 роки; для флаконів місткістю 18 г – 3 роки. Умови відпуску. За рецептом.

Інформація про лікарський засіб: Флікс. Спрей назальний, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором №1. Виробник: «АБДІ ІБРАХІМ Ілач Санаї в Тіджарет А. Ш.», Туреччина. Заявник: «Дельта Медікел Промоушн АГ». Флікс/Флікс, SCHONEN – зареєстровані товарні знаки «Дельта Медікел Промоушн АГ». Р.П. МОЗ України: №УА/13463/01/01. Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування. Представництво «Дельта Медікел Промоушн АГ»: вул. Чорновола, 43, м. Вишневе, Київська обл., 08132. Тел. (044) 585-00-41 • DMUA.Flix.20.09.01.

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

Emeritus Editor

Berezhniy V.V., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Editor-in-Chief

Chernyshova L.I., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, 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 Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine;

Scientific Editor

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

Project Director D.O. Bakhtiyarova

Executive Editor I.O. Sheiko

Layout and design V.S. Scherbatykh

EDITORIAL BOARD

Abaturov A.E. (Dnipro, Ukraine)
Aryayev M.L. (Odessa, Ukraine)
Banadyga N.V. (Ternopil, Ukraine)
Beketova G.V. (Kyiv, Ukraine)
Bogmat L.F. (Kharkiv, Ukraine)
Vaideliene L. (Kauno, Lithuania)
Veres Gabor (Budapest, Hungary)
Volokha A.P. (Kyiv, Ukraine)
Geppe N.A. (Moscow, Russia)
Gorovenko N.G. (Kyiv, Ukraine)
Hubertus von Voss (Munich, Germany)
Dudnik V.M. (Vinnytsia, Ukraine)
Yemets I.M. (Kyiv, Ukraine)
Zaychenko A.V. (Kyiv, Ukraine)
Zvolinska D. (Wroclaw, Poland)
Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)
Yspayeva Zh.B. (Almaty, Kazakhstan)
Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)
Kozlov R.S. (Smolensk, Russia)

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

Puzievicz-Zmonarska A. (Wroclaw, Poland)
Rosenthal M. (London, Great Britain)
Simanis R. (Riga, Latvia)
Slabkiy G.A. (Uzhhorod, Ukraine)
Smiyan A.I. (Sumy, Ukraine)
Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)
Urbonas V. (Vilnius, Lithuania)
Usonis V. (Vilnius, Lithuania)
Hadjipanayis A. (Nicosia, Cyprus)
Husain S. (London, Great Britain)
Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)
Shadrin O.G. (Kyiv, Ukraine)
Soder O. (Stockholm, Sweden)
Shyshko G.O. (Minsk, Belarus)
Shun'ko E.E. (Kyiv, Ukraine)
Yankovskiy D.S. (Kyiv, Ukraine)

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

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

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

Recommended by the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol No.3 from 10.03.2021

Passed for printing 25.03.2021

Mailing address:

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

Format 60x90/8. Offset paper.
Conventional printed sheet. 13.95.
Total circulation is 8,000 copies.
Ord. No.26.03/01 from 26.03.2021
Printed from the final films
in the «Aurora-print» printing house,
Prichalnaya Str. 5, Kyiv, tel. (044) 550-52-44
Certificate A00No.777897 from 06.07.2009

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

© Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, 2021
© Bakhtiyarova D.O., 2021

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

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

Kyiv 2021

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

Шеф-редактор

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

Головний редактор

Чернышова Л.І., доктор мед. наук, професор, НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

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

Головний науковий консультант

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

Заступник головного редактора

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

Науковий редактор

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

Директор проєкту Д.О. Бахтіярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Щербатих

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Абатуров О.Є. (Дніпро, Україна)
Аряєв М.І. (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)
Геппе Н.А. (Москва, Росія)
Горovenko Н.Г. (Київ, Україна)
Губертус фон Фосс (Мюнхен, Німеччина)
Дуднік В.М. (Вінниця, Україна)
Ємець І.М. (Київ, Україна)
Зайченко Г.В. (Київ, Україна)
Зволінська Д. (Вроцлав, Польща)
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)
Іспаєва Ж.Б. (Алмати, Казахстан)
Квашніна Л.В. (Київ, Україна)
Козлов Р.С. (Смоленськ, Росія)

Козьявкін В.І. (Київ, Україна)
Косаковський А.Л. (Київ, Україна)
Крамарьов С.О. (Київ, Україна)
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)
Мізерницький Ю.Л. (Москва, Росія)
Моїсеєнко Р.О. (Київ, Україна)
Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)
Няньковський С.Л. (Львів, Україна)
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)
Осідак Л.В. (С.-Петербург, Росія)
Охотнікова О.М. (Київ, Україна)
Пагава К.І. (Тбілісі, Грузія)
Пилософф В. (Софія, Болгарія)
Проданчук М.Г. (Київ, Україна)

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

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

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

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

Видається з грудня 2003 р.

Періодичність виходу — 8 разів на рік

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

Затверджено вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика 10.03.2021, протокол №03

Підписано до друку 25.03.2021

Адреса для листування:

ТОВ «Група компаній Мед Експерт»,
«Сучасна педіатрія. Україна»
а/с 80, м.Київ-211, Україна, 04211,
Тел./факс: +38 044 498-08-80
E-mail: pediatr@med-expert.com.ua
<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. № 26.03/01 від 26.03.2021
Надруковано з готових фотоформ у типографії
«Аврора-прінт», м. Київ, вул. Причальна, 5,
тел. (044) 550-52-44
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.

Всі статті рецензовані. Повний або частковий передрук та тиражування у будь-який спосіб матеріалів, опублікованих в цьому виданні, допускається тільки за письмового дозволу редакції.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

© Національна медична академія післядипломної освіти, 2021

© Бахтіярова Д.О., 2021

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

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

Київ 2021

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМЕНИ П.Л. ШУПИКА

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

2(114)/2021

ЗМІСТ

ЮВІЛЕЇ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Іванова Л.А., Горбатюк І.Б., Горбатюк Ір.Б.
Клініко-параклінічні маркери активності запального процесу при гострих тонзиллофарингітах у дітей

Волосівська Ю.М., Годованець Ю.Д.
Функціональний стан гепатобіліарної системи в новонароджених дітей з проявами гіпербілірубінемії при перинатальній патології

Фазылова А.Ш., Ахмедова Д.И.,
Камилова А.Т., Хасанова С.С.
Характеристика экзокринной функции поджелудочной железы у недоношенных новорожденных

ОГЛЯДИ

Мартинюк В.Ю., Знаменська Т.К., Швейкіна В.Б.
Патофізіологічні механізми розвитку епілепсії та особливості епілептогенезу в незрілому мозку

Охотнікова О.М., Ткачева Т.М., Романчук А.А.,
Грищенко О.М., Семененко Л.В.
Сучасні підходи до лікування запальних захворювань кишечника в дітей відповідно до останніх рекомендацій Європейської організації з вивчення хвороби Крона і коліту, Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів

Мочульська О.М., Боярчук О.Р.,
М.І. Кінаш, Т.О. Воронцова, Л.А. Волянська
Ефекти вітамінів А, Е, D, порушення їх обміну та оцінка рівня вітамінної забезпеченості в дітей (огляд літератури)

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Дорош О.І., Петрончак О.А., Гулей Р.В.,
Бур'янова К.І., Масинник Ю.С., Душар М.І.,
Руда Г.В., Бурак Т.В.
Дисемінована форма хвороби Ердегейма–Честера. Клінічний випадок

Хапченкова Д.С., Дубина С.О., Єна К.Ю.
Параліч Белла: літературна довідка та власний клінічний випадок

ШКОЛА ЛІКАРЯ-ПРАКТИКА

Інес Веласко, Сара К. Бат, Маргарет П. Рейман
Йод як незамінний нутрієнт протягом перших 1000 днів життя

CONTENT

5 ANNIVERSARIES

8 ORIGINAL ARTICLES

5 Ivanova L.A., Horbatiuk I.B., Horbatiuk Ir.B.
Clinical and paraclinical markers of inflammatory activity in acute tonsillopharyngitis in children

13 Volosivska Y., Godovanets Y.
Functional state of the hepatobiliary system in newborns with manifestations of hyperbilirubinemia in perinatal pathology

21 Fazylova A.Sh., Akhmedova D.I.,
Kamilova A.T., Khasanova S.S.
Characteristic of exocrine function of the pancreas in premature newborns

26 REVIEWS

26 Martyniuk V.Yu., Znamenska T.K., Shveikina V.B.
Pathophysiological mechanisms of development of epilepsy and special features of epileptogenesis in the immature brain

40 Okhotnikova O.M., Tkacheva T.M., Romanchuk A.A.,
Grishchenko O.M., Semenenko L.V.
Modern approaches to the treatment of inflammatory bowel disease in children according to the latest recommendations of the European Organization for the Study of Crohn's disease and colitis, and the European Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists

58 Mochulska O.M., Boyarchuk O.R., Kinash M.I.,
Vorontsova T.O., Volianska L.A.
The effects of vitamins A, E, D, disorders of their metabolism and the assessment of level of vitamin security in children (literature review)

67 CLINICAL CASE

67 Dorosh O.I., Petronchak O.A., Guley R.V.,
Burianova K.I., Masynnyk Yu.S., Dushar M.I.,
Ruda H.V., Burak T.V.
Disseminated form of Erdheim Chester's disease. Clinical case

83 Khapchenkova D.S., Dubyna S.O., Yena K.Yu.
Bell's palsy: a literature reference and own clinical case

88 PRACTICAL DOCTOR SCHOOL

88 Ines Velasco, Sarah C. Bath, Margaret P. Rayman
Iodine as essential nutrient during the first 1000 days of life

**Вітаємо з 85-річчям
професора кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та
фоніатрії Національної медичної академії післядипломної
освіти імені П.Л. Шупика
Лайка Андрія Афанасійовича!**



04 квітня 1936 р. народився Андрій Афанасійович Лайко доктор медичних наук (1988), професор (1992), заслужений лікар України (2002), учень заслуженого діяча науки і техніки України, професора Савелія Івановича Мостового.

Після закінчення Івано-Франківського національного медичного університету пройшов професійний шлях від головного лікаря Багачівської дільничної лікарні Кривоозерського району Миколаївської області до завідувача кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. У 1978–2004 рр. виконував обов'язки головного дитячого оториноларинголога МОЗ України.

У 1962–1964 рр. А.А. Лайко навчався в клінічній ординатурі на кафедрі оториноларингології Київського інституту удосконалення лікарів МОЗ СРСР (завідувач кафедри — заслужений діяч науки і техніки

України, проф. Мостовий С.І.). Під керівництвом професора Мостового С.І. захистив кандидатську дисертацію, а у 1988 р. — докторську дисертацію на тему «Рецидивуючий середній отит у дітей».

У 1968 р. геніальний організатор охорони здоров'я, видатний вчений, талановитий клініцист, неперевершений педагог, громадський діяч, завідувач кафедри оториноларингології Київського інституту удосконалення лікарів професор Мостовий С.І. уперше в Україні на базі кафедри оториноларингології організував курс дитячої оториноларингології. За конкурсом було обрано асистентом курсу дитячої оториноларингології А.А. Лайка.

За період керівництва кафедрою дитячої оториноларингології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика співробітниками опубліковано понад 400 друкованих наукових робіт, серед яких 11 монографій, 15 навчально-методичних посібників, 1 підручник, розроблено 34 винаходи і понад 230 раціоналізаторських пропозицій, захищено 4 докторські і 5 кандидатських дисертацій.

Андрій Афанасійович — автор і співавтор 449 друкованих наукових праць, у тому числі 38 монографій, 35 навчальних посібників і 6 підручників, 9 методичних рекомендацій та інформаційних листів, 9 патентів на винахід та корисну модель, понад 50 раціоналізаторських пропозицій.

Професор Лайко А.А. вважає, що без сучасного підручника неможливо підготувати на достойному рівні дитячого оториноларинголога, тому у 2008 р. створив друге оновлене видання підручника «Дитяча оториноларингологія». Підручник рекомендовано МОЗ України для лікарів-інтернів закладів (факультетів) післядипломної освіти (лист МОЗ України № 08-01-22/958 від 18.06.2008) та затверджено Міністерством освіти і науки від 22.02.2008 № 14/18-Г-496 як підручник для студентів вищих навчальних закладів.

Освітньо-методична і науково-технічна новизна цього підручника полягає в тому, що автором на засадах світового досвіду та власних оригінальних навчальних і наукових розробок, а також розробок співробітників кафедри створено україномовний підручник «Дитяча оториноларингологія» на паперовому носії, присвячений проблемам сучасної дитячої оториноларингології. Підручник є сучасним і практично орієнтованим освітньо-методичним документом, призначеним для лікарів-інтернів вищих медичних навчальних закладів (факультетів) післядипломної освіти і підготовленим відповідно до типового навчального плану та програми інтернатури (спеціалізації)

випускників вищих медичних навчальних закладів освіти III–IV рівнів акредитації за спеціальністю «Дитяча оториноларингологія».

Підручник є базовим еталоном знань і вмінь, якими оволодіватиме лікар-інтерн. Матеріал, наведений у підручнику, забезпечує послідовне накопичення знань та вмінь, а його алгоритмічна структура дає змогу опанувати єдиний алгоритм обстеження хворої дитини, формування попереднього діагнозу, проведення диференціації симптомів та синдромів і даних об'єктивних досліджень із формуванням клінічного діагнозу та визначенням принципів лікування.

Практична цінність підручника полягає в тому, що він дає змогу лікарям-інтернам оволодіти необхідними практичними навичками, оскільки в кожному розділі чітко викладена техніка маніпуляцій та операцій при різних хворобах ЛОР-органів.

У 2013 р. співробітниками кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика та ДУ «Інститут отоларингології імені професора О.С. Коломійченка НАМН України» за редакцією професора Лайко А.А. видано Національний підручник «Дитяча оториноларингологія». У ньому висвітлено питання діагностики, сучасних методів консервативного та хірургічного лікування. Чільне місце відведено маніпуляціям і операціям на ЛОР-органах у дітей різного віку, можливим ускладненням і тактиці їх лікування. Дотримано вимог сучасної міжнародної анатомічної номенклатури. Національний підручник складено відповідно до навчального плану та програми для лікарів-інтернів, лікарів-слухачів циклів тематичного удосконалення медичних академій післядипломної освіти. Підручник буде корисний практичним оториноларингологам, лікарям загальної практики — сімейної медицини, лікарям служби швидкої

і невідкладної медичної допомоги та студентам вищих навчальних закладів IV рівня акредитації, підпорядкованих МОЗ України.

Андрій Афанасійович поєднує висококваліфіковану педагогічну та лікувальну діяльність із науково-дослідною роботою та громадською діяльністю. Основні напрями діяльності — розроблення нових методів діагностики і комплексного консервативного та хірургічного лікування хворих із ЛОР-патологією, у тому числі ЛОР-онкологією. А.А. Лайко володіє сучасними методиками складних хірургічних втручань, передає власний досвід оториноларингологам.

Професор Лайко А.А. — відмінник охорони здоров'я, лікар вищої кваліфікаційної категорії, нагороджений медалями, грамотами МОЗ України за тривалу добросовісну роботу. 26 років був республіканським дитячим оториноларингологом, займався організацією дитячої оториноларингологічної служби України. Мережа дитячих оториноларингологічних кабінетів і стаціо-

нарів безперервно вдосконалювалася. Слід зауважити, що в кожній області України функціонувало ЛОР-відділення на 30–40–60 ліжок, а завідувач відділення виконував обов'язки обласного дитячого оториноларинголога. Професор Лайко А.А. був членом Спеціалізованої вченої ради Д 26.611.01 із захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора та кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.09 «Оториноларингологія», головою профкому, а потім членом профкому Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Андрій Афанасійович Лайко користується заслуженим авторитетом серед колег, лікарів-інтернів і лікарів-слухачів циклів тематичного удосконалення та співробітників Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит». Він — мудрий клініцист-оториноларинголог, досвідчений педагог, має високу теоретичну та практичну підготовку, яскрава особистість.

Щиро вітаємо ювіляра та бажаємо йому міцного здоров'я, щасливого довголіття, благополуччя й натхнення!

Колектив кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

Колектив ЛОР-відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України

Асоціація дитячих оториноларингологів України
Українське науково-медичне товариство лікарів-оториноларингологів

Редколегія журналу «Сучасна педіатрія. Україна»

УДК 616.321/322-002.1-036.1-07-053.2

Л.А. Іванова, І.Б. Горбатюк, Ір.Б. Горбатюк

Клініко-параклінічні маркери активності запального процесу при гострих тонзилофарингітах у дітей

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.2(114): 8-12. doi 10.15574/SP.2021.114.8

For citation: Ivanova LA, Horbatiuk IB, Horbatiuk IrB. (2021). Clinical and paraclinical markers of inflammatory activity in acute tonsillopharyngitis in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(114): 8-12. doi 10.15574/SP.2021.114.12

Мета — вивчити клініко-параклінічні маркери активності запального процесу при гострих нестрептококових і стрептококових тонзилофарингітах у дітей для визначення раціональної тактики лікування.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети проведено комплексне обстеження 102 дітей, хворих на гострий тонзилофарингіт (ГТФ), яких розподілено на дві клінічні групи залежно від виділення бета-гемолітичного стрептокока групи А (БГСА) за допомогою культурального дослідження мазків зі слизової мигдаликів / глотки. До першої (I) клінічної групи залучено 68 пацієнтів, у яких при бактеріологічному дослідженні не виявлено БГСА, — ГТФ нестрептококової етіології (нГТФ). А 34 дітей, в яких визначено стрептококову етіологію захворювання, залучено до другої (II) клінічної групи — стрептококовий гострий тонзилофарингіт (сГТФ).

Результати. Наявність у дитини субфебрильної температури тіла підвищувала посттестову вірогідність нГТФ на 27,4%, а вищі показники лихоманки знижували його вірогідність лише на 4,3%. Відсутність симптомів інтоксикаційного синдрому в дітей із високим ступенем специфічності (91,4%) дала змогу підтвердити нестрептококову природу захворювання. Виразні нашарування на мигдаликах були більш характерними для сГТФ, а оцінка їх виразності <3 балів значно частіше відмічалася у хворих із нестрептококовою природою захворювання. Визначення вмісту С-реактивного протеїну <50,0 мг/л у венозній крові дітей як тесту дало змогу верифікувати нГТФ із доволі високою чутливістю — 73,5% (95% ДІ 63,7–81,8), однак низькою специфічністю — 35,3% (95% ДІ 26,0–45,5).

Висновки. Показники місцевого запалення та клінічні прояви загальної запальної реакції були менш виразними у хворих із нГТФ. Показники С-реактивного протеїну <50,0 мг/л у венозній крові з високою чутливістю (73,5%; 95% ДІ 63,7–81,8) і відносним ризиком (1,2; 95% ДІ 1,0–1,5) вірогідно свідчили про нГТФ.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гострий тонзилофарингіт, діти, клініка, С-реактивний протеїн.

Clinical and paraclinical markers of inflammatory activity in acute tonsillopharyngitis in children

L.A. Ivanova, I.B. Horbatiuk, Ir.B. Horbatiuk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Purpose — to study clinical and paraclinical markers of inflammatory activity in acute non-streptococcal and streptococcal tonsillopharyngitis in children to address rational treatment tactics.

Materials and methods. To achieve this goal, a comprehensive examination of 102 children with acute tonsillopharyngitis, which was divided into two clinical groups depending on the isolation of beta-hemolytic streptococcus group A during a culture of smears from the mucosa of the tonsils/pharynx. The first (I) clinical group included 68 patients in whom bacteriological examination did not reveal BGSA — GTP of non-streptococcal etiology (nGTP). And 34 children in whom the streptococcal etiology of the disease was determined formed the second (II) clinical group — streptococcal acute tonsillopharyngitis (sGTP).

Results. The presence of a subfebrile body temperature in the child increased its post-test probability by 27.4%, and higher fever figures reduced the probability of non-streptococcal GTP by only 4.3%. The absence of symptoms of intoxication syndrome in children with a high degree of specificity — 91.4% confirms the non-streptococcal nature of the disease. Expressive layers on the tonsils are more characteristic of streptococcal GTP, and the assessment of their severity <3 points was much more common in patients with non-streptococcal disease. When using the determination of the content of C-reactive protein <50.0 mg/l in the venous blood of children as a test, allows you to verify the non-streptococcal nature of acute tonsillopharyngitis with a fairly high sensitivity — 73.5% (95% CI 63.7–81.8), however, low specificity — 35.3% (95% CI 26.0–45.5).

Conclusions. Indicators of local inflammation and clinical manifestations of the general inflammatory reaction were less pronounced in patients with non-streptococcal GTP. Indicators of C-reactive protein <50.0 mg/l in venous blood with high sensitivity (73.5%; 95% CI 63.7–81.8) and relative risk 1.2 (95% CI 1.0–1.5) probably testified in favor of the nonstreptococcal nature of acute tonsillopharyngitis.

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 these Institutes. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: acute tonsillopharyngitis, children, clinic, C-reactive protein.

Клинико-параклінічні маркери активності запального процесу при гострих тонзилофарингітах у дітей

Л.А. Іванова, І.Б. Горбатюк, Ір.Б. Горбатюк

Буковинський державний медичний університет, г. Чернівці, Україна

Цель — изучить клинико-параклинические маркеры активности воспалительного процесса при острых нестрептококковых и стрептококковых тонзиллофарингитах у детей для определения рациональной тактики лечения.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели проведено комплексное обследование 102 детей, больных острым тонзиллофарингитом (ОТФ), которые разделены на две клинические группы в зависимости от выделения бета-гемолитического стрептококка группы А (БГСА) путем культурального исследования мазков со слизистой миндалин/глотки. В первую (I) клиническую группу включены 68 пациентов, у которых при бактериологическом исследовании не обнаружен БГСА, — ОТФ нестрептококковой этиологии (нОТФ). А 34 ребенка, у которых определена стрептококковая этиология заболевания, включены во вторую (II) клиническую группу — стрептококковый острый тонзиллофарингит (сОТФ).

Результаты. Наличие у ребенка субфебрильной температуры тела повышало посттестовую вероятность нОТФ на 27,4%, а более высокие показатели лихорадки снижали его вероятность только на 4,3%. Отсутствие симптомов интоксикационного синдрома у детей с высокой степенью специфичности (91,4%) позволило подтвердить нестрептококковую природу заболевания. Выразительные наслоения на миндалинах были более характерны для сОТФ, а оценка их выраженности <3 баллов значительно чаще встречалась у больных с нестрептококковой природой заболевания. Определение содержания С-реактивного протеина <50,0 мг/л в венозной крови детей в качестве теста позволило верифицировать нестрептококковую природу ОТФ с достаточно высокой чувствительностью — 73,5% (95% ДИ 63,7–81,8), однако низкой специфичностью — 35,3% (95% ДИ 26,0–45,5).

Выводы. Показатели местного воспаления и клинические проявления общей воспалительной реакции были менее выразительными у больных с НОТФ. Показатели С-реактивного протеина <50,0 мг/л в венозной крови с высокой чувствительностью (73,5%; 95% ДИ 63,7–81,8) и относительным риском (1,2; 95% ДИ 1,0–1,5) достоверно свидетельствовали в пользу НОТФ.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: острый тонзиллофарингит, дети, клиника, С-реактивный протеин.

Різноманіття респіраторних патогенів, що впливають на незрілі дихальні шляхи дитини, є однією з основних причин високого рівня респіраторних захворювань у дитячому віці, які здебільшого представлені гострим запаленням слизової оболонки і лімфоїдних структур ротоглотки – гострим тонзилофарингітом (ГТФ) [2,5]. У структурі ЛОР-патології на захворювання глотки припадає 40% у дітей і 20–30% у дорослих. Особливість ГТФ у дітей полягає в тому, що він може бути як окремою нозологією, так і передвісником багатьох дитячих інфекцій, таких як кір, скарлатина, краснуха, інфекційний мононуклеоз, лейкоз тощо. [6]. Слід пам'ятати, що ГТФ переважно є самолімітуючим захворюванням, окрім епізодів, спричинених бета-гемолітичним стрептококом групи А (БГСА), і не потребує застосування антибактеріальних препаратів.

Саме з цим захворюванням щорічно пов'язані численні діагностичні помилки і необґрунтоване призначення системних антибактеріальних препаратів, що призводить до медикаментозно-індукованих побічних ефектів, поширення антибіотикорезистентних мікроорганізмів, збільшення випадків первинних медичних консультацій, через хвороби, здатні до самоліквідації, підвищення вартості лікування в кожному окремому випадку та інших проблем не тільки в Україні, але й у світі [1].

Респіраторні інфекційні захворювання, у тому числі ГТФ, переважно викликаються вірусами або бактеріями, які часто взаємодіють один з одним. У верхніх дихальних шляхах знаходиться широкий спектр коменсалів і потенційних патогенних бактерій, які утворюють разом з іншими бактеріями, вірусами і грибами складні екологічні мережі, відомі під загальною назвою «мікробіом». Мікробіом дихальних шляхів є фактором респіраторного здоров'я, зміни якого при респіраторно-вірусних інфекціях унаслідок нераціонального застосування антибіотиків, можуть призводити до бактеріальних ускладнень і поширення інфекції дихальних шляхів [4]. Дослідження тайванських вчених за участю майже 300 дітей з ексудативною формою ГТФ свідчать, що БГСА відмічались тільки в 1% випадків, при чому вік усіх

дітей був від 6 років. Вірусна етіологія захворювання достовірно підтверджена у 47,6% дітей, при цьому частіше культивується аденовірус (18,7%) і ентеровірус (16,3%), рідше – віруси грипу (5,4%), парагрипу (5,1%), простого герпесу типу 1 (2,7%) і респіраторно-синциціальний вірус (0,3%) [7].

В одному багатоцентровому дослідженні в Іспанії, в якому оцінювали адекватність терапії майже 600 дітей з діагнозом ГТФ, зафіксовано факт призначення системних антибіотиків у 75,5% випадків, у тому числі у 78,3% дітей до 3-річного віку, коли бактеріальна природа ГТФ украй рідкісна. Вибір антибіотика як провідного напрямку терапії автори дослідження вважали недоречним у 56% випадків. Таким чином, за даними статистики, вірусний ГТФ лікують антибіотиками у трьох із чотирьох пацієнтів [3].

Найактуальнішою проблемою у визначенні тактики лікування ГТФ є діагностика БГСА в пацієнта. Так, у світовій практиці всі випадки гострого тонзилофарингіту поділяються на ГТФ, обумовлений БГСА, і ГТФ, спричинений іншими уточненими збудниками. Таким чином, диференційоване ведення пацієнта з ГТФ дасть змогу вирішити проблему зловживання, надмірного призначення та застосування антибактеріальних препаратів у педіатричній практиці.

Мета дослідження – вивчити клініко-параклінічні маркери активності запального процесу при нГТФ і сГТФ у дітей для визначення раціональної тактики лікування.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети проведено комплексне обстеження 102 дітей, хворих на ГТФ, яких розподілено на дві клінічні групи залежно від виділення БГСА за допомогою культурального дослідження мазків зі слизової мигдаликів / глотки. До першої (I) клінічної групи залучено 68 пацієнтів, у яких при бактеріологічному дослідженні не виявлено БГСА, тобто з нГТФ. А із 34 дітей, в яких визначено стрептококову етіологію захворювання, сформовано другу (II) клінічну групу, тобто із сГТФ.

Таблиця 1

Діагностична цінність окремих клінічних ознак на момент госпіталізації дітей до стаціонару у виявленні нестрептококового гострого тонзилофарингіту

Показник	Діагностична цінність, % (95% ДІ)				Відношення правдоподібності	
	чутливість	специфічність	прогностична цінність		позитивного результату	від'ємного результату
			позитивного результату	від'ємного результату		
Лихоманка 37,0–37,5°C	20,9 (13,4–30,2)	93,9 (87,2–97,7)	77,4 (57,2–91,2)	54,3 (46,5–61,9)	3,4	0,8
Відсутність фебрильної лихоманки	74,6 (64,3–82,8)	36,4 (27,0–46,7)	54,0 (45,3–62,5)	58,9 (45,6–71,4)	1,2	0,7
Діагноз «Гострий ринофарингіт»	26,9 (18,5–36,7)	87,5 (79,4–93,3)	68,3 (51,5–82,2)	54,5 (46,5–62,4)	2,2	0,8
Катаральний тонзило-фарингіт	32,8 (23,8–42,9)	75,8 (66,2–83,8)	54,6 (43,7–70,6)	53,0 (44,5–61,4)	1,4	0,9

Усім дітям у день госпіталізації проведено загальноклінічне обстеження (фізикальне обстеження, загальний аналіз крові, С-реактивний протеїн). Оцінено виразність клінічних симптомів у балах від 0 до 4 (0 балів – відсутність симптому, 1 бал – помірні прояви, 2 бали – середні, 3 бали – виражені, 4 бали – значно виражені ознаки) за розробленою нами шкалою. Ця шкала включала скарги, дані об'єктивного дослідження, місцеві зміни на мигдаликах і стан регіонарних лімфатичних вузлів, які оцінювали щодня впродовж лікування. Сироватковий вміст С-реактивного протеїну (мг/л) визначено напівкількісним методом.

Отримані результати дослідження проаналізовано з позицій біостатистики і клінічної епідеміології за допомогою комп'ютерних пакетів Statistica7 StatSoft Inc. та Excel XP для Windows. Рівень достовірності p був двобічним, критерієм статистичної достовірності був $p < 0,05$.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків або їхніх опікунів.

Результати дослідження та їх обговорення

Оскільки клінічними ознаками запального процесу при ГТФ є підвищення температури тіла, інтоксикація, ексудат на мигдаликах, нами проаналізовано виразність цих показників у дітей з ГТФ стрептокової та нестрептокової етіології.

На момент госпіталізації дітей із нГТФ до стаціонарного інфекційного відділення частіше відмічалися субфебрильна лихоманка і ознаки неексудативного тонзиліту, що дало змогу встановити діагноз – «Гострий ринофарингіт». У таблиці 1 наведено діагностичну цінність за-

значених вище клінічних ознак у виявленні нГТФ.

Наведені дані дають підстави вважати, що на користь нГТФ свідчить наявність у дитини ознак катарального запалення верхніх дихальних шляхів на тлі субфебрильної лихоманки. При цьому наявність у дитини субфебрильної температури тіла підвищувала посттестову його вірогідність на 27,4%, а вищі цифри лихоманки знижували його вірогідність лише на 4,3%. Клінічні прояви, що визначалися як ознаки гострого ринофарингіту, підвищували посттестову вірогідність нГТФ на 18,3%, а за їх відсутності знижували її на 4,5%. Слід зазначити, що фебрильна температура тіла в цьому плані не була суттєвою діагностичною цінністю.

Відсутність симптомів інтоксикаційного синдрому в дітей із високим ступенем специфічності (91,4%) дала змогу підтвердити нестрептокову природу захворювання. Водночас, цей тест у 96% випадків супроводжувався хибно негативними результатами. Передбачувана цінність за позитивного результату становила 75,2%, за від'ємного – 51,6%. Відношення шансів цієї події за позитивного результату цього клінічного тесту дорівнювало 3,2 (95% ДІ 0,8–12,6) при відносному ризику 1,6 (95% ДІ 0,4–5,7) і атрибутивному ризику – 0,27. Ці дані доводять, що в цілому відсутність інтоксикаційного синдрому у вигляді наведених вище його клінічних проявів є більш прирідною для нГТФ.

Виразні нашарування на мигдаликах були більш характерними для сГТФ, а оцінка їх виразності < 3 балів значно частіше відмічалася у хворих із нестрептоковою природою захворювання. Так, ексудативний компонент тонзиліту, оцінений < 3 балів, свідчив про наявність у дитини нГТФ із чутливістю цього тесту

Таблиця 2

Результати розгорнутого аналізу лейкограми периферичної крові в дітей груп порівняння на момент госпіталізації до стаціонару

Група	Кількість хворих	Лейкоцити (г/л)	Нейтрофіли (%)		Еозинофіли (%)	Лімфоцити (%)	Моноцити (%)
			паличко-ядерні	сегментоядерні			
I — нГТФ	68	8,9±0,50	14,9±1,19	48,5±1,88	1,8±0,17	30,4±2,05	4,3±0,03
II — сГТФ	34	10,0±0,74	6,6±1,39	34,9±2,34	2,5±0,74	52,2±3,33	3,5±0,47
p		<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05

Примітка: p – критерій Стьюдента.

42,4% (95% ДІ 32,5–51,7), специфічністю – 69,7% (95% ДІ 59,7–78,5), передбачуваною цінністю за позитивного результату – 58,3% (95% ДІ 46,1–65,8) і від'ємного результату – 54,8% (95% ДІ 45,7–63,6). Наявність наведеної вище виразності ексудативних змін на мигдаликах підвищувала посттестову вірогідність нГТФ на 8,3% за позитивного результату, проте знижувала вірогідність такої події лише на 4,7% за від'ємного результату. Відношення шансів цієї події за позитивного результату клінічного тесту становило 1,7 (95% ДІ 1,0–3,0) при відносному ризику 1,3 (95% ДІ 0,9–1,9) і атрибутивному ризику – 0,13.

Наведені дані дають підстави вважати, що на користь нГТФ свідчить наявність у дитини ознак катарального запалення верхніх дихальних шляхів на тлі субфебрильної лихоманки. При цьому наявність у дитини субфебрильної температури тіла підвищувала посттестову його вірогідність на 27,4%, а вищі цифри лихоманки знижували його вірогідність лише на 4,3%. Клінічні прояви, що визначалися як ознаки гострого ринофарингіту, підвищували посттестову вірогідність нГТФ на 18,3%, а за їх відсутності знижували її на 4,5%. Слід зазначити, що фебрильна температура тіла в цьому плані не була суттєвою діагностичною цінністю.

Відсутність симптомів інтоксикаційного синдрому в дітей із високим ступенем специфічності (91,4%) дала змогу підтвердити нестрептококову природу захворювання. Водночас, цей тест у 96% випадків супроводжувався хибно негативними результатами. Передбачувана цінність за позитивного результату становила 75,2%, за від'ємного – 51,6%. Відношення шансів цієї події за позитивного результату цього клінічного тесту дорівнювало 3,2 (95% ДІ 0,8–12,6) при відносному ризику 1,6 (95% ДІ 0,4–5,7) і атрибутивному ризику – 0,27. Ці дані доводять, що в цілому відсутність інтоксикаційного синдрому у вигляді наведе-

них вище його клінічних проявів є більш при-таманною для нГТФ.

Виразні нашарування на мигдаликах були більш характерними для сГТФ, а оцінка їх виразності <3 балів значно частіше відмічалася у хворих із нестрептококовою природою захворювання. Так, ексудативний компонент тонзиліту, оцінений <3 балів, свідчив про наявність у дитини нГТФ із чутливістю цього тесту 42,4% (95% ДІ 32,5–51,7), специфічністю – 69,7% (95% ДІ 59,7–78,5), передбачуваною цінністю за позитивного результату – 58,3% (95% ДІ 46,1–65,8) і від'ємного результату – 54,8% (95% ДІ 45,7–63,6). Наявність наведеної вище виразності ексудативних змін на мигдаликах підвищувала посттестову вірогідність нГТФ на 8,3% за позитивного результату, проте знижувала вірогідність такої події лише на 4,7% за від'ємного результату. Відношення шансів цієї події за позитивного результату клінічного тесту становило 1,7 (95% ДІ 1,0–3,0) при відносному ризику 1,3 (95% ДІ 0,9–1,9) і атрибутивному ризику – 0,13.

Наведені дані дають підстави вважати, що показники місцевого запалення та клінічні прояви загальної запальної реакції були дещо менш виразними у хворих із нГТФ.

До найдоступніших лабораторних методів діагностики, які б відображали активність запального процесу, належать загальний аналіз крові з розгорнутою лейкограмою та визначення С-реактивного протеїну. Отримані результати аналізу лейкограми периферичної крові дітей, що підлягали дослідженню, наведено в таблиці 2.

Наведені дані дають підстави вважати, що загальна запальна відповідь організму в дітей із нГТФ суттєво не відрізнялася від такої у хворих II групи.

Поряд із цим у дітей I клінічної групи лейкоцитоз периферичної крові >10,0 г/л відмічався у 29,4% випадків, паличкоядерні нейтрофіли >15,0% – у 47,1% випадків, сегментоядерні

>50,0% — у 48,5% спостережень, а лімфоцитарні лейкоцити >50,0% — у 13,2% дітей. У хворих на сГТФ наведені маркери лейкограми периферичної крові визначалися відповідно у 44,1% ($p < 0,05$), 38,2% ($p > 0,05$), 41,1% ($p > 0,05$) та 17,6% ($p > 0,05$) спостережень.

У зв'язку з тим, що загальна запальна відповідь організму при інфекційному процесі відбувається за участю С-реактивного протеїну, нами досліджено його вміст у периферичній крові дітей з нГТФ і сГТФ на момент госпіталізації до стаціонару. Так, у дітей I клінічної групи середній вміст С-реактивного протеїну при госпіталізації становив $15,9 \pm 1,0$ мг/л (95% ДІ 13,8–17,9), а у хворих II клінічної групи — $14,9 \pm 0,63$ мг/л (95% ДІ 13,7–16,2), ($p > 0,05$). У дітей I клінічної групи рівень С-реактивного протеїну $> 16,0$ мг/л відмічався у 39,7 \pm 5,93% випадків, а $> 50,0$ мг/л — у 26,5 \pm 5,35% спостережень. У хворих на сГТФ величини С-реактивного протеїну визначалися у 41,1 \pm 8,44% і у 35,3 \pm 8,20% хворих відповідно ($p > 0,05$).

Визначення вмісту С-реактивного протеїну $< 50,0$ мг/л у венозній крові дітей як тесту дало змогу верифікувати нестрептококову природу ГТФ із доволі високою чутливістю — 73,5% (95% ДІ 63,7–81,8), однак низькою специфічністю — 35,3% (95% ДІ 26,0–45,5), передбачувана позитивна цінність становила 53,2%,

передбачувана негативна цінність — 57,1%, відношення шансів — 1,5 (95% ДІ 0,8–2,8), атрибутивний ризик — 0,10. Відносний ризик дорівнював 1,2 (95% ДІ 1,0–1,5) і вірогідно свідчив про високий ризик нГТФ.

Висновки

Показники місцевого запалення та клінічні прояви загальної запальної реакції були менш виразними у хворих із нГТФ.

Показники лейкограми периферичної крові та середній рівень С-реактивного протеїну сироватки крові як маркери загальної запальної відповіді організму суттєво не різнилися в пацієнтів із стрептоковою і нестрептоковою етіологією ГТФ.

Показники С-реактивного протеїну $< 50,0$ мг/л у венозній крові з високою чутливістю (73,5%; 95% ДІ 63,7–81,8) і відносним ризиком (1,2; 95% ДІ 1,0–1,5) вірогідно свідчили про нГТФ.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні в дітей, хворих на ГТФ, додаткових параклінічних маркерів, на підставі яких можна виокремити нГТФ, що дасть змогу обмежити нераціональне використання антибактеріальних препаратів у лікуванні цієї патології.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Gonzalez Fernandez N, Herrero-Morin JD, Solis Sanchez G, Perez Mendez C, Molinos Normiella C, Pardo de la Vega R, Crespo Hernandez M. (2012). Variability of antibiotic treatment in paediatric acute pharyngotonsillitis in Asturias, Spain. Arch Argent Pediatr. 110 (3): 207–213. doi: 10.1590/S0325-00752012000300003.
- Karneeva OV, Dajhes NA, Polyakov DP. (2015). Protocols for the diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis. RMJ. Otorinolaringologiya. 6: 307–311. [Карнеєва ОВ, Дайхес НА, Поляков ДП. (2015). Протоколи діагностики и лечения острых тонзиллофарингитов. РМЖ. Оториноларингология. 6: 307–311].
- Kirichenko IM. (2018). Znachenie topicheskoy protivovospalitel'noy terapii v lechenii ostryykh tonzillofaringitov u detey. Bronhopulmonologiya i LOR. Meditsinskiy sovet. 17: 114–117. [Кириченко ІМ. (2018). Значение топической противовоспалительной терапии в лечении острых тонзиллофарингитов у детей. Бронхопальмонология и ЛОР. Медицинский совет. 17: 114–117].
- Kolosova NG, Geppe NA, Dronov IA. (2019). Approaches to the treatment of bacterial infections of the respiratory tract based on current data of the microbiome. Ros Vestn Perinatol i Pediatr. 64 (1): 125–129. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-125-129.
- MZ RF. (2016). Acute tonsillopharyngitis. Clinical guidelines. KR. 306: 6–18. [МЗ РФ. (2016). Острый тонзиллофарингит. Клинические рекомендации. КР. 306: 6–18].
- Payganova N.E. (2019). Sovremennyye tendentsii v lechenii ostrogo tonzillofaringita u detey (obzor klinicheskogo issledovaniya). Pediatrya. Consilium Medicum. 3: 87–91. [Пайганова Н.Э. (2019). Современные тенденции в лечении острого тонзиллофарингита у детей (обзор клинического исследования). Педиатрия. Consilium Medicum. 3: 87–91]. doi: 10.26442/26586630.2019.3.190634.
- Tsung-Hsueh Hsieh, Po-Yen Chen, FangLiang Huang, Jiann-Der Wang, Li-Ching Wang, Heng-Kuei Lin, Hsiao-Chuan Lin, Hsin-Yang Hsieh, Meng-Kung Yu, Chih-Feng Chang, TzuYau Chuang, Chin-Yun Lee. (2011). Are empiric antibiotics for acute exudative tonsillitis needed in children? Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 44: 328–332.

Відомості про авторів:

Іванова Лорина Алімівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0002-6946-698X>.

Горбатюк Інна Борисівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0002-7985-3190>.

Горбатюк Ірина Борисівна — к.мед.н., асистент каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Фастівська, 2; тел. (0372) 269-323. <https://orcid.org/0000-0002-8574-9859>.

Стаття надійшла до редакції 21.10.2020 р., прийнята до друку 15.02.2021 р.

УДК 612.35:616.36-008.5]-053.31

Ю.М. Волосівська, Ю.Д. Годованець

Функціональний стан гепатобіліарної системи в новонароджених дітей з проявами гіпербілірубінемії при перинатальній патології

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.2(114): 13-20. doi 10.15574/SP.2021.114.13

For citation: Volosivska Y, Godovanets Y. (2021). Functional state of the hepatobiliary system in newborns with manifestations of hyperbilirubinemia in perinatal pathology. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(114): 13-20. doi 10.15574/SP.2021.114.13

Неонатальна жовтяниця здебільшого є доброякісним станом новонародженої дитини і не потребує додаткових втручань, окрім спостереження. Проте прояви гіпербілірубінемії за певних умов можуть стати однією з перших клінічних ознак порушень функціонального стану гепатобіліарної системи (ГБС), у такому разі цей процес вважається нефізіологічним і потребує відповідного клінічного спостереження та додаткового обстеження. Факторами розвитку дисфункції ГБС у новонароджених можуть бути: супутня перинатальна патологія, ізоімунізація, вроджені дефекти метаболізму ферментів, що беруть участь у трансформації та виведенні білірубину тощо.

Мета — на основі комплексного аналізу специфічних клініко-лабораторних показників визначити найхарактерніші патогенетичні синдроми, які є основою формування порушень функціонального стану ГБС за наявності клінічних проявів жовтяниці в новонародженого.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 164 доношених немовлят. Основна I група дослідження (92 дитини з клінічними проявами жовтяниці на тлі перинатальної патології) розділена на 2 підгрупи залежно від тяжкості стану новонароджених у ранньому неонатальному періоді: IA підгрупа — 46 дітей у стані середньої тяжкості; IB підгрупа — 46 дітей у тяжкому стані. До II групи (контрольної) залучено 72 здорових доношених новонароджених дітей. Біохімічні дослідження сироватки крові новонароджених виконано з використанням аналізатора «ULTRA» фірми «Копе» (Фінляндія, реактиви фірми) та апарату для електрофорезу «PARAGON» фірми «Векман» (Австрія, реактиви фірми) в умовах біохімічної лабораторії рододопомічного закладу. Для достовірного аналізу статистичних даних здійснено оцінку з використанням програмного забезпечення Spss Statistica, 2010; Excel, 2016. Процедури, логіка та інтерпретація одержаних результатів аналізу базувалися на основних положеннях медичної та біологічної статистики. Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стюдента.

Результати. Аналіз функціонального стану ГБС у новонароджених дітей з проявами гіпербілірубінемії при перинатальній патології показав, що клінічними ознаками дисфункції були: жовтяниця, гепатоспленомегалія, порушення функції кишечника, прояви гіпоглікемії, анемічного та геморагічного синдрому. Порушення обміну білірубину підтверджене підвищенням рівня загального білірубину сироватки (ЗБС) за рахунок непрямой фракції. Показники активності аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) мали тенденцію до зростання з урахуванням тяжкості перебігу перинатальної патології. Значення лактатдегідрогенази (ЛДГ) також корелювало зі ступенем тяжкості стану і було найвищим у дітей IB підгрупи. Активність лужної фосфатази (ЛФ) мала тенденцію до підвищення в дітей IA підгрупи, тоді як у дітей IB підгрупи її активність була нижчою порівняно з контролем. Активність гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) у новонароджених із підгруп спостереження показала тенденцію до зниження порівняно з контролем. Аналіз білового спектра крові виявив зниження рівня як загального білка, так і рівня альбумінів у дітей IA та IB підгруп порівняно з контролем, при цьому більш виражені зміни відзначалися в новонароджених при тяжкому перебігу перинатальної патології. Виявлено, що основними патогенетичними синдромами формування дисфункції ГБС за наявності клінічних ознак гіпербілірубінемії при перинатальній патології були: синдром цитолізу, холестази та білково-синтетичної недостатності, ступінь виразності та превалювання яких відповідає особливостям клінічної симптоматики та тяжкості перебігу захворювань.

Висновки. Основними клінічними проявами порушень функціонального стану ГБС за наявності клінічних ознак гіпербілірубінемії при перинатальній патології в новонароджених дітей є: жовтяниця, гепатоспленомегалія, порушення функції кишечника, у більш тяжких випадках — гіпоглікемія, анемія та геморагічні розлади.

Поглиблений аналіз біохімічних показників крові новонароджених показав, що основними синдромами патогенезу дисфункції ГБС є: синдром цитолізу, який характеризується підвищенням активності АСТ, АЛТ і ЛДГ; синдром холестази, що проявляється підвищенням рівня ЗБС крові, холестерину, зростанням активності ферментів ЛФ, ГГТ, і синдром білково-синтетичної недостатності, який підтверджується зниженням рівня загального білка, альбуміну, холінестерази, сечовини та глюкози.

Виявлені значні порушення функціонального стану ГБС за наявності жовтяниці при тяжкій перинатальній патології в новонароджених свідчать про необхідність їх своєчасної діагностики для проведення відповідної терапевтичної корекції.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено ЛЕК БДМУ для всіх учасників. Обстеження дітей проведено за інформаційною згодою батьків після попереднього пояснення мети, методів та обсягу лабораторних методів дослідження.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: новонароджений, жовтяниця, гепатобіліарна система.

Functional state of the hepatobiliary system in newborns with manifestations of hyperbilirubinemia in perinatal pathology

Y. Volosivska, Y. Godovanets

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Neonatal jaundice in most cases is a benign condition in the newborn that does not require additional interventions other than observation. However, the manifestations of hyperbilirubinemia under certain conditions may be one of the first clinical signs of disorders of the functional state of the hepatobiliary system (HBS), in which case this process is not considered physiological and requires appropriate clinical observation and additional examination. Contributing factors to the development of HBS dysfunction in newborns may be: concomitant perinatal pathology, isoimmunization, congenital defects in the metabolism of enzymes involved in the transformation and excretion of bilirubin, and so on.

Purpose — based on a comprehensive analysis of specific clinical and laboratory indicators to determine the most characteristic pathogenetic syndromes, which are the basis for the formation of disorders of the functional state of the hepatobiliary system in the presence of clinical manifestations of jaundice in newborns.

Materials and methods. 164 full-term infants were included in the study. The main study group I (92 children with clinical manifestations of jaundice on the background of perinatal pathology) was divided into 2 subgroups depending on the severity of the newborn in the early neonatal period: IA subgroup (46 pers.) — children with moderate severity and IB subgroup (46 people) — children whose condition was assessed as severe. Group II (comparison group) consisted of 72 healthy full-term newborns. Biochemical studies of serum in newborns were performed using an analyzer «ULTRA» company «Kone» (Finland, reagents of the company) and an apparatus for electrophoresis «PARAGON» company «Bekman» (Austria, reagents of the company) in the biochemical laboratory of the maternity hospital. For reliable analysis of statistical data, the assessment was performed using the software SpssStatistica, 2010; Excel, 2016. Procedures, logic and interpretation of the obtained analysis results were based on the main provisions of medical and biological statistics. The comparison of quantitative indicators with the normal distribution was performed using Student's t-test.

Results. Analysis of the functional status of HBS in newborns with hyperbilirubinemia with perinatal pathology showed the following clinical signs of dysfunction: jaundice, hepatosplenomegaly, intestinal dysfunction, manifestations of hypoglycemia, anemic and hemorrhagic syndrome. Disorders of bilirubin metabolism were confirmed by an increase in the blood serum level of bilirubin due to the indirect fraction. Indicators of ALT and AST activity tended to increase considering the severity of perinatal pathology. The value of LDH also correlated with the severity of the condition and was highest in children of the IB subgroup. The activity of ALP tended to increase in children of the IA subgroup, while children of the IB subgroup showed lower activity compared to control. GGT activity in neonates of the observation subgroups showed a tendency to decrease compared with the control. Analysis of the white blood spectrum revealed a decrease in the level of both total protein and albumin levels in children of IA and IB subgroups compared with the control, with more expressed changes observed in newborns with severe perinatal pathology. It was found that the main pathogenetic syndromes and formation of dysfunction of the hepatobiliary system in the presence of clinical signs of hyperbilirubinemia in perinatal pathology are: cytotoxicity syndrome, cholestasis and protein-synthetic insufficiency, the severity and prevalence of which corresponds to the clinical symptoms and severity of the disease.

Conclusions. The main clinical manifestations of disorders of the functional state of the hepatobiliary system in hyperbilirubinemia in perinatal pathology in newborns are: jaundice, hepatosplenomegaly, intestinal dysfunction, in more severe cases — hypoglycemia, anemia and hemorrhagic disorders.

In-depth analysis of biochemical parameters of blood in newborns showed that the main syndromes of the pathogenesis of HBS dysfunction are: cytotoxicity syndrome, which is characterized by increased activity of AST, ALT and LDH; cholestasis syndrome, which is manifested by an increase in blood levels of total bilirubin, cholesterol, increased activity of ALP enzymes, GGT and protein — synthetic deficiency syndrome, which is confirmed by a decrease in total protein, albumin, cholinesterase, urea and glucose.

Significant violations of the functional state of the hepatobiliary system in the presence of jaundice in severe perinatal pathology in newborns that were discovered indicate the need for timely diagnosis for appropriate therapeutic correction.

The research was carried out according to the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the BSMU LEK for all the participants. Examination of children was conducted with the consent of parents after a preliminary explanation of the purpose, methods and scope of laboratory research methods.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: newborn, jaundice, hepatobiliary system.

Функциональное состояние гепатобилиарной системы у новорожденных детей с проявлениями гипербилирубинемии при перинатальной патологии

Ю.М. Волосивская, Ю.Д. Годованец

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Неонатальная желтуха в большинстве случаев является доброкачественным состоянием новорожденного ребенка и не требует дополнительных вмешательств, кроме наблюдения. Однако проявления гипербилирубинемии при определенных условиях могут быть одним из первых клинических признаков нарушений функционального состояния гепатобилиарной системы (ГБС), в этом случае данный процесс считается патологическим и требует клинического наблюдения и дополнительного обследования. Способствующими факторами развития дисфункции ГБС у новорожденных могут быть: сопутствующая перинатальная патология, изоиммунизация, врожденные дефекты метаболизма ферментов, участвующих в трансформации и выведении билирубина и др.

Цель — на основе комплексного анализа специфических клинико-лабораторных показателей определить наиболее характерные патогенетические синдромы, которые являются основой формирования нарушений функционального состояния гепатобилиарной системы при наличии клинических проявлений неонатальной желтухи.

Материалы и методы. В исследование включены 164 доношенных новорожденных. Основная I группа исследования (92 ребенка с клиническими проявлениями желтухи на фоне перинатальной патологии) была разделена на 2 подгруппы в зависимости от тяжести состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде: IA подгруппа — 46 детей с состоянием средней тяжести; IB подгруппа — 46 детей с тяжелым состоянием. Во II группу (контрольную) включены 72 здоровых доношенных новорожденных. Биохимические исследования сыворотки крови у новорожденных выполнено с использованием анализатора «ULTRA» фирмы «Кол» (Финляндия, реактивы фирмы) и аппарата для электрофореза «PARAGON» фирмы «Вектап» (Австрия, реактивы фирмы) в условиях биохимической лаборатории родовспомогательного заведения. Для достоверного анализа статистических данных проведена оценка с использованием программного обеспечения SpssStatistica 2010; Excel, 2016. Процедуры, логика и интерпретация полученных результатов анализа базировались на основных положениях медицинской и биологической статистики. Сравнение количественных показателей с нормальным распределением проведено с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты. Анализ функционального состояния ГБС у новорожденных детей с проявлениями гипербилирубинемии при перинатальной патологии показал, что клиническими признаками дисфункции были: желтуха, гепатоспленомегалия, нарушение функции кишечника, проявления гипогликемии, анемического и геморрагического синдрома. Нарушение обмена билирубина подтверждено повышением уровня общего билирубина сыворотки (ОБС) за счет непрямой фракции. Показатели активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) имели тенденцию к нарастанию с учетом тяжести течения перинатальной патологии. Значение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) также коррелировало со степенью тяжести состояния и было самым высоким у детей IB подгруппы. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) имела тенденцию к повышению у детей IA подгруппы, в то время как у детей IB подгруппы ее активность была ниже по сравнению с контролем. Активность гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) у новорожденных подгрупп наблюдения показала тенденцию к снижению по сравнению с контролем. Анализ белового спектра крови показал снижение уровня, как общего белка, так и уровня альбумина у детей IA и IB подгрупп по сравнению с контролем, при этом более выраженные изменения отмечены у новорожденных при тяжелом течении перинатальной патологии. Выявлено, что основными патогенетическими синдромами формирования дисфункции пищеварительной системы при наличии клинических признаков гипербилирубинемии при перинатальной патологии являются: синдром цитолиза, холестаза и белково-синтетической недостаточности, степень выраженности и преобладание которых соответствует особенностям клинической симптоматики и тяжести течения заболеваний.

Выводы. Основными клиническими проявлениями нарушений функционального состояния ГБС при гипербилирубинемии на фоне перинатальной патологии у новорожденных детей являются: желтуха, гепатоспленомегалия, нарушение функции кишечника, в более тяжелых случаях — гипогликемия, анемия и геморрагические расстройства.

Углубленный анализ биохимических показателей крови у новорожденных показал, что основными синдромами патогенеза дисфункции ГБС являются: синдром цитолиза, характеризующийся повышением активности ААТ, ААТ и ЛДГ; синдром холестаза, проявляется повышением уровня ОБС крови, холестерина, ростом активности ферментов ЩФ, ГГТ и синдром белково-синтетической недостаточности, подтвержденный снижением уровня общего белка, альбумина, холинэстеразы, мочевины и глюкозы.

Выявленные существенные нарушения функционального состояния гепатобилиарной системы при наличии желтухи на фоне тяжелой перинатальной патологии у новорожденных свидетельствуют в пользу необходимости их своевременной диагностики для проведения соответствующей терапевтической коррекции.

Исследования выполнены согласно принципам Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен ЛЭК БГМУ для всех участников. Обследование детей проведено по информационному согласию родителей после предварительного объяснения цели, методов и объема лабораторных методов исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: новорожденный, желтуха, гепатобилиарная система.

Вступ

Зниження рівня народжуваності та збільшення показників смертності й інвалідизації серед дитячого населення внаслідок перенесеної перинатальної патології спонукає до переоцінки стандартів якості надання медичної допомоги новонародженим. Підтримка функціонального стану систем органів є запорукою успішного формування процесів короткочасної та тривалої адаптації організму після народження [10]. Порушення білірубінового обміну, які розвиваються за умови гіпоксії при перинатальній патології, ускладнюють пристосування організму новонародженого до умов зовнішнього середовища, здатні спричинити патологію неонатального періоду та розвиток її віддалених наслідків у подальші роки життя [5].

Гепатобіліарна система (ГБС) є однією з основних, що забезпечує сталість обмінних процесів в організмі. Тяжка персистуюча гіпербілірубінемія може спричинити пошкодження структури і функції мембран гепатоцитів із вивільненням специфічних молекул у кров'яне русло [10], отже, її прояви зазвичай супроводжуються напруженням метаболічної активності ферментних систем печінки для забезпечення гомеостазу. Зміни функціонального стану ГБС у новонароджених, окрім дії несприятливих факторів перинатального періоду, обумовлені фізіологічною незрілістю та певними анатомо-фізіологічними особливостями цього вікового періоду (вужкість жовчних протоків, що ускладнює відтік жовчі; недостатня активність кишкової мікрофлори, що забезпечує умови ентерогепатичної циркуляції білірубину тощо) [10]. Отже, оцінка функціонального стану ГБС у новонароджених потребує комплексного підходу та врахування багатьох супутніх факторів ризику. Складність оцінки обумовлена відсутністю на сьогодні чітких клінічних рекомендацій щодо критеріїв дисфункції ГБС при неонатальній гіпербілірубінемії. Актуальним питанням неонатології є розробка чіткого алгоритму оцінки тяжкості уражень печінки та жовчовивідних шляхів на основі доступних біохімічних методів дослідження, з уточненням провідних патофізіологічних механізмів дисфункції, з метою проведення терапевтичної корекції в гострому періоді захворювань, а також профілактики розвитку віддалених наслідків патології, зокрема, з боку центральної нервової системи (ЦНС).

Під час оцінювання функціонального стану ГБС новонароджених при перинатальній патології важливим є врахування змін кислотно-лужного стану крові за умови пологового оксидативного стресу та гіпоксії, які спричиняють відхилення фізико-хімічних властивостей білірубину, унаслідок чого порушується його зв'язування з альбуміном та процеси подальшої трансформації в нетоксичні сполуки для виведення з організму. Негативна дія оксидативного стресу на організм у період ранньої неонатальної адаптації неодмінно позначається на функціональному стані всіх систем органів, у тому числі ГБС. Активація процесів пероксидного окиснення ліпідів за таких умов є ключовим моментом у патогенезі уражень гліцерофосфоліпідів біомембран гепатоцитів, що зумовлює дезінтеграцію біотрансформаційних процесів печінки. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі щорічно фіксується 4–9 млн випадків асфіксії серед новонароджених, із них 1,2 млн дітей помирають і приблизно стільки ж мають у подальшому тяжкі інвалідизуючі наслідки [4].

Дисфункція печінки може проявлятися ізольованим збільшенням активності гепатоцелюлярних ферментів, гіпоглікемією та змінами інших біохімічних показників [7,9]. До метаболічних ензимів, що каталізують процеси трансамінування в гепатоцитах і є показниками функціональної активності печінки у відповідь на ушкоджувальні фактори, належать: аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспаратаміно-трансфераза (АСТ), гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ), які в поєднанні з показниками загального білірубину сироватки (ЗБС) крові вважаються показниками функціональної активності ГБС [6]. Порушення екскреторної функції ГБС можуть поєднуватися з гіперперфузією шлунково-кишкового тракту, яка в більшості випадків є наслідком гіпоксії, супроводжується метаболічним ацидозом і гіпоглікемією [9].

Мета дослідження — на основі комплексного аналізу специфічних клініко-лабораторних показників визначити найхарактерніші патогенетичні синдроми, які є основою формування порушень функціонального стану ГБС за наявності клінічних проявів неонатальної жовтяниці.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано клініко-параклінічні характеристики функціонального стану ГБС у 164 доношених дітей на основі даних медичної карти новонародженого (Ф № 097/о).

Основну I групу дослідження поділено на дві підгрупи залежно від тяжкості стану новонароджених у ранньому неонатальному періоді: IA підгрупа — 46 дітей у стані середньої тяжкості; IB підгрупа — 46 немовлят у важкому стані. До II групи (контрольної) залучено 72 здорових доношених новонароджених, показники яких використовували для порівняння результатів обстеження дітей основної групи дослідження.

Середній гестаційний вік дітей IA підгрупи склав $38,9 \pm 0,66$ тижня. При народженні вагінальні пологи були в 35 (76,08%) випадках, операція кесаревого розтину — в 11 (23,91%) випадках, ургентний кесарів розтин проведений у 3 (6,5%) жінок, у тому числі у 2 (4,35%) — з приводу дистресу плода. Серед дітей IB підгрупи середнє значення гестаційного віку було $38,5 \pm 0,96$ тижня, 38 (82,6%) малюків народилися шляхом вагінального розродження, 8 (17,39%) дітей — шляхом кесаревого розтину, який у 6 (13,04%) випадках був ургентним, пов'язаним із дистресом плода. У групі контролю середній гестаційний вік становив $38,95 \pm 0,87$ тижня. У цій групі 58 (80,51%) дітей народилися через природні пологові шляхи, 14 (19,44%) дітей — шляхом кесаревого розтину, який у 7 (9,72%) випадках був ургентним.

Критеріями вилучення з дослідження були: передчасне народження (термін гестації <34 тижнів), неонатальна жовтяниця інфекційного генезу (P36), підтверджена вроджена органічна патологія ГБС, зокрема: аномалія розвитку жовчного міхура, атрезія жовчовідних протоків (Q44), вроджений вірусний гепатит (P53.3).

Комплекс біохімічних досліджень сироватки крові в новонароджених виконано з використанням аналізатора «ULTRA» фірми «Копе» (Фінляндія, реактиви фірми), в умовах біохімічної лабораторії родопомічного закладу та автоматичного біохімічного аналізатора ACCENT 200 (Cormay, Польща, всі реагенти для досліджень — виробництва «Cormay» є сертифікованими та уніфікованими) на базі навчально-наукової лабораторії Буковинського державного медичного університету (БДМУ).

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено локальним етичним комітетом БДМУ для всіх учасників. Обстеження дітей проведено за інформаційною згодою батьків після попереднього пояснення мети, методів та обсягу лабораторних методів дослідження.

Для достовірного аналізу статистичних даних проведено оцінку з використанням програмного забезпечення Spss Statistica, 2010; Excel, 2016. Процедури, логіка та інтерпретація одержаних результатів аналізу базувалися на основних положеннях медичної та біологічної статистики. Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стьюдента.

Матеріали статті підготовлено в рамках виконання НДР кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини БДМУ на тему «Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології в новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамнестичного спостереження та реабілітації» (№ державної реєстрації — 0115-U002768, термін виконання — 01.2015–12.2019).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз карт розвитку новонароджених показав, що за наявності клінічних ознак жовтяниці основним діагнозом були: гемолітична хвороба новонароджених — відповідно у 10 (21,74%) дітей IA підгрупи і 30 (65,22%) дітей IB підгрупи; неонатальна жовтяниця — у 19 (41,3%) дітей IA підгрупи і 16 (34,78%) дітей IB підгрупи; 2 (4,35%) дитини IB підгрупи мали синдром поліорганної недостатності на тлі тяжкої перинатальної патології. Тяжку асфіксію при народженні з ознаками гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС мали 2 (4,35%) дитини, помірну асфіксію при народженні — 3 (6,52%) дитини IB підгрупи. Діагноз неонатальної енцефалопатії встановили у 17 (36,95%) дітей IA підгрупи.

Спектр супутньої патології був ширшим серед дітей IB підгрупи, що обумовлювало тяжчий стан новонароджених порівняно з IA підгрупою. Перелік включав такі стани, як неонатальна енцефалопатія, — 14 (30,43%) дітей IA підгрупи і 10 (21,74%) дітей IB підгрупи, гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС — 5 (10,87%) дітей IB підгрупи. Дихальні розлади були в 3 (6,52%) дітей IA підгрупи і 6 (13,04%) дітей IB підгрупи, синдром аспірації меконієм — в 1 (2,17%) дитини IA підгрупи і 2 (4,35%) дітей IB підгрупи. Ознаки морфофункціональної незрілості — у 2 (4,35%) дітей IB підгрупи. Антенатальне ураження плода — мала вага відповідно до терміну гестації — в 1 (2,17%) дитини IA підгрупи, а в 1 (2,17%) дитини IA підгрупи діагностували пологову травму шийного відділу хребта на рівні C5–C6 (парез Ерба).

Середнє значення оцінки за шкалою Апгар при народженні на 1 і 5-й хвилині життя ста-

Таблиця

Показники біохімічного спектра крові в новонароджених із підгруп спостереження порівняно з контролем (M±m)

Показник	Група порівняння		
	II контрольна група	IA підгрупа	IB підгрупа
	M±m	M±m	M±m
ЗБС крові (мкмоль/л)	164,01±58,20	237,19±18,34°	208,70±34,55°*
Білірубін непрямий (мкмоль/л)	159,68±58,78	233,78±20,14°	201,14±38,68°*
Білірубін прямий (мкмоль/л)	7,30±0,29	7,20±0,49	12,58±5,11°*
ЛДГ (Од/л)	579,2±26,47	575,04±19,46	808,59±36,84*
ЛФ (Од/л)	277,0±17,74	286,12±11,23°	192,50±7,51*
ГГТ (Од/л)	90,8±8,71	70,28±2,73°	74,55±3,16°*
АСТ (Од/л)	48,61±4,84	50,80±3,04°	51,92±6,69°
АЛТ (Од/л)	16,54±1,45	17,04±1,20°	28,42±3,69°*
Загальний білок (г/л)	63,52±3,02	57,48±2,58°	54,83±4,48°*
Альбумін (г/л)	34,56±1,07	31,28±1,02°	23,82±1,18°*
Холестерин (ммоль/л)	1,70±0,10	2,11±0,09°	2,020±0,10*
Тригліцериди (ммоль/л)	0,60±0,00	1,11±0,01°	0,75±0,10*
Глюкоза (ммоль/л)	3,35±0,25	3,88±0,36°	3,28±0,42*
Сечовина (ммоль/л)	3,20±0,16	4,12±0,64°	3,45±0,75*

Примітки: ° – P<0,05 порівняно з контрольною групою; * – P<0,05 порівняно з даними між IA та IB підгрупами.

новило відповідно: у дітей IA підгрупи – 7,4±0,79 балу і 8,2±0,76 балу; у дітей IB підгрупи – 7,0±1,30 балу і 8,0±1,16 балу; у II групі – 7,6±0,74 балу і 8,6±0,97 балу.

Появу клінічних ознак жовтяниці на I добу достовірно частіше відмічали в дітей IB підгрупи – 34 (73,91%) випадки, що відповідає, за рекомендованими номограмами [5,10], критерію тяжкої гіпербілірубінемії (небезпечної жовтяниці), проти 13 (28,26%) випадків у дітей IA підгрупи (P<0,0001). Натомість на II–III добу життя ознаки жовтяниці частіше з'являлися в новонароджених IA підгрупи – 33 (71,74%) випадки проти 12 (26,08%) випадків у IB підгрупі (P<0,0001).

За отриманими нами даними, найчастішими клінічними симптомами в новонароджених за гіпербілірубінемії при перинатальній патології були: гепатоспленомегалія (4,35% і 21,74% відповідно у IA і IB підгрупах порівняно з показником 1,39% у II групі, P_{IA:IB:II}<0,05), що підтверджувало клінічні ознаки дисфункції ГБС; порушення функції кишечника, більш виражені у дітей IA і IB підгруп – відповідно 21,74% і 26,31% при показнику 1,38% у новонароджених II групи (P_{IA:II}<0,05; P_{IB:II}<0,05). Клінічні прояви гіпоглікемії (17,39%) анемічного (30,43%) і геморагічного синдрому (8,69%) відмічалися тільки при тяжкому стані в новонароджених дітей IB підгрупи.

Зміни показників біохімічного спектра крові в новонароджених із дослідних груп показали суттєві відмінності з урахуванням тяжкості стану в ранньому неонатальному періоді. Отримані дані наведено в таблиці.

Візуальний прояв жовтяниці спостерігається при рівні ЗБС крові понад 85 мкмоль/л [8,10]. Для діагностики тяжкості жовтяниці і відповідно уточнення причини неонатальної жовтяниці важливим є дослідження фракцій некон'югованого і кон'югованого білірубину сироватки крові [5]. За отриманими нами даними, в обох підгрупах основної групи дослідження рівень ЗБС крові підвищувався за рахунок непрямой фракції білірубину, а пряма фракція не перевищувала 20%.

Середнє значення рівня ЗБС крові на I добу життя в дітей IA підгрупи становило 69,29±3,5 мкмоль/л, у дітей IB підгрупи – 140,69±7,6 мкмоль/л при нормі в контролі 44,5±4,5 мкмоль/л (P_{IA:IB:II}<0,05).

Показник рівня ЗБС крові на III добу життя в дітей IA підгрупи становив 237,19±18,34 мкмоль/л, у дітей IB підгрупи – 208,70±34,55 мкмоль/л, поряд із показником у дітей II групи – 164,01±58,20 мкмоль/л (P_{IA:IB:II}<0,0001). Середній рівень некон'югованого (непрямого) білірубину в дітей IA підгрупи сягав у середньому показника 233,78±20,14 мкмоль/л, при тому, що в дітей IB підгрупи був дещо нижчим – 201,14±38,68 мкмоль/л (P<0,0001). Це можна пояснити тим, що тяжкість стану дітей IB підгрупи потребувала більш раннього початку лікування, зокрема, комплексної інфузійної терапії, у тому числі для корекції рівня ЗБС. Показники кон'югованого (прямого) білірубину в жодній групі спостереження не досягали рівня 20% від рівня ЗБС крові, проте вищий

рівень цієї фракції відмічався в дітей ІБ підгрупи, що є важливим і може свідчити про наявність, відповідно до тяжкого стану новонароджених цієї групи, певних порушень із боку кон'югаційної та жовчовидільної функції печінки. Так, значення прямого білірубину в дітей ІА підгрупи становило $7,2 \pm 0,49$ мкмоль/л, у дітей ІБ підгрупи — $12,58 \pm 5,11$ мкмоль/л при рівні в дітей контрольної групи $7,3 \pm 0,29$ мкмоль/л ($P_{ІБ:ІІ} < 0,0001$; $P_{ІА:ІБ} < 0,0001$).

Фермент лактатдегідрогенази (ЛДГ) є складовою системи лактат-піруват, задіяний у перетворенні гідроксибутирату — кінцевого продукту розпаду ліпідів, забезпечує інтеграцію вуглеводного та ліпідного обміну в печінці [9]. У ході досліджень значне підвищення спостерігали за наростання ступеня тяжкості патології, що підтверджує достовірне зростання показника в дітей ІБ підгрупи спостереження до $808,59 \pm 36,84$ Од/л порівняно з контрольними показниками ІІ групи $579,2 \pm 26,47$ Од/л ($P < 0,05$). Суттєве збільшення показників ЛДГ, а також відсутність тенденції до нормалізації протягом перших діб життя новонародженого також підтверджує певною мірою порушення функції печінки.

Аналіз активності лужної фосфатази (ЛФ) показав деяке зростання показника порівняно з контрольною групою — відповідно $286,12 \pm 11,23$ Од/л і $277,0 \pm 17,74$ Од/л ($P_{ІА:ІІ} > 0,05$) та вірогідне зниження активності ферменту в дітей ІБ підгрупи — до $192,50 \pm 7,51$ Од/л ($P_{ІА:ІБ:ІІ} < 0,0001$). Оскільки зазначений фермент є показником ураження паренхіми печінки, це підтверджує той факт, що при високих показниках ЛФ відмічається ушкоджувальна дія білірубину на гепатоцити — середні показники рівня ЗБС крові в новонароджених обох підгруп І групи мали вірогідну відмінність порівняно з показниками контрольної групи.

Фермент гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ) є високочутливим ензимом, що міститься в гепатоцитах, у печінкових і позапечінкових жовчних протоках, його також можна виявити в ниркових каналцях, тканинах підшлункової залози, головного мозку і селезінки [7,9]. У новонароджених із груп спостереження активність ГГТ мала тенденцію до зниження порівняно з контролем, що свідчить про пригнічення антиоксидантної функції глутатіонової системи при неонатальній жовтяниці. Зокрема, активність ГГТ у дітей ІА підгрупи становила $70,28 \pm 2,73$ Од/л, у дітей ІБ підгрупи — $74,55 \pm 3,16$ Од/л, у дітей контрольної групи —

$90,8 \pm 8,71$ Од/л ($P_{ІА:ІІ} < 0,0001$; $P_{ІБ:ІІ} < 0,0001$; $P_{ІА:ІБ} < 0,05$).

Амінотрансферази, у тому числі АСТ і АЛТ, є ферментами, що беруть участь у перенесенні аміногруп аспартату та аланіну до кетоглутарової кислоти. Аналіз результатів дослідження показав підвищення рівня зазначених ферментів у новонароджених дітей за наростання ступеня тяжкості патології, що свідчить про підвищення проникності плазматичних мембран гепатоцитів клітин унаслідок їх ушкодження за умови гіпоксії в ранньому неонатальному періоді, що супроводжується клінічними проявами гіпербілірубінемії [4,9]. Середнє значення АСТ у дітей ІБ підгрупи, які мали значну тяжкість стану, становило $51,92 \pm 6,69$ Од/л (із коливанням показників від 10 Од/л до 136 Од/л), при цьому відмічалася тенденція до максимального значення в дітей з низькою оцінкою за шкалою Апгар на першій хвилині (2–5 балів). Серед дітей ІА підгрупи середнє значення цього показника становило $50,80 \pm 3,04$ Од/л при нормі в контролі $48,61 \pm 4,84$ Од/л ($P_{ІА:ІІ} < 0,05$; $P_{ІБ:ІІ} < 0,05$).

Показники активності АЛТ мали тенденцію до збільшення за зростання тяжкості стану новонароджених. Рівень показника в дітей ІБ підгрупи становив $28,42 \pm 3,69$ Од/л, у дітей ІА підгрупи — $17,04 \pm 1,20$ Од/л при показнику в дітей контрольної групи $16,54 \pm 1,45$ Од/л ($P_{ІА:ІБ} < 0,05$; $P_{ІБ:ІІ} < 0,05$).

За встановленими нами даними, ферментативна активність АСТ у кожної 6-ї дитини ІА підгрупи та кожної 3-ї дитини ІБ підгрупи перевищувала норму (понад 75 Од/л відповідно до референтних значень аналізатора родопомічного закладу), тоді як активність АЛТ перевищувала референтні норми (понад 45 Од/л) лише в 1 дитини ІА підгрупи та 3 дітей ІБ підгрупи. Це дає змогу зробити висновок, що, навіть за відсутності виражених показників цитолізу гепатоцитів, у дітей з клінічними проявами гіпербілірубінемії відмічаються порушення мітохондріального окиснення, а це потребує уваги в гострому періоді захворювання.

Результати досліджень показали, що рівень загального білка в дітей мав тенденцією до поглиблення дефіциту за наростання ступеня тяжкості патології — відповідно $57,48$ г/л і $54,83$ г/л у ІА та ІБ підгрупах при показнику в ІІ групі $63,52$ г/л ($P_{ІА:ІІ} < 0,05$; $P_{ІБ:ІІ} < 0,05$). Виявлені зміни можуть свідчити як про зниження синтезуючої функції печінки, так і про підвищений рівень споживання білка в дітей, що

корелює зі зростанням тяжкості перебігу перинатальної патології за наявності ознак гіпербілірубінемії. Гіпопротеїнемічний синдром призводить до зниження онкотичного тиску крові та розвитку набряків, а також може бути однією з ланок патогенезу геморагічного синдрому в дітей при тяжких станах перинатального періоду. Зміни білкового обміну можуть бути обумовлені як функціональною недостатністю печінки зі зниженням її білковосинтезувальної функції, так і підвищеним рівнем використання білка, зокрема альбумінової фракції, для зв'язування білірубину. Останніми роками, за даними літератури, значенню альбуміну, як білірубінзв'язувального білка при патологічних жовтяницях, знову приділяється значна увага науковців [11].

Результати досліджень показали значне зниження рівня альбуміну — до 23,82 г/л у новонароджених ІБ підгрупи поряд із тим, що в дітей ІА підгрупи, незважаючи на середню тяжкість стану, значення показника відповідали нижній межі фізіологічної норми — 31,28±1,02 г/л, у новонароджених контрольної групи — 34,56±1,07 г/л ($P_{ІА:ІБ} < 0,05$). За даними літератури, на зв'язувальну здатність альбуміну можуть впливати білково-жирове співвідношення молока матері, постнатальна гіпотрофія, а також антибактеріальна терапія дитини або матері. Окрім того, значна кількість субстратів у крові новонароджених, імовірно, конкурує з білірубіном за зв'язок з альбуміном (кальцій, неестерифіковані жирні кислоти, материнські естрогени, кортикостероїди, антибіотики та інші речовини) [2,11]. Саме тому зниження рівня альбуміну є одним із важливих факторів, які визначають тяжкість перебігу гіпербілірубінемії, що потребує, на наш погляд, подальшого вивчення для уточнення рекомендації ведення неонатальної жовтяниці.

Печінка є основним місцем синтезу холестерину — 80% вільного холестерину міститься саме в печінці. Холестерин надходить у кров у складі ліпопротеїнів, завдяки чому відбувається циркуляція холестерину й тригліцеридів у периферичній крові. За даними літератури, значна частка порушень функції печінки супроводжується збільшенням вмісту холестерину [7,8]. Результати досліджень показали, що в дітей при середній тяжкості стану (ІА підгрупа) вміст холестерину був достовірно вищим (2,11±0,09 ммоль/л) порівняно з дітьми, загальний стан яких був тяжким, — ІБ підгрупа

(2,02±0,095 ммоль/л). Серед контрольної групи цей показник становив 1,7±0,1 ммоль/л ($P_{ІА:ІБ} < 0,05$). Це свідчить про розвиток холестатичних змін, імовірно, спровокованих гіпербілірубінемією на тлі гіпоксичного ушкодження печінки, зокрема, набряку паренхіми, при перинатальній патології.

Рівень тригліцеридів сироватки крові в дітей за наявності гіпербілірубінемії був значно вищим порівняно з контролем і мав найвищі показники в ІА підгрупі — 1,11±0,007 ммоль/л проти 0,6±0,003 ммоль/л у контрольній групі ($P < 0,05$), при тому що в дітей з тяжким загальним станом (ІБ підгрупа) середнє значення показника тригліцеридів було 0,75±0,067 ммоль/л, що не мало вірогідної відмінності порівняно з контролем. За літературними даними, патогенез надлишкового утворення тригліцеридів із жирних кислот пов'язаний з розладами процесу їх окиснення в гепатоцитах, провокуючими факторами при цьому в періоді новонародженості можуть бути гіпоксія, значний дефіцит коферментів, зміни рН сироватки крові тощо [3,10].

Печінка ще з внутрішньоутробного періоду розвитку дитини є основним джерелом глікогену. За встановленими нами даними, показник рівня глюкози сироватки крові вірогідно зростав порівняно з контрольною групою у новонароджених ІА підгрупи (3,88±0,36 ммоль/л) та дещо знижувався у дітей ІБ підгрупи (3,28±0,42 ммоль/л) при нормі в контролі 3,35±0,25 ммоль/л ($P_{ІА:ІБ} < 0,05$; $P_{ІА:ІБ} < 0,05$).

Це можна пояснити особливостями стресової реакції організму при середній тяжкості стану новонароджених і більш значними змінами при тяжкому стані, що вказує на суттєві порушення обміну глюкози, виснаження запасів глікогену, що є складовою патологічних ланок зміни метаболічної активності печінки в умовах гіпербілірубінемії [9]. Слід відмітити значно більшу кількість новонароджених, що потребували корекції рівня глюкози на момент госпіталізації до відділення інтенсивної терапії новонароджених, у ІБ підгрупі порівняно з ІА підгрупою ($P_{ІА:ІБ} < 0,05$).

Отже, поглиблений аналіз змін біохімічних показників крові в дітей, які мали клінічні ознаки гіпербілірубінемії при перинатальній патології, показав, що патогенетичними синдромами дисфункції ГБС є: синдром цитолізу, який характеризується підвищенням активності АСТ, АЛТ і ЛДГ [3,7]; синдром холестази, який проявляється підвищенням рівня ЗБС крові, холестерину, зростанням активності

ферментів ЛФ, ГГТ [6], і синдром білково-синтетичної недостатності, наслідками якого є зниження рівня загального білка, альбуміну, холінестерази, сечовини та глюкози. Вірогідно більш значущі зміни показників за наявності жовтяниці відмічалися в новонароджених дітей за тяжкого перебігу перинатальної патології порівняно із середньою тяжкістю стану. Це свідчить про необхідність терапевтичної корекції на ранніх етапах лікування для попередження розвитку тяжкої дисфункції ГБС.

Висновки

Основними клінічними проявами порушень функціонального стану ГБС за наявності ознак гіпербілірубінемії при перинатальній патології в новонародженого є жовтяниця, гепатоспленомегалія, порушення функції кишечника, у більш тяжких випадках — гіпоглікемія, анемія та геморагічні розлади.

Поглиблений аналіз біохімічних показників крові в новонароджених показав, що основними синдромами патогенезу дисфункції ГБС є:

синдром цитолізу, який характеризується підвищенням активності АСТ, АЛТ і ЛДГ; синдром холестази, який проявляється підвищенням рівня ЗБС крові, холестерину, зростанням активності ферментів ЛФ, ГГТ, і синдром білково-синтетичної недостатності, який підтверджується зниженням рівня загального білка, альбуміну, холінестерази, сечовини й глюкози.

Виявлені значні порушення функціонального стану ГБС за наявності жовтяниці при тяжкій перинатальній патології в новонародженого свідчать про необхідність їх своєчасної діагностики для відповідної терапевтичної корекції.

Перспективи подальших досліджень. Проведення подальших досліджень планується в напрямі удосконалення терапевтичних втручань за наявності гіпербілірубінемії в новонароджених при перинатальній патології.

Фінансування. Тема НДР кафедри є ініціативною, виконується на основі самофінансування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Azra Haider B, Bhutta ZA. (2006). Birth asphyxia in developing countries: current status and public health implications. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 36 (5): 178–188. doi: 10.1016/j.cppeds.2005.11.002. URL: <https://europepmc.org/article/med/16631096>.
2. Endrich O, Rimle C, Zwahlen M, Triep K, Raio L, Nelle M. (2017). Asphyxia in the Newborn: Evaluating the Accuracy of ICD Coding, Clinical Diagnosis and Reimbursement: Observational Study at a Swiss Tertiary Care Center on Routinely Collected Health Data from 2012–2015. 12 (1): e0170691. URL: <https://www.uptodate.com/contents/perinatal-asphyxia-in-term-and-late-preterm-infants/abstract/2>.
3. Fang X, Wei X. (2017). Assessment of adjuvant metionine therapy for bilirubin metabolism and target organ function of neonatal jaundice *Journal of Hainan Medical University*. 23 (22): 103–106. URL: <http://www.hnykdxb.com/PDF/201722/26.pdf>.
4. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J. (2016). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–2015: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31593-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31593-8/fulltext).
5. Maisels MJ. (2015). Managing the jaundiced newborn: a persistent challenge. 187 (5): 335–343. doi.org/10.1503/cmaj.122117.
6. Moyer V, Freese D, Whittington P, Olson A, Brewer F, Colletti R, Heyman M. (2004). Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the North American Society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 39 (2): 115–128. URL: <https://journals.lww.com/jpgn/fulltext/2004/08000/guidelinefortheevaluationofcholestatic.1.aspx>.
7. Nikolaieva, OV, Kovaltsova MV. (2019). Patofiziologhiia systemy travlennia, pechinky, nyrok, rehuliatornykh system (endokrynnoi, nervovoi) ta ekstremalnykh staniv. Kharkiv: Tochka: 131. [Николаева ОВ, Ковальцова МВ. (2019). Патолофізіологія системи травлення, печінки, нирок, регуляторних систем (ендокринної, нервової) та екстремальних станів. Харків: Точка: 131].
8. Norman M, Aberg K, Holmsten K, Weibel V, Ekeus C. (2015). Predicting nonhemolytic neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 136 (6): 1087–1094. doi.org/10.1542/peds.2015-2001.
9. Paliwal P, Varma M, Shaikh M, Mulye S, Paliwal MN. (2013). Study of hepatic function in neonatal asphyxia. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 31 (2): 5764–5767.
10. Ullah S. (2016). Hyperbilirubinemia in neonates: types, causes, clinical examinations, preventive measures and treatments: a narrative review article. *Iran J Public Health*. 45 (5): 558–568. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4935699/>.
11. Watchko JF. (2017). Prevalence of hypoalbuminemia and elevated bilirubin/albumin ratios in a large cohort of infants in the neonatal intensive care unit. 188: 280–286. doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.004.

Відомості про авторів:

Волосівська Юлія Михайлівна — аспірант каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського ДМУ; лікар-неонатолог КНП «Клінічний пологовий будинок №2 м. Чернівці» Чернівецької міської ради. Адреса: м. Чернівці, вул. І. Підкови, 8а. <https://orcid.org/0000-0002-2872-2035>.

Годованець Юлія Дмитрівна — д.мед.н., проф., проф. каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, площа Театральна, 2. <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>.

Стаття надійшла до редакції 13.11.2020 р., прийнята до друку 15.03.2021 р.

УДК 616.37-002-053.32:616.155.34-008.831

А.Ш. Фазылова¹, Д.И. Ахмедова², А.Т. Камилова², С.С. Хасанова¹

Характеристика экзокринной функции поджелудочной железы у недоношенных новорожденных

¹Республиканский перинатальный центр, г. Ташкент, Узбекистан²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, г. Ташкент, Узбекистан

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.2(114): 21-25. doi 10.15574/SP.2021.114.21

For citation: Fazylova ASH, Akhmedova DI, Kamilova AT, Khasanova SS. (2021). Characteristic of exocrine function of the pancreas in premature newborns. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(114): 21-25. doi 10.15574/SP.2021.114.21

Недоношенные дети в раннем постнатальном онтогенезе характеризуются незрелостью многих функциональных систем, в том числе пищеварительной. Несовершенство моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта у них сочетается с недостаточной активностью ферментных систем, особенностями становления микробного пейзажа толстой кишки, что приводит к развитию дисфункций пищеварения и затрудняет энтеральное вскармливание, особенно у глубоко недоношенных детей.

С целью определения показателей панкреатической эластазы (ПЭ) у недоношенных детей в зависимости от срока гестации и характера кормления обследованы 135 новорожденных (108 недоношенных новорожденных со сроком гестации 22–32 недели и 27 доношенных). Всем детям проведено общеклиническое обследование, а также исследование на ПЭ на 13–14-е сутки жизни, при достижении объема энтерального питания $\geq 70\%$. При анализе результатов исследования выявлена отчетливая взаимосвязь между степенью недоношенности и выраженностью панкреатической недостаточности. Определена четкая взаимосвязь показателей ПЭ от вида вскармливания. Наиболее благоприятная ситуация прослежена у детей на исключительно грудном вскармливании, у которых зарегистрированы наиболее высокие значения ПЭ, практически не отличающиеся от контрольных значений.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанных в работе учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: недоношенный, эластаза, панкреатическая недостаточность.

Characteristic of exocrine function of the pancreas in premature newborns

A.Sh. Fazylova¹, D.I. Akhmedova², A.T. Kamilova², S.S. Khasanova¹¹Republican Perinatal Center, Tashkent, Uzbekistan²Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, Tashkent, Uzbekistan

Premature babies in early postnatal ontogenesis are characterized by the immaturity of many functional systems, including the digestive system. The imperfection of the motor-evacuation function of the gastrointestinal tract in them is combined with insufficient activity of the enzyme systems, the peculiarities of the formation of the microbial landscape of the colon, which contributes to the development of digestive dysfunctions and complicates enteral feeding, especially in deeply premature infants.

In order to determine the parameters pancreatic elastase (PE) in premature infants, depending on the gestational age and the nature of feeding, 135 newborns were examined (108 premature infants with a gestational age of 22 to 32 weeks and 27 term infants). All children underwent a general clinical examination, as well as a study for PE on the 13–14th day of life, when the volume of enteral nutrition reached 70 percent or more. Analysis of the study results revealed a clear relationship between the degree of prematurity and the severity of pancreatic insufficiency. A clear relationship between fecal elastase indicators and the type of feeding was determined. The most favorable situation is observed in exclusively breastfed children, who have the highest fecal elastase values, which practically do not differ from the control values.

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 these Institutes. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: premature, elastase, pancreatic insufficiency.

Характеристика екзокринної функції підшлункової залози у недоношених новонароджених

А.Ш. Фазилова¹, Д.І. Ахмедова², А.Т. Камилова², С.С. Хасанова¹¹Республіканський перинатальний центр, м. Ташкент, Узбекистан²Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр педіатрії, м. Ташкент, Узбекистан

Недоношені діти в ранньому постнатальному онтогенезі характеризуються незрілістю багатьох функціональних систем, у тому числі травної. Недосконалість моторно-евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту в них поєднується з недостатньою активністю ферментних систем, особливостями становлення микробного пейзажу товстої кишки, що призводить до розвитку дисфункцій травлення і утруднює ентеральне вигодовування, особливо в глибоко недоношених дітей.

З метою визначення показників панкреатичної еластази (ПЕ) у недоношених дітей залежно від терміну гестації й характеру годування обстежено 135 новонароджених (108 недоношених новонароджених із терміном гестації 22–32 тижні і 27 доношених). Усім дітям проведено загальноклінічне обстеження, а також дослідження на ПЕ на 13–14-ту добу життя, досягнувши об'єму ентерального харчування $\geq 70\%$. З аналізу результатів дослідження виявлено виразний взаємозв'язок між ступенем недоношеності і виразністю панкреатичної недостатності. Визначено чіткий взаємозв'язок показників ПЕ від типу вигодовування. Найсприятливіша ситуація простежена в дітей на виключно грудному вигодовуванні, в яких зареєстровано найвищі значення ПЕ, що практично не відрізняються від контрольних значень.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: недоношений, еластаза, панкреатична недостатність.

Введение

Современные достижения в акушерстве, неонатологии и реаниматологии позволяют обеспечивать выживание новорожденных детей, родившихся от тяжело больных матерей, у которых патологически протекала беременность и были преждевременные роды [7]. Непереносимость кормления является одним из наиболее значимых факторов замедления роста у недоношенных новорожденных. Неспособность поддерживать энтеральное кормление у таких детей способствует длительному периоду парентерального питания, что часто требует центрального венозного доступа, тем самым повышая риск инфекции [1]. В соответствии с современными представлениями, панкреатическая эластаза (ПЭ) может рассматриваться в качестве «золотого стандарта» диагностики хронического панкреатита, маркера экзокринной функции поджелудочной железы — ПЖ (копрологический тест) и как показателя реактивного панкреатита (определение сывороточной эластазы-1) [10]. В отличие от других энзимов, экскретируемых ПЖ, эластаза-1 в процессе пассажа по кишечному тракту не подвергается даже минимальной деградации и выделяется в фекальные массы в неизменном, интактном состоянии [10,12,14]. Незрелость ПЖ наблюдается на первой неделе жизни у недоношенных детей в зависимости гестационного возраста [3]. Учитывая ограниченность в доступной литературе данных о значениях ПЭ у недоношенных ко второй неделе жизни, в зависимости от гестационного возраста и вида вскармливания, сформулирована цель данного исследования.

Цель исследования — определить показатели ПЭ у недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста и вида вскармливания.

Материалы и методы исследования

Обследованы 135 новорожденных (108 недоношенных новорожденных со сроком гестации 22–32 недели и 27 доношенных). Всем

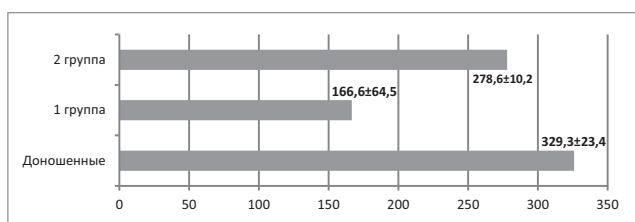


Рис. Показатели панкреатической эластазы у недоношенных детей на 14-е сутки жизни

детям проведено общеклиническое обследование, а также исследование ПЭ на 13–14-е сутки жизни при достижении объема энтерального питания $\geq 70\%$.

Недоношенные новорожденные поделены на 2 группы в зависимости от гестационного возраста. Первую группу составили 32 ребенка с гестационным возрастом 22–27 недель; вторую группу — 76 пациентов с гестационным возрастом 28–32 недели. Контрольную группу составили 27 здоровых доношенных детей (гестационный возраст — более 37 недель), средняя масса тела которых составила $3230,0 \pm 25,0$ г. Уровень ПЭ определен с помощью иммуноферментного анализа (ELISA), (ScheBo-Tech, Wettenberg, Германия).

Концентрация ПЭ >200 мг/г стула свидетельствовала о нормальной функции ПЖ, уровень $100\text{--}200$ мг/г — об умеренной недостаточности ПЖ; <100 мг/г — о тяжелой экзокринной недостаточности ПЖ [11].

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанных в работе учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования активности ПЭ показали, что на 14-е сутки жизни у детей первой группы наблюдалась панкреатическая недостаточность легкой степени, средние показатели ПЭ в этой группе составили $166,6 \pm 64,6$ мг/г и были достоверно ниже по сравнению со значениями детей контрольной группы ($326,0 \pm 26,0$ мг/г; $p < 0,05$), тогда как в группе детей с гестационным возрастом 28–32 недели к концу второй недели жизни значения ПЭ были значительно выше и составили $278,61 \pm 10,3$ мг/г ($p < 0,05$), и хотя они были ниже показателей доношенных детей, разница не была достоверно значимой ($t=1,72$), (рис.).

Нами проанализированы показатели ПЭ в кале, отображающие степень панкреатической недостаточности (легкая — <100 мг/г, умеренная — $100,0\text{--}200,0$ мг/г, тяжелая — $>200,0$ мг/г) у обследованных детей в зависимости от гестационного возраста (табл. 1).

По данным таблицы 1, прослежена четкая взаимосвязь между панкреатической недостаточностью и гестационным возрастом. Так, у 60 (93,7%) новорожденных 1-й группы на 14-е сутки установлена умеренная ($100,0\text{--}200,0$ мг/г)

панкреатическая недостаточность, тогда как в группе новорожденных со сроком гестации 28–32 недель она выявлена у 12 (7,9%) детей, в остальных случаях показатели соответствовали нормальным значениям.

В группе здоровых доношенных детей панкреатическая недостаточность умеренной (100,0–200,0 мг/г) степени выявлена лишь в 1 (3,7%) случае.

Для выявления показателей ПЭ в зависимости от вида вскармливания недоношенные дети разделены на три группы. В таблице 2 представлены зависимость показателей ПЭ у новорожденных от вида вскармливания.

По данным таблицы 2, выявлена отчетливая взаимосвязь между видом вскармливания и активностью экскреторной функции ПЖ. Среди недоношенных новорожденных наиболее благоприятная ситуация прослежена у детей на грудном вскармливании, у которых зарегистрированы наиболее высокие значения ПЭ (327,1±24,7 мг/г), практически не отличающиеся от показателей доношенных новорожденных (326,2±28,3 мг/г). Чуть ниже (231,0±16,3 мг/г) были значения ПЭ у недоношенных детей на смешанном вскармливании, причем между этими двумя группами (новорожденных, находящихся на грудном и смешанном вскармливании) не выявлено статистически достоверной разницы. Большинство (n=62) составили новорожденные на искусственном вскармливании, у которых значения ПЭ были достоверно ниже (123,4±31,0 мг/г), чем у детей, находящихся на грудном и смешанном вскармливании.

Также рассмотрена возможная корреляция между уровнем ПЭ и гестационным возрастом, весом при рождении, скоростью наращивания питания, сутками, на которые началась прибавка в весе (табл. 3).

Определена слабая положительная корреляция между уровнем ПЭ и скоростью наращивания питания, весом при рождении (0,27),

Таблица 1

Степень панкреатической недостаточности у обследованных детей в зависимости от гестационного возраста

Степень панкреатической недостаточности по показателю ПЭ	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=76)	Контрольная (n=27)	P
Легкая (<100 мг/г)	4 (6,3%)	–	–	p ¹ <0,05 p ² <0,05 p ³ <0,05
Умеренная (100,0–200,0 мг/г)	60 (93,7%)	12 (7,9%)	1 (3,7%)	p ¹ <0,05 p ² <0,05 p ³ <0,05
Тяжелая (>200,0 мг/г)	–	140 (92,1%)*	26 (96,3%)	p ¹ <0,05 p ² >0,05 p ³ <0,05

Примечание: p¹ – достоверность различий между 1-й и контрольной группами; p² – между 2-й и контрольной группами; p³ – между 1-й и 2-й группами.

Таблица 2

Зависимость показателей панкреатической эластазы от вида вскармливания

Вид вскармливания	Среднее значение ПЭ, мг/г
Грудное (n=20)	327,1±24,7*
Смешанное (n=26)	231,0±16,3*
Искусственное (n=62)	123,4±31,0
Контрольная группа – исключительно грудное (n=28)	326,2±28,3

Примечание: * – достоверность различий с детьми, находящимися на искусственном вскармливании.

а слабая отрицательная корреляция – между С-реактивным белком у недоношенных с гестационным возрастом 22–27 недель (-0,31). Обращает внимание зависимость активности ПЭ от скорости наращивания питания в первой группе недоношенных с низким гестационным возрастом (r=0,29). В группе детей с гестационным возрастом 28–32 недель значимые корреляционные взаимосвязи не установлены.

Проведенные исследования показали, что нарушение полостного пищеварения, оцениваемого нами по уровню ПЭ, более свойственно всем недоношенным детям с низким гестационным возрастом, их значения были примерно в 2 раза ниже, чем в контрольной группе. Таким образом, у недоношенных детей с гестацион-

Таблица 3

Корреляционная зависимость между уровнем панкреатической эластазы и некоторыми клиническими параметрами в группах недоношенных новорожденных

Показатель	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	
	1-я группа, n=32 (22–27 недель гестации)	2-я группа, n=76 (28–32 недели гестации)
Прибавка в весе после 7 суток жизни (%)	–	-0,11
Скорость наращивания питания (мл/кг/сутки)	0,29	0,09
Вес при рождении (г)	0,27	0,16
Потеря массы тела на 10-е сутки (%)	0,01	0,12
С-реактивный белок (ммоль/л)	-0,31	0,15
Углеводы кала (%)	0,15	0,03

ном возрастом 22–27 недель на 14-е сутки установлена панкреатическая недостаточность легкой степени, у недоношенных детей с гестационным возрастом 28–32 недели показатели ПЭ были ниже, чем у доношенных детей, но разница была статистически незначимой.

Низкие значения ПЭ у недоношенных детей установлены A. Munch и соавт. [9]. В исследовании изучены уровни ПЭ в когорте младенцев с очень низкой и чрезвычайно низкой массой тела при рождении. Эти данные сопоставлены со способностью младенцев набирать вес и любой потенциальной потребностью в добавках ферментов. Авторы предположили следующее: у младенцев с очень низкой массой тела при рождении будут наблюдаться низкие уровни ПЭ из-за незрелости функции ПЖ; младенцы с низким уровнем ПЭ будут демонстрировать лишь незначительную прибавку в весе, даже если их кормят калорийной диетой; замещение ферментов ПЖ восстановит рост по внутриутробной траектории у младенцев с очень низкой массой тела при рождении с низкими концентрациями ПЭ в кале, получающих полное энтеральное питание. Однако авторы не указали вид вскармливания детей. Оптимизация набора веса с помощью заместительной терапии экзогенными ферментами у младенцев с низким уровнем внешнесекреторной функции ПЖ представляется логичной и простой процедурой, и для использования коммерчески доступных ферментных препаратов, лицензированных для лечения внешнесекреторной недостаточности ПЖ, не установлено нижнего возрастного ограничения, однако не выявлено значительных положительных эффектов экзогенных ферментов ПЖ, когда эти ферменты давали младенцам с уровнями ПЭ <200 мг/г и новорожденным, которые показали плохую прибавку в весе [8]. Этому может быть несколько объяснений. Поскольку решение о начале замены ферментов было на усмотрение лечащего врача, заместительная терапия с большей вероятностью была назначена младенцам с нарушением роста. Это означает, что потенциальные положительные эффекты могут быть скрыты систематической ошибкой отбора. Более того, инактивация ферментов могла сделать добавку неэффективной. Ферменты вводили через зонд; гранулы фермента измельчали в ступке с пестиком, потому что диаметр гранул был слишком большим, чтобы позволить проходить через трубку. Такая обработка повреждает энтеросолюбильное покрытие, делая фер-

менты чувствительными к инактивации желудочными кислотами. Похоже, что таким образом ферменты могли быть инактивированы. Для решения этой проблемы рекомендованы два подхода. Во-первых, доза фермента может быть увеличена, чтобы компенсировать потерю. В клинической практике этот подход ограничен закупоркой зонда для кормления. Во-вторых, рН желудочного сока можно увеличить путем лечения ингибиторами протонной помпы или блокаторами гистамина или путем введения щелочного раствора через желудочный зонд [4]. Возможно, стоит протестировать подходы, предложенные A. Munch и соавт. у доношенных детей, однако такие методы могут быть небезопасными для глубоко недоношенных детей; любое повышение рН желудочного сока может повысить частоту внутрибольничных инфекций и некротического энтероколита [5,14].

A. Munch и соавт. пришли к выводу, что внешнесекреторная функция ПЖ созревает медленнее у недоношенных детей с чрезвычайно низким гестационным возрастом. Возникающая в результате внешнесекреторная недостаточность ПЖ носит временный характер, но, по-видимому, значительно снижает прибавку в весе у младенцев, получающих только энтеральное питание. Попытки решить эту проблему путем заместительной терапии экзогенными ферментами ПЖ пока не принесло успеха. Дальнейшая работа по замене ферментов потребует решения проблем (описанных выше), связанных с введением ферментов, включая прохождение гранул с покрытием через зонд [9].

В исследовании Jacques Rigo (2020) изучено влияние различных обогатителей грудного молока на биомаркеры незрелости желудочно-кишечного тракта и воспаления у недоношенных детей с гестационным возрастом менее 32 недель [6]. Результаты изучения уровней ПЭ и кальпротектина показали, что разные обогатители грудного молока могут приводить к незначительным различиям в маркерах состояния желудочно-кишечного тракта у клинически стабильных недоношенных детей. Значения каждого маркера в обеих группах фортификаторов находились в пределах диапазонов, наблюдаемых у здоровых доношенных детей.

Выводы

Анализ показателей ПЭ определил отчетливую взаимосвязь между степенью недоношен-

ности и выраженностью панкреатической недостаточности. Определено четкое влияние вида вскармливания на показатели ПЭ. Наиболее благоприятная ситуация прослеживается у недоношенных детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании. У этих

новорожденных зарегистрированы наиболее высокие значения ПЭ, практически не отличающиеся от значений доношенных новорожденных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Alekseenko NYu. (2017). Osnovnyie problemy i perspektivy vyihazhivaniya detey s ochen nizkoy i ekstremalno nizkoy massoy tela pri rozhdenii. Simvol nauki. 2 (1): 158–163. [Алексеенко НЮ. (2017). Основные проблемы и перспективы выхаживания детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Символ науки. 2 (1): 158–163].
- Belmer SV, Kostyrko EV, Privorotsky VF, Luppova NE. (2013). Aberrant pancreas in children. Issues of Pediatric Dietetics. 3 (11): 49–54. [Бельмер СВ, Костырко ЕВ, Приворотский ВФ, Луппова НЕ. (2013). Аберрантная поджелудочная железа у детей. Вопросы детской диетологии. 11 (3): 49–54].
- Campeotto F, Kapel N, Kalach N. (2002). Low levels of pancreatic elastase 1 in stools of preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 86: F198–F199.
- Ferrie S, Graham C, Hoyle M. (2011). Pancreatic enzyme supplementation for patients receiving enteral feeds. Nutr Clin Pract. 26: 349–351.
- Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM et al. (2006). Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Pediatrics. 117: e137–142.
- Jacques Rigo, Jean Michel Hascoet, Jean Charles Picaud, Fabio Mosca, Amandine Rubio, et al. (2020). Comparative study of preterm infants fed new and existing human milk fortifiers showed favourable markers of gastrointestinal status. Acta Paediatrica Wiley. 109 (3): 527–533.
- Keshishyan ES, Saharova ES, Alyamovskaya GA. (2017). Sovremennyye formy organizatsii lechebno-profilakticheskoy pomoschi detyam, rodivshimsya nedonoshennymi v Rossiyskoy Federatsii. ros vest Perinatol i pediatrii. 5: 6–15. [Кешишян ЕС, Сахарова ЕС, Алямовская ГА. (2017). Современные формы организации лечебно-профилактической помощи детям, родившимся недоношенными в Российской Федерации. Рос вест перинатол и педиатрии. 5: 6–15].
- Lu'th S, Teyssen S, Forssmann K et al. (2001). Fecal elastase-1 determination: 'gold standard' of indirect pancreatic function tests? Scand J Gastroenterol. 36: 1092–1099.
- Munch A, Garten L, Buhner C. (2013). Protracted Maturation of Pancreatic-Specific Elastase 1 Excretion in Preterm Infants of Extremely Low Gestational Age. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 56 (5): 532–536. doi 10.1097/mpg.0b013e31827fb091.
- Ryilova NV, Zholinskiy AV. (2020). Opredelenie urovnya pankreaticheskoy elastazyi kak «zolotoy standart» otsenki sostoyaniya podzheleudochnoy zhelezyi v pediatricheskoy praktike. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 181 (9): 63–67. [Рылова НВ, Жолинский АВ. (2020). Определение уровня панкреатической эластазы как «золотой стандарт» оценки состояния поджелудочной железы в педиатрической практике. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 181 (9): 63–67]. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-181-9-63-67.
- Ryilova NV. (2018). Pankreaticheskaya elastaza v diagnostike funktsionalnykh i strukturnykh izmeneniy podzheleudochnoy zhelezyi u detey. Prakticheskaya meditsina. 2 (113): 66–69. [Рылова НВ. (2018). Панкреатическая эластаза в диагностике функциональных и структурных изменений поджелудочной железы у детей. Практическая медицина. 2 (113): 66–69].
- Rylova NV. (2010). Diagnosis of pancreatic diseases in children. Practical medicine. 3 (42): 120–124. [Рылова НВ. (2010). Диагностика заболеваний поджелудочной железы у детей. Практическая медицина. 3 (42): 120–124].
- Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. (2008). Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 22 (1): 45–63.
- Terrin G, Passariello A, De Curtis M et al. (2012). Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. Pediatrics. 129: e40–45.

Відомості про авторів:

Фазилова А.Ш. — Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр педіатрії. Адреса: м. Ташкент, вул. Чимбай, 2, проїзд Талант, 3.

Ахмедова Д.И. — Республіканський перинатальний центр РУз. Адреса: м. Ташкент, Юнус-Абадський район, вул. Боги-Шамол, 223 а.

Камілова Алтиной Турсуновна — д.мед.н., проф., керівник відділу гастроентерології і нутриціології Республіканського спеціалізованого науково-практичного медичного центру педіатрії. Адреса: м. Ташкент, вул. Чимбай, 2, проїзд Талант, 3.

Хасанова Саїда Сабірівна — к.мед.н., зас. директора Республіканського перинатального центру РУз. Адреса: м. Ташкент, Юнус-Абадський район, вул. Боги-Шамол, 223 а; тел. +998712602871.

Стаття надійшла до редакції 15.11.2020 р., прийнята до друку 10.03.2021 р.

УВАГА!

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

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

УДК 616.831.31-009.24-053.31

В.Ю. Мартинюк², Т.К. Знаменська¹, В.Б. Швейкіна¹

Патофізіологічні механізми розвитку епілепсії та особливості епілептогенезу в незрілому мозку

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О. М. Лук'янової», м. Київ²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.2(114): 26-39. doi 10.15574/SP.2021.114.26

For citation: Martyniuk VYu, Znamenska TK, Shveikina VB. (2021). Pathophysiological mechanisms of development of epilepsy and special features of epileptogenesis in the immature brain. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(114): 26-39. doi 10.15574/SP.2021.114.26

Висвітлено актуальну проблему неонатології та дитячої неврології — судом в новонароджених і дітей раннього віку.

Проаналізовано наукову літературу про патогенетичні механізми розвитку епілептичного процесу, який базується на особливостях анатомо-фізіологічних механізмів функціонування клітин головного мозку, зокрема, у новонароджених і дітей раннього віку.

Описано нові патофізіологічні дані щодо підвищеної збудливості мозку, який розвивається. Показано, що реалізація механізму підвищеної збудливості фетального мозку може бути обумовлена особливостями функціонування NMDA, AMPA, кайнатних рецепторів, особливостями локалізації іонних каналів у різних структурах мозку. Підкреслено парадоксальну (збуджувальну, деполяризуючу) роль гамма-аміномасляної кислоти, що зумовлено особливостями активації хлорних ко-транспортів.

Визначено особливості формування епілептичного процесу в новонароджених і дітей раннього віку. Виокремлено причини розвитку судом в новонароджених. Розглянуто класифікацію й клінічні фенотипи неонатальних судом. Підкреслено, що судом в новонароджених рідко мають розгорнуту клінічну картину і часто представлені абортивними або фокальними нападами, що пов'язано з онтогенетичними особливостями фетального мозку, а саме: незавершеністю до моменту народження корково-нейрональної організації, синаптогенезу й мієлінізації його структур, недостатністю розвитку комісуральних міжпівкульних зв'язків, нерівномірною представленістю у корі іонних каналів разом із відносно добре сформованою лімбіко-ретикулярною системою та її зв'язком зі стовбуровими структурами. Наголошено, що незважаючи на різноманітні клінічні прояви, в новонароджених виділено чотири основні типи нападів: субтильні (стерті, абортивні, фрагментарні), клонічні, тонічні та міоклонічні.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: новонароджений, головний мозок, патофізіологія, судом, епілепсія, огляд.

Pathophysiological mechanisms of development of epilepsy and special features of epileptogenesis in the immature brain

V.Yu. Martyniuk², T.K. Znamenska¹, V.B. Shveikina¹¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

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

The work analyzes the scientific literature on the pathogenetic mechanisms of the development of the epileptic process, which is based on the anatomical and physiological mechanisms of the functioning of brain cells, in particular, in newborns and young children.

New pathophysiological data on the increased excitability of the developing brain are described. It has been shown that the implementation of the mechanism of increased excitability of the fetal brain may be due to the peculiarities of the functioning of NMDA, AMPA, kainate receptors, and the peculiarities of the localization of ion channels in different brain structures. The paradoxical (exciting, depolarizing) role of gamma-aminobutyric acid, which is due to the peculiarities of the activation of chlorine co-transporters, is emphasized.

The features of the epileptic process in newborns and young children have been determined. The reasons for the development of seizures in newborns are emphasized. The classification and clinical phenotypes of neonatal seizures are considered. It is emphasized that the convulsions in newborns rarely have a deployed clinical picture and are often represented by abortive or focal seizures, which is associated with the ontogenetic features of the fetal brain, namely: incomplete by the time of the birth of a cortical-neural organization, synaptogenesis and myelination of its structures, insufficiency of the development of commissural intermetrous bonds, uneven representation in the cortex of ion channels with a relatively well-formed limbico-reticular system and its bond with a brain barrel. It was noted that despite various clinical manifestations, the newborn has four main types of seizures: subtitle (erased, abortive, fragmentary), tonic, clonic and myoclonic.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: newborn, brain, pathophysiology, seizures, epilepsy, review.

Патофизиологические механизмы развития эпилепсии и особенности эпилептогенеза в незрелом мозге

В.Ю. Мартинюк², Т.К. Знаменская¹, В.Б. Швейкина¹¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины имени академика Е.М. Лукьяновой», г. Киев²Национальный университет охраны здоровья Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев

Освещена актуальная проблема неонатологии и детской неврологии — судороги у новорожденных и детей раннего возраста.

Проанализирована научная литература о патогенетических механизмах развития эпилептического процесса, который базируется на анатомо-физиологических механизмах функционирования клеток головного мозга, в частности, у новорожденных и детей раннего возраста.

Описаны новые патофизиологические данные по поводу повышенной возбудимости развивающегося мозга. Показано, что реализация механизма повышенной возбудимости фетального мозга может быть обусловлена особенностями функционирования NMDA, AMPA, кайнатных рецепторов, особенностями локализации ионных каналов в разных структурах мозга. Подчеркнута парадоксальная (возбуждающая, деполяризующая) роль гамма-аминомасляной кислоты, обусловленная особенностями активации хлорных ко-транспортёров.

Определены особенности формирования эпилептического процесса у новорожденных и детей раннего возраста. Подчеркнуты причины развития судорог у новорожденных. Рассмотрена классификация и клинические фенотипы неонатальных судорог. Подчеркнуто, что судороги у новорожденных редко имеют развернутую клиническую картину и часто представлены абортивными или фокальными припадками, что связано с онтогенетическими особенностями фетального мозга, а именно: незавершенностью к моменту рождения корково-нейрональной организации, синаптогенеза и миелинизации его структур, недостаточностью развития комиссуральных межполушарных связей, неравномерной представленностью в коре ионных каналов с относительно хорошо сформированной лимбико-ретикулярной системой и ее связью со стволом мозга. Отмечено, что несмотря на различные клинические проявления, у новорожденных выделено четыре основных типа припадков: субтильные (стертые, абортивные, фрагментарные), тонические, клонические и миоклонии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: новорожденный, головной мозг, патофизиология, судороги, эпилепсия, обзор.

Епілепсія та епілептичний синдром є однією з актуальних проблем дитячої неврології. Рівень поширеності епілепсії в популяції становить 0,5–1% [80]. Проте приблизно у 5–6% дітей протягом життя виникають ті або ті напади, що приблизно в 5 разів частіше, ніж у популяції загалом [9].

Неонатальні судоми — вікозалежні напади, які розвиваються в перші 4 тижні життя в доношених новонароджених і до 44-го тижня скорегованого віку в передчасно народжених дітей [3,48,85].

Здебільшого час дебюту неонатальних судом — перший тиждень життя (80%). У передчасно народжених дітей ризик розвитку судом вищий, ніж у народжених вчасно, причому він зростає в міру зменшення гестаційного віку та маси тіла дитини при народженні [69,70]. Серед доношених дітей частота неонатальних судом коливається від 0,7% до 2,7% на 1000 живих новонароджених, проте в передчасно народжених — від 57,5% до 132% на 1000 немовлят [1].

Це пояснюється передусім незрілістю нейрогліальних структур (переважно кори головного мозку), механізмів гальмівного контролю за нейрональною активністю, недостатністю процесів мієлінізації, високою гідрофільністю мозкової паренхіми й проникністю клітинних мембран, лабільністю поза- і внутрішньочерепних гомеостатичних механізмів [45].

Останні наукові досягнення в патофізіології епілепсії засвідчують доцільність висвітлення проблеми епілепсії в ширшому аспекті.

Епілепсія — захворювання головного мозку, яке характеризується стійкою схильністю до виникнення епілептичних нападів, а також нейробіологічними, когнітивними, психологічними й соціальними наслідками цього стану. Визначення епілепсії потребує наявності щонайменше одного епілептичного нападу (ILAE, 2017) [19].

Концептуально епілепсія — хвороба головного мозку, яка визначається такими умовами:

- 1) принаймні два неспровоковані (або рефлекторні) напади з інтервалом понад 24 год;
- 2) один неспровокований (або рефлекторний) напад та ймовірність подальших нападів, подібна загальному ризику рецидиву (щонайменше 60%) після двох неспровокованих нападів упродовж наступних 10 років;
- 3) діагностика епілептичного синдрому [19].

Епілептичний синдром — окрема форма епілепсії, яка характеризується типовим віком

дебюту (вікозалежність), типовою комбінацією варіантів епілептичних нападів, типовим перебігом і відповіддю на терапію. Епілептичний синдром може характеризуватися типовим електроенцефалографічним (ЕЕГ)-патерном у міжприпадковий період.

Необхідно узгодити позицію фахівців, які вивчають проблему епілепсії в дітей, щодо визначення термінів «**судом**», «**приступ**» і «**напад**». У «Термінологічному словнику з епілепсії», підготовленому експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я (А. Гасто, 1973), наведено такі дефініції [20]:

судом (або спазм) — будь-яке переривчасте мимовільне скорочення м'язів. Залежно від тривалості скорочення та послаблення м'язів виділяють тонічні судоми, які супроводжуються тривалим спазмом; клонічні судоми — чергування швидкозмінних фаз скорочення та послаблення; тоніко-клонічні судоми — різні поєднання попередніх фаз; міоклонічні судоми — швидкі, блискавичні скорочення окремих м'язів або м'язових груп;

приступ (або пароксизм) — раптове погіршення стану здоров'я, яке супроводжується епізодом хвороби або різким загостренням хронічного хворобливого стану;

напад (або припадок) — приступ церебрального походження, який виникає на тлі повного здоров'я або за раптового погіршення хронічного патологічного стану. Напад клінічно проявляється патологічними феноменами (моторними, сенсорними, вегетативними або психічними), які раптово виникають, внаслідок тимчасової дисфункції окремої ділянки або всього головного мозку.

Напади поділяють на **епілептичні**, як наслідок надмірних нейрональних розрядів, і **неепілептичні**.

У дитячому віці на практиці напади переважно розглядають як складову різноманітних захворювань, що супроводжуються епілептичною реакцією, судомним варіантом енцефалічної реакції, епілептичним синдромом (як клінічним проявом захворювань центральної нервової системи (ЦНС) різного генезу), епілепсії (як хвороби), епілептичного статусу [10,45].

Судомний синдром визначають як універсальну реакцію організму на різноманітні патогенні впливи. Цей термін також застосовують при появі перших судом у немовлят або в дітей раннього віку. Надалі ці стани слід диференціювати між епілепсією та різними варіантами епілептичних синдромів.

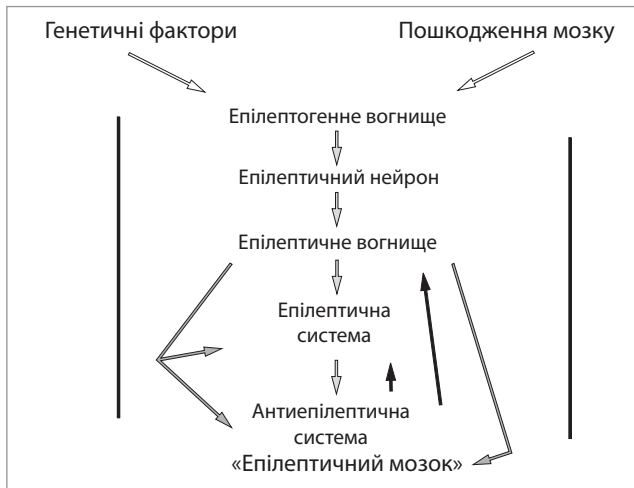


Рис. 1. Взаємодія епілептичного вогнища з про- і протиепілептичними системами, генетичними чинниками та uszkodженням мозку

Епілепсія є захворюванням, яке розвивається на основі генетично детермінованої схильності в комбінації з екзогенними чинниками, що визначають її наявність у клінічній формі. Синхронізація нейронів у всіх частотних діапазонах є генетично детермінованою фенотиповою передумовою розвитку захворювання за епілептичним типом [28,94].

Більшість дослідників провідну роль у генезі захворювання відводять спадковому чинникові. За даними С. Давиденкова (1937), імовірність успадкування епілепсії в родині становить 4,9%, на думку W. Lennox, — 2,5% [39,96].

Нині в неврології, зокрема в дитячій, загально-визнаною залишається концепція «ланцюгового патогенезу епілепсії» Г.Б. Абрамовича (1969), згідно з якою, несприятлива спадковість призводить до того, що шкідливі чинники перинатального періоду набувають патогенного значення.

Епілепсія — гетерогенна група захворювань. До обов'язкових умов виникнення будь-якої форми епілепсії належить формування (унаслідок успадкування і/або екзогенних чинників) патофізіологічного феномену епілептичного вогнища і/або епілептичної системи (групи нейронів, здатних до самозбудження й поширення гіперсинхронних розрядів).

Теоретична ймовірність формування епілептичного вогнища в дитячому віці проходить через певну послідовність фізіологічних і патофізіологічних змін: судомна готовність (СГ) → підвищена СГ → патологічно підвищена СГ → епілептична активність → епілептогенне вогнище → епілептичне вогнище → епілептична система → «епілептичний мозок» [10,45].

В.А. Карлов та інші науковці поглибили вищезазначені патофізіологічні тлумачення

розглянутої проблеми. У розвитку епілепсії виділяють чотири послідовні **фази нейрофізіологічних і нейроморфологічних змін**: утворення епілептогенного вогнища, епілептичної системи та епілептизація головного мозку (рис. 1) [29].

Вивчення **патофізіологічних механізмів** розвитку епілептичного процесу ґрунтується на обізнаності науковців щодо основ анатомо-фізіологічних механізмів функціонування ЦНС.

Як відомо, поверхня тіла, дендритів і аксонів нервової клітини покрита мембраною. За електричними властивостями внутрішньоклітинна речовина й екстрацелюлярне середовище є електролітами. Мембрана нейронів слугує ізолятором для струмів і напруг у нервовій системі в стані спокою.

Ферментні системи нейронів здійснюють обмін речовин, енергія яких забезпечує спрямований потік іонів через канали мембрани нейрона. Унаслідок, у навколишньому середовищі нейрона накопичується надлишок позитивних іонів, який забезпечує в стані спокою різницю потенціалів між екстраклітинним і внутрішньоклітинним простором, що становить у середньому 70 мВ (потенціал спокою), внутрішнє середовище клітини стає зарядженим менш позитивно щодо зовнішнього. Основні іони, що визначають різницю потенціалів, — це K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- та інші. Більшість цієї різниці потенціалів визначена надлишком іонів Na^+ у позаклітинному просторі та K^+ у внутрішньоклітинному просторі. Ця різниця потенціалів є фоном і умовою, що визначає розвиток основних збудливих і гальмівних процесів у нейроні. Збудження або гальмування нейрона в нормі розвивається внаслідок тих впливів, які приходять до нього від інших нейронів через синапси. Більшість синапсів розташовані на дендритах нейрона, меншість — на тілі, незначна кількість — на аксонах, переважно в зоні їхніх закінчень.

Процес збудження нейрона відбувається таким чином: під впливом збуджувального нейротрансмітера, що виділився із синаптичної пляшки, у рецепторних системах постсинаптичної мембрани виникає низка постсинаптичних перетворень, які змінюють проникність мембрани для іонів. Унаслідок цього іони Na^+ надходять усередину клітини, а іони K^+ — в екстрацелюлярний простір, причому кількість проникаючих іонів натрію вища за кількість іонів калію. У зв'язку з цим різниця потенціалів між внутрішньо- і позаклітинним

простором зменшується, відбувається **деполяризація** мембрани нейрона.

Гальмівні нейротрансмітери змінюють стан мембрани так, що різниця концентрації позитивно заряджених іонів між сторонами мембрани стає більшою, тобто відбувається **гіперполяризація** мембрани. У природних умовах рівень відхилення потенціалу визначається комбінацією збуджувальних і гальмівних синаптичних впливів.

При досягненні деполяризацією певного критичного рівня, який називають **порогом збудження** нейрона, виникає якісна зміна проникності мембрани в такий спосіб, що вихід калію в позаклітинний простір і проникнення натрію всередину клітини різко активується і набуває властивості самопідтримуваного процесу, який поширюється на сусідні ділянки мембрани нейрона. Виникає короточасна інверсія потенціалу мембрани, так що внутрішнє середовище на короткий час виявляється зарядженим більш позитивно за зовнішнє. Ця зміна потенціалу характеризується високоамплітудним відхиленням позитивної полярності й називається **«спайк»** (від англ. *spike* — пік, вістря).

У **патофізіології розвитку епілепсії** лежить спонтанна мембранна нестабільність нейронів кори великих півкуль, яка призводить до виникнення на клітинній мембрані **пароксизмально-го деполяризаційного зсуву**. При цьому настає раптова пролонгована деполяризація нейрона.

Тенденція до деполяризації епілептогенних нейронів зумовлена так званою надчутливістю, до якої призводять нестабільність мембрани або порушення метаболізму нейрона; порушення регуляції концентрації екстраклітинних іонів і/або трансмітерів, що визначає їхній дисбаланс і, як наслідок, підвищення нейронної збудливості, схильності нейронних мереж до посилення збудливості внаслідок дефіциту інгібіторних (лат. *inhibere* — затримувати, пригнічувати) впливів [6,17].

У роботах Д. Аванціні показано, що генерація епілептичних розрядів є прямим наслідком дисфункції натрій-, калій-, кальцій-іонних каналів [2].

Підвищений рівень збуджувальних деполяризаційних процесів в ураженій зоні призводить до накопичення іонів калію в екстраклітинному просторі, який спричиняє надлишкову і довготривалу деполяризацію мембран нейронів [55] і стимулює проліферацію глії. Гліоз, своєю чергою, порушує організацію міжнейрон-

них синаптичних контактів, що призводить до додаткової нестабільності мембрани нейронів.

Сукупність **«епілептогенних»** і **«епілептичних» нейронів**, організованих у нейронні ансамблі, становить **епілептичне вогнище**. Для нього характерним є підвищення синаптичної провідності внаслідок зміни синаптичного апарату, синхронність і синфазність розрядів [94]. Результатом цих змін є здатність епілептичного вогнища генерувати гіперсинхронний розряд.

Ступінь епілептизації нейронів в епілептичному і/або епілептогенному вогнищі різний. Максимально епілептизовані нейрони, що мають здатність давати майже постійні стереотипні розряди з короткими інтерспайковими інтервалами, розглядаються як пейсмекери епілептичної активності. Менш епілептизовані нейрони можуть залучатися до епілептичного збудження під впливом пейсмекерних нейронів та інших факторів. Унаслідок цього кількість нейронів, охоплених епілептичним збудженням, може бути достатньою для виникнення епілептичного нападу.

Такі **структурні зміни нейронів епілептичного вогнища**, як відсутність дендритних шипиків, згладженість поверхні дендритів, редукція дендритних закінчень і, відповідно, перевага аксосоматичних типів синапсів, які характеризуються легкістю запуску мембранних потенціалів, а також вибіркоче «випадіння» ГАМК-ергічних синаптичних терміналей [87] розглядаються як морфологічні прояви часткової нейронної деаферентації, яка зумовлює надчутливість нейронів кори до сприйняття гіперсинхронних розрядів, визначає підвищену спонтанну нейронну активність і чутливість синаптичних рецепторів [28].

Водночас має місце розгалуження аксонів із формуванням мереж зворотних впливів — зі зворотними збуджувальними і гальмівними циклами. Унаслідок цього нейрони в епілептичному вогнищі виключаються з нормальної інтегративної діяльності, їх збудження замикається один на одному.

Основною властивістю епілептичного вогнища є його детермінантний характер, здатний нав'язувати режим своєї роботи іншим відділам мозку [34]. Це призводить, з одного боку, до формування вторинних і третинних епілептичних вогнищ, а з іншого — до зміни інформаційної функції нейронів усього мозку.

Поширення епілептичної активності з вогнища можливе через дифузію речовини, яка вивільняється і дає збуджувальний ефект

(наприклад, глутамату), а також унаслідок горизонтального або вертикального проведення епілептичного розряду в структурах мозку. Горизонтальне проведення здійснюється в корі шляхом залучення інтернейронів; вертикальне поширення епілептичної активності відбувається з первинного коркового вогнища в таламус та інші генералізовані субкортикальні та стовбурові утворення з подальшим поверненням в обширні ділянки кори через таламокортикальні та інші стовбурово-кортикальні й підкорково-коркові шляхи, а також через комісуральні шляхи з однієї півкулі в іншу.

Сукупність механізмів, що перешкоджають поширенню й генералізації епілептичної активності, називають антиепілептичною системою.

Антиепілептична система представлена передусім структурами мозкового стовбура, зокрема його каудальним відділом [28], а також гіпоталамуса, хвостатого ядра, мозочка, які мають інгібіторну функцію. Активація цих структур відбувається під впливом кортикофугальних імпульсів, а інгібіторний вплив на епілептичну активність вони здійснюють за допомогою гальмівних колатеральних впливів, що викликають гіперполяризацію коркових нейронів [44,54,72].

«Прорив» епілептичної активності з вогнища з розвитком клінічних проявів хвороби свідчить про недостатність антиепілептичних активаційних механізмів і стійке формування **епілептичної системи**.

У процесі епілептизації мозку мають значення ті самі механізми, що і в епілептичному вогнищі, проте вони виникають за його межами. Так, недостатність антиепілептичної системи призводить до повторення епілептичних розрядів, тобто «бомбардування» великої кількості нейронів мозку надмірними розрядами. Це передусім викликає значні функціональні перебудови: надлишкову діяльність нейронних мембран, зміну синаптичних зв'язків та інформаційної функції нейронів мозку в цілому.

В основі механізму порушення інформаційної функції нейронів, що призводить до епілептичного типу перекодування інформації й залучення мозку в гіперсинхронічну активність, лежить підвищена готовність мозку включатися в ауторитмічну активність, пов'язану зі збільшенням інтенсивності реакції нейронів під впливом стимулу [93].

Надалі важливу роль відіграє функціональне виснаження інтернейронів, які в нормі здійснюють селекцію імпульсів, що надходять до

нейронів. Унаслідок порушення переробки сигналів нейрони специфічно перекодовують аферентні стимули, що призводять до генерації у всій масі мозку епілептичної активності. Виникає постійний самопідтримуваний процес, пов'язаний зі значними перебудовами на біохімічному та молекулярному рівнях.

Завершення формування епілептичної системи супроводжується порушенням обмінних та нейромедіаторних процесів, мікроциркуляції в головному мозку, наростанням атрофії мозку й активації імунних реакцій нейроспецифічної спрямованості.

Загальноновизнано, що в основі виникнення патологічних явищ у мозку, зокрема при формуванні епілептичного вогнища, лежать біохімічні порушення, серед яких особливе місце належить метаболізму нейромедіаторів.

Глутамат є основним збуджувальним медіатором у ЦНС. Глутаматергічна передача здійснюється за допомогою рецепторів, що поділяються на дві групи: метаботропні, дія яких опосередкована G-білками, та іонотропні, які являють собою ліганд-залежні іонні канали. Водночас за передачу збуджувального сигналу між нейронами відповідальні переважно іонотропні рецептори, а роль метаботропних рецепторів полягає в забезпеченні модуляції й пластичності синапсів. Іонотропні рецептори глутамату (GluR) поділяють на три підтипи: **N-метил-D-аспарат (NMDA), α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолепронова кислота (AMPA) та каїнатні**. Аналіз генів, які кодують субодиниці глутаматних рецепторів, дав змогу виділити щонайменш 6 сімейств гомологічних генів, що кодують субодиниці глутаматних рецепторів: одне сімейство для AMPA, два — для каїнатних, три — для NMDA-рецепторів. Подібність амінокислотних послідовностей, структура екзонів [82] вказують на загальне еволюційне походження для всіх генів іонотропних рецепторів глутамату.

Більшість цих рецепторів перебувають у інактивованому стані, який змінюється при утворенні лігандних сполук із Ca^{2+} і Mg^{2+} [23,89]. Збільшення концентрації Ca^{2+} , крім прямого збуджувального ефекту, сприяє підвищенню чутливості нервової тканини до збудження і полегшенню передачі збудження на сусідні ділянки шляхом активації глутаматергічних рецепторів [52].

Відомо, що в мозку дитини процеси збудження переважають над процесами гальмування. Вважають, що перевага збудження над

гальмуванням сприяє розвитку міжнейрональних зв'язків за рахунок нейрогенезу, аксонального спрутингу та інтенсивного формування нових синапсів. Перевага збудження над гальмуванням у незрілому мозку сприяє також прискореному формуванню нових функціональних зв'язків. Водночас такий дисбаланс процесів збудження й гальмування може бути причиною підвищеної схильності незрілого мозку дітей до генерації епілептичної активності та розвитку епілепсії [24,76].

Підвищену збудливість незрілого мозку можна пояснити багатьма факторами, зокрема більш раннім і прискореним розвитком збуджувальної нейромедіаторної системи щодо системи гальмування [24,65].

Іонотропні глутаматні рецептори (GluR) проникні для іонів натрію, калію і, залежно від субодиночного складу, для іонів кальцію [37]. Водночас **NMDA-рецептори** незалежно від субодиночного складу завжди проникні для іонів кальцію, тоді як проникність для двовалентних катіонів кальцію AMPA і кайнатних рецепторів залежить від їх субодиночної композиції. NMDA-рецептори складаються з однієї NR1-субодиноці в поєднанні з NR2A, NR2B, NR2C, NR2D і/або NR3A-субодиноціями [37].

У незрілому мозку нейрони NMDA-рецептори містять високий рівень NR2A-NR2B- і NR3A-субодиноць. Визначено, що через підвищену експресію NR2B-субодиноць в незрілих нейронах кінетика спаду NMDA-рецептор-опосередкованих струмів набагато (2–3 рази) повільніша, ніж у зрілих клітинах. Крім того, підвищений рівень NR2A- і NR3A-субодиноць у цьому віці призводить до ослаблення магнієвого блоку NMDA-рецептор-опосередкованих струмів [37].

AMPA-рецептори менш споріднені з глутаматом, ніж NMDA-рецептори, але опосередковують основну частку швидкої збудливої синаптичної передачі в ЦНС [81]. Для AMPA-рецепторів відомо 4 види субодиноць (GluA1 GluA4), водночас субодиноця GluA2 має особливе значення [25]. Якщо вона входить до складу рецептора, то такий рецептор непроникний для іонів Ca^{2+} , а також характеризується більш низькою провідністю і повільною кінетикою порівняно з рецепторами, що не містять цієї субодиноць [77]. Більшість AMPA-рецепторів у ЦНС містять субодиноцю GluA2 і є Ca^{2+} -непроникні [43]. Частка Ca^{2+} -проникних AMPA-рецепторів у постсинаптичній мембрані є різною в різних типах нейронів.

У зрілих пірамідних клітинах кори й пірамідальних клітинах гіпокампа Ca^{2+} -проникні AMPA-рецептори практично відсутні, водночас в інтернейронах вони, навпаки, переважають [21,33].

Профіль експресії AMPA-рецепторів залежить від стадії онтогенезу. Субодиночний склад і проникність для іонів кальцію в AMPA й кайнатних рецепторів також залежить від віку. Встановлено, що в незрілому мозку переважають AMPA-рецептори з дефіцитом або відсутністю GluR2-субодиноці, що призводить до підвищеної проникності іонів кальцію [35,78,79].

У ранньому післяпологовому періоді в пірамідальних клітинах гіпокампа міститься значна кількість Ca^{2+} -проникних AMPA-рецепторів, які в процесі дозрівання мозку заміщуються на Ca^{2+} -непроникні AMPA-рецептори [14,60]. У цей період Ca^{2+} -проникні AMPA-рецептори беруть участь у формуванні синаптичних зв'язків між нейронами [95].

Експресія Ca^{2+} -проникних AMPA-рецепторів у пірамідальних нейронах гіпокампа спостерігається при різних патологічних процесах. Збільшення частки Ca^{2+} -проникних AMPA-рецепторів у синапсах нейронів встановлене при судомних станах й епілепсії [41,64,66].

У відповідь на викид глутамату під час синаптичної передачі надмірний вхід іонів Ca^{2+} через Ca^{2+} -проникні AMPA-рецептори в тих клітинах, де вони в нормі не експресовані, може призводити до пошкодження та загибелі нейронів [40,58].

Отже, Ca^{2+} -проникні AMPA-рецептори можуть бути безпосередньо залучені до патогенезу епілепсії і тому являють собою перспективну ціль для фармакотерапії [38].

Кайнатні рецептори (GluK1-GluK5). Аналіз зв'язування радіоактивно міченого ліганду, проведений Монаганом і Котманом [49], засвідчив, що високоафінні сайти зв'язування кайнату значно поширені по всій ЦНС. Однак зробити висновок про функції окремих субодиноць кайнатних рецепторів у процесі синаптичної передачі на підставі цих даних виявилось складно. На відміну від AMPA- і NMDA-рецепторів кайнатні рецептори можуть відігравати значну роль як під час пре-, так і під час постсинаптичної передачі.

Субодиночний склад і проникність для іонів кальцію в кайнатних рецепторах також є вікозалежним. У ранньому післяпологовому періоді кайнатні рецептори експресуються постсинаптично в таламічних входах нейронів кори. Упродовж критичного періоду, коли під впли-

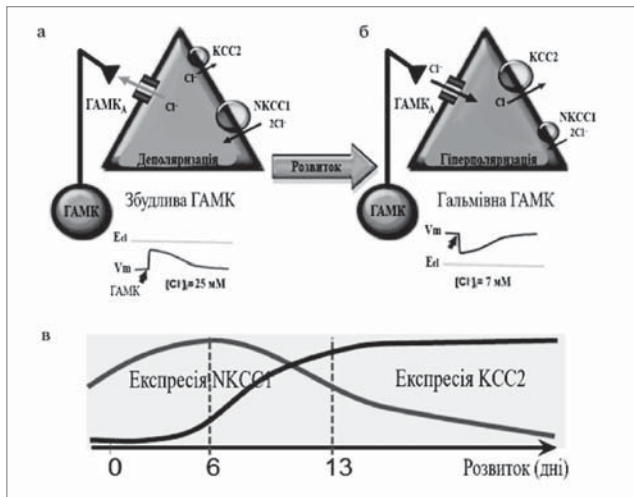


Рис. 2. Зміна полярності ГАМК-опосередкованих струмів Cl^- на пізніх стадіях ембріогенезу й ранніх постнатальних стадіях розвитку мозку

вом раннього сенсорного досвіду в них розвивається синаптична пластичність, відбувається заміна кайнатних рецепторів на AMPA [31].

Ще однією особливістю незрілого мозку є те, що потенціали дії незрілих нейронів більш тривалі порівняно з такими самими нейронами, як у дорослих. Їх характеризують також повільніша активація калієвих каналів, які реполяризують потенціали дії [90].

Додатковим фактором підвищеної збудливості незрілого мозку є специфічно висока щільність чутливих до епілептогенних впливів калієвих мембранних каналів у гіпокампі разом із підвищеною частотою пошкоджень цієї ділянки. Частота пошкоджень медіобазальних відділів скроневої частки зумовлена тим, що при патологічних пологах цей відділ мозку, внаслідок патологічної конфігурації голівки плода, вклинюється у вирізку намету мозочка і ущемляється разом із судинами, що його живлять, між краєм твердої мозкової оболонки й середнім мозком, що в подальшому може призводити до вогнища ішемії, набряку та крововиливів (мезотемпоральний склероз) [5,92].

Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) — найбільш значущий нейромедіатор гальмівної дії. ГАМК в організмі утворюється з глутамінової амінокислоти за допомогою ферменту глутамат-декарбоксілази. У процесі викиду ГАМК в синаптичну щілину відбувається активація іонних каналів ГАМК_A- і ГАМК_C-рецепторів, яка призводить до інгібування нервового імпульсу. Гальмівні ефекти зумовлені процесами пресинаптичного і/або постсинаптичного гальмування.

Водночас на ранніх стадіях кортикального нейрогенезу ГАМК впливає як збудник на ней-

рони [7], що необхідно для накопичення внутрішньоклітинного кальцію. Без цього неможливий ріст і диференціювання клітин [12].

Механізм парадоксальної деполаризуючої (збудливої) ролі ГАМК на пізніх ембріональних і ранніх постнатальних стадіях розвитку головного мозку передусім полягає в зміні концентрації внутрішньоклітинного Cl^- (рис. 2) [7,8,71].

Гомеостаз Cl^- у нейронах підтримується переважно активністю двох протилежно спрямованих хлорних ко-транспортів: $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ (NKCC1) і $\text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ (KCC2) [15]. Встановлено, що активність NKCC1 призводить до збільшення іонів Cl^- усередині клітини, а KCC2 — до «викачування» Cl^- із нервових клітин.

Наприкінці ембріонального розвитку та в перші тижні після народження в нейронах переважно експресований NKCC1, тоді як експресія KCC2 у цей період мінімальна (рис. 2в) [61].

У неокортексі людини максимальна експресія NKCC1 виявлена перед народженням, тоді як інтенсивна експресія KCC2 починається тільки в середині 1-го року після народження [15].

Під час ембріонального й раннього постнатального періодів завдяки високій активності NKCC1 і мінімальній експресії KCC2 у незрілих нейронах концентрація внутрішньоклітинного Cl^- висока (~25 мМ) і потенціал реверсії хлорного струму (E_{Cl}) більш позитивний за потенціал спокою (V_m). Тому відкриття хлорних каналів під час активації ГАМК_A-рецепторів викликає вихідний хлорний потік, що призводить до деполаризації мембрани й збудження нейрона (рис. 2а). У процесі розвитку активність NKCC1 падає з одночасним посиленням активності $\text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ ко-транспортера (KCC2) (рис. 2в). У зрілих нейронах через низьку концентрацію внутрішньоклітинного Cl^- (~7 мМ) потенціал реверсії хлорного струму (E_{Cl}) більш негативний ніж потенціалу спокою (V_m), і активація ГАМК_A-рецепторів викликає вхідний потік негативно заряджених іонів хлору, який призводить до гіперполяризації й гальмування нейрона (рис. 2б).

Отже, активація постсинаптичних ГАМК_A-рецепторів цим медіатором призводить до відкриття хлорних каналів. Залежно від внутрішньоклітинної концентрації Cl^- ГАМК_A-опосередковані і токи можуть бути вихідними або вхідними, відповідно деполаризуючими та гіперполяризуючими. Перевага в новонароджених хлорного ко-транспортера NKCC1 над KCC2 призводить до підвищення, на відміну

від зрілого нейрона, внутрішньоклітинної концентрації іонів Cl^- . Активація в цих умовах ГАМК-ергічних мембранних рецепторів викликає не надходження Cl^- усередину клітини (гіперполяризація), як відбувається в зрілому мозку, а навпаки, за градієнтом концентрації Cl^- виходить у позаклітинний простір (деполяризація). Відповідно «гальмівний» нейромедіатор ГАМК у перші місяці життя дітей має парадоксальний «збуджувальний» ефект.

Відомо, що епілепсія в дітей, особливо раннього віку, має низку особливостей [4,13,44,45,51,59,91,97], головними з яких є:

1) **більш висока епілептогенність дитячого мозку** (висока частота епілептичних, енцефалічних реакцій, епілептичних синдромів);

2) **основними етіологічними чинниками в дітей раннього віку** є перинатальне гіпоксично-ішемічне ушкодження ЦНС, вроджені вади розвитку, генетична детермінованість на тлі онтогенетичного дозрівання;

3) **висока частота нападів може бути наслідком додаткового функціонального або структурного ушкодження мозку** (мезотемпоральний склероз);

4) **висока частота абортівних (нерозгорнутих) нападів** (особливе значення набуває ЕЕГ-відеомоніторинг);

5) **наявні напади, характерні лише для дитячого віку;**

6) **вікозалежність більшості форм епілепсії;**

7) **еволюція епілепсії й епілептичних нападів** (наприклад: синдром Оттахара → синдром Веста → синдром Леннокса Гасто);

8) **переважання фокальних форм нападів** (у новонароджених не буває первинних генералізованих форм) і **частоти виникнення після випадкових вогнищевих симптомів** (параліч Годда);

9) **епілептичні енцефалопатії з епілептичними нападами** (синдроми Оттахара, Веста, Леннокса Гасто); **без епілептичних нападів** (електричний епілептичний статус повільного сну, синдром Ландау Клеффнера, «когнітивні епілепсії»);

10) **за клінічним перебігом — форми з абсолютно сприятливим та несприятливим перебігом;**

11) **наявність ЕЕГ-особливостей** (гіпсаритмія, «burst-suppration» та ін.);

12) **передчасно народжені діти, немовлята, діти раннього віку мають особливості метаболізму, що вимагає підбору дози протиепілептичних препаратів (ПЕП);**

13) **традиційні протиепілептичні препарати не завжди ефективні**, крім того, вони можуть викликати парадоксальний агравуючий (проепілептичний) ефект;

14) **формування «епілепсії розвитку»** (дослідження EPISTOP) [26];

15) **при фокальній епілепсії в дітей раннього віку часто трапляється феномен «вторинної білатеральної синхронізації (SBS-syndrom)»**, що суттєво змінює клініку нападу [63].

У **новонароджених дітей**, зокрема передчасно народжених, судоми — більш окреслена клінічна ознака, що вказує на церебральну дисфункцію, тобто неонатальні судоми є неспецифічною відповіддю незрілого мозку на шкідливий вплив [48,56,85].

Неонатальні судоми визначають як патологічні, стимулнезалежні, повторні, відносно короточасні клінічні феномени, які маніфестують не тільки у вигляді скорочень м'язів кінцівок, але й нерідко незвичайними моторними, очними чи вегетативними реакціями, а також можуть супроводжуватися порушенням рівня свідомості [16,32,48,85].

Тільки в рідкісних випадках судоми новонароджених можна співвіднести з дебютом епілепсії як нозологічно самостійного захворювання [22,48,53].

У понад 90% випадків судоми в новонароджених є симптоматичними, а тільки в 57% — клінічним проявом основного захворювання (епілепсії), зазвичай генетично детермінованого [51,68].

Багато інтракраніальних процесів, низка соматичних, ендокринних і метаболічних розладів можуть призводити до розвитку судом. Деякі з них є значущими тільки в період новонародженості [16,32,67].

Неонатальні судоми є симптомом гострої церебральної ішемії, внутрішньочерепних крововиливів, можуть бути й клінічним дебютом низки аномалій розвитку головного мозку — церебральних дисгенезій, факоматозів тощо [48,53]. Гіпоксично-ішемічне ушкодження головного мозку є основною (40–60%) причиною нападів (табл. 1) [56,83,85].

Патогенез неонатальних судом складний і до кінця не вивчений. Вважають, що патофізіологічною основою неонатальних судом є надмірна деполяризація мембрани нервових клітин, що призводить до виникнення гіперсинхронного електричного розряду в пулі нейронів головного мозку [18,24,85].

Здебільшого джерелом епілептичної активності в новонароджених є пошкоджена ділянка

Таблиця 1

Причини неонатальних судом [83]

Причина	Частота, %
Гіпоксично-ішемічне ушкодження	40–53
Внутрішньочерепний крововилив	7–17
Ішемічний інсульт	6–17
Порушення розвитку мозку	3–17
Менінгіт/сепсис	2–14
Гіпоглікемія	0,1–5
Гіпокальціємія, гіпомагніємія	4–22
Вроджені порушення метаболізму (зокрема дефіцит піридоксину, транспортера глюкози, некототична гіпергліцинемія, пропіонова ацидурія) та інші	3–4
Білірубінова енцефалопатія	1
Скасування ПЕП, який застосовувала мати	4
Ідіопатичні причини	2
Доброякісні ідіопатичні неонатальні судоми	1

мозку, тобто «епілептогенне вогнище», яке може бути результатом родової травми, асфіксії, пухлини, судинної мальформації, інфекції мозку тощо [11].

Розряди з ушкоджених ділянок незрілого мозку легко поширюються на сусідні неушкоджені ділянки мозку, зокрема, на контрлатеральну (протилежну) гемісферу, оскільки в мозку дітей, який розвивається, на тлі дефіциту ГАМК-ергічного гальмування переважають процеси збудження [8].

На відміну від дорослих і дітей старшого віку, судоми в новонароджених рідко мають розгорнуту клінічну картину і часто представлені абортивними або фокальними нападами. Вважають, що феноменологічна незрілість неонатальних судом пов'язана з такими онтогенетичними особливостями фетального мозку:

1) незавершеністю до моменту народження корково-нейрональної організації, синаптогенезу та мієлінізації структур мозку;

2) недостатністю розвитку комісуральних міжпівкульних зв'язків;

3) відносно добре сформованою лімбічною системою мозку (включно гіпокамп) і її зв'язку зі стовбуровими структурами;

4) нерівномірною представленістю в корі іонних каналів [18,85].

Отже, відзначені анатомічні та нейрофізіологічні особливості незрілого мозку частково пояснюють перевагу в новонароджених фрагментарних (**субтильних**) випадків та відсутність первинно-генералізованих тоніко-клонічних нападів.

Вважають, що будь-який пароксизмальний клінічний феномен насправді є епілептичним, якщо він розвивається в результаті гіперсин-

хронного розряду великої кількості нейронів кори головного мозку [47,74].

Епілептична активність ініціюється в корі головного мозку і відповідно має реєструватися на конвексимальній поверхні за допомогою ЕЕГ у момент клінічного пароксизму. За даними досліджень із використанням ЕЕГ-відеомоніторингу засвідчено, що не завжди наявна чітка кореляція між клінічними феноменами, які традиційно вважають судомами, і реєстрацією іктальної епілептиформної активності на ЕЕГ [47,88]. Цьому феномену запропоновано пояснення:

1) напади є епілептичними, проте генерація пароксизмальної активності виходить із ядер стовбура мозку, підкіркових утворень і/або глибоких відділів скроневих долей, а через незавершену мієлінізацію провідних шляхів епілептична активність не поширюється на конвексимальну поверхню і не завжди реєструється на ЕЕГ [84,85];

2) альтернативна точка зору передбачає, що в основі деяких пароксизмальних феноменів, які раніше вважалися епілептичними нападами, лежать неепілептичні механізми. Фактично, це примітивні рефлекси, які маніфестують у результаті функціональної депресії кори мозку і «вивільнення» стовбурових структур з-під її інгібіторного впливу, тобто реалізація клінічного феномену «стовбурового вивільнення» [47,73].

Нерідко трапляється так, що на ЕЕГ реєструється епілептиформна активність, але будь-які клінічні пароксизмальні прояви відсутні — «електроенцефалографічні» судоми. Останніми роками обговорюється питання, якою має бути тактика ведення дітей з «електроенцефалографічними» судомами [47,62,84].

Польські фахівці довели, що запобігти розвитку епілепсії та її наслідкам (зокрема інтелектуальному дефіциту) в дітей перших двох років життя з прогресуючим захворюванням нервової системи (туберозний склероз) можна завдяки профілактичному призначенню ПЕП.

У 2011 р. в Дитячому меморіальному інституті здоров'я у Варшаві команда дитячих неврологів під керівництвом S. Jozwiak почала лікування 14 дітей грудного віку з діагнозом «Туберозний склероз».

Надалі в дослідженні «EPISTOP» (Stop Epilepsy) взяли участь 16 медичних центрів з Європи, США та Австралії. До дослідження (першого у світі) залучили 101 дитину з туберозним склерозом. Усіх дітей обстежили у віці до 4 місяців, перш ніж у них почалися судоми, пік яких припадає переважно на 5–6-й місяць

життя. Усім учасникам дослідження кожні 4 тижні, потім 6 тижнів провели ЕЕГ. Завдяки ЕЕГ-моніторингу фахівці довели, що ЕЕГ — ефективний маркер розвитку епілепсії в дітей раннього віку. У дослідженні також розглянули доцільність призначення цій когорті дітей про-

тиепілептичної терапії з профілактичною метою [27].

Водночас питання інтерпретації та вибору оптимальної тактики лікування «електроенцефалографічних» судом залишається дискусійним [36,46,57,62].

Таблиця 2

Класифікація неонатальних судом за клінічними проявами та патофізіологічним механізмом за Е.М. Mizrahi [48]

Класифікація	Клінічна характеристика	Патофізіологічна основа	Виникнення подій
Фокальні клонічні	Повторні, ритмічні скорочення м'язових груп кінцівок, обличчя і тулуба <ul style="list-style-type: none"> • можуть бути фокальними або мультифокальними • можуть залучати синхронно або асинхронно м'язові групи на одному боці тіла • можуть залучати обидва боки одночасно, але асинхронно • не можуть гальмуватися опором або зміною положення тіла 	Епілептична	Переважає в доношених
Фокальні тонічні	Тривале напруження (позотонічна установка) однієї з кінцівок <ul style="list-style-type: none"> • тривале асиметричне напруження м'язів тулуба • тривала девіація очних яблук • не можуть провокуватися стимуляцією і гальмуватися опором 	Епілептична	Переважає в недоношених
Генералізовані тонічні	Тривале симетричне напруження (позотонічна установка) кінцівок, м'язів тулуба і шиї <ul style="list-style-type: none"> • можуть бути згинальними, розгинальними, змішаними • можуть провокуватися або посилюватися при стимуляції • можуть гальмуватися опором або зміною положення 	Імовірно, неепілептична	Переважає в недоношених
Міоклонічні	Випадкові, поодинокі, швидкі скорочення м'язових груп кінцівок, обличчя або тулуба <ul style="list-style-type: none"> • зазвичай не повторюються, якщо повторюються, то не відразу • можуть бути генералізованими, фокальними, фрагментарними • можуть провокуватися стимуляцією 	Може бути епілептична і неепілептична	Рідко в доношених і недоношених
Спазми	Можуть бути згинальними, розгинальними, змішаними <ul style="list-style-type: none"> • можуть бути серійними • не можуть провокуватися стимуляцією та гальмуватися опором 	Епілептична	Рідко в доношених і недоношених
Моторні автоматизми (атипічні) очні	Рухи очних яблук випадкового, блукаючого характеру або ністагм (які відрізняються від тонічного повороту очних яблук) <ul style="list-style-type: none"> • можуть провокуватися або підсилюватися тактильною стимуляцією 	Імовірно, неепілептична	Переважає в недоношених
Оральні	Смокотання, жування, висування язика <ul style="list-style-type: none"> • можуть провокуватися або підсилюватися стимуляцією 	Імовірно, неепілептична	Переважає в недоношених
Фрагментарні (поступальні) рухи	Рухи, що нагадують плавальні рухи <ul style="list-style-type: none"> • рухи ніг по типу «педалювання» • можуть провокуватися або підсилюватися стимуляцією • можуть гальмуватися опором або зміною положення 	Імовірно, неепілептична	Переважає в недоношених

Класифікація та клінічні фенотипи неонатальних судом

Незважаючи на різноманітні клінічні прояви, виділяють чотири основні типи нападів, які трапляються в новонароджених: субтильні (франц. *subtil* – слабкий, ніжний, тендітний, також стертий, абортивний, фрагментарний), клонічні, тонічні та міоклонічні [42,85].

Запропоновано декілька класифікацій, проте в клінічній практиці найширше використовують класифікацію за J.J. Volpe [85] і E.M. Mizrahi (табл. 2) [48].

Субтильні або фрагментарні є найпоширенішим типом судом як у передчасно народжених, так і в доношених немовлят, однак часто викликають труднощі в діагностиці, оскільки маскуються під неепілептичні феномени.

Висновки

Отже, проаналізувавши дані наукової літератури, слід зазначити, що в мозку дитини, який розвивається, переважають процеси збудження на тлі дефіциту гальмування. З одного боку, перевага збудження над гальмуванням у незрілому мозку сприяє розвитку міжнейрональних зв'язків, аксонального спрутингу, інтенсивного формування нових синапсів. З іншого боку, такий дисбаланс процесів збудження й гальмування є причиною підвищеної схильності незрілого мозку дітей, зокрема новонароджених і передчасно народжених, до генерації епілептичної активності, а також спричиняє розвиток епілепсії.

До основних вікозалежних особливостей функціонування незрілих нейронів, які визначають схильність мозку немовляти, зокрема передчасно народженої дитини, до підвищеного збудження, належать:

1) більш ранній і прискорений розвиток збуджувальної нейромедіаторної системи щодо системи гальмування; 2) більш повільна кінетика спаду NMDA-рецептор-опосередкованих струмів порівняно зі зрілими нейронами, що зумовлені високим рівнем експресії NR2B-субодиниці; 3) ослаблення магнієвого блоку NMDA-рецептор-опосередкованих струмів, що передусім зумовлені підвищеним рівнем експресії NR2A- і NR3A-субодиниць; 4) особливості функціонування AMPA-рецепторів, що залежать від стадії онтогенезу, з перевагою у неонатальному періоді в пірамідальних кліти-

нах гіпокампа Ca^{2+} -проникних AMPA-рецепторів, що, з одного боку, необхідно для забезпечення активного синаптогенезу, а з іншого – при різних патологічних процесах спостерігається підвищена експресія саме цих рецепторів, збільшуючи в такий спосіб і без того фізіологічно підвищену збудливість незрілого мозку; 5) особливості функціонування кайнатних рецепторів із подальшою заміною на AMPA-рецептори під впливом раннього сенсорного досвіду; 6) більш тривалий потенціал дії і повільніша активація калієвих каналів; 7) специфічно висока щільність у гіпокампі калієвих мембранних каналів у поєднанні з підвищеною частотою пошкоджень цієї ділянки при патологічних пологах; 8) механізм парадоксальної деполаризуючої (збудливої) ролі ГАМК на пізніх ембріональних і ранніх постнатальних стадіях розвитку головного мозку, який полягає в зміні концентрації внутрішньоклітинного Cl^- під впливом експресії хлорного ко-транспортера NKCC1 (імпортер Cl^- і мінімальної експресії KCC2 ко-транспортера.

Крім того, онтогенетичні особливості фетального мозку (незавершеність до моменту народження корково-нейрональної організації, синаптогенезу й мієлінізації його структур, а також недостатність розвитку комісуральних міжпівкульних зв'язків, нерівномірна представленість у корі іонних каналів разом із відносно добре сформованою лімбіко-ретикулярною системою та її зв'язком зі стовбуровими структурами) визначають феноменологічну незрілість неонатальних судом, і, на відміну від дітей старшого віку, у цьому віці діти рідко мають розгорнуту клінічну картину й часто представлені абортивними або фокальними нападами.

Слід зазначити, що досліджені останніми роками вікозалежні молекулярно-мембранні механізми функціонування клітин головного мозку наблизили до розуміння феномену підвищеної схильності мозку, що розвивається, до судом.

Вищевикладені результати наукових досліджень розширюють уявлення щодо особливостей епілептогенезу, зокрема в незрілому мозку, завдяки чому з'являється можливість своєчасної діагностики та визначення підходів до раціональної терапії в цій, дуже вразливій, групі пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Al Zwaini EJ, Al Ani MM, Mengal AH. (2007). The epidemiology of clinical neonatal seizures in Ramadi city. *Neurosciences*. 12: 170–172.
- Avantsini D. (2005). Perspektivy epileptologii. *Zhurn nevrolog i psikiatr*. 8: 57–59. [Аванцини Д. (2005). Перспективы эпилептологии. *Журн невролог и психиатр*. 8: 57–59].
- Aykardi ZH, Baks M, Gillberg K. (2013). Diseases of the nervous system in children. Trans from the English. Ed AA Skoromets. Moscow: 1036. [Айкарди Ж, Бакс М, Гиллберг К. (2013). Заболевания нервной системы у детей. Москва: Изд-во Панфилова: 1036].
- Ayvazyan SO, Shirayayev YUS, Golovtseyev AL, Kozhokaru AB, Kremenchugskaya MR. (2009). Neinvazivnyu video-EEG-monitoring v diagnostike fokal'noy epilepsii u detey. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 1: 33–41. [Айвазян СО, Ширяев ЮС, Головтеев АЛ, Кожокару АБ, Кременчугская МР. (2009). Неинвазивный видео-ЭЭГ-мониторинг в диагностике фокальной эпилепсии у детей. *Вопросы нейрохирургии им Н.Н. Бурденко*. 1: 33–41].
- Barria A, Malinow R. (2002). Subunit-Specific NMDA Receptor Trafficking to Synapses. *Neuron*. 35 (2): 345–353. doi: 10.1016/s0896-6273(02)00776-6.
- Bate L, Gardiner M. (1999). Genetics of inherited epilepsies. *J Epileptic Disorders*. 1: 850–854. 1 (1): 7–19. PMID: 10937127.
- Baulac M. (2003). Pharmacogenetics and epilepsy: Ion channels and therapeutic response. 5-th Sanofi Synthelabo symposium on epilepsy management: 59.
- Ben Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, Khazipov R. (2007). GABA: A pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiol Rev*. 87 (4): 1215–1284. doi: 10.1152/physrev.00017.2006.
- Borusiak P, Zillbauer M, Jenke AC. (2010). Prevalence of epileptiform discharges in healthy children — new data from a prospective study using digital EEG. *Epilepsia*. 51 (7): 1185–1188. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02411.x.
- Bulakhova LO. (1994). *Yepilepsiya i sudomni stani u ditey. Meditsina ditinstva: Navchal'nyy posibnik dlya interniv medichnikh vuziv i kursantiv institutiv (fak.) Udoskonalennya likariv. Kyiv: «Zdorov'ya»*. 2: 723–734. [Булахова ЛО. (1994). Эпилепсия і судомні стани у дітей. *Медицина дитинства: Навчальний посібник для інтернів медичних вузів і курсантів інститутів (фак.) удосконалення лікарів. Київ: «Здоров'я»*. 2: 723–734].
- Chapman KE, Raol YH, Brooks Kayal A. (2012). Neonatal seizures: controversies and challenges in translating new therapies from the lab to the isolette. *European Journal of Neuroscience*. 35 (12): 1857–1865.
- Cherubin E, Gaiarsa JL, Ben Ari Y. (1991). GABA: An excitatory transmitter in early postnatal life. *Trends Neurosci*. 14 (12): 515–519. doi: 10.1016/0166-2236(91)90003-d.
- Studenikin VM, Shamansurov SHS. (2014). *Neonatal'naya nevrologiya. Medforum. Moskva: 480*. [Студеникин ВМ, Шамансуров ШШ. (2014). *Неонатальная неврология. Медфорум. Москва: 480*].
- Durand GM, Zukin RS. (1993). Developmental regulation of mRNAs Encoding Rat Brain Kainate/AMPA Receptors: A Northern Analysis Study. *J Neurochem*. 61 (6): 2239–2246. doi: 10.1111/j.1471-4159.1993.tb07465.x.
- Dzhala VI, Talos DM, Sdrulla DA, Brumback AC, Mathews GC et al. (2005). NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat Med*. 11 (11): 1205–1213. doi: 10.1038/nm1301. Epub 2005 Oct 9.
- Evans D, Levene M. (1998). Neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 78 (1): 70–75. doi: 10.1136/fn.78.1.f70.
- Fattakhova AKH, Karunas AS, Khusnutdinova EK. (2005). Molekulyarno-geneticheskiye aspekty epilepsii. *Zhurn nevrolog i psikiatr*. 6: 72–76. [Фаттахова АХ, Карунас АС, Хуснутдинова ЭК. (2005). Молекулярногенетические аспекты эпилепсии. *Журн невролог и психиатр*. 6: 72–76].
- Ferriero D. (2004). Neonatal brain injury. *New Engl J Med*. 351 (19): 1985–1995. doi: 10.1056/NEJMra041996.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E et al. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 58 (4): 522–530. doi: 10.1111/epi.13670. Epub 2017 Mar 8.
- Gastaut H. (1973). *Dictionary of Epilepsy*. Geneva: World Health Organization.
- Geiger JR, Melcher T, Koh DS, Sakmann B, Seeburg PH et al. (1995). Relative abundance of subunit mRNAs determines gating and Ca²⁺ permeability of AMPA receptors in principal neurons and interneurons in rat CNS. *Neuron*. 15 (1): 193–204. doi: 10.1016/0896-6273(95)90076-4.
- Guzeva VI. (2007). *Epilepsiya i neeplepticheskiye paroksizmal'nyye sostoyaniya u detey*. Moskva: MIA: 567. [Гузева ВИ. (2007). Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. Москва: МИА: 567].
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. (1991). Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. *Epilepsia*. 32 (4): 429–445. doi: 10.1111/j.1528-1157.1991.tb04675.x.
- Holmes GL. (2005). Effects of seizures on brain development: lessons from the laboratory. *Pediatr Neurol*. 33 (1): 1–11. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.12.003. Epub 2005 Apr 13.
- Isaac JTR, Ashby MC, McBain CJ. (2007). The Role of the GluR2 subunit in AMPA receptor function and synaptic plasticity. *Neuron*. 21. 54 (6): 859–871. doi: 10.1016/j.neuron.2007.06.001.
- Jozwiak S, Kotulska K, Domanska Pakielka D, Lojzyczek B, Syczewska M et al. (2011). Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*. 15 (5): 424–431. doi: 10.1016/j.ejpn.2011.03.010. Epub 2011 Apr 19.
- Jozwiak S, Stowinska M, Borkowska J et al. (2019). Preventive Antiepileptic Treatment in Tuberous Sclerosis Complex: A Long-Term, Prospective Trial. *Pediatr Neurol*. 101: 18–25. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.07.008. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31481332.
- Karlov VA. (1990). *Epilepsiya*. Moskva: Meditsina: 336. [Карлов ВА. (1990). Эпилепсия. Москва: Медицина: 336].
- Karlov VA. (2017). *Ucheniye ob epilepticheskoy sisteme. Zasluga otechestvennoy nauchnoy shkoly. Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya*. 9 (4): 76–85. [Карлов ВА. (2017). Учение об эпилептической системе. Заслуга отечественной научной школы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 9 (4): 76–85]. doi: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.076-085.
- Khalilov IA. (2019). *Vtorichnyy epileptogenez v gippokampe novorozhdennykh kryis: d-ra biol nauk: 03.03.01. Kazan': 257*. [Халилов ИА. (2019). Вторичный эпилептогенез в гиппокампе новорожденных крыс: д-ра биол наук: 03.03.01. Казань: 257].
- Kidd FL, Isaac JTR. (1999). Developmental and activity-dependent regulation of kainate receptors at thalamocortical synapses. *Nature*. 5. 400 (6744): 569–573. doi: 10.1038/23040.
- Koenigsberger R. (1999). Neonatal seizures. *International Pediatrics*. 14: 204–207.
- Koh DS, Geiger JR, Jonas P, Sakmann B. (1995). Ca²⁺-permeable AMPA and NMDA receptor channels in basket cells of rat hippocampal dentate gyrus. *J Physiol*. 1. 485 (2): 383–402. doi: 10.1113/jphysiol.1995.sp020737.
- Kryzhanovskiy GN. (1980). *Determinantnyye struktury v patologii nervnoy sistemy*. Moskva: Meditsina: 358. [Крыжановский ГН. (1980). Детерминантные структуры в патологии нервной системы. Москва: Медицина: 358].
- Kumar SS, Bacci A, Kharazia V, Huguenard JR. (2002). A developmental switch of AMPA receptor subunits in neocortical pyramidal neurons. *Journal of Neuroscience*. 15. 22 (8): 3005–3015. doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-08-03005.2002.
- Laroia N. (2000). Current controversies in diagnosis and management of neonatal seizures. *Indian Pediatrics*. 37 (4): 367–372. PMID: 10781229.
- Lau CG, Zukin RS. (2007). NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. 8 (6): 413–426. doi: 10.1038/nrn2153.
- Lee K, Goodman L, Fourie C, Schenk S, Leitch B, Montgomery JM. (2016). AMPA Receptors as Therapeutic Targets for Neurological Disorders. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 103: 203. doi: 10.1016/bs.apcsb.2015.10.004. Epub 2015 Nov 19.
- Lennox WG, Lennox MA. (1960). *Epilepsy and related disorders*. Boston: Little, Brown and Company.
- Liu SJ, Zukin RS. (2007). Ca²⁺-permeable AMPA receptors in synaptic plasticity and neuronal death. *Trends In Neurosciences*. 30 (3): 126–134. doi: 10.1016/j.tins.2007.01.006. Epub 2007 Feb 1.
- Loddenkemper T, Talos DM, Cleary RT, Joseph A, Fernandez Sanchez I et al. (2014). Subunit composition of glutamate and gamma-aminobutyric acid receptors in status epilepticus. *Epilepsy Res*. 108 (4): 605–615. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.01.015. Epub 2014 Feb 2.
- Lombroso C. (2007). Neonatal seizures: gaps between the laboratory and the clinic. *Epilepsia*. 2: 83–106. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01070.x.
- Lu W, Shi Y, Jackson AC, Bjorgan K, During MJ et al. (2009). Subunit composition of synaptic AMPA receptors revealed by a single-cell

- genetic approach. *Neuron*. 30. 62 (2): 254–268. doi: 10.1016/j.neuron.2009.02.027.
44. Majkowski J. (1986). *Padaczka: Diagnostyka-leczenie-zapoliganie*. Warszawa: PZWL: 344.
 45. Martyniuk Yu. (2003). *Sudorozhnyye sostoyaniya u detey*. Kiyev: 34. [Мартынюк Ю. (2003). Судорожные состояния у детей. Киев: 34].
 46. McBride M, Laroia N, Guillet R. (2000). Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopment outcome. *Neurology*. 22. 55 (4): 506–513. doi: 10.1212/wnl.55.4.506.
 47. Mizrahi E, Hrachovy R, Kellaway P. (2003). *Atlas of Neonatal Electroencephalography*. Lippincott Williams & Wilkins: 274.
 48. Mizrahi EM, Pellock JM, Bourgeois BF, Dodson WE. (2008). Neonatal seizures. *Pediatric Epilepsy diagnosis and therapy*. New York: Demos. 229–240.
 49. Monaghan DT, Cotman CW. (1982). The distribution of [3H] kainic acid binding sites in rat CNS as determined by autoradiography. *Brain research*. 2. 252 (1): 91–100. doi: 10.1016/0006-8993(82)90981-7.
 50. Moshe SL, Sharpless NS, Kaplan J. (1981). Kindling in developing rats: variability of afterdischarge thresholds with age. *Brain Res*. 27. 211 (1): 190–195. doi: 10.1016/0006-8993(81)90082-2.
 51. Mukhin KYu, Petrukhin AS, Shlukhova LYu. (2004). *Epilepsiya. Atlas klinicheskoy diagnostiki*. Moskva: Al'vares Publishing: 440. [Мухин КЮ, Петрухин АС, Шлухова ЛЮ. (2004). Эпилепсия. Атлас клинической диагностики. Москва: Альварес Паблишинг: 440].
 52. Nicholls D, Attwell D. (1990). The release and uptake of excitatory amino acids. *Trends Pharmacol Sci*. 11 (11): 462–468. doi: 10.1016/0165-6147(90)90129-v.
 53. Ohtahara S, Yamatogi Y. (2003). Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. *J Clin Neurophysiol*. 20 (6): 398–407. doi: 10.1097/00004691-200311000-00003.
 54. Okudzhava VM. (1988). *Neurofiziologicheskiye mekhanizmy prekrashcheniya epilepticheskogo pripadka i voprosy farmakologii antikonvulsantov. Vsesoyuznyy s'yezd nevropatologov i psikhiatrov 8 (3): 410–411. [Okudzhava VM. (1988). Нейрофизиологические механизмы прекращения эпилептического припадка и вопросы фармакологии антиконвульсантов. Всесоюзный съезд невропатологов и психиатров. 8 (3): 410–411].*
 55. Olejniczak P. (2006). Neurophysiologic basis of EEG. *J Clinical Neurophysiology*. 23 (3): 186–189. doi: 10.1097/01.wnp.0000220079.61973.6c.
 56. Pal'chik AB, Shabalov NP. (2009). *Gipoksicheski-ishemicheskaya entsefalopatiya novorozhdennykh*. Moskva: MEDpressinform: 253. [Пальчик АБ, Шабалов НП. (2009). Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. Москва: МЕДпрессинформ: 253].
 57. Patrizi S, Holmes GL, Orzalesi M, Allemand F. (2003). Neonatal seizures: characteristic of EEG ictal activity in preterm and fullterm infants. *Brain Dev*. 25 (6): 427–437. doi: 10.1016/s0387-7604(03)00031-7.
 58. Pellegrini Giampietro DE, Gorter JA, Bennett MV, Zukin RS. (1997). The GluR2 (GluR-B) hypothesis: Ca²⁺-permeable AMPA receptors in neurological disorders. *Trends In Neurosciences*. 20 (10): 464–470. doi: 10.1016/s0166-2236(97)01100-4.
 59. Petrukhin AS, Mukhin KYU, Voronkova KV, Pylayeva OA. (2005). *Osobennosti epilepsii u detey i podrostkov. Zhurn nevrolog i psikhiat: Nauchno-prakticheskiy retsenziyemyy zhurnal*. 105 (11): 65–66. [Петрухин АС, Мухин КЮ, Воронкова КВ, Пылаева ОА. (2005). Особенности эпилепсии у детей и подростков. Журн неврол и психиат: Научно-практический рецензируемый журнал. 105 (11): 65–66].
 60. Pickard L, Noel J, Henley JM, Collingridge GL, Molnar E. (2000). Developmental Changes in Synaptic AMPA and NMDA Receptor Distribution and AMPA Receptor Subunit Composition in Living Hippocampal Neurons. *Journal of Neuroscience*. 1. 20 (21): 7922–7931. doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-21-07922.2000.
 61. Plotkin MD, Snyder EY, Hebert SC, Delpire E. (1997). Expression of the Na-K-2Cl cotransporter is developmentally regulated in postnatal rat brains: a possible mechanism underlying GABA's excitatory role in immature brain. *Journal of Neurobiology*. 20. 33 (6): 781–795. doi: 10.1002/(sici)1097-4695(19971120)33:6<781:aid-neu6>3.0.co;2-5.
 62. Ponyatishin AYe, Pal'chik AB. (2010). *Elektroentsefalografiya v neonatal'noy nevrologii*. SPb: SOTIS: 172. [Понятышин АЕ, Пальчик АБ. (2010). Электроэнцефалография в неонатальной неврологии. СПб: SOTIS: 172].
 63. Pylayeva OA, Mukhin KYU. (2009). *Fenomen vtorichnoy bilateral'noy istorii sinkhronizatsii na EEG: opisaniye*. Russkiy zhurnal detskoj nevrologii. 4: 39–46. [Пылаева ОА, Мухин КЮ. (2009). Феномен вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ: история описания. Русский журнал детской неврологии. 4: 39–46].
 64. Rajasekaran K, Todorovic M, Kapur J. (2012). Calcium-permeable AMPA receptors are expressed in a rodent model of status epilepticus. *Annals Of Neurology*. 72 (1): 91–102. doi: 10.1002/ana.23570.
 65. Rakhade SN, Jensen FE. (2009). Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. *Nat Rev Neurol*. 5 (7): 380–391. doi: 10.1038/nrneuro.2009.80.
 66. Rakhade SN, Zhou C, Aujla PK, Fishman R, Sucher NJ, Jensen FE. (2008). Early alterations of AMPA receptors mediate synaptic potentiation induced by neonatal seizures. *Journal of Neuroscience*. 6. 28 (32): 7979–7990. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1734-08.2008.
 67. Rennie JM. (1997). Neonatal seizures. *Eur J Pediatr*. 156 (2): 83–87. doi: 10.1007/s004310050559.
 68. Ronen GM, Buckley D, Penney S, Streiner DL. (2007). Long-term prognosis in children with neonatal seizures. *Neurology*. 6. 69 (19): 1816–1822. doi: 10.1212/01.wnl.0000279335.85797.2c.
 69. Ronen GM, Penney S, Andrews W. (1999). The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population based study. *J Pediatr*. 134 (1): 71–75. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70374-4.
 70. Saliba RM, Annegers JF, Waller DK, Tyson JE, Mizrahi EM. (1999). Incidence of neonatal seizures in Harris County, Texas, 1992–1994. *Am J Epidemiol*. 1. 150 (7): 763–769. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a101079.
 71. Sanchez RM, Jensen FE. (2001). Maturation aspects of epilepsy mechanisms and consequences for the immature brain. *Epilepsia*. 42 (5): 577–585. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.12000.x.
 72. Saradzhishvili PM, Geladze TSH. (1977). *Epilepsiya*. Moskva: Meditsina. 304. [Сараджишвили ПМ, Геладзе ТШ. (1977). Эпилепсия. Медицина. Москва: 304].
 73. Scher M. (2002). Controversies regarding neonatal seizure recognition. *Epileptic Disord*. 4 (2): 139–158. PMID: 12105077.
 74. Scher M. (2003). Prenatal contributions to epilepsy: lessons from the. *Epileptic Disord*. 5 (2): 77–791. PMID: 12875951.
 75. Sheth RD. (1999). Electroencephalogram confirmatory rate in neonatal seizures. *Pediatr Neurol*. 20 (1): 27–30. doi: 10.1016/s0887-8994(98)00078-2.
 76. Shinnar S, Pellock JM, Moshe SL, Maytal J, O'Dell C et al. (1997). In whom does status epilepticus occur: age-related differences in children. *Epilepsia*. 38 (8): 907–914. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01256.x.
 77. Swanson GT, Kamboj SK, Cull Candy SG. (1997). Single-channel properties of recombinant AMPA receptors depend on RNA editing, splice variation, and subunit composition. *Journal of Neuroscience*. 17 (1): 58–69. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-01-00058.1997.
 78. Talos DM, Fishman RE, Park H, Folkert RD, Follett PL et al. (2006). Developmental regulation of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor subunit expression in forebrain and relationship to regional susceptibility to hypoxic/ischemic injury. I Rodent cerebral white matter and cortex. *J Comp Neurol*. 1. 497 (1): 42–60. doi: 10.1002/cne.20972.
 79. Talos DM, Follett PL, Folkert RD, Fishman RE, Trachtenberg FL et al. (2006). Developmental regulation of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor subunit expression in forebrain and relationship to regional susceptibility to hypoxic/ischemic injury. II. Human cerebral white matter and cortex. *J Comp Neurol*. 1. 497 (1): 61–77. doi: 10.1002/cne.20978.
 80. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR et al. (2011). Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*. 7: 2–26. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x.
 81. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM. (2010). Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacological Reviews*. 62 (3): 405–496. doi: 10.1124/pr.109.002451.
 82. Tsuchiya D, Kunishima N, Kamiya N, Jingami H, Morikawa K. (2002). Structural Views of the Ligand-Binding Cores of a Metabotropic Glutamate Receptor Complexed with an Antagonist and Both Glutamate and Gd³⁺. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 99 (5): 2660–2665. doi: 10.1073/pnas.052708599.
 83. Vasudevan C, Levene M. (2013). Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med*. 18 (4): 185–191. doi: 10.1016/j.siny.2013.05.008.
 84. Verroti A, Latini G, Cicioni P, De Felice C. (2004). New trends in neonatal seizures. *J Pediatr Neurol*. 2 (4): 191–197.
 85. Volpe J. (2008). *Neonatal seizures*. Neurology of the Newborn 5th ed. Philadelphia: Saunders. 203–204.

86. Wang C, Shimizu Okabe C, Watanabe K, Okabe A, Matsuzaki H, Ogawa T, Mori N, Fukuda A, Sato K. (2002). Developmental changes in KCC1, KCC2, and NKCC1 mRNA expressions in the rat brain. *Brain Res Dev Brain Res.* 139 (1): 59–66. doi: 10.1016/s0165-3806(02)00536-9.
87. Ward AA, Wyler AR. (1981). The epileptic neuron. *Neurophysiological mechanisms of epilepsy.* Tbilisi: 60–74.
88. Weiner SP, Painter MJ, Geva D et al. (1991). Neonatal seizures: electroclinical dissociation. *Pediatr Neurol.* 7 (5): 363–368. doi.org/10.1016/0887-8994(91)90067-U.
89. Witte OW, Freund HJ. (1999). Neuronal dysfunction, epilepsy and postlesional brain plasticity. *Adv Neurol.* 81: 25–36. PMID: 10608999.
90. Woody WM. (1998). The development of voltage-gated ion channels and its relation to activity-dependent development events. *Curr Top Dev Biol.* 39: 159–185. doi: 10.1016/s0070-2153(08)60455-x.
91. Yevtushenko SK, Omel'yanenko AA. (2005). Klinicheskaya elektroentsefalografiya u detey. Donetsk: Donechchina: 860. [Евтушенко СК, Омеляненко АА. (2005). Клиническая электроэнцефалография у детей. Донецк: Донеччина: 860].
92. Yu LMY, Polygalov D, Wintzer ME, Chiang M C, McHugh TJ. (2016). CA3 Synaptic Silencing Attenuates Kainic Acid-Induced Seizures and Hippocampal Network Oscillations. *eNeuro.* 7. 3 (1): ENEURO.0003-16.2016. doi: 10.1523/ENEURO.0003-16.2016. eCollection. Jan Feb 2016.
93. Zenkov LR, Mel'nichuk PV. (1985). Tsentral'nyye mekhanizmy afferentatsii u cheloveka. Moskva: Meditsina: 271. [Зенков ЛР, Мельничук ПВ. (1985). Центральные механизмы афферентации у человека. Москва: Медицина: 271].
94. Zenkov LR. (2010). Klinicheskaya epileptologiya s elementami nefrofiziologii. Rukovodstvo dlya vrachey. Moskva: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo: 408. [Зенков ЛР. (2010). Клиническая эпилептология с элементами нефрофизиологии. Руководство для врачей. Москва: Медицинское информационное агентство: 408].
95. Zhu JJ, Esteban JA, Hayashi Y, Malinow R. (2000). Postnatal Synaptic Potentiation: Delivery of GluR4-Containing AMPA Receptors by Spontaneous Activity. *Nature Neuroscience.* 3 (11): 1098–1106. doi: 10.1038/80614.
96. Zhulev NM, Saykova LA. (2005). Sergey Nikolayevich Davidenkov: zhizn' i tvorcheskaya deyatel'nost'. Sankt Peterburg: Izdatel'skiy dom SPbMAPO: 63. [Жулев НМ, Сайкова ЛА. (2005). Сергей Николаевич Давиденков: жизнь и творческая деятельность. Санкт Петербург: Издательский дом СПб: МАПО: 63].
97. Zykov VP. (2018). Diagnostika i lecheniye zabolevaniy nervnoy sistemy u detey. Moskva: Triada: 432. [Зыков ВП. (2018). Диагностика и лечение заболеваний нервной системы у детей. Москва: Триада: 432].

Відомості про авторів:

Мартинюк Володимир Юрійович — к.мед. н., доц., зав. кафедри дитячої неврології і медико-соціальної реабілітації НМАПО імені П. Л. Шупика МОЗ України. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 201-35-11.

Знаменська Тетяна Костянтинівна — д.мед.н, проф., керівник відділу неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О. М. Лук'янової». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-20.

Швейкіна Вікторія Борисівна — к.мед.н., ст.н.с. відділу неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О. М. Лук'янової». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Стаття надійшла до редакції 16.11.2020 р., прийнята до друку 10.03.2021 р.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

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

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

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

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

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору.

Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою. Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою..

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

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

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

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

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

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

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

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

УДК 616.34/35-002-053.3/.5

**О.М. Охотнікова², Т.М. Ткачева¹, А.А. Романчук¹,
О.М. Грищенко², Л.В. Семененко²**

Сучасні підходи до лікування запальних захворювань кишечника в дітей відповідно до останніх рекомендацій Європейської організації з вивчення хвороби Крона і коліту, Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів

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

²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.2(114): 40-57. doi 10.15574/SP.2021.114.40

For citation: Okhotnikova OM, Tkacheva TM, Romanchuk AA, Grishchenko OM, Semenenko LV. (2021). Modern approaches to the treatment of inflammatory bowel disease in children according to the latest recommendations of the European Organization for the Study of Crohn's disease and colitis, and the European Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(114): 40-57. doi 10.15574/SP.2021.114.40

Сучасне амбулаторне ведення виразкового коліту (ВК) залишається складним завданням, оскільки 20% дітей досі потребують проведення колектомії. Тому Європейська організація з вивчення хвороби Крона і коліту (ЕССО) та Європейське товариство дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів (ESPGHAN), прагнучи стандартизувати щоденне лікування запального захворювання кишечника (ЗЗК), розробили протокол ведення та лікування дітей, хворих на ВК. На підставі проведеного аналізу медичного наукового пошуку з подальшою доказовою оцінкою кожного положення були оновлені рекомендації 2012 року.

Мета — висвітлити положення оновленого протоколу щодо терапевтичного ведення дітей з ВК та закріпити матеріал на клінічному прикладі.

Матеріали та методи. Викладено оновлені рекомендації ЕССО та ESPGHAN (2018) щодо лікування ЗЗК у дітей, алгоритму індукції і підтримки ремісії ВК і ЗЗК не класифікованого. Наведено клінічний випадок для прикладу застосування алгоритму індукції і підтримки ремісії ЗЗК у дітей, оцінки тяжкості, надано схему подальшого ведення пацієнтів з цією патологією.

Результати та висновки. Поновлені рекомендації ЕССО та ESPGHAN полегшують проведення лікування ВК і ЗЗК не класифікованих, надають чітку схему спостереження за дітьми з цією патологією, що поліпшує результати лікування та якість життя маленьких пацієнтів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: виразковий коліт, рекомендації, діти, анти-ФНП, кальпротектин, не класифіковані запальні захворювання кишечника, моніторинг, індекс активності, лікування.

Modern approaches to the treatment of inflammatory bowel disease in children according to the latest recommendations of the European Organization for the Study of Crohn's disease and colitis, and the European Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists

О.М. Okhotnikova², Т.М. Tkacheva¹, А.А. Romanchuk¹, О.М. Grishchenko², Л.В. Semenenko²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

²Kyiv Children's Specialized Clinic «OHMADYT», Kyiv, Ukraine

Modern outpatient management of ulcerative colitis (UC) continues to be a difficult task, as 20% of children still need colectomy (there are no official statistics for Ukraine). Therefore, the European Organization for the Study of Crohn's Disease and Colitis (ECCO) and the European Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists (ESPGHAN), seeking to standardize the daily treatment of inflammatory bowel disease (IBD), have developed a protocol for the management and treatment of children with VC. Based on the analysis of medical research, followed by an evidentiary assessment of each provision, the 2012 recommendations were updated.

The aim is to present the provisions of the updated protocol on therapeutic management of children with ulcerative colitis and to consolidate the material on a clinical case.

Materials and methods. The article presents updated recommendations of ECCO and ESPGHAN (2018) on the treatment of COPD in children, the algorithm of induction and maintenance of remission of UC and COPD unclassified. A clinical case is given for an example of application of the algorithm of induction and support of remission of IBD at children, assessment of severity and the scheme of management of patients with this pathology is provided.

Results and conclusions. The updated recommendations of ECCO and ESPGHAN facilitate the treatment of unclassified UC and IBD, provide a clear scheme for monitoring children with this pathology, which improves treatment outcomes and quality of life of young patients.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: ulcerative colitis, recommendations. children, anti-TNF, calprotectin, unclassified inflammatory bowel disease, monitoring, activity index, treatment.

Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний кишечника у детей согласно последним рекомендациям Европейской организации по изучению болезни Крона и колита, Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов

Е.Н. Охотникова², Т.Н. Ткачева¹, А.А. Романчук¹, О.Н. Грищенко², Л.В. Семененко²

¹Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев

²Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», г. Киев, Украина

Современное амбулаторное ведение язвенного колита (ЯК) остается сложной задачей, поскольку 20% детей до сих пор требуют проведения колектомии. Поэтому Европейская организация по изучению болезни Крона и колита (ЕССО) и Европейское общество детских гастроэнтерологов,

гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), стремясь стандартизировать ежедневное лечение воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), разработали протокол ведения и лечения детей, больных ЯК. На основании проведенного анализа медицинского научного поиска с последующей доказательной оценкой каждого положения были обновлены рекомендации 2012 года.

Цель — осветить положения обновленного протокола о терапевтическом ведении детей с ЯК и закрепить материал на клиническом примере.

Материалы и методы. Изложены обновленные рекомендации ECCO и ESPGHAN (2018) по лечению ВЗК у детей, алгоритма индукции и поддержки ремиссии ЯК и ВЗК не классифицированного. Приведен клинический случай как пример применения алгоритма индукции и поддержки ремиссии ВЗК у детей, оценки тяжести; предоставлена схема дальнейшего ведения пациентов с этой патологией.

Результаты и выводы. Обновленные рекомендации ECCO и ESPGHAN облегчают проведение лечения ЯК и ВЗК неклассифицированного, предоставляют четкую схему наблюдения за детьми с этой патологией, улучшает результаты лечения и качество жизни маленьких пациентов.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. На проведение исследований получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: язвенный колит, рекомендации, дети, анти-ФНО, кальпротектин, не классифицированное воспалительное заболевание кишечника, мониторинг, индекс активности, лечение.

Вступ

Сучасне амбулаторне ведення виразкового коліту (ВК) залишається складним завданням, оскільки 20% дітей [101] досі потребують проведення колектомії (офіційної статистики з цього приводу по Україні немає). Тому Європейська організація з вивчення хвороби Крона і коліту (ECCO) та Європейське товариство дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів (ESPGHAN), з метою стандартизації щоденного лікування запального захворювання кишечника (ЗЗК), розробили протокол ведення та лікування дітей, хворих на ВК. На основі аналізу медичного наукового пошуку з подальшою доказовою оцінкою кожного положення були оновлені рекомендації 2012 року.

У розділі «Лікування» запропоновано алгоритм прийняття терапевтичних рішень на основі клінічної оцінки та індексу активності дитячого ВК (PUCAI), оптимізовано застосування месалазину (включаючи топічне), системних і локальних стероїдів, тіопуринів і, для тяжких захворювань, біопрепаратів; визначено роль терапевтичного моніторингу лікарських засобів; з'ясовано місце хірургічного втручання, а також обговорено аспекти позакишкових проявів, харчування, росту, надання психологічної допомоги хворим.

Мета дослідження — висвітлити положення оновленого протоколу щодо терапевтичного ведення дітей з ВК і закріпити матеріал на клінічному прикладі.

Рекомендації протоколу 2019 року щодо препаратів 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК) і клізм:

1. Пероральні 5-АСК-сполуки можуть бути як стартовою, так і підтримувальною терапією І лінії для легкої і помірної форми ВК (100% консенсусна згода).

2. Комбінована пероральна і ректальна терапія 5-АСК-сполуками ефективніша за пероральну монотерапію (98% консенсусна згода).

3. Ректальна монотерапія має бути резервною для легкого і середньотяжкого виразкового проктиту (рідкісного дитячого фенотипу), (100% консенсусна згода).

4. У разі ректальної терапії 5-АСК-сполуки є кращими за стероїди (100% консенсусна згода).

Практичні вказівки:

1. Жодна форма месалазину не виявилася безсумнівно кращою для індукції або підтримки ремісії, однак сульфасалазин може дещо перевершувати месалазин для підтримки ремісії, має рідку форму і ефективніший у лікуванні артриту, але пов'язаний з більшою кількістю побічних ефектів (100% консенсусна згода).

2. Месалазин дозується: перорально — 60–80 мг/кг/добу до 4,8 г/добу; ректально — від 25 мг/кг до 1 г щодоби; сульфасалазин — 40–70 мг/кг/добу до 4 г/добу. Немає доказів, що вищі дози ректального застосування сальфасалазину (4 г і вище) ефективніші за 1 г/добу (98% консенсусна згода).

3. Супозиторії краще використовувати при обмеженому проктиті, тоді як піни і рідкі месалазинові клізми — при поширеному коліті (95% консенсусна згода).

4. Дозування 5-АСК 1 раз/добу можна використовувати для індукції ремісії та для підтримувальної терапії (95% консенсусна згода).

5. Поступове стартове збільшення дози сульфасалазину протягом 7–14 діб пом'якшує дозозалежні побічні ефекти (93% консенсусна згода).

6. Ефективна індукційна доза має бути продовжена в період підтримки ремісії. Зменшення дози розглядається тільки після декількох місяців тривалої ремісії (93% консенсусна згода).

7. Модифікація лікування проводиться в разі відсутності значущої позитивної відповіді на оральну монотерапію месалазином протягом 2–3 тиж терапії (95% консенсусна згода).

8. Гостра непереносимість месалазину, яка виникає протягом першого місяця лікування, може бути клінічно схожою на загострення ВК.

Симптоми зникають протягом доби після відміни препарату і знову з'являються при повторних призначеннях (як орально, так і ректально), що є діагностичною відмінністю із загостренням ВК (100% консенсусна згода).

9. У хворих, які мають рефрактерний до місцевої терапії месалазином та стероїдами виразковий проктит або непереносимість цих препаратів, можна використовувати ректальний такролімус (доза 0,07 мг/кг/добу до 3 мг/добу максимально), (88% консенсусна згода).

Месалазин індукував ремісію у 35–55% дітей [98,106]. Жодна конкретна сполука 5-АСК не перевершувала інші в індукції ремісії, хоча сульфасалазин статистично був кращим для підтримки ремісії [21,72], а пероральний месалазин краще переносився [23]. Серйозні побічні явища на тлі застосування 5-АСК-сполук були рідкісними. З метою виключення токсичності препарату необхідно проводити регулярне лабораторне спостереження за гемограмою, показниками функції нирок та печінки.

Дослідження лікування дитячого виразкового проктиту за допомогою супозиторіїв месалазину (0,5 г/добу) виявило зниження активності захворювання через 3 і 6 тиж у дітей з легким і помірним перебігом відповідно [31]. Поєднання оральної та ректальної 5-АСК-терапії поліпшило клінічні результати [13,62,83]. Дослідження серед дорослих пацієнтів показало, що піни з ректальним месалазином, гель або рідкі клізми мали порівнянну переносимість, безпечність та ефективність [11,60,61,104]. Одноразова щодобова ректальна терапія була настільки ж ефективною, як розділена на декілька застосувань щодобова доза [50].

Ректальні стероїдні препарати були корисними для пацієнтів, які мають непереносимість сполук 5-АСК, але дані метааналізу засвідчили перевагу ректального месалазину над стероїдами [60,61].

Ректальний такролімус зареєстрований як успішна форма III лінії лікування виразкового проктиту в дітей та дорослих [55,56]. У подвійному сліпому плацебо контрольованому дослідженні 8 із 11 дорослих пацієнтів, які отримували ректальну мазь із такролімусом (1,5 мг 2 рази/добу), досягли загоєння слизової за 8 тиж лікування, порівняно з 1 із 10, які отримували плацебо [54].

Рекомендації протоколу 2019 року щодо оральних стероїдів:

1. Оральні стероїди застосовуються як препарати II лінії лікування легкої та помірної

форми ВК у дітей, які не відповідають на 5-АСК-сполуки (перорально±ректально), і можуть розглядатися як I лінія при тяжкій формі захворювання (100% консенсусна згода).

2. Тяжкі форми ВК слід лікувати внутрішньовенними стероїдами (98% консенсусна згода).

3. Оральні стероїди II покоління з меншим системним ефектом (беклометазону дипропіонат (БДП) і будесонід-ММХ, ефективність якого підтверджена тільки для лівобічного коліту) можна застосовувати в пацієнтів із легкою формою, рефрактерною до 5-АСК-сполук, і такі стероїди мають передувати оральному преднізолону (93% консенсусна згода).

4. Стероїди не рекомендовані для підтримання ремісії; слід застосовувати стероїдощадні стратегії (100% консенсусна згода).

Практичні вказівки:

1. Щодо рекомендації № 2, короткий курс оральних стероїдів можна використовувати в окремих дітей з тяжким колітом (PUSAI-65), які мають задовільний стан і незначні відхилення лабораторних показників (93% консенсусна згода).

2. Добова доза орального преднізолону становить 1 мг/кг/добу (максимально — 40 мг) протягом 2–3 тиж із подальшим зниженням дози за 8–10 тиж (табл. 1), (98% консенсусна згода).

3. Одноразове щодобове введення стероїдів вранці є настільки ж ефективним, як і така сама доза в декілька застосувань протягом доби (100% консенсусна згода).

4. У пацієнтів із масою тіла >30 кг дозування БДП становить 5 мг 1 раз/добу протягом 4 тиж, а для будесоніду-ММХ — 9 мг протягом 8 тиж. Дозування для дітей з масою тіла <30 кг не встановлене, до того ж немає рідкої форми препарату. Пропонується поступове зниження дози препарату через добу протягом 2–4 тиж (93% консенсусна згода).

5. Термін «залежність від стероїдів» поширюється на пацієнтів, які не можуть припинити застосовувати стероїди протягом 3 міс без повторного загострення захворювання або мають рецидив протягом 3 міс після припинення препарату, що потребує відновлення стероїдів (95% консенсусна згода).

6. Висока доза глюкокортикостероїдів (ГКС) і довга тривалість терапії (>3 міс) пригнічує функцію наднирників у 20% дітей із ЗЗК (98% консенсусна згода).

7. Якщо на тлі відміни стероїдів з'являються симптоми пригнічення наднирників (слабкість, стомлюваність, нездужання, нудота, блювання, діарея, головний біль, артралгія, біль у животі),

необхідно визначити рівень кортизолу о 08:00 ранку до застосування препарату з подальшою консультацією дитячого ендокринолога (93% консенсусна згода).

Різні джерела повідомляють, що стероїдна залежність вища в дітей, ніж у дорослих (45% проти 8% відповідно) [72]. Стратегії уникнення стероїдної залежності: оптимізація 5-АСК-терапії, додаткова терапія клізмами, деескалація лікування ГКС (бажано швидко знизити дозу до ≤ 20 мг) і вчасне застосування тіопуринів або біопрепаратів.

У перші 2–3 тиж лікування тяжких форм починають із преднізолону в дозі 1 мг/кг до 40 мг 1 раз/добу (у пацієнта з гострим тяжким колітом доза може досягати 60 мг/добу). Якщо після 7–14 діб не відбулося значного поліпшення (PUSAI < 20 балів) або збільшився PUSAI ≥ 20 балів у будь-який час, то лікування посилюють після виключення інших причин стероїдстійкого захворювання.

Після перших 2–3 тиж лікування при PUSAI = 15–30 залишають стабільну дозу ще на 7 діб; при PUSAI > 35 дозу стероїдів збільшують до попередніх 1-го чи 2-го тижня лікування протягом 1 тиж і потім повторно починають знижувати повільніше; при PUSAI > 60 або збільшення PUSAI на 20 балів у будь-який час — розглядають ескалацію лікування.

Дослідження лікування ВК оральними стероїдами в дітей виявили у 50–64% випадків короткострокову (1–3 міс) ремісію [9,33,97]; у 49–61% випадків — ремісію до 1 року, у 14–49% дітей сформувалася стероїдзалежність, а 5–29% хворих потребували хірургічного втручання [33,97]. Загоєння слизової оболонки за часом відстає від клінічного поліпшення: у нерандомізованому дослідженні через 8 тиж застосування стероїдів або сполук 5-АСК 87% пацієнтів мали клінічну ремісію, 40% — ендоскопічну ремісію і тільки 15% — гістологічну ремісію [5].

Таблиця 1

Графік зниження дози преднізолону протягом 10 тижнів лікування

Тиждень (мг/добу)									
1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й
60	50	40	35	30	25	20	15	10	5
50	45	40	35	30	25	20	15	10	5
45	40	40	35	30	25	20	15	10	5
40	40	40	35	30	25	20	15	10	5
35	35	35	30	25	20	15	15	10	5
30	30	30	25	20	15	15	10	10	5
25	25	25	20	20	15	15	10	5	5
20	20	20	15	15	12,5	10	7,5	5	2,5
15	15	15	12,5	10	10	7,5	7,5	5	2,5

Топічні стероїди II покоління мають сприятливіший профіль безпеки і можуть застосовуватися перед системними стероїдами в окремих пацієнтів із тяжкими формами [17]. БДП має стійке до шлункового соку плівкове покриття, що поліпшує транспортування до дистального відділу тонкої кишки та до товстої кишки. Дослідження за участю 30 дітей (маса тіла > 30 кг), які мали легку та помірну форму ВК, показало, що пероральне застосування БДП у дозі 5 мг/добу протягом 4 тиж добре переноситься і ефективніше за сполуки 5-АСК для досягнення клінічної ремісії (80% проти 33%, $P < 0,025$) та ендоскопічної ремісії (73% проти 27%, $P < 0,025$) [5]. Будесонід-ММХ є новою пероральною формою з подовженим вивільненням препарату в товстій кишці.

Рекомендації протоколу 2019 року щодо імуномодуляторів:

1. Тіопурини рекомендуються для підтримки ремісії (після виходу з епізоду гострого тяжкого коліту) у дітей, які мають залежність від ГКС або часті рецидиви (2 і більше на рік) на тлі лікування сполуками 5-АСК, та в пацієнтів із непереносимістю до 5-АСК (98% консенсусна згода).

2. Тіопурини не використовуються для індукції ремісії в дітей з ВК (100% консенсусна згода).

3. Контроль рівня метаболітів тіопурину в крові рекомендується в пацієнтів, які мають неповну або негативну відповідь на лікування, лейкопенію або підвищені трансамінази (95% консенсусна згода).

Практичні вказівки:

1. Тіопурини можуть бути ефективнішими за 5-АСК-сполуки для підтримки ремісії, але профіль безпеки робить їх препаратами II лінії, після невдалої терапії сполуками 5-АСК (93% консенсусна згода).

2. Визначення генотипу ТРМТ (Thiopurine methyltransferase) або фенотипу (активності ТРМТ) рекомендується для виявлення пацієнтів із високим ризиком глибокої мієлосупресії. Гетерозиготні пацієнти та особи з низькою активністю ТРМТ потребують зниження дози. Тіопурини не використовуються в дітей з гомозиготними мутаціями до ТРМТ або в дітей з дуже низькою активністю ТРМТ (93% консенсусна згода).

3. Моніторинг показників крові та ферментів печінки проводиться у всіх хворих 2 рази протягом 1 міс, 1 раз на місяць протягом перших 3 міс лікування, а далі — що 3 міс (100% консенсусна згода).

4. Використовуються засоби захисту від сонця під час застосування тіопуринів та інших імуносупресорів (100% консенсусна згода).

5. Тіопурини мають властивість пригнічувати фермент ТРМТ (що підвищує рівень активного тіопурину-6-тіогуаніну (6-TGN)), тому він призначається зі сполуками 5-АСК (88% консенсусна згода).

Максимальний терапевтичний ефект тіопуринів спостерігається на 10–12-му тижні лікування (98% консенсусна згода).

7. У пацієнтів із нормальним ТРМТ доза азатіоприну становить 2–2,5 мг/кг/добу, для меркаптопурину — 1–1,5 мг/кг/добу. Вимірювання рівнів метаболітів тіопурину може сприяти подальшому коригуванню дози і зменшенню побічних ефектів. Рівні активних метаболітів тіопурину (6-тіогуаніну (6-TGN) — 235–450 пмоль/8x10⁸ еритроцитів і 6-метилмеркаптопурин рибонуклеотиди (6-MMP) — <6700 пмоль/8x10⁸ еритроцитів) є оптимальними (порогові значення можуть різнитися при різних методах вимірювання), (95% консенсусна згода).

8. Пацієнти, які мають непереносимість або грипоподібну реакцію на одну зі сполук тіопурину, можуть добре переносити менші дози або потребують переведення на іншу сполуку тіопурину (азатіоприн на 6-меркаптопурин і навпаки). Розподіл добової дози на 2 застосування може зменшити шлунково-кишкову та печінкову токсичність у пацієнтів, які мають гіперактивність ферменту ТРМТ (95% консенсусна згода).

9. Тіопурини слід припинити при клінічно значущій мієлосупресії або панкреатиті. Повторне введення тіопуринів після зникнення лейкопенії (але не панкреатиту) можна призначити в меншій дозі після вимірювання метаболітів тіопурину і/або ферменту ТРМТ (95% консенсусна згода).

10. Змінювати лікування в пацієнтів з активним захворюванням (за достатнього рівня 6-TGN) слід після 12 тиж застосування тіопурину (98% консенсусна згода).

11. Застосування алопуринолу (50 мг у пацієнтів із масою тіла <30 кг, 100 мг — у пацієнтів із масою тіла ≤30 кг 1 раз/добу, максимум 5 мг/кг) разом із низькою дозою азатіоприну (25–30% від початкової дози) може забезпечити дієвий терапевтичний ефект у пацієнтів із гіперактивним ТРМТ, що призводить до високого рівня 6-MMP (часто пов'язаного з підвищенням трансаміназ) і низького

6-TGN. Дітей слід ретельно спостерігати, враховуючи підвищений ризик токсичності (95% консенсусна згода).

12. Відмінити тіопурини можна в пацієнтів після тривалого лікування (не менше 1 року) зі стійкою клінічною, ендоскопічною та гістологічною ремісією. Тоді сполуки 5-АСК можуть зберегти ремісію в пацієнтів, які їх отримують (91% консенсусна згода).

13. У пацієнтів із ВК, які не реагують або не переносять тіопуринів, метотрексат можна розглядати як препарат для підтримки ремісії, коли інші альтернативи не можливі або не доступні (91% консенсусна згода).

14. Оральний такролімус (FK-506) можна застосовувати як альтернативу стероїдів у деяких дітей з ВК для додавання до тіопурину або ведолізумабу (з урахуванням тривалішого часу початку дії). На початку лікування необхідно досягти цільового рівня препарату у крові (10–15 нг/мл) із поступовим титруванням дози до найнижчих рівнів (5–10 нг/мл і далі 2–5 нг/мл), щоб уникнути серйозних побічних явищ (93% консенсусна згода).

Кілька ретроспективних досліджень [3,37,92,102] у дітей підтвердили ефективність застосування тіопуринів тільки в підтримці ремісії та стероїдщадних стратегіях із середнім часом досягнення стану стійких рівнів тіопурину на 55-ту добу лікування [81]. Частота відміни тіопурину внаслідок побічних явищ у великих педіатричних когортах становила 18% [24] і 30% [42]. Дозонезалежні побічні реакції включали лихоманку, панкреатит, висип, артралгії, нудоту, блювання та діарею, тоді як дозозалежна токсичність — лейкопенію, тромбоцитопенію, інфекції та гепатит [12,87].

У дослідженні [12] за участю 78 дітей рівень 6-TGN вище 405 пмоль/8x10⁸ еритроцитів був єдиним предиктором стійкості до азатіоприну.

Необхідність відміни тіопурину після досягнення стійкої ремісії є спірним. У ретроспективному дослідженні за участю 127 пацієнтів із ВК у стадії ремісії приблизно 1/3 пацієнтів мала рецидив протягом 12 міс після відміни препарату, а 2/3 — протягом 5 років [40].

Рекомендації протоколу 2019 року щодо біопрепаратів:

1. Інфліксимаб (IFX) розглядається як терапія у хронічно активних або стероїдозалежних пацієнтів із ВК, який не контролюється сполуками 5-АСК і тіопуринами, як для індукції, так і для підтримки ремісії (100% консенсусна згода).

2. Адалімумаб або голімумаб можна застосовувати в пацієнтів, які швидко втрачають позитивну відповідь на лікування або мають непереносимість до IFX (на підставі сироваткових рівнів антитіл), (95% консенсусна згода).

3. Призначення адалімумабу та голімумабу не мають сенсу в пацієнтів із первинною негативною відповіддю до IFX (93% консенсусна згода).

4. Призначення ведолізумабу розглядається в разі хронічно активного процесу або стероїд-залежних пацієнтів як терапія II ряду після неефективного застосування анти-ФНП (95% консенсусна згода).

Практичні вказівки:

1. Скринінг на латентний туберкульоз (анамнез, рентген органів грудної клітки (ОГК), реакція Манту або квантифероновий тест), віруси гепатитів В і С, вітряної віспи та ВІЛ необхідні перед початком анти-ФНП-терапії. Квантифероновий тест є кращим у пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію або вакциновані БЦЖ (95% консенсусна згода).

2. IFX вводяться амбулаторним пацієнтам із ВК спочатку в дозі 5 мг/кг на дозу на 0, 2 і 6-му тижнях, а потім 5 мг/кг кожні 8 тиж для підтримки. Вище початкове дозування враховується в дітей з низькою масою тіла (<30 кг) або високим індексом маси тіла, а також при високій активності запального процесу і гіпоальбумінемії. Рівні цільового вмісту IFX у крові після фази індукції (14-й тиждень лікування) мають бути >4–5 мг/мл. Швидка інфузія (1–2 год) є такою ж безпечною та ефективною, як традиційні повільніші інфузії, якщо індукційні дози добре переносяться (98% консенсусна згода).

3. IFX рекомендуються в комбінації з імуномодулятором (найбільше доказів у тіопуринів), щоб зменшити ймовірність утворення антитіл до IFX та для підвищення ефективності. Припинення застосування імуномодуляторів можна розглядати не раніше 6 міс терапії, особливо у хлопчиків, після забезпечення рівня IFX у крові >5 мг/мл. Оскільки рівні IFX у крові можуть у подальшому знижуватися за рахунок утворення антитіл, то проводиться їх моніторинг (98% консенсусна згода).

4. Корисність комбінації адалімумабу, голімумабу і ведолізумабу з тіопуринами, на відміну від IFX, є більш суперечливою, вони найчастіше призначаються як монотерапія в дітей (100% консенсусна згода).

5. Дози голімумабу для індукції ремісії становлять 200 мг/тиж (перше застосування), потім 100 мг кожні 2 тиж для осіб масою тіла 45 кг. Дітям із меншою вагою препарати дозуються з урахуванням площі поверхні тіла – ППТ (115 мг/м² і 60 мг/м² на тижні 0 і 2-му відповідно). Підтримувальні дози становлять 60 мг/м² при масі тіла <45 кг, 100 мг – при масі тіла >45 кг кожні 4 тиж. Сироваткові рівні цільової дози підтримки становлять >2 мг/мл (100% консенсусна згода).

6. Адалімумаб починають із дози 160 мг, потім – 80 мг через 2 тиж, далі – 40 мг кожні 2 тиж у підлітків із масою тіла >40 кг. Оптимальне дозування в дітей молодшого віку не було чітко визначене, але може бути розраховане на основі ППТ, тобто на індукцію ремісії – 92 мг/м², потім – 46 мг/м², далі – 23 мг/м² кожні 2 тиж для підтримки ремісії. Сироваткові рівні цільової дози підтримки адалімумабу становлять >5–8 мг/мл (100% консенсусна згода).

7. Визначення рівня препаратів (є корисним для уникнення негативної реакції на анти-ФНП-препарати, для показання ескалації дози або переходу на інший біологічний препарат) та рівнів антитіл у сироватці крові після індукції ремісії (на 14-му тижні інфузії IFX і 8–10-му тижні для адалімумабу) може допомогти в оптимізації лікування (98% консенсусна згода).

8. Доза ведолізумабу становить 5 мг/кг до 300 мг на дозу на 0, 2, 6-му тижнях, а потім кожні 8 тиж. Для тих, хто важить <30 кг, необхідна вища доза, тому розрахунок на основі ППТ може бути кращим (тобто 177 мг/м²). Ефект ведолізумабу на перебіг захворювання вперше оцінюється на 6-му тижні лікування, але відповідь може бути незрозумілою ще до 14-го тижня (друга оцінка). У пацієнтів із частковим ефектом можна скоротити інтервал між інфузіями до 4 тиж (93% консенсусна згода).

9. У пацієнтів зі стійким дистальним запаленням кишечника на тлі оптимального лікування анти-ФНП-препаратами може бути корисною ректальна терапія (переважно сполуками 5-АСК), (98% консенсусна згода).

Проблеми безпеки анти-ФНП включають гострі інфузійні реакції (протягом 4 год після введення), віддалені реакції гіперчутливості (понад 4 год і до 14 діб), серйозні та опортуністичні інфекції [70] і потенційний ризик раку шкіри та лімфоми. Іншими дуже рідкісними побічними подіями були псоріаз, демієлініза-

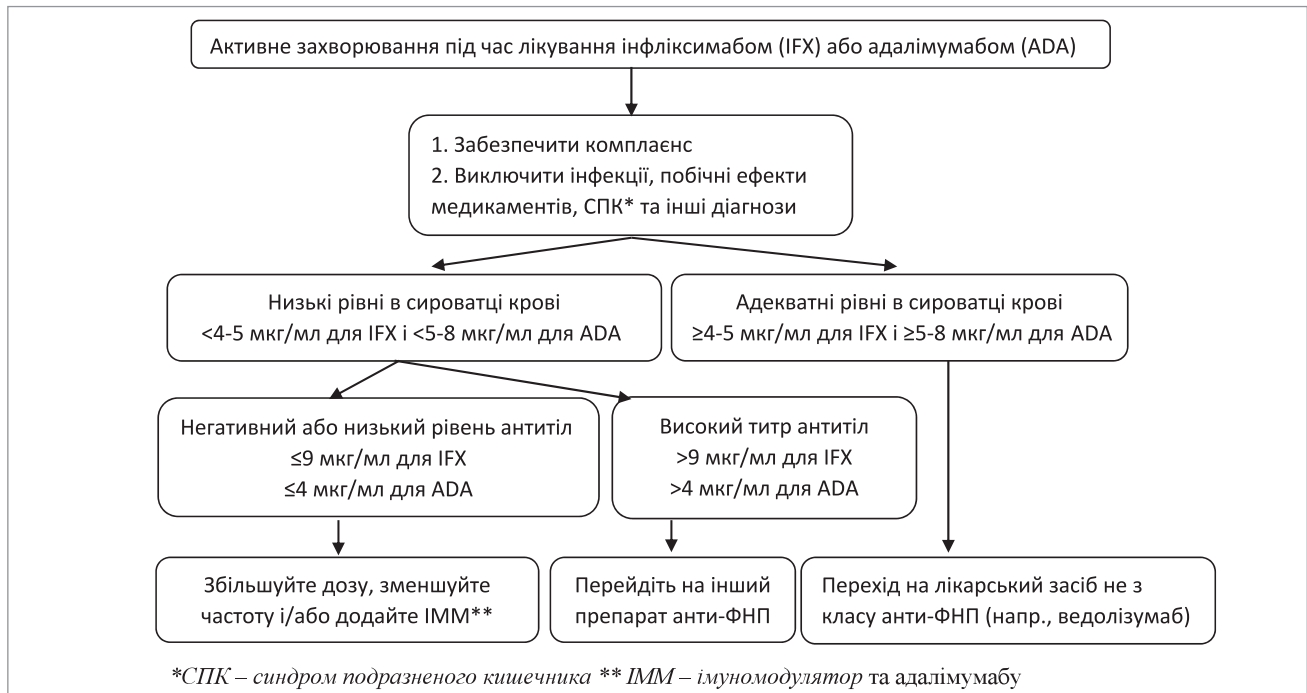


Рис. 1. Алгоритм дій при різних сироваткових рівнях лікарських засобів та антитіл до інфліксимабу та адалімумабу

ція та неврит зорового нерва [2]. Немає чітких доказів того, що премедикація будь-яким лікарським засобом перешкоджає розвитку гострої інфузійної реакції [35,49].

Рекомендації протоколу 2019 р. щодо інших медичних заходів:

1. Плазмаферез гранулоцитів / моноцитів не слід регулярно застосовувати при дитячому ВК (100% консенсусна згода).

2. Трансплантацію кишкової мікробіоти (FMT) не слід регулярно застосовувати при дитячому ВК (100% консенсусна згода).

3. Антибіотики не слід регулярно використовувати для індукції або підтримки ремісії дитячого ВК (100% консенсусна згода).

4. Пробиотичні агенти (наприклад, VSL #3, *Escherichia coli* Nissle 917) можна розглядати в лікуванні легкої форми ВК як додаткову терапію або в тих, хто не переносить сполуки 5-АСК (100% консенсусна згода).

5. Куркумін можна розглядати як додаткову терапію для індукції та підтримки клінічної ремісії при легкій і помірній формах ВК (91% консенсусна згода).

6. Пророщені продукти ячменю, омега-3, алое вера, фітотерапія та внутрішньовенний імуноглобулін не рекомендовані як первинне лікування (98% консенсусна згода).

Практичні вказівки:

1. Найуживанішою схемою плазмаферезу є: 1 сеанс на тиждень гранулоцитарного / моноци-

тарного аферезу протягом 5–10 подальших тижнів (93% консенсусна згода).

2. Є дані щодо безпечного використання куркуміну (активного інгредієнта куркуми) до 4 г/добу для індукції і до 2 г/добу під час підтримання ремісії. Дозування для індукції ремісії в дітей таке (всі дози щодобово призначаються у вигляді двох розділених застосувань): 4 г – для дітей понад 30 кг, 3 г – для 20–30 кг, 2 г – до 20 кг. Дози можна зменшити вдвічі для підтримувального лікування (98% консенсусна згода).

Невеликі серійні педіатричні дослідження свідчать про можливу ефективність **аферезу** у дітей при стероїдозалежних і резистентних формах ВК, в яких частота відповідей становить від 60% до 85% відповідно [34,63,85,93–95].

Трансплантація кишкової мікробіоти (FMT) базується на перенесенні пацієнтові калу від здорового донора зі здоровим мікробіомом. Можуть бути використані споріднені або неспоріднені донори, але вони мають пройти ретельну клінічну та лабораторну перевірку перед процедурою. Доставка його може відбуватися через назогастральний зонд при запаленні у верхніх відділах кишечника, а також за допомогою колоноскопії або серії клізм при патології в нижніх відділах. Опубліковані результати декількох серій випадків ефективності FMT у дітей з ВК, які не мали переконливих свідчень [39,48,90].

Пробиотики оцінювалися щодо індукції та підтримання ремісії при ВК. Одне педіатричне

і три дорослі дослідження показали, що штам *E. coli* Nissle 1917 виявився таким же успішним, як і месалазин у підтримці ремісії [30,46,47,84]. Однак Кокранівський систематичний огляд виділив кілька методологічних обмежень у дослідженнях, які заважали будь-якому висновку [69].

Невелике відкрите дослідження у 18 дітей з легкою і помірною формою ВК оцінювало ефективність VSL #3 (містить 8 бактеріальних штамів: *Lactobacillus paracasei* DSM 24733, *Lactobacillus plantarum* DSM 24736, *Bifidobacterium longum* DSM 24736, *Bifidobacterium infantis* DSM 24737, *Bifidobacterium breve* DSM 24732 і *Streptococcus thermophilus* DSM 24731), додане до стандартного лікування, виявило ремісію у 56% випадків [32].

Застосування **антибіотиків** оцінювалося як терапія для ВК, як в індукції ремісії, так і для запобігання рецидивам захворювання, у 2 систематичних оглядах і метааналізі [41,103]. Робоча група дійшла висновку, що антибіотики можуть поліпшити результати при ВК, але необхідні подальші дослідження, щоб підтвердити цю користь, оскільки включені дослідження були дуже різномірними за методологією і типом застосування препарату.

Результати невеликої серії випадків лікування дітей з ЗЗК **куркуміном**, доданого до стандартної терапії, повідомили про прийнятну переносимість і можливу користь [91]. Два плацебо контрольовані дослідження у дорослих показали можливу ефективність куркуміну в досягненні та підтримці стійкої клінічної ремісії [28,51].

Метааналіз додаткових та альтернативних методів лікування ЗЗК, включаючи алое вера, андрографію панікулату, артемізію абсентію, ячмінні харчові продукти, босвелію серрату, каннабіс, масло примули вечірньої, подорожник яйцеподібний, сілімарин і полин, повідомив про можливу користь деяких із них, хоча з огляду на невелику кількість робіт та їхню неоднорідну методологію, жодних певних висновків зробити не вдалося [52,71]. Пероральне застосування алое вера оцінювалося в подвійному сліпому рандомізованому плацебо контрольованому дослідженні як додаткова терапія у 44 дорослих із легкою та помірною формою ВК [53]. Вищі показники ремісії та поліпшення гістологічного дослідження були в групі, яка отримувала алое вера.

Ретроспективне когортне дослідження (24 дорослих) показало ефективність і безпечність **внутрішньовенного імуноглобуліну** при

короткочасному лікуванні, коли стандартні методи лікування протипоказані [65].

Рекомендації щодо ЗЗК – некласифікованого (ЗЗКН):

1. Лікування хворих із ЗЗКН проводиться в тому ж об'ємі, як і в пацієнтів із ВК аналогічної тяжкості (98% консенсусна згода).

Практичні вказівки:

1. Діагноз ЗЗКН встановлюється тільки після повного дослідження шлунково-кишкового тракту (ШКТ), включаючи ілеоколоноскопію, гастроскопію і томографію тонкої кишки (100% консенсусна згода).

2. У пацієнтів із ЗЗКН перегляд лікування проводиться при нижчих показниках активності захворювання, ніж при інших формах ВК (95% консенсусна згода).

3. Враховуючи клінічну подібність ЗЗКН до ВК, доцільно використовувати PUCAI-індекс для оцінки його активності (98% консенсусна згода).

4. Для стандартизації діагностики ЗЗКН використовується алгоритм із кількома елементами (98% консенсусна згода).

5. Хоча профіль ASCA (антитіла проти *Saccharomyces cerevisiae*) «+»/ANCA (антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла) «-» більш специфічний для хвороби Крона, а ASCA «-»/ANCA «+» для ВК, але їх точність низька при встановленні діагнозу ЗЗКН (98% консенсусна згода).

Рекомендації щодо хірургічного втручання:

1. Планова колектомія розглядається в дітей, у яких зберігається активний або стероїдозалежний ВК, незважаючи на оптимізовану терапію, і в тих, хто має дисплазію слизової товстої кишки (98% консенсусна згода).

2. За необхідності хірургічного втручання рекомендується відновлювальна проктоколектомія з клубовоанальним анастомозом і виведення «петльової» ілеостоми (93% консенсусна згода).

3. Триступенева процедура (субтотальна колектомія з ілеостомією) рекомендується пацієнтам із гострим тяжким колітом, які отримують високодозові стероїди, або недавно анти-ФНП-терапію, які мають тяжку дистрофію або ЗЗКН; однак остаточний вибір хірургічного втручання має бути індивідуалізованим (98% консенсусна згода).

4. Для невідкладних і для окремих випадків рекомендується мінімально інвазивний лапароскопічний підхід, оскільки він має еквівалентні результати порівняно з відкритою операцією і кращі результати щодо фертильності в дівчаток (100% консенсусна згода).

Практичні вказівки — дивись повний текст рекомендацій.

Рекомендації щодо паучиту і куфіту:

1. Фіброколоноскопія з біопсією слизової оболонки має проводитися за першої підозри на епізод паучиту (95% консенсусна згода).

2. 14-добовий курс ципрофлоксацину і/або метронідазолу рекомендується як терапія I лінії при паучиті, однак перший препарат може бути ефективнішим (100% консенсусна згода).

3. Комбінація метронідазолу і ципрофлоксацину або перорально / місцево будесонід застосовується в разі стійкості запального процесу (98% консенсусна згода).

4. При рецидивному і/або хронічному паучиті VSL № 3 рекомендується для підтримки ремісії (98% консенсусна згода).

5. Для лікування куфіту призначається місцевий месалазин (100% консенсусна згода).

Практичні вказівки:

1. Клінічно корисно поділяти паучити на «антибіотикочутливі» (тобто нечасті епізоди (<4 на рік), зі швидким реагуванням на 2-тижневий курс одного антибіотика), «антибіотикозалежні» (тобто часті епізоди (≥ 4 на рік), які потребують тривалої антибіотикотерапії для збереження ремісії) та «антибіотикостійкі» (за яких відсутня відповідь на 4-тижневий курс антибіотиків та необхідна альтернативна терапія протягом 4 тиж або довше). За тривалістю паучит класифікується як гострий (<4 тиж) або хронічний (≥ 4 тиж), а за частотою — як нечасто рецидивний або безперервний (100% консенсусна згода).

2. При симптомах хронічного, рецидивного або рефрактерного паучиту слід виключити інші діагнози, такі як куфіт, пропущена хвороба Крона, анастомозна виразка, синдром подразненого резервуара, інфекційний паучит і стеноз анастомозу (100% консенсусна згода).

3. Фекальний кальпротектин можна використовувати для оцінки запалення резервуара (це мінімізує повторні фіброколоноскопії при рецидивному паучиті) і для моніторингу відповіді на лікування. Кальпротектин >300 мг/г свідчить про паучит, тоді як нижчі рівні не виключають його (57% чутливість, 92% специфічність), (95% консенсусна згода).

4. Загальними лікувальними стратегіями при паучиті є ципрофлоксацин (від 30 мг/кг/добу до 1 г/добу в 2 застосування) і/або метронідазол (від 20 30 мг/кг/добу в 3 розділених дозах до 1,5 г/добу) протягом 14 днів (98% консенсусна згода).

5. Бактеріальні препарати можуть бути ефективними для запобігання першого епізоду паучиту (100% консенсусна згода).

6. Незважаючи на відсутність достовірних доказів, тіопурини можна використовувати при рефрактерному паучиті, який не реагує на антибіотикотерапію або за наявності будесонідної залежності. Ефективність IFX доведена лише в серії випадків серед дорослих, в яких позитивна терапевтична відповідь спостерігалася у 50% (98% консенсусна згода).

Паучит — це неспецифічне ідіопатичне запалення клубового резервуара, який створюється при проктоколектомії з ілеоанальним анастомозом (ІРАА), і є найпоширенішим ускладненням, що зустрічається від 24% до 67% дітей з ВК [15,43,44,76,78–80,88,89]. Багатоцентрове ретроспективне когортне дослідження Porto групи ESPGHAN із дитячих ЗЗК включало 129 дітей, яким провели ІРАА (93% ВК і 7% ЗЗКН) і показало, що 86 (67%) дітей розвинули паучит [75]. У 33 (26%) випадках він набув хронічного перебігу. У 54% випадків перший епізод стався протягом 1 року.

Симптоми паучиту включають підвищену частоту і невідкладність випорожнень, тенезми, нетримання сечі, біль у животі та ректальні кровотечі.

Куфіт — це запалення хірургічно створеної залишкової ректальної манжети зі схожими до паучиту симптомами, особливо щодо кровотеч.

Частота випадків паучиту збільшується в дорослих пацієнтів із початком захворювання в молодшому віці, з ретроградним ілеїтом, первинним склерозуючим холангітом (ПСХ), обширним захворюванням товстої кишки, позитивним рANCA, передопераційним застосуванням стероїдів, пацієнтів, які кинули курити, і носіїв генетичних поліморфізмів у NOD2/CARD15, що є більш поширеним у євреїв ашкеназі [1,10,29,59,64,66,86,99,107].

Рекомендації щодо позакишкових проявів:

1. Лікування периферичного артриту спрямоване на індукцію ремісії захворювання кишечника; у цьому випадку сульфасалазин розглядається як лікування I лінії, за яким призначаються анти-ФНП-препарати (93% консенсусна згода).

2. Трансамінази і γ -ГТ відстежуються принаймні щорічно у всіх пацієнтів із ВК, а також проводиться скринінг на ПСХ та аутоімунний гепатит (100% консенсусна згода).

3. У разі підвищення рівнів печінкових ферментів за наявності холестазу проводиться ультразвукове дослідження (УЗД) із подальшою

магнітно-резонансною холангіопанкреатографією (МРХПГ), а за наявності показань — біопсія печінки; для терапевтичних втручань рекомендується ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ), (95% консенсусна згода).

4. Пацієнти з ПСХ і ЗЗК мають підвищений ризик розвитку колоректальної карциноми (КРК), тому щорічна або щодворічна скринінгова колоноскопія починається з моменту встановлення діагнозу ПСХ. Проте спостереження можна відкласти до пубертатного періоду в дітей, розглядаючи кожний випадок індивідуально, враховуючи чинники ризику (тривалість захворювання, сімейний анамнез, тяжкість захворювання з плином часу), оскільки КРК надзвичайно рідко зустрічається у віці до 12 років навіть за наявності ПСХ (95% консенсусна згода).

Практичні вказівки:

1. Гострий периферичний артрит великих суглобів і сакроілеїт може супроводжувати активний перебіг ЗЗК, тому лікувати потрібно кишечник у тісній співпраці з ревматологом (98% консенсусна згода).

2. Нестероїдні протизапальні препарати, які можуть бути необхідними для лікування суглобів, застосовуються коротким курсом і в низьких дозах для мінімізації ризику погіршення ЗЗК (98% консенсусна згода).

3. Оскільки синдром аутоімунного гепатиту є рідкісним у дітей з ПСХ, під час оцінювання біопсії печінки застосовуються мінімальні діагностичні критерії для його встановлення (95% консенсусна згода).

4. Не доведено, що будь-які ліки скорочують час від встановлення ПСХ до трансплантації печінки або розвитку холангіокарциноми. Перевага урсодезоксихолевої кислоти залишається сумнівною, тому в разі її застосовування дози мають бути низькими (10–15 мг/кг/добу). Альтернативою може бути пероральний прийом ванкомицину (35 мг/кг/добу (максимум 1500 мг), у 3 прийоми), протягом 12 тижнів, але на цей час немає довгострокових результатів такого лікування (95% консенсусна згода).

5. ПСХ є важливим фактором ризику щодо виникнення холангіокарциноми в дитячому віці, тому тест СА19.9 та УЗД печінки або МРПХГ можна проводити кожні 1–2 роки, але немає достовірних педіатричних даних, які підтверджують цю практику (95% консенсусна згода).

Захворювання суглобів, у тому числі сакроілеїт або анкілозуючий спондиліт, при ЗЗК зазвичай є гострим самообмежуваним, серонегативним і не деформуючим. У дітей поширеність артриту удвічі вища, ніж у дорослих [36], з чітким переважанням серед жіночої статі. ПСХ у 3 рази частіше зустрічається при ВК порівняно з хворобою Крона [18]. ПСХ може передувати початку ЗЗК до декількох років, але може відбутися навіть після колектомії. Поширеність ПСХ у дітей з ЗЗК становить 1,6–3% через 10 років після встановлення діагнозу [36].

Харчування, ріст та здоров'я кісток:
Практичні вказівки:

Харчування, ріст та здоров'я кісток: Практичні вказівки:

1. Високе споживання червоного або обробленого м'яса, білка, алкогольних напоїв, сірката сульфатвмісних продуктів асоціюється із загостренням захворювання. Через відсутність чітких доказів дієтичні обмеження не слід використовувати для індукції або збереження ремісії при дитячому ВК, до того ж вони можуть призвести до дефіциту поживних речовин (100% консенсусна згода).

2. У пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, тривалою недостатністю харчування, аменореєю, затримкою статевого дозрівання і/або залежністю від стероїдів проводиться кісткова денситометрія DEXA (скоригована на зріст і вік для отримання балів за віком і статтю), (98% консенсусна згода).

3. З метою поліпшення здоров'я кісток слід сприяти загоєнню слизової оболонки ШКТ, проводити адекватне харчування та фізичні вправи, запобігати курінню і дотримуватися стероїдощадних стратегій. Застосування бісфосфонатів має бути зарезервовано для осіб із патологічними переломами та узгоджене зі спеціалістом, обізнаним щодо патології кісткової тканини (100% консенсусна згода).

4. Порушення росту зустрічається рідко в дітей з ВК, які не є стероїдозалежними. При значному порушенні росту слід виключити хворобу Крона або первинний дефіцит гормону росту (100% консенсусна згода).

5. Вітамін D призначається, якщо 25-ОН вітамін D < 50 нмоль/л, незалежно від застосування стероїдів (93% консенсусна згода).

6. Існують різні стратегії лікування дефіциту вітаміну D на додаток до щоденного лікування (>2000 МО/добу). Загальноприйнятою стратегією є призначення «навантажувальної дози» (50 000 МО вітаміну D₃ перорально один раз на тиждень протягом 2–3 міс або 3 рази на тиждень протягом 1 міс), (98% консенсусна згода).

Діагностичні обстеження при ЗЗК із дуже раннім початком розвитку

Основні імунологічні обстеження	Приклади
Повний аналіз крові	Нейтропенія, лімфоцитопенія, тромбоцитопенія
Підтипи лімфоцитів	T-/B-клітинні дефекти, регуляторні T-клітинні дефекти (FOXP3, CD25)
IgG, IgA, IgM, IgE	SCID, CVID, дефекти B-клітин, α-γ-глобулінемія, синдром гіпер-IgM/гіпер-IgE
Окисний вибух	XГХ
Функціональні тести	IL10-axis (LPS-IL10 стимуляція), XIAP-pod-axis (стимулювання MDP), тести на апоптоз (XIAP)
Кандидат для генного дослідження	Підозрюваний дефект або підтвердження виявленого дефекту
Панель генів	Неясна діагностика
Повне секвенування екзому або геному	Протокол дослідження для пошуку нових мутацій

Примітки: XГХ — хронічне гранулематозне захворювання; CVID — загальний варіабельний імунodefіцит; IL — інтерлейкін; SCID — тяжкий комбінований імунodefіцит; XIAP — X-зв'язаний інгібітор білка апоптозу.

Детальніший огляд усіх питань харчування в дітей з ЗЗК наведено в нещодавно опублікованому керівництві Porto групи ESPGHAN із дитячих ЗЗК [67]. Пацієнти з активним ВК часто зменшують вміст клітковини у харчуванні. Вживання кукурудзи, горіхів, висівок уникали >20% пацієнтів із ВК [27]. Однак розчинні волокна є найкращим способом генерування коротколанцюгових жирних кислот, таких як бутират, що має протизапальну дію [58]. На цю тему запропоновано резюме [58].

Запальні захворювання кишечника з дуже раннім початком:

Практичні вказівки:

1. У дітей віком до 2 років слід виключити алергічний коліт, імунологічні порушення та моногенні форми коліту (100% консенсусна згода).

2. Незвичайна еволюція хвороби, історія рецидивних інфекцій, гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ) та відсутність відповіді на численні препарати для лікування ЗЗК можуть свідчити про генетичний дефект, що потребує генетичного і/або імунологічного обстеження в будь-якому віці (табл. 2), (100% консенсусна згода).

Фенотип коліту є найпоширенішим у групі ЗЗК із дуже раннім початком (6 років і молодше) [74], і навіть хвороба Крона часто нагадує ВК. Великий відсоток дітей з ЗЗК до 6-річного віку мають відносно типовий коліт, включаючи легку форму хворобу, якою можна легко керувати за допомогою 5-АСК [7]. Однак термін ЗЗКН, а не ВК, може бути доречнішим у цій ранній віковій групі [38,82]. Спектр диференційної діагностики для цієї вікової групи є складним [38,100], оскільки коліт може спричинятися різними імунологічними порушеннями (табл. 2) [100]. Оскільки жодний специфічний біологічний тест не підтверджує алергічно-

го коліту, тільки успішне випробування елімінаційної дієти є корисним для його діагностування [45].

Багато моногенних форм ЗЗК із дуже раннім початком можуть спочатку виглядати як типові полігенні ЗЗК, а потім виявляються стійкими до стандартної терапії [38,100]. Описано понад 50 різних моногенетичних дефектів, що спричиняють розвиток ЗЗК:

— Поява періанальної хвороби з фолікулітом шкіри протягом перших місяців життя є типовою ознакою дефекту IL-10 [6,25,26].

— Повторні бактеріальні та грибові інфекції є маркером дефектної функції нейтрофілів (наприклад, хронічна гранулематозна хвороба — XГХ) [14,16].

— Рецидивні інфекції шкіри та EBV, або CMV-індукований XГХ можуть свідчити про наявність XIAP-дефекту [77].

— Наявність множинної кишкової атрезії або свідчення підвищеної швидкості апоптозу епітеліальних клітин при біопсії тонкої кишки може асоціюватися з геном TTC7A, особливо коли вони спостерігаються за наявності низьких рівнів IgG, T- і B-клітинної лімфопенії та незначного зниження НК-клітин [8,22,57].

— Вовняне, крихке волосся та аномалії обличчя (дрібне підборіддя, широке плоске перенісся, виразно збільшене чоло), імунні дефекти, захворювання печінки та коліт (їх називають трихо-гепато-ентеричним синдромом або фенотиповою діареєю) можуть спричинятися мутацією в SCIVL2 [19] або TTC37 [20].

— Якщо ознаки аутоімунітету пов'язані із запаленням кишечника з високим рівнем апоптозу епітеліальних клітин, слід розглянути IPeX-синдром або IPeX-подібні розлади [4,68,96,105].

З метою засвоєння стратегій лікування ВК, які пропонуються рекомендаціями, наводимо **клінічний випадок** зі складним шляхом діагностики (алгоритм діагностики ВК — див. «Сучасна педіатрія. Україна», 2019, №8(104), стр. 33–44 [73]), який вплинув на терапевтичні підходи та перебіг захворювання.

До педіатричного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ» госпіталізовано хлопчика Д., 5 років.

Анамнез хвороби: дитина страждає від періодичного болю і здуття живота з 3-річного віку. Через рік з'явилися виражені розлади випорожнення кишечника з домішками крові в калі, анемія I ст. Зверталися до педіатрів, гастроентерологів неодноразово, хлопчик отримував симптоматичну терапію. Оглянутий ендоскопічно під час лікування в обласній дитячій клінічній лікарні — виявлено тріщину ділянки ануса. На цей час уже спостерігалось підвищення кальпротектину до 527,78 мкг/г. В алергологічному обстеженні — збільшення IgE до 64 МО/мл (при віковій нормі — 50 МО/мл), еозинофілія (6%). На початку 2019 року проведено генетичне тестування за станом генів CARD15 і TNF α , яке дає змогу визначити ризик виникнення хвороби Крона; виявлено невисокий ризик хвороби Крона.

28.05.2019 хлопчика госпіталізовано до обласної дитячої клінічної лікарні, де встановлено діагноз «Хронічний коліт, середньотяжкий перебіг, період загострення, постгеморагічна анемія 2-го ступеня, дефіцит ваги тіла I ст, (ІМТ=11,6 кг/м²)» і призначено месалазин у дозі 25 мг/кг/добу ентерально. Відмічалася незначна позитивна динаміка (зменшився больовий синдром), але зберігалися інтестинальні прояви (частота випорожнень до 4 разів на добу, подекуди домішки крові), при нормальному рівні С-реактивного білка — СРБ (5,06 мг/л) і підвищеному рівні серомукоїдів (5,5 Од) та швидкості осідання еритроцитів — ШОЕ (39 мм/год). Генетичний маркер «метіонин-синтаза-редуктаза» (MTRR 66) був позитивним, що свідчить про ризик розвитку гомоцистеїнемії.

Анамнез життя: дитина від I вагітності, вчасних фізіологічних пологів, з вагою при народженні 3850 г, зростом 54 см та оцінкою за шкалою Апгар 8–8 балів. Протягом 1 року життя переніс: гострий трахеїт, афтозний стоматит. У 2 роки виявлено тріщину заднього проходу та схильність до закрепів. У 2,8 року встановлено діагноз «Ректосигмоїдит, гіпохромна анемія

1-го ступеня». У 2 роки 11 місяців проведено операцію з видалення правобічної пахової кили. У 3 роки дитину проліковано з приводу позагоспітальної правобічної пневмонії. З приводу гострої респіраторної вірусної інфекції, гострого тонзиліту, обструктивного бронхіту до 5 років дитині призначено 7–8 курсів антибіотикотерапії. Сімейний анамнез обтяжений: мати хворіла на туберкульоз у 2007 р. з позитивним ефектом від лікування; у прабабусі по материнській лінії — хронічний коліт.

Об'єктивний стан на момент I госпіталізації до НДСЛ «ОХМАТДИТ» (14.01.2020): Загальний стан дитини середньої тяжкості, за рахунок інтестинального синдрому. Вага по нижній межі норми. Активний. Шкірні покриви бліді, чисті. Периферичні лімфатичні вузли дрібні, безболісні, множинні у всіх групах. Аускультативно дихання і серцеві тони без особливостей. Суглоби не змінені. Слизова ротової порожнини чиста. Зуби здорові. Живіт доступний глибокій пальпації, безболісний. Печінка на 1,5 см нижче реберної дуги. Випорожнення 4–5 разів на добу, кал неоформлений, періодично з прожилками крові і домішками слизу. Скаржиться на непостійний біль у животі. На момент госпіталізації отримувал лікування: месалазин у дозі 15 мг/кг/добу ентерально.

УЗД черевної порожнини: помірне збільшення правої долі печінки; дисфункція жовчного міхура; реактивні зміни ехоструктури підшлункової залози; мезаденіт (помірний).

ЕКГ: ритм синусовий, дихальна аритмія; синдром ранньої реполяризації шлуночків.

Копрограма: реакція на приховану кров +++, перетравлена рослинна клітковина, позаклітинний крохмаль — у великій кількості.

Езофагогастродуоденоскопія (ЕГДС): ерозивна дуоденопатія (слизова дванадцятипалої кишки вогнищево гіперемована, з поверхневими дефектами).

Ілеоколоноскопія: слизова товстої кишки по всій довжині у вигляді «бруківки», гіперемована, виражено набрякла, відсутній судинний малюнок, травмується при контакті з ендоскопом. У прямій та поперечноободовій кишці наявні глибокі дефекти неправильної форми під фібрином. У сигмоподібній кишці — множинні мікроабсцеси. Складки згладжені, просвіт розширений.

Кальпротектин: 829,33 мкг/г.

У зв'язку з раннім початком захворювання, відповідно до протоколу, виключали:

- целиакию: антитіла IgG, IgA до тканинної трансглютамінази — негативні;
- алергічні ураження кишечника: IgE — 128,9 МО/мл; молекулярний скринінг до основних харчових продуктів (fx5) — негативний;
- імунодефіцитні стани: IgG — 14,62 г/л, IgA — 1,99 г/л, IgM — 0,91 г/л — норма; антитіла до ВІЛ (15.01.2020) — не виявлені.

На підставі обстеження та з використанням сучасних критеріїв діагностики (PIBD-класів) встановлено діагноз «Запальне захворювання кишечника, неklasифіковане, помірної тяжкості (PUSAI=40 балів), прогресуючий перебіг; анемія змішаного генезу I ступеня (Hb — 102 г/л), (див. алгоритм діагностики в статті [73]).

Розглядаючи стратегію лікування на попередньому етапі, можна погодитися з призначенням месалазину як препарату з кращою biodostupністю й профілем безпечності. Однак низька стартова доза месалазину (25 мг/кг/добу) та швидке її зниження через 2 міс без досягнення клінічної та інструментальної ремісії не дали змоги досягти позитивного ефекту від лікування. Зниження дози проводилося без ендоскопічного контролю або моніторингу рівня кальпротектину. Не запропонована ректальна терапія за наявності тріщини ануса.

Рекомендації щодо корекції терапії: враховуючи рекомендації протоколу, що лікування ЗЗКН проводиться в тому ж об'ємі, як і у пацієнтів із ВК аналогічної тяжкості, а також помірну тяжкість перебігу захворювання, відсутність позакишкових проявів хвороби, прийнято рішення продовжити розпочатий курс месалазину в адекватній дозі **60 мг/кг** 1 раз/добу протягом 3 міс, посилити протизапальну терапію ректальним введенням свічок месалазину у дозі 250 мг 1 раз/добу протягом 2 тиж.

До основного лікування додано діету № 4 за Повзнером, вітамін Д — 2000 МО/добу, щоденно в домашніх умовах виконувати вправи з лікувальної фізкультури. Рекомендовано дообстеження (p-ANCA, ASCA) та повторну госпіталізацію для контролю за станом дитини через 3 міс.

Після лікування через 2 тиж стан дитини поліпшився — дефекація 1 раз/добу без патологічних домішок.

У лютому 2020 року переніс кашлюк і позагоспітальну пневмонію.

Наприкінці травня 2020 року при спробі розширити діету виникла діарея з домішками

крові, що привело до загострення хвороби та госпіталізації (через 4 міс після I госпіталізації).

Об'єктивний стан на момент II госпіталізації до НДСЛ «ОХМАТДИТ» (08.06.2020): Загальний стан дитини середньої тяжкості за рахунок інтестинального синдрому. Активний, апетит задовільний, на біль у животі не скаржиться. Шкіра бліда, помірно волога, без висипання. Язик рожевий, чистий. Стінки зіву рожеві. Лімфатичні вузли дрібні, безболісні, рухомі у всіх групах. Аускультация легень і серця — без особливостей. Живіт здутий, при пальпації — біль у лівому фланку живота. Анус пігментований. Випорожнення рідкі з прожилками крові до 8 разів/добу. Вага не змінилася, виріс на 2,5 см за півроку. Кістково-суглобова система — без патологічних змін. Отримував 1000 мг (60 мг/кг) месалазину на добу ентєрально. Hb — 112 г/л, ШОЕ — 28 мм/год, СРБ — негативний. Температура тіла — 37,2°C. PUSAI=35 балів.

Згідно з рекомендаціями керівництва ECCO і ESPGHAN, метою лікування активного ВК має бути повна клінічна ремісія (PUSAI<10 балів). Зазвичай оцінку стану проводять без ендоскопічної верифікації. Однак 20% дітей з ознаками клінічної ремісії можуть все ще мати ендоскопічне запалення, і тоді рівень кальпротектину може допомогти визначити пацієнтів, які потребують ендоскопічної оцінки стану слизової оболонки кишечника. У зазначеному випадку, враховуючи відсутність клінічної ремісії, проведено такі обстеження:

- **кальпротектин** — **287,7 мкг/г**;
- УЗД: помірне збільшення правої доли печінки;
- **копрограма**: реакція на приховану кров ++, перетравлена рослинна клітковина, позаклітинний крохмаль, йодофільна флора — у великій кількості;
- **ЕГДС**: поліп кардіального відділу шлунка III типу;
- **ілеоколоноскопія**: слизова термінального відділу клубової кишки візуально не змінена; слизова всіх відділів товстої кишки у вигляді «бруківки», рихла, травмується при контакті з ендоскопом, із мікроабсцесами; у прямій кишці додатково візуалізуються повздовжні плоскі поверхневі ерозії під фібрином; просвіт візуально розширений, складки зглажені; під час огляду анусу візуалізуються циркулярно розташовані гемороїдальні вузли та анальна тріщина;

Згідно з рекомендаціями керівництва ЕССО і ESPGHAN, метою лікування активного ВК має бути повна клінічна ремісія (PUCAI < 10 балів). Зазвичай оцінку стану проводять без ендоскопічної верифікації. Однак 20% дітей з ознаками клінічної ремісії можуть все ще мати ендоскопічне запалення, і тоді рівень кальпротектину може допомогти визначити пацієнтів, які потребують ендоскопічної оцінки стану слизової оболонки кишечника. У зазначеному випадку, враховуючи відсутність клінічної ремісії, проведено такі обстеження:

- **кальпротектин** — 287,7 мкг/г;
- УЗД: помірне збільшення правої долі печінки;
- **копрограмма**: реакція на приховану кров ++, перетравлена рослинна клітковина, позаклітинний крохмаль, йодофільна флора — у великій кількості;
- **ЕГДС**: поліп кардіального відділу шлунка III типу;
- **ілеоколоноскопія**: слизова термінального відділу клубової кишки візуально не змінена; слизова всіх відділів товстої кишки у вигляді «бруківки», рихла, травмується при контакті з ендоскопом, із мікроабсцесами; у прямій кишці додатково візуалізуються повздовжні плоскі поверхневі ерозії під фібрином; просвіт візуально розширений, складки згладжені; під час огляду анусу візуалізуються циркулярно розташовані гемороїдальні вузли та анальна тріщина;
- **патологогістологічне дослідження біоптатів**:

1) шлунка: слизова з розсіяною інфільтрацією клітинами лімфоїдного ряду;

2) поліпа шлунка: слизова поліпоподібної будови з явищами межового набряку, виразною інфільтрацією клітинами лімфоїдного ряду з домішками нейтрофілів і еозинофілів;

3) дванадцятипала кишка: слизова з межовим набряком, інфільтрацією клітинами лімфоїдного ряду, переважно плазматичними, із домішкою гранулоцитів; помірна кількість міжепітеліальних лімфоцитів;

4) **клубова кишка**: слизова з межовим набряком, вираженою інфільтрацією клітинами лімфоїдного ряду з домішкою гранулоцитів; лімфоїдні фолікули з гермінативними центрами; підвищення числа міжепітеліальних лімфоцитів; явища криптити в окремих криптах, наявність в них еозинофільного субстрату;

5) **сліпа, висхідна ободова, попереково-ободова, низхідна, сигмоподібна, пряма кишки**: слизо-

ва з межовим набряком, вираженою інфільтрацією клітинами лімфоїдного ряду з фолікулоподібними вогнищами скупчення нейтрофілів і еозинофілів; відмічається збільшення кількості міжепітеліальних лімфоцитів, криптит в окремих криптах і поодинокі крипт-абсцеси; визначаються ділянки ерозії поверхневого ентероепітелію із запальною інфільтрацією.

Враховуючи не закінчене обстеження на I етапі та стійкий до лікування 5-АСК-сполуками перебіг захворювання, проведено:

1. Визначення лабораторного профілю **pANCA та ASCA pANCA 1:10 (N1:<10), ASCA 1:<100(N)** — що характерно для **ВК**.

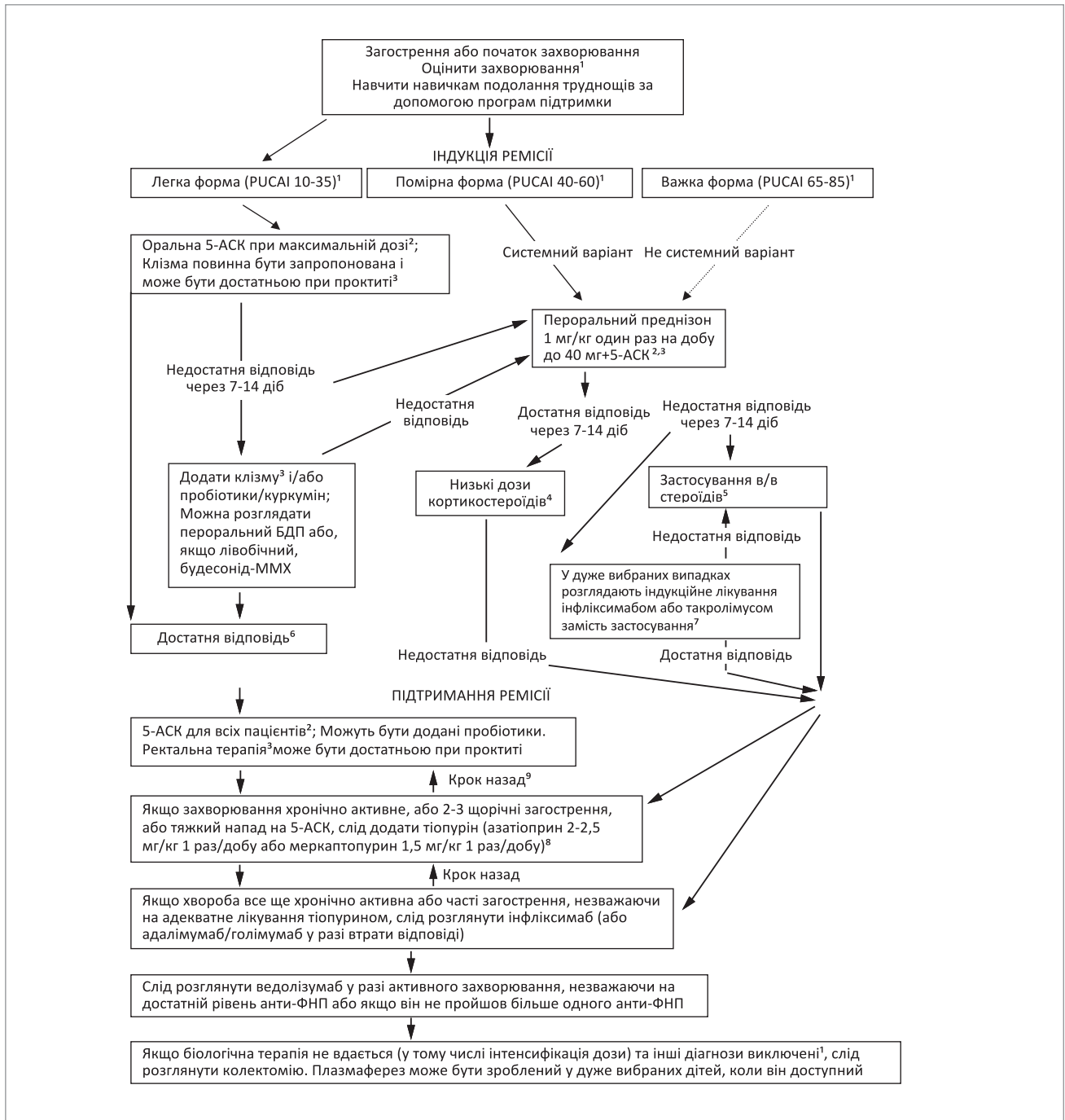
2. Поглиблене алергологічне обстеження у зв'язку з виявленою еозинофільною інфільтрацією товстої кишки — **ALEX-сенсibiliзацію не знайдено**.

3. Виключено можливу целиацію іншими тестами **IgA до дезамінованих пептидів глутаміну і трансглутамінази в нормі**.

На підставі обстеження та з використанням сучасних критеріїв діагностики РІВД-класів встановлено діагноз «Виразковий коліт, помірної тяжкості (PUCAI=35 балів), прогресуючий перебіг; анемія змішаного генезу I ступеня (Hb — 112 г/л); тріщина прямої кишки; ювенільний поліп шлунка».

Після першого курсу лікування зменшилася частота дефекацій і виразність больового абдомінального синдрому, однак повної клінічної ремісії не досягнуто, оскільки месалазин у монотерапії індукує ремісію у 35–55% дітей. На початку лікування терапія месалазином була ефективною, але ремісія — нетривкою і тільки за клінічними ознаками, тому після розширення дієти виникло загострення. Це характерно саме дітям, які мають ВК із раннім початком.

Відповідно до Керівництва із ведення дітей з виразковим колітом від ЕССО і ESPGHAN у дітей, стратегія лікування переважно залежить від тяжкості захворювання (рис. 2). Месалазинові препарати є першою лінією для індукції й підтримки ремісії легкої та помірної форми ВК. Відсутність відповіді на пероральний месалазин є приводом поєднання ентеральних форм із месалазиновими клізмами і/або стероїдними (будесонідом-ММХ тільки при лівобічному коліті). У дітей із середньотяжким і тяжким перебігом ВК, у яких не вдалося отримати стійкого позитивного ефекту на терапію месалазином, слід використовувати пероральні стероїди, але



Примітки: Медичну терапію при ВК слід розділити на таку, яка індукує ремісію (5-АСК, кортикостероїди, терапія протиухлинного фактора (ФНП), інгібітори кальциневрину), і ту, що підтримує ремісію (5-АСК, тіопурин, анти-ФНП, ведоліумаб і вибрані пробіотики).

¹При гострому захворюванні слід виключити таке: інфекційний коліт (у тому числі ЦМВ і *C. difficile*), коліт, пов'язаний з 5-АСК, непереносимість лактози, синдром подразненої кишки, целиакія. У разі невідповідності між PUCAI і ендоскопічною класифікацією коліту, превалює ендоскопія.

²5-АСК дозується 60–80 мг/кг/добу до 4,8 г на добу. Одноразове щоденне введення може бути настільки ж ефективним, як дозування двічі на день.

³5-АСК клізми (1 г щодня настільки ж ефективні, як вищі за високі дози) ефективніші за стероїди. Клізми мають вводитися в позиції лежачи на лівому боці. Рідкі клізми важче переносяться, ніж піни і супозиторії, але більш придатні для поширеного коліту.

⁴Якщо відсутність поліпшення (тобто зменшення PUCAI <20 балів) через 7–10 днів, або збільшення PUCAI – 20 балів у будь-який час, розглянути ескалацію лікування. Слід уникати стероїдної залежності.

⁵Дивись пункти рекомендацій щодо стероїдної терапії.

⁶Позитивна відповідь на лікування вважається як падіння PUCAI щонайменше на 20 пунктів. Однак метою індукційної терапії є, зрештою, повна ремісія.

⁷Наприклад попередньої непереносимості або резистентності до стероїдів, або коли інфліксимаб призначається в будь-якому випадку для підтримувального лікування після невдачі тіопурину.

⁸Вимірювання ТРМТ (Thiopurine methyltransferase) (генотипування або ферментативної активності) на початковому рівні та рівні 6-ТТ (тіогуанін) і 6-ММР (метил-меркаптопурин) через 2–3 місяці, можливо, для оптимізації дозування тіопурину.

⁹Якщо інфліксимаб застосовувався при захворюванні без прийому тіопурину, додають тіопурини і припиняють застосування інфліксимабу через 4–8 місяців, якщо досягнута повна ремісія. В окремих випадках може бути розглянутий Крок Назад до 5-АСК, якщо 5-АСК не призначались раніше, і після періоду стійкої глибокої ремісії.

тільки як індукційні агенти. Якщо пацієнт нечітко реагує на пероральні стероїди протягом 1–2 тиж, тільки тоді слід розглянути призначення внутрішньовенних кортикостероїдів. У рефрактерних нетяжких випадках альтернативою може стати лікування IFX (особливо в тих, хто не відповів на тіопурин і месалазин); у окремих пацієнтів можна розглянути пероральний такролімус.

Враховуючи відсутність ремісії, відповідно до цього керівництва рекомендовано посилити терапію:

1. Месалазин 1000 мг (60 мг/кг) 1 раз/добу упродовж 3 міс.
2. Будесонід 3 мг 1 раз/добу упродовж 3 міс.
3. Кальцію цитрат 250 мг, вітамін Д₃ 2000 МО по 1 таб. 1 раз/добу.
4. Оперативне планове видалення поліпшлунка після досягнення стійкої ремісії.
5. Місцеве лікування тріщини ануса — ректально свічки реліф 1/2 — 2 рази/добу 2 тиж з подальшою консультацією дитячого хірурга за місцем проживання.
6. Дієта індивідуальна з виключенням продуктів, які погано переносять дитина.
7. Контроль загального аналізу крові та сечі, біохімії крові (печінкові і ниркові проби) кожні 2–3 тиж, амбулаторно.
8. Наступна госпіталізація через 3 міс.

Через 2 міс стан дитини поліпшився за рахунок зменшення кількості випорожнень (до 3–4 разів/добу без домішок крові), поліпшення апетиту, загальної активності; Нв — 115 г/л, ШОЕ — 8 мм/год, СРБ — негативний, кальпротектин — 122 мкг/г, PUSAI=20 балів; збільшилася вага дитини на 1 кг. Рекомендовано продовжити розпочате лікування.

Висновки

За нашим спостереженням перебігу хвороби у дитини з ВК із раннім стартом захворювання можна зробити такі висновки.

1. Рекомендації ECCO і ESPGHAN допомагають оптимізувати і індивідуалізувати лікування дітей з ВК.
2. Клінічний перебіг ВК із раннім початком є більш торпідним, що обумовлено тривалим збереження ендоскопічних і гістологічних порушень.
3. Особливості перебігу ВК із раннім початком примушує лікаря ретельніше спостерігати за пацієнтом, включаючи інвазивні методи обстеження.
4. Для індукції ремісії в дітей дошкільного віку уже на початку захворювання можна використовувати стероїдну терапію.
5. У дітей молодшого віку для індукції ремісії слід дотримуватися стероїд-щадної тактики лікування.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abdelrazeq AS, Kandiyil N, Botterill ID et al. (2008). Predictors for acute and chronic pouchitis following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Colorectal Dis.* 10: 805–813.
2. Alexandre B, Vandermeeren Y, Dewit O et al. (2016). Optic neuritis associated or not with TNF antagonists in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 10: 541–548.
3. Barabino A, Torrente F, Ventura A et al. (2002). Azathioprine in paediatric inflammatory bowel disease: an Italian multicentre survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 16: 1125–1130.
4. Baud O, Goulet O, Canioni D et al. (2001). Treatment of the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) by allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 344: 1758–1762.
5. Beattie RM, Nicholls SW, Domizio P et al. (1996). Endoscopic assessment of the colonic response to corticosteroids in children with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 22: 373–379.
6. Begue B, Verdier J, Rieux Laucat F et al. (2011). Defective IL10 signaling defining a subgroup of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 106: 1544–1555.
7. Benchimol EI, Mack DR, Nguyen GC et al. (2014). Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 147: 803–813.
8. Bigorgne AE, Farin HF, Lemoine R et al. (2013). TTC7A mutations disrupt intestinal epithelial apicobasal polarity. *J Clin Invest.* 124: 328–337.
9. Cakir M, Ozgenc F, Yusekkaya HA et al. (2011). Steroid response in moderate to severe pediatric ulcerative colitis: a single center's experience. *World J Pediatr.* 7: 50–53.
10. Carter MJ, Di Giovine FS, Cox A et al. (2001). The interleukin 1 receptor antagonist gene allele 2 as a predictor of pouchitis following colectomy and IPAA in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 121: 805–811.
11. Cohen RD, Dalal SR. (2015). Systematic review: rectal therapies for the treatment of distal forms of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 21: 1719–1736.
12. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK et al. (1993). Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut.* 34: 1081–1085.
13. Connolly MP, Poole CD, Currie CJ et al. (2009). Quality of life improvements attributed to combination therapy with oral and topical mesalazine in mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Digestion.* 80: 241–246.
14. Damen GM, van Krieken JH, Hoppenreijns E et al. (2010). Overlap, common features, and essential differences in pediatric granulomatous inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 51: 690–697.
15. Dharmaraj R, Dasgupta M, Simpson P et al. (2016). Predictors of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 63: e58–62.
16. Dhillon SS, Fattouh R, Elkadri A et al. (2014). Variants in nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase complex components determine susceptibility to very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 147: 680–689.
17. Dignass A, Eliakim R, Magro F et al. (2012). Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 6: 965–990.
18. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J et al. (2010). Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 51: 140–145.
19. Fabre A, Charroux B, Martinez Vinson C et al. (2012). SKIV2L mutations cause syndromic diarrhea, or trichohepatoenteric syndrome. *Am J Hum Genet.* 90: 689–692.

20. Fabre A, Martinez Vinson C, Roquelaure B et al. (2011). Novel mutations in TTC37 associated with tricho-hepato-enteric syndrome. *Hum Mutat.* 32: 277–281.
21. Feagan BG, Chande N, MacDonald JK. (2013). Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of Oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? evidence from cochrane reviews. *Inflamm Bowel Dis.* 19: 2031–2040.
22. Fernandez I, Patey N, Marchand V et al. (2014). Multiple intestinal atresia with combined immune deficiency related to TTC7A defect is a multi-organ pathology: study of a French-Canadian-based cohort. *Medicine (Baltimore).* 93: e327.
23. Ferry GD, Kirschner BS, Grand RJ et al. (1993). Olsalazine versus sulfasalazine in mild to moderate childhood ulcerative colitis: results of the Pediatric Gastroenterology Collaborative Research Group Clinical Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 17: 32–38.
24. Fuentes D, Torrente F, Keady S et al. (2003). High-dose azathioprine in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 17: 913–921.
25. Glocker EO, Frede N, Perro M et al. (2010). Infant colitis — it's in the genes. *Lancet.* 376: 1272.
26. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K et al. (2009). Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med.* 361: 2033–2045.
27. Green TJ, Issenman RM, Jacobson K. (1998). Patients' diets and preferences in a pediatric population with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol.* 12: 544–549.
28. Hanai HIT, Takeuchi K et al. (2006). Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 4: 1502–1506.
29. Hata K, Watanabe T, Shinozaki M et al. (2003). Patients with extraintestinal manifestations have a higher risk of developing pouchitis in ulcerative colitis: multivariate analysis. *Scand J Gastroenterol.* 38: 1055–1058.
30. Henker J, Muller S, Laass MW et al. (2008). Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open-label pilot study. *Z Gastroenterol.* 46: 874–875.
31. Heyman MB, Kierkus J, Spenard J et al. (2010). Efficacy and safety of mesalamine suppositories for treatment of ulcerative proctitis in children and adolescents. *Inflamm Bowel Dis.* 16: 1931–1939.
32. Huynh HQ, deBruyn J, Guan L et al. (2009). Probiotic preparation VSL#3 induces remission in children with mild to moderate acute ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 15: 760–768.
33. Hyams J, Markowitz J, Lerer T et al. (2006). The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 4: 1118–1123.
34. Ikeda H, Ishimaru Y, Takayasu H et al. (2006). Efficacy of granulocyte apheresis in pediatric patients with ulcerative colitis: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 43: 592–596.
35. Jacobstein DA, Markowitz JE, Kirschner BS et al. (2005). Premedication and infusion reactions with infliximab: results from a pediatric inflammatory bowel disease consortium. *Inflamm Bowel Dis.* 11: 442–446.
36. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E et al. (2009). Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 15: 63–68.
37. Kader HA, Mascarenhas MR, Piccoli DA et al. (1999). Experiences with 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in pediatric patients with severe ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 28: 54–58.
38. Kammermeier J, Dziubak R, Pescarin M et al. (2017). Phenotypic and genotypic characterisation of inflammatory bowel disease presenting before the age of 2 years. *J Crohns Colitis.* 11: 60–69.
39. Kellermayer R, Nagy Szakal D, Harris RA et al. (2015). Serial fecal microbiota transplantation alters mucosal gene expression in pediatric ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 110: 604–606.
40. Kennedy NA, Rhatigan E, Arnott ID et al. (2013). A trial of mercaptopurine is a safe strategy in patients with inflammatory bowel disease intolerant to azathioprine: an observational study, systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 38: 1255–1266.
41. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC et al. (2011). Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 106: 661–673.
42. Kirschner BS. (1998). Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 115: 813–821.
43. Knod JL, Holder M, Cortez AR et al. (2016). Surgical outcomes, bowel habits and quality of life in young patients after ileoanal anastomosis for ulcerative colitis. *J Pediatr Surg.* 51: 1246–1250.
44. Koivusalo A, Pakarinen MP, Rintala RJ. (2007). Surgical complications in relation to functional outcomes after ileoanal anastomosis in pediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Surg.* 42: 290–295.
45. Koletzko S, Niggemann B, Arato A et al. (2012). Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 55: 221–229.
46. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J et al. (2004). Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut.* 53: 1617–1623.
47. Kruis W, Schutz E, Fric P et al. (1997). Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 11: 853–858.
48. Kunde S, Pham A, Bonczyk S et al. (2013). Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 56: 597–601.
49. Lahdenne P, Wikstrom AM, Aalto K et al. (2010). Prevention of acute adverse events related to infliximab infusions in pediatric patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 62: 785–790.
50. Lamet M. (2011). A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg Twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. *Dig Dis Sci.* 56: 513–522.
51. Lang A, Salomon N, Wu JC et al. (2015). Curcumin in combination with mesalamine induces remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 13: 1444–1449.
52. Langhorst J, Wulfert H, Lauche R et al. (2015). Systematic review of complementary and alternative medicine treatments in inflammatory bowel diseases. *J Crohn Colitis.* 9: 86–106.
53. Langmead L, Feakins RM, Goldthorpe S et al. (2004). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral aloe vera gel for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 19: 739–747.
54. Lawrance IC, Baird A, Lightower D et al. (2017). Efficacy of rectal tacrolimus for induction therapy in patients with resistant ulcerative proctitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 15: 1248–1255.
55. Lawrance IC, Copeland TS. (2008). Rectal tacrolimus in the treatment of resistant ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 28: 1214–1220.
56. Lee CH, Tasker N, La Hei E et al. (2014). Raised tacrolimus level and acute renal injury associated with acute gastroenteritis in a child receiving local rectal tacrolimus. *Clin J Gastroenterol.* 7: 238–242.
57. Lemoine R, Pachlopnik Schmid J, Farin HF et al. (2014). Immune deficiency-related enteropathy-lymphocytopenia-aloppecia syndrome results from tetratricopeptide repeat domain 7A deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 134: 1354–1364.
58. Lewis JD, Abreu MT. (2017). Diet as a trigger or therapy for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 152: 398–414.
59. Lipman JM, Kiran RP, Shen B et al. (2011). Perioperative factors during ileal pouch-anal anastomosis predict pouchitis. *Dis Colon Rectum.* 54: 311–317.
60. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH et al. (2010). Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 1: CD004115.
61. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH et al. (2012). Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 11: CD004118.
62. Marteau P, Probert CS, Lindgren S et al. (2005). Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut.* 54: 960–965.
63. Martin de Carpi J, Vilar P, Prieto G et al. (2008). Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in paediatric inflammatory bowel disease: a prospective pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 46: 386–391.
64. Meier CB, Hegazi RA, Aisenberg J et al. (2005). Innate immune receptor genetic polymorphisms in pouchitis: is CARD15 a susceptibility factor? *Inflamm Bowel Dis.* 11: 965–971.
65. Merkle SA, Beaulieu DB, Horst S et al. (2015). Use of intravenous immunoglobulin for patients with inflammatory bowel disease with contraindications or who are unresponsive to conventional treatments. *Inflamm Bowel Dis.* 21: 1854–1859.
66. Merrett MN, Mortensen N, Kettlewell M et al. (1996). Smoking may prevent pouchitis in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut.* 38: 362–364.

67. Miele E, Shamir R, Aloi M et al. (2018). Nutrition in paediatric inflammatory bowel disease: a position paper on behalf of The Porto IBD Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 66: 687–708.
68. Moes N, Rieux Laucat F, Begue B et al. (2010). Reduced expression of FOXP3 and regulatory T-cell function in severe forms of early-onset autoimmune enteropathy. *Gastroenterology.* 139: 770–778.
69. Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO et al. (2011). Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 12: CD007443.
70. Nanau RM, Cohen LE, Neuman MG. (2014). Risk of infections of biological therapies with accent on inflammatory bowel disease. *J Pharm Pharm Sci.* 17: 485–531.
71. Ng SC, Lam YT, Tsoi KK et al. (2013). Systematic review: the efficacy of herbal therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 38: 854–863.
72. Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A et al. (2009). A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 54: 1157–1170.
73. Okhotnikova OM, Tkacheva TM, Romanchuk AA, Grishchenko OM, Voronyak DS. (2019). Modern algorithm for the diagnosis of ulcerative colitis in children according to the latest recommendations of the European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 7 (103): 3343. doi: 10.15574/SP.2019.103.33.
74. Oliva Hemker M, Hutfless S, Al Kazzi ES et al. (2015). Clinical presentation and five-year therapeutic management of very early-onset inflammatory bowel disease in a large North American cohort. *J Pediatr.* 167: 527–532.
75. Orlanski Meyer E, Topf Olivestone C, Ledder O et al. (2017). Pouchitis in paediatric UC: a multicentre longitudinal cohort study from the Porto IBD working group of ESPGHAN. *ESPGHAN Annual Meeting, Prague; Abstr G-O-038.*
76. Ozdemir Y, Kiran RP, Erem HH et al. (2014). Functional outcomes and complications after restorative proctocolectomy and ileal pouch anal anastomosis in the pediatric population. *J Am Coll Surg.* 218: 328–335.
77. Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D et al. (2011). Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood.* 117: 1522–1529.
78. Pakarinen MP, Natunen J, Ashorn M et al. (2009). Long-term outcomes of restorative proctocolectomy in children with ulcerative colitis. *Pediatrics.* 123: 1377–1382.
79. Patton D, Gupta N, Wojcicki JM et al. (2010). Postoperative outcome of colectomy for pediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 51: 151–154.
80. Polites SF, Potter DD, Moir CR et al. (2015). Long-term outcomes of ileal pouch-anal anastomosis for pediatric chronic ulcerative colitis. *J Pediatr Surg.* 50: 1625–1629.
81. Pozler O, Chladek J, Maly J et al. (2010). Steady-state of azathioprine during initiation treatment of pediatric inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 4: 623–628.
82. Prenzel F, Uhlig HH. (2009). Frequency of indeterminate colitis in children and adults with IBD—a metaanalysis. *J Crohns Colitis.* 3: 277–281.
83. Probert CS, Dignass AU, Lindgren S et al. (2014). Combined oral and rectal mesalazine for the treatment of mild-to-moderately active ulcerative colitis: rapid symptom resolution and improvements in quality of life. *J Crohns Colitis.* 8: 200–207.
84. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM et al. (1999). Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet.* 354: 635–639.
85. Ruuska T, Wewer V, Lindgren F et al. (2009). Granulocyte-monocyte adsorptive apheresis in pediatric inflammatory bowel disease: results, practical issues, safety, and future perspectives. *Inflamm Bowel Dis.* 15: 1049–1054.
86. Sandborn WJ, Landers CJ, Tremaine WJ et al. (1995). Antineutrophil cytoplasmic antibody correlates with chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol.* 90: 740–747.
87. Sandborn WJ. (1996). A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol.* 91: 423–433.
88. Seetharamaiah R, West BT, Ignash SJ et al. (2009). Outcomes in pediatric patients undergoing straight vs J pouch ileoanal anastomosis: a multicenter analysis. *J Pediatr Surg.* 44: 1410–1417.
89. Shannon A, Eng K, Kay M et al. (2016). Long-term follow up of ileal pouch anal anastomosis in a large cohort of pediatric and young adult patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Surg.* 51: 1181–1186.
90. Suskind DL, Singh N, Nielson H et al. (2015). Fecal microbial transplant via nasogastric tube for active pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 60: 27–29.
91. Suskind DL, Wahbeh G, Burpee T et al. (2013). Tolerability of curcumin in pediatric inflammatory bowel disease: a forced-dose titration study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 56: 277–279.
92. Tajiri H, Tomomasa T, Yoden A et al. (2008). Efficacy and safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in Japanese pediatric patients with ulcerative colitis: a survey of the Japanese Society for Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Digestion.* 77: 150–154.
93. Tanaka T, Okanobu H, Kuga Y et al. (2010). Clinical and endoscopic features of responders and non-responders to adsorptive leucocytapheresis: a report based on 120 patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol.* 34: 687–695.
94. Tomomasa T, Kobayashi A, Kaneko H et al. (2003). Granulocyte adsorptive apheresis for pediatric patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 48: 750–754.
95. Tomomasa T, Tajiri H, Kagimoto S et al. (2011). Leukocytapheresis in pediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 53: 34–39.
96. Torgerson TR, Linane A, Moes N et al. (2007). Severe food allergy as a variant of IPEX syndrome caused by a deletion in a noncoding region of the FOXP3 gene. *Gastroenterology.* 132: 1705–1717.
97. Tung J, Loftus EV Jr, Freese DK et al. (2006). A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 12: 1093–1100.
98. Turner D, Yerushalmi B, Kori M et al. (2017). Once-versus twice-daily mesalazine to induce remission in paediatric ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *J Crohns Colitis.* 11: 527–533.
99. Tyler AD, Milgrom R, Xu W et al. (2012). Antimicrobial antibodies are associated with a Crohn's disease-like phenotype after ileal pouch-anal anastomosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 10: 507–512.
100. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S et al. (2014). The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 147: 990–1007.
101. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE et al. (2008). Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 135: 1114–1122.
102. Verhave M, Winter HS, Grand RJ. (1990). Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr.* 117: 809–814.
103. Wang SL, Wang ZR, Yang CQ. (2012). Meta-analysis of broad-spectrum antibiotic therapy in patients with active inflammatory bowel disease. *Exp Ther Med.* 4: 1051–1056.
104. Watanabe M, Nishino H, Sameshima Y et al. (2013). Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalamine) suppositories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation—a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 38: 264–273.
105. Wildin RS, Ramsdell F, Peake J et al. (2001). X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet.* 27: 18–20.
106. Winter HS, Krzeski P, Heyman MB et al. (2014). High- and low-dose oral delayed-release mesalamine in children with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 59: 767–772.
107. Wu XR, Ashburn J, Remzi FH et al. (2016). Male gender is associated with a high risk for chronic antibiotic-refractory pouchitis and ileal pouch anastomotic sinus. *J Gastrointest Surg.* 20: 631–639.

Відомості про авторів:

Охотнікова Олена Миколаївна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6; тел. (044) 236-21-97.

Ткачева Тетяна Миколаївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6. <http://orcid.org/0000-0001-8951-7767>.

Романчук Анастасія Анатоліївна — аспірант каф. педіатрії №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6.

Грищенко Оксана Миколаївна — зав. відділенням дітей старшого віку НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. Чорновола, 28/1; тел. (044) 236-59-71.

Семененко Лариса Вікторівна — лікар відділення дітей старшого віку НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. Чорновола, 28/1.

Стаття надійшла до редакції 17.11.2020 р., прийнята до друку 09.03.2021 р.

УДК 616.391:577.161]-053.2

О.М. Мочульська, О.Р. Боярчук, М.І. Кінаш, Т.О. Воронцова, Л.А. Волянська
Ефекти вітамінів А, Е, D, порушення їх обміну
та оцінка рівня вітамінної забезпеченості в дітей
(огляд літератури)

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.2(114): 58-66. doi 10.15574/SP.2021.114.58

For citation: Mochulska OM, Boyarchuk OR, Kinash MI, Vorontsova TO, Volianska LA. (2021). The effects of vitamins A, E, D, disorders of their metabolism and the assessment of level of vitamin security in children (literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 2(114): 58-66. doi 10.15574/SP.2021.114.58

Вітаміни — це група біологічно високоактивних, низькомолекулярних органічних сполук різної хімічної природи, які практично не синтезуються в організмі людини або синтезуються в недостатніх для повного забезпечення кількостях, переважно надходять з їжею і є життєво необхідними для забезпечення перебігу, регуляції метаболічних процесів в організмі. Вітаміни є мікронутрієнтами, які належать до числа есенціальних факторів харчування, їх вміст у продуктах харчування невеликий, як правило, у межах від 10 мг до 100 мг на 100 г. Вітаміни мають виняткову властивість — здатність до високої біологічної активності в малих дозах, при цьому не є джерелом енергії або пластичного матеріалу, біологічні каталізатори життєво-важливих функцій організму. За фізико-хімічними властивостями та розчинністю вітаміни А, Е, D належать до жиророзчинних, характеризуються термостабільністю, стійкі до дії кислот і лугів, їх основна характеристика полягає в здатності сприяти засвоєнню макро- і мікроелементів. Вітаміни А, Е, D необхідні на всіх етапах росту і розвитку дитячого організму, процесах адаптації. Основними видами порушення обміну вітамінів є авітаміноз, гіпо-, гіпер- і дисвітаміноз, полігіповітаміноз. Важливим є постійний контроль за достатнім вмістом кожного з вітамінів у повсякденному харчовому раціоні дітей. Відомі такі методи оцінки вітамінної забезпеченості: клінічний, біохімічний, розрахунок вмісту вітамінів.

Мета — підвищити поінформованість про ефекти вітамінів А, Е, D, їх значення в метаболізмі, проаналізувати основні види порушення їх обміну, навести можливі методи оцінки забезпеченості вітамінами в дітей.

Висновки. Організм дитини потребує постійного надходження вітамінів для підтримки їх кількості на необхідному рівні. Усі життєво важливі процеси перебігають в організмі за безпосередньою участю вітамінів. Майбутні дослідження в галузі вивчення ефектів вітамінів А, Е, D сприятимуть кращому розумінню їх ролі в забезпеченні оптимальної життєдіяльності організму людини. Скринінг і ліквідація дефіциту вітамінів А, Е, D у дітей зможуть не тільки поліпшити стан здоров'я, але й підвищити якість життя.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вітаміни А, Е, D, авітаміноз, гіповітаміноз, гіпервітаміноз, дисвітаміноз, полігіповітаміноз, діти.

The effects of vitamins A, E, D, disorders of their metabolism and the assessment
of level of vitamin security in children (literature review)

O.M. Mochulska, O.R. Boyarchuk, M.I. Kinash, T.O. Vorontsova, L.A. Volianska

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Vitamins are a group of biologically highly active, low molecular weight organic compounds of various chemical nature, which are practically not synthesized in the human body or are synthesized in insufficient quantities, mainly income with food, and are vital to ensure for the flow and regulation of metabolic processes in the body. Vitamins are micronutrients that are among the essential (essential) factors of nutrition, their content in food is small, usually in the range from 10 to 100 mg/100 g. Vitamins have an exceptional property — the ability to high biological activity in small doses, without being a source of energy or plastic material, act as biological catalysts for vital body functions. According to physicochemical properties and solubility, vitamins A, E, D belong to fat-soluble, are characterized by thermal stability, resistant to cysts and alkalis, their main characteristic is the ability to promote the assimilation of macro- and microelements. Vitamins A, E, D are needed at all stages of growth and development of the child's body, the processes of adaptation. The main types of vitamins metabolism disorders are vitamin deficiency, hypo-, hyper- and dysvitaminosis, polyvitaminosis. It is important to constantly monitor the sufficient content of each vitamins in the daily diet of children. The following methods of assessing vitamin supply are known: clinical, biochemical, calculation of vitamin content.

Purpose — to increase knowledge about the effects of vitamins A, E, D, their importance in metabolism, to analyze the main types of their metabolism disorders, to present possible methods for assessing the supply of vitamins in children.

Conclusions. The child's body needs a constant supply of vitamins to maintain their amount at the required level. All vital processes take place in the body during the direct participation of vitamins. Future research in the field of the vitamins A, E, D effects will contribute to a better understanding of their role in ensuring the optimal functioning in a human body. Screening and elimination of vitamin A, E, D deficiency in children can not only improve health, but also help increase the life quality.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: vitamins A, E, D, vitamin deficiency, hypovitaminosis, hypervitaminosis, dysvitaminosis, polyvitaminosis, children.

Эффекты витаминов А, Е, D, нарушение их обмена и оценка уровня витаминной обеспеченности у детей
(обзор литературы)

О.Н. Мочульская, О.Р. Боярчук, М.И. Кинаш, Т.О. Воронцова, Л.А. Волянська

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

Витамины — это группа биологически высокоактивных, низкомолекулярных органических соединений различной химической природы, которые практически не синтезируются в организме человека или синтезируются в недостаточных для полного обеспечения количествах, преимущественно поступают с пищей, и являются жизненно необходимыми для обеспечения течения, регуляции метаболіческих процессов в организме. Витаминами являются микронутриентами, относящимися к числу эссенциальных факторов питания, их содержание в продуктах питания небольшое, как правило, в пределах от 10 до 100 мг на 100 г. Витамины имеют исключительное свойство — способность к высокой биологической активности в малых дозах, при этом не являются источником энергии или пластического материала, выступают в качестве биологических катализаторов жизненно важных функций организма. По физико-химическим свойствам и растворимости витамины А, Е, D относятся к жирорастворимым, характеризуются термостабильностью, устойчивые к действию кислот и щелочей, их основная характеристика заключается в способности содействовать усвоению макро- и микроэлементов. Витамины А, Е, D необходимы на всех этапах роста и развития детского организма, процессах адаптации. Основными видами нарушения обмена витаминов являются авитаминоз, гипо-, гипер- и дисвитаминоз, полигиповитаминоз. Важным является постоянный контроль за достаточным содержанием каждого из витаминов в повседневном пищевом рационе детей. Известны следующие методы оценки витаминной обеспеченности: клинический, биохимический, расчета содержания витаминов.

Цель — повысить информированность об эффектах витаминов А, Е, D, их значение в метаболизме, проанализировать основные виды нарушения их обмена, привести возможные методы оценки обеспеченности витаминами у детей.

Выводы. Организм ребенка требует постоянного поступления витаминов для поддержания их количества на необходимом уровне. Все жизненно важные процессы протекают в организме при непосредственном участии витаминов. Будущие исследования в области изучения эффектов витаминов А, Е, D будут способствовать лучшему пониманию их роли в обеспечении оптимальной жизнедеятельности организма человека. Скрининг и ликвидация дефицита витаминов А, Е, D у детей смогут не только улучшить состояние здоровья, но и повысить качество жизни.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: витамины А, Е, D, авитаминоз, гиповитаминоз, гипервитаминоз, дисвитаминоз, полигиповитаминоз, дети.

Вступ

Забезпечення нормальної життєдіяльності організму та підтримання належного рівня метаболічних процесів потребує постійного надходження до організму не тільки **макронутрієнтів** — білків, жирів і вуглеводів, які є важливим джерелом поживних речовин і енергії, але й ряду біологічно активних сполук — **мікронутрієнтів** [2,3,12,17]. Серед цих сполук важлива роль належить вітамінам, які є екзогенними аліментарними факторами і мають постійно надходити з продуктами харчування. Вітаміни необхідні для забезпечення різних життєво важливих функцій, пов'язаних із процесами синтезу і розкладу різних сполук, вилученням і використанням енергії, транспортуванням речовин [3,8,10]. Вітаміни та їх комплекси впливають на клітинний метаболізм, запобігають дії шкідливих чинників, стимулюють активність антиоксидантних систем захисту і забезпечують нормалізацію окисно-відновних процесів, водночас є джерелом енергії для організму, підвищують стійкість організму до дії несприятливих екзогенних факторів [1–3,8,9,12].

Вітаміни — група біологічно високоактивних, низькомолекулярних органічних сполук різної хімічної природи, які практично не синтезуються в організмі людини або синтезуються в недостатніх для повного забезпечення кількостях, переважно надходять з їжею і є життєво необхідними для забезпечення перебігу, регуляції метаболічних процесів в організмі [1–4,12]. Вітаміни є мікронутрієнтами, які належать до числа незамінних (есенціальних) факторів харчування, їх вміст у продуктах харчування невеликий, як правило, у межах від 10 мг до 100 мг на 100 г. Вітаміни мають виняткову властивість — здатність до високої біологічної активності в малих дозах, при цьому не є джерелом енергії або пластичного матеріалу [2,8,17]. Вітаміни, виступаючи в ролі біологічних каталізаторів, впливають на більшість життєво важливих функцій організму. Висока біологічна активність вітамінів полягає в їх участь у побудові ферментних систем в якості кофер-

ментів, які, утворюючи комплекс із білковою частиною, безпосередньо здійснюють хімічні реакції, що каталізуються даним ферментом [1–3,12]. Слід зазначити, що білковий компонент ферментів відповідає за високу специфічність їх дії. Інша важлива функція вітамінів полягає в їх участі у формуванні і функціонуванні мембран клітин і клітинних органел [3,8,12,17]. Вітаміни А, Е, D необхідні на всіх етапах росту і розвитку дитячого організму, процесах адаптації. Потреба у вітамінах значно зростає в дітей у період інтенсивного росту, під впливом певних кліматичних і погодних умов, що призводять до тривалого переохолодження, за різких перепадів температури атмосферного повітря, під час інтенсивного фізичного навантаження, нервово-психічного напруження, в разі дотримання дієти з обмеженнями, при хронічних соматичних захворюваннях, після перенесення гострих інфекцій або хірургічного втручання, за умов застосування лікарських засобів, проживання в екологічно несприятливих територіях. Стурбованість викликає і те, що кількість дітей з різним ступенем виразності вітамінної і мінеральної недостатності безперервно збільшується. Саме тому слід постійно контролювати достатність вмісту кожного з вітамінів у повсякденному харчовому раціоні дітей [2–4,12,17].

Мета дослідження — підвищити поінформованість про ефекти вітамінів А, Е, D, їх значення в метаболізмі; проаналізувати основні види порушення їх обміну; навести можливі методи оцінки забезпеченості вітамінами в дітей.

На сьогодні відомо понад 40 вітамінів, які традиційно поділяють на дві групи — водорозчинні й жиророзчинні. За фізико-хімічними властивостями та розчинністю вітаміни А, Е, D належать до жиророзчинних, характеризуються термостабільністю, стійкі до дії кислот і лугів, їх основна характеристика полягає в здатності сприяти засвоєнню макро- і мікроелементів. Жиророзчинні вітаміни А, Е, D здатні накопичуватися і зберігатися як депо в організмі [1–3,8,9,17]. Слід зазначити, що, на відміну від інших біологічно активних речовин, син-

тез яких відбувається в організмі в достатніх кількостях, більшість вітамінів надходить до організму з їжею. Дуже важливо, що організм людини не здатний запасати вітаміни на тривалий час, повний набір вітамінів має надходити регулярно відповідно до фізіологічних потреб. Водночас пристосувальні можливості організму досить великі, і протягом певного часу дефіцит вітамінів клінічно не проявляється: витрачаються вітаміни, депоновані в органах і тканинах, включаються різноманітні компенсаторні механізми обмінного характеру [2,8,9,12].

Антивітаміни — хімічні речовини, які частково або повністю перешкоджають біологічним ефектам вітамінів, шляхом блокування їх взаємодії з рецепторами клітин для вітамінів, порушення внутрішньоклітинного метаболізму і ферментації, руйнування чи модифікації молекул вітамінів. Антивітаміни викликають пригнічення або повну втрату біологічної активності вітамінів і призводять до гіпо- або авітамінозів навіть за умов достатнього забезпечення організму вітамінами. Дану групу сполук об'єднує спільний характер впливу на організм, хоча механізми дії можуть суттєво різнитися [2,3,8,12].

Основними видами порушення обміну вітамінів є авітаміноз, гіпо-, гіпер- і дисвітаміноз, полігіповітаміноз. За генезом виділяють первинний (екзогенний, аліментарний) авітаміноз, зумовлений відсутністю вітаміну в їжі, та вторинний (ендогенний) авітаміноз, спричинений порушенням обміну і засвоєння вітаміну [2,3,8,11,12,17].

Авітаміноз — патологічний стан, який розвивається внаслідок відсутності в організмі вітаміну і/або неможливості реалізації його ефекту, за умов практично повного виснаження вітамінного ресурсу організму з розгорнутою клінічною картиною недостатності. Авітаміноз характеризується порушенням функцій організму з комплексом специфічних симптомів, що розвиваються внаслідок тривалої нестачі або повної відсутності одного (моноавітаміноз) чи декількох (поліавітаміноз) вітамінів [2,3,7,8,12]. Найчастіші причини авітамінозу: відсутність вітаміну в їжі (аліментарний), гальмування і блокування всмоктування вітаміну в шлунково-кишковому тракті (резорбційний), порушення активації, метаболізму, транспортування вітаміну в тканини і органи, розлади механізмів реалізації ефектів вітаміну через відсутність і/або зниження чутливості рецепторів до нього, дефіцит субстратів, ферментів

та інших компонентів його ефекторного механізму (ахрестичний), надмірне споживання чи руйнування вітаміну в організмі (дисиміляційний) [2–4,7,11,17].

Гіповітаміноз — патологічний стан, що характеризується зниженням рівня забезпеченості вітаміном, вираженим зниженням запасів вітаміну в організмі, при чому відмічається ряд мало специфічних і нерізко виражених клінічних симптомів, а також специфічні клінічні прояви. Гіповітаміноз розвивається внаслідок зменшення вмісту певного вітаміну (або вітамінів) в організмі [2,7,8,12,17]. Екзогенний гіповітаміноз розвивається внаслідок недостатнього надходження до організму вітаміну з їжею (аліментарний), їм властивий сезонний характер і латентний перебіг. Ендогенний гіповітаміноз може бути первинний (спадковий / вроджений) і вторинний (набутий). Первинний (спадковий / вроджений) гіповітаміноз є успадкованим і/або вродженим, зумовлений змінами в геномі, структурах клітин, тканинах або органах, що проявляється з моменту народження. Вторинний (набутий) гіповітаміноз може бути зумовлений такими причинами: недостатність вітаміну в їжі (аліментарний), підвищена потреба організму у вітаміні під впливом факторів зовнішнього середовища або при виконанні важких фізичних навантажень або при деяких захворюваннях або його руйнування (дисиміляційний), порушення травлення і вивільнення вітаміну з продуктів харчування, порушення всмоктування вітаміну в шлунку і кишечнику (резорбційний), розлади активації ферментами і транспортування вітаміну, специфічними транспортними білками крові до тканин та органів, порушення вивільнення вітаміну з комплексу білок-вітамін, розлади взаємодії з відповідними рецепторами клітин, порушення внутрішньоклітинного метаболізму та реалізації ефектів вітаміну (ахрестичний) [3,4,7,8,11].

Полігіповітаміноз — патологічний стан, який характеризуються одночасною поєднаною недостатністю декількох різних вітамінів із відповідною сукупністю клінічних проявів [4,7,11,12,17].

Гіпервітаміноз — патологічний стан, що розвивається внаслідок підвищеного надходження і/або надлишкових ефектів вітаміну в організмі. Найчастіші причини гіпервітамінозу — підвищене надходження вітаміну до організму, призначення вітаміну в неадекватно високих дозах або самостійне надлишкове застосування

вітаміну, неправильне зберігання і порушена технологія обробки харчових продуктів із вмістом вітаміну, особливості харчових традицій [7,8,12,17]. Належність вітамінів до харчових речовин призвела до широкого призначення вітамінних препаратів у профілактичних і лікувальних цілях. З розширенням профілактичного і особливо лікувального застосування вітамінів з'явилися випадки інтоксикації цими речовинами [2,3,7,8].

Дисвітаміноз — патологічний стан, що розвивається внаслідок недостатності вмісту і/або ефектів одного або декількох вітамінів в поєднанні з гіперфектом впливу іншого або декількох вітамінів. Найчастіші причини дисвітамінозу — незбалансоване надходження до організму різних вітамінів, зміни в потребах організму в одному або декількох вітамінах, необґрунтоване застосування препаратів окремих вітамінів, вибіркоче (селективне) порушення всмоктування вітамінів у шлунково-кишковому тракті, порушення транспортування, взаємодії з рецепторами, порушення внутрішньоклітинного метаболізму окремих із вітамінів [2,3,7,8,11,17].

Вітамін А (ретинол, ретиналь, дегідроретинол, ретинолева кислота) бере участь в окисно-відновних процесах, регуляції синтезу білків, сприяє нормальному обміну речовин, функції клітинних і субклітинних мембран, необхідний для росту нових клітин, уповільнює процес старіння. Попередниками вітаміну А із рослин є каротиноїди α -, β -, γ - та інші, їх відомо понад 500 [2,3,8,13]. Вітамін А надходить до організму з їжею у вигляді ретинолу (продукти тваринного походження) і каротиноїдів (рослинні продукти). Каротиноїди (α -каротин, β -каротин) після потрапляння до організму здатні перетворюватися на вітамін А. Найвідоміший каротиноїд — β -каротин. Він є провітаміном, який у результаті окисного розщеплення в печінці перетворюється на вітамін А. β -каротин розщеплюється переважно в тонкому кишечнику, при цьому утворюється дві молекули вітаміну А, із кишечника вітамін А надходить до крові, у плазмі крові зв'язується з білком-переносником і транспортується до печінки — депо вітаміну А. Вітамін А має блідо-жовтий колір, який утворюється з червоного рослинного пігменту β -каротину. Ретинол не розчиняється у воді, він жиророзчинний, тому для його засвоєння шлунково-кишковим трактом необхідні жири, а також мінеральні речовини [2,8,12,14,17]. Для доставки вітаміну А потрібен спеціальний

білок — ретинол-трансформуючий білок, до складу якого входить Zn. З ретинолу утворюється трансретиноева кислота — прогормон. До числа ретиноїдних рецепторів відносяться рецептори стероїдних гормонів, вітаміну D, тиреоїдних гормонів, деяких простагландинів, фактора проліферації пероксидом, саме цим певною мірою можна пояснити деякі клінічні ефекти вітаміну А. Каротиноїди володіють вираженими антиоксидантними, антипроліферативними, проапоптичними, антиалергічними, імуностимулюючими властивостями. Запаси вітаміну А в організмі залишаються досить довго. Важливою перевагою β -каротину є його здатність накопичуватися в депо, перетворюючись під впливом ферментів у печінці і кишечнику на вітамін А лише в певних кількостях, необхідних організму на кожному етапі його функціонування. При цьому β -каротин не володіє такою токсичною дією, характерною при вітаміні А, і водночас є одним із найактивніших антиоксидантів [2,3,8,9,12,13].

Вітамін А необхідний для хорошого зору, здоров'я шкіри, слизових оболонок, волосся, нігтів, кісток, а також нормального функціонування ендокринної та імунної систем. Вітамін А є невід'ємною складовою процесу боротьби з інфекцією, підвищує бар'єрну функцію шкіри і слизових оболонок, збільшує фагоцитарну активність лейкоцитів і чинників неспецифічного імунітету [2,8,10,12,14]. Вітамін А захищає від інфекцій шкіри, дихальних шляхів, травного тракту, сечовидільних шляхів і статевих органів. Вітамін А бере участь у синтезі стероїдних гормонів, овогенезі й сперматогенезі, хоча є антагоністом тироксину — гормону щитоподібної залози. Відомі дослідження свідчать, що низький рівень β -каротину може розглядатися як фактор ризику розвитку онкологічних захворювань, його дефіцит спричиняє недиференційоване переродження епітеліальних клітин. Каротиноїди володіють також фотопротекторним ефектом. Важливою властивістю є здатність впливати на функціональний стан системи лімфоїдної тканини, асоційованої зі шкірною, яка бере участь у регуляції імунної реактивності організму в цілому. Вітамін А проявляє себе як імуностимулятор, що підвищує імунний потенціал організму незалежно від виду антигенів при первинних і вторинних імунодефіцитах [3,8–10,13,17].

Джерела тваринного походження вітаміну А (75% надходжень): жирні сорти риби (оселедець, лосось, форель, сьомга, макрель, шпроти,

скумбрія), ікра, печінка, молоко, вершкове масло, сметана, сир, яєчний жовток. Джерела рослинного походження вітаміну А (25% надходжень): зелені і жовті овочі (морква, гарбуз, томати, солодкий перець, шпинат, броколі, зелена цибуля, зелень петрушки), бобові (соя, горох), фрукти (персики, абрикоси, яблука, виноград, кавун, диня, черешня), трави і плоди (обліпіха, люцерна, листя бурячника, корінь лопуха, каєнський перець, фенхель, хміль, хвощ, ламінарія, лимонник, коров'як, кропива, овес, петрушка, м'ята перцева, подорожник, листя малини, конюшина, шипшина, шавлія, мучниця, листя фіалки, щавель) [2,3,8,12–13,17].

Гіповітаміноз А. Відомі два різновиди гіповітамінозу А — спадковий і набутий. Спадковий гіповітаміноз А є досить рідкісним явищем, що характеризується порушенням процесів поділу і дозрівання клітин, а також їх деструкцією. Набутий гіповітаміноз А зустрічається відносно часто, причинами можуть бути: недостатній вміст у продуктах харчування вітаміну А і/або β-каротину; незбалансоване харчування з дефіцитом білків, що погіршує засвоєння вітаміну А; обмежене вживання жирів (аліментарний); порушення всмоктування вітаміну А і/або β-каротину з їжею у шлунково-кишковому тракті на тлі захворювань шлунка, кишечника, печінки, жовчовивідних шляхів, підшлункової залози (резорбційний); порушення зв'язування і транспортування вітаміну до клітин (ахрестичний); порушення активації та метаболізму вітаміну, підвищена потреба в споживанні вітаміну організмом (дисиміляційний) [3,4,7,8,12]. Прояви гіповітамінозу А: гіперкератоз (дистрофічні зміни епідермісу — шкіра з ознаками надмірного зроговіння, бліда, суха і шорстка, з'являється дрібнопластинчасте лущення, ороговіння волосяних фолікулів, атрофія потових і сальних залоз, зміни слизових оболонок з ерозіями), випадіння і посіченість волосся, ламкість і посмугованість нігтів, гемералопія/нікталопія (зниження чіткості і гостроти зору в темний період доби внаслідок дистрофічних змін паличок сітківки), ксерофтальмія (сухість рогівки, кон'юнктиви), кератомаляція (розм'якшення і виразкування рогівки), метаплазія епітелію повітроносних шляхів (одношаровий циліндричний епітелій місцями стає багатшаровим плоским), шлунково-кишкового тракту, порушення кровотворення, дисфункція імунної системи (зниження активності нейтрофілів, макрофагів, лімфоцитів,

пригнічення антитілдуючої відповіді плазмоцидів, синтезу інтерферону), загальна слабкість, втомлюваність [2,4,7,9,10,16]. Це обумовлено зниженням гідро-ліпідного бар'єру шкіри і слизових, зниженням секреції залоз, зниженням резистентності до мікробів, порушенням мукозальної регенерації, їх інфікуванням і запаленням з ураженням органа зору (кон'юнктивіт, кератит, блефарит), дихання (риніт, бронхіт, пневмонія), травлення (гастрит, ентерит, коліт), сечовиділення (уретрит, цистит, пієлонефрит), кровотворення (дефіцитна анемія, імунодефіцити) [8–11,13].

Гіпервітаміноз А розвивається внаслідок передозування його препаратів, надмірного вживання в їжу продуктів, що містять велику кількість вільного вітаміну А. Прояви гіпервітамінозу А: головний біль, запаморочення, підвищення внутрішньочерепного тиску, атаксія, судоми, болючість м'язів, порушення зору, світлобоязнь і десквамація, набряк диска зорового нерва, скотома, сонливість, втома, дратівливість, сплутаність свідомості, слабкість, астенія, втрата апетиту, нудота, блювання, біль у животі, закріп і пронос, гепатомегалія, пожовтіння, висипання і виражена сухість шкіри, свербіж, тріщини з великопластинчастим лущенням, гіперпігментація долонь і підшов, виразкування слизових оболонок, жорсткість із порідінням росту волосся, алопеція, крововиливи і підвищена кровоточивість, підвищення температури тіла, біль у кістках та суглобах, деструкція хрящової і кісткової тканини, гальмування процесів остео- і хондрогенезу, остеопороз, патологічні переломи, кальцифікація внутрішніх органів, гальмування протеосинтезу, зростання мутацій з онтогенезом [2,3,8,12,14].

Вітамін Е (токоферол, токотрієнол) володіє вираженими антиоксидантними властивостями, гальмує перекисне вільнорадикальне окислення ліпідів. Відомі вісім сполук — 4 токоферолу (α, β, γ, δ) і 4 токотрієнолу (α, β, γ, δ), із яких α-токоферол — найбільш поширений і біологічно активний, тому вітамін Е ще називають α-токоферолом або просто токоферолом. Токоферол захищає ненасичені ліпіди клітинних мембран від окислення. Вітамін Е бере участь у біосинтезі гема і білків, у процесах тканинного дихання, перетворенні β-каротину на вітамін А. Вітамін Е — жиророзчинний вітамін, тобто розчиняється і залишається в жирових тканинах тіла, тим самим зменшуючи потребу в споживанні великих кількостей вітаміну

[2,4,12,17,18]. Вітамін Е захищає клітинні структури від руйнування вільними радикалами як антиоксидант, необхідний для регенерації тканин, пришвидшує загоєння ран, поліпшує циркуляцію крові, захищає ендотелій судин, забезпечує нормальне згортання крові і кровотворення, перешкоджає тромбоутворенню, сприяє збагаченню крові киснем, знижує кров'яний тиск, захищає червоні кров'яні тільця, підтримує трофіку нервів і м'язів, міокарда, бере участь у синтезі гормонів, поліпшує репродуктивну функцію, підтримує імунітет, трофіку клітин, збільшує витривалість організму до різних навантажень. Вітамін Е поліпшує пружність шкіри, корисний при захворюваннях органа зору, яєчників, матки, молочних залоз, імунної, нервової, ендокринної системи [3,4,8,9,18].

Джерела вітаміну Е: рослинні олії (соняшникова, соєва, бавовняна, арахісова, кукурудзяна, арахісова, соєва, обліпихова), горіхи (грецький, мигдаль, фундук, кеш'ю), бобові (горох, басоля, арахіс), м'ясо, жир, яйця, молоко, масло, злакові, крупи (гречка) [2,3,5,8,12,17].

Гіповітаміноз Е. Первинний гіповітаміноз Е розвивається за умов недостатності вітаміну в раціоні, а також у дітей за недостатнього вживання білка (аліментарний). Вторинний гіповітаміноз Е зазвичай виникає при: зниженні всмоктування з їжею (резорбційний) на тлі захворювань органів травлення (гастрит, ентерит, коліт, панкреатит муковісцидоз, гепатит, холецистит, ферментопатії); порушенні зв'язування через дефекти токоферолзв'язуючого білка, транспортуванні, активації та метаболізму вітаміну (ахрестичний); підвищеній потребі в споживанні вітаміну організмом і/або руйнуванні (дисиміляційний) [3,4,7,8,12,18].

Прояви гіповітамінозу Е: зниження зору, ретинопатія, слабкість, підвищена дратівливість, апатія, запаморочення, астения, швидка втомлюваність, розгубленість, сухість, запалення і пігментація шкіри, зниження пружності й еластичності тканин, захворювання статевої системи, підвищений гемоліз еритроцитів із розвитком гемолітичної анемії, креатинурія, відкладання надлишку сфінголіпідів у м'язах, ураження суглобів, демієлізація аксонів нейронів у центральній нервовій системі і на периферії, що зумовлює мозочкову атаксію, периферичні невропатії, порушення пропріоцептивної чутливості, м'язова гіпотонія і дистрофії, ушкодження ендотелію судин, підвищена проникливість і ламкість капілярів, розлади кровообігу,

кровоточивість та зміни жирового обміну [2,4,5,8,11,18].

Гіпервітаміноз Е розвивається внаслідок передозування його препаратів, надмірного вживання в їжу продуктів, що містять велику кількість вільного вітаміну Е. Прояви гіпервітамінозу Е: порушення зору, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, пронос, біль у животі, порушення травлення, гепатомегалія, м'язова слабкість, втомлюваність, підвищена кровоточивість, тромбофлебії і тромбоемболії, понаднормове зростання рівнів статевих гормонів (естрогенів, андрогенів) з відповідними ефектами. У помірних дозах токоферол є імуностимулятором, що активує як гуморальний, так і клітинний імунітет, що підвищує резистентність організму до інфекції, а в разі введення великих доз вітаміну Е (100 мг/кг/добу) у дітей чинить імуносупресивний ефект. Високі дози вітаміну Е збільшують ризик раптової смерті [2,3,5,8,9,12,18].

Вітамін D (холекальциферол, ергокальциферол, кальцитріол, дигідроергокальциферол) відноситься до групи структурно-подібних з'єднань — похідних стероїдів. До організму людини вітамін D потрапляє у формі ергокальциферолу (D₂) з рослинною їжею та холекальциферолу (D₃), що міститься в продуктах тваринного походження. Вітамін D₂ (ергокальциферол) може надходити до організму тільки з їжею [1,2,5,6,8,17]. Вітамін D₃ (холекальциферол) в організмі людини синтезується в шкірі у невеликих кількостях головним чином після інсоляції, зокрема, унаслідок впливу ультрафіолетових променів (275–310 нм) із провітаміну 7-дигідрохолестеролу. Дослідження показали, що світліша шкіра та колір волосся, поширені серед населення, яке мешкає на територіях із меншим впливом сонячного світла, мають оптимізоване утворення цього вітаміну в організмі. Про це свідчить виявлення великої кількості рецепторів до вітаміну D у ділянках геному з генетичними особливостями, більш типовими для європеїдної та монголоїдної рас, на відміну від негроїдної раси. Обидва вітаміни (D₃ і D₂) незначно різняться за хімічною структурою і мають подібні етапи метаболізму [3,5,8,12,15,19].

Вітамін D є унікальним, оскільки він єдиний, що діє і як вітамін, і як гормон. Вітамін D — група біологічно активних речовин, що регулюють обмін кальцію з фосфором, стимулюють ріст і формування кісток, беруть участь у регуляції тканинного дихання та окисно-відновних

процесах. Біологічний ефект вітаміну D полягає в стимуляції транспортування кальцію і, як результат, фосфатів у стінці кишечника і ниркових каналцях. Спільно з паратгормоном і тирокальцитоніном вітамін D регулює рівень кальцію і фосфатів у плазмі крові, а також насичення кальцієм кісток. Вітамін D впливає на мінеральний обмін і сприяє відкладенню кальцію в кістковій тканині і зубах, таким чином, перешкоджаючи остеомаліції, остеопорозу [3,5,6,8,12,17]. Як вітамін він підтримує рівень неорганічного фосфору і кальцію в плазмі крові на рівні, вищому за порогове значення, і поліпшує всмоктування кальцію в тонкій кишці, реабсорбцію фосфору і кальцію в ниркових каналцях. Надходячи до організму, вітамін D всмоктується за умови, що їжа містить жири, у проксимальному відділі тонкого кишечника, причому обов'язково за наявності жовчі. Основні етапи метаболізму та активні форми вітаміну D утворюються в печінці, нирках. Вітамін D не є біологічно активним, поки він не зазнає активації — дві ферментативні реакції гідроксилування. Перша відбувається в печінці, друга — в нирках. Транспортується лімфатичними шляхами, накопичується в печінці і вже з неї після зв'язування зі специфічними транспортними білками розподіляється по інших органах і тканинах із кровообігом [1,2,5,6,8,15].

Основний ефект вітаміну D полягає в його впливі на баланс сироваткового кальцію і фосфатів, що має першорядне значення для нормальної мінералізації кісткової тканини, м'язового скорочення, здійснення нервової провідності та багатьох інших клітинних функцій. Головними регуляторами обміну кальцію і фосфору, поряд з активним метаболітом вітаміну D, є паратиреоїдний гормон і кальцитонін, мішенями для яких слугує кісткова тканина, м'язи, нирки і кишечник. Вітамін D підтримує міцність кісткової тканини, підвищує імунітет, необхідний для функціонування щитоподібної, підшлункової залози з продукцією інсуліну, печінки, серцево-судинної, нервової, м'язової, сечовидільної систем, шлунково-кишкового тракту, системи згортання крові. Існує велика кількість доказів на користь активації вітаміну D-рецепторів на моноцитах, макрофагах, дендритних клітинах і лімфоцитах, що має важливе значення для контролю як природженого, так і набутого імунітету, діє як імуномодулятор, орієнтований на різні клітини імунної системи [8,9,12,15,16]. Дефіцит вітаміну D

підвищує ризик розвитку аутоімунних хвороб. Одна з важливих функцій вітаміну D в організмі — стимуляція вироблення природних антибіотиків широкого спектра дії — каталіцидину і дефензину. Доведено участь вітаміну D у статевому розвитку, регуляції репродуктивної функції [3,6,8,9,15,19].

Джерела вітаміну D: жирні сорти риби (оселедець, лосось, форель, сьомга, макрель, шпроти, скумбрія), печінка, яйця, вершкове масло, сметана, молоко, сир, хліб, дріжджі, горіхи (грецький, мигдаль, фундук, кеш'ю), гриби [1–3,5,6,8,17].

Гіповітаміноз D. Враховуючи два основні шляхи потрапляння вітаміну D до організму, дефіцит цього вітаміну може виникнути в умовах неадекватно низького синтезу в шкірі під впливом сонячних променів або за недостатнього надходження з продуктами харчування. Гіповітаміноз D буває вродженим і набутиим. Набутий гіповітаміноз D обумовлений недостатнім надходженням вітаміну до організму з їжею (аліментарний), порушенням всмоктування з їжею (резорбційний), зв'язуванням, транспортуванням, активацією та метаболізмом вітаміну (ахрестичний), надмірним споживанням чи руйнуванням вітаміну в організмі (дисиміляційний) або недостатнім його синтезом у шкірі під дією сонячних променів, підвищеною потребою в споживанні вітаміну організмом [4,5–7,11,15]. Рівень вітаміну D може знижуватися з віком через зменшення його синтезу шкірою. Застосування сонцезахисного крему і темна пігментація шкіри також зменшують синтез вітаміну D у шкірі. Спадковий гіповітаміноз D викликаний дефектами генів, що кодують поліпептиди, які беруть участь у метаболізмі вітаміну [2,3,6,8,12]. Прояви гіповітамінозу D: рахіт у дітей, остеомаліція, остеопороз, декальцифікація кісток із частими патологічними переломами, затримка прорізування зубів з ушкодженням емалі, дентину, м'язова гіпотонія, тривожність, порушення сну, пітливість, депресія, часті інфекційні захворювання, злоякісні пухлини, алергічні захворювання. Рахіт у дітей характеризується гальмуванням мінералізації кісткової тканини, яке викликане порушенням фосфорно-кальцієвого обміну, порушенням формування елементів кісткової тканини та її розм'якшенням (остеомаліцією) або розростанням (остеопроліферація), утворенням на межі кістки і хряща потовщень, що супроводжується деформаціями черепа, грудної клітки, рук, ніг і хребта,

Таблиця

Критерії нормальної забезпеченості вітамінами організму практично здорових дітей за концентрацією в крові

Вітамін	Показник	Нормальні значення	
		масова концентрація вимірні Міжнародні системні одиниці (CI), Système International (SI)	молярна концентрація вимірні Міжнародні системні одиниці (CI), Système International (SI)
A	Концентрація ретинолів у плазмі крові	30–80 мкг/дл	1,0–2,8 мкмоль/л
E	Концентрація токоферолів у плазмі крові	0,8–1,5 мг/дл	19–35 мкмоль/л
D	Концентрація 25(ОН)D-гідроксикальциферолу в сироватці крові	30–100 нг/мл	75–250 нмоль/л

розм'якшенням плоских кісток черепа, пізнім закриттям тім'ячок і швів [4,5,7,9,11,19].

Гіпервітаміноз D. Причини гіпервітамінозу D: гостре або хронічне надлишкове введення до організму препаратів вітаміну, застосування вітаміну у фізіологічних дозах, але за генетично обумовленої підвищеної чутливості до вітаміну. Прояви гіпервітамінозу D: втрата апетиту, нудота, блювання, біль у животі, закреп, метеоризм, схуднення, головний біль, нервозність, сонливість, висипання на шкірі, свербіж, фоточутливість, ринорея, кон'юнктивіт, гіпертермія, гіперкальціємія, кальцифікація внутрішніх органів, біль у м'язах, кістках і суглобах, оніміння з тремором рук і ніг, м'язова слабкість, поліурія, полідипсія, уремія (унаслідок ниркової недостатності, нерідко є причиною загибелі пацієнтів), порушення функції печінки з жовтяницею, підвищений артеріальний тиск і серцеві аритмії (внаслідок збільшення вмісту кальцію в крові, клітинах стінок судин і міокарда), серцева недостатність (наслідок кальцифікації клапанів серця і/або стенозу аорти та перевантаження міокарда), геморагії і порушення згортання крові, зміни психоневрологічного статусу циклічного характеру (млявість, пригніченість стану, сонливість, які змінюються періодами збудження, підвищеної рухової активності), можливі навіть втрата свідомості, кома і розвиток гіперкальціємічних клоніко-тонічних судом [2,3,5,6,8,9,15].

Методи оцінки вітамінної забезпеченості залежать як від природи того чи іншого вітаміну, так і від мети обстеження, характеру обстежуваного контингенту, його чисельності, вибірки обстежуваних [2,3,8,12].

Методи оцінки вітамінної забезпеченості [1 3,8,17]:

1) клінічна оцінка — клінічні прояви, симптоми і синдроми;

2) біохімічні методи — концентрація вітамінів у крові, екскреція із сечею, активність віта-

мінзалежних ферментів і ступінь їх активації, накопичення продуктів метаболізму, навантажувальні тести;

3) розрахунок вмісту вітамінів у раціоні — за таблицями хімічного складу харчових продуктів, за меню-розкладкою, за даними анкет-опитувальників характеру харчування добових чи тижневих, ваговим методом спожитих страв.

Клінічна оцінка забезпеченості вітамінами є швидкою, зручною, не інвазивною, не потребує технічного забезпечення або фінансових затрат, проте не завжди є точним методом, оскільки латентні (субклінічні) порушення обміну неможливо діагностувати. Розрахунок вмісту вітамінів у раціоні є затратним у часі, трудомістким, потребує точних даних харчового анамнезу обстежуваного, неточності цього методу можуть бути зумовлені, в разі порушення засвоєння спожитих вітамінів, особливостями зберігання і способом термічної обробки продуктів. Біохімічні методи оцінки забезпеченості дають змогу встановити ступінь насичення організму вітамінами, тому отримані результати обстежених відповідно є найточнішими та найбільш об'єктивними [1–3,8,12]. Визначення вмісту вітамінів А, Е, D або їх метаболітів проводиться в плазмі / сироватці крові, сечі (табл.).

Висновки

Організм дитини потребує постійного надходження вітамінів для підтримки їх кількості на необхідному рівні. Усі життєво важливі процеси перебігають в організмі за безпосередньою участю вітамінів. Вітаміни входять до складу понад 100 ферментів, які активують величезну кількість реакцій, беручи участь у регуляції функцій різних тканин, органів і систем, сприяють підтримці захисних сил організму, підвищують його опірність дії різних чинників довкілля. Своєчасна діагностика, профілактика

порушень обміну вітамінів, індивідуальний підбір вітамінних препаратів і правильна їх корекція мають стати пріоритетним напрямом у роботі педіатрів. Майбутні дослідження в галузі вивчення ефектів вітамінів А, Е, Д сприятимуть кращому розумінню їх ролі в забезпеченні опти-

мальної життєдіяльності організму людини. Скринінг і ліквідація дефіциту вітамінів А, Е, Д у дітей можуть не тільки поліпшити стан здоров'я, але й підвищити якість життя.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Boyarchuk OR, Dobrovol'ska LI, Kinash MI, Shulhai OM, Hlushko KT, Horishnyi IM. (2019). Survey assessment of vitamin D and calcium dietary intake in children with somatic pathology. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 88 (5): 53–62. [Боярчук ОР, Добровольська ЛІ, Кинаш МІ, Шульгаї АМ, Глушко ЕТ, Горішний ІМ. (2019). Оцінка алиментарної забезпеченості дітей с соматическої патологією вітаміном D і кальцієм по результатам опроса. *Вопросы питания*. 5: 53–62]. URL: https://www.voprosy-pitaniya.ru/ru/articles_diet/739.html?SSr=110134622314ffffff27c_07e5020b0e0b14-57d6. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10054.
- Chlopicka J, Pasko P. (2020). Supplements (Vitamins, Minerals, and Micronutrients). *Encyclopedia of Biomedical Gerontology*. Academic Press: 313–325. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.11369-8. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383113698>.
- Cilla A, Zanirato V, Rodriguez Estrada MT, Garcia Llatas G. (2014). Nutritional Hazards: Micronutrients: Vitamins and Minerals. *Encyclopedia of Food Safety*. Academic Press: 86–94. doi: 10.1016/B978-0-12-378612-8.00431-5. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123786128004315>.
- Combet E, Buckton C. (2019). Micronutrient deficiencies, vitamin pills and nutritional supplements. *Medicine*. 47 (3): 145–151. doi: 10.1016/j.mpmed.2018.12.004. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357303918303098>.
- Economos CD, Moore CE, Hyatt RR, Kuder J, Chen T, Meydani SN, Meydani M, Klein E, Biancuzzo RM, Holick MF. (2014). Multinutrient-Fortified Juices Improve Vitamin D and Vitamin E Status in Children: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 114 (5): 709–717. doi: 10.1016/j.jand.2013.07.027. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S22122671213011830>.
- Ellison DL, Moran HR. (2020). Vitamin D: Vitamin or Hormone? *Nursing Clinics of North America*: 129–148. doi: 10.1016/j.cnur.2020.10.004. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0029646520300827>.
- Fares S, Sethom MM, Khouaja Mokrani C, Jabnoun S, Feki M, Kaabachi N. (2014). Vitamin A, E, and D Deficiencies in Tunisian Very Low Birth Weight Neonates: Prevalence and Risk Factors, *Pediatrics & Neonatology*. 55 (3): 196–201. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.09.006. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875957213001800>.
- Gush L, Shah S, Gilani F. (2021). Chapter 23 — Macronutrients and micronutrients. *A Prescription for Healthy Living*, Academic Press: 255–273. doi: 10.1016/B978-0-12-821573-9.00023-0. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128215739000230>.
- Kinash MI, Boyarchuk OR. (2020). Fat-soluble vitamins and immunodeficiency: mechanisms of influence and opportunities for use. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 89 (3): 22–32. [Кинаш МІ, Боярчук ОР. (2020). Жирорастворимые витамины и иммунодефицитные состояния: механизмы влияния и возможности использования. *Вопросы питания*. 89 (3): 22–32]. URL: https://www.voprosy-pitaniya.ru/ru/articles_diet/784.html?SSr=130134622314ffffff27c_07e5020b0e0d19-5bec. doi: 10.24411/0042-8833-2020-10026.
- Lyubomirskaya ES, Kamyshnyi AM, Krut1 Ya, Smiianov VA, Fedoniuk LYa, Romanyuk LB, Kravets NYa, Mochulska OM. (2020). SNPs and Transcriptional Activity of Genes of Innate and Adaptive Immunity at the Maternal Fetal Interface in Woman with Preterm Labour, Associated with Preterm Premature Rupture of Membranes. *Wladomosci Lekarskie*. 73 (1): 25–30. URL: <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/2020/03/WLek202001104.pdf>. doi: 10.36740/WLek202001104.
- Martinez Moneo E, Stigliano S, Hedstrom A, Kaczka A, Malvik M, Waldthaler A, Maisonneuve P, Simon P, Capurso G. (2016). Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 16 (6): 988–994. doi: org/10.1016/j.pan.2016.09.008. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1424390316312054>.
- Mason JB. (2012). 225 — Vitamins, Trace Minerals, and Other Micronutrients. *Goldman's Cecil Medicine (Twenty Fourth Edition)*: e47 e56. doi: org/10.1016/B978-1-4377-1604-7.00558-3. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437716047005583>.
- Mendu VV, Nair KP, Athe R. (2019). Systematic review and meta-analysis approach on vitamin A fortified foods and its effect on retinol concentration in under 10 year children. *Clinical Nutrition ESPEN*. 30: 126–130. doi: org/10.1016/j.clnesp.2019.01.005. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405457718306272>.
- Nkhata SG, Chilungo S, Momba A, Mponela P. (2020). Biofortification of maize and sweetpotatoes with provitamin A carotenoids and implication on eradicating vitamin A deficiency in developing countries. *Journal of Agriculture and Food Research*. 2: 100 168. doi: org/10.1016/j.jafr.2020.100068. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666154320300491>.
- Peng J, Liu Y, Xie J, Yang G, Huang Z. (2020). Effects of vitamin D on drugs: Response and disposal. *Nutrition*. 74: 110–174. doi: org/10.1016/j.nut.2020.110734. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899900720300174>.
- Pidruchna SR, Melnyk NA, Mochulska OM, Horishnyi IM, Sheremet MI. (2019). Dynamics of indicators of cellular immunity in conditions of acute generalized peritonitis in rats. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 9 (6): 4663 4666. URL: <https://biointerfaceresearch.com/wp-content/uploads/2019/11/2069583796663666.pdf>. doi: org/10.33263/BRIAC96.663666.
- Tan Y, McClements DJ. (2021). Improving the bioavailability of oil-soluble vitamins by optimizing food matrix effects: A review. *Food Chemistry*. 348: 129 148. doi: org/10.1016/j.foodchem.2021.129148. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814621001503>.
- Torquato P, Marinelli R, Bartolini D, Giusepponi D, Cruciani G, Siragusa L, Galarini R, Sebastiani B, Gioiello A, Galli F. (2020). Chapter 24 — Vitamin E: metabolism and molecular aspects. *Molecular Nutrition*, Academic Press: 487 518. doi: org/10.1016/B978-0-12-811907-5.00020-8. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128119075000208>.
- Zhang X, Liu Z, Xia L, Gao J, Xu F, Chen H, Du Y, Wang W. (2020). Clinical features of vitamin D deficiency in children: A retrospective analysis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 196: 105 121. doi: org/10.1016/j.jsbmb.2019.105491. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076019302316>.

Відомості про авторів:

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

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

Кинаш Марія Ігорівна — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-4380-977X>.

Воронцова Тамара Олександрівна — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-5434-7064>.

Воляньська Любов Августинівна — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0001-5447-8059>.

Стаття надійшла до редакції 02.11.2020 р., прийнята до друку 05.03.2021 р.

УДК 616-006.443-53.2-071+576.3

**О.І. Дорош^{1,2,3}, О.А. Петрончак⁴, Р.В. Гулей⁴, К.І. Бур'янова^{1,5,6},
Ю.С. Масинник⁷, М.І. Душар⁸, Г.В. Руда¹, Т.В. Бурак¹**

Дисемінована форма хвороби Ердгейма—Честера. Клінічний випадок

¹КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

³Клініка гематології «Doctor Smart», м. Львів, Україна

⁴ТОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія», м. Львів, Україна

⁵Науково-медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна

⁶КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги міста Львова», Україна

⁷Центр медичних інновацій «NOVO», м. Львів, Україна

⁸ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.2(114): 67-82. doi 10.15574/SP.2021.114.67

For citation: Dorosh OI, Petronchak OA, Guley RV, Burianova KI et al. (2021). Disseminated form of Erdheim—Chester's disease. Clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(114): 67-82. doi 10.15574/SP.2021.114.67

Уперше в Україні описано клінічний перебіг, особливості діагностичних обстежень та труднощі у верифікації хвороби Ердгейма—Честера (ХЕЧ) у 13-річної дівчинки. Хвороба дебютувала з артритів правого колінного та правого гомілково-стопного суглобів. Згодом з'явилася слабкість у ногах, накульгування, дитині складно було піднятися сходами. Під час магнітно-резонансної томографії головного мозку в супра-, інтратенторіальній та внутрішньомозковій ділянках виявлено численні вогнищеві ураження кори, білої мозкової речовини обох півкуль головного мозку і лівої гемісфери мозочка. Через 8 міс від початку первинних скарг виявлено нижній в'ялий парепарез, змішаний парез правої руки, атактичний синдром, не могла стояти на пальцях ніг. За даними комп'ютерної томографії виявлено поширене вогнищеве ураження кісток, центральної нервової системи, у тому числі головного мозку, оболонки спинного мозку, черепних нервів, корінців і спинномозкових нервів, а також легень, печінки, підшлункової залози, нирок, абдомінальних лімфатичних вузлів, очеревини, матки, піхви, грудних залоз; виявлено скінтиграфічні ознаки дифузного ураження кісток черепа, хребта, тазу, трубчатих кісток кінцівок. Діагноз ХЕЧ у дівчинки верифіковано через 9 міс після появи первинних скарг за допомогою гістологічного, імуногістохімічного та молекулярно-генетичного досліджень. Гістіоцитарні клітини були позитивні до антигенів CD68 і CD14, а негативні — до CD1a, CD207, S-100 і BRAFV600E.

За результатами власного спостереження, зазначена патологія може зустрічатися в дитячому віці в осіб жіночої статі. Рідкісність цього захворювання та різноманітність клінічних і патологічних особливостей є проблемою для клініцистів та патологоанатомів. Діагностика хвороби є ускладненою та тривалою навіть за умови залучення широкого кола фахівців і різноманітних методів обстеження (ультразвукового дослідження, рентгенографії, магнітно-резонансної і комп'ютерної томографії). Сподіваємося, що ознайомлення з широким спектром патологічних ознак ХЕЧ, описаних у цьому повідомленні, допоможе практикуючим клініцистам та патологоанатомам діагностувати хворобу на ранніх стадіях захворювання та ефективно надавати фахову медичну допомогу таким пацієнтам.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хвороба Ердгейма—Честера, гістіоцитоз, діти, гістологічне дослідження.

Disseminated form of Erdheim Chester's disease. Clinical case

O.I. Dorosh^{1,2,3}, O.A. Petronchak⁴, R.V. Guley⁴, K.I. Burianova^{1,5,6}, Yu.S. Masynnyk⁷, M.I. Dushar⁸, H.V. Ruda¹, T.V. Burak¹

¹Communal noncommercial enterprise of Lviv regional council «Western Ukrainian Specialized Pediatric Medical Centre», Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

³Hematology Clinic «Doctor Smart», Lviv, Ukraine

⁴Private limited company «Western Histology Laboratory», Lviv, Ukraine

⁵Medical Center of St. Paraskeva, Lviv, Ukraine

⁶Clinical Municipal Emergency Hospital, Lviv, Ukraine

⁷Center for Medical Innovations NOVO, Lviv, Ukraine

⁸SI «Institute of Hereditary Pathology of the NAMS of Ukraine», Lviv, Ukraine

For the first time in Ukraine, the article describes the clinical case, features of diagnostic examinations and the difficulty of the verification of Erdheim—Chester disease (ECD) of a 13-year-old girl. The disease debuted with arthritis of the right knee and right ankle joints. Subsequently, there was weakness in the legs, limping, it was difficult for the child to climb the stairs. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in the supra-, intratentorial and intracerebral areas revealed numerous focal lesions of the cortex, the white medulla of both hemispheres of the brain and the left hemisphere of the cerebellum. 8 months after the initial complaints, she was diagnosed with lower flaccid paraparesis, mixed paresis of the right hand, atactic syndrome, she could not stand on her toes. Based on the results of computer tomography (CT), a widespread focal lesion of the bones, the central nervous system (including the brain, membranes of the spinal cord, cranial nerves, roots and spinal nerves), lungs, liver, pancreas, kidneys, abdominal lymph nodes, peritoneum, uterus, vagina, mammary glands. Scintigraphic signs of diffuse lesions of the bones of the skull, spine, pelvis, tubular bones of the extremities. After 9 months after the appearance of primary complaints the ECD diagnosis was confirmed using histological, immunohistochemical and molecular genetic studies. Histiocytic cells were positive for antigens CD68 and CD14, and negative for CD1a, CD207, S-100 and BRAFV600E.

Our observation shows that this pathology can occur in childhood of a female person. The rarity of this disease and the variety of clinical and pathological features are a problem for clinicians and pathologists. Diagnosis of the disease is difficult and long even with the involvement of a wide range of specialists and various examination methods (ultrasound, radiography (RTG), MRI, CT). We hope that familiarity with the wide range of pathological changes in ECD described in this message, will help practicing clinicians and pathologists diagnose disease in the early stages and effectively provide professional medical care to such patients.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: Erdheim—Chester disease, histiocytosis, children, histological examination.

Диссеминированная форма болезни Эрдгейма Честера. Клинический случай

О.И. Дорош^{1,2,3}, О.А. Петрончак⁴, Р.В. Гулей⁵, К.И. Бурьянова^{1,5,6}, Ю.С. Масынник⁷, М.И. Душар⁸, Г.В. Руда¹, Т.В. Бурак¹

¹КНП Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», Украина

²Львовський національний медичинський університет імені Данила Галицького, Україна

³Клиника гематологии «Doctor Smart», г. Львов, Украина

⁴ТОВ «Западноукраїнська гистологічна лабораторія», г. Львов, Украина

⁵Научно-медицинский центр Святой Параскевы, г. Львов, Украина

⁶Коммунальное некоммерческое предприятие «Больница скорой медицинской помощи города Львова», Украина

⁷Центр медицинских инноваций «NOVO», г. Львов, Украина

⁸ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», г. Львов

Впервые в Украине описаны клиническое течение, особенности диагностических исследований и трудности верификации болезни Эрдгейма—Честера (ХЭЧ) у 13-летней девочки. Болезнь дебютировала артритами правого коленного и правого голеностопного суставов. Впоследствии появилась слабость в ногах, прихрамывание, ребенку трудно было подняться по лестнице. При магнитно-резонансной томографии головного мозга в супра-, интратенториальных и внутримозговых областях определены многочисленные очаговые поражения коры, белого мозгового вещества обоих полушарий головного мозга и левой гемисферы мозжечка. По истечении 8 мес с момента появления первичных жалоб диагностированы нижний вялый парапарез, смешанный парез правой руки, атактический синдром. Девочка не могла стоять на пальцах. По результатам компьютерной томографии обнаружено распространенное очаговое поражение костей, центральной нервной системы, в том числе головного мозга, оболочек спинного мозга, черепных нервов, корешков и спинномозговых нервов, а также легких, печени, поджелудочной железы, почек, абдоминальных лимфатических узлов, брюшины, матки, влагалища, молочных желез; выявлены скинтиграфические признаки диффузного поражения костей черепа, позвоночника, таза, трубчатых костей конечностей. Диагноз ХЭЧ верифицирован по истечении 9 мес после появления первичных жалоб на основании гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований. Гистиоцитарные клетки были положительные относительно антигенов CD68 и CD14, отрицательные — CD1a, CD207, S-100 и BRAFV600E.

По результатам собственного наблюдения, данная патология может встречаться в детском возрасте у лиц женского пола. Редкость этого заболевания и разнообразие клинических и патологических особенностей является проблемой для клиницистов и патологоанатомов. Диагностика болезни является затруднительной, невзирая на привлечение широкого круга специалистов и различных методов обследования (УЗИ, РТГ, МРТ, КТ). Мы надеемся, что знакомство с широким спектром патологических изменений при ХЭЧ, описанных в этом сообщении, поможет практикующим клиницистам и патологоанатомам диагностировать болезнь на ранних стадиях заболевания, что позволит оказывать эффективную профессиональную медицинскую помощь таким пациентам.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. На проведение исследований получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: болезнь Эрдгейма—Честера, гистиоцитоз, дети, гистологическое исследование.

Вступ

Хвороба Ердгейма—Честера (ХЕЧ) — це рідкісне захворювання з поліорганним ураженням і несприятливим прогнозом, яке належить до групи не-лангерганскоклітинних гістіоцитозів [36–42,56,57,65–67,69,75]. Патогенез та етіологія цієї патології не з'ясовані. Для зазначеної хвороби характерна ксантогранулематозна інфільтрація різних тканин пінистими гістіоцитами, клітинами Тутона, класів CD68+, CD1a-, зустрічається нечасто позитивний результат S100 [27]. Клінічна презентація захворювання залежить від поширеності й тяжкості органних уражень. Захворювання здебільшого діагностується в пацієнтів віком 40–70 років [27], зазвичай спочатку уражує кістки, але може — будь-який орган і тканини з різноманітними клінічними проявами, з коливаннями від безсимптомних до мульти-системних форм, загрозливих життю пацієнтів [5,26,37,38,46,51,52,55,60,65,67,69,74,79]. Клінічний перебіг захворювання зумовлює труднощі діагностування, тому нерідко пацієнти протягом тривалого часу консультуються в багатьох спеціалістів. Опис власного клінічного випадку дасть змогу звернути увагу на можливість розвитку ХЕЧ, донести до медичної спільноти актуальні відомості про

хворобу, особливості її перебігу, оскільки необізнаність часто зумовлює неправильність і невчасність встановлення діагнозу.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

Дівчинка віком 13 років уперше у вересні 2020 року звернулася на консультацію до дитячого гематолога КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» (КНП ЛОР ЗУСДМЦ).

З анамнезу відомо, що хворіє з грудня 2019 року, коли з'явилася припухлість правого коліна. У Тернопільській обласній дитячій клінічній лікарні дитині діагностовано артрит правого колінного та правого гомілково-стопного суглобів, асоційований з антинуклеарними антитілами (*Antinuclear antibody*, ANA), синдром вродженої дисплазії сполучної тканини, плосковальгусну деформацію стоп, лівобічний кіфосколіоз I ст. Під час лабораторних обстежень виявлено анемію легкого ступеня, нейтрофіліоз, значне підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). У загальному аналізі крові (ЗАК) встановлено такі показники: еритроцити (Er) — 3,99 Т/л, гемоглобін

(Гб) — 109 г/л, лейкоцити (Ле) — 6,8 г/л; лейкоцитарна формула: паличкоядерні нейтрофіли (п) — 6%, сегментоядерні (с) — 57%, базофільні (б) — 0%, еозинофільні (е) — 1%, лімфоцити (л) — 28%, моноцити (м) — 8%, тромбоцити (Тр) — 434 г/л, ШОЕ — 30 мм/год. Біохімічний аналіз крові (БАК): аланінаміно-трансфераза (АЛТ) — 12,6 МО/л, аспартатаміно-трансфераза (АСТ) — 8,4 МО/л, загальний білірубін — 5,1 мкмоль/л, амілаза — 32,5 МО/л, загальний білок — 54,4 г/л, альбумін — 54,9%, протеїнограма: α_1 — 5,3%, α_2 — 10,5%, β — 15,4%, γ — 13,8%, лактатдегідрогеназа (ЛДГ) — 81,3 МО/л, Са — 2,25 ммоль/л, Р — 1,97 ммоль/л, лужна фосфатаза (ЛФ) — 169,2 МО/л, К — 4,4 ммоль/л, Na — 140,0 ммоль/л, сечовина — 5,9 ммоль/л, креатинін — 53,0 мкмоль/л, сечова кислота — 166,0 мкмоль/л, залізо сироватки крові — 21,2 мкмоль/л, феритин — 129 нг/мл, антинуклеарні антитіла (ANA) в титрі 1:320, HLA B27 (-), С-реактивний білок (СРБ) — 9,0 мг/мл, креатинфосфокіназа (КФК) — 38,6 мкмоль/л. Під час ультразвукового дослідження (УЗД) виявлено ознаки бурситу правого гомілково-стопного суглоба та тендовагініту медіального зв'язкового комплексу, потовщення синовіальної оболонки до 5 мм, ознаки синовііту та тендовагініту колінного суглоба. На рентгенографії (РТГ) гомілково-стопних (рис. 1) і колінних суглобів у двох проєкціях кістково-деструктивних змін не встановлено (рис. 2а, 2б).

Ехокардіографія (Ехо-КГ) у нормі. Ревматологом призначено вольтарен. Оскільки терапія вольтареном була неефективною, рекомендовано магнітно-резонансну томографію (МРТ). Під час МРТ правого колінного суглоба (28.12.2019) виявлено плямисті ділянки зниження МР-сигналу від кісткового мозку діафізів та епіфізів стегнової, малогомілкової та великогомілкової кісток, які інфільтрують кістковий мозок описаних кісток субтотально. Ідентичний осередок зміни МР-сигналу від кісткового мозку визначено в нижньому полюсі надколінника. У субхондральних відділах медіального виростка стегнової кістки виявлено географічної форми ділянку зміни МР-сигналу з чіткими нерівними контурами, розміром 17x17 мм. Подібні ділянки зміни МР-сигналу виявлено в центральних відділах латерального виростка стегнової кістки. Суглобовий хрящ збереженої товщини, характеристики МР-сигналу не змінені. Інших змін не відмічено.



Рис. 1. Рентгенографія правого гомілково-стопного суглоба

Висновок: Дифузне та мультифокальне інфільтративне ураження кісткового мозку стегнової, великогомілкової та малогомілкової кісток. Асептичний некроз медіального виростка стегнової кістки, інфаркти кісткового мозку латерального виростка стегнової кістки (рис. 3а, 3б). Запідозрено захворювання системи крові. Спостерігалася дитячим гематологом за місцем проживання.

27.01.2020 виконано повторно УЗД і виявлено ознаки зникнення гіалінового хряща правого колінного суглоба та тендопатії патерально-



Рис. 2 а, б. Рентгенографія колінних суглобів

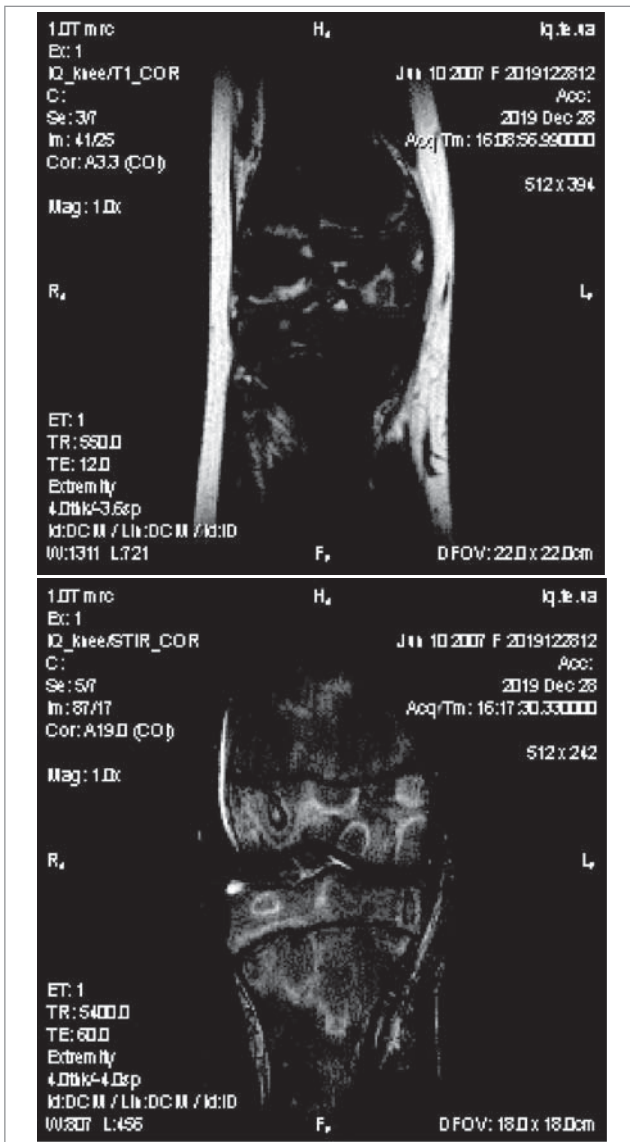


Рис. 3. МРТ: а) плямисті ділянки, зниження МР-сигналу в Т1-режимі від кісткового мозку діафізів та епіфізів стегнової, малогомілкової та великогомілкової кісток; б) ділянки кільцеподібної форми трабекулярного набряку кісткового мозку у видимих кістках колінного суглоба

го зв'язкового комплексу. У березні 2020 року – катаральні явища, ознаки гострого респіраторного захворювання, субфебрильна гарячка (37,6°С) протягом 3 діб. Стан, на думку батьків, – стабільний.

У червні 2020 року з'явилася слабкість у ногах, не було сили піднятися сходами. Згодом почала накульгувати. Рекомендована ревматологом РТГ кісток тазу та кульшових суглобів із відведенням у кульшових суглобах патології не виявила (рис. 4а, 4б, 4в). Визначено гормони щитоподібної залози: анти-ТПО, вільний Т3, вільний Т4 – у нормі, незначне підвищення тиреотропний гормон (ТТГ) – 4,63–4,94 мМО/л (норма – 0,4–4,0). У ЗАК: підвищене ШОЕ – 21 мм/год, Ле – 6,65 г/л,

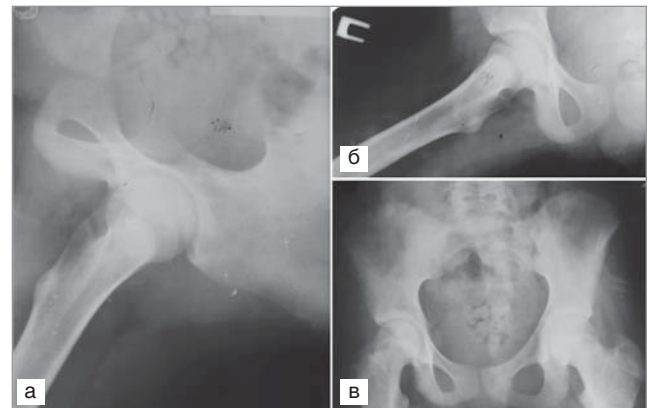


Рис. 4. Рентгенографія: а–б) кульшового суглоба у відведенні; в) кісток тазу

Ер – 4,37 Т/л, Гб – 117 г/л, середній вміст гемоглобіну в еритроциті (МСН) – 26,8 пг, середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (МСНС) – 31,1 г/дл, стандартне відхилення розподілу еритроцитів по об'єму (RDW-SD) – 47,2 fl, середній об'єм тромбоцитів (MPV) – 9,5 fl, нейтрофіли – 47,2%, л – 43%, е – 2,4%, б – 0,3%, моноцити – 7,1%; 25-гідроксивітамін D (25(OH)D) – 27,22 нг/мл (норма ≥ 20); ANA – 1:320, ревматоїдний фактор (RF) аутоантитіла IgA – 0,17, RF аутоантитіла IgG – 0,1, RF аутоантитіла IgM – 0,66, циклічний цитруліновий пептид антитіла IgG (А-CCP) – менше 8, А-CCP – менше 8; ВІЛ/СНІД не виявлено; Anti-Toxo-IgG – 4,99 МО/мл, HBsAg – 0,29, Anti-HCV IgG – 0,22, *Anti-Echinococcus gr.* IgG, IgA, IgM – 0,2.

Консультована невропатологом і нейрохірургом, рекомендовано МРТ головного мозку (ГМ). Під час МРТ ГМ із довенним контрастуванням (14.06.2020) виявлено множинні утвори кортикально/субкортикально в обох півкулях ГМ і лівій півкулі мозочка, а також у ділянці нижки гіпофіза, в обох мосто-мозочкових кутах; у проекції III, V, VII пар черепно-мозкових нервів, твердій оболонці над правою гемисферою ГМ та у правій лобній кістці. Результати трактовано, як прояви гістіоцитозу клітин Лангерганса. На МРТ шийного відділу хребта візуалізовано утворення правих міжхребцевих нервів C5, C6, C7, Th1, паравертебральних м'яких тканин зліва на рівні Th1-2. Множинні вузлики у верхівках обох легень. Диференціація між гістіоцитозом із клітин Лангерганса та проявами факоматозу, вторинного ураження центральної нервової системи (ЦНС) і кісткового мозку хребців і грудини (рис. 5а, 5б, 5в, 5г).

Дитині призначено лікування преднізолоном упродовж 5 діб. Стан поліпшився. Реко-

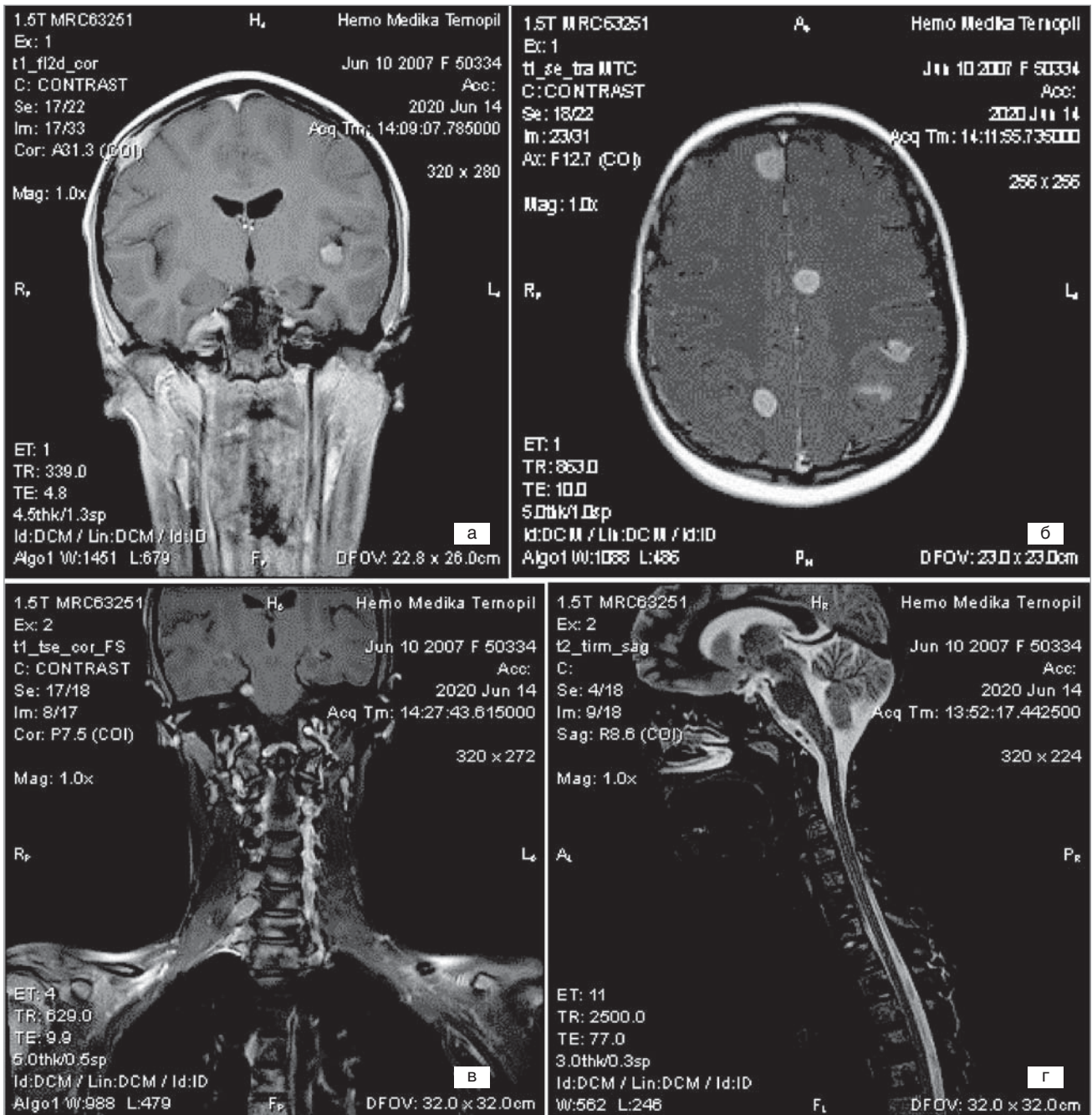


Рис. 5. МРТ: а) утвори з патологічним накопиченням контрастної речовини (КР) твердою оболонкою справа, у ділянці латеральної борозни зліва та в ділянці V черепно-мозкового нерва справа; б) множинні утвори з патологічним накопиченням КР у гемісферах ГМ; в) утвори правих міжхребцевих нервів С5, С6; г) гетерогенність структури/ураження кісткового мозку шийних та видимих грудних тіл хребців

мендовано гістологічне дослідження. Дівчинку неодноразово консультовано різними спеціалістами, але остаточного діагнозу не встановлено. Під час повторної КТ (нативної), проведеної 03.07.2020, виявлено множинні вузлики легень у комплексі з множинним остеобластичним ураженням тіл грудних і поперекових хребців, випіт у малому тазі, гепато- та спленомегалію. 13.07.2020 дитину госпіталізовано до НДСЛ «ОХМАТДИТ» (м. Київ). Клінічно: нижній

в'ялий парапарез, змішаний парез правої руки, не могла стати на пальці ніг, атактичний синдром. 15.07.2020 дівчинці повторно зроблено КТ із внутрішньовенним контрастом (рис. 6а, 6б, 6в, 6г, 6д, 6е, 6є, 6ж, 6з, 6і).

Результат обстеження. Кістки: у правій тім'яній кістці візуалізується вогнище нерівномірної деструкції з акцентом у центральній зоні, діаметром близько 26 мм, з нерівномірними чіткими контурами, з м'якотканинним ком-

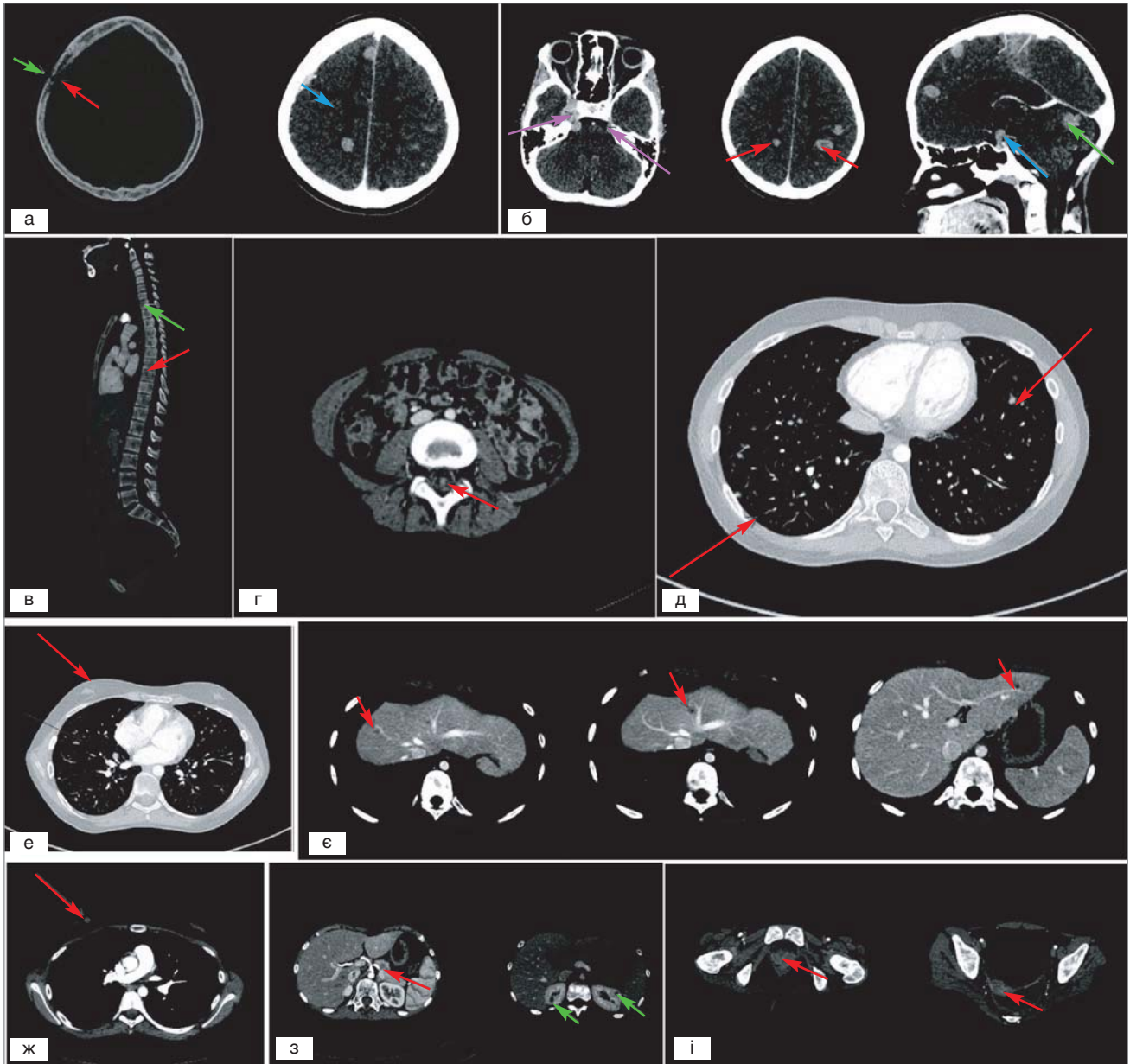


Рис. 6. КТ із внутрішньовенним контрастом: **а** – нечітко контурована ділянка деструкції правої тім'яної кістки (червона стрілка) з підпапневротичним компонентом (зелена стрілка) та епісубдуральним компонентом з інвазією ТМО ознаками накопичення КР (синя стрілка); **б** – в обох гемісферах ГМ (червона стрілка), мозочка (зелена стрілка) візуалізуються гіперденсні вогнища, що інтенсивно накопичують КР. Аналогічне вогнище – в гіпофізі (синя стрілка), трійчатому нерві білатерально, більш виражене справа (фіолетова стрілка); **в** – у хребцях на усіх рівнях множинні літичні (червона стрілка) та склеротичні (зелена стрілка) вогнища; **г** – вузлові утвори спинномозкового каналу, що залучають корінці та спинномозкові нерви шийного і поперекового відділів хребта; **д** – у паренхімі обох легень візуалізуються множинні поліморфні солідні вузлики на зразок «матового скла» нечітко контуровані, середнім розміром від 1 до 6 мм, розміщені субплеврально, периваскулярно; **е** – уздовж міжчасткової плеври простежуються вузловий утвір розміром до 6 мм, що накопичує КР; **є** – гіподенсні утвори SIVa, SVIII правої частки печінки, SII лівої частки без ознак накопичення КР; **ж** – у верхньолатеральному квадранті правої молочної залози візуалізується вузловий гіподенсний утвір середнього розміру до 11 мм (схожий утвір — у лівій молочній залозі); **з** – гіподенсні утвори підшлункової залози (червона стрілка) та обох нирок (зелена стрілка); **і** – у тілі, шийці, піхві візуалізуються вузлові утвори, що помірно накопичують КР

понентом, що виступає підпапневротично до 1,5 мм та епі/субдурально з проростанням у тверду мозкову оболонку (ТМО), до 9 мм, що має посилене контрастування (рис. 6а). У хребцях на усіх рівнях, у грудині, менше в кістках тазу і ребрах простежуються множинні вогнища літичного та змішаного характеру,

без видимого параосального компонента (рис. 6в). У видимих відділах плечових та стегнових кісток без вогнищевих змін. Голова: в паренхімі мозку та мозочку простежуються множинні вогнища діаметром до 15 мм, що мають досить інтенсивне, рівномірне контрастування та чіткі контури, місцями з пери-

фокальним набряком (рис. 6б). Аналогічного характеру ураження простежуються в ніжці, лійці та передніх відділах гіпофіза, у трійчастому нерві справа з його потовщенням до 15 мм, початкове ураження лівого трійчастого нерва до 5 мм товщиною. Хребет: у ділянці вертебрального каналу візуалізуються множинні вузлові утворення, що залучають оболонки, корінці та спинномозкові нерви на рівні шийного та поперекового відділів, зокрема в ділянці С3-С6, залучаючи екстрафорамінальні відділи корінців і відповідні нерви, товщина уражень — до 10 мм, більше справа; на рівні L3-L5 ураження корінців веретеноподібної форми, товщиною 4–6 мм, довжиною до 30 мм (рис. 6г). У ділянці шиї лімфовузлів немає. Органи грудної клітки: у паренхімі легень обабіч візуалізуються множинні вузлові утворення розміром 1–6 мм, що мають периваскулярне та парасептальне розподілення, нечіткі контури (рис. 6д). Трахеобронхіальне дерево: нормально розвинуте, галуження без особливостей, стінки не потовщені, без порушень прохідності. Плевра: простежуються поодинокі вузлові потовщення з контрастним підсиленням, розміром до 2,6 мм. У плевральних порожнинах обох гемітораксів рідина не візуалізується (рис. 6е). Середостіння, серце — без особливостей. У порожнині перикарда рідини немає. Аорта та магістральні судини розташовані типово, рівномірні, без значних звужень і тромбозів. Додаткові утворення у передньому середостінні не виявлені. Лімфовузли середостіння не збільшені. Аксилярні лімфовузли — без особливостей, до 5–8 мм. Відмічаються множинні вузлові ущільнення в обох грудних залозах до 5–7 мм у поперечнику (рис. 6ж). Діафрагма: справа та зліва розташована типово, без видимих дефектів і потовщень. Шлунок звичайної конфігурації, слизова оболонка потовщена по великій кривизні до 6–7 мм. Печінка звичайної форми, мінімально збільшена, краніокаудальний розмір 15 см, однорідної структури. Паренхіма печінки переважно однорідна, але простежуються гіповаскулярні вогнища в 4-му сегменті до 7 мм, у 8-му сегменті — до 7 мм (рис. 6є). Внутрішньопечінкові жовчні шляхи не розширені. Жовчний міхур у нормі. Селезінка не збільшена, без особливостей. Підшлункова залоза (ПЗ) звичайної форми та розмірів. Паренхіма залози переважно гомогенна, але простежуються поодинокі гіповаскулярні вогнища до 7 мм (рис. 6з). Протока ПЗ — без видимого розширення, перипанкреатична

клітковина однорідна. Наднирники — без особливостей. Нирки: паренхіма неоднорідна, з множинними гіповаскулярними вогнищами 5–10 мм у поперечнику (рис. 6з). Очеревина дифузно уражена вузловими утвореннями 1–8 мм з акцентом у ділянці тазу, місцями зі злиттям та утворенням конгломератів, зокрема, у правій здухвинній ділянці біля загального здухвинного пучка 17x30x15 мм, місцями візуалізуються підпаювання петель кишечника, не виключена інвазія стінок тонкого кишечника. Помірна кількість рідини в черевній порожнині, більше — у заглибленнях тазу. Сечовий міхур добре наповнений, контури чіткі, без особливостей. Органи тазу: в матці візуалізуються вузлові утворення з ослабленим контрастуванням, 17 мм, 11 мм, 19 мм у поперечнику, що залучають тіло та шийку; також — у піхві (рис. 6і). Простежуються множинні мезентеріальні лімфовузли до 12 мм, місцями у вигляді пакетів, більше — у брижі правих відділів товстої кишки. Заочеревинні та пахові лімфовузли не збільшені. Аорта та магістральні судини — без особливостей. **Висновок** «Поширене вогнищеве ураження кісток, ЦНС (у тому числі головного мозку, оболонок спинного мозку, черепних нервів, корінців і спинномозкових нервів), легень, печінки, ПЗ, нирок, абдомінальних лімфовузлів, очеревини, матки, піхви, грудних залоз».

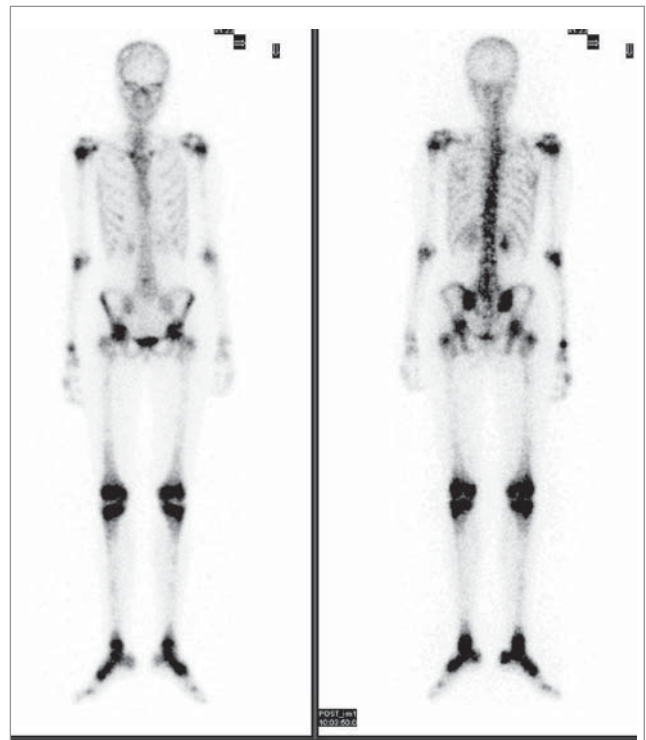


Рис. 7. Остеосцинтиграфія: ознаки дифузного ураження кісток черепа, хребта, тазу, трубчатих кісток кінцівок

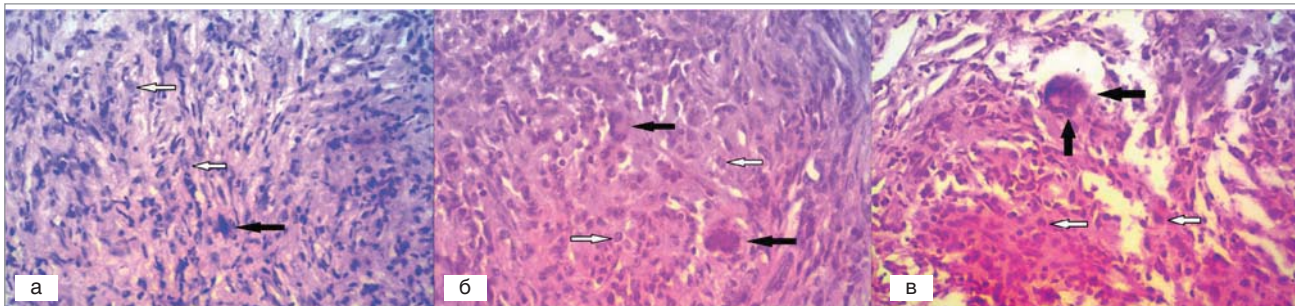


Рис. 8 а-в. Проліферати клітин із морфологією гістіоцитів (біла стрілка) з поодинокими гігантськими клітинами Тутона (чорна стрілка); Н&Е, збільшення 40 х

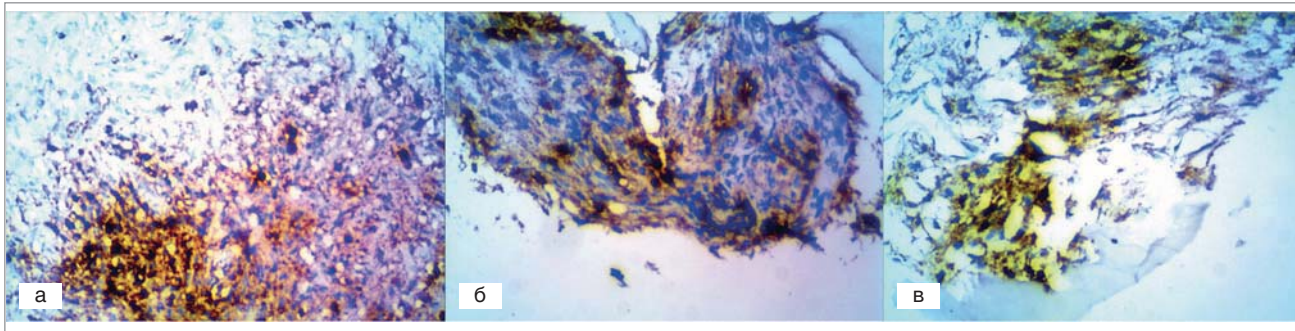


Рис. 9 а-в. Імуногістохімічне дослідження: пухлинні клітини вогнищево позитивні з CD45, збільшення 40 х

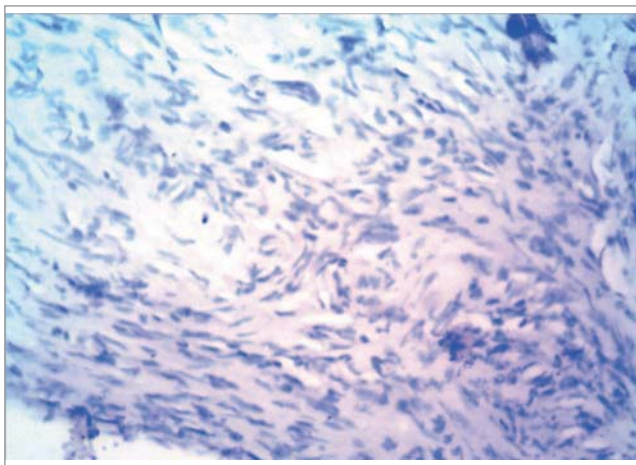


Рис. 10. Імуногістохімічне дослідження: пухлинні клітини CD1a-негативні, збільшення 40 х

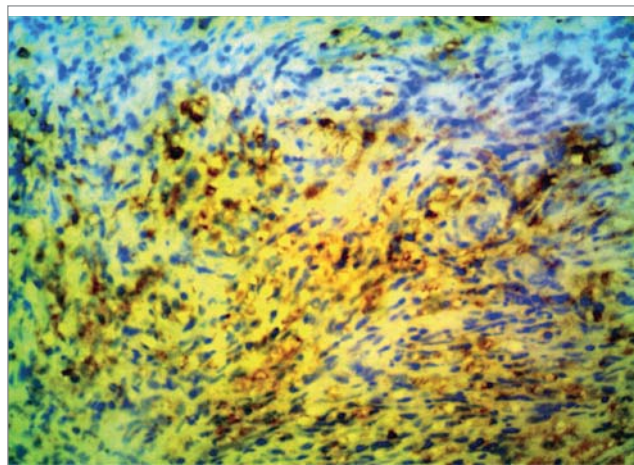


Рис. 11. Імуногістохімічне дослідження: пухлинні клітини вогнищево позитивні з S-100, збільшення 40 х

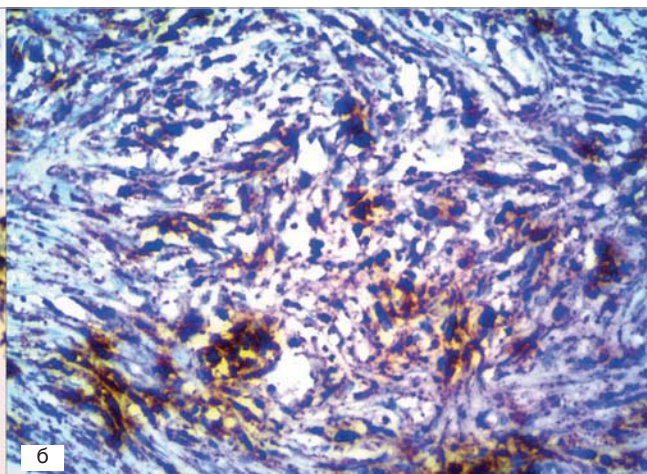
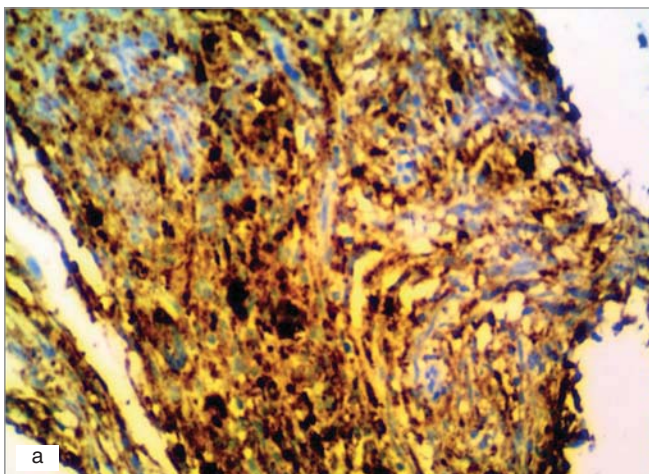


Рис. 12 а,б. Імуногістохімічне дослідження: пухлинні клітини позитивні з CD68, збільшення 40 х

Остеосцинтиграфія (24.07.2020): визначається дифузною-нерівномірною фіксацією препарату в кістках склепіння черепа, на усьому хребті (грудний і верхньопоперековий відділ — 135–140%), нерівномірне накопичення радіаційного фармацевтичного препарату (РФП) у кістках тазу, дистальних метафізах плечових і стегнових кісток, діафізах плечових, стегнових і великих гомілкових кісток. Висновок: Сцинтиграфічні ознаки дифузного ураження кісток черепа, хребта, тазу, трубчатих кісток кінцівок (рис. 7).

За результатами гістологічного дослідження, виконаного у НДСЛ «ОХМАТДИТ» (м. Київ), гістологічна та імуногістохімічна картина відповідає нейрофібромі (нейрофіброматоз з ураженням кістки). Імуногістохімічно: експресія S100 і нейрофіламентів, слаба вогнищева експресія Vcl-2, експресія β -катеніну не виявлена. Індекс проліферації Ki-67 — до 2%. Рекомендовано молекулярно-генетичне дослідження і консультацію медичного генетика для верифікації нейрофіброматозу.

Після діагностування нейрофіброматозу дитину скеровано до Інституту раку (м. Київ), де рекомендовано лікування лангергансоклітинного гістіоцитозу за місцем проживання. Дитина з батьками повернулися до Тернополя, звідки їх скерували до Львова для верифікації діагнозу. Огляд у КНП ЛОР ЗУСДМЦ: загальний стан відносно задовільний. Дитина активна і не має скарг. Шкіра блідо-рожева, без висипань. На грудній клітці — післяопераційний рубець до 1,0 см після видалення атероми (гістологічно підтверджено). Периферичні лімфовузли, печінка та селезінка пальпаторно не збільшені. Аускультативні зміни над легенями та серцем не виявлені. Спокійно, адекватно реагує на огляд, рівень знань відповідає віку, обличчя симетричне, очні щілини $d=s$, звичних розмірів, рухи очних яблук у повному обсязі, фотореакція збережена, ковтання не порушене, голос дзвінкий. Дифузна помірно виражена гіпотрофія, легкий дискомфорт при пальпації остистих відростків шийного відділу хребта, незначна асиметрія плечового поясу, порушення постави. Сухожильні рефлексії з рук $d=s$, жваві, колінні та алілові $d=s$, високі з розширеною рефлексогенною зоною, черевні $d=s$ живі, сила збережена у всіх групах м'язів. Координаційні проби виконує чітко, чутливість збережена. Менінгеальні знаки відсутні. Офтальмолог: Vis OD 1,0, OS 1,0, очне дно в нормі. ЗАК: підвищення ШОЕ (Er — 4,56 Т/л, Гб — 130 г/л,

Le — 5,51 г/л; лейкоцитарна формула: п — 0%, с — 41%, б — 0%, е — 1%, л — 51%, м — 7%, Тр — 305 г/л, ШОЕ — 25 мм/год). БАК: АЛТ — 8,0 МО/л, АСТ — 11,0 МО/л, загальний білірубін — 4,6 мкмоль/л, амілаза — 45,0 мг/сл, загальний білок — 61,5 г/л, альбумін — 40,0%, лактатдегідрогеназа (ЛДГ) — 117,0 МО/л, Са — 2,33 ммоль/л, Р — 1,39 ммоль/л, лужна фосфатаза (ЛФ) — 171,0 МО/л, К — 4,7 ммоль/л, Na — 142,0 ммоль/л, сечовина — 2,9 ммоль/л, креатинін — 56,5 мкмоль/л, сечова кислота — 146,0 мкмоль/л, залізо сироватки крові — 8,8 мкмоль/л, СРБ — менше 6,0 мг/л, RF — менше 12,0 МО/мл, КФК — 33,0 мкмоль/л, холестерин — 4,42 ммоль/л, тригліцериди — 1,71 ммоль/л. Коагулограма: етаноловий тест позитивний, інші показники — у межах норми. УЗД черевної порожнини та тазу: анехогенне включення однорідної щільності на межі тіла та хвоста ПЗ діаметром 7 мм, позаду сечового міхура та матки — помірна кількість рідини (об'єм 50–60 мл); параназальна клітковина, інші внутрішні органи сонографічно не змінені. Ехокардіографія (Ехо-КГ): підвищена трабекулярність лівого шлуночка (ЛШ) бокова стінка, верхівка 1:1, сітка Хіарі в правому передсерді (ПП); аорта висхідна, низхідна і черевна — не розширена, стінки не потовщені; камери серця не розширені; структура клапанів не порушена, а їх функція збережена; систолічна та діастолічна функція ЛШ не порушена. У вересні 2020 року переглянуто препарати і проведено додаткові імуногістохімічні дослідження у ТОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія» (м. Львів). У наданих препаратах фрагменти кісткової тканини з ділянками пухлини, яка представлена веретеноподібними клітинами та деформованими клітинами (краш-артефакт) з неправильними, мультилобулярними, підковоподібними ядрами. Клітини формують сторіформні, гістіоцитоподібні структури з фіброзною стромою, з малими лімфоцитами. Гістологічна картина має гістіоцитоподібну морфологію інфільтрату з поодинокими гігантськими клітинами Тутона (великі клітини з численними ядрами, розташованими у вигляді кільця або півкільця навколо базofilної ділянки цитоплазми, що містять світлу, пінисту цитоплазму, рис. 8а, 8б, 8в).

Для встановлення гістогенезу пухлини проведено імуногістохімічне дослідження (ІГХД). Результати ІГХД: у пухлинних клітинах (ПК) CD20cy (Clone L26) негативна реакція

у ПК; CD30Ab-1 (Clone Ber-H2) негативна реакція в ПК; CD45/T200/LCA AB-2 (Clone PD7/26/16+2B11, *Thermo scientific*) позитивна реакція в ПК (рис. 9а, 9б, 9в); CD3 (Clone SP7, *Thermo scientific*) негативна реакція в ПК, але позитивна в поодиноких лімфоїдних клітинах; CD1aAb5 (Clone 010, *Thermo scientific*) негативна реакція в ПК (рис. 10), S100 (*Thermo scientific*) вогнищева позитивна реакція в ПК (рис. 11); CD99 /MIC2 (*Ewing's Sarcoma Marker*) (Ad 1) (Clone HO36 1,1, *Thermo scientific*) негативна реакція в ПК; ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*/p80 (Clone SP8, *Thermo scientific*) негативна реакція в ПК; Myogenin негативна реакція в ПК; Desmin Ab-1 (Clone D33, *Thermo scientific*) негативна реакція в ПК, Cytokeratin (AE1/AE3) (Clone AE1 AE3) (*Master diagnostica*) негативна реакція в ПК; CD68 (Clone Ab-4, *Thermo scientific*) позитивна реакція в ПК (рис. 12а, 12б). Імунофенотип процесу не підтвердив неходжкінську великоклітинну та анапластичну лімфому. Відсутність позитивної реакції CD1aAb5 не давало підстави розцінювати процес як гістіоцитоз із клітин Лангерганса.

Імунофенотип процесу, враховуючи системність ураження та гістіоцитоподібну морфологію інфільтрату з поодинокими гігантськими клітинами типу Тутона, свідчив на користь хвороби Ердгейма—Честера — ХЕЧ (*Erdheim—Chester Disease*). Схожий імунофенотип і морфогістологічні зміни можливі при дисемінованій ювенільній ксантогранульомі. Патологоанатомами рекомендовано молекулярно-генетичне дослідження, визначення BRAF V6000E-мутації. Оскільки така нозологічна одиниця дуже рідкісна, особливо в дитячому віці, то гістологічні препарати, електронні носії візуалізаційних досліджень (КТ, МРТ, РТГ, сцинтиграфії) були відправлені для незалежної консультації в клініці онкології та гематології м. Флоренція (Італія, Oncologia, Ematologia e TCSE Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Azienda Ospedaliero-Universitaria A.Meyer Viale Pieraccini 24, 50139 Firenze), там же додатково визначено BRAF V6000E-мутацію, яка виявилася негативною. Гістіоцитарні клітинні елементи були позитивними на антигени CD68 і CD14, а негативними — на CD1a, CD207; у наведених зразках не виявлено S-100 і BRAF V6000E-мутації. Італійські колеги не заперечили наявності ХЕЧ. Подальше лікування дитини заплановано у вищезгаданому спеціалізованому центрі м. Флоренція,

оскільки, враховуючи мізерний клінічний досвід діагностики та лікування цього розладу, в усіх фахових тематичних публікаціях наполегливо рекомендовано скеровувати пацієнтів до академічного медичного центру з досвідом лікування ХЕЧ [27]. Підсумкові перспективні лікувально-діагностичні дослідження мають важливе значення для подальшого розвитку терапевтичного прогресу при цій нозології.

Обговорення

Хвороба Ердгейма—Честера — рідкісна форма не-лангергансоклітинного гістіоцитозу (*Langerhans cell histiocytosis, LCH*) із поліорганним ураженням [8,27,76,77]. Уперше ХЕЧ описана австрійським патологом Якобом Ердгеймом (Jakob Erdheim) і його учнем Вільямом Честером (William Chester) у 1930 р. як «ліпідний гранульоматоз» [20]. Частота ХЕЧ не відома. На сьогодні в медичній літературі наведено лише понад 1500 випадків ХЕЧ, більшість з яких описано за останні 10 років [44]. Захворювання діагностується переважно в людей середнього віку [27,77], з медіаною віку — 53–55 років, у широкому діапазоні 7–84 роки [7,76]. У дітей хвороба розвивається вкрай рідко [22,69,71,72,74,79]. За даними частини публікацій, ХЕЧ виявляється переважно в чоловіків [7,8,24,30]. Деякі дослідження вказують, що в чоловіків діагностують цю патологію в більш старшому віці, ніж у жінок [5]. Хоча інші вчені стверджують, що виникнення цієї нозології не залежить від статі пацієнта [57].

Незважаючи на останні досягнення, сьогодні недостатньо знань про патогенез та етіологію ХЕЧ. Мала вибірка пацієнтів не дає змоги краще вивчити цю патологію. Дискутабельним протягом тривалого часу було питання щодо належної класифікації ХЕЧ. Спочатку вважалося, що це варіант клітинного гістіоцитозу Лангерганса (*Langerhans cell histiocytosis, LCH*) [53], проте згодом ХЕЧ проявила унікальність, маючи конкретні діагностичні критерії. Усі гістіоцитарні розлади поділяються на клітинні гістіоцитози Лангерганса (або гістіоцитози типу X) і гістіоцитози клітин, що не належать до клітин Лангерганса (або гістіоцитози типу «не X»). До першої відносяться такі захворювання, як хвороба Хенда—Шуллера—Крістіана, хвороба Леттера—Сіве та еозинофільна гранульома [76], до останньої — такі захворювання, як ХЕЧ [76] та юнацька ксантогранульома (*juvenile xanthogranuloma, JXG*) [59]. Проте існують цікаві точки дотику між LCH та ХЕЧ [42,80]. Цей факт ще більш обґрунтований

в осіб, в яких діагностовано водночас обидва захворювання [64,68]. На думку N. Ozkaya та ін. (2018), ХЕЧ гістологічно характеризується багатосистемною проліферацією зрілих гістіоцитів на тлі запальної строми [62]. Інфільтрат може виникати практично в будь-якій системі органів. Діагноз ХЕЧ встановлюється шляхом гістологічного аналізу зразків біопсії уражених тканин. Біопсія зазвичай отримується з кістки, шкіри, ретроорбітальної ділянки або м'яких тканин черевної порожнини чи заочеревинного простору тощо [60]. Верифікується хвороба в разі виявлення гістіоцитів із пінистою або еозинофільною цитоплазмою без гранул Бірбека з наступними імунофенотиповими ознаками: позитивними до CD68, CD163 і фактор XIIIa, а негативними — до CD1a і CD207, у 80% випадках негативною реакцією на білок S-100 [27]. Це й відрізняє ХЕЧ від LCH, де клітини Лангерганса позитивні на CD1a, S-100. Зазвичай ці гістіоцити при ХЕЧ оточені патогномонічним мікроскопічним середовищем, що містить поліморфні гранульоми, фіброз, ксантогранульоматоз, проліферуючі фібробласти, лімфоцитарні агрегати та гігантські клітини Тутона [34,37]. Гістіоцити ХЕЧ морфологічно та імуногістохімічно ідентичні, як і при JXG. На думку V. Vreuil та ін. (2002), ХЕЧ є варіантом JXG із переважно нешкірним ураженням [14]. На думку R. Caputo та ін. (2007), відрізнити ХЕЧ від JXG лише на підставі наявності уражень шкіри неможливо, але, на відміну від ХЕЧ, JXG іноді є мультисистемним захворюванням [18]. У наведеному нами клінічному випадку в пацієнтки гістологічно та імуногістохімічно діагноз ХЕЧ верифіковано у двох незалежних гістологічних лабораторіях: у Західноукраїнській гістологічній лабораторії (м. Львів, Україна) та у Клініці онкології та гематології (м. Флоренція, Італія; Oncologia, Ematologia e TCSE Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Azienda Ospedaliero-Universitaria A.Meyer). Гістіоцитарні клітинні елементи були позитивні на CD68 і CD14, а негативні — на CD1a, CD207, S-100 (рис. 8–12).

У понад половини пацієнтів, які хворіють на ХЕЧ, в уражених патологічним процесом тканинах виявляються мутації гена BRAF V600E [40] та низка інших мутацій шляху активації мітогенпротеїнкінази (MAPK) [61]. N. Ozkaya та ін. (2017) повідомляють про існування й інших соматичних мутацій, не лише за участю генів BRAF, але й MAP2K1 (6/38), ARAF (2/38), MAP2K2 (1/38), KRAS (1/38) та NRAS

(1/38), а один із пацієнтів із мутацією MAP2K1 мав також мутацію PIK3CA [61]. Це дало змогу встановити неопластичну природу захворювання та віднести ХЕЧ до гістіоцитарних новоутворень. Отже, ХЕЧ сьогодні вважається клональним гемопоетичним розладом, що відзначається певними генетичними змінами. У зазначеної вище пацієнтки BRAF V6000E-мутації була негативною, що не заперечує наявності ХЕЧ, оскільки, враховуючи неоднорідність біопсійних зразків при ХЕЧ, не виключається доцільність проведення додаткових молекулярно-генетичних досліджень із різних біологічних тканин в організмі пацієнта [1].

Діагностика цього рідкісного захворювання складна, загальний прогноз несприятливий. Часто діагноз встановлюється доволі тривало (від місяців до десятиліть) або ж і помилково. Симптоми ХЕЧ різноманітні й спостерігаються не у всіх пацієнтів. Основною скаргою є біль у кістках, серед інших симптомів може бути лихоманка, нічне потовиділення, адинамія та втрата ваги [39]. Ці симптоми не є патогномонічними, але показові для оцінки реакції на лікування. Повідомляється про збільшення ШОЕ у 27% пацієнтів і незначно підвищений рівень ЛФ у 12% [76]. У понад 80% випадків ХЕЧ виявляється підвищений рівень СРБ у сироватці крові [11]. Що стосується вищезазначеної пацієнтки, то в неї утримується висока ШОЕ, показник ЛФ не змінений, а рівень СРБ незначно підвищений — до 9 мг/мл при первинному зверненні, згодом залишався в межах норми.

Хвороба Ердгейма—Честера може розвинути в будь-якому органі чи тканині. Клініка залежить від тривалості розвитку і поширеності патологічних вогнищ, може варіювати від безсимптомного ураження кісткової тканини до форм із мультисистемним ураженням, що загрожує життю.

Найчастіше інфільтруються скелет [47], орбіти [41,52], заочеревинна ділянка, серцево-судинна, легенева тканини, нервова та ендокринна системи [27]. Позаскелетні прояви спостерігаються приблизно в 50% хворих [76].

Задіяння кісток до патологічного процесу при цій хворобі відзначається у 80–95% пацієнтів [47]. Типовим скелетним проявом ХЕЧ є двобічний остеосклероз у метафізарній та діафізарній ділянках [31,47]. Для оцінки ураження кісток при цій патології застосовується кілька методів візуалізації РТГ, КТ, МРТ, сцинтиграфія та позитронно-емісійна томографія

(ПЕТ-КТ). Приблизно у 4% пацієнтів відсутні рентгенологічні дані остеосклерозу стегнових кісток [41]. За допомогою сцинтиграфії кісток хворих на ХЕЧ можна виявити патологічне поглинання довгих кісток через кортикальний остеосклероз [11,19]. У наведеному нами клінічному випадку сцинтиграфія дала змогу діагностувати дифузне ураження кісток черепа, хребта, тазу, трубчатих кісток кінцівок виключно за даними МРТ і КТ (рис. 3а, 3б, 6а, 6в).

У значної частки (60%) пацієнтів відзначаються патологічні зміни сечостатевої системи [46]. Переважно виявляється інфільтрація перинефритичних тканин, що призводить до так званої «волохатої нирки», можливий гідронефроз і звуження сечоводу. У близько третини пацієнтів є ознаки ретроперитонеального фіброзу. Важкі ниркові ураження можуть призвести до розвитку ниркової недостатності. У зазначеної хворої за допомогою КТ встановлено ураження нирок, печінки, ПЗ, множинні вузлуваті утвори в паренхімі легень і в плеврі (рис. 6 д-з).

Більш ніж у половини хворих спостерігаються серцево-судинні прояви, причому найчастішими формами є інфільтрація аорти та псевдопухлина передсердь [35]. Ураження серцево-судинної системи є загальним, але часто безсимптомним і виявляється випадково за допомогою КТ або МРТ [37,43]. Найпоширенішою аномалією є периферична оболонка м'яких тканин грудної й черевної аорти та її гілок, візуалізованих на КТ, так звана «аорта з покриттям», наявна приблизно у 2/3 пацієнтів [37,41]. У вищезгаданій пацієнтки на Ехо-КГ та КТ не виявлено жодних змін у структурі серця, магістральних судин і клапанів. У фахових публікаціях описано ішемічну хворобу артерій, що призводить до інфаркту міокарда [37,56]. Захворювання перикарда зустрічаються у 40–45% пацієнтів і можуть проявлятися перикардитом, випотом і навіть тампонадою [40,73,75]. Приблизно у третини пацієнтів наявна пристінкова псевдопухлинна інфільтрація правого передсердя, що чітко візуалізується на МРТ як масивне ураження, подекуди викликаючи порушення функції клапана або провідності [37,43]. У випадку дифузної інфільтрації міокарда або міжпередсердної перегородки можливий розвиток серцевої недостатності [4,66]. Повідомляється про залучення внутрішньопечінкових вен до процесу, що може призвести до розвитку портальної гіпертензії. Якщо в патологічному процесі задіяні ниркові арте-

рії, то можлива реноваскулярна гіпертензія, що згодом може потребувати стентування [37,56]. Приблизно у 25% пацієнтів виявляється ураження орбіти, яке в деяких осіб проявляється екзофтальмом, ретроорбітальним болем, запаленням або сліпотой. У 28% ХЕЧ може поширюватися в повіках і периорбітальних ділянках [41,52]. Неодноразово у хворих діагностувалися папуло-нодулярні ураження на шкірі [19]. У частки пацієнтів виявлялася інфільтрація вульви, значно рідше — клітора [20]. У зазначеної вище пацієнтки за даними КТ виявлено вузлові утвори в товщі тіла, шийки матки та в піхві (рис. 6і). Залучення легеневої паренхіми (у 53% випадків) та плеври (у 41%) виявляється під час сканування КТ органів грудної клітки високої роздільної здатності. Ураження легень часто перебігає безсимптомно, рідко може проявлятися кашлем або задишкою [16]. У пацієнтки в паренхімі обох легень візуалізувалися множинні поліморфні солідні вузлики на зразок «матового скла», середнім розміром від 1 до 6 мм, розміщені субплеврально, периваскулярно та вздовж міжчасткової плеври простежувався вузловий утвір розміром до 6 мм (рис. 6д, 6е). Дівчинка не мала жодних клінічних та аускультативних ознак ураження дихальної системи. Фахівці вважають, що при цитологічному дослідженні промивних вод бронхів під мікроскопом доволі часто можна побачити макрофаги та пінисті гістіоцити [16].

Ураження ЦНС є типовим явищем у пацієнтів із ХЕЧ (15–50%) [30,38,40,55]. Мозочковий та пірамідний синдроми є найчастішими неврологічними проявами (41% і 45% випадків відповідно), а інші описані особливості — це судоми, цефалгії, нервово-психічні прояви або когнітивні порушення, порушення чутливості, параліч черепно-мозкових нервів та безсимптомні ураження. Неврологічне залучення може призвести до тяжкої функціональної інвалідності майже у всіх пацієнтів, а ураження ЦНС є основним несприятливим прогностичним фактором при ХЕЧ [7,8]. Візуально ЦНС-зміни схожі на менінгіоми, гранулематозні захворювання або мозкову інфільтрацію хворобою Розай–Дорфмана або LCN [40]. Ураження мають осередкові симптоми, що належать до стискання дотичних структур або ж, коли захворювання дифузне та об'ємне, із загальним погіршенням пізнання та ходи. У пацієнтки вогнищева неврологічна симптоматика регресувала після видалення пухлини правої тім'яної

ділянки. Нецукровий діабет є спільною патологією ХЕЧ та ЛСН. У хворих на ХЕЧ він спостерігається в майже 25% осіб. Також існують повідомлення про декілька ендокринопатій, включаючи гіперпролактинемію, недостатність гонадотропіну та гіпотестостеронізм [41]. Водночас може не бути рентгенологічних змін гіпофізу та гіпоталамусу. Однак збільшення та інша аномалія цих структур можуть виявлятися за допомогою МРТ, незалежно від наявності або відсутності супутньої ендокринопатії. У вищезазначеної пацієнтки не було жодних ознак порушень ендокринної системи.

Нерідко виявляється патологічний процес ХЕЧ у тканині яєчок, щитоподібної залози та лімфатичних вузлів [67]. Є також численні повідомлення про випадки інфільтрації молочної залози [65]. Схожі інфільтративні зміни в структурі обох молочних залоз також виявлено на КТ в описаному випадку (рис. 6ж). Наведене нами дослідження підтверджує, що сонографічне та рентгенологічне дослідження не мають виразного діагностичного значення, тоді як найінформативнішими методами візуалізації є КТ, МРТ, сцинтиграфія та ПЕТ-КТ [11,16,30,79].

Отже, діагноз ХЕЧ верифікується за наявності надзвичайно особливих клінічних, візуалізаційних, гістологічних особливостей патології та встановлення особливого мутаційного статусу. Оскільки це надзвичайно рідкісне захворювання, то однотайної ефективної схеми терапії не існує. Експериментальні схеми лікування дають змогу в деяких випадках контролювати захворювання. На сьогодні щодо хворих на ХЕЧ застосовуються різні методи лікування, за допомогою яких лікарі намагаються досягти ремісії або принаймні стабілізації стану. Запропоновано кілька підходів, заснованих на різноманітних біологічних теоріях і невеликому клінічному досвіді. За даними публікацій, інтерферон- α забезпечує найкращу стратегію управління, у більшості випадків забезпечуючи стійку стабілізацію захворювання [7]. Інтерферон- α вводиться в дозі від 3 млн одиниць 3 рази на тиждень до 9 млн одиниць 3 рази на тиждень. Пегінтерферон альфа-2а, пегільована форма інтерферону- α , є еквівалентною альтернативою інтерферону- α ; вводиться в дозі від 135–200 мкг на тиждень [7]. Слід враховувати, що лікування цими засобами тривале. Серед несприятливих ефектів інтерферону- α є астенія, міалгія, свербіж, тромбоцитопенія та депресія [48]. Ефективність інтерферону- α змінюється відповідно

до різних місць ураження захворювання. Застосування високих доз інтерферону- α (>18 млн одиниць на тиждень) або високих доз пегінтерферону альфа-2а (>185 мкг на тиждень) є ефективним у лікуванні пацієнтів із тяжкою формою ХЕЧ. Реакція на лікування найефективніша щодо ураження шкіри, а вже потім – щодо ЦНС, гіпофізу, легень та серця, які включають вогнища, стійкіші до лікування [48]. Є також публікації, які підтверджують ефективність інтерферону- α щодо інших місць захворювання. F. Braithe та ін. (2005) повідомляють про значну тривалу регресію (3–4 роки) ретроорбітальних уражень, а також про помітне поліпшення стану при ураженні кісток, зменшення болю та симптомів нецукрового діабету в пацієнтів, які отримують інтерферон- α [13]. L. Arnaud та ін. (2010) зазначають, що інтерферон- α має незначний вплив на перебіг ураження легень при ХЕЧ [8]. Однак факторів прогнозування відповіді на застосування терапії інтерфероном- α не виявлено [48]. За альтернативне лікування ХЕЧ пропонується застосування кладрибіну (2сда) [2,58]. Кладрибін вводиться в дозі від 0,07–0,14 мг/кг/добу протягом 5 днів поспіль. С. Муга та ін. (2004) повідомляють про пацієнта з ХЕЧ, стан якого помітно поліпшився після лікування кладрибіном [58]. Z. Adam та ін. (2011) описують часткову регресію уражень ЦНС унаслідок ХЕЧ після лікування схемою на основі кладрибіну [2]. Щодо побічних ефектів кладрибіну, то можливе дозозалежне пригнічення кісткового мозку та неврологічна токсичність. Є інформація про одного пацієнта з ХЕЧ, у якого розвинулася раптова двобічна сліпота, імовірно, через токсичну травму зорових нервів, спричинену кладрибіном [57]. Дуже обмежений вплив на захворювання чинять кортикостероїди [2]. Різні типи схем, заснованих на хіміотерапії, застосовуються з різним ступенем успіху, але в більшості випадків це забезпечує лише тимчасове полегшення [15,50,58]. Променева терапія не дає стійкої клінічної відповіді [13]. Інгібування передачі сигналів фактора росту тромбоцитів (Platelet-derived growth factor, PDGF) за допомогою імаїнібу або сунітинібу дає помірні результати [8,36,49]. Лише частковий успіх відмічається в лікуванні ураження кісток при застосуванні біфосфонатів [32,70]. Нові перспективні варіанти лікування описані з урахуванням розуміння молекулярної біології ХЕЧ. Накопичуються обнадійливі результати щодо

використання інтерлейкіну-1 (Анакінра) [3,6,10,72]. Останніми роками існують нові патогенетичні підходи до лікування ХЕЧ із застосуванням біологічно активних речовин та інгібіторів BRAF. Таким перспективним фармацевтичним агентом є інгібітор BRAF вемурафеніб (*Vemurafenib*), який нещодавно показав значну ефективність у лікуванні пацієнтів із ХЕЧ, гістіоцити яких були позитивними щодо мутації BRAF V600E [41]. Також нещодавно з'явилася інформація про інші можливості лікування, засновані на імуніологічній основі ХЕЧ, зокрема, терапія рекомбінантним гуманізованим моноклональним антитілом до людського рецептора інтерлейкіну-6 з підкласу імунoglobулінів IgG1, як *Tocilizumab* (актепра), і терапія TNF α : гібридне мишачо-людське (IgG1) моноклональне антитіло з високою афінністю як до розчинних, так і до трансмембранних форм фактора некрозу пухлини α (TNF α), але не здатне нейтралізувати лімфотоксин α (TNF α) – інфліксимаб (*Infliximab*) [25].

Висновки

Хвороба Ердгейма–Честера є рідкісним багатосистемним захворюванням, що потре-

бує мультидисциплінарної співпраці в діагностиці та лікуванні. Унікальність та різноманітність клінічних і патологічних особливостей ХЕЧ є проблемою для клініцистів і патологоанатомів. Для встановлення діагнозу необхідна біопсія, що показує характерні гістопатологічні та імуногістохімічні особливості, на додаток до клініко-рентгенологічних і молекулярно-генетичних ознак. Ми сподіваємося, що широкий спектр патологічних проявів ХЕЧ, описаний нами, дасть змогу практикуючим клініцистам і патологоанатомам діагностувати ХЕЧ на ранніх стадіях та ефективно надавати фахову медичну допомогу цим пацієнтам.

Висловлюємо щирі подяки Dott. Simone Cesaro Direttore U.O.C. Oncoematologia Pediatrica Ospedale Donna Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Piazzale Aristide Stefani, 37126, Verona та Dott.ssa Elena Sieni Oncologia, Ematologia e TCSE Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Azienda Ospedaliero-Universitaria A.Meyer Viale Pieraccini 24, 50139 Firenze, за професійну підтримку та допомогу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Abdel-Wahab AO, Diamond EL, Patel M et al. (2014). Detection of BRAF mutations in urine and plasma cell-free DNA: application to the diagnosis and management of histiocytic disorder patients. Abstract presented at American Society of Clinical Oncology. Chicago.
- Adam Z, Sprlakova A, Rehak Z, Koukalova R, Szturz P, Krejci M, Pour L, Zahradova L, Cervinek L, Kren L et al. (2011). Partial regression of CNS lesions of Erdheim Chester disease after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine and their full remission following treatment with lenalidomide. *Klinicka onkologie: casopis Ceske a Slovenske onkologicke spolocnosti*. 24: 367–381.
- Adam Z, Szturz P, Buckova P, Cervinkova I, Koukalova R, Rehak Z, Krejci M, Pour L, Zahradova L, Hajek R et al. (2012). Interleukin-1 receptor blockade with anakinra provided cessation of fatigue, reduction in inflammation markers and regression of retroperitoneal fibrosis in a patient with Erdheim Chester disease case study and a review of literature. *Vnitri lekarstvi*. 58: 313–318.
- Alharthi MS, Calleja A, Panse P et al. (2010). Multimodality imaging showing complete cardiovascular involvement by Erdheim Chester disease. 11 (7): E25.
- Allen TC, Chevez-Barrios P, Shetlar DJ, Cagle PT. (2004). Pulmonary and ophthalmic involvement with Erdheim Chester disease: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 128: 1428–1431.
- Aouba A, Georgin-Lavialle S, Pagnoux C, Martin Silva N, Renand A, Galateau Salle F, Le Toquin S, Bensadoun H, Larousserie F, Silvera S et al. (2010). Rationale and efficacy of interleukin-1 targeting in Erdheim Chester disease. *Blood*. 116: 4070–4076.
- Arnaud L, Hervier B, Neel A, Hamidou MA, Kahn JE, Wechsler B, Perez-Pastor G, Blomberg B, Fuzibet JG, Dubourguet F, Marinho A et al. (2011). CNS involvement and treatment with interferon- α are independent prognostic factors in Erdheim Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood*. 117 (10): 2778–2782.
- Arnaud L, Pierre I, Beigelman-Aubry C, Capron F, Brun AL, Rigolet A, Girerd X, Weber N, Piette JC, Grenier PA, et al. (2010). Pulmonary involvement in Erdheim Chester disease: a single-center study of thirty-four patients and a review of the literature. *Arthritis Rheum*. 62: 3504–3512.
- Aubart FC, Idbaih A, Galanaud D, Law Ye B, Emile JF, Charlotte F, Donadieu J, Maksud P, Seilhean D, Amoura Z, Hoang-Xuan K, Haroche J. (2020). Central nervous system involvement in Erdheim Chester disease: An observational cohort study. *Neurology*. 95 (20).
- Aubert O, Aouba A, Deshayes S, Georgin-Lavialle S, Rieu P, Hermine O. (2012). Favorable radiological outcome of skeletal Erdheim Chester disease involvement with anakinra. *Joint Bone Spine*. 80: 206–207.
- Balink H, Hemmeler MH, de Graaf W et al. (2011). Scintigraphic diagnosis of Erdheim-Chester disease. *J Clin Oncol*. 29: e470–472.
- Berti A, Cavalli G, Guglielmi B, Biavasco R, Campochiaro C, Tomelleri A et al. (2017). Tocilizumab in patients with multisystem Erdheim Chester disease. *Oncoimmunology*. 6: e1318237.
- Braiteh F, Boxrud C, Esmaeli B, Kurzrock R. (2005). Successful treatment of Erdheim Chester disease, a non-Langerhans-cell histiocytosis, with interferon-alpha. *Blood*. 106: 2992–2994.
- Breuil V, Brocq O, Pellegrino C, Grimaud A, Euller Ziegler L. (2002). Erdheim Chester disease: typical radiological bone features for a rare xanthogranulomatosis. *Ann Rheum Dis*. 61 (3): 199–200.
- Broccoli A, Stefoni V, Faccioli L, Agostinelli C, Spinardi L, Pastore Trossello M, Zinzani PL. (2011). Bilateral orbital Erdheim Chester disease treated with 12 weekly administrations of VNCOP-B chemotherapy: a case report and a review of literature. *Rheumatol Int*. 32: 2209–2213.
- Brun AL, Touitou Gottenberg D, Haroche J et al. (2010). Erdheim-Chester disease: CT findings of thoracic involvement. *Eur Radiol*. 20: 2579–2587.
- Campochiaro C, Tomelleri A, Cavalli G, Berti A, Dagna L. (2015). Erdheim Chester disease. *Eur J Internal Med*. 26 (4): 223–229.

18. Caputo R, Marzano AV, Passoni E, Berti E. (2007). Unusual variants of non-Langerhans cell histiocytoses. *57* (6): 1031–1045.
19. Cavalli G, Guglielmi B, Berti A, Campochiaro C, Sabbadini MG, Dagna L. (2013). The multifaceted clinical presentations and manifestations of Erdheim Chester disease: comprehensive review of the literature and of 10 new cases. *Ann Rheum Dis.* *72* (10): 1691–1695.
20. Chester W. (1930). Uber lipidoid granulomatose. *Virchows Arch (Pathol Anat Phys).* *279*: 561–602.
21. Cives M, Simone V, Rizzo FM, Dicuonzo F, Cristallo Lacalamita M, Ingravallo G, Silvestris F, Dammacco F. (2015). Erdheim Chester disease: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* *95* (1): 1–11.
22. Clerico A, Ragni G, Cappelli C, Schiavetti A, Gonfiantini M, Uccini S. (2003). Erdheim Chester disease in a child. *Med Pediatr Oncol.* *41*: 575–577.
23. Cohen-Aubart F, Guerin M, Poupel L, Cluzel P, Saint Charles F, Charlotte F, Arsafi Y, Emile JF, Frisdal E, Le Goff C, Donadieu J, Amoura Z, Lesnik P, Haroche J, Le Goff W. (2018). Hypoalphalipoproteinemia and BRAFV600E Mutation Are Major Predictors of Aortic Infiltration in the Erdheim Chester Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* *38* (8): 1913–1925.
24. Costa IBSDS, Abdo ANR, Bittar CS, Fonseca SMR, Moraes ASHT, Kalil Filho R, Pereira J, Hajjar LA. (2018). Cardiovascular Manifestations of Erdheim Chester's Disease: A Case Series. *Arq Bras Cardiol.* *111* (6): 852–855.
25. Dagna L, Corti A, Langheim S, Guglielmi B, De Cobelli F, Doglioni C, Fragasso G, Sabbadini MG, Ferrarini M. (2012). Tumor necrosis factor alpha as a master regulator of inflammation in Erdheim Chester disease: rationale for the treatment of patients with infliximab. *J Clin Oncol.* *30*: e286–290.
26. Das JP, Xie L, Riedl CC, Hayes SA, Ginsberg MS, Halpenny DF. (2019). Cardiothoracic manifestations of Erdheim Chester disease. *Br J Radiol.* *92* (1104): 20190473.
27. Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, Cavalli G, Janku F, Estrada Veras J, Ferrarini M, Abdel Wahab O, Heaney ML, Scheel PJ, Feeley NK, Ferrero E, McClain KL, Vaglio A, Colby T, Arnaud L et al. (2014). Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim Chester disease. *Blood.* *124* (4): 483–492.
28. Diamond EL, Durham BH, Ulaner GA et al. (2019). Efficacy of MEK inhibition in patients with histiocytic neoplasms. *Nature.* *567*: 521–524.
29. Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC et al. (2018). Vemurafenib for BRAF V600-Mutant Erdheim Chester disease and langerhans cell histiocytosis: analysis of data from the histology-independent, phase 2, Open-label VEBASKET Study. *JAMA Oncol.* *4* (3): 384–388.
30. Drier A, Haroche J, Savatovsky J, Godeneche G, Dormont D, Chiras J, Amoura Z, Bonneville F. (2010). Cerebral, facial, and orbital involvement in Erdheim-Chester disease: CT and MR imaging findings. *Radiology.* *255*: 586–594.
31. Emile JF, Abla O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J et al. (2016). Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.* *127* (22): 2672–2681.
32. Eyigor S, Kirazli Y, Memis A, Basdemir G. (2005). Erdheim Chester disease: the effect of bisphosphonate treatment — a case report. *Arch Phys Med Rehabil.* *86*: 1053–1057.
33. Ferrero E, Belloni D, Corti A, Doglioni C, Dagna L, Ferrarini M et al. (2014). TNF-alpha in Erdheim Chester disease pericardial effusion promotes endothelial leakage in vitro and is neutralized by infliximab. *Rheumatology (Oxford).* *53* (1): 198–200.
34. Garcia-Gomez FJ, Acevedo-Banez I, Martinez-Castillo R, Tirado-Hospital JL, Cuenca Cuenca JI, Pachon Garrudo VM et al. (2015). The role of 18FDG, 18FDOPA PET/CT and 99mTc bone scintigraphy imaging in Erdheim Chester disease. *Eur J Radiol.* *84* (8): 1586–1592.
35. Ghotra AS, Thompson K, Lopez-Mattei J, Bawa D, Hernandez R, Banchs J, Palaskas N, Ilescu C, Kim P, Yusuf SW, Hassan SA. (2018). Cardiovascular manifestations of Erdheim Chester disease. *Echocardiography.* *36* (2): 229–236.
36. Haroche J, Amoura Z, Charlotte F, Salvatierra J, Wechsler B, Graux C, Brousse N, Piette JC. (2008). Imatinib mesylate for platelet-derived growth factor receptor-beta-positive Erdheim Chester histiocytosis. *Blood.* *111*: 5413–5415.
37. Haroche J, Amoura Z, Dion E et al. (2004). Cardiovascular involvement, an overlooked feature of Erdheim Chester disease: report of 6 new cases and a literature review. *Medicine (Baltimore).* *83* (6): 371–392.
38. Haroche J, Amoura Z, Touraine P et al. (2007). Bilateral adrenal infiltration in Erdheim-Chester disease. Report of seven cases and literature review. *J Clin Endocrinol Metab.* *92*: 2007–2012.
39. Haroche J, Arnaud L, Amoura Z, Cohen Aubart F, Hervier B, Charlotte F. (2014). Erdheim Chester Disease. *Curr Rheumatol Rep.* *16* (4): 412.
40. Haroche J, Arnaud L, Amoura Z. (2012). Erdheim Chester disease. *Curr Opin Rheumatol.* *24* (1): 53–59.
41. Haroche J, Arnaud L, Cohen Aubart F et al. (2013). Erdheim Chester disease. *Rheum Dis Clin North Am.* *39* (2): 299–311.
42. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, von Deimling A, Helias Rodzewicz Z, Hervier B, Cohen Aubart F, Launay D, Lesot A, Mokhtari K et al. (2012). High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood.* *120*: 2700–2703.
43. Haroche J, Cluzel P, Toledano D et al. (2009). Images in cardiovascular medicine. Cardiac involvement in Erdheim Chester disease: magnetic resonance and computed tomographic scan imaging in a monocentric series of 37 patients. *Circulation.* *119* (25): e597–e598.
44. Haroche J, Cohen Aubart F, Amoura Z. (2020). Erdheim Chester disease. *Blood.* (16): 1311–1318.
45. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Arnaud L, Maksud P, Charlotte F, Cluzel P, Drier A, Hervier B, Benameur N et al. (2013). Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood.* *121*: 1495–1500.
46. Haroche J. (2014). Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim Chester disease. *Blood.* *124* (4): 483–492.
47. He T, Cui L, Niu N, Wang F, Miao H, Zhao H, Gao X, Liu Ch, Yu F, Jiang Y, Wang O, Li M, Xing X, Zhou D, Li J, Cao X, Xia W. (2020). Bone mineral density and bone microarchitecture in a cohort of patients with Erdheim Chester Disease. *Orphanet J Rare Dis.* *15* (1): 236.
48. Hervier B, Arnaud L, Charlotte F, Wechsler B, Piette JC, Amoura Z, Haroche J. (2012). Treatment of Erdheim Chester disease with long-term high-dose interferon-alpha. *Semin Arthritis Rheum.* *41*: 907–913.
49. Janku F, Amin HM, Yang D, Garrido Laguna I, Trent JC, Kurzrock R. (2010). Response of histiocytoses to imatinib mesylate: fire to ashes. *J Clin Oncol.* *28*: e633–636.
50. Jendro MC, Zeidler H, Rosenthal H, Haller H, Schwarz A. (2004). Improvement of Erdheim Chester disease in two patients by sequential treatment with vinblastine and mycophenolate mofetil. *Clin Rheumatol.* *23*: 52–56.
51. Johnson TR, Lenhard MS, Weidinger M et al. (2009). An unusual breast tumor. *Radiologe.* *49*: 942–945.
52. Karcioğlu ZA, Sharara N, Boles TL, Nasr AM. (2003). Orbital xanthogranuloma: clinical and morphologic features in eight patients. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* *19* (5): 372–381.
53. Kenn W, Eck M, Allolio B, Jakob F, Illg A, Marx A, Konradmuellerhermelink H, Hahn D. (2000). Erdheim Chester disease: Evidence for a disease entity different from langerhans cell histiocytosis? Three cases with detailed radiological and immunohistochemical analysis. *Hum Pathol.* *31*: 734–739.
54. Krylov AS, Dolgushin MB, Ryzhkov AD, Odzharova AA, Shchipakhina YA, Sushentsov EA, Bliznyukov OP, Kaspshik SM, Martinovich AA, Stroganova AM, Dranko SL, Zeynalova PA, Valiev TT. (2020). Erdheim Chester disease. Literature review and clinical case. *Oncohematology.* *15* (2): 61–75.
55. Lachenal F, Cotton F, Desmurs Clavel H et al. (2006). Neurological manifestations and neuroradiological presentation of Erdheim-Chester disease: report of 6 cases and systematic review of the literature. *J Neurol.* *253*: 1267–1277.
56. Loeffler AG, Memoli VA. (2004). Myocardial involvement in Erdheim Chester disease. *Arch Pathol Lab Med.* *128* (6): 682–685.
57. Mazor RD, Manevich-Mazor M, Shoenfeld Y. (2013). Erdheim Chester disease: a comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* *8*: 137.
58. Myra C, Sloper L, Tighe PJ, McIntosh RS, Stevens SE, Gregson RH, Sokal M, Haynes AP, Powell RJ. (2004). Treatment of Erdheim-Chester disease with cladribine: a rational approach. *Br J Ophthalmol.* *88*: 844–847.

59. Nakasu S, Tsuji A, Fuse I, Hirai H. (2007). Intracranial solitary juvenile xanthogranuloma successfully treated with stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol.* 84: 99–102.
60. Oweity T, Scheithauer BW, Ching HS, Lei C, Wong KP. (2002). Multiple system Erdheim Chester disease with massive hypothalamic-sellar involvement and hypopituitarism. *J Neurosurg.* 96: 344–351.
61. Ozkaya N, Dogan A, Abdel-Wahab O. (2017). Identification and targeting of kinase alterations in histiocytic neoplasms. *Hematol/Oncol Clin.* 31: 705–719.
62. Ozkaya N, Rosenblum MK, Durham BH, Pichardo JD, Abdel-Wahab O, Hameed MR, Busam KJ, Travis WD, Diamond EL, Dogan A. (2018). The histopathology of Erdheim Chester disease: a comprehensive review of a molecularly characterized cohort. *Mod Pathol.* 31 (4): 581–597.
63. Picarsic J, Pysher T, Zhou H, Fluchel M, Pettit T, Whitehead M, Surrey LF, Harding B, Goldstein G, Felleg Y, Weintraub M, Mobley BC, Sharples PM, Sulis ML, Diamond EL, Jaffe R, Shekdar K, Santi M. (2019). BRAF V600E mutation in Juvenile Xanthogranuloma family neoplasms of the central nervous system (CNS JXG): a revised diagnostic algorithm to include pediatric Erdheim-Chester disease. *Acta Neuropathol Commun.* 7 (1): 168.
64. Pineles SL, Liu GT, Acebes X, Arruga J, Nasta S, Glaser R, Pramick M, Fogt F, Roux PL, Gausas RE. (2011). Presence of Erdheim Chester disease and Langerhans cell histiocytosis in the same patient: a report of 2 cases. *J Neuroophthalmol.* 31: 217–223.
65. Provenzano E, Barter SJ, Wright PA et al. (2010). Erdheim-Chester disease presenting as bilateral clinically malignant breast masses. *Am J Surg Pathol.* 34: 584–588.
66. Raptis DA, Raptis CA, Jokerst C, Bhalla S. (2012). Erdheim Chester disease with interatrial septum involvement. *J Thorac Imaging.* 27 (5): W105–107.
67. Sheu SY, Wenzel RR, Kersting C et al. (2004). Erdheim-Chester disease: case report with multisystemic manifestations including testes, thyroid, and lymph nodes, and a review of literature. *J Clin Pathol.* 57: 1225–1228.
68. Simiele Narvarte A, Novoa Sanjurjo F, Gomez Rodriguez N, Anton Badiola I. (2004). Erdheim Chester disease and Langerhans histiocytosis. A fortuitous association? *An Med Interna.* 21: 593–596.
69. Song SY, Lee SW, Ryu KH, Sung SH. (2011). Erdheim Chester disease with multisystem involvement in a 4-year-old. *Pediatr Radiol.* 42: 632–635.
70. Srikulmontree T, Massey HD, Roberts WN. (2007). Treatment of skeletal Erdheim Chester disease with zoledronic acid: case report and proposed mechanisms of action. *Rheumatol Int.* 27: 303–307.
71. Tran TA, Fabre M, Pariente D, Craiu I, Haroche J, Charlotte F, Eid P, Durrbach A, Taoufik Y, Kone-Paut I. (2009). Erdheim Chester disease in childhood: a challenging diagnosis and treatment. *J Pediatr Hematol Oncol.* 31: 782–786.
72. Tran TA, Pariente D, Lecron JC, Delwail A, Taoufik Y, Meinzer U. (2011). Treatment of pediatric Erdheim Chester disease with interleukin-1-targeting drugs. *Arthritis Rheum.* 63: 4031–4032.
73. Vaglio A, Corradi D, Maestri R, Callegari S, Buzio C, Salvarani C. (2008). Pericarditis heralding Erdheim Chester disease. *Circulation.* 118 (14): e511–e512.
74. Vallonhail AG, Mridha AR, Gamanagatti S et al. (2016). Unusual presentation of Erdheim-Chester disease in a child with acute lymphoblastic leukemia. *World J Radiol.* 8 (8): 757–763.
75. Vega J, Cisternas M, Bergoing M et al. (2011). Erdheim Chester disease: report of one case. *Rev Med Chil.* 139 (8): 1054–1059.
76. Veyssier Belot C, Cacoub P, Caparros Lefebvre D, Wechsler J, Brun B, Remy M, Wallaert B, Petit H, Grimaldi A, Wechsler B, Godeau P. (1996). Erdheim Chester disease. Clinical and radiologic characteristics of 59 cases. *Medicine.* 75: 157–169.
77. Volpicelli ER, Doyle L, Annes JP, Murray MF, Jacobsen E, Murphy GF, Saavedra AP. (2011). Erdheim Chester disease presenting with cutaneous involvement: a case report and literature review. *J Cutan Pathol.* 38: 280–285.
78. Weitzman S, Jaffe R. (2005). Uncommon histiocytic disorders: the non-Langerhans cell histiocytoses. *Pediatr Blood Cancer.* 45 (3): 256–264.
79. White TV, Silvester NC, Otero HJ. (2016). Non-sclerotic bone involvement in Erdheim-Chester: PET/CT and MRI findings in a 15-year-old boy. *Pediatr Radiol.* 46 (9): 1345–1349.
80. Wilejto M, Abla O. (2012). Langerhans cell histiocytosis and Erdheim Chester disease. *Curr Opin Rheumatol.* 24 (1): 90–96.

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. Клініка гематології «DoctorSmart». Адреса: м. Львів, вул. Чупринки, 56. Асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-5919-9371>.

Петрончак Орест Атанасович – лікар-патологоанатом ТОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 77, корпус 38. <https://orcid.org/0000-0001-7703-3036>.

Гулей Роман Володимирович – лікар-патологоанатом, директор ТОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 77, корпус 38. <https://orcid.org/0000-0002-7503-5027>.

Бур'янова Катерина Іванівна – лікар-рентгенолог відділення діагностики КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. Відділення променевої діагностики та комп'ютерної томографії КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги міста Львова». Адреса: м. Львів, вул. І. Миколайчука, 9. Відділення радіології Медичного центру Святої Параскеви. Адреса: м. Львів, вул. Заводська, 7. <https://orcid.org/0000-0003-2654-6231>.

Масинник Юстина Степанівна – лікар-радіолог Центру медичних інновацій «NOVO». Адреса: м. Львів, вул. Орлика, 4. <https://orcid.org/0000-0001-9801-4926>.

Душар Марія Іванівна – м.н.с., лікар генетик відділення клінічної генетики ДУ «Інститут спадкової патології НАМНУ». Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31а; тел. (0322) 275-21-31. <https://orcid.org/0000-0001-5454-8184>.

Руда Галина Володимирівна – лікар-невролог дитячий відділення лікування та реабілітації дітей з ураженнями нервової системи та психіки КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27.

Бурак Тетяна Володимирівна – лікар-кардіолог дитячий відділення діагностики КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0001-9679-9918>.

Стаття надійшла до редакції 11.12.2020 р., прийнята до друку 01.03.2021 р.

УДК 616.833.17-009.11

Д.С. Хапченкова, С.О. Дубина, К.Ю. Єна
**Параліч Белла: літературна довідка
та власний клінічний випадок**

Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.2(114): 83-87. doi 10.15574/SP.2021.114.83

For citation: Khapchenkova DS, Dubyna SO, Yena KYu. (2021). Bell's palsy: a literature reference and own clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(114): 83-87. doi 10.15574/SP.2021.114.83

Параліч Белла — це гострий периферичний параліч лицевого нерва невідомої етіології. Лицевий нерв — VII пара черепних нервів. Однією частиною лицевого нерва є рухові волокна, які іннервують мимічні м'язи. Лицевий нерв виходить із мозку між заднім краєм моста і оливою довгастого мозку двома корінцями. Більший корінець являє собою власне лицевий нерв, він утворений руховими волокнами. Виділяють центральний і периферичний парез лицевого нерва. Центральний парез виникає при інсультах на протилежному боці від ураження. Периферичний парез (однобічна слабкість м'язів усієї половини обличчя) розвивається на рівні лицевого нерва від рухового ядра до місця виходу з шилососкоподібного отвору на боці ураження. Серед різних локалізацій пошкодження периферичного відділу лицевого нерва найчастіше зустрічається параліч Белла внаслідок набряку і компресії нерва в кістковому каналі. Клінічна симптоматика невротатії лицевого нерва характеризується гостро розвинутим паралічем або парезом мимічної мускулатури: зглажена шкірна складка на ураженому боці обличчя; здуття щоки; неповне закриття ока на хворому боці, симптом Белла; лицева м'язова слабкість. Ступінь ураження визначають за шкалою Хауса—Бракмана. Лікування проводять глюкокортикостероїдами і протівірусними препаратами, включають фізіотерапевтичні процедури.

Мета — висвітлити клінічний випадок паралічу Белла як приклад відстроченої діагностики, розпочатого лікування і, як наслідок, довготривалого відновлення функцій мимічних м'язів.

Клінічний випадок. Хлопець після перенесеного грипу почав скаржитися на різкий заушний біль, блювання, відсутність рухів у правій половині обличчя, а також на запаморочення і безсоння. Під час огляду констатовано асиметрію обличчя, відсутність рухів правого боку обличчя, неможливість повністю заплющити праве око, симптом «вітрила» праворуч, м'язову слабкість. На тлі гормональної, метаболічної терапії, фізіотерапевтичних процедур поліпшився загальний стан пацієнта, відновилася миміка й нормалізувався сон.

Висновки. Описано випадок розвитку запалення лицевого нерва, або паралічу Белла, у підлітка на тлі перенесеного грипу. Своєчасна діагностика та розпочата терапія вищеописаної патології є запорукою задовільного прогнозу для відновлення миміки, попередження розвитку негативних наслідків цього захворювання.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: лицевий нерв, параліч Белла, грип, запалення.

Bell's palsy: a literature reference and own clinical case

D.S. Khapchenkova, S.O. Dubyna, K.Yu. Yena

Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Bell's palsy is an acute peripheral paralysis of the facial nerve of unknown etiology. The facial nerve is the seventh cranial nerve. One part of the facial nerve is the motor fibers that innervate the facial muscles. The facial nerve emerges from the brain between the posterior edge of the pons and the medulla oblongata with two roots. The main motor nucleus is responsible for the voluntary control of facial muscles. There are central and peripheral paresis of the facial nerve. Central paresis occurs during a stroke. Peripheral paresis (unilateral muscle weakness of the entire half of the face) develops when the facial nerve is affected from the motor nucleus to the exit from the stylomastoid foramen. Among the various localizations of damage to the peripheral part of the facial nerve, the most common is Bell's palsy as a result of edema and compression of the nerve in the bone canal. Clinical symptoms of facial nerve neuropathy are characterized by acute paralysis or paresis of facial muscles: smoothed skin fold on the affected side of the face; swelling of the cheeks; an inability to close the eyelid, Bell's symptom; facial muscle weakness. The degree of damage is determined by the House Brackmann scale. Treatment with glucocorticosteroids, antiviral drugs, physiotherapy procedures.

Purpose — to present a clinical case of a patient with Bell's palsy as an example of delayed diagnosis, treatment and, as a result, long-term restoration of the facial muscles functions.

Clinical case. The boy after suffering from the flu, began to complain of acute ear pain, vomiting, lack of movement in the right half of the face, dizziness, insomnia. Asymmetry of the face, lack of movement of the right side of the face, inability to completely close the right eye, a symptom of sailing on the right, muscle weakness were revealed during examination. The general condition of the patient improved, facial expressions were restored, sleep was normalized after hormonal, metabolic therapy, physiotherapy procedures.

Conclusions. The article describes a case of inflammation of the facial nerve or Bell's palsy in a teenager who developed on the background of the flu. Timely diagnosis and treatment of the above pathology is the key to a satisfactory prognosis for the restoration of facial expressions, prevention of negative consequences of the the disease.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: facial nerve, Bell's palsy, flu, inflammation.

Паралич Белла: литературный справочник и собственный клинический случай

Д.С. Хапченкова, С.О. Дубина, К.Ю. Єна

Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина

Паралич Белла — это острый периферический паралич лицевого нерва неизвестной этиологии. Лицевой нерв — VII пара черепных нервов. Одной частью лицевого нерва является двигательный корешок, который иннервирует мимические мышцы. Лицевой нерв выходит из мозга между задним краем моста и оливой продолговатого мозга двумя корешками. Большой корешок представляет собой собственно лицевой нерв, он образован двигательными волокнами. Выделяют центральный и периферический парез лицевого нерва. Центральный парез возникает при инсультах на

протиположної поразенню сторони. Периферический парез (одностороння слабкість м'язів всього половини лиць) розвивається при поразенні лицьового нерва од двигательного ядра до місця виходу із шилососцевидного отвору на стороні поразення. Среди різних локалізацій поразення периферического відділу лицьового нерва найбільше часто зустрічається параліч Белла в результаті отека і компресії нерва в кістковому каналі. Клиніческа симптоматика невротії лицьового нерва характеризується остро розвиваючимся паралічем або парезом миміческої мускулатури: сглаженість кожної складки на поразенній стороні лиць; «парусит» щекі; неполне закриття глаза на больній стороні, симптом Белла; лицьова м'язова слабкість. Степень поразення одределяють по шкалі Хаус—Бракманна. Лічення проводять глюкокортикостероидами і протівовирусними препаратами, а також включають фізіотерапевтіческі процедури.

Цель — представити клініческий випадок параліча Белла в якості прикладу остроченної діагностики, початого лічення і, як слідствие, довгострочного відновлення функцій миміческих м'язів.

Клініческий випадок. Пациент после перенесенного гриппа начал жаловаться на резкую заушную боль, рвоту, отсутствие движений в правой половине лица, головокружение, бессоницу. При осмотре констатированы асимметрия лица, отсутствие движений правой половины лица, невозможность полностью закрыть правый глаз, симптом паруса справа, мышечная слабость. На фоне гормональной, метаболической терапии, физиотерапевтических процедур общее состояние пациента улучшилось, возобновилась мимика, нормализовался сон.

Выводы. Описан случай развития воспаления лицевого нерва, или паралича Белла, у подростка на фоне перенесенного гриппа. Своевременная диагностика и начатая терапия вышеописанной патологии является залогом благоприятного прогноза для восстановления мимики, профилактики развития негативных последствий данного заболевания.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. На проведение исследований получено информированное согласие родителей ребенка.

Автори заявляють од отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: лицьовий нерв, параліч Белла, грипп, відпалення.

Вступ

Параліч Белла — це гострий периферический параліч лицьового нерва невідомої етіології [1,9].

Загальновідомою точкою відліку в історії вивчення ураження лицьового нерва вважається 1821 рік, коли опубліковано опис Чарльзом Беллом клінічного випадку пацієнта з парезом миміческих м'язів [7].

Анатомічна довідка. VII лицьовий нерв, *n. facialis*. Лицьовий нерв складається переважно з рухових волокон, які починаються з ядра *n. facialis* та іннервують мимічні м'язи. Ядро міститься в ділянці моста глибше від ядра відвідного нерва під *colliculus facialis*. Парасимпатичні волокна лицьового нерва починаються від верхнього слиновидільного ядра, *nucl. salivatorius superior* і прямують до слезової, піднижньощелепної і під'язикової залоз, а також до залоз слизової оболонки носової порожнини та піднебіння. Чутливим ядром є ядро одиночного шляху, *nucl. tractus solitarii*, де закінчуються

чутливі (смакові) волокна, що являють собою центральні відростки псевдоуніполярних чутливих нейронів, тіла яких розташовані в колінцевому вузлі, *ganglion geniculi* (рис. 1). **Топографія.** Лицьовий нерв виходить із мозку між заднім краєм моста і оливою довгастого мозку двома корінцями. Більший корінець являє собою власне лицьовий нерв, він утворений руховими волокнами. Другий корінець, менший, називається проміжним нервом. Проміжний нерв, *n. intermedius*, містить чутливі (смакові) і парасимпатичні волокна [5].

Насамперед слід диференціювати центральний і периферический парез лицьового нерва. Центральний парез (однорічна слабкість м'язів нижніх відділів обличчя) завжди розвивається при ураженні нервової тканини вище рухового ядра лицьового нерва на протилежному боці від вогнища пошкодження. Центральний парез виникає при інсультах, крововиливах та часто поєднується з парезом кінцівок на протилежному боці від вогнища пошкодження. Периферический парез (однорічна слабкість м'язів усієї половини обличчя) завжди розвивається за ураження лицьового нерва від рухового ядра до місця виходу з шилососкоподібного отвору (рис. 2) [3].

Найчастіше зустрічається периферический парез лицьового нерва. При цьому виділяють симптоми внутрішньочерепного ураження периферического відділу лицьового нерва і пошкодження лицьового нерва в кістковому каналі скроневої кістки: 1) синдром Міяра—Гюблера (як наслідок мозкового інсульту при однорічному патологічному вогнищі в нижній частині моста мозку і ураженні ядра лицьового нерва або його корінця та кірково-спинномоз-

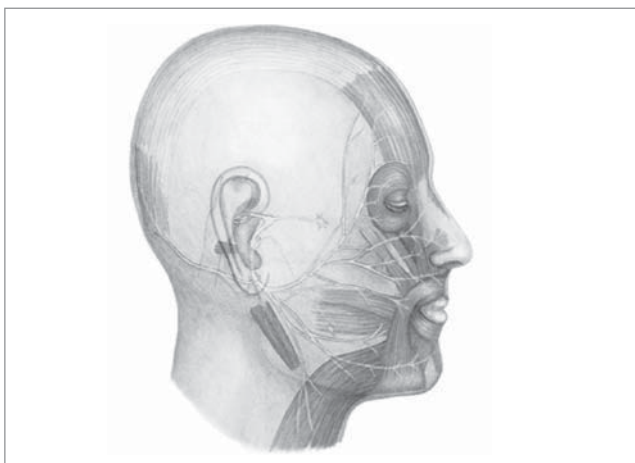


Рис. 1. Хід волокон лицьового нерва

кового шляху); 2) синдром Фовілля виникає внаслідок мозкового інсульту при однобічному патологічному вогнищі в нижній частині мосту мозку і ураженні при цьому ядер або корінців лицевого і відповідного нервів, а також пірамідного шляху; 3) синдром мосто-мозочкового кута найчастіше виникає внаслідок невриноми слухової частини присінково-завиткового нерва на шляху проходження лицевого нерва від стовбура мозку до входу в кістковий канал скроневої кістки; 4) симптоми ураження лицевого нерва в фаллопіївому каналі (канал у піраміді скроневої кістки, що починається на дні внутрішнього слухового проходу і відкривається шило-соскоподібним отвором) [3,10].

Серед різних локалізацій пошкодження периферичного відділу лицевого нерва найчастіше зустрічається параліч Белла (від 16 до 25 випадків на 100 тис. населення) унаслідок набряку і компресії нерва в кістковому каналі. Поширеність патології в фаллопіївому каналі обумовлена тим, що він займає від 40% до 70% площі його поперечного розрізу (при цьому товщина нервового стовбура не змінюється, незважаючи на звуження каналу в окремих ділянках). Унаслідок цього неврологи розглядають параліч Белла як тунельний синдром. Доведено, що в більшості випадків параліч Белла викликаний вірусом простого герпесу I типу. У 1972 р. David McCormic припустив, що активація вірусу простого герпесу призводить до ураження лицевого нерва. Пізніше група японських вчених (S. Murakami, M. Mizobuchi, Y. Nakashiro) підтвердила цю гіпотезу, виявивши ДНК вірусу простого герпесу в ендоневральній рідині пацієнтів із паралічем Белла в 79% випадків [7].

Важливою ланкою патогенезу невротатії лицевого нерва є дезінтеграція метаболізму, активація перекисного окислення ліпідів, підвищення калієвої проникності мембрани, пригнічення антиоксидантних систем, розвиток мієліно- і аксонопатії лицевого нерва і порушення нервово-м'язової передачі внаслідок блокади вивільнення ацетилхоліну із закінчень рухових аксонів і порушення взаємодії ацетилхоліну з його рецепторами на постсинаптичній мембрані [2].

Клінічна картина невротатії лицевого нерва характеризується гостро розвинутим паралічем або парезом мимічної мускулатури: виявляється згладжена шкірна складка на ураженому боці обличчя; здуття щоки (симптом вітрила) при видиху і розмові в момент вимови приголо-

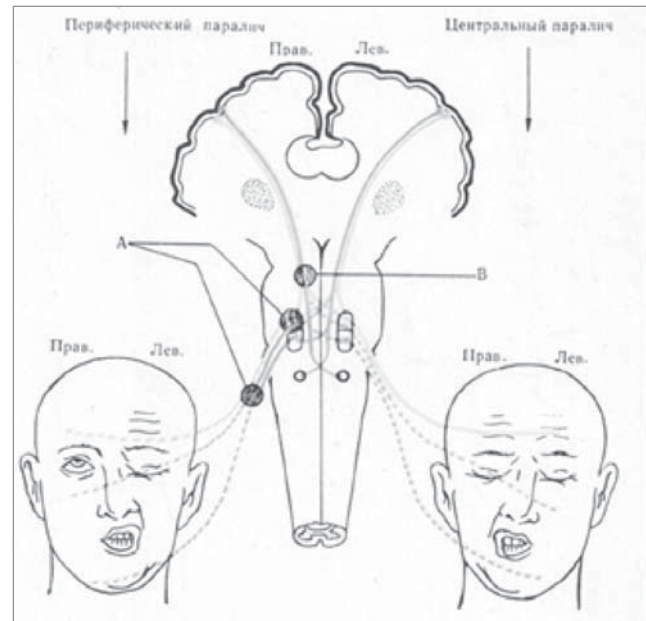


Рис. 2. Пошкодження лицевого нерва

сих букв; при зажмурюванні око на хворому боці повністю не заплющується (*lagophthalmus* — «заяче око»), а очне яблуко повертається вгору і трохи назовні (симптом Белла); тверда їжа під час жування потрапляє між яснами і щочкою, а рідка — виливається через край рота ураженого боку. Параліч мимічних м'язів з одного боку внаслідок ушкодження лицевого нерва називається *prosopoplegia* [3,8].

Виділяють три ступені тяжкості цієї патології. Для оцінки ступеня ураження застосовують шкалу Хауса—Бракмана. Система оцінювання Хауса—Бракмана розроблена як клінічний показник тяжкості, а також як об'єктивний запис прогресу. За цією шкалою, I та II ступені вказують на хороші результати, III і IV ступені — на помірну дисфункцію, а V і VI ступені прогнозують поганий результат [4,7].

Одужання за своєчасного лікування настає в 40–60% випадків; у 20,8–32,2% випадків через 4–6 тижнів може розвинути контрактира мимічних м'язів. Неприятливими прогностичними ознаками є: повний мимічний параліч, проксимальний рівень ураження (гіперакузія, сухість ока), завушний біль, наявність супутнього цукрового діабету, відсутність одужання через 3 тижні, вік від 60 років, виражена дегенерація лицевого нерва за результатами електрофізіологічних досліджень. «Золотим стандартом» оцінки функції лицевого нерва є електронейроміографія [2,10].

Метою лікувальних заходів при невротатії лицевого нерва є посилення крово- і лімфообігу в ділянці обличчя, поліпшення провідності



Рис. 3. Згладженість шкіри лоба справа



Рис. 4. Згладженість носогубної складки праворуч



Рис. 5. Асиметрія ротової щілини

лицевого нерва, відновлення функції м'язів, перешкоджання розвитку м'язової контрактури. Лікування є найефективнішим, якщо його розпочати протягом 72 год після перших проявів захворювання, і менш ефективним — якщо через 7 діб після його початку. Застосовують гормональні й противірусні препарати, антиоксидантну та метаболічну терапію, рекомендують фізичні методи терапії та лікувальну гімнастику, масаж, фізіотерапевтичні процедури [8,9].

Мета дослідження — висвітлити клінічний випадок паралічу Белла як приклад відстроченої діагностики, розпочатого лікування і, як наслідок, довготривалого відновлення функцій м'язів.

Клінічний випадок

Пацієнт К., віком 15 років потрапив до неврологічного відділення зі скаргами на відсутність рухів у правій половині обличчя, головний і заушний біль, різку слабкість, безсоння, повторне блювання протягом 3 діб.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Анамнез захворювання. За тиждень до появи перших симптомів захворювання хлопець перехворів на грип (перебіг із лихоманкою, цифри температури тіла дорівнювали 40°C протягом 3 діб, світлобоязню, пропасницею). Отримував патогенетичну терапію з позитивним ефектом. Через 3 доби після одужання вночі хлопець відчув різкий біль за вухом, але при цьому не звернув на це уваги, по медичну допомогу не звертався. Вищеописані скарги тривали протягом двох днів, після чого вранці третього дня хлопець, намагаючись випити води, не зміг втримати її в роті. Юнак помітив несиметричність обличчя та відсутність рухів правої частини губ і щоки. Звернувся до стоматолога-хірурга, який виключив патологію нижньої щелепи та скерував до невролога. Увесь час хлопець відчував сильне запаморочення, нудоту. При цьому зовсім не було міміки правої частини обличчя.

Під час об'єктивного обстеження у відділенні виявлено стан, ближчий до тяжкого, через неврологічну симптоматику (виражена слабкість, неможливість зморщити шкіру лоба (рис. 3), асиметрія обличчя — очні щілини $D < S$, симптом Белла справа, згладженість носогубної складки справа (рис. 4), права щока як вітрило, нерухомий кут рота праворуч (рис. 5), тонус м'язів знижений, сухожилкові рефлекси рівні, оживлені). Шкірні покриви бліді, чисті. Язик обкладений білим нальотом. Периферичні лімфатичні вузли — до 0,5 мм, не збільшені. Над легеньми вислуховується везикулярне дихання з частотою 17 за хвилину. Тони серця приглушені, прискорені, частота серцевих скорочень (ЧСС) — 90 уд./хв, систолічний шум на верхівці та V точці. Артеріальний тиск — 110/70 мм рт. ст. Серцева діяльність ритмічна. Живіт м'який при пальпації, безболісний, печінка та селезінка не збільшені.

У відділенні проведено такі обстеження. У клінічному та біохімічному аналізі крові патологічних змін не виявлено; аналіз сечі на ацетон різко позитивний (+++); полімеразна ланцюгова реакція на наявність внутрішньоклітинних збудників — позитивний результат до вірусу простого герпесу I типу. Електрокардіографія — ритм синусовий, регулярний, вертикальне положення електричної вісі серця, з ЧСС — 63 уд./хв, Магнітно-резонансна томографія — МРТ-ознаки вогнищевих змін в обох лобових, тім'яних частках, вірогідно постгіпоксичного походження, повністю не можна виключити демієлінізуючий процес. Консультація окуліста — гіперметропічний астигматизм (надано рекомендації).

На основі скарг, анамнезу захворювання, даних об'єктивного та інструментальних методів обстеження встановлено діагноз «Гостра невротія лицевого нерва праворуч. Ацетонемічне блювання. Гіперметропічний астигматизм».

На тлі терапії (глюкокортикостероїди, протівірусні препарати, регідратаційне лікування, вітаміни групи В, антиоксидантні препарати, УФВ на ділянку соскоподібного відростка) стан та самопочуття пацієнта поліпшилися, протягом 5–7 діб почала відновлюватися міміка, тонус м'язів став задовільним, нормалізу-

вався сон. Пацієнт виписаний з рекомендаціями щодо подальшого нагляду. Повне відновлення рухів у правій половині обличчя юнак відмічав після 2-місячного курсу реабілітації.

Обговорення та висновки

Зростаючий рівень поширеності вірусних інфекцій та їх тропізм до нервової тканини диктує необхідність поглибленого вивчення анатомічних особливостей будови черепних нервів, розташування їх ядер і точок іннервації.

У статті описано випадок розвитку неврити лицевого нерва після перенесеного грипу, підтверджено герпетичну етіологію вищезазначеного стану, що дало змогу призначити ефективні лікувальні заходи. Однак несвоєчасні діагностика та розпочате лікування привели до необхідності тривалого відновлювального курсу.

Лікарям різних спеціальностей слід знати клінічні прояви цього захворювання, щоб своєчасно діагностувати і розпочати етіо- та патогенетичну терапію. Своєчасна та правильно призначена терапія є запорукою задовільних лікувальних ефектів й профілактики небажаних наслідків перенесеного захворювання, а також швидкого відновлення функцій м'язів і поліпшення якості життя пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Baugh RF, Basura GJ, Ishii LE, Schwartz SR, Drumheller CM, Burkholder R, Deckard NA, Dawson C, Driscoll C, Gillespie MB, Gurgel RK, Halperin J, Khalid AN, Kumar KA, Micco A, Munsell D, Rosenbaum S, Vaughan W. (2013). Clinical practice guideline: Bell's palsy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 149 (3):S1–27. doi: 10.1177/0194599813505967.
- Gronseth GS, Paduga R. (2012). American Academy of Neurology Evidence-based guideline update: steroids and antivirals for Bell palsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 79: 2209–2213. doi.org/10.1212/WNL.0b013e318275978c10.1212/WNL.0b013e318275978c.
- Ho ML, Juliano A, Eisenberg RL, Moonis G. (2015). Anatomy and pathology of the facial nerve. *AJR Am J Roentgenol.* 204 (6): 612–619.
- House JW, Brackmann DE. (1985). Facial nerve grading system. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 93: 146–147.
- Koveshnikov VG. (2008). Human anatomy. In three volumes. Luhansk: publishing house «Shiko» LLC «Virtual Reality». 3: 400.
- [Ковешніков ВГ. (2008). Анатомія людини. В трьох томах. Луганськ: вид-во «Шико» ТОВ «Віртуальна реальність». 3: 400].
- Madhok VB, Gagyor I, Daly F, Somasundara D, Sullivan M, Gammie F et al. (2016). Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev.* 7: CD001942. 10.1002/14651858.CD001942.pub5.
- Markin SP. (2017). Facial nerve lesions (pathogenesis, therapy). *Journal of neurologis named by V.M. Mankovsky.* 5 (1): 65–70. [Маркін СП. (2017). Пораження лицевого нерва (патогенез, терапія). Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. 5 (1): 65–70].
- National Health and Medical Research Council. (2020). Bell's palsy in children (BellPIC). Research Data Australia. Australian National Data Service. URL: <https://researchdata.andis.org.au/bells-palsy-childrenbellpic/518554>.
- Reich SG. (2017). Bell's Palsy Continuum (Minneapolis Minn). 23 (2): 447–466.
- Somasundara D, Sullivan F, Gordon F. (2017). Management of Bell's palsy. *Aust Prescr.* 40 (3): 94–97. doi: 10.18773/austprescr.2017.030.

Відомості про авторів:

Хапченкова Дар'я Сергіївна — лікар-педіатр, дитячий кардіоревматолог ТОВ «Лікувально-діагностичний центр» м. Слов'янськ, асистент каф. анатомії людини Донецького НМУ. Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27. <https://orcid.org/0000-0002-5965-9905>.

Дубина Сергій Олександрович — к.мед.н., доц., зав. каф. анатомії людини Донецького НМУ. Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27. <http://orcid.org/0000-0003-0721-0855>.

Єна Костянтин Юрійович — студент 1 курсу медичного ф-ту №1 Донецького НМУ. Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27.

Стаття надійшла до редакції 09.12.2020 р., прийнята до друку 09.03.2021 р.

Инес Веласко¹, Сара К. Бат², Маргарет П. Рейман²
Йод як незамінний нутрієнт
протягом перших 1000 днів життя

¹Відділення педіатрії, акушерства і гінекології, Госпіталь Ріотінто, Авда ла Ескуїла 5, 21660 Мінас-де-Ріотінто, Уельва, Іспанія

²Факультет дієтології, факультет охорони здоров'я та медичних наук, Університет Суррея, Гілфорд GU2 7XH, Великобританія

Надійшла: 11 січня 2018 року. Прийнята до друку: 27 лютого 2018 року. Опублікована: 01 березня 2018 року.

Nutrients 2018, 10(3), 290; <https://doi.org/10.3390/nu10030290>

Йод є важливим мікронутрієнтом, що входить до складу гормонів щитоподібної залози. Хоча дефіцит йоду може призводити до широкого спектра розладів протягом усього життя, цей мікронутрієнт є найважливішим на ранніх стадіях розвитку, оскільки розвиток мозку плода залежить від надходження йоду. За останні два десятиліття розуміння фізіології щитоподібної залози під час вагітності істотно поглибилось. Крім того, рецептори тиреоїдних гормонів ідентифіковані й охарактеризовані в плацентарних та ембріональних тканинах, що дало змогу нам пролити світло на передачу гормонів щитоподібної залози від матері до плода. Експериментальні дослідження показали, що цитоархітектура кори головного мозку може бути неоправно порушена при дефіциті йоду, викликаючи аномальні патерни міграції нейронів, пов'язані з когнітивними порушеннями у дітей. У цьому контексті необхідно переглянути роль йоду як ключового фактора в програмуванні розвитку нервової системи плода і немовляти, приділяючи особливу увагу питанням легкої і помірної йодної недостатності.

Мета — узагальнити існуючі дані досліджень як на тваринах, так і на людях, про вплив дефіциту йоду (зокрема, материнської гіпотироксинемії) на розвиток мозку та неврологічні або поведінкові розлади, такі як знижений коефіцієнт інтелекту (IQ) чи синдром дефіциту уважності та гіперактивності. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: йод, дефіцит, розвиток нервової системи, поведінкові розлади, фетальне програмування.

Iodine as essential nutrient during the first 1000 days of life

Ines Velasco^{1*}, Sarah C. Bath², Margaret P. Rayman²

¹Pediatrics, Obstetrics and Gynecology Unit, Hospital de Riotinto, Avda La Esquila 5, 21660 Minas de Riotinto, Huelva, Spain

²Department of Nutritional Sciences, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Surrey, Guildford GU2 7XH, UK

Iodine is an essential micronutrient incorporated into thyroid hormones. Although iodine deficiency can lead to a broad spectrum of disorders throughout life, it is most critical in the early stages of development, as the foetal brain is extremely dependent on iodine supply. During the last two decades, our understanding of thyroid physiology during gestation has substantially improved. Furthermore, thyroid hormone receptors have been identified and characterised in placental and embryonic tissues, allowing us to elucidate the maternal-foetal transfer of thyroid hormones. Experimental studies have demonstrated that the cyto-architecture of the cerebral cortex can be irreversibly disturbed in iodine deficiency causing abnormal neuron migratory patterns which are associated with cognitive impairment in children. In this context, the role of iodine as key factor in the programming of foetal and infant neurodevelopment, needs to be revisited with a special focus on areas of mild to moderate iodine deficiency.

Purpose — to summarize the available evidence from both animals and human studies, for the effect of iodine deficiency (particularly, of maternal hypothyroxinemia) on brain development and neurological or behavioural disorders, such as lower intelligence quotient (IQ) or attention deficit hyperactivity disorder. No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: iodine, deficiency, neurodevelopment, behavioural disorders, foetal programming.

Йод как незаменимый нутриент на протяжении первых 1000 дней жизни

Инес Веласко¹, Сара К. Бат², Маргарет П. Рейман²

¹Отделение педиатрии, акушерства и гинекологии, Госпиталь Риотинто, Авда ла Ескуила 5, 21660 Минас-де-Риотинто, Уельва, Испания

²Факультет диетологии, факультет здравоохранения и медицинских наук, Университет Суррея, Гилфорд GU2 7XH, Великобритания

Йод является важным микронутриентом, который входит в состав гормонов щитовидной железы. Хотя дефицит йода может приводить к широкому спектру расстройств в течение всей жизни, этот микронутриент является наиболее важным на ранних стадиях развития, поскольку развитие мозга плода зависит от поступления йода. За последние два десятилетия наше понимание физиологии щитовидной железы во время беременности существенно углубилось. Кроме того, рецепторы тиреоидных гормонов идентифицированы и охарактеризованы в плацентарных и эмбриональных тканях, что позволило пролить свет на передачу гормонов щитовидной железы от матери к плоду. Экспериментальные исследования показали, что цитоархитектура коры головного мозга может быть необратимо нарушена при дефиците йода, вызывая аномальные паттерны миграции нейронов, связанные с когнитивными нарушениями у детей. В этом контексте необходимо пересмотреть роль йода как ключевого фактора в программировании развития нервной системы плода и младенца, уделяя особое внимание вопросам легкой и умеренной йодной недостаточности.

Цель — обобщить имеющиеся данные исследований, как на животных, так и на людях, о влиянии дефицита йода (в частности, материнской гипотироксинемии) на развитие мозга и неврологические или поведенческие расстройства, такие как сниженный коэффициент интеллекта (IQ) или синдром дефицита внимательности и гиперактивности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: йод, дефицит, развитие нервной системы, поведенческие расстройства, фетальное программирование.

Вступ

Гормони щитоподібної залози прямо або опосередковано беруть участь у багатьох метаболічних і процесах розвитку, таких як термальна і метаболічна регуляція, соматичний ріст і розвиток, а також функціонування цен-

тральної нервової системи (ЦНС) [1,2]. Потреба в йоді під час вагітності зростає як для задоволення потреб плода, так і для зміни фізіології щитоподібної залози матері [3].

Йод вважається важливим мікронутрієнтом, оскільки він надходить виключно з дієтичних

*Correspondence: inesvelas@msn.com; Tel.: +0034-696-914-449; Fax: +0034-959-025-347

або йодних добавок, і його не можна замінити жодним іншим нутрієнтом у процесі розвитку людини [4].

Ця необхідність стає ще очевиднішою на ранніх стадіях внутрішньоутробного життя, оскільки адекватне споживання йоду під час вагітності необхідне для досягнення оптимального розвитку нервової системи плода [2,5]. Плід, а потім і дитина, є найуразливішим до йодної недостатності (ЙН) [6].

Протягом багатьох років вважалося, що ЙН є проблемою, характерною тільки для певних географічних регіонів і конкретних осіб (наприклад, тих, хто погано харчується), і що вона призводить до чітко визначеного клінічного спектра (гіпотиреоз, зоб і пошкодження головного мозку) [7]. Однак поява ЙД у деяких промислово розвинених країнах викликала занепокоєння з приводу когнітивних наслідків такого дефіциту [8,9].

Фетальне програмування — концепція, що пов'язує умови харчування і навколишнього середовища під час ембріонального і внутрішньоутробного розвитку з ризиком захворювань у пізнішому віці [10]. Встановлено, що перші 1000 днів життя є «вікном можливостей» для потенційних заходів втручання, здатних визначити найважливіші шляхи росту і розвитку людини [11].

Мета огляду — узагальнити сучасні знання, отримані з досліджень на тваринах і на людях, про дефіцит йоду як ключового фактора у фетальному програмуванні, зокрема, про розвиток мозку та неврологічні або поведінкові розлади, такі як знижений коефіцієнт інтелекту (IQ) або синдром дефіциту уважності та гіперактивності (СДУГ).

Матеріали та методи

Проведено пошук у MEDLINE, EMBASE і Web of Science з використанням таких медичних предметних рубрик (MeSH) як критерію залучення: йод, добавки йоду, діти, плід, розвиток нервової системи, мозок, когнітивні функції. Далі ці результати поділено на експериментальні дослідження (табл. 1) і дослідження на людях.

Проведено додатковий пошук інформації для оцінки потенційної ефективності застосування йоду під час вагітності та в дитинстві, а також впливу цього мікронутрієнта на когнітивні й нейропсихологічні результати, включаючи тільки інформацію, отриману із систематичних оглядів і метааналізу (табл. 2). Оскільки

критерієм залучення був дизайн дослідження, для огляду обрано інформацію щодо легкого і помірного дефіциту йоду, а також серйозного дефіциту йоду. Одинадцять досліджень відповідали критеріям залучення, і не було досліджень, які слід було б вилучити.

1. Фізіологія щитоподібної залози під час вагітності

Вагітність супроводжується значними змінами функції щитоподібної залози внаслідок складного поєднання чинників, специфічних для вагітності, які стимулюють щитоподібну залозу матері [12]. Протягом першої половини гестації хоріонічний гонадотропін людини, який виробляється плацентою, має вплив, схожий з дією тиреотропного гормону (ТТГ) (через структурну гомологію між молекулами), і безпосередньо стимулює щитоподібну залозу матері [1,12]. У цей період щитоподібна залоза плода неактивна, тому плід повністю залежить від тироксину матері [13,14]. Незважаючи на те, що щитоподібна залоза плода починає функціонувати в період 18–20 тижнів гестації [15], йод продовжує надходити тільки від матері.

Вагітність пов'язана з підвищеною потребою в гормонах щитоподібної залози [1,12]. У здорових вагітних жінок з адекватним споживанням йоду щитоподібна залоза регулює вивільнення гормонів для досягнення нового балансу і підтримує цей баланс до кінця гестаційного процесу [16]. У цілому підвищену потребу в гормонах можна задовольнити тільки за рахунок пропорційного збільшення вивільнення гормонів, яке безпосередньо залежить від надходження йоду з їжею [5,8].

Адаптація до підвищеної потреби в йоді досягається щитоподібною залозою без проблем, коли є достатні внутрішні запаси йоду щитоподібної залози [3]. І навпаки, коли щитоподібна залоза неадекватно реагує (наприклад, через дефіцит йоду), такі зміни в потребах щитоподібної залози не можуть бути адекватно задоволені, а механізми адаптації — успішними [16]. Очевидно, що серйозніший дефіцит йоду призводить до складніших наслідків для плода і матері [6,7]. Неадекватна реакція щитоподібної залози спостерігається навіть у здорових вагітних жінок, які мешкають у регіонах, де дефіцит йоду не перевищує легкого й помірного рівня [17,18].

2. Зміна парадигми пренатального дефіциту йоду

З часу перших епідеміологічних досліджень, проведених Pharoah [19] і Thilly [20] у 1970-х роках,

Таблиця 1

Експериментальні дослідження, що демонструють зони мозку, на які вплинула гіпотироксинемія матері

Джерело	Дизайн дослідження	Структурні зміни	Функціональні або клінічні наслідки
Lavado-Autric (2003) [21]	Самок щурів тримали на дієті з низьким вмістом йоду	Значну частку нейронів виявлено в зонах, які були аберантними або не відповідними щодо дати народження	Зміни гістогенезу та цитоархітекτονіки мозку плода можуть пояснити когнітивні порушення в потомства
Auso (2004) [22]	Стимулювання помірної та транзиторної гіпотироксинемії в самок щурів метимазолом (MMI)	Цитоархітектоніка та радіальний розподіл нейронів значно змінені в соматосенсорній корі і гіпокампі	Підвищена частота аномальних реакцій на звукові подразники. Схильність до аудіогенних припадків
Opazo (2008) [23]	Стимулювання материнської гіпотироксинемії в самок щурів за допомогою MMI	Значне зниження здатності мозку до просторового навчання. Порушення стабільності дендритів і синапсів. Негативні зміни в довгостроковій потенціалії, що впливають на когнітивні процеси	Порушення здатності до навчання, тривала затримка процесу навчання
Babu (2011) [24]	Самок щурів тримали на дієті з низьким вмістом йоду і давали питну воду з 1% KClO ₄ (для зниження вмісту йоду в щитоподібній залозі)	Значне зниження рівня основного білка мієліну (ОБМ) та мітохондріального гену цитохром с-оксидази III (Cox III) під час розвитку неокортексу. Збільшення кількості апоптотичних нейронів, розподілених у всіх шарах неокортексу	Чутливість гормонів щитоподібної залози в постнатальній корі головного мозку вища до зниження T ₄ , ніж до концентрації T ₃
Pinazo-Duran (2011) [25]	Модель контрольованого дефіциту гормонів щитоподібної залози на щурах	Затримка розвитку глії та мієлінізація зорового нерва	Зменшення об'єму ока та площі поперечного перерізу зорового нерва. Витончення шарів сітківки
Wei (2013) [26]	Чотири групи самок щурів: контрольна група, легка ІН, серйозна ІН і група з MMI	Порушення росту білків, пов'язаних з аксонами. Затримка росту аксонів у гіпокампі. Пошкодження морфологічного аксона в розвиненому гіпокампі	Недостатність розвитку аксонів може сприяти регенерації аксонів у гіпокампі, але цей процес може неповністю компенсувати пошкодження, викликані низьким вмістом тироксину
Gilbert (2014) [27]	Самкам щурів давали пропілтіоурацил (ПТУ) в питній воді для пригнічення синтезу гормонів щитоподібної залози	Наявність субкортикальної гетеротопії, на кшталт нейрональної помилки міграції, що призводить до утворення нейронів, олігодендроцитів і мікроглії у мозолистому тілі потомства	Субкортикальна гетеротопія в людей — серйозний тип вад розвитку, часто пов'язаний із важковиліковою епілепсією в дитячому віці
Wang (2014) [28]	Модель материнської гіпотироксинемії (з використанням помірної ІН дієти) і дві моделі материнського гіпотиреозу (за допомогою серйозної ІН дієти та води з MMI відповідно)	Зниження проліферації прекурсорів нейронів гранул мозочка (CGNP). Зменшення загальної дендритної довжини клітин Пуркінє (найважливіших нейронів мозочка)	Порушення координації рухів і рухової активності, в яких мозочок відіграє вирішальну роль
Cisternas (2016) [29]	Стимулювання материнської гіпотироксинемії в самок щурів за допомогою MMI	Порушення розподілу синаптичного білка та порушення функції нейронів. Цей згубний ефект залежить від цілісності астроцитів і нейронів	Порушення нейрональної пластичності, що залежить від взаємодії астроцитів і нейронів
Gilbert (2016) [30]	Самкам щурів давали пропілтіоурацил (ПТУ) в питній воді для пригнічення синтезу гормонів щитоподібної залози	Знижена експресія нейротрофінів, важливих для нейронної обробки. Обмежена залежна від активності індукція нейропластичності в гіпокампі. Зміни зберігалися і в зрілому віці, незважаючи на повернення до еутиреозу	Змінені структурні і функціональні шляхи як у мозку, що розвивається, так і в мозку дорослого
Opazo (2017) [31]	Стимулювання материнської гіпотироксинемії в самок щурів за допомогою MMI	Незбалансована реактивність мікроглії (знижена) і астроцитів (підвищена) на запальні подразники	Астроцити можуть різко реагувати на запалення, викликаючи смерть нейронів у центральній нервовій системі

зв'язок між серйозним дефіцитом йоду у вагітних жінок і неврологічними ураженнями плода був ретельно проаналізований та наведений у науковій літературі.

Протягом тривалого часу вважалося, що основним чинником, відповідальним за зміни в неврологічному розвитку плода, був гіпотиреоз матері (визначений як підвищена концентрація

ТТГ у сироватці з низьким рівнем вільного тироксину FT4) на ранніх термінах вагітності [42]. Таким чином, коли виявляли у вагітної жінки нормальну функцію щитоподібної залози, то зміни в розвитку нервової системи плода вважались малоймовірними.

Однак за останні два десятиліття епідеміологічні та експериментальні дослідження пока-

Таблиця 2

Огляд та метааналіз впливу йодної недостатності на когнітивний і нейропсихологічний розвиток

Джерело	Рік	Кількість досліджень	Кількість суб'єктів	Коментарі	Висновки
Bleichrodt [32]	1994	21 18	2676 2214	Систематичний огляд (21 дослідження) і метааналіз (18 досліджень). Об'єднано спостережні та інтервенційні дослідження, проведені у 1969–1991 рр.	Ряд досліджень вказує на негативний вплив ІН на когнітивний розвиток у дітей і дорослих із регіонів, що серйозно страждають від ІН, але інші дослідження явно не демонструють такого впливу. Метааналіз: різниця між групами з дефіцитом йоду та групами без ІН становить 13,5 балу IQ
Verhoef [33]	2003	12 15	— —	Метааналіз. Спостережні та інтервенційні дослідження проаналізовано окремо	Спостережні дослідження показують, що ІН асоціюється з порушенням когнітивного розвитку. ІН у першій половині вагітності не поправна
Qian [34]	2004	37	12291	Метааналіз досліджень із Китаю. Аналіз спостережних досліджень, інтервенційних досліджень як під час, так і після вагітності	Заподіяна шкода інтелекту дітей, які наражалися серйозній ІН, була значною, про що свідчить втрата IQ на 12,5 балу; діти відновили 8,7 балу IQ за рахунок вживання йоду або достатності йоду під час та після вагітності
Melse — Boonstra [35]	2010	7	615	Огляд контрольованих досліджень (більшість з яких — рандомізовані) застосування йодних добавок у дітей	Застосування йоду дітьми шкільного віку може відкоригувати певні затримки когнітивної діяльності. Вживання добавок йоду в ранньому віці може бути ефективнішим за їх застосування в шкільному віці
Skeaff [36]	2011	8	844	Огляд інтервенційних досліджень, проведених у вагітних жінок у разі легкої та помірної ІН	Необхідне проведення добре спланованих досліджень для визначення впливу добавок йоду у вагітних жінок із легким та помірним дефіцитом йоду на нервовий розвиток дітей
Trumpff [8]	2013	7 5 5	3660 425 935	Три окремі огляди (всі дослідження — з Європи) про вплив на когнітивний / психомоторний розвиток дітей: материнської гіпотироксинемії, неонатальної гіпертиротропінемії, йодна саплементация	Важко встановити прямий зв'язок між ІН матері і материнською гіпотироксинемією, а також між ІН матері і підвищеним рівнем ТТГ у дітей при народженні. Деякі дослідження показують, що додавання йоду з першого триместру до кінця вагітності може знизити ризик затримки когнітивного і психомоторного розвитку дитини
Bougma [37]	2013	2 8 9 4	147 1943 2027 2441	Систематичний огляд і метааналіз. Чотири окремі дослідження: 1. РКД із саплементацией йоду матерям (2 дослідження). 2. Не-РКД із саплементацией йоду матерям і/або немовлятам (8 досліджень). 3. Проспективне когортне дослідження, стратифіковане відповідно до йодного статусу вагітних (9 досліджень). 4. Проспективне когортне дослідження, стратифіковане відповідно до йодного статусу новонароджених (4 дослідження)	Дефіцит йоду має істотний вплив на розумовий розвиток. У середньому показники такого впливу були на 6,9–10,2 пункту нижчими в дітей з ІН, ніж у дітей з надлишком йоду. Для точнішої кількісної оцінки впливу ІН на затримку розумового розвитку в дітей молодшого віку необхідні більш ретельно сплановані РКД, у тому числі дослідження ролі йодованої солі

Джерело	Рік	Кількість досліджень	Кількість суб'єктів	Коментарі	Висновки
Zhou [38]	2013	2 6	19683 719	Систематичний огляд. 2 РКД проведено в регіонах із серйозною ІН та 6 РКД у регіонах із легкою та помірною ІН	Додавання йоду під час вагітності або в період зачаття в регіонах із серйозною формою ІН знижувало ризик кретинізму, але не поліпшувало дитячого інтелекту, загального розвитку, росту або результатів вагітності, хоча поліпшувало деякі моторні функції
Taylor [39]	2014	17	641	Систематичний огляд та метааналіз. 9 РКД і 8 спостережних досліджень застосування йоду під час вагітності в регіонах із легким і середнім ступенем ІН	Додавання йоду поліпшують деякі показники щитоподібної залози матері і можуть поліпшити когнітивні функції у дітей шкільного віку, навіть у регіонах із незначною ІН
Lam [40]	2017	2	494	Систематичний огляд. Включено РКД, що оцінюють вплив йоду на когнітивні здібності або успішність у навчанні серед дітей віком 4–18 років	Додавання йоду призвело до значного поліпшення невербального рухомого інтелекту в дітей з ІН, але без суттєвих змін пам'яті
Taylor [41]	2017	3	507	Систематичний огляд та метааналіз. РКД йодної інтервенції під час вагітності	У жодному РКД не виявлено суттєвої різниці між експериментальною і контрольною групами щодо когнітивних функцій дітей

зали, що нервовий розвиток плода порушується не тільки при гіпотиреозі матері, але й при гіпотироксинемії на ранніх термінах вагітності [21,43,44]. Ізольовану гіпотироксинемію під час вагітності визначають як наявність вільного тироксину (fT4) нижче 2,5 перцентилі при рівні тиреотропіну (ТТГ) у межах норми [45]. Зниження рівня материнського Т4 для мозку, що розвивається, викликає порушення. На рисунку 1 наведено відмінності між класичним і сучасним розумінням фізіології пренатальної ІН.

3. Передача йоду і гормонів щитоподібної залози від матері до плода

У всіх видів ссавців плацента активно переносить йодид із кровотоку матері в кровотік

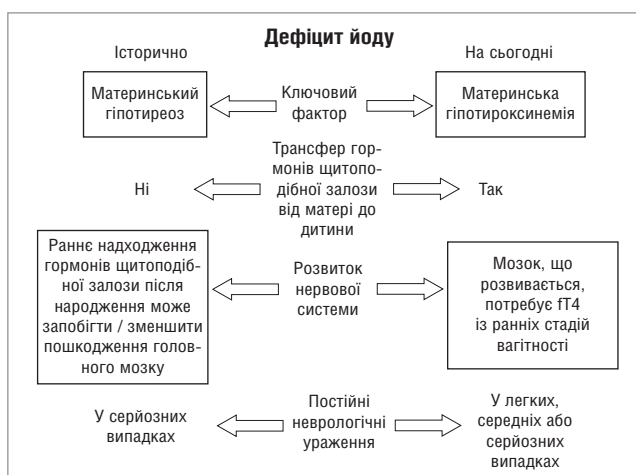


Рис. 1. Внутрішньоутробний і неонатальний вплив йодної недостатності під час вагітності. Основним досягненням стало те, що факт передачі материнського гормону плоду під час вагітності став загальноприйнятим, як і порушення в потомства навіть за відсутності материнського гіпотиреозу

плода, забезпечуючи йодид для синтезу гормонів щитоподібної залози [2].

За нормальних умов ембріональні тканини мають набір захисних механізмів, які захищають їх розвиток. Деякі з цих механізмів — це фізичні бар'єри (плацента і оболонки яєчників), які перешкоджають вільній передачі материнських гормонів щитоподібної залози плоду, запобігаючи впливу коливань у плазмі, які відбуваються в кровотоку матері [46,47]. Інший захисний механізм — це присутність ферментів дейодинази в плаценті і тканинах головного мозку плода [48]. Ферменти дейодинази, особливо 2-го типу (DIO2), наявні в мозку, що розвивається, перетворюють материнський fT4 у трийодтиронін (Т3), оскільки пряма передача материнського Т3 надзвичайно низька [46,48].

У разі дефіциту йоду в раціоні харчування організм активує механізми саморегуляції, так що Т3 переважно синтезується з Т4 як спосіб збереження йоду [49,50]. Це призводить до гіпотироксинемії в матері, коли рівні Т4 у плазмі падають, але рівні циркулюючих Т3 й ТТГ залишаються нормальними [45,51].

Гіпотироксинемія з'являється у здорових вагітних жінок (без будь-яких клінічних ознак або основної патології щитоподібної залози) і вказує на нездатність матері передати адекватний Т4 ембріону для його правильного неврологічного розвитку [45].

Материнську гіпотироксинемію в першій половині вагітності пов'язують із постійними і

непоправними неврологічними змінами ембріона і плода [44]. Експериментальні дослідження на тваринах допомогли краще охарактеризувати зони мозку, уражені недостатнім рівнем fT4 (табл. 1) [21–31].

Традиційно вважалося, що материнська гіпотироксинемія виникає тільки через недостатнє споживання йоду з їжею, якого не вистачає для задоволення потреб у йоді під час вагітності. Проте недавні дослідження показали появу материнської гіпотироксинемії навіть у регіонах із достатнім вмістом йоду [52–54], можливо, у зв'язку з факторами, що викликають порушення ендокринних функцій, ліками або автоімунним захворюванням щитоподібної залози [44]. Якою б не була причина, недостатній рівень постачання T4 для нервових тканин, що розвиваються, можливо, зумовлює формування стійких негативних когнітивних і/або поведінкових наслідків у потомства.

4. Неврологічний розвиток плода і наслідки пренатальної йодної недостатності

У людей розвиток кори головного мозку відбувається в період 6–24 тижні гестації [55]. Гормони щитоподібної залози прямо або опосередковано беруть участь у більшості процесів розвитку нервової системи ембріона і плода [2,56]. Це пояснює, чому недостатність щитоподібної залози на ранніх термінах вагітності викликає непоправні наслідки.

За даними досліджень, рецептори гормонів щитоподібної залози експресуються у великій кількості як у нейронах, так і в гліальних клітинах (астроцитах та олігодендроцитах) [57]. На рівні нейронів T3 зв'язується з рецептором гормону щитоподібної залози, активуючи транскрипцію гена. Це сприяє експресії певних патернів генів, що беруть участь у розростанні аксонів і дендритів, а також у формуванні синапсів, мієлінізації, міграції клітин і проліферації специфічних клітинних популяцій [57,58]. Для правильної нейрональної організації (наприклад, синаптичної передачі, ламінарної цитоархітекtonіки кори головного мозку) необхідна відповідна взаємодія з гліальними клітинами. Зрозуміло, що розвиток плода відбувається в дуже точній і обмеженій послідовності подій [57]. Період реакції клітини називається «компетенцією» [59]. Та сама клітина не демонструє реакції до чи після цього періоду. Також очевидно, що послідовність дозрівання формується не послідовністю незалежних подій, а скоріше каскадом, де кожна аномальна подія впливає на подальший розвиток.

Таким чином, будь-яка ситуація, яка ставить під загрозу передачу материнського гормону щитоподібної залози плоду, порушує процес міграції нейронів. Як наслідок, нейрони не досягають кінцевого пункту призначення у верхніх шарах, і їх аномальне розташування викликає зміни в ламінарній архітекtonіці кори головного мозку [60]. При біопсії, проведених на експериментальних тваринах, виявлено, що дефіцит материнського гормону щитоподібної залози викликає постійні і непоправні ураження цитоархітекtonіки кори головного мозку [21]. Як і при гестаційному гіпотиреозі, гіпотироксинемія викликає розмитість неокортикального шару (рис. 2).

З визнанням майже універсальної участі гормонів щитоподібної залози в розвитку і проліферації нервової тканини плода неважко передбачити складний спектр неврологічних розладів, які можуть бути пов'язані з дефіцитом йоду на ранніх стадіях внутрішньоутробного розвитку. Непоправні ураження кори головного мозку, гіпокампу і мозочка мають чітко визначені характеристики:

- відсутність ураження енцефального стовбура або спинного мозку попередить безпосередні моторні симптоми, але координація рухів буде порушена [60];
- ураження торкнуться вищих інтегративних зон кори головного мозку з недостатньо чітко охарактеризованими анатомічними підґрунтями, включаючи «німі»

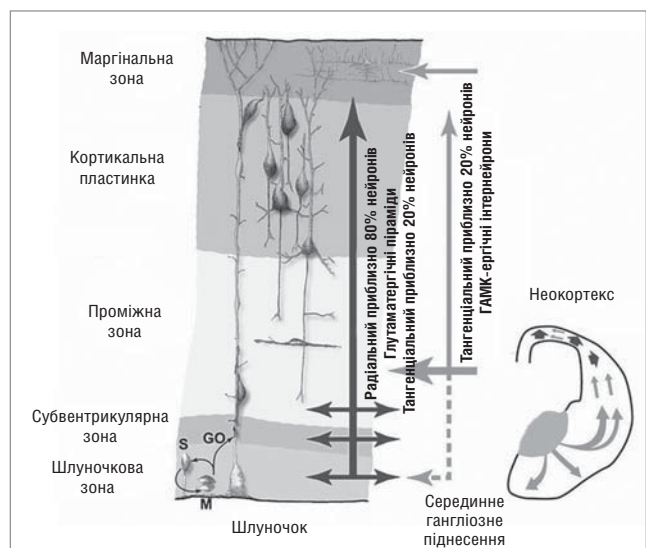


Рис. 2. На процес міграції нейронів впливає помірно низький рівень гормонів щитоподібної залози на ранньому етапі життя плода. На рисунку наведено деформовану кортикальну пластинку, де як радіальний (сіра стрілка), так і тангенціальний (чорна стрілка) шляхи міграції порушені внаслідок материнської гіпотироксинемії (люб'язно надано Р. Verbel). ГАМК (GABA) — γ -аміномасляна кислота

(що не проявляють симптомів патології) зони асоціативної кори [61];

- клінічних проявів у перинатальному періоді не буде, але симптоми з'являться в пізнішому дитячому або шкільному віці [57];
- такі ураження важко виявити за допомогою сучасних методів пренатальної діагностики, таких як ультразвукова діагностика або магнітно-резонансна томографія плода [62].

5. Еволюція картини пошкоджень мозку, спричинених дефіцитом йоду

Важливі зміни в популяції (такі як програми йодування солі, стратегії йодної саплементатії та збагачення йодом або навіть йодна профілактика, не регламентована на національному рівні) сприяли поступовому викоріненню найсерйозніших клінічних проявів перинатальної ЙН [5,6]. Епідеміологія ЙН еволюціонувала від зобу і розумової відсталості до нового клінічного спектра нейропсихологічних розладів, пов'язаних із материнською гіпотироксинемією [63,64].

У різних дослідженнях, оглядах і метааналізах, зроблено спроби кількісно оцінити вплив дефіциту йоду на когнітивний і нейропсихологічний розвиток дітей (табл. 2) [8,32–41], проте висновки істотно різняться через: (I) включення досліджень із регіонів як із серйозним, так і з легким та помірним ступенями ЙН; (II) відмінності в критеріях залучення до дослідження, при цьому деякі дослідження фокусувалися на впливі ЙН, тоді як інші оцінювали вплив йодної саплементатії або збагачення йодом; (III) використання різних тестів для вимірювання і оцінки розвитку; та навіть (IV) рік проведення дослідження. Зрозуміло, що зміни в статусі йодного споживання (наприклад, у результаті впровадження універсального йодування солі) за останні десятиліття істотно змінили роль впливу ЙН та навіть йодної саплементатії в цільових групах населення.

У найновішому рандомізованому, подвійному, сліпому, плацебо контрольованому дослідженні застосування йодних добавок у вагітних жінок із помірним дефіцитом йоду з Таїланду та Індії не виявлено впливу на розвиток нервової системи дітей віком 5–6 років [65]. Однак слід зазначити, що, хоча середня концентрація

йоду в сечі (131 мкг/л) за класифікацією є станом йододефіциту, в одній з країн (Індія) вагітні жінки фактично отримували йод у достатній кількості (у середньому — 188 мкг/л); більш того, і Таїланд, і Індія — країни з програмами йодування солі, де населення в цілому споживає достатньо йоду. Отже, ймовірно, що в цих жінок вагітність розпочалася за достатнього рівня запасів йоду в щитоподібній залозі для задоволення потреб як власного організму, так і плода протягом вагітності [65,66].

Два обсерваційні дослідження, проведені у Великій Британії та Австралії, оцінювали зв'язок пізнавальної здатності потомства і дефіцитом йоду, де дефіцит йоду — це концентрація йоду в сечі нижче 150 мкг/л у вагітних жінок [43,67]. У когорті поздовжнього дослідження батьків і дітей ALSPAC¹ у дітей від матерів із дефіцитом йоду (що визначається як співвідношення йоду до креатиніну нижче 150 мкг/г) спостерігався значно вищий ризик субоптимальних когнітивних результатів за субшкалами вербального IQ, точності читання і розуміння прочитаного у віці 8–9 років, а також середній загальний IQ, який виявився на 3,4 бала нижчим [67]. В Австралії діти, народжені від матерів із концентрацією йоду в сечі нижче 150 мкг/л, мали нижчі оцінки з орфографії у віці 9 років, хоча отримані результати про зв'язок між англійською граматикою і грамотністю були відкориговані після поправки на рід занять та освіту матерів [43]. Такі результати збереглися і в підлітковому віці, незважаючи на те, що діти росли в багатому на йод середовищі після введення обов'язкового збагачення хліба йодованою сіллю у 2009 р. [68]. З іншого боку, багата на йод когорта Покоління R² в Нідерландах не продемонструвала значущого зв'язку між низькою концентрацією йоду в сечі матері та невербальним IQ або розумінням мови в дітей [69], хоча масштаби наслідків були аналогічними з результатами дослідження ALSPAC.

Нещодавно обсерваційне дослідження населення, проведене в Норвегії (MoBA)³, показало, що низьке споживання йоду матір'ю (нижче за розрахункову середню потребу 160 мкг/добу) під час вагітності пов'язане із затримкою розвитку мовлення дитини, поведінковими проблемами та порушеннями дрібної моторики у віці

¹ Поздовжнє дослідження батьків та дітей графства Єйвон.

² Покоління R (Generation R) — це проспективне популяційне когортне дослідження від зародка до юнацького віку в багатоетнічному міському населенні в Роттердамі, Нідерланди.

³ Норвезьке когортне дослідження матері і дитини — це популяційні когортне дослідження, що включає понад 100 000 вагітностей.

3 роки [44]. Примітно, що застосування йоду під час вагітності не спричинило захисної дії [44].

Незважаючи на поліпшення йодного статусу населення багатьох країн у цілому, сьогодні склалася ситуація, за якої погіршення когнітивних функцій посилюється безліччю поведінкових розладів, таких як СДУГ або аутизм [54,70]. Наявні на цей час дані вказують на підвищений ризик СДУГ у дітей матерів з аномальними концентраціями гормонів щитоподібної залози в сироватці крові на ранніх термінах вагітності; СДУГ описаний у випадках гіпертиреозу [71], дефіциту йоду [72], материнської гіпотироксинемії [73] та легкої недостатності гормонів щитоподібної залози [74]. Дослідження МоВА в Норвегії показало, що низьке споживання йоду (<200 мкг/л) пов'язане з вищими показниками симптомів СДУГ, але не з діагнозом СДУГ [75]. Хоча додавання йоду під час вагітності було ефективнішим за застосування левотироксину (LT4) у пілотному дослідженні, спрямованому на поліпшення нейроінтелектуальних наслідків [76], однак не знижувало ризику СДУГ [75]. Дійсно, дослідження МоВА показало відсутність зв'язку між вживанням полівітамінних / мінеральних добавок, що містять йод, і симптомами, подібними СДУГ [75].

Крім того, серйозну материнську гіпотироксинемію на ранніх термінах вагітності незмінно пов'язують з аутистичними симптомами дітей [77]. Інші приховані психопатологічні симптоми описані в регіонах маргінальної ЙН: дефіцит гальмування, робочої пам'яті і глобального виконавчого функціонування в дітей від матерів із низьким рівнем концентрації йоду в сечі [78].

Цей спектр нейропсихологічних розладів можна розглядати за допомогою підходу біології розвитку [51], де структурні зміни в шарах кори, які спостерігаються в експериментах на тваринах, можуть допомогти пояснити розвиток поведінкових і психічних розладів протягом усього життя [79].

6. Дефіцит йоду та фетальне програмування

Дефіцит йоду на ранніх етапах розвитку людини призводить до антенатальних наслідків, схожих із дефектами нервової трубки, спричиненими дефіцитом фолієвої кислоти:

- в обох випадках умови харчування, що призводять до розвитку відхилень, відомі;
- відомі механізми, що викликають морфологічні зміни; в обох випадках порушується процес міграції нейронів. У разі дефекту нервової трубки припиняється

міграція нейронів до нервового гребеня, тоді як за дефіциту йоду припиняється міграція нейронів до верхніх шарів кори головного мозку (рис. 2);

- можлива ефективна профілактика, в ідеалі — від передзачаття до кінця нейрогенезу.

З ранніх стадій вагітності потреби в йоді і рівні fT4 у сироватці крові матері змінюються; наявність материнської гіпотироксинемії в першому триместрі безпосередньо впливає на ембріогенез і розвиток нервової системи плода. Крім того, недавні дані досліджень свідчать, що материнська гіпотироксинемія має епігенетичний вплив на потомство, який підсилює регульовану експресію певних генів за допомогою транскрипції мРНК і/або придушення специфічних мікроРНК [80]. Це означає, що ЙН діє як хронічний дефіцит поживних речовин, що ускладнюється вагітністю та материнською гіпотироксинемією, а також може залишити слід на клітинах ЦНС потомства і впливати на постнатальний період.

7. Дефіцит йоду в ранньому дитинстві

Крім вагітних і жінок, які годують груддю, діти віком до 2 років визнані як вразливі до ЙН групи Міжнародною радою ВООЗ-ЮНІСЕФ із контролю за йодною недостатністю [66].

Нові дані підтверджують, з точки зору розвитку дітей протягом усього життя, що несприятливі обставини в ранньому віці мають довготривалий фізіологічний та епігенетичний вплив на розвиток мозку і пізнавальної діяльності [81]. У цьому сенсі йод відіграє ключову роль — робить істотний внесок у постнатальний розвиток та пластичність нервових тканин [82].

Хоча наслідки пренатальної ЙН не можна повністю подолати йодною саплементацією дітей [43,68,83], інтервенційні дослідження показали, що застосування йоду окремо або в поєднанні з іншими мікронутрієнтами в популяціях із супутньою недостатністю [84] може забезпечити немовлят та дітей молодшого віку достатньою кількістю мікронутрієнтів.

Недавнє рандомізоване, подвійне, сліпе, плацебо контрольоване дослідження порівнювало ефективність прямого застосування йоду немовлятами із непрямою йодною саплементацією (шляхом вживання йодних добавок матерями, які годують груддю) і виявило, що останній був ефективнішим [85]. Тому в регіонах із помірною та серйозною ЙН, де немає ефективних програм йодування солі, слід розглянути питання про застосування йоду матерями, які годують груддю [85].

«Турботливий догляд» — термін, що охоплює поняття харчування, навколишнього середовища та емоційної підтримки для сприяння розвитку ключових зон мозку, що матиме позитивні наслідки протягом усього життя, у тому числі поліпшення здоров'я і благополуччя, а також підвищення здатності вчитися і заробляти [86]. Здається очевидним, що адекватне споживання йоду важливе для досягнення цієї мети, але слід розуміти, що ефективність добавок йоду залежить від їх застосування протягом декількох паралельних критичних періодів, коли можна найефективніше поліпшити розвиток певних здібностей та навичок [87].

Висновки

Йод є необхідним нутрієнтом, особливо важливим для розвитку нервової системи. Незважаючи на певну обмеженість цього несистематичного огляду, його головна перевага полягає в тому, що зібрано найвагоміші дані як із досліджень на тваринах, так і на людях, для забезпечення повнішого розуміння ролі йоду в розвитку мозку та можливі наслідки його дефіциту на ранніх етапах життя людини.

Вагітність пов'язана з підвищеною необхідністю в гормонах щитоподібної залози [1,12]. Ця потреба може не задовольнятися достатньою мірою навіть у здорових вагітних жінок, які мешкають у регіонах, де статус дефіциту йоду не перевищує легкого або середнього [17,18] ступеня. На розвиток нервової системи плода впливає не тільки гіпотиреоз матері, але

й гіпотироксинемія на ранніх термінах вагітності, а дослідження виявили материнську гіпотироксинемію навіть у регіонах із достатнім вмістом йоду. У всіх видів ссавців плацента активно транспортує йодид із материнської крові до кровотоку плода, забезпечуючи йодид для синтезу гормонів щитоподібної залози [2]. Будь-яка ситуація, що ставить під загрозу передачу материнського гормону щитоподібної залози плоду, може призвести до неоправданих уражень кори головного мозку, гіпокампу та мозочка. Незважаючи на поліпшення йодного статусу серед населення багатьох країн у цілому, склалася ситуація, за якої погіршення когнітивних функцій посилюється безліччю поведінкових розладів, таких як СДУГ або аутизм [54,70]. Таким чином, дефіцит йоду діє як хронічний дефіцит поживних речовин, що ускладнюється вагітністю та материнською гіпотироксинемією, а також може залишити слід на клітинах ЦНС дитини та впливати на постнатальний період. Йод відіграє ключову роль — робить істотний внесок у постнатальний розвиток та пластичність нервових тканин [82].

Подяка. Автори висловлюють подяку Бербель за наданий рисунок 2 і відповідні коментарі, а також Департаменту харчування для здоров'я і розвитку Всесвітньої організації охорони здоров'я за часткову фінансову підтримку цієї публікації.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Springer, D.; Jiskra, J.; Limanova, Z.; Zima, T.; Potlukova, E. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2017, 54, 102–116. [CrossRef] [PubMed]
- Forhead, A.J.; Fowden, A.L. Thyroid hormones in fetal growth and parturition maturation. *J. Endocrinol.* 2014, 221, R87–R103. [CrossRef] [PubMed]
- Pearce, E.N.; Lazarus, J.H.; Moreno-Reyes, R.; Zimmermann, M.B. Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: An overview of current knowns and unknowns. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016, 104, 918S–923S. [CrossRef] [PubMed]
- Niwattisaiwong, S.; Burman, K.D.; Li-Ng, M. Iodine deficiency: Clinical implications. *Cleve Clin. J. Med.* 2017, 84, 236–244. [CrossRef] [PubMed]
- Zimmermann, M.B.; Gizak, M.; Abbott, K.; Andersson, M.; Lazarus, J.H. Iodine deficiency in pregnant women in Europe. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015, 3, 672–674. [CrossRef]
- Vanderpump, M.P. Epidemiology of iodine deficiency. *Minerva Med.* 2017, 108, 116–123. [CrossRef] [PubMed]
- Hetzl, B.S. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet* 1983, 2, 1126–1129. [CrossRef]
- Trumpff, C.; De Schepper, J.; Tafforeau, J.; Van Oyen, H.; Vanderfaellie, J.; Vandevijvere, S. Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: A review. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2013, 27, 174–183. [CrossRef] [PubMed]
- Rayman, M.P.; Bath, S.C. The new emergence of iodine deficiency in the UK: Consequences for child neurodevelopment. *Ann. Clin. Biochem.* 2015, 52, 705–708. [CrossRef] [PubMed]
- Lane, R.H. Fetal programming, epigenetics, and adult onset disease. *Clin. Perinatol.* 2014, 41, 815–831. [CrossRef] [PubMed]
- Baye, K.; Faber, M. Windows of opportunity for setting the critical path for healthy growth. *Public Health Nutr.* 2015, 18, 1715–1717. [CrossRef] [PubMed]
- Moleti, M.; Trimarchi, F.; Vermiglio, F. Thyroid physiology in pregnancy. *Endocr. Pract.* 2014, 20, 589–596. [CrossRef] [PubMed]
- Bernal, J.; Guadano-Ferraz, A.; Morte, B. Thyroid hormone transporters-functions and clinical implications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015, 11, 406–417. [CrossRef] [PubMed]
- Rovet, J.F. The role of thyroid hormones for brain development and cognitive function. *Endocr. Dev.* 2014, 26, 26–43. [CrossRef] [PubMed]
- Obregon, M.J.; Calvo, R.M.; Del Rey, F.E.; de Escobar, G.M. Ontogenesis of thyroid function and interactions with maternal function. *Endocr. Dev.* 2007, 10, 86–98. [PubMed]
- Tingi, E.; Syed, A.A.; Kyriacou, A.; Mastorakos, G.; Kyriacou, A. Benign thyroid disease in pregnancy: A state of the art review. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2016, 6, 37–49. [CrossRef] [PubMed]
- Oguz Kutlu, A.; Kara, C. Iodine deficiency in pregnant women in the apparently iodine-sufficient capital city of Turkey. *Clin. Endocrinol.* 2012, 77, 615–620. [CrossRef] [PubMed]

18. Bath, S.C.; Pop, V.J.; Furnidge-Owen, V.L.; Broeren, M.A.; Rayman, M.P. Thyroglobulin as a Functional Biomarker of Iodine Status in a Cohort Study of Pregnant Women in the United Kingdom. *Thyroid* 2016, 27, 426–433. [CrossRef] [PubMed]
19. Pharoah, P.O.; Butfield, I.H.; Hetzel, B.S. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet* 1971, 1, 308–310. [CrossRef]
20. Thilly, C.H.; Delange, F.; Lagasse, R.; Bourdoux, P.; Ramioul, L.; Berquist, H.; Ermans, A.M. Fetal hypothyroidism and maternal thyroid status in severe endemic goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1978, 47, 354–360. [CrossRef] [PubMed]
21. Lavado-Autric, R.; Auso, E.; Garcia-Velasco, J.V.; Arufe Mdel, C.; Escobar del Rey, F.; Berbel, P.; Morreale de Escobar, G. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J. Clin. Investig.* 2003, 111, 1073–1082. [CrossRef] [PubMed]
22. Auso, E.; Lavado-Autric, R.; Cuevas, E.; Del Rey, F.E.; Morreale De Escobar, G.; Berbel, P. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortico-genesis alters neuronal migration. *Endocrinology* 2004, 145, 4037–4047. [CrossRef] [PubMed]
23. Opazo, M.C.; Gianini, A.; Pancetti, F.; Azkcona, G.; Alarcon, L.; Lizana, R.; Noches, V.; Gonzalez, P.A.; Porto, M.; Mora, S.; et al. Maternal hypothyroxinemia impairs spatial learning and synaptic nature and function in the offspring. *Endocrinology* 2008, 149, 5097–5106. [CrossRef] [PubMed]
24. Babu, S.; Sinha, R.A.; Mohan, V.; Rao, G.; Pal, A.; Pathak, A.; Singh, M.; Godbole, M.M. Effect of hypothyroxinemia on thyroid hormone responsiveness and action during rat postnatal neocortical development. *Exp. Neurol.* 2011, 228, 91–98. [CrossRef] [PubMed]
25. Pinazo-Duran, M.D.; Pons-Vazquez, S.; Gallego-Pinazo, R.; Galbis Estrada, C.; Zanon-Moreno, V.; Vila Bou, V.; Sanz Solana, P. Thyroid hormone deficiency disrupts rat eye neurodevelopment. *Brain Res.* 2011, 1392, 16–26. [CrossRef] [PubMed]
26. Wei, W.; Wang, Y.; Wang, Y.; Dong, J.; Min, H.; Song, B.; Teng, W.; Xi, Q.; Chen, J. Developmental hypothyroxinemia induced by maternal mild iodine deficiency delays hippocampal axonal growth in the rat offspring. *J. Neuroendocrinol.* 2013, 25, 852–862. [CrossRef] [PubMed]
27. Gilbert, M.E.; Ramos, R.L.; McCloskey, D.P.; Goodman, J.H. Subcortical band heterotopia in rat offspring following maternal hypothyroxinemia: Structural and functional characteristics. *J. Neuroendocrinol.* 2014, 26, 528–541. [CrossRef] [PubMed]
28. Wang, Y.; Wang, Y.; Dong, J.; Wei, W.; Song, B.; Min, H.; Yu, Y.; Lei, X.; Zhao, M.; Teng, W.; et al. Developmental hypothyroxinemia and hypothyroidism reduce proliferation of cerebellar granule neuron precursors in rat offspring by downregulation of the sonic hedgehog signaling pathway. *Mol. Neurobiol.* 2014, 49, 1143–1152. [CrossRef] [PubMed]
29. Cisternas, P.; Louveau, A.; Bueno, S.M.; Kalergis, A.M.; Boudin, H.; Riedel, C.A. Gestational Hypothyroxinemia Affects Glutamatergic Synaptic Protein Distribution and Neuronal Plasticity Through Neuron-Astrocyte Interplay. *Mol. Neurobiol.* 2016, 53, 7158–7169. [CrossRef] [PubMed]
30. Gilbert, M.E.; Sanchez-Huerta, K.; Wood, C. Mild Thyroid Hormone Insufficiency during Development Compromises Activity-Dependent Neuroplasticity in the Hippocampus of Adult Male Rats. *Endocrinology* 2016, 157, 774–787. [CrossRef] [PubMed]
31. Opazo, M.C.; Gonzalez, P.A.; Flores, B.D.; Venegas, L.F.; Albornoz, E.A.; Cisternas, P.; Bohmwald, K.; Nieto, P.A.; Bueno, S.M.; Kalergis, A.M.; et al. Gestational Hypothyroxinemia Imprints a Switch in the Capacity of Astrocytes and Microglial Cells of the Offspring to React in Inflammation. *Mol. Neurobiol.* 2017. [CrossRef] [PubMed]
32. Bleichrodt, N.; Born, M.P. A meta-analysis of research on iodine and its relationship to cognitive development. In *The Damaged Brain of Iodine Deficiency: Cognitive, Behavioral, Neuromotor and Educative Aspects*; Standbury, J.B., Ed.; Cognizant Communication Corporation: New York, NY, USA, 1994; pp. 195–200.
33. Verhoef, H.; West, C.E.; Bleichrodt, N.; Dekker, P.H.; Born, M.P. Effects of micronutrients during pregnancy and early infancy on mental and psychomotor development. In *Micronutrient Deficiencies in the First Months of Life*; Delange, F., West, J.K.P., Eds.; S. Karger AG: Basel, Switzerland, 2003; pp. 327–357.
34. Qian, M.; Wang, D.; Watkins, W.E.; Gebiski, V.; Yan, Y.Q.; Li, M.; Chen, Z.P. The effects of iodine on intelligence on children: A meta-analysis of studies conducted in China. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2005, 14, 32–42. [PubMed]
35. Melse-Boonstra, A.; Jaiswal, N. Iodine deficiency in pregnancy, infancy and childhood and its consequences for brain development. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010, 24, 29–38. [CrossRef] [PubMed]
36. Skeaff, S.A. Iodine deficiency in pregnancy: The effect on neurodevelopment in the child. *Nutrients* 2011, 3, 265–273. [CrossRef] [PubMed]
37. Bougma, K.; Aboud, F.E.; Harding, K.B.; Marquis, G.S. Iodine and mental development of children 5 years old and under: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2013, 5, 1384–1416. [CrossRef] [PubMed]
38. Zhou, S.J.; Anderson, A.J.; Gibson, R.A.; Makrides, M. Effect of iodine supplementation in pregnancy on child development and other clinical outcomes: A systematic review of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013, 98, 1241–1254. [CrossRef] [PubMed]
39. Taylor, P.N.; Okosieme, O.E.; Dayan, C.M.; Lazarus, J.H. Therapy of endocrine disease: Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: Systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Endocrinol.* 2014, 170, R1–R15. [CrossRef] [PubMed]
40. Lam, L.F.; Lawlis, T.R. Feeding the brain—The effects of micronutrient interventions on cognitive performance among school-aged children: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin. Nutr.* 2017, 36, 1007–1014. [CrossRef] [PubMed]
41. Taylor, R.M.; Fealy, S.M.; Bisquera, A.; Smith, R.; Collins, C.E.; Evans, T.J.; Hure, A.J. Effects of Nutritional Interventions during Pregnancy on Infant and Child Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2017, 9, 1265. [CrossRef] [PubMed]
42. Haddow, J.E.; Palomaki, G.E.; Allan, W.C.; Williams, J.R.; Knight, G.J.; Gagnon, J.; O’Heir, C.E.; Mitchell, M.L.; Hermos, R.J.; Waisbren, S.E.; et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N. Engl. J. Med.* 1999, 341, 549–555. [CrossRef] [PubMed]
43. De Escobar, G.M.; Obregon, M.J.; del Rey, F.E. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public Health Nutr.* 2007, 10, 1554–1570. [CrossRef] [PubMed]
44. Min, H.; Dong, J.; Wang, Y.; Wang, Y.; Teng, W.; Xi, Q.; Chen, J. Maternal Hypothyroxinemia-Induced Neurodevelopmental Impairments in the Progeny. *Mol. Neurobiol.* 2016, 53, 1613–1624. [CrossRef] [PubMed]
45. Furnica, R.M.; Lazarus, J.H.; Gruson, D.; Daumerie, C. Update on a new controversy in endocrinology: Isolated maternal hypothyroxinemia. *J. Endocrinol. Investig.* 2015, 38, 117–123. [CrossRef] [PubMed]
46. Akturk, M.; Oruc, A.S.; Danisman, N.; Erkek, S.; Buyukkagnici, U.; Unlu, E.; Tazebay, U.H. Na⁺/I⁻ symporter and type 3 iodothyronine deiodinase gene expression in amniotic membrane and placenta and its relationship to maternal thyroid hormones. *Biol. Trace Elem. Res.* 2013, 154, 338–344. [CrossRef] [PubMed]
47. Calvo, R.M.; Jauniaux, E.; Gulbis, B.; Asuncion, M.; Gervy, C.; Contempre, B.; Morreale de Escobar, G. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, 1768–1777. [CrossRef] [PubMed]
48. Kester, M.H.; Martinez de Mena, R.; Obregon, M.J.; Marinkovic, D.; Howatson, A.; Visser, T.J.; Hume, R.; Morreale de Escobar, G. Iodothyronine levels in the human developing brain: Major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 3117–3128. [CrossRef] [PubMed]
49. Maia, A.L.; Goemann, I.M.; Meyer, E.L.; Wajner, S.M. Deiodinases: The balance of thyroid hormone: Type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease. *J. Endocrinol.* 2011, 209, 283–297. [CrossRef] [PubMed]
50. Strich, D.; Karavani, G.; Edri, S.; Gillis, D. TSH enhancement of FT4 to FT3 conversion is age dependent. *Eur. J. Endocrinol.* 2016, 175, 49–54. [CrossRef] [PubMed]
51. Dosiou, C.; Medici, M. Management of endocrine disease: Isolated maternal hypothyroxinemia during pregnancy: Knowns and unknowns. *Eur. J. Endocrinol.* 2017, 176, R21–R38. [CrossRef] [PubMed]
52. Henrichs, J.; Ghassabian, A.; Peeters, R.P.; Tiemeier, H. Maternal hypothyroxinemia and effects on cognitive functioning in childhood: How and why? *Clin. Endocrinol.* 2013, 79, 152–162. [CrossRef] [PubMed]
53. Hynes, K.L.; Otahal, P.; Hay, I.; Burgess, J.R. Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of the gestational iodine cohort. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013, 98, 1954–1962. [CrossRef] [PubMed]
54. Abel, M.H.; Caspersen, I.H.; Meltzer, H.M.; Haugen, M.; Brandlistuen, R.E.; Aase, H.; Alexander, J.; Torheim, L.E.; Brantsaeter, A.L. Suboptimal Maternal Iodine Intake Is Associated with Impaired Child Neurodevelopment at 3 Years of Age in the Norwegian Mother

- and Child Cohort Study. *J. Nutr.* 2017, 147, 1314–1324. [CrossRef] [PubMed]
55. Zoeller, R.T.; Rovet, J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: Clinical observations and experimental findings. *J. Neuroendocrinol.* 2004, 16, 809–818. [CrossRef] [PubMed]
 56. Stenzel, D.; Huttner, W.B. Role of maternal thyroid hormones in the developing neocortex and during human evolution. *Front. Neuroanat.* 2013, 7, 1–9. [CrossRef] [PubMed]
 57. Moog, N.K.; Entringer, S.; Heim, C.; Wadhwa, P.D.; Kathmann, N.; Buss, C. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. *Neuroscience* 2017, 342, 68–100. [CrossRef] [PubMed]
 58. Mohan, V.; Sinha, R.A.; Pathak, A.; Rastogi, L.; Kumar, P.; Pal, A.; Godbole, M.M. Maternal thyroid hormone deficiency affects the fetal neocortical neurogenesis by reducing the proliferating pool, rate of neurogenesis and indirect neurogenesis. *Exp. Neurol.* 2012, 237, 477–488. [CrossRef] [PubMed]
 59. Kohwi, M.; Doe, C.Q. Temporal fate specification and neural progenitor competence during development. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013, 14, 823–838. [CrossRef] [PubMed]
 60. Williams, G.R. Neurodevelopmental and Neurophysiological actions of thyroid hormone. *J. Neuroendocrinol.* 2009, 20, 784–794. [CrossRef] [PubMed]
 61. Berbel, P.; Navarro, D.; Roman, G.C. An evo-devo approach to thyroid hormones in cerebral and cerebellar cortical development: Etiological implications for autism. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2014, 5, 146. [CrossRef] [PubMed]
 62. Valdes Hernandez, M.C.; Wilson, K.L.; Combet, E.; Wardlaw, J.M. Brain Findings Associated with Iodine Deficiency identified by Magnetic Resonance Methods: A Systematic Review. *Open J. Radiol.* 2013, 3, 180–195. [CrossRef]
 63. Li, M.; Eastman, C.J. The changing epidemiology of iodine deficiency. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012, 8, 434–440. [CrossRef] [PubMed]
 64. Moleti, M.; Sturniolo, G.; Trimarchi, F.; Vermiglio, F. The changing phenotype of iodine deficiency disorders: A review of thirty-five years of research in north-eastern Sicily. *Ann. Ist. Super. Sanita* 2016, 52, 550–557. [CrossRef]
 65. Gowachirapant, S.; Jaiswal, N.; Melse-Boonstra, A.; Galetti, V.; Stinca, S.; Mackenzie, I.; Thomas, S.; Thomas, T.; Winichagoon, P.; Srinivasan, K.; et al. Effect of iodine supplementation in pregnant women on child neurodevelopment: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017, 5, 853–863. [CrossRef]
 66. Bath, S.C. Iodine supplementation in pregnancy in mildly deficient regions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017, 5, 840–841. [CrossRef]
 67. Bath, S.C.; Steer, C.D.; Golding, J.; Emmett, P.; Rayman, M.P. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: Results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet* 2013, 382, 331–337. [CrossRef]
 68. Hynes, K.L.; Otahal, P.; Burgess, J.R.; Oddy, W.H.; Hay, I. Reduced Educational Outcomes Persist into Adolescence Following Mild Iodine Deficiency in Utero, Despite Adequacy in Childhood: 15-Year Follow-Up of the Gestational Iodine Cohort Investigating Auditory Processing Speed and Working Memory. *Nutrients* 2017, 9, 1354. [CrossRef] [PubMed]
 69. Ghassabian, A.; Steenweg-de Graaff, J.; Peeters, R.P.; Ross, H.A.; Jaddoe, V.W.; Hofman, A.; Verhulst, F.C.; White, T.; Tiemeier, H. Maternal urinary iodine concentration in pregnancy and children's cognition: Results from a population-based birth cohort in an iodine-sufficient area. *BMJ Open* 2014, 4, e005520. [CrossRef] [PubMed]
 70. Fetene, D.M.; Betts, K.S.; Alati, R. Mechanisms in Endocrinology: Maternal thyroid dysfunction during pregnancy and behavioural and psychiatric disorders of children: A systematic review. *Eur. J. Endocrinol.* 2017, 177, R261–R273. [CrossRef] [PubMed]
 71. Andersen, S.L.; Laurberg, P.; Wu, C.S.; Olsen, J. Attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children born to mothers with thyroid dysfunction: A Danish nationwide cohort study. *BJOG* 2014, 121, 1365–1374. [CrossRef] [PubMed]
 72. Vermiglio, F.; Lo Presti, V.P.; Moleti, M.; Sidoti, M.; Tortorella, G.; Scaffidi, G.; Castagna, M.G.; Mattina, F.; Violi, M.A.; Crisa, A.; et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: A possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 6054–6060. [CrossRef] [PubMed]
 73. Oostenbroek, M.H.W.; Kersten, R.H.J.; Tros, B.; Kunst, A.E.; Vrijkotte, T.G.M.; Finken, M.J.J. Maternal hypothyroxinaemia in early pregnancy and problem behavior in 5-year-old offspring. *Psychoneuroendocrinology* 2017, 81, 29–35. [CrossRef] [PubMed]
 74. Modesto, T.; Tiemeier, H.; Peeters, R.P.; Jaddoe, V.W.; Hofman, A.; Verhulst, F.C.; Ghassabian, A. Maternal Mild Thyroid Hormone Insufficiency in Early Pregnancy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Children. *JAMA Pediatr.* 2015, 169, 838–845. [CrossRef] [PubMed]
 75. Abel, M.H.; Ystrom, E.; Caspersen, I.H.; Meltzer, H.M.; Aase, H.; Torheim, L.E.; Askeland, R.B.; Reichborn-Kjennerud, T.; Brantsaeter, A.L. Maternal Iodine Intake and Offspring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from a Large Prospective Cohort Study. *Nutrients* 2017, 9, 1239. [CrossRef] [PubMed]
 76. Moleti, M.; Trimarchi, F.; Tortorella, G.; Candia Longo, A.; Giorgianni, G.; Sturniolo, G.; Alibrandi, A.; Vermiglio, F. Effects of Maternal Iodine Nutrition and Thyroid Status on Cognitive Development in Offspring: A Pilot Study. *Thyroid* 2016, 26, 296–305. [CrossRef] [PubMed]
 77. Roman, G.C.; Ghassabian, A.; Bongers-Schokking, J.J.; Jaddoe, V.W.; Hofman, A.; de Rijke, Y.B.; Verhulst, F.C.; Tiemeier, H. Association of gestational maternal hypothyroxinemia and increased autism risk. *Ann. Neurol.* 2013, 74, 733–742. [CrossRef] [PubMed]
 78. Van Mil, N.H.; Tiemeier, H.; Bongers-Schokking, J.J.; Ghassabian, A.; Hofman, A.; Hooijkaas, H.; Jaddoe, V.W.; de Muinck Keizer-Schrama, S.M.; Steegers, E.A.; Visser, T.J.; et al. Low urinary iodine excretion during early pregnancy is associated with alterations in executive functioning in children. *J. Nutr.* 2012, 142, 2167–2174. [CrossRef] [PubMed]
 79. O'Donnell, K.J.; Meaney, M.J. Fetal Origins of Mental Health: The Developmental Origins of Health and Disease Hypothesis. *Am. J. Psychiatry.* 2017, 174, 319–328. [CrossRef] [PubMed]
 80. Dong, H.; You, S.H.; Williams, A.; Wade, M.G.; Yauk, C.L.; Thomas Zoeller, R. Transient Maternal Hypothyroxinemia Potentiates the Transcriptional Response to Exogenous Thyroid Hormone in the Fetal Cerebral Cortex Before the Onset of Fetal Thyroid Function: A Messenger and MicroRNA Profiling Study. *Cereb. Cortex* 2015, 25, 1735–1745. [CrossRef] [PubMed]
 81. Black, M.M.; Walker, S.P.; Fernald, L.C.H.; Andersen, C.T.; DiGirolamo, A.M.; Lu, C.; McCoy, D.C.; Fink, G.; Shawar, Y.R.; Shiffman, J.; et al. Early childhood development coming of age: Science through the life course. *Lancet* 2017, 389, 77–90. [CrossRef]
 82. John, C.C.; Black, M.M.; Nelson, C.A., 3rd. Neurodevelopment: The Impact of Nutrition and Inflammation during Early to Middle Childhood in Low-Resource Settings. *Pediatrics* 2017, 139, S59–S71. [CrossRef] [PubMed]
 83. Bath, S.C. Direct or indirect iodine supplementation of infants? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014, 2, 184–185. [CrossRef]
 84. Hess, S.Y. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: The evidence from human studies. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010, 24, 117–132. [CrossRef] [PubMed]
 85. Bouhouch, R.R.; Bouhouch, S.; Cherkaoui, M.; Aboussad, A.; Stinca, S.; Haldimann, M.; Andersson, M.; Zimmermann, M.B. Direct iodine supplementation of infants versus supplementation of their breastfeeding mothers: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014, 2, 197–209. [CrossRef]
 86. Britto, P.R.; Lye, S.J.; Proulx, K.; Yousafzai, A.K.; Matthews, S.G.; Vaivada, T.; Perez-Escamilla, R.; Rao, N.; Ip, P.; Fernald, L.C.H.; et al. Nurturing care: Promoting early childhood development. *Lancet* 2017, 389, 91–102. [CrossRef]
 87. Daelmans, B.; Darmstadt, G.L.; Lombardi, J.; Black, M.M.; Britto, P.R.; Lye, S.; Dua, T.; Bhutta, Z.A.; Richter, L.M.; Lancet Early Childhood Development Series Steering Committee. Early childhood development: The foundation of sustainable development. *Lancet* 2017, 389, 9–11. [CrossRef]



від **45** кг¹



від **15** кг²



від **5** до **15** кг³



Регістраційне посвідчення: № ІА/7234/02/01, мовбиючий з 08.05.2015 р. р.;
№ ІА/7234/02/02, мовбиючий з 01.08.2017 р. р.; № ІА/7234/02/01, мовбиючий з 14.07.2017 р. р.

АЗИМЕД®

Інфекції долає просто,
незалежно від зросту

- ▶ Доведена біоеквівалентність препарату щодо оригінального засобу⁴
- ▶ Простий і ефективний курс лікування, прийом лише 1 раз на день^{1, 2, 3, 5, 6}

Азимед®, порошок для оральної суспензії^{1, 2, 3}

Склад. Діюча речовина*: азитроміцин (azithromycin).

1) Азимед®, 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 100 мг;

2) Азимед®, 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 200 мг;

Допоміжні речовини*: сахароза, натрію фосфат, гідроксипропілцелюлоза, ксантанова камедь, кремнію діоксид колоїдний безводний, ароматизатор вишня, ароматизатор банан, ароматизатор ваніль.

Лікарська форма®. Порошок для оральної суспензії.

Фармакотерапевтична група®. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10.

Показання®. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешіха, імпетиго, вторинні підермази.

Протипоказання®. Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних антибіотиків. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід застосовувати одночасно з похідними ріжків.

Побічні реакції®. Рідко з боку крові та лімфатичної системи, пошкоди, органів слуху, серцево-судинної системи, системні порушення; нечасто та рідко з боку нервової системи, шкіри; часто з боку травного тракту — нудота, блювання, діарея, дискомфорт у животі та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу)*.

Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д/оральної суспензії:

- для отримання 25 мл однорідної суспензії необхідно додати 11 мл дистильованої або прокип'яченої і охолодженої води у флакон з 400 мг азитроміцину;
- застосовують дітям з масою тіла від 5 кг до 15 кг.

Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок д/оральної суспензії:

- для отримання 35 мл однорідної суспензії необхідно додати 14,5 мл дистильованої або прокип'яченої і охолодженої води у флакон з 1200 мг азитроміцину;
- застосовують дітям з масою тіла більше 15 кг.

Міжнародне непатентоване найменування: Azithromycin. Виробник: АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сакаганського, 139).
ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 17.03.2021 р.

Азимед®, таблетки^{1, 5}

Діюча речовина: azithromycin (азитроміцин); 1 таблетка містить азитроміцину дигідрату, у перерахуванні на азитроміцин, 500 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10.

Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешіха, імпетиго, вторинні підермази, лікування нетяжких форм Акне вульгаріс;
- інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*.

Протипоказання. Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину, до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, до будь-якого іншого компонента препарату. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків.

Побічні реакції. Сверб, висипання; нудота, діарея; головний біль та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу)*.

1 Азимед® 500 мг №3 від 45 кг.

2 Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл дітям від 15 кг.

3 Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл дітям від 5 кг до 15 кг.

4 Оцінка взаємозамінюваності Азимеда — біоеквівалентності доведена! І. А. Зупанець, д. мед. н., професор; Н. П. Безуглая, к. мед. н., доцент; В. В. Либина, к. біол. н.; І. Н. Орлова, І. В. Кудрис, Ю. Г. Кувайсков. Національний фармацевтичний університет, Харків; ГП «Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины»; Корпорация «Артериум», Київ. №1 (167) / 2013, «Ліки України».

5 Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Азимед®, таблетки.

6 Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу:

1) Азимед®, 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 100 мг;

2) Азимед®, 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 200 мг.

До складу Корпорації «Артериум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артериум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM

Йодомарин®

калію йодид

Йодомарин® 200
Калію йодид
50 таблеток · Для перорального застосування

Засіб для лікування щитоподібної залози
BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Йодомарин® 100
Калію йодид

100 таблеток
Для перорального застосування
Засіб для лікування щитоподібної залози

ПРОФІЛАКТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ ЙОДУ
№1
в Україні***

ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

- у період вагітності^{1,2}
- у період годування груддю^{1,2}
- у дорослих та дітей^{1,2}

Інформація про безрецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження на конференціях та спеціалізованій пресі для медичних та фармацевтичних працівників.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату

ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200)

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний легкий, желатин, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу. Виражений гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. У разі автономної аденоми, а також фокальних та дифузних автономних вузликів щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легень. Геморагічний діатез. Герпетичний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а

також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузликів автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду у дозових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричинений йодом, бульозна або туберозна йододерма, ексфолювативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування препарату Йодомарин® 100, Йодомарин® 200. **Спосіб застосування.** Таблетки приймати після їди та запивати достатньою кількістю рідини, наприклад, склянкою води. Немовлятам та дітям до 3-х років лікарський засіб можна давати у подрібненому вигляді. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2237, РП №UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, Р.П. № UA/0156/01/02. Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінікер Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

** Згідно даних роздрібною аудиту Системи дослідження ринку «Фармаксплорер» з продажів усіх препаратів групи АТХ код ЗН03С за період січень - листопад 2020 р.

UA_Jod_04-2021_V1_Press. Матеріал затверджено 12.02.2021.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2237, РП № UA/0156/01/01;
2. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № UA/0156/01/02.



Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРИНІ УКРАЇНА ГмбХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**