

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

1(121)/2022

Передплатний індекс 09850

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



КИЇВ 2022

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

Група компаній
ME
МедЕксперт

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

ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

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

**«Сучасна педіатрія.
Україна»**



**«Хірургія
дитячого віку.
Україна»**



**«Український
журнал
Перинатологія
і педіатрія»**



**«Український
журнал
Здоров'я
жінки»**



Всі журнали включені у категорію «Б» Переліку наукових фахових видань України, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.

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

Читайте нас на сайті: <http://medexpert.com.ua>

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

Emeritus Editor

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

Editor in Chief

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

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

Chief Scientific Adviser

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

Deputy Editor in Chief

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

Scientific Editor

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

Project Director D.O. Bakhtiyarova

Executive Editor I.O. Sheiko

Layout and design V.S. Scherbatykh

EDITORIAL BOARD

Abaturov A.E. (Dnipro, Ukraine)

Aryayev M.L. (Odesa, Ukraine)

Banadyga N.V. (Ternopil, Ukraine)

Beketova G.V. (Kyiv, Ukraine)

Bogmat L.F. (Kharkiv, Ukraine)

Vaieldeliene L. (Kauno, Lithuania)

Veres Gabor (Budapest, Hungary)

Volokha A.P. (Kyiv, Ukraine)

Gorovenko N.G. (Kyiv, Ukraine)

Hubertus von Voss (Munich, Germany)

Dudnik V.M. (Vinnytsia, Ukraine)

Yemets I.M. (Kyiv, Ukraine)

Zaychenko A.V. (Kyiv, Ukraine)

Zvolinska D. (Wroclaw, Poland)

Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)

Yspayeva Zh.B. (Almaty, Kazakhstan)

Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)

Kozhyavkin V.I. (Kyiv, Ukraine)

Kosakovskiy A.L. (Kyiv, Ukraine)

Kramarev S.A. (Kyiv, Ukraine)

Curteanu A.M. (Chisinau, Moldova)

Labbe A. (Clermont–Ferrand, France)

Livi P. (Florence, Italy)

Linne T. (Stockholm, Sweden)

Mazur A. (Warsaw, Poland)

Marushko Yu.V. (Kyiv, Ukraine)

Moiseenko R.O. (Kyiv, Ukraine)

Nakonechna A. (Liverpool, Great Britain)

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

Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)

Okhotnikova E.N. (Kyiv, Ukraine)

Pagava K.I. (Tbilisi, Georgia)

Pilosoff V. (Sofia, Bulgaria)

Pochinok T.V. (Kyiv, Ukraine)

Prodanchuk M.G. (Kyiv, Ukraine)

Puzievicz–Zmonarska A. (Wroclaw, Poland)

Rosenthal M. (London, Great Britain)

Simanis R. (Riga, Latvia)

Slabkiy G.A. (Uzhhorod, Ukraine)

Smiyan A.I. (Sumy, Ukraine)

Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)

Urbonas V. (Vilnius, Lithuania)

Usonis V. (Vilnius, Lithuania)

Hadjipanayis A. (Nicosia, Cyprus)

Husain S. (London, Great Britain)

Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)

Shadrin O.G. (Kyiv, Ukraine)

Soder O. (Stockholm, Sweden)

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

Yankovskiy D.S. (Kyiv, Ukraine)

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

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

Publishing frequency – 8 Times/Year

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

Recommended by the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Protocol No.02 from 07.02.2022

Passed for printing 26.02.2022

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT,

«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE»

p/b 80, Kyiv, Ukraine, 04211

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

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

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

Format 60x90/8. Offset paper.

Conventional printed sheet. 13.95.

Total circulation is 8,000 copies.

Ord. 27.02/01 from 27.02.2022

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

printing house, Prichalnaya Str. 5,

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

Certificate A00No.777897 from 06.07.2009

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

© Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2022

© Bakhtiyarova D.O., 2022

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

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

Kyiv 2022

Читайте нас на сайті: <http://medexpert.com.ua>

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

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

Шеф-редактор

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

Головний редактор

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

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

Головний науковий консультант

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

Заступник головного редактора

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

Науковий редактор

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

Директор проекту Д.О. Бахтіярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Щербатих

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Абатуров О.Є. (Дніпро, Україна)

Аряев М.Л. (Одеса, Україна)

Банадига Н.В. (Тернопіль, Україна)

Бекетова Г.В. (Київ, Україна)

Богмат Л.Ф. (Харків, Україна)

Ваїлделієне Л. (Каунас, Литва)

Вереш Габор (Будапешт, Угорщина)

Волоха А.П. (Київ, Україна)

Горовенко Н.Г. (Київ, Україна)

Губертус фон Фосс (Мюнхен, Німеччина)

Дуднік В.М. (Вінниця, Україна)

Ємець І.М. (Київ, Україна)

Зайченко Г.В. (Київ, Україна)

Зволінська Д. (Вроцлав, Польща)

Іванов Д.Д. (Київ, Україна)

Іспаєва Ж.Б. (Алмати, Казахстан)

Квашніна Л.В. (Київ, Україна)

Козьяк В.І. (Київ, Україна)

Косаковський А.Л. (Київ, Україна)

Крамарьов С.О. (Київ, Україна)

Куртяну А.М. (Кишинів, Молдова)

Лаббе Андре (Клермонт-Ферранд, Франція)

Ліві П. (Флоренція, Італія)

Лінне Т. (Стокгольм, Швеція)

Мазур А. (Варшава, Польща)

Марушко Ю.В. (Київ, Україна)

Моїсеєнко Р.О. (Київ, Україна)

Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)

Няньковський С.Л. (Львів, Україна)

Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)

Охотнікова О.М. (Київ, Україна)

Пагава К.І. (Тбілісі, Грузія)

Пилософф В. (Софія, Болгарія)

Починок Т.В. (Київ, Україна)

Проданчук М.Г. (Київ, Україна)

Пузієвич-Змонарська А. (Вроцлав, Польща)

Розенталь М. (Лондон, Велика Британія)

Сіманіс Р. (Рига, Латвія)

Слабкий Г.О. (Ужгород, Україна)

Сміян А.І. (Суми, Україна)

Уманець Т.Р. (Київ, Україна)

Урбонас В. (Вільнюс, Литва)

Усоніс В. (Вільнюс, Литва)

Хаджипанаїс А. (Нікосія, Кіпр)

Хусаїн Ш. (Лондон, Велика Британія)

Чернишов В.П. (Київ, Україна)

Шадрін О.Г. (Київ, Україна)

Шедер О. (Стокгольм, Швеція)

Шуцько Є.Є. (Київ, Україна)

Янковський Д.С. (Київ, Україна)

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

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

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

Періодичність виходу – 8 разів на рік

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

Затверджено вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика 7.02.2022, протокол №02
Підписано до друку 26.02.2022

Адреса для листування:

ТОВ «Група компаній Мед Експерт»,

«Сучасна педіатрія. Україна»

а/с 80, м.Київ-211, Україна, 04211,

Тел./факс: +38 044 498-08-80

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

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

Формат 60x90/8. Папір офсетний.

Ум. др. арк. 17. Уч.-вид. арк. 13,95.

Загальний наклад 8 000 прим.

Зам. № 27.02/01 від 27.02.2022

Надруковано з готових фотоформ у типографії

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

тел. (044) 550-52-44

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:

A00 № 777897 від 06.07.2009 р.

Всі статті рецензовані. Повний або частковий

передрук та тиражування у будь-який спосіб

матеріалів, опублікованих в цьому виданні,

допускається тільки за письмового дозволу

редакції.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів

несе рекламодавець.

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

© Бахтіярова Д.О., 2022

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

Увага! Передплатити журнал «Сучасна педіатрія. Україна»

Ви можете у всіх відділеннях зв'язку України.

Передплатний індекс 09850

Київ 2022

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION

**СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ.
УКРАЇНА**

Науковопрактичний педіатричний журнал

**MODERN PEDIATRICS.
UKRAINE**

Scientific and Practical Journal

1(121)/2022

ЗМІСТ

CONTENT

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ORIGINAL ARTICLES

Яблонь О.С., Бондаренко Т.В.
**Гендерно-вікові особливості
несприятливих наслідків
гіпоксично-ішемічної
енцефалопатії у дітей**

5 *Yablon O.S., Bondarenko T.V.*
**Gender and age related
adverse effects
of child's hypoxic-ischemic
encephalopathy**

Банадига Н.В., Наконечна А.А.
**Клінічні аспекти гострої
кропив'янки у дітей в практиці
лікаря первинного та вторинного
рівня надання допомоги**

11 *Banadyha N.V., Nakonechna A.A.*
**Clinical aspects of acute
urticaria in children
in the practice of primary
and secondary medical care**

Бедрій Н.М.
**Клініко-діагностичні паралелі
між станом плаценти та
несприятливими наслідками
глибоко недоношених дітей**

18 *Bedrii N.M.*
**Clinical and diagnostic
parallels between placenta
and long term consequences
of severe preterm newborn**

*Буднік Т.В., Квашніна Л.В.,
Чернявська М.Л.*
**Актуальна динаміка
видової структури етіологічних
збудників інфекції сечової
системи у дітей та їх
антибактеріальної чутливості**

25 *Budnik T.V., Kvashnina L.V.,
Chernyavskaya M.L.*
**Actual dynamics of the species
structure of etiological pathogens
of urinary tract infections
in children and antibacterial
sensitivity of this pathogenes**

Фролова Т.В., Осман Н.С.
**Структурно-функціональний стан
кісткової тканини у дітей в період
другого ростового спурту**

31 *Frolova T.V., Osman N.S.*
**Structural and functional state
of bone tissue in children during
the second growth spurt**

*Ортеменка Є.П.,
Краснова Т.В., Січкара І.Б.*
**Інформативність
загальноприйнятих
запальних маркерів крові
у верифікації гострих
інфекційно-запальних процесів
нижніх дихальних шляхів у дітей**

Тучкіна І.О., Пилипенко Н.С.
**Оцінка репродуктивного
потенціалу дівчаток-підлітків
з гінекологічною патологією,
народжених з дефіцитом
маси тіла**

Бузницька О.В.
**Характеристика ліпідного обміну
у підлітків з ожирінням та
ознаками метаболічного
синдрому**

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

*Корнієнко Г.В., Дмитряков В.О.,
Кокоркін О.Д., Маловічко І.А.*
**Особливості лікування дітей
з епітеліальним куприковим
ходом, які дозволяють отримати
задовільний результат**

*Давиденко ВВ, Рой НВ,
Пашченко КЮ, Александрова АВ,
Калмикова ІВ.*
**Досвід успішного хірургічного
лікування хронічної блювоти
рідкої етіології у дитини**

36 *Ortemenka Ye.P.,
Krasnova T.V., Sichkar I.B.*
**Informativity
of common inflammatory
blood markers in the verification
of acute inflammatory
processes of the lower
respiratory tract**

42 *Tuchkina I.O., Pylypenko N.S.*
**Reproductive potential
assesment of adolescent
girls with gynecological
pathology, born low
to gestational weight**

49 *Buznytska O.V.*
**Characteristics of lipid
metabolism in adolescents
with obesity and signs
of metabolic syndrome**

CLINICAL CASE

55 *Kornienko G.V., Dmitryakov V.O.,
Kokorkin O.D., Malovichko I.A.*
**Features of treatment of children
with epithelial coccygeal
course, which enable to obtain a
satisfactory result**

59 *Davydenko V.B., Roi N.V.,
Pashchenko K.Yu.,
Alexandrova A.V., Kalmikova I.V.*
**Experience of successful surgical
treatment of chronic vomiting of
rare etiology in a child**

UDK 616.831-009.11-036.865-053

O.S. Yablon, T.V. Bondarenko

Gender and age related adverse effects of child's hypoxic-ischemic encephalopathy

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 1(121): 5-10. doi 10.15574/SP.2022.121.5

For citation: Yablon OS, Bondarenko TV. (2022). Gender and age related adverse effects of child's hypoxic-ischemic encephalopathy. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(121): 5-10. doi 10.15574/SP.2022.121.5.

Introduction. Among the causes of childhood disability, the consequences of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) transmitted in the neonatal period are the most significant. Annually in developed countries, 1–8 neonates per 1,000 are diagnosed with HIE. The incidence rate is twice as high in low- and middle-income countries. Among them, every 4th child with this diagnosis has adverse consequences of the disease sort of severe neurological pathologies such as epilepsy and cerebral palsy (CP). Researchers are particularly interested in the easy course of HIE and the ability to predict its consequences.

Aim of the research. To establish the gender and age characteristics of the adverse effects of HIE in preschool children.

Materials and methods. The study is prospective, carried out on all its stages in the neonatology center and the center of follow-up observation of Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital VOR, 214 children aged 0 to 6 years were examined. The prospective study included 174 children born full-term and in the neonatal period suffered HIE of various severity.

Results. The results of follow-up were analyzed at 1, 3 and 6 years. The formation of disability had gender and age related features. Thus, among 23 children with disabilities, boys predominated — 16 (69.57%). With age, the number of children with disabilities increased from 14 (9.52%) in 1 year to 23 (15.65%) in 3 years and remained unchanged at the age of 6 years. More than half of children had mental and language retardation at the age of 1. Thus, among 23 children with disabilities, boys predominated — 16 (69.57%). With age, the number of children with disabilities increased from 14 (9.52%) at 1 year of age to 23 (15.65%) among 3-agers and remained unchanged among 6-agers. More than half of children had mental and language retardation at the age of 1. As they reached the age of 6, their number decreased to 25% girls and 41.2% boys. Certainly, majority of these children were among patients with severe GIE in the neonatal period. 20 (13.61%) children had episynrome at the age of 1 year, 11 (55.0%) of them — prevailing boys. For the children aged 3 with slight and moderate HIE, the diagnosis was disaffirmed. Among 6-olders with spasms boys prevailed. At the age of 6 years among children with convulsions significantly prevailed boys 12 (63.16%). Among concomitant pathologies of children with HIE consequences there prevailed anemia at the age of 3 years, found in 1 of 4 girls and 1 of 5 boys severe HIE history, ophthalmic diseases found among 23.5% of boys in this group and bronchial asthma — among 9.52%. Child mortality with HIE in the neonatal period, in the first 6 years of life was 2.72%.

Conclusions. The formation of adverse effects of HIE in children had gender and age characteristics. Boys predominated among children with disabilities, they were more likely to have mental and language retardation and episynrome. With age, the number of children with adverse effects has decreased, with the exception of the disabled, whose number has increased.

Key words: hypoxic-ischemic encephalopathy, disability, cerebral palsy, episynrome, gender differences.

Гендерно-вікові особливості несприятливих наслідків гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у дітей

O.C. Яблонь, Т.В. Бондаренко

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

Вступ. Серед причин інвалідності у дитячому віці найбільш значущими є наслідки гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ), що передаються в неонатальному періоді. Щорічно в розвинених країнах у 1–8 новонароджених на 1000 діагностується ГІЕ. Рівень захворюваності вдвічі вищий у країнах з низьким і середнім рівнем доходу. Серед них кожна 4-та дитина з таким діагнозом має несприятливі наслідки захворювання у вигляді тяжких неврологічних патологій, таких як епілепсія та дитячий церебральний параліч. Дослідників особливо цікавить легкий перебіг ГІЕ та можливість передбачити його наслідки.

Мета дослідження. Встановити гендерно-вікові особливості несприятливих наслідків гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у дітей дошкільного віку.

Матеріали і методи. Дослідження є проспективним, етапи якого здійснювалися в неонатологічному центрі та центрі катamnестичного спостереження КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР». Обстежено 214 дітей віком від 0 до 6 років. Результати катamnестичного спостереження аналізували у 1, 3 та 6 років. В проспективне дослідження включені 174 дитини, які народилися доношеними та в неонатальному періоді перенесли ГІЕ різного ступеня тяжкості.

Результати дослідження. Формування інвалідності мало гендерні та вікові особливості. Так, серед 23 дітей-інвалідів переважали хлопчики — 16 (69,57%). З віком кількість дітей з встановленою інвалідністю зростала від 14 (9,52%) у 1 рік до 23 (15,65%) у 3 роки та залишалася без змін у віці 6 років. Затримку психічного та мовленнєвого розвитку у віці 1 року мали більше половини дітей. З віком їх кількість зменшилася, залишаючись у 6 років у 25% дівчаток та 41,2% хлопчиків. Достовірно більше таких дітей було серед пацієнтів-хлопчиків з важкою ГІЕ в неонатальному періоді. Епісіндром у віці 1 року мали 20 дітей (13,61%), серед них переважали хлопчики — 11 (55,0%). У віці 3 років діагноз був знятий з дітям з легкою і помірною ГІЕ в анамнезі. У віці 6 років серед дітей з судомами достовірно переважали хлопчики — 12 (63,16%). Серед супутньої патології у дітей з наслідками ГІЕ переважали у віці 3 років анемія, виявлена у кожній четвертій дівчинки та кожного п'ятого хлопчика з тяжкою ГІЕ в анамнезі, офтальмологічні захворювання у 23,5% хлопчиків цієї групи та бронхіальна астма у 9,52%. Смертність дітей, що перенесли ГІЕ в неонатальному періоді, у перші 6 років життя становила 2,72%.

Висновки. Формування несприятливих наслідків ГІЕ у дітей мало гендерні та вікові особливості. Серед дітей-інвалідів переважали хлопчики, у них частіше спостерігалася затримка психічного та мовленнєвого розвитку та епісіндром. З віком кількість дітей з несприятливими наслідками зменшилася, за виключенням інвалідів, кількість яких зростає.

Ключові слова: гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, інвалідність, дитячий церебральний параліч, епісіндром, гендерні відмінності.

Introduction

Among the causes of childhood disability, the consequences of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) transmitted in the neonatal period are the most significant [3,14]. Annually in developed countries, 1–8 neonates per 1,000 are diagnosed with HIE [13,20]. The incidence rate is twice as high in low- and middle-income countries. Among them, every 4th child with this diagnosis has adverse consequences of the disease sort of severe neurological pathologies such as epilepsy and cerebral palsy (CP) [1,5,6]. Researchers are particularly interested in the easy course of HIE and the ability to predict its consequences [16,18]. Children whose central nervous system (CNS) was injured in the perinatal period and avoided a severe disability are at increased risk for long-term intellectual development, speech and motor impairments, and moderately negative impact on the development of behavioral disorders [10,11].

However, nowadays in Ukraine there are no official statistics on the consequences of treatment of full-term infants who have suffered of HIE at birth and the level of their medical and social rehabilitation [26].

The development of a Neonates Post-discharge Follow-ups Department is an important component of medical care for a child with high risk of psycho-neurological disorders in the future [23,24,25]. The approximate results of the pathology or the absence of health problems in early childhood are not enough to assess and predict the health status of high-risk neonates [12]. Long-term Post-discharge Follow-ups will improve your understanding of the links between risk factors, treatment technologies and children's development [4]. It is important to develop a program on providing continuous specialized care for newborns after discharment from anesthesiology and intensive care units with manifestations of CNS injuries and prevention or timely medical and social correction of disabling developmental disorders [15,27].

Aim of the research – to establish the gender and age characteristics of the adverse effects of HIE in preschool children.

Materials and methods

The study is prospective, carried out on all its stages in the neonatology center and the center of follow-up observation of Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital VOR, being the clinical base of the Department of Pediatrics

1 National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, 214 children aged 0 to 6 years were examined. The main group included 174 children born at 37th to 41st gestation weeks and underwent HIE in the neonatal period. According to the classification of severity HIE all patients of main group was divided into the mild, moderate and severe. The diagnosis of «hypoxic-ischemic encephalopathy» was established in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 08.06.2007 No. 312 «On approval of the Clinical Protocol on primary resuscitation and resuscitation of newborns» and the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 28.03.2014 No. 225 «Unified Clinical Protocol, resuscitation and post-resuscitation care for newborns in Ukraine» by the Sarnat scale [17].

Group 1 included 63 children with mild HIE. Group 2 included 65 children with moderate grade HIE. 46 children with severe grade HIE were included in Group 3. The results of the survey were compared with the results of the control group of 40 healthy children. The groups were representative in terms of gender and age.

After completion of the inpatient HIE treatment, all children involved in the study were observed at the follow-up (catamnestic) center. Each patient was observed with an individual approach, defined examination program by specialists (ophthalmologist, otolaryngologist, physiotherapist, neurologist, orthopedist, neurosurgeon) and underwent medical examinations (laboratory tests, neurosonography and magnetic resonance imaging of the brain, ultrasound, internal ultrasound). According to the consultation and examination results, recommendations on the rehabilitation were agreed with parents, the rehabilitation institution was also recommended and a prospective examination and treatment plan was drawn up.

The results of follow-up were analyzed among 1-, 3- and 6-agers. Children who dropped out of the study before the age of 6 were not included in the analysis.

The work was performed in compliance with the basic principles of bioethics: the parents' informational consent to the child's participation in this study was obtained, the principles of the Declaration of Helsinki were observed. The study was approved by the Committee on Bioethics at National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya.

Statistical processing of the research results was performed on the licensed statistical package

«Statistica 6.0» using non-parametric evaluation methods.

Results.

103 boys (59.19% of all examined patients) and 71 (40.81%) girls were under observation.

The control group involved 40 healthy children, including 24 (60.00%) boys and 16 (40.00%) girls.

The formed groups, depending on the severity of HIE, included children of both sexes: mild encephalopathy was diagnosed in 33 (52.38%) girls and 30 (47.62%) boys, moderate – in 26 (40.00%) girls and 39 (60.00%) boys, severe encephalopathy – in 12 (26.09%) girls and 34 (73.91%) boys. It was found that if girls slightly prevailed among children with mild HIE, boys significantly prevailed among patients with severe encephalopathy – 73.91%.

Our primary interest was to define what number of children with different severity of CNS injuries during the neonatal period were healthy at these ages and whether these data depended on the children's sex. At the age of 1 year, the lowest number of healthy children was among those who underwent severe encephalopathy in the neonatal period – 16.7% of girls and 26.5% of boys, significantly different from the control group ($p=0.0003$) and children with mild and moderate HIE ($p=0.0006$ and 0.0067 , respectively).

The number of healthy girls aged 3 in this group increased to 50%, and boys – to 41.2%, significantly different from both control and groups of children with mild and moderate HIE. The number of healthy 6-year old girls remained at the same level – 50%, while the number of healthy boys decreased to 23.5%.

The most serious consequence of HIE is CP. At the age of 1 year, CP had 15 children included in the study, which amounted to 8.62%. Among them 1 (3.8%) girl with moderate HIE, 1 (3.3%) boy with mild HIE and 1 (7.7%) with moderate HIE, 1 (8.3%) girl and 11 (32.4%) boys with severe HIE. The consequences were statistically significant among boys with severe HIE in comparison with both mild and moderate HIE ($p=0.0042$ and 0.0093 , respectively) (Fig. 1).

At the age of 3, the diagnosis CP was disaffirmed for 1 girl with moderate HIE and 1 boy with a history of mild HIE. At the same time, another 2 boys with severe HIE were diagnosed with CP, thus, the total number of children with CP in this group increased to 13 (38.2%), signifi-

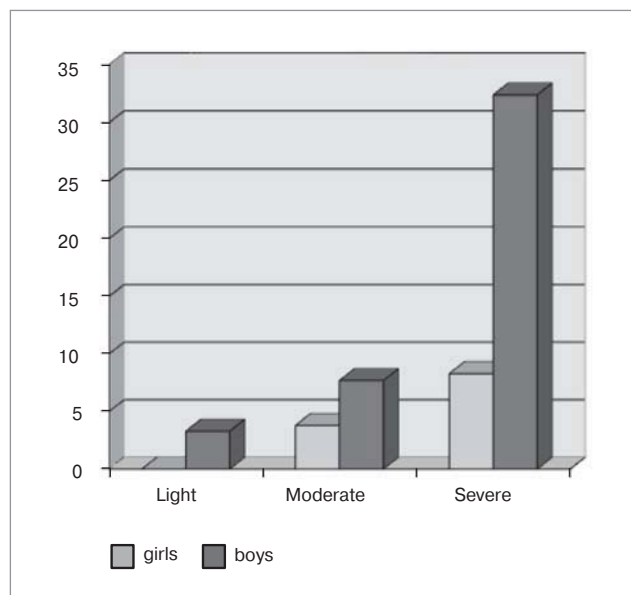


Fig. 1. Cerebral palsy (%) among 1 year-olds depending on the sex and severity of HIE in the neonatal period

cantly exceeding the rate of boys in other groups ($p=0.0003$ and 0.0024 , respectively).

At the age of 6, one boy from the group of severe HIE diagnosed with CP died, while severe pathology remained in 14 (8.05%) children.

One of the consequences of HIE is a delay in mental and language development. It was found out that 46 (26.44%) children had such violations. The largest number of such patients at the age of 1 year was among 7 (58.3%) girls and 18 (52.9%) boys with severe HIE. At the age of 3, the number of children with mental and language retardation decreased in all groups, remaining the maximum in children with severe HIE – 2 (16.7%) of girls and 15 (44.1%) of boys.

At the age of 6, girls with a delay in this group made up 3 (25.0%), and boys – 14 (41.2%). The data significantly differ from all groups with lower HIE ($p=0.0266$ and 0.0551 in girls and $p=0.0004$ and 0.0032 in boys).

Neurological disorders manifested by delayed motor development were detected among 1-year-olds in all groups, except for girls with a history of mild HIE. At the age of 3, the number of children with delays decreased, most – twice in children with severe HIE. At the age of 6, the delay remained in 3 (25.0%) of girls and 14 (41.2%) of boys in this group. Statistical differences are significant for all groups with a lower severity of HIE in the anamnesis.

Another serious consequence of HIE is episyn-drome. At the age of 1, seizures occurred to 3 (9.1%) girls with a history of mild HIE, 4 (15.4%) with moderate and 2 (16.7%) with severe HIE. Among the boys who experienced mild HIE,

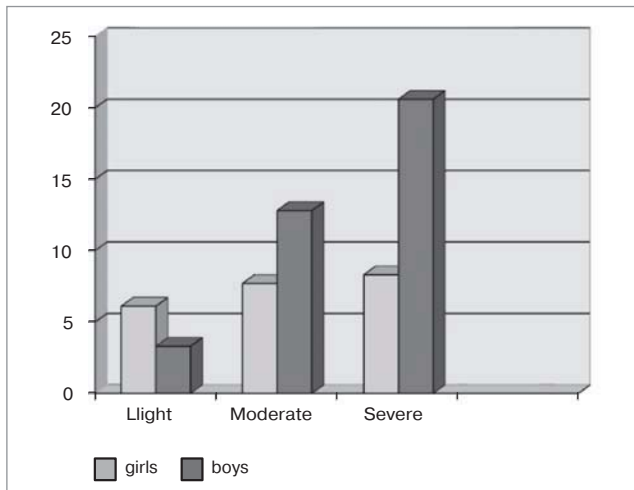


Fig. 2. Epilepsy at the age of 6 depending on the sex and HIE severity in the neonatal period (%)

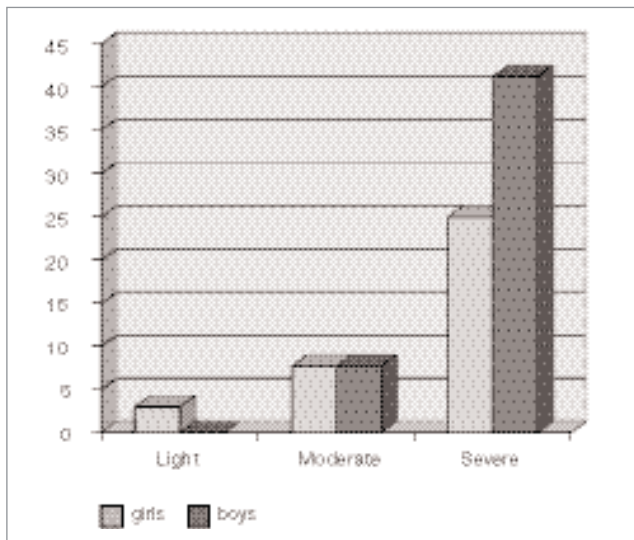


Fig. 3. Disability at the age of 3 years depending on the gender and severity of HIE in the neonatal period (%)

3 (10.0%) presented episyndrom, those who had moderate HIE – 3 (7.7%) and severe HIE – 5 (14.7%). In total, 20 (13.61%) children had seizures at the age of 1.

At age of 3, episyndrome diagnosis was disaffirmed for 1 (3.85%) girl with moderate HIE and 2 (6.67%) boys with mild HIE, while other 2 (5.88%) boys with severe HIE were diagnosed with episyndrome. In total, 7 (20.6%) boys in this group had seizures, which significantly exceeds the number of children with mild HIE ($p=0.0408$). At the age of 6, the number of girls with episyndrome decreased – twice in the group with severe HIE, while the number of boys remained unchanged compared to 3 years of age (Fig. 2).

At the age of 1 year, disability was issued to 14 (9.52%) children: 1 (8.3%) girl with CP due

to severe HIE, 1 (3.3%) boy with mild HIE and 1 (2.6%) boy with moderate HIE and 11 (32.4%) boys who experienced severe HIE. The latter was significantly higher than in the groups with mild and moderate HIE ($p=0.0042$ and 0.0010 , respectively).

At the age of 3, the number of children with HIE associated disabilities among girls – 1 (3.0%) with mild HIE, 2 (7.7%) with moderate HIE and 4 (33.3%) with severe HIE in the anamnesis. Among boys – 2 (5.13%) with moderate and 14 (41.2%) with severe HIE. In total 23 (15.65%) children got disability. Differences are significant for girls with severe HIE ($p=0.0266$) and boys with mild and moderate HIE ($p=0.0002$ and 0.0012 , respectively) (Fig. 3). At the age of 6, the number of children with disabilities decreased by 1 (2.9%) boy in the severe HIE group, since he died.

It is known, that among children with HIE effects, a significant number have visual impairments like nearsightedness and farsightedness, strabismus, optic nerve damage. The children of the main group at the age of 3 presented ophthalmological problems: 1 (3.3%) boy with mild HIE, 2 (7.7%) girls and 1 (5.1%) boy with moderate brain damage, 1 (8.3%) girl and 8 (23.5%) boys with severe HIE. The incidence of visual impairment in boys with severe HIE in the anamnesis significantly exceeded not only the control group, but also those of children with mild ($p=0.0235$) and moderate HIE ($p=0.0254$).

At the age of 6, the number of children with ophthalmic problems among girls increased by another 2, while boys remained at the same level. It should be noted that in preschool, vision diseases were diagnosed in boys of the control group – in 2 (8.3%) children myopia was detected.

Children of all groups at the age of 1 presented anemia, not significantly different from children in the control group, while among patients with severe HIE, one of three suffered from anemia, which significantly exceeded the rates of children with mild HIE in both girls ($p=0.0065$) and boys ($p=0.075$). At the age of 3 and 6, the number of cases of anemia decreased. Among the pathologies found in patients with a history of HIE, asthma had a significant proportion. At the age of 6 there were 14 (9.52%) such children, with predominance of boys: 11 (78.57%) boys and 3 (21.48%) girls. Children of the control group were not diagnosed with asthma.

All children up to 1 year, included in the study survived. One (8.3%) girl with severe HIE died

before the age of 3. By the age of 6, another 2 girls with a history of mild and severe HIE (3.0% and 8.3%, respectively) and 1 (2.9%) boy with severe HIE died. Thus, the mortality among children who experienced HIE in the neonatal period, in the first 6 years of life was 2.72%. No child died in the control group.

Discussion

Neonatal encephalopathy, caused by acute perinatal hypoxia, is a major cause of brain damage and adverse events [21,22,28]. Moderate to severe neonatal encephalopathy is associated with high mortality and morbidity. However, the results of neurodevelopment in neonates with mild neonatal encephalopathy are unclear. Thus, a number of studies have shown that newborns with mild HIE later developed a disability [7]. Our data (15.63% people with HIE associated disability) coincide with the published results, where out of 43 babies with HIE, 7 (16%) were diagnosed with disability, including 1 cerebral palsy and 2 cases of autism [3].

In a study [1] abnormal short-term effect was the following: convulsions or abnormal electroencephalogram, abnormal magnetic resonance imaging of the brain obtained during the first 4 weeks of life, and abnormal results of neurological examination at discharge. 18% of neonates involved in this study had adverse short-term effects, which is slightly higher than in our study – 9.52%. According to the literature, the introduction of craniocerebral hypothermia had a significant impact on improving the consequences of HIE [19]. But the patients in our study did not receive such treatment because it was introduced later in Ukraine.

Conclusions

1. The analysis of HIE associated adverse effects among children in the first 6 years of life showed that the formation of disability had gender and age peculiarities. Thus, among 23 (15.65%)

children with disabilities, boys predominated – 16 (69.57%). With growth, the number of children with disabilities increased from 14 (9.52%) in 1 year to 23 (15.65%) in 3 years and remained unchanged at the age of 6 years.

2. More than half of the children had mental and language development delays at the age of 1 year. As they grew older, their number decreased, remaining at the age of 6–3 (25%) of girls and 14 (41.2%) of boys. Boys who had severe HIE in the neonatal period made up a larger number of such patients.

3. Epilepsy at the age of 1 year was diagnosed among 20 (13.61%) children with prevalent boys: 11 (55.0%). At the age of 3, this diagnosis was set for 1 (3.85%) girl with moderate HIE and 2 (6.67%) boys with a history of mild HIE. At the age of 6 years among children with convulsions, boys significantly prevailed – 12 (63.16%).

4. Among concomitant pathologies of children with HIE effects anemia was prevalent at the age of 3 years, diagnosed in 1 of 4 girls and 1 of 5 boys with a history of severe HIE, ophthalmic diseases in 23.5% of boys in this group and bronchial asthma in 9.52%.

5. The mortality among children who experienced HIE in the neonatal period, made up 2.72% in the first 6 years of life. Girls prevailed among the mortal cases – 3 (75%), but the mortality causes are not HIE associated.

Ethical Clearance: The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of all the institutions mentioned in the work. Informed consent of parents of children (or their guardians) was obtained for the research. The study was approved by the Committee on Bioethics at National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya.

Source of Funding: Self

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Aoki Y, Kono T, Enokizono M, Okazaki K. (2021). Short-term outcomes in infants with mild neonatal encephalopathy: a retrospective, observational study. *BMC pediatrics*. 21(1): 224. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02688-y>.
2. Bonifacio SL, Hutson S. (2021). The Term Newborn: Evaluation for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Clinics in perinatology*. 48(3): 681–695. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2021.05.014>.
3. Chalak LF, Nguyen KA, Prempunpong C, Heyne R, Thayyil S et al. (2018). Prospective research in infants with mild encephalopathy identified in the first six hours of life: neurodevelopmental outcomes at 18–22 months. *Pediatric research*. 84(6): 861–868. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0174-x>.
4. Craig AK, McAllister LM, Evans S, Melendi ME. (2021). Telemedicine consults to assess neonatal encephalopathy are feasible in the neonatal intensive care unit. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*. 41(6): 1519–1521. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-00828-3>.
5. Di Salvo ML, Hargett SL, Jnah A, Newberry D. (2020). System Specific Effects of Therapeutic Hypothermia with Neonatal Encephalopathy: Pearls for Clinicians. *Neonatal network: NN*. 39(4): 205–214. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.39.4.205>.
6. El-Dib M, Parziale MP, Johnson L, Benson CB, Grant PE, Robinson J, Volpe JJ, Inder T. (2019). Encephalopathy in neonates with subgaleal hemorrhage is a key predictor

- of outcome. *Pediatric research*. 86(2): 234–241. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0400-1>.
7. Enweronu-Laryea C, Martinello KA, Rose M, Manu S, Tann CJ, Meek J, Ahor-Essel K, Boylan GB, Robertson NJ. (2019). Core temperature after birth in babies with neonatal encephalopathy in a sub-Saharan African hospital setting. *The Journal of physiology*. 597(15): 4013–4024. <https://doi.org/10.1113/JP277820>.
 8. Fierman AH. (2019). Foreword: Update on the current management of newborns with neonatal encephalopathy. *Current problems in pediatric and adolescent health care*. 49(7): 100648. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2019.100648>.
 9. Gonzalez FF. (2019). Neuroprotection Strategies for Term Encephalopathy. *Seminars in pediatric neurology*. 32: 100773. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2019.08.009>.
 10. Grass B, Scheidegger S, Latal B, Hagmann C, Held U, Brotschi B, National Asphyxia and Cooling Register Group, Follow-up Group (2020). Short-term neurological improvement in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy predicts neurodevelopmental outcome at 18–24 months. *Journal of perinatal medicine*. 48(3): 296–303. <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0391>.
 11. Gunn AJ, Battin M. (2019). Towards faster studies of neonatal encephalopathy. *The Lancet. Neurology*. 18(1): 21–22. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30370-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30370-3).
 12. Martini S, Castellini L, Parladori R, Paoletti V, Aceti A, Corvaglia L. (2021). Free Radicals and Neonatal Brain Injury: From Underlying Pathophysiology to Antioxidant Treatment Perspectives. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 10(12): 2012. <https://doi.org/10.3390/antiox10122012>.
 13. McIntyre S, Badawi N, Blair E, Nelson KB. (2015). Does aetiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy influence the outcome of treatment? *Developmental medicine and child neurology*. 57; Suppl 3: 2–7. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12725>.
 14. Parmentier C, Steggerda SJ, Weeke LC, Rijken M, De Vries LS, Groenendaal F. (2021). Outcome of non-cooled asphyxiated infants with under-recognized or delayed-onset encephalopathy. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition, fetalneonatal*. 2020: 321331. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-321331>.
 15. Penkov AY. (2013). To the discussion of follow-up observation of newborns at risk. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 3 (9): 133–137. [Пеньков АЮ. (2013). До дискусії щодо катamnестичного спостереження за новонародженими груп ризику. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 3 (9): 133–137].
 16. Pouppirt NR, Martin V, Pagnotto-Hammit L, Spittle AJ, Filibotte J, DeMauro SB. (2021). The General Movements Assessment in Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Journal of child neurology*. 36(8): 601–609. <https://doi.org/10.1177/0883073820981515>.
 17. Power BD, McGinley J, Sweetman D, Murphy J. (2019). The Modified Sarnat Score in the Assessment of Neonatal Encephalopathy: A Quality Improvement Initiative. *Irish medical journal*. 112(7): 976.
 18. Prempunpong C, Chalak LF, Garfinkle J, Shah B, Kalra V et al. (2018). Prospective research on infants with mild encephalopathy: the PRIME study. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*. 38(1): 80–85. <https://doi.org/10.1038/jp.2017.164>.
 19. Rao P. (2021). Randomized Controlled Trial Evaluating Hypothermia for Neonatal Encephalopathy in Low- and Middle-Income Countries: Neonatologist's Viewpoint. *Indian pediatrics*. 58(10): 984–985.
 20. Russ JB, Simmons R, Glass HC. (2021). Neonatal Encephalopathy: Beyond Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *NeoReviews*. 22(3): e148-e162. <https://doi.org/10.1542/neo.22-3-e148>.
 21. Sadler LC, Farquhar CM, Masson VL, Battin MR. (2016). Contributory factors and potentially avoidable neonatal encephalopathy associated with perinatal asphyxia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 214(6): 747.e1-747.e7478. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.037>.
 22. Sadler LC, Masson VL, Belgrave S, Bennett HF, van den Boom J, Miller S, Battin MR. (2019). Contributory factors and potentially avoidable neonatal encephalopathy associated with acute peripartum events: An observational study. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 59(5): 699–705. <https://doi.org/10.1111/ajo.12957>.
 23. Seesahai J, Luther M, Rhoden CC, Church PT, Asztalos E, Banihani R. (2020). The general movements assessment in term and late-preterm infants diagnosed with neonatal encephalopathy, as a predictive tool of cerebral palsy by 2 years of age: a scoping review protocol. *Systematic reviews*. 9(1): 154. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01358-x>.
 24. Shepherd E, Salam RA, Middleton P, Han S, Makrides M, McIntyre S, Badawi N, Crowther CA. (2018). Neonatal interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *The Cochrane database of systematic reviews*. 6(6): CD012409. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012409.pub2>.
 25. Suppiej A, Vitali G, Talenti G, Cuteri V, Trevisanuto D, Fanaro S, Cainelli E. (2021). Prognostic Risk Factors for Severe Outcome in the Acute Phase of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Prospective Cohort Study. *Children (Basel, Switzerland)*. 8(12): 1103. <https://doi.org/10.3390/children8121103>.
 26. Surkov DM. (2018). Hypoxic-ischemic encephalopathy in full-term infants: risk factors and their impact on the acute period. *Medicine of emergencies*. 6: 86–92. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2018_6_17.
 27. Wachtel EV, Verma S, Mally PV. (2019). Update on the current management of newborns with neonatal encephalopathy. *Current problems in pediatric and adolescent health care*. 49(7): 100636. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2019.07.001>.
 28. Znamenska TK, Martyniuk VYu, Shveikina VB, Galagan VA, Bikshaeva YB, Shveikina KhI. (2021). Modern approach to diagnosis and treatment of seizures in newborns and early age children. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 3(115): 37–50. [Знаменська ТК, Мартинюк ВЮ, Швейкіна ВБ, Галаган ВА, Бікшаєва ЮБ, Швейкіна ХІ. (2021). До питання вивчення судом у новонароджених та дітей раннього віку (особливості діагностики та клініко-генетичні характеристики епілептичних енцефалопатій). *Сучасна педіатрія. Україна*. 3(115): 37–50]. <https://doi.org/10.15574/SP.2021.116.56>.

Відомості про авторів:

Яблонь Ольга Степанівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №1 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0001-9860-7588>. Researcher ID: <https://www.researcherid.com/rid/H-9290-2017>.

Бондаренко Тетяна Вікторівна — аспірантка каф. педіатрії №1 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, національного медичного університету імені М.І. Пирогова (м. Вінниця, Україна).

Стаття надійшла до редакції 09.11.2021 р., прийнята до друку 06.02.2022 р.

УДК 616.514-036.1-053.2

Н.В. Банадыга¹, А.А. Наконечна²

Клінічні аспекти гострої кропив'янки в дітей у практиці лікаря первинного та вторинного рівня надання медичної допомоги

¹Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України²Університет Ліверпуля, Університетський шпиталь Халла, Велика Британія

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 1(121): 11-17. doi 10.15574/SP.2022.121.11

For citation: Banadyha NV, Nakonechna AA. (2022). Clinical aspects of acute urticaria in children in the practice of primary and secondary medical care. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(121): 11-17. doi 10.15574/SP.2022.121.11.**Мета** — вивчити існуючі підходи лікарів до діагностики та лікування гострої кропив'янки в дітей на різних етапах надання медичної допомоги.**Матеріали та методи.** Узагальнено досвід перебігу та лікування гострої кропив'янки у 89 дітей: проведено ретроспективний аналіз медичної документації 74 хворих, що перебували на стаціонарному лікуванні (I група), та 15 амбулаторних (II група) пацієнтів. Детально вивчено дані анамнезу, скарг, об'єктивного огляду хворих, результати лабораторних методів дослідження, склад невідкладної терапії, лікувальних заходів, відстеження динаміки клінічних симптомів.**Результати.** Вікова структура госпіталізованих хворих представлена здебільшого дітьми перших трьох років життя (43,24%), серед яких переважали малюки першого року життя (46,87%). Натомість, серед амбулаторних хворих переважно були дошкільнята і школярі. Серед причин появи кропив'янки домінували інфекційні чинники (I група — 45,95%, II група — 40,0%), ідіопатичні варіанти були у 21,62% та 26,67% випадків відповідно. 36 (48,64%) пацієнтів I групи доставлені в клініку бригадою екстреної медичної допомоги; батьки 13 (17,57%) дітей самостійно звернулися по медичну допомогу, решту направив дільничний лікар. При цьому у 44,22% хворих діагноз кропив'янки не був встановлений під час первинного огляду. Поєднання кропив'янки з ангіоедемою в обох групах були нечисельними (відповідно: 25,67% і 13,33%). Дітям I групи часто призначали парентерально кортикостероїди (80,55%) та антигістамінні препарати I покоління (37,93%) ще на догоспітальному етапі. Аналогічна ситуація була в пацієнтів із кропив'янкою, яка виникла вже під час лікування у стаціонарі з приводу гострих інфекцій дихальної системи. Хворим II групи частіше призначали антигістамінні препарати II покоління (80,0%). Повний регрес проявів кропив'янки у перші дві доби спостерігали у 56,8% дітей I групи та у 86,67% пацієнтів II групи.**Висновки.** Узагальнення досвіду ведення дітей із гострою кропив'янкою вказує на труднощі в диференційній діагностиці, визначенні показань до госпіталізації, виборі препарату для невідкладної допомоги лікарями первинної ланки та медицини невідкладних станів.

Викликає стурбованість висока прихильність лікарів первинної та вторинної ланки медичної допомоги до вибору парентерального шляху введення засобів невідкладної допомоги (кортикостероїдів, антигістамінних препаратів I покоління).

Слід активно впроваджувати в практику положення міжнародних гайдлайнів, що ґрунтуються на засадах доказової медицини щодо призначення для першої лінії невідкладної допомоги антигістамінних препаратів II покоління, які характеризуються добрим клінічним ефектом та не мають серйозних побічних ефектів.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гостра кропив'янка, діти, невідкладна допомога, діагностика.

Clinical aspects of acute urticaria in children in the practice of primary and secondary medical care

N.V. Banadyha¹, A.A. Nakonechna²¹Ia. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine²University of Liverpool, Hull University Teaching Hospitals NHS Trust, United Kingdom**Purpose** — to study the existing approaches of doctors to the diagnosis and treatment of acute urticaria in children at different stages of medical care.**Materials and methods.** Generalized experience of acute urticaria was presented in 89 children: retrospective analysis of medical records of 74 inpatients (group I) and 15 outpatients (group II). The data of anamnesis, complaints, objective examination of patients, results of laboratory research methods, composition of emergency therapy, treatment measures, monitoring of the dynamics of clinical symptoms were studied in detail.**Results.** The age structure of hospitalized patients is represented mainly by children of the first three years of life (43.24%), among whom infants of the first year of life predominated — 46.87%. Instead, among outpatients were mostly preschoolers and schoolchildren. The causes of urticaria were dominated by infectious factors (group I — 45.95%, group II — 40.0%), idiopathic variants were in 21.62% and 26.67% of cases, respectively. 36 patients (48.64%) of group I were taken to the clinic by the emergency medical team; parents of 13 children (17.57%) sought help on their own, the other were referred by a district doctor. However, 44.22% of patients were not diagnosed with urticaria at the initial examination. Combinations of urticaria with angioedema in both groups were not numerous (25.67% and 13.33%, respectively). It was found that parenteral taking of corticosteroids (80.55%) and first-generation of antihistamines (37.93%) was often used in children of group I at the prehospital stage. A similar situation occurred in patients with urticaria, which arose during hospital treatment for acute respiratory infections. In patients of group II, the appointment of second-generation antihistamines dominated (80.0%). Complete regression of urticaria in the first two days was observed in 56.8% of children of group I and 86.67% — group II.**Conclusions.** The generalization of the experience of managing children with acute urticaria demonstrates difficulties in making a differential diagnosis, in determining the indications for hospitalization, the choice of emergency medication by primary care physicians and emergency medicine.

The high commitment of primary and secondary care physicians to the choice of parenteral route of appointment of emergency care (corticosteroids, first-generation antihistamines) is alarming.

Provisions of international guidelines based on evidence-based medicine regarding the appointment of second-generation antihistamines as a first-line emergency, which have a good clinical effect and have no serious side effects, should be actively implemented.

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

No conflict of interests were declared by the authors.

Key words: acute urticaria, children, emergency care, diagnosis.

Вступ

У практичній діяльності педіатра існує чимало питань міждисциплінарного значення. Однак у разі гострих / невідкладних станів лікар будь-якої спеціалізації повинен надати адекватну допомогу. Саме тому обізнаність із питань невідкладної допомоги залишається першочерговою, а також має узгоджуватися із сучасними підходами до кожної патології. Окремо слід наголосити на питанні ведення гострої кропив'янки (ГК) у дітей, і це не безпідставно. Змушені констатувати, що на сьогодні не існує нормативної бази щодо ведення ГК [13]. Водночас досвід європейських, американських, канадських, австралійських колег [1,16,19,22], доступний для ознайомлення, ґрунтується на переконливих даних наукових досліджень належного рівня, може бути імплементованим у практичну діяльність України. Окремо слід зазначити, що не втрачає актуальності точність діагностики та виважений диференційний анамнез.

Гостра кропив'янка — стан, при якому з'являються міхури, ангіоедема (одночасно або одне чи інше), свербіж. Ізольована кропив'янка трапляється у 50% хворих, поєднання ангіоедеми та кропив'янки — у 40–80% випадків, ізольована ангіоедема — у 10% пацієнтів [15]. Здебільшого лікар первинної ланки охорони здоров'я має справу з проявами ГК (тривалість симптомів до 6 тижнів), а у разі хронічної (тривалість клінічних симптомів понад 6 тижнів) ГК дитину слід спрямувати до дитячого алерголога для проведення необхідних діагностичних та лікувальних заходів.

Підвищений інтерес клініцистів до ГК в дітей обумовлений тим, що це є досить поширеною патологією. Здебільшого вона не асоціюється зі станами, що загрожують життю пацієнта; однак потребує адекватної невідкладної терапії [10,18]. Власне, поширеність ГК у різних вікових групах є неоднорідною та має деякі особливості клінічного перебігу, на відміну від дорослих [4]. Колектив авторів [12] вказує, що ГК рідко зустрічається в малюків перших років, результати інших дослідників свідчать про те, що ГК часто виникає в дітей дошкільного віку [5]. При цьому в дітей віком 7–8 років та підлітків, за даними опитування [11], був принаймні один епізод ГК у житті (відповідно у 3,6% і 2,8% обстежених).

Зважаючи на те, що ГК може бути спонтанною чи індукованою, саме остання викликає певні труднощі діагностики. Серед встановлених

причин ГК — фізичні фактори (сонячна, холодова, контактна, вібраційна, теплова, індукована тиском); харчові (алергічний та неалергічний варіант); вплив води; холінергічні; медикаменти (нестероїдні протизапальні препарати, антибіотики, опіоїди); укуси комах; інгаляційні алергени; аутоімунні; інфекційні чинники. Серед досліджених етіологічних чинників ГК в дитячому віці насамперед слід звертати увагу на гострі вірусні інфекції (як за їх частотою, так і за домінуючим місцем у структурі причин). Опубліковані дослідження свідчать про зв'язок ГК в дітей із гострими інфекціями, зокрема, верхніх дихальних шляхів від 49,4% до 79,5% [9,13] випадків. Спектр етіологічних збудників є досить широким (цитомегаловірус, герпесвірус, ентеровірус, Епштейн—Барр, вірусні гепатити тощо), що вказує на важливість ГК у дитячому віці. Період дитинства визначається сукупністю морфофункціональних особливостей, у тому числі з боку дихальної та імунної системи. Зрозуміло, що чим молодша дитина, тим вищий інфекційний індекс (обумовлений функціональною імунопатією). Саме в цих дітей на тлі гострої респіраторної вірусної інфекції може виникати ГК. За таких обставин лікар має визначитись у провідному етіологічному чиннику кропив'янки. Водночас публікації останніх років звертають увагу і на те, що серед інфекційних чинників суттєве значення мають також віруси гепатиту В чи С; хелікобактер; паразитарні та глистні інвазії [10,19,20]. Існує чимало підтипів ГК, що потребує встановлення провокативних факторів, розуміння патогенетичних механізмів виникнення, які визначають тактику ведення конкретного пацієнта; за таких умов консультація дитячого алерголога буде мотивованою.

З огляду на клінічний досвід вбачаємо за доцільне акцентувати увагу практичних лікарів на важливості виваженої диференційної діагностики. Діагноз ГК базується переважно на даних добре зібраного анамнезу, клінічного огляду дитини (типovими є поява міхурів (кропив'янки), ангіоедеми або їх поєднання, свербіж). Однак практичний лікар інколи зустрічається з труднощами діагностики, зумовленими анатомофізіологічними властивостями організму дитини, у тому числі імунної системи. Існують певні суперечності з приводу констатування та встановлення причини ГК. Серед імовірних причин, на які вказують часто саме педіатри, — харчові продукти, окремі медикаменти (антибіотики, нестероїдні протизапальні препарати), укуси комах [4,7,8,13,18].

Раптова поява симптомів ГК змушує батьків звернутися по медичну допомогу. За таких умов лікарі різних спеціальностей їй надають, але чи завжди раціонально? Інша проблема в тому, що практичний лікар повинен розуміти не лише обсяг медикаментозної терапії, але й чітко знати показання до госпіталізації. Більшість випадків ГК у дітей не потребують стаціонарного лікування. Однак поширеність висипань у поєднанні з ангіоедемою (залежно від її локалізації, тяжкості) може супроводжуватися загрозливими симптомами. До останніх слід віднести: стридор, бронхообструктивний синдром, анафілаксію, втрату свідомості, колапс, шлунково-кишкові розлади (блювання, діарея), що мотивують потребу госпіталізації.

Питання невідкладної допомоги при ГК чітко окреслене у світових гайдлайнах, що цілком реально застосовувати в Україні. За умови відсутності вітчизняних протоколів / рекомендацій вони мають бути робочими інструментами в практичній роботі. Відповідно до вищезгаданих гайдлайнів, препаратом першої лінії застосування є антигістамінні препарати (АГП) II покоління. У разі відсутності ефекту від застосованої дози АГП їй необхідно збільшити у дітей удвічі, а в підлітків — у 4 рази. Особливі застереження адресовані АГП I покоління — седативним препаратам, що водночас мають кардіо-, гепатотоксичний, антихолінергічні ефекти.

Аналіз існуючих гайдлайнів [1,16,19,22], відсутність вітчизняного консенсусу з ГК викликають інтерес щодо обізнаності педіатрів з питань діагностики та раціональної медикаментозної терапії. Оскільки клінічні дослідження останніх років акцентують увагу на тому, що ГК — доволі часте захворювання в дітей [10,17], то і тактика ведення патології має бути уніфікованою та обґрунтованою.

Мета дослідження — вивчити існуючі підходи лікарів до діагностики та лікування ГК у дітей на різних етапах надання медичної допомоги.

Матеріали та методи дослідження

Узагальнено досвід перебігу ГК у 89 дітей: проведено ретроспективний аналіз медичної документації 74 хворих, що перебували на лікуванні в педіатричних відділеннях КНП «Тернопільської міської дитячої комунальної лікарні» (I група), і 15 амбулаторних (II група) пацієнтів. Детально вивчено дані анамнезу, скарг, об'єктивного огляду хворих, результати лабораторних методів дослідження, склад ліку-

Таблиця 1
Вікова структура обстежених дітей, абс. / %

Контингент	Вікова група		
	до 3 років	4–6 років	від 7 років
I група (n=74)	32,0 / 43,24	14,0 / 18,32	28,0 / 37,84
II група (n=15)	3,0 / 20,0	7,0 / 46,67	5,0 / 33,33

вальних заходів, відстеження динаміки клінічних симптомів. Усі статистичні розрахунки проведено на персональному комп'ютері «Acer Extensa 5630Z» за допомогою електронних таблиць «Microsoft Exel 2010» та програми «STATISTICA for Windows 10» (Stat Soft Inc).

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

Результати дослідження та їх обговорення

Вікова структура обстежених представлена (табл. 1) здебільшого дітьми перших трьох років життя (43,24%) серед госпіталізованих, а дошкільнятами і школярами — серед амбулаторних хворих. Звертало на себе увагу те, що серед госпіталізованих раннього віку переважали малюки першого року життя — 46,87% (n=15). Серед усіх хворих переважали хлопчики (n=51; 57,30%).

Аналізуючи перебіг ГК у I групі, встановлено, що 36 (48,64%) пацієнтів доставлені в клініку бригадою екстреної медичної допомоги; батьки 13 (17,57%) дітей самостійно звернулися по медичну допомогу, решту направив дільничний лікар. Здебільшого до стаціонару діти надходили в перші години — добу з моменту появи ГК (рис. 1). Серед обстежених були два контингенти хворих: ті, що мали зміни на шкірі (кропив'янка, ангіоедема, свербіж) на момент госпіталізації (54,05%), і ті, що звернулися з проявами гострої респіраторної вірусної інфекції, на тлі якої надалі виникла кропив'янка (45,95% випадків). Звертало на себе увагу і те, що при наявних типових симптомах ГК діагнози при направленні були різними: кропив'янка (42,32%); алергічна реакція (34,62%); атопічний дерматит (1,92%); харчова алергія (1,92%); укуси бджоли / оси (3,84%); гостра респіраторна вірусна інфекція, кропив'янка (13,46%). Останнє засвідчує недостатню обізнаність лікарів первинної ланки із діагностичними критеріями ГК. *Вважаємо за доцільне нагадати, що діагноз слід встановлювати за типовими клінічними симптомами: поява*

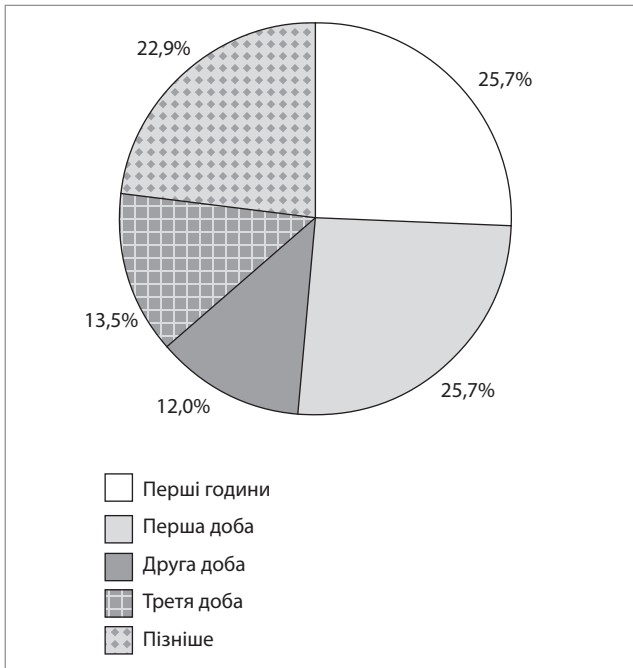


Рис. 1. Час госпіталізації хворих I групи до стаціонару з моменту появи перших симптомів

міхурів, набряку (ангіоедеми), свербіж; не потрібно додаткових лабораторних обстежень.

При первинному огляді (I група) типові зміни з боку шкіри, характерні для кропив'янки, у 35 (47,29%) дітей супроводжувалися свербіжем, у 19 (25,67%) — ангіоедемою, при цьому вона у третини хворих локалізувалася на повіках, губах, обличчі. У віковому аспекті ангіоедема частіше виявлялася в школярів (42,10%) та дітей перших двох років життя (36,84%). Окрім змін на шкірі, дітей турбували: блювання (9,80%), у поодиноких випадках — головний біль, запаморочення, ядуха. Локалізація висипань при кропив'янці здебільшого була поширеною по всьому тілу і лише в 13,51% випадків обмежувалася шкірою обличчя або голови. Клінічні симптоми катарального (кашель, нежить) та інтоксикаційного (гіпертермія, головний біль) синдромів були в дітей, госпіталізованих до клініки з основним діагнозом гострої респіраторної вірусної інфекції. У цієї групи хворих прояви ГК з'явилися на тлі симптоматичного лікування, нестероїдних протизапальних (29,41%) та антибактеріальних препаратів (23,53%). Під час аналізу клінічної симптоматики в дітей II групи виявлено, що

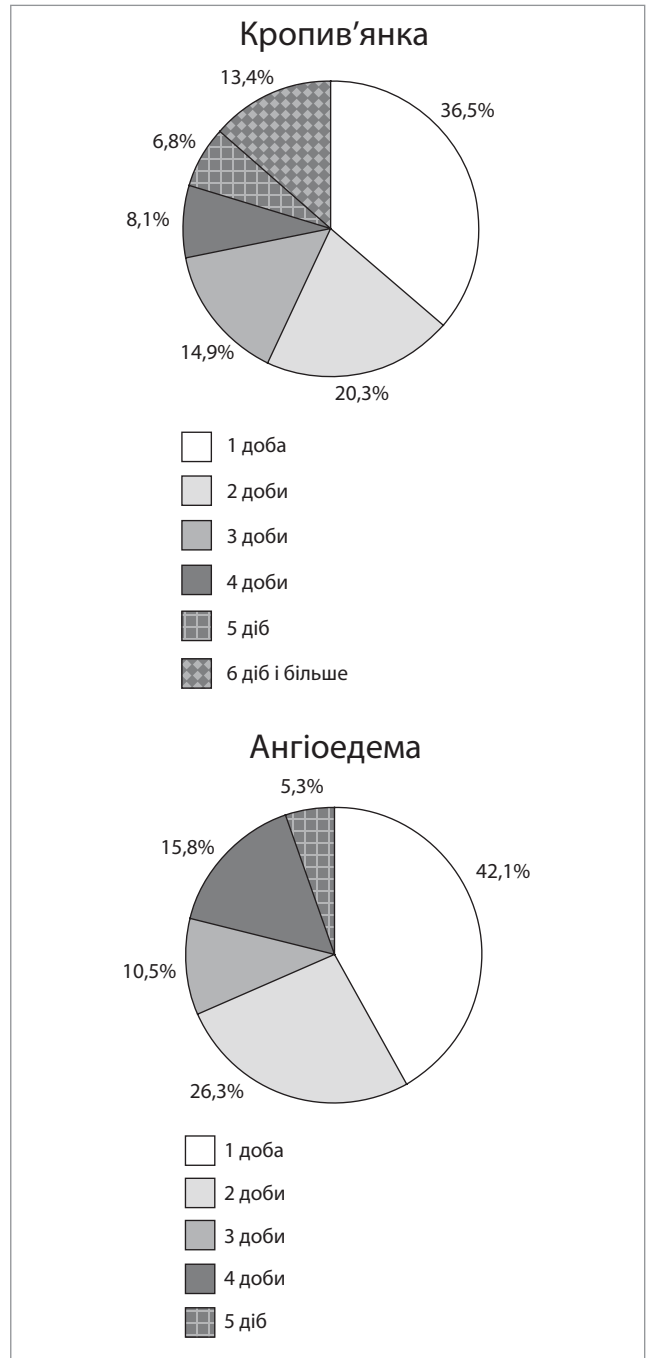


Рис. 2. Тривалість симптомів кропив'янки та ангіоедеми в дітей I групи

домінуючими були характерні зміни на шкірі — міхурі, які у 13,33% дітей поєднувалися з ангіоедемою. По медичну допомогу батьки звернулися на першу-другу добу з моменту появи змін. Серед провокативних факторів ГК домінували гострі респіраторні вірусні інфекції

Таблиця 2

Структура причинних факторів появи гострої кропив'янки в обстежених (%)

Контингент хворих	Харчові продукти	Медикаменти	Укуси комах	Гострі респіраторні вірусні інфекції	Неуточнені
I група (n=74)	12,16	12,16	8,11	45,95	21,62
II група (n=15)	26,67	33,33	13,33	40,00	26,67

(табл. 2), застосування жарознижувальних препаратів та антибіотиків.

Детально зібраний анамнез життя встановив, що у 31,08% хворих I групи та у 26,67% II групи був обтяжений алергологічний анамнез (здебільшого алергічні реакції спостерігалися на харчові продукти; укуси комах; антибіотики). Серед обстежених лише у 8,11% стаціонарних та у 20,0% амбулаторних хворих був обтяжений спадковий анамнез щодо алергії.

У більшості (66,22%) спостережень I групи та у всіх дітей II групи клініка ГК виникла вперше в житті. Серед імовірних причин появи кропив'янки батьки вказували на вживання окремих продуктів харчування, укуси комах або застосування медикаментів (табл. 2). Ідіопатичну ГК відмічали в кожного четвертого пацієнта II групи та в кожного п'ятого хворого I групи.

У перші години з моменту появи кропив'янки по медичну допомогу до служби медицини невідкладних станів звернулися 48,65% батьків; діти (n=36) надалі були госпіталізовані. Бригада медицини невідкладних станів після огляду дитини надавала таку невідкладну терапію: 29 (80,55%) пацієнтам на догоспітальному етапі застосовували кортикостероїди (дексаметазон — у 75,86%, преднізолон — у 20,69% осіб) парентерально; 1 (3,45%) дитині при наявному стенозі дихальних шляхів вводили преднізолон ректально. Окрім того, 11 (37,93%) пацієнтам парентерально вводили АГП I покоління.

З моменту госпіталізації або в час появи ГК у хворих із гострими інфекціями дихальних шляхів надавали невідкладну допомогу. Аналіз складу медикаментозної терапії (I група) з'ясував, що у 67,57% випадків діти отримували парентеральні форми АГП I покоління, у 56,76% — парентерально кортикостероїди, у 37,84% — АГП II покоління; у 54,05% — ще й ентеросорбенти.

У динаміці досліджено тривалість висипань на шкірі ($2,56 \pm 2,10$ днг), ангіоедеми ($2,18 \pm 1,33$ дня) (рис. 2), інших клінічних симптомів. У 5 (6,76%) пацієнтів вже після першого застосування медикаментів був повний регрес, а у 21 (28,38%) дитини з'явилися нові висипання та не було ефекту від терапії. Надалі цим дітям замінили терапію: 76,19% (n=16) хворих призначили кортикостероїди; 57,14% (n=12) — АГП I покоління, 19,05% — парентеральні АГП I покоління, 42,86% — препарати кальцію доведено.

Клінічні узагальнення. Попередня оцінка складу невідкладної терапії, яку надавали на

догоспітальному етапі та в стаціонарі, засвідчує високу прихильність лікарів до парентерального шляху введення ліків (насамперед АГП I покоління), застосування стероїдної терапії вже на першій лінії допомоги. Однак чи є це виправданим і чи відповідає міжнародним рекомендаціям? На жаль, такий підхід не є обґрунтованим та відрізняється від світової практики. Препаратом першого призначення рекомендують АГП II покоління у вікових дозах із наступною оцінкою їх ефективності. Якщо належної відповіді на терапію нема, дозу АГП II покоління збільшують у 2–4 рази [13,22]. Викликають підвищений інтерес результати досліджень про випробовування парентеральної форми АГП II покоління, що може бути доцільним у практиці реанімаційних відділень [2]. За наявності ангіоедеми в проекції гортані або за відсутності позитивної динаміки від застосування АГП призначають кортикостероїди до досягнення повного ефекту. Привернула увагу публікація про визначення D-димера при ГК [21], що може слугувати обґрунтуванням до застосування стероїдів у невідкладній терапії. Все це доводить, що питання медикаментозного впливу при ГК постійно вивчають, а також відстежують ефективність існуючих підходів. Оскільки в практичній діяльності лікаря трапляються рецидиви кропив'янки, то це потребує вдосконалення лікувальних засобів, а пацієнти — консультації дитячого алерголога. Щодо призначення ентеросорбентів, доведено препаратів кальцію слід зазначити, що немає доказової наукової бази щодо ефективності їх застосування.

Усім пацієнтам I групи проводили комплекс традиційних лабораторних досліджень, які виявили в гемограмі: у 20,27% випадків — еозинофілію ($7,87 \pm 2,47\%$), у 36,49% — лімфоцитоз ($58,15 \pm 9,92\%$), у 12,16% — прискорену швидкість осідання еритроцитів ($15,00 \pm 2,96$ мм/год), у 5,41% — лейкопенію та анемію легкого ступеня. Показники гемограми в дітей з ГК не містили специфічних змін, здебільшого акцентували потребу ретельного диференційного діагнозу. Зокрема, зіставлення провідних клінічних симптомів та окремих показників гемограми виявило лише корелятивні зв'язки слабкої сили між свербезом і лімфоцитозом ($r = -0,293$); свербезом та еозинофілією ($r = 0,234$). Вищезазначене показує, що діагноз ГК не потребує лабораторних досліджень. Виняток становлять діти з рецидивами кропив'янки, саме в них існує необхідність встановити етіологічні фактори, провести додаткові

дослідження, обсяг яких встановлює алерголог [14].

У I групі обстежених дітей із кропив'янкою не виявили хронічної соматичної патології; лише у 5,41% відмітили функціональні порушення травної системи, а в 4,05% обстежених — яйця гельмінтів у калі. Досягнення повного регресу клінічних симптомів кропив'янки у дітей дало змогу виписати їх зі стаціонару на $4,90 \pm 2,91$ добу. Надалі в амбулаторних умовах рекомендували: уникати облігатних алергенів в їжі; продовжити застосування АГП I покоління до 10 діб — 18,92%, АГП II покоління різною тривалістю (від 5 діб до 3 тижнів) — 24,32% випадків.

Під час аналізу клінічної симптоматики в дітей II групи виявлено, що домінуючими були характерні зміни на шкірі — міхурі, які у 13,33% дітей поєднувалися з ангіоедемою. По медичну допомогу батьки звернулися на першу-другу добу з моменту появи змін. Серед провокативних факторів ГК домінували гострі респіраторні вірусні інфекції (табл. 2), застосування жарознижувальних препаратів та антибіотиків. Адекватна верифікація діагнозу ГК обумовила призначення дітям АГП II покоління (80,00%), а у 20,00% випадків застосовували АГП I покоління і кортикостероїди парентерально. У динаміці відстежили тривалість клінічних симптомів на тлі лікування. Регрес клінічних проявів ГК відмітили в перші дві доби з моменту лікування в більшості (86,67%) пацієнтів.

Клінічні узагальнення. Ретроспективний аналіз медичної документації виявив, що кропив'янка зустрічається з різною частотою в дітей залежно від віку серед I та II групи. Неоднорідність частоти ГК, обумовлена багатьма факторами (кількістю вибірки, рівнем обстеження, обізнаністю з проблемою, у тому числі — батьків), потребує подальшого вивчення. Звертає на себе увагу висока роль гострої інфекції дихальних шляхів у виникненні ГК, що зазвичай акцентує увагу практичного лікаря на раціональному веденні інфекції, обґрунтованому застосуванні медикаментів. Результати інших наукових досліджень також звертають на особливу роль інфекційних чинників [9,10], зокрема, вірусів групи герпес, цитомегаловірус, Епштейн—Барр, ентеровірусів, гепатитів В, С тощо, у виникненні ГК саме в дитячому віці. У разі повторної ідіопатичної ГК дитину слід спрямувати на консультацію до алерголога для визначення потреби додаткових обстежень.

У дітей перших років життя важливо ретельно диференціювати кропив'янку, спричинену вживанням харчових продуктів з алергічними хворобами, ферментопатіями [7,13,18].

Слід обговорити показання до госпіталізації в дітей із ГК. Рекомендують госпіталізувати: дітей першого півріччя життя; за поєднання клінічних симптомів із боку шкіри та дихальної системи (стридор, хрипи), серцево-судинної (тахікардія, артеріальна гіпотензія, колапс), травної (діарея, блювання, біль у животі) чи центральної нервової системи; генералізована ГК в поєднанні з ангіоедемою, що локалізується в проекції гортані; з ознаками анафілаксії. Поява кропив'янки в поєднанні з ангіоедемою в дітей першого року життя теж є показанням до госпіталізації малюка.

Вивчення складу терапії, яку діти отримували, з'ясувало, що існує висока прихильність лікарів до призначення АГП I покоління в амбулаторних і стаціонарних умовах. Аналогічна ситуація спостерігається не лише у вітчизняній практиці, про що свідчать дослідження стану обізнаності лікарів із ГК [17]. Однак знання про гепатотоксичність, кардіотоксичність, антихолінергічні ефекти, здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр АГП I покоління визначають особливі застереження до їх застосування саме в дітей.

Ще одна позиція, яка потребує коментаря. Звернуло на себе увагу те, що під час виписки зі стаціонару в переважній більшості випадків дітям рекомендують дотримуватися дієти, позбавленої облігатних алергенів. Така рекомендація не узгоджується з даними анамнезу в обстежених та є не обґрунтованою. У разі ймовірного зв'язку ГК зі вживанням окремих харчових продуктів потребують уточнення IgE-залежні механізми, особливо при рецидивному перебігу кропив'янки, у такому разі необхідна консультація алерголога.

Слід звернути увагу на важливості адекватної терапії ГК. Відповідно до існуючого досвіду в світі [1,3,22] переваги в медикаментозному лікуванні надають АГП II покоління, у разі відсутності ефекту слід збільшити дозу удвічі. Водночас до їх застосування в педіатрії є застереження: більшість дозволені в дітей віком від двох років; однак окремі молекули (цетиризин, левоцетиризин) дозволені з шестимісячного віку [6,13].

Кортикостероїди інколи (відсутність ефекту від терапії, за прогресуючого наростання ангіоедеми, збільшення або поширення міхурів) застосовують при ГК із розрахунку 1 мг/кг

маси тіла *per os*, однак рідко. Проведений аналіз мотивує практичних лікарів змінити підходи до ведення ГК у дітей, користуватися рекомендаціями, що мають належну доказову базу.

Висновки

Узагальнення досвіду ведення дітей із ГК вказує на складнощі в диференційній діагностиці, визначенні показань до госпіталізації, виборі препарату для невідкладної допомоги лікарями первинної ланки та медицини невідкладних станів.

Викликає стурбованість висока прихильність лікарів первинної та вторинної ланки медичної допомоги до вибору парентерального шляху введення засобів невідкладної допомоги (кортикостероїдів, АГП I покоління).

Слід активно впроваджувати в практику положення міжнародних гайдлайнів, що ґрунтуються на засадах доказової медицини щодо призначення для першої лінії невідкладної допомоги АГП II покоління, які характеризуються добрим клінічним ефектом і не мають серйозних побічних ефектів.

Перспективи подальших досліджень щодо цієї проблеми в дітей передбачають потребу вивчити поширеність та етіологічні чинники ГК, напрацювання чіткого алгоритму ведення на різних етапах надання медичної допомоги, у тому числі показань до госпіталізації.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- AAAAI. (2014). The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL.* 133 (5): 1270–1277. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.036.
- Abella B, Berger W, Blaiss M et al. (2020). Intravenous Cetirizine Versus Intravenous Diphenhydramine for the Treatment of Acute Urticaria: A Phase III Randomized Controlled Noninferiority Trial. *Ann Emerg Med.* 76: 489–500. doi: 10.1016/j.annemergmed.2020.05.025.
- ASCA. (2020). Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) Position Paper and Treatment Guidelines. URL: <https://www.allergy.org.au/hp/papers/chronic-spontaneous-urticaria-csu-guidelines>.
- Ben-Shoshan M, Grattan C. (2018). Management of Pediatric Urticaria with Review of the Literature on Chronic Spontaneous Urticaria in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 6 (4): 1152–1161. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.003.
- Cetinkaya P, Esenboga O. (2019). Predictive factors for progression to chronicity or recurrence after the first attack of acute urticaria in pre-school-age children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 47 (5): 484–490.
- FDA. (2021). Drugs. Food and Drug Administration. URL: <https://www.fda.gov/drugs>.
- Fiocchi A, Fierro V. (2017). Food Allergy. URL: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/food-allergy>.
- Haiduchik H.A. (2019). Characteristics of the spectrum of sensitization of young children with gastrointestinal food allergy and comorbid allergic diseases. *Perinatologiya i pediatriya.* 1(77):58–62. [Гайдучик ГА (2019). Характеристика спектра сенсibiлізації дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією та коморбідними алергічними захворюваннями. *Перинатологія і педіатрія.* 1(77): 58–62]. doi: 10.15574/PP.2019.77.58.
- Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S et al. (2016). Association between urticaria and virus infections: A systematic review. *Allergy Asthma Proc.* 37 (1): 18–22. doi: 10.2500/aap.2016.37.3915.
- Marques-Mejias M, Tomas-Perez M, Vila-Nadal G et al. (2020). Acute urticaria in the pediatric emergency department. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 124 (4): 396–397. doi: 10.1016/j.ana.2020.01.007.
- Mazur M, Czarnobilska M, Czarnobilska E. (2020). Prevalence and potential risk factors of urticaria in the Polish population of children and adolescents. *Adv Dermatol Allergol.* 37 (5): 785–789. doi: 10.5114/ada.2020.100489.
- Minasi D, Manti S, Chiera F et al. (2020). Acute urticaria in the infant. *Pediatric Allergy and Immunology.* 31 (26): 49–51. doi: 10.1111/pai.13350.
- Nakonechna AA, Banadyha NV. (2021). Acute Urticaria in Children: Key Issues in Clinical Practice. *Pediatrics. Vostochnaya Evropa.* 9: 432–442. [Наконечная АА, Банадыга НВ. (2021). Hostra кропув'янка u ditey: klyuchovi pytannya klinichnoyi praktyky. *Педіатрія. Восточная Европа.* 9: 432–442]. doi: 10.34883/Pl.2021.9.3.011.
- Okhotnikova OM, Romanchuk AA, Grishchenko OM. (2021). Chronic urticaria and inflammatory bowel disease — is it worth looking further? *Modern Pediatrics. Ukraine.* 6(118): 55–60. [Охотнікова ОМ, Романчук АА, Грищенко ОМ (2021). Хронічна кропив'янка і запальні захворювання кишечника — чи варто шукати далі? *Сучасна педіатрія. Україна.* 6(118): 55–60]. doi: 10.15574/SP.2021.118.55.
- Pier J, Bingemann Th. (2020). Urticaria, Angioedema, and Anaphylaxis. *Pediatrics in Review.* 41 (6): 283–292. doi: 10.1542/pir.2019–0056.
- Powell R, Leech S, Till S et al. (2015). BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy.* 45 (3): 547–565. doi: 10.1111/cea.12494.
- Pozo-Beltran CF, Larenas-Linnemann D, Artech JDC. (2021). CME suggestions for pediatricians, allergists, and dermatologists, directed by an online survey on urticaria knowledge. *Allergol Immunopathol (Madr).* 49 (1): 87–94. doi: 10.15586/aei.v49i1.26. eCollection 2021.
- Talarico V, Marseglia G, Lanari M et al. (2021). Pediatric urticaria in the Emergency Department: epidemiological characteristics and predictive factors for its persistence in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 53 (2): 80–85. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764–1489.148.
- The Royal Children's Hospital Melbourne. (2018). Clinical Practice Guidelines. Urticaria. URL: https://www.rch.org.au/clinicalguide/guidelines_index/Urticaria.
- Westby E, Lynde Ch, Sussman G. (2018). Chronic Urticaria: Following Practice Guidelines. *STL.* 23: 3. URL: <https://www.skintherapyletter.com/urticaria/chronic-urticaria-following-practice-guidelines/>.
- Zaryczanski J, Ochab A, Ochab M et al. (2021). D-dimer concentrations in acute urticaria in children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 49 (1): 107–112. doi: 10.15586/aei.v49i1.30.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. (2018). The EAACI / GA2LEN / EDF / WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy.* 73 (5): 1145–1146. doi: 10.1111/all.13397.

Відомості про авторів:

Банадыга Наталія Василівна — д. мед. н., проф., зав. каф. педіатрії факультету післядипломної освіти Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Адреса: Тернопіль, Майдан Волі, 1; тел. (0352) 52-44-92. <https://orcid.org/0000-0001-7930-184X>.

Наконечна Алла Анатоліївна — д. мед. н., проф. Університет Ліверпуля, Ліверпуль, Велика Британія. Університетський шпиталь Халла, Халл, Велика Британія. <https://orcid.org/0000-0002-0141-6361>.

Стаття надійшла до редакції 11.09.2021 р., прийнята до друку 07.12.2021 р.

УДК 618.36:616-053.32-07-036.1

Н.М. Бедрій

Клініко-діагностичні паралелі між станом плаценти та несприятливими наслідками глибоко недоношених дітей

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 1(121): 18-24. doi 10.15574/SP.2022.121.18

For citation: Bedrii NM. (2022). Clinical and diagnostic parallels between placenta and long term consequences of severe preterm newborn. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(121): 18-24. doi 10.15574/SP.2022.121.18.

Недоношені новонароджені є особливою категорією дітей із властивою їм морфофункціональною незрілістю та специфічними патологічними станами, що зумовлюють значні відмінності у виживанні, захворюваності та наслідках виходжування цих немовлят порівняно з дітьми інших вагових категорій. Проблеми передчасно народжених дітей виходять на перший план у галузі неонатологічних досліджень та перинатальної допомоги.

Мета — встановити зв'язок між формуванням несприятливих наслідків у дітей дошкільного віку, які народилися передчасно з масою тіла <1500 г, і станом плаценти.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 220 дітей дошкільного віку, які народилися передчасно. Проаналізовано результати патоморфологічного дослідження плацент матерів 220 дітей і сформовано 5 груп матерів за класифікацією змін у плаценті. У ході дослідження діти перебували під наглядом лікарів кабінету катamnестичного спостереження з метою систематичної оцінки стану здоров'я. Проаналізовано клінічні показники, такі як маса тіла, зріст, обвід голови, неврологічний та інтелектуальний розвиток, наявність соматичної патології, у тому числі захворювання органів дихання, опорно-рухового апарату та гематологічні проблеми. Для оцінки зору та слуху динамічно проведено офтальмологічні та сурдологічні огляди. Залежно від ступеня вираженості інвалідизуючої патології виокремлено дітей з тяжкими інвалідизуючими наслідками (n=54) — 24,5%. Подальший аналіз стосувався стану здоров'я саме цих дітей, розподілених на 5 груп відповідно до виявлених змін у плацентах їхніх матерів.

Результати. Усі діти, залучені до дослідження, у неонатальному періоді мали поєднання патологій, що зумовлювали тяжкість стану. Стан плаценти суттєво вплинув на перебіг неонатального періоду. Так, новонароджені з ознаками запальних змін та незрілості в 10 разів частіше страждали від генералізованих внутрішньоутробних інфекцій та неонатального сепсису, достовірно частіше в цих групах відмічалися внутрішньошлуночкові крововиливи, перивентрикулярна лейкомаляція та бронхолегенева дисплазія. Перебіг неонатального періоду в групах дітей з ознаками передчасного старіння плаценти та порушеннями кровоплину характеризувався низькою частотою реалізації інфекцій, проте в 5 разів частіше діагностувалася перивентрикулярна лейкомаляція.

Висновки. Встановлено, що трансплацентарне інфікування та патологічна незрілість плаценти негативно впливали на стан здоров'я дітей III та IV груп, зумовлюючи народження на 3 тижні раніше, на відміну від дітей V групи (порівняння). Новонароджені III та IV груп потребували частіше реанімаційної допомоги в пологовій залі в 9 разів, а респіраторної підтримки — у 10 разів порівняно з дітьми V групи (порівняння), що визначало достовірно довшу тривалість перебування в стаціонарі дітей III та IV груп — у середньому на 30–45 днів довше порівняно з новонародженими V групи (порівняння). Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: передчасно народжені діти, катamnестичне спостереження, інвалідність, віддалені наслідки.

Clinical and diagnostic parallels between placenta and long term consequences of severe preterm newborn

N.M. Bedrii

National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine

Premature newborns are a special category of children with their inherent morpho-functional immaturity and specific pathological conditions that cause significant differences in the survival, morbidity and their baby care consequences in comparison with children of other weight categories. The problems of premature babies are at the forefront of neonatal research and perinatal care.

Purpose — to establish a link between the formation of adverse consequences in preschool children born prematurely, with a body weight of less than 1500 g, and placental changes.

Materials and methods. The study involved 220 preschool children born prematurely. The results of a pathomorphological study of the placentae of mothers of 220 children were analyzed. Its results enabled to distinguish 5 groups of mothers according to the classification of changes in the placentae. In the course of the study, this category of children was under observation of the doctors the Prematurity and High-Risk Neonates Post-discharge Follow-ups Department in order to regular assess their health. Clinical indicators such as body weight, height, head circumference, neurological, general cognitive development and low severity dysfunction, the post-discharge history including respiratory diseases, skeletal system problems, hematological and metabolic disorders, were analyzed. Ophthalmological and audiological examinations were performed prospectively to assess vision and hearing. Depending on the severity of disabling pathology, children with severe disabling consequences (n=54) were isolated — 24.5%. Further analysis concerned the state of health of these children, divided into 5 groups according to the identified changes in the placentas of their mothers.

Results. All the children involved in the study had a disease combination in the neonatal period that caused severe conditions. Pathological changes of the placenta significantly affected the course of the neonatal period. Thus, newborns with signs of inflammatory changes and immaturity were 10 times more likely to suffer generalized intrauterine infections and neonatal sepsis, they also significantly more frequently have intraventricular hemorrhages, periventricular leukomalacia, and bronchopulmonary dysplasia. The course of the neonatal period in groups of children with signs of premature aging of placenta and blood flow disorders was characterized by a low frequency of infections, but periventricular leukomalacia was diagnosed 5 times more often.

Conclusions. It was found out that transplacental infection and pathological placenta immaturity had a negative impact on the health of children of groups III and IV, causing their birth 3 weeks prematurely, unlike the children in the comparison group. Newborns of groups III and IV needed resuscitation care in the delivery room 9 times more often, and the need for respiratory support was 10 times higher than in the comparison group, which predetermined a significantly longer duration of hospital stay for children of groups III and IV — on average 30–45 days longer compared to newborns of Group V.

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

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: premature babies, Neonates Post-discharge Follow-ups Department, disability, long-term consequences.

Вступ

Недоношені новонароджені є особливою категорією дітей з властивою їм морфофункціональною незрілістю та специфічними патологічними станами, що зумовлюють значні відмінності у виживанні, захворюваності та наслідках виходжування цих немовлят порівняно з дітьми інших вагових категорій [5,20].

Проблема передчасного народження не обмежується лише країнами з низьким рівнем доходу [11,17,25]. Щорічно приблизно 15 млн дітей народжуються передчасно, і ця цифра має тенденцію до зростання [23]. За даними літературних джерел, проблеми передчасно народжених дітей виходять на перший план у галузі неонатологічних досліджень і перинатальної допомоги [3].

Розуміння змін плаценти є надзвичайно важливим для з'ясування механізмів впливу на плід, що розвивається, та формування несприятливих наслідків у подальші вікові періоди, однак особливості плаценти досі залишаються недостатньо вивченими [7,9,21]. Розвиток технологій виходжування передчасно народжених дітей зумовив значне зниження показників летальності цієї категорії новонароджених. Впровадження сучасних методів інтенсивної терапії, респіраторної підтримки та реанімації новонароджених, що передбачає використання сучасної дихальної апаратури, застосування неінвазивних діагностичних заходів та сучасної медикаментозної терапії, дає змогу зберегти життя найменшим пацієнтам [8,10,15]. Водночас спостерігається зростання показників захворюваності в когорті недоношених немовлят за рахунок виникнення патології, асоційованої з морфофункціональною незрілістю [12,16]. До такої специфічної патології належить розвиток бронхолегеневої дисплазії, перивентрикулярної лейкомаляції, ретинопатії недоношених, анемії недоношених, постнатальної затримки росту та розвитку, що суттєво погіршують стан дитини не тільки в неонатальному періоді, але й у подальші періоди дитинства, зумовлюючи формування інвалідизуючих наслідків [3,5]. У структурі летальності недоношених новонароджених дітей в Україні домінують: сепсис, який становить майже 40%; внутрішньошлункові крововиливи; інфекції, специфічні для перинатального періоду; вроджені аномалії розвитку; респіраторний дистрес синдром; некротичний ентероколіт [1]. Дані проведених досліджень свідчать, що захворюваність і смертність цієї категорії немовлят

до 20 разів перевищує відповідні показники в дітей, народжених із нормальною масою тіла [2,19].

У структурі віддалених несприятливих наслідків високою залишається частота неврологічних розладів, починаючи від розвитку мінімальних мозкових дисфункцій і закінчуючи формуванням дитячого церебрального паралічу та інтелектуальних порушень, що потребують подальшого удосконалення методів діагностики й своєчасної корекції для поліпшення прогнозу подальшого розвитку [13,24].

Оскільки загальноприйнятні методи диспансерного спостереження в дитячих поліклініках, «схематичність» і стандартний підхід у веденні дітей різних груп ризику не дають змоги провести в повному обсязі всі необхідні лікувально-діагностичні та реабілітаційні заходи, важливою є організація катамнестичного спостереження за такою категорією дітей [6,14].

Катамнестичне спостереження за передчасно народженими дітьми в розвинених країнах світу ведеться з кінця 70-х років ХХ ст., що сьогодні дає змогу оцінити наслідки передчасного народження впродовж 35 років у медичному, соціальному та економічному аспектах [20]. Світові дослідження показують, що віддалені наслідки та зниження якості життя передчасно народжених дітей визначає хронічна патологія внаслідок перенесених у перші місяці життя захворювань, інтенсивної терапії та ятрогенного впливу. Несприятливими наслідками розвитку визнана тріада: дитячий церебральний параліч, двобічна сліпота, глухота. Основними факторами ризику смерті чи розвитку несприятливих наслідків у дітей є бронхолегенева дисплазія, ураження центральної нервової системи і тяжка ретинопатія недоношених [24].

Незважаючи на те, що за останні три десятиліття розроблено багато інструментів для прогнозування віддалених несприятливих наслідків у недоношених новонароджених та створено методики визначення ступенів порушень, жодне дослідження не надало всебічного огляду цих інструментів, а також їх сильних і слабких сторін [8].

Мета дослідження — встановити зв'язок між формуванням несприятливих наслідків у дітей дошкільного віку, які народилися передчасно з масою тіла <1500 г, і станом плаценти.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 220 дітей у періоді дошкільного віку, які народилися передчасно. До критеріїв залучення віднесено масу тіла при

народженні <1500 г. Критеріями вилучення були: вроджені вади розвитку, генетичні синдроми. Ці діти перебували на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених, а згодом — у відділенні для недоношених дітей Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні в період 2012–2018 рр.

Проаналізовано результати патоморфологічного дослідження плацент матерів цих 220 дітей, проведеного на базі Вінницького обласного патологоанатомічного бюро відповідно до протоколу патологоанатомічного дослідження посліду (форма № 013–1/о). За його результатами сформовано групи матерів за класифікацією змін у плаценті [4,18]:

I група — породіллі (n=52), у плаценті яких діагностовані дистрофічні зміни, мікроскопічно виявлені у вигляді відкладання фібриноїду, зневапнення та зміни шарів Нітабуха та Лангханса. Фібриноїд є опорним апаратом плаценти, кількість якого збільшується відповідно до терміну вагітності і досягає 10% площі плаценти за своєчасних пологів, однак, за результатами дослідження, його відсоток становив понад 25%. Ці зміни є патогномонічними щодо передчасного старіння плаценти.

II група — жінки (n=30), в плаценті, пуповині та в оболонках посліду яких виявлені розради кровообігу. Найчастіше спостерігалися гіперемія, тромбози та інфаркти на різних стадіях розвитку. Тромбоз відмічався як у материнській частині (міжворсинчастий простір, судини базальної пластинки), так і в системі судин плода та характеризувався варіативністю: від свіжих тромбів — темно-червоних, із блискучою поверхнею та чіткими межами, до старих — жовтих із пошаровою будовою. Макроскопічно інфаркти краще візуалізувалися з боку материнської поверхні у вигляді чітко обмежених, щільних вогнищ білого або жовтого кольору. При мікроскопії в зоні інфарктів спостерігалися некротизовані ворсинки, оточені кров'ю, що згорнулася.

III група — жінки (n=37), плаценти яких мали еквіваленти внутрішньоутробного інфікування і, як наслідок, запальних змін — лейкоцитарну інфільтрацію в плаценті (плацентит), оболонках (мембраніт), пуповині (фунікуліт), а також їхні різновиди (хоріоніт, амніоніт, хоріоамніоніт, васкуліт, інтервіллезит, децидуїт). Запалення розвивалося внаслідок проникнення інфекційного агента висхідним, гематогенним або низхідним (дуже рідко) шляхами. За висхідного шляху (через канал шийки матки

в порожнину амніону) у посліді спостерігали: запалення плацентарного та парієтального амніону, хоріону, лейкоцитарну інфільтрацію міжворсинчастого простору, децидуальної оболонки та пуповини. Гематогенний шлях інфікування (через спіральні артерії оболонки плаценти, яка відпадає, або через судини ендометрію) супроводжувався запаленням ворсин (віллузит), розташуванням інфільтратів у міжворсинчастому просторі, базальним децидуїтом і запаленням судин пуповини. Локалізація запального процесу за низхідного шляху (із вогнищ, розташованих поза маткою) залежала від того, який відділ плаценти прилягає до отвору маткової труби. На основі аналізу встановлено, що найчастіше зустрічалися хоріоамніоніт — як плацентарний, так і парієтальний.

IV група — породіллі (n=49) із різними варіантами патологічної незрілості плаценти, які не відповідали гестаційному віку. У класифікації виділяли: варіант ембріональних ворсин унаслідок зупинки розвитку плаценти на ранніх термінах ембріогенезу. Макроскопічно — плацента збільшена в розмірах за рахунок набряку, дольчастої будови; мікроскопічно — переважають ворсини з пухкою строною, клітинами Каценка–Гофбауера та стромальними каналами, міжворсинчасті простори розширені; гіповаскуляризовані хаотичні ворсини, при яких макроскопічно — плацента гіпоплазована, а мікроскопічно — переважають мілкі ворсинки з поодинокими вузькими капілярами (склеротичні зони росту); варіант дисоційованого розвитку — у плаценті разом зі зрілими ділянками наявні групи ембріональних, гіповаскуляризованих ворсин та острівці компенсаторної гіперплазії капілярів.

V група — дослідження плацент 53 жінок показало, що органометричні, макроскопічні та мікроскопічні особливості свідчать про відсутність інфекційних проявів, дистрофічних змін, незрілості складових посліду, інших компенсаторно-приспосувальних змін і можуть вважатися фізіологічними. Це підтверджено гіперплазією резорбційних ворсин, синцитіотрофобласту та капілярів хоріону, що є варіантом норми для цього гестаційного віку.

Серед 220 дітей проведено дослідження на виявлення ступеня вираженості інвалідизуючої патології:

— діти з тяжкими інвалідизуючими наслідками (n=54) — 24,5%;

— діти з несприятливими наслідками, що підлягають корекції (n=31) — 14,1%;

Таблиця 1

Клінічна характеристика передчасно народжених дітей із тяжкими (інвалідизуючими) наслідками на етапі неонатального періоду

Показник		I група (n=6)	II група (n=10)	III група (n=17)	IV група (n=18)	V група (порівняння) (n=3)
Маса, г	M ± m	1132,5±65,6	1301,3±55,6	959,7±40,3*	980,8±50,5*	1310±95,6
Термін гестації, тижні	M ± m	29±0,8	29,6±0,48	27,6±0,5	27,8±0,68	30,7±2,16
Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині, абс. (%)	<4 балів	2 (33,33)	1 (11,11)	9 (52,94)*	10 (55,55)*	0 (0)
	4–6 балів	4 (66,66)	9 (88,88)	8 (47,06)*	8 (44,44)*	3 (100)
Штучна вентиляція легень, доби	M ± m	10±4,87	8±4,19	23,9±6,69*	19,1±3,21*	1,7±2,04
Тривалість стаціонарного лікування, дні	M ± m	59,67±9,09	60,7±9,74	83,47±9,67*	76,17±6,79*	42,33±5,71

Примітка: * – вірогідність відмінностей щодо V (порівняння) групи, p<0,05.

— соматично здорові діти без ознак інвалідизуючої патології (n=135) — 61,4%.

У ході дослідження діти перебували під наглядом лікарів кабінету катамнестичного спостереження з метою систематичної оцінки стану здоров'я. Проаналізовано клінічні показники, такі як маса тіла, зріст, обвід голови, неврологічний та інтелектуальний розвиток, наявність соматичної патології, у тому числі захворювання органів дихання, опорно-рухового апарату та гематологічних проблем. Для оцінки зору та слуху динамічно проведено офтальмологічні та сурдологічні огляди.

Катамнестичне спостереження проведено протягом першого року життя 1 раз на 3 місяці, з другого до шостого року життя — відповідно до індивідуального плану реабілітації.

Подальший аналіз стосувався стану здоров'я дітей з тяжкими інвалідизуючими наслідками, результати якого наведено нижче.

Діагнози встановлено на основі клінічних, лабораторних, інструментальних (ультразвукових, рентгенологічних) і бактеріологічних досліджень відповідно до МКХ-10. Роботу виконано на базі КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради», м. Вінниця, Україна.

Застосовано такі методи дослідження: клініко-анамнестичні, інструментальні: нейросонографія, магнітно-резонансна томографія, електроенцефалографія, скринінг слуху шляхом отоакустичної емісії та аудіометрії, визначення гостроти зору методом бінокулярного офтальмоскопа зі спеціальними лінзами, методом зорових викликаних потенціалів у періоді новонародженості та за допомогою спеціальних таблиць у подальші вікові періоди, антропометричні. Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою системи програмного забезпечення «Microsoft Excel 2010» (14.0.6024.1000) SP 1 MSO (14.0.6023.1000), обрахунок здійснено шляхом використання стандартних статис-

тичних обрахунків, а також за допомогою методу Фішера та t-тесту.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів). Дослідження дозволено комітетом із біоетики при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова.

Результати дослідження та їх обговорення

Проаналізовано клінічні показники дітей з тяжкими інвалідизуючими наслідками (n=54), розподілених на 5 груп відповідно до виявлених змін у плацентах їхніх матерів (табл. 1).

Аналіз стану здоров'я дітей з тяжкими інвалідизуючими наслідками в період новонародженості показав, що діти III та IV груп мали найменшу масу тіла при народженні — відповідно 959,7±40,3 г і 980,8±50,5 г, що достовірно менше, ніж у дітей V групи — 1310,0±95,6 г, p<0,05. А це вказує на підвищені ризики для дітей III та IV груп у подальшому. Аналіз загального стану при народженні не виявив достовірних відмінностей між новонародженими III та IV груп, однак він був тяжким, що показує оцінка за шкалою Апгар, адже саме новонароджені III групи в 9 разів частіше потребували реанімаційної допомоги d пологовій залі — 9 (52,94%) проти 0 (0%) у дітей групи порівняння (p<0,05), а діти IV групи потребували невідкладних заходів — 10 (55,55%) проти 0 (0%) у дітей групи порівняння (p<0,05). Також встановлено достовірно вищу, ніж у V групі, тривалість респіраторної підтримки в дітей III групи (23,9±6,69 доби, p<0,05) та IV групи (19,1±3,21 доби, p<0,05), тобто потреба в додатковій вентиляції в новонароджених III та IV груп була в 10 разів вищою, ніж у новонароджених групи порівняння. Дослідження даних, що характеризують трива-

лість перебування дітей у стаціонарі, не виявило достовірної різниці між новонародженими III групи (83,47±9,67 доби, $p<0,05$) та IV групи (76,17±6,79 доби, $p<0,05$), проте показало, що термін стаціонарного лікування дітей цих груп був у 1,5–2 рази довшим, на відміну від групи порівняння. Достовірних відмінностей за статтю та гестаційним віком не виявлено.

Усі діти, залучені до дослідження, у неонатальному періоді мали поєднання патологій, які зумовлювали тяжкість стану. Стан плаценти суттєво впливав на перебіг неонатального періоду. Так, новонароджені з ознаками запальних змін і незрілості в 10 разів частіше страждали від генералізованих внутрішньоутробних інфекцій та неонатального сепсису, достовірно частіше мали внутрішньошлункові крововиливи, перивентрикулярну лейкомаляцію та бронхолегеневу дисплазію. Перебіг неонатального періоду в групах дітей з ознаками передчасного старіння плаценти та порушеннями кровообігу характеризувався низькою частотою реалізації інфекцій, проте в 5 разів частіше діагностувалася перивентрикулярна лейкомаляція.

Усі діти, залучені до дослідження, у неонатальному періоді отримували медичну допомогу відповідно до сучасних протоколів і стандартів, зокрема, пацієнтам налагодили оксигенотерапію з відповідними параметрами, за потреби проводили терапію препаратами екзогенного сурфактанту та кофеїну цитратом, також забезпечили адекватне парентеральне та ентеральне харчування відповідно до індивідуальних параметрів кожної дитини (табл. 2).

Аналіз застосування препаратів екзогенного сурфактанту показав, що діти II, III і IV груп — відповідно 4 (40%), 15 (88,23%) і 14 (77,77%) — мали достовірно вищу потребу в терапії сурфактантом, ніж представники групи порівняння — 0 (0%), $p<0,05$. Потреба дітей I групи — 2 (33,33%) — показала відсутність достовірних

відмінностей між представниками IV групи — 0 (0%), $p<0,05$.

Аналіз застосування кофеїну цитрату не виявив достовірних відмінностей, проте простежувалася тенденція, що потреба дітей III та IV груп була в 1,3 раза вищою, ніж у групі порівняння ($p<0,05$).

За показниками тривалості часткового парентерального харчування не встановлено достовірної різниці між пацієнтами I групи (24±7 доби) і II групи (26±5 доби), однак ці діти потребували парентерального харчування довше, ніж діти групи порівняння (22±6 доби, $p<0,05$). Своєю чергою, діти III групи (50±6 доби) та IV групи (48±5 доби) перебували на частковому парентеральному харчуванні в середньому удвічі довше, ніж новонароджені V групи (22±6 доби, $p<0,05$).

Аналіз ентерального харчування на етапі неонатального періоду показав, що тривалість харчування через зонд дітей I групи (24±7 доби) та II групи (26±5 доби) суттєво не відрізнялася, проте була в середньому на 6 діб довшою, ніж у представників групи порівняння (24±4,1 доби, $p<0,05$). За показниками тривалості ентерального харчування виявлено достовірні відмінності: представники III та IV груп (відповідно 55±6,5 і 54±6,6 доби) удвічі довше потребували харчування через зонд порівняно з дітьми V групи (24±4,1 доби, $p<0,05$).

Установлено достовірно вищу, ніж у групі порівняння, тривалість респіраторної підтримки в дітей III групи (25±3,6 доби) та IV групи (31±4,8 доби) проти 14±0 доби ($p<0,05$) у новонароджених групи порівняння. Не встановлено вірогідних відмінностей щодо потреби в додатковій вентиляції новонароджених I групи (24±6,8 доби), II групи (14±2,5 доби) та V групи ($p>0,05$), проте тривалість респіраторної підтримки в дітей I групи була на 10 діб довшою.

Таблиця 2

Характеристика технологій сучасного виходжування дітей, народжених передчасно, на етапі неонатального періоду з тяжкими (інвалідизуючими) наслідками

Показник		I група (n=6)	II група (n=10)	III група (n=17)	IV група (n=18)	V група (порівняння) (n=3)
Сурфактант-терапія, абс. (%)		2 (33,33)	4 (40)*	15 (88,23)*	14 (77,77)*	0 (0)
Кофеїну цитрат, абс. (%)		2 (33,33)	4 (40)	10 (58,82)	14 (77,77)	1 (33,33)
Тривалість парентерального харчування, дні	M±m	24±7	26±5	50±6*	48±5*	22±6
Тривалість ентерального харчування через зонд, дні	M±m	30±11	31±5,3	55±6,5*	54±6,6*	24±4,1
Тривалість респіраторної підтримки, дні	M±m	24±6,8	14±2,5	25±3,6*	31±4,8*	14±0

Примітки: * — вірогідність відмінностей щодо V групи (порівняння), $p<0,05$.

Висновки

Установлено, що трансплацентарне інфікування та патологічна незрілість плаценти негативно впливали на стан здоров'я дітей III та IV груп, зумовлюючи їх народження на 3 тижні раніше, на відміну від дітей V групи (порівняння). Новонароджені III та IV груп частіше потребували реанімаційної допомоги в пологовій залі в 9 разів, а респіраторної підтримки — у 10 разів порівняно з дітьми V групи, що визначало достовірно довшу тривалість перебування в стаціонарі дітей III та IV груп — у середньому на 30–45 днів довше порівняно з новонародженими V групи.

Передчасне старіння плаценти та порушення плацентарного кровообігу, за результатами проведеного дослідження, мали менш катастрофічний вплив на здоров'я новонароджених дітей, про що свідчить відсутність вірогідних відмінностей щодо показників маси тіла і терміну гестації новонароджених I і II груп ($p > 0,05$) та групи порівняння. Водночас діти I і II груп в 2,5 рази частіше потребували реанімаційної допомоги в пологовій залі, а респіраторної підтримки — в 4 рази частіше, тривалість стаціонарного лікування в них перевищувала показник групи порівняння майже на 2,5 тижня.

Усі діти, залучені до дослідження, у неонатальному періоді мали поєднання патологій, які зумовлювали тяжкість стану, і отримували медичну допомогу відповідно до сучасних про-

токолів та стандартів. Стан плаценти суттєво впливав на перебіг неонатального періоду. Так, новонароджені з ознаками розладів кровоплину, запальних змін і незрілості мали достовірно вищу потребу в терапії сурфактантом, ніж представники групи порівняння; новонароджені III та IV груп на 14 днів довше перебували на оксигенотерапії, тривалість часткового парентерального харчування в них була в середньому удвічі довшою, ніж у дітей V групи, а потреба у харчуванні через зонд перевищувала показник V групи в середньому на місяць.

Перебіг неонатального періоду в групах дітей з ознаками передчасного старіння плаценти та порушеннями кровообігу характеризувався відсутністю достовірної різниці між пацієнтами цих груп, однак такі діти потребували парентерального харчування довше, ніж діти групи порівняння, тривалість ентерального харчування була на 6 днів довшою, ніж у представників V групи. Не встановлено вірогідних відмінностей щодо потреби в оксигенотерапії новонароджених I, II груп та дітей V групи, проте діти I групи перебували на оксигенотерапії на 10 днів довше.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні стану здоров'я дітей в катамнезі, зокрема їхнього фізичного та психомоторного розвитку, частоти інвалідизуючої патології.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Відсутні.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Antipkin YuG, Marushko RV, Dudina EA. (2021). Evolution of infant mortality in Ukraine. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 1 (113): 6–14. [Антипкін ЮГ, Марушко РВ, Дудіна ОО. (2021). Еволюція малюкової смертності в Україні *Modern Pediatrics. Ukraine.* 1 (113): 6–14]. doi: 10.15574/SP.2021.113.6.
- Betty RV. (2017). Follow-up of Extremely Preterm Infants. The Long and the Short of It. *Pediatrics.* 139 (6): e20170453. URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/139/6/e20170453.full.pdf>. doi: 10.1542/peds.2017-0453.
- Bhandari A, Panitch H. (2018). An update on the post NICU discharge management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 42 (7): 471–477.
- Cherstvy ED, Kravtsova GI. (1991). Diseases of the fetus, newborn and child. Minsk. Higher School. 1: 95–103. [Черствый ЕД, Кравцова ГИ. (1991). Болезни плода, новорожденного и ребёнка. Минск. Высшая школа. 1: 95–103].
- Dobryanskyi DO, Menshykova AO, Borysuk OP. (2019). Longterm outcomes of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Modern pediatrics. Ukraine.* 4 (100): 4352. [Добрянський ДО, Меншикова АО, Борисюк ОП. (2019). Віддалені наслідки бронхолегеневої дисплазії у недоношених немовлят. *Modern pediatrics. Ukraine.* 4 (100): 4352]. doi: 10.15574/SP.2019.100.43.
- Esplin MS. (2016). The importance of clinical phenotype in understanding and preventing spontaneous preterm birth. *Am J Perinatol.* 33: 236–244.
- Freedman AA, Hogue CJ, Marsit CJ, Rajakumar A, Smith AK, Goldenberg RL et al. (2018). Associations Between the Features of Gross Placental Morphology and Birthweight. *Pediatr Dev Pathol.* 22 (3): 194–204. doi: 10.1177/1093526618789310.
- Glass TJA et al. (2018). Multiple postnatal infections in newborns born preterm predict delayed maturation of motor pathways at term-equivalent age with poorer motor outcomes at 3 years. *J Pediatr.* 196: 91–97.
- Grandi C, Veiga A, Mazzitelli N, Cavalli R, Cardoso V. (2016). Placental Growth Measures in Relation to Birth Weight in a Latin American Population. *Rev Bras Ginecol Obs.* 38 (8): 373–380. doi: 10.1055/s-0036-1586721.
- Hintz SR et al. (2018). Preterm neuroimaging and school-age cognitive outcomes. *Pediatrics.* 142. doi: 10.1542/peds.2017-4058.
- Hollanders JJ, van der Pal SM, van Dommelen P, Rotteveel J, Finken MJ. (2017, Aug). Growth pattern and final height of very preterm vs very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 82 (2): 317–323.
- Johnson S, Strauss V, Gilmore C, Jaekel J, Marlow N, Wolke D. (2016). Learning disabilities among extremely preterm children without neurosensory impairment: Comorbidity, neuropsychological profiles

- and scholastic outcomes. *Early Hum Dev.* 103: 69–75. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.07.009.
13. Kemp MW. (2014). Preterm birth, intrauterine infection, and fetal inflammation. *Front Immunol.* 5: 574. doi: 10.3389/fimmu.2014.00574. PMID: 25520716.
14. Koller-Smith LI, Shah PS, Ye XY, Sjors G, Wang YA, Chow SS et al. (2017, Jul). Australian and New Zealand Neonatal Network; Canadian Neonatal Network; Swedish Neonatal Quality Register. Comparing very low birth weight versus very low gestation cohort methods for outcome analysis of high risk preterm infants. *BMC Pediatr.* 17 (1): 166.
15. Kuint J, Lerner Geva L, Chodick G, Boyko V, Shalev V, Reichman B; Israel Neonatal Network. (2017). Rehospitalization through childhood and adolescence: association with neonatal morbidities in infants of very low birth weight. *J Pediatr.* 188: 135–141.e2.
16. Linsell L, Malouf R, Johnson S, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N. (2016). Prognostic factors for behavioral problems and psychiatric disorders in children born very preterm or very low birth weight: a systematic review. *J Dev Behav Pediatr.* 37 (1): 88–102. doi: 10.1097/DBP.0000000000000238.
17. Luu TM, Katz SL, Leeson P et al. (2016). Preterm birth: risk factor for early-onset chronic diseases. *CMAJ.* 188: 736–746.
18. Milovanov AP. (1999). Pathology of the mother-placenta-fetus system: A guide for doctors. *Medicine:* 220–229. [Милованов АП. (1999). Патология системы мать—плацента—плод: Руководство для врачей. Медицина: 220–229].
19. Oudgenoeg-Paz O, Mulder H, Jongmans MJ, van der Ham IJM, Van der Stigchel S. (2017). The link between motor and cognitive development in children born preterm and / or with low birth weight: a review of current evidence. *NeurosciBiobehav Rev.* 80: 382–393. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.06.009.
20. Pokhyl'ko VI, Traverse HM, Tsvirenko SM, Zhuk LA, Oskomenko MM. (2016). Peredchasno narodzhenni dity: suchasnyy pohlyad na postnatal'nu adaptatsiyu ta stan zdorov'ya u rann'omu vitsi. *Visnyk problem biolohiyi ta medytsyny.* 2 (1): 22–27. [Похилько ВІ, Траверсе ГМ, Цвіренко СМ, Жук ЛА, Оскоменко ММ. (2016). Передчасно народжені діти: сучасний погляд на постнатальну адаптацію та стан здоров'я у ранньому віці. Вісник проблем біології і медицини. 2 (1): 22–27].
21. Turowski G, Tony Parks W, Arbuckle S, Jacobsen AF, Heazell A. (2018). The structure and utility of the placental pathology report. *APMIS.* 126 (7): 638–646. doi: 10.1111/apm.12842.
22. Volyk N.K. (2017). Echographic monitoring of placental mesenchymal dysplasia. *Perinatologiya i pediatriya.* 2017.2(70):80–83; DOI 10.15574/PP.2017.70.80.
23. WHO. (2019). March of Dimes; The Partnership for Maternal, Newborn & Child Health. Save the Children: Born too soon: the global action report on preterm birth. URL: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/en/.
24. Yanni D et al. (2017). Both antenatal and postnatal inflammation contribute information about the risk of brain damage in extremely preterm newborns. *Pediatr Res.* 82: 691–696.
25. Znamenska TK, Vorobiova OV, Dubinina TYu. (2017). Strategic directions for reconstruction of the health system newborns and children of Ukraine. *Neonatology, surgery and perinatal medicine.* 7 (4): 26. [Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Дубініна ТЮ. (2017). Стратегічні напрямки реконструкції системи охорони здоров'я новонароджених та дітей України. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 4 (26): 5–11]. doi: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.1.

Відомості про авторів:

Бедрій Наталія Миколаївна — аспірантка каф. педіатрії № 1 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0002-3608-5566>.
Стаття надійшла до редакції 21.10.2021 р., прийнята до друку 06.02.2022 р.

УДК 616.6-022.7-053.2-039.35-085.281:615.33.015.8-035-036.8

Т.В. Буднік¹, Л.В. Квашніна², М.Л. Чернявська³

Актуальна динаміка видової структури етіологічних збудників інфекції сечової системи в дітей та антибактеріальної чутливості цих патогенів

¹Київський національний університет імені Т. Шевченка ННЦ «Інститут біології та медицини», Україна
²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
³ВСП № 3 «ТОВ Добробут — Поліклініка», м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 1(121): 25-30. doi 10.15574/SP.2022.121.25

For citation: Budnik TV, Kvashnina LV, Chernyavskaya ML. (2022). Actual dynamics of the species structure of etiological pathogens of urinary tract infections in children and antibacterial sensitivity of this pathogenes. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(121): 25-30. doi 10.15574/SP.2022.121.25.

Розуміння структури етіопатогенів інфекції сечової системи (ІСС) у дітей, стану антибактеріальної резистентності (АБР) є важливою складовою емпіричного вибору антибіотика в лікуванні.

Мета — вивчити видову структуру збудників ІСС у дітей, поширеності АБР, темпів її формування на сучасному етапі.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 2754 дитини госпітального та амбулаторного плану віком від 0 до 18 років із ІСС в активну фазу захворювання за період 2009–2019 рр. Контингент досліджуваних розподілено на три групи: пацієнти за 2009, 2014 та 2019 роки спостереження.

Результати. Провідним уропатогеном в усіх групах спостереження визнано кишкову паличку: у 1-й групі (2009 р.) її доля становила 47% (158/337), у 2-й (2014 р.) — 64% (210/328), у 3-й (2019 р.) — 66,5% (252/379). Визнано високу динаміку поширеності АБР *Escherichia coli*: зростання на 11% у 2019 р. порівняно з 2014 р.; на 18,8% порівняно з 2009 р. Отже, у 2019 р. кожна друга дитина мала резистентність (57,6%±1,6 (1586/2754)) та кожна третя — полірезистентність (27,4%±3,04 (755/2754)). Нами встановлено зростання відносного ризику АБР у 2019 р. в 1,6 раза порівняно з 2014 р. та в 3 рази — порівняно з 2009 р. Математичний прогноз поширеності резистентних штамів *Escherichia coli* за 15 років наближався до 100% ($y=9,5x6+41=98\%$) при $R^2=0,9918$. За 10 років показник відповідав 88,5%, за 5 років — 79%. Установлено прогностичне зростання відносного ризику АБР у 2,9–3,7 раза в найближчі 5–10 років.

Висновки. Отримані дані мають важливе практичне значення для лікарів загальної практики та профільних спеціалістів, оскільки вказують на високі темпи формування резистентних штамів кишкової палички й інших збудників серед дітей із ІСС, що ускладнює емпіричний вибір антибактеріальної терапії.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: інфекція сечової системи, діти, етіологічні збудники, антибактеріальна резистентність.

Actual dynamics of the species structure of etiological pathogens of urinary tract infections in children and antibacterial sensitivity of this pathogenes

T.V. Budnik¹, L.V. Kvashnina², M.L. Chernyavskaya³¹Taras Shevchenko National University of Kyiv «Institute of Biology and Medicine», Ukraine²SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv³VSP No.3 «Dobrobut — Polyclinic LLC», Kyiv, Ukraine

Understanding the structure of etiopathogenes of urinary tract infections (UTIs) in children, the state of antibacterial resistance (ABR) is an important component of the empirical choice of antibiotics in treatment.

The purpose — to study the species structure of UTIs pathogens in children, the prevalence of ABR the rate of its formation at the present stage.

Materials and methods. The study involved 2754 hospital and outpatient children aged 0 to 18 years with UTIs in the active phase of the disease for the period 2009–2019. The contingent of subjects was divided into 3 groups: patients for 2009, 2014 and 2019 years of follow-up.

Results. *Escherichia coli* was recognized as the leading uropathogen in all observation groups: in the 1st group (2009) its share was 47% (158/337), in the 2nd (2014) — 64% (210/328), in 3rd (2019) — 66.5% (252/379). The high dynamics of ABR prevalence of *Escherichia coli* was recognized: an increase of 11% in 2019 compared to 2014; by 18.8% compared to 2009. Thus, in 2019, every second child had resistance (57.6% ± 1.6 (1586/2754)) and every third — polyresistance (27.4% ± 3, 04 (755/2754)). We found an increase in the relative risk of ABR in 2019 1.6 times compared to 2014 and 3 times compared to 2009. The mathematical forecast of the prevalence of resistant strains of *Escherichia coli* for 15 years approached 100% ($y=9.5x6+41=98\%$) at $R^2 = 0.9918$. For 10 years the indicator corresponded to 88.5%, for 5 years — 79%. The prognostic increase in ABR relative risk of 2.9–3.7 times in the next 5–10 years has been established.

Conclusions. The obtained data are of great practical importance for general practitioners and specialists, as they indicate a high rate of formation of resistant strains of *Escherichia coli* and other pathogens among children with UTIs, which complicates the empirical choice of antibacterial therapy.

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

The authors declare no conflict of interest.

Key words: urinary tract infection, children, etiological pathogens, antibacterial resistance.

Вступ

Інфекції сечової системи (ІСС) є серйозною загрозою дитячому здоров'ю й можуть бути викликані низкою патогенів, насамперед кишковою паличкою та іншими, як от *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* і *Staphylococcus saprophyticus* [3,10]. Висока частота рецидивів і зростання антимікробної резистентності серед уропатогенів ускладнюють перебіг ІСС, погіршують прогноз захворювання й можуть значно збільшити економічний тягар цих інфекцій [3,14].

Водночас ІСС є одними з найпоширеніших бактеріальних інфекцій, які щорічно уражують 150 млн людей у всьому світі [14]. У 2007 р. тільки в Сполучених Штатах Америки зареєстровано приблизно 10,5 млн звернень пацієнтів із приводу симптомів ІСС (що становило 0,9% усіх амбулаторних відвідувань) і 2–3 млн відвідувань відділення невідкладної допомоги [9]. Наразі лише в Сполучених Штатах Америки соціальні витрати на ці інфекції становлять приблизно 3,5 млрд доларів на рік [2].

Інфекції сечової системи є значною причиною захворюваності немовлят-хлопчиків, літніх чоловіків і жінок різного віку. Серйозні наслідки передбачають часті рецидиви, пієлонефрит із сепсисом, ураження нирок у дітей раннього віку, передчасні пологи та ускладнення, спричинені частим застосуванням антимікробних препаратів, такі як стійкість до антибіотиків високого рівня та коліт *Clostridium difficile* [12].

Як зазначено вище, ІСС викликаються широким спектром патогенів, у тому числі грамнегативними та грампозитивними бактеріями, а також грибами. Неускладнені ІСС зазвичай уражують жінок, дітей та пацієнтів похилого віку без преморбідного фону, тих, що не мають структурних або неврологічних аномалій сечовивідних шляхів [1].

Ускладнені ІСС пов'язані з уродженими аномаліями розвитку органів сечового тракту, враховуючи обструктивні типи, затримку сечі, спричинену в тому числі неврологічним захворюванням, з імуносупресією, нирковою недостатністю, трансплантацією нирки, вагітністю та наявністю сторонніх тіл (конкременти, катетери або інші дренажні пристрої) [5,13].

На сьогодні ускладнені ІСС в педіатрії часто пов'язані зі стійкістю до лікування антибіотиками [6]. Пацієнтів, які страждають на симптоматичні ІСС, за сучасним стандартом лікують антибіотиками, однак таке лікування призво-

дить до тривалої зміни нормальної мікробіоти піхви, шлунково-кишкового й урологічного трактів і спричиняє розвиток мікроорганізмів, стійких до антибактеріальних лікарських засобів [11]. Важливо усвідомити, що «золота ера» антибіотиків йде нанівець, отже, зростає потреба в раціональній емпіричній терапії інфекцій, ще більш зваженому застосуванні антибактеріальних засобів.

Мета дослідження – вивчити зміни видової структури патогенів ІСС в дітей останнім часом; дослідити поширеність антибіотикорезистентності (АБР) штамів та оцінити темпи її формування.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено дітей віком від 0 до 18 років, хворих на ІСС в активну фазу захворювання, і тих, що мали прояви урологічного розладу. Серед пацієнтів були діти госпітального та амбулаторного плану за період 2009–2019 рр. спостереження. Загальна кількість досліджуваних становила 2754 особи. Обстеження всіх пацієнтів і оцінку отриманих даних проведено за інформованою згодою дітей, їхніх батьків й відповідно до Гельсінської декларації прав людини.

Математичне оброблення отриманих даних проведено за допомогою програмного забезпечення «Microsoft Excel» («Microsoft Office 2013 Professional Plus», ліцензійна угода (EULAIID:O15_RTM_VL1_RTM_RU) та «STATISTICA 13.0» («StatSoftInc.», серійний № ZZS9990000099100363DEMO-L). Для математичного прогнозу поширеності антибіотикорезистентності (АБР) у найближчі 10 років використано регресійну модель лінійного тренду, в якій залежна змінна була досліджуваним показником (відносний ризик RR АБР), а незалежна – рік або номер періоду для прогнозованого показника. Порогове значення для рівня визнаної статистичної значущості відповідало $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Хворими на ІСС переважно були дівчатка – 94% (2588/2754), на долю хлопців прийшлося 6% (166/2754). Етіологічну структуру ІСС генеральної сукупності наведено на рис. 1.

За даними рис. 1, *Escherichia coli* виділено в 55,0%±1,69 (1514/2754) хворих, *Enterococcus faecalis* – у 7,7%±6,47 (212/2754), *Klebsiella pneumoniae* – у 2,4%±11,83 (67/2754), *Enterobacter cloacae* – в 1,2%±16,96 (33/2754), *Proteus mirabilis* – в 1,7%±14,33 (46/2754), інші –

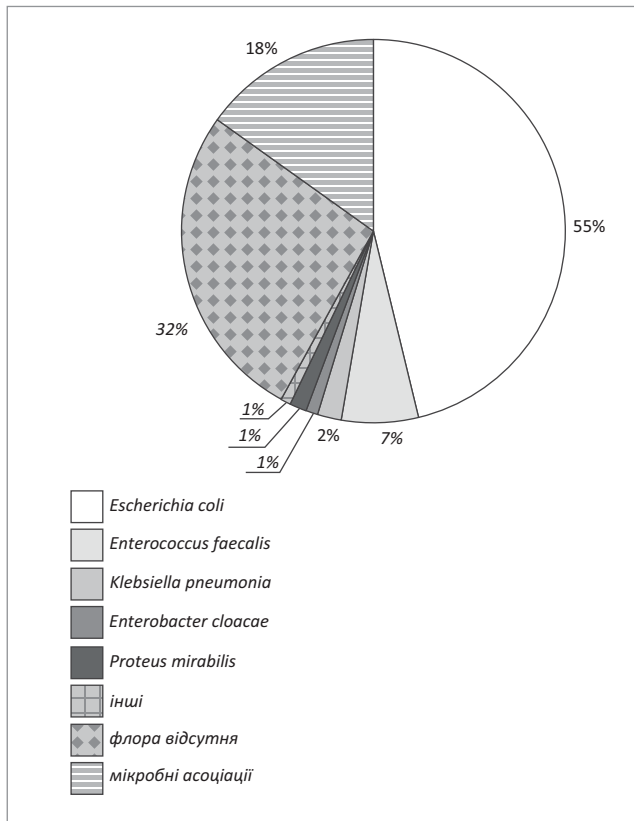


Рис. 1. Етіологія інфекцій сечової системи в дітей за десятиріччя (2009–2019 рр.), %

в $1,0\% \pm 18,43$ (28/2754). Бактеріальну флору не ідентифіковано в $31\% \pm 2,79$ (854/2754) дітей, а асоціацію мікробних збудників — у $18\% \pm 3,99$ (496/2754).

Оцінку чутливості культури до антибіотиків та протимікробних засобів проведено шляхом серійного розведення в бульйоні Мюлера—Хінтона (BBL, США). Чутливість до антибіотиків визначено диско-дифузійним методом. Для контролю якості використано культури *Escherichia coli* ATCC 25922, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Acinetobacter anitratus* ATCC 43498, *Enterobacter cloacae* ATCC 13047, *Proteus mirabilis* ATCC 29245.

Резистентні штами в загальній кількості патогенів виявлено в $57,6\% \pm 1,6$ (1586/2754) пацієнтів, тобто в кожній 2-ї дитини встановлено АБР (табл. 1). При чому до амоксициліну АБР відмічено в $53,4\% \pm 1,75$ (1470/2754), цефуроксиму — у $34,2\% \pm 2,59$ (942/2754), цефтазидиму — у $28\% \pm 3,0$ (771/2754), ципрофлоксацину — у $6,3\% \pm 7,19$ (174/2754), фуразидину К — у $5,6\% \pm 7,67$ (154/2754). Полірезистентність становила $27,4\% \pm 3,04$ (755/2754), тобто до 2 і більше антибактеріальних препаратів одночасно виявлено АБР у кожній 3–4-ї дитини (табл. 1).

Розподіл за віком та статтю пацієнтів із резистентними та полірезистентними штамами також наведено в таблиці 1. Резистентні штами уропатогенів були поширеними майже однаково в популяціях дівчат та хлопців (відповідно $58\% \pm 1,65$ (1491/2588) і $57\% \pm 6,6$ (95/166), $p=0,93$), так само, як і полірезистентність, перевага якої серед хлопців була статистично не значущою (у хлопців — $32\% \pm 11,14$ (53/166), у дівчат — $27\% \pm 3,16$ (702/2588), $p=0,078$).

Під час аналізу показників за віковими категоріями очевидними були такі тенденції поширеності АБР: резистентні штами уропатогенів максимально часто зареєстровано в дітей вікових категорій 1–3 років та 4–6 років, як серед хлопців ($26\% \pm 16,91$ (25/95) та $28\% \pm 16,04$ (27/95) відповідно), так і серед дівчат ($28\% \pm 4,07$ (417/1491) і $32\% \pm 3,7$ (477/1491)). У віковій категорії до 1 року серед дівчат вірогідно рідше зареєстровано резистентність ($5\% \pm 11,03$ (75/1491), у хлопців — $9\% \pm 33,33$ (8/95), $p=0,039$), як і полірезистентність (відповідно $2\% \pm 25,95$ (14/702) і $5\% \pm 55,48$ (3/53), $p=0,034$).

Також статистично значущу розбіжність у полірезистентності виявлено у віковій категорії 7–12 років на користь хлопців ($33\% \pm 19,78$ (17/53), у дівчат — $22\% \pm 6,98$ (154/702), $p=0,021$), а у віковій категорії 1–3 роки — на

Таблиця 1

Розподіл за віком та статтю хворих на інфекції сечової системи з виявленими стійкими штамами уропатогенів

Вік, роки	Резистентні штами		Полірезистентні штами		p
	хлопці, абс. (%±ДІ)	дівчата, абс. (%±ДІ)	хлопці, абс. (%±ДІ)	дівчата, абс. (%±ДІ)	
до 1	8/95 (9±33,33)	75/1491 (5±11,03)	3/53 (5±55,48)	14/702 (2±25,95)	*p=0,039 #p=0,034
1–3	25/95 (26±16,91)	417/1491 (28±4,07)	8/53 (16±32,23)	175/702 (25±6,42)	*p=0,32 #p=0,04
4–6	27/95 (28±16,04)	477/1491 (32±3,7)	15/53 (28±21,63)	183/702 (26±6,23)	*p=0,17 #p=0,19
7–12	22/95 (23±18,41)	298/1491 (20±5,08)	17/53 (33±19,78)	154/702 (22±6,98)	*p=0,085 #p=0,021
13–17	13/95 (14±25,39)	224/1491 (15±6,04)	10/53 (18±28,18)	176/702 (25±6,4)	*p=0,71 #p=0,053
Загалом	95/166 (57±6,6)	1491/2588 (58±1,65)	53/166 (32±11,14)	702/2588 (27±3,16)	*p=0,93 #p=0,078
Усього	1586/2754 (57,6±1,6)		755/2754 (27,4±3,04)		

Примітки: p — розбіжність між показниками у групах порівняння за статтю, оцінені критерієм χ^2 із поправкою Сїтса; * — статистична розбіжність за резистентністю, # — статистична розбіжність за полірезистентністю.

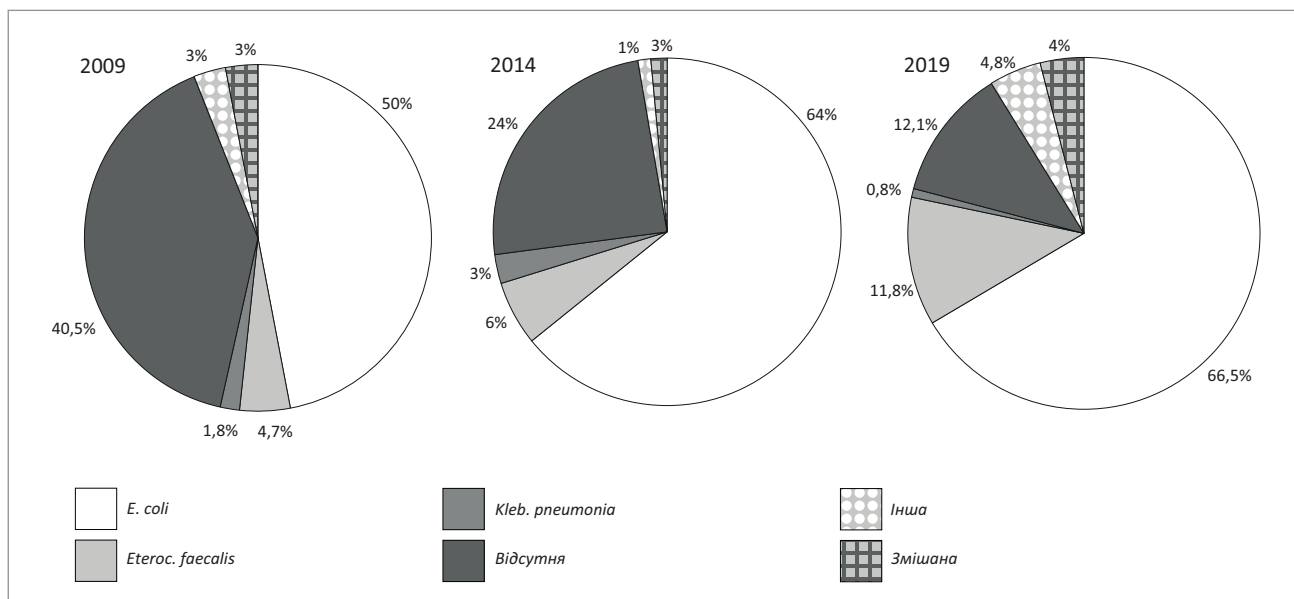


Рис. 2. Порівняння видового складу збудників інфекцій сечової системи в дітей у групових зрізах: 2009 р., 2014 р., 2019 р., %

користь дівчат ($25\% \pm 6,42$ (175/702), у хлопців – $16\% \pm 32,2$ (38/53), $p=0,04$).

Динаміку змін у видовому складі збудників ІСС кожні 5 років наведено на рис. 2.

За даними рис. 2, за останні 10 років в 1,33 раза зросла питома вага кишкової палички (у 2009 р. – $50\% \pm 5,36$ (168/337), у 2019 р. – $66,5\% \pm 3,58$ (252/379), $p < 0,05$) та в 3,34 раза зменшилася частка клінічних випадків із відсутністю бактеріальної флори в активну фазу захворювання (у 2009 р. – $40,5\% \pm 6,5$ (136/337), у 2019 р. – $12,1\% \pm 13,56$ (46/379), $p < 0,05$).

Майже вдвічі зросла частка збудника *Enterococcus faecalis* у сечі дітей, хворих на ІСС, за останні 5 років (у 2019 р. – $11,8\% \pm 13,91$ (44/379), у 2014 р. – $6,0\% \pm 21,27$ (20/328), $p < 0,05$), що, можливо, пов'язано із втратою чутливості збудника до антибіотиків пеніцилінового та цефалоспоринового ряду в дитячій популяції [4,7,8]. Вірогідно зменшилася питома вага збудника *Klebsiella pneumoniae* за останні 5 років – у 3,8 раза (у 2014 р. – $3\% \pm 30,56$ (10/328), у 2019 р. – $0,8\% \pm 56,43$ (3/379), $p < 0,05$). Водночас зареєстровано розширення спектра та частки інших збудників (*Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* тощо) – у 4,8 раза

Таблиця 2

Питома вага *Escherichia coli* у хворих на інфекції сечової системи за період 2009–2019 рр.

Уропатоген	Група	Група			р
		2009 р.	2014 р.	2019 р.	
<i>Escherichia coli</i>	абс.	168/337	210/328	252/379	$p_1 > 0,05$
	% \pm 95% ДІ	$50 \pm 5,36$	$64 \pm 4,06$	$66,5 \pm 3,58$	$p_2 < 0,05$

Примітки. ДІ – 95% довірчий інтервал, р – статистична значущість за критерієм χ^2 Пірсона із поправкою Сїєтса, p_1 – порівняно з 2009р., p_2 – порівняно з 2014р.

за останні 5 років. Частота бактеріальної культури у вигляді міксту збудників за вищезазначений десятирічний період була майже однаковою – на рівні 3–4%.

Отже, провідним етіологічним збудником ІСС у дітей за період спостереження 2009–2019 рр. була кишкова паличка з тенденцією до зростання її питомої ваги за останні 10 років в 1,33 раза та майже однаково збереженою часткою у структурі уропатогенів за останні 5 років (у 2014 р. – 64%, у 2019 р. – 66,5%), як наведено в таблиці 2.

Тому моніторинг локальної чутливості та резистентності саме *Escherichia coli* відіграє на сьогодні важливу роль для емпіричного вибору антибактеріального препарату.

Оцінку поширеності резистентних штамів кишкової палички з визначенням частки монорезистентних та полірезистентних штамів та динамікою змін кожні 5 років наведено в таблиці 3.

За даними таблиці 3, загальний рівень резистентних штамів *Escherichia coli* при 95% ДІ у 2009 р. становив $51,2\% \pm 7,41$ (86/168), у 2014 р. – $59\% \pm 5,65$ (124/210) та в 2019 р. – $70\% \pm 4,06$ (176/252). Тобто рівень резистентності *Escherichia coli* серед дітей із ІСС мав тенденцію до зростання: за останні 5 років – на 11%, а за останні 10 років – на 19%.

Частка полірезистентних штамів кишкової палички також мала тенденцію до зростання. Так, у 2009 р. кількість дітей із полірезистентними штамми становила $26,2\% \pm 12,73$ (44/168) із невірогідною розбіжністю порівняно з показником 2014 р. ($26,6\% \pm 11,24$ (56/210), $p > 0,05$)

Таблиця 3

Поширеність та структура резистентності *Escherichia coli* у хворих на інфекцію сечової системи по роках: 2009, 2014, 2019

Штами <i>Escherichia coli</i>	Група		
	2009 р. %±95% ДІ (абс.)	2014 р. %±95% ДІ (абс.)	2019 р. %±95% ДІ (абс.)
Резистентні	51,2±7,41 (86/168)	59±5,65# (124/210)	70±4,06* (176/252)
Монорезистентні	25±13,13 (42/168)	32,4±9,8* (68/210)	42±7,26* (106/252)
Полірезистентні	26,2±12,73 (44/168)	26,6±11,24# (56/210)	28±9,97# (70/252)

Примітки. р – статистична значущість за критерієм χ^2 Пірсона, порівняно з 2009р., * – $p < 0,05$, # – $p > 0,05$.

та показником 2019 р. ($28\% \pm 9,97$ (70/252), $p > 0,05$). При чому кількість монорезистентних штамів *Escherichia coli* у 2019 р. зросла в 1,3 раза порівняно з 2014 р. (у 2019 р. – $42\% \pm 7,26$ (106/252) випадків, у 2014 р. – $32,4\% \pm 9,8$ (68/210), $p < 0,05$), а за десятирічний період зросла в 1,7 раза (у 2009 р. – $25\% \pm 13,13$ (42/168), $p < 0,05$). Такі тенденції свідчать про формування і зростання АБР кишкової палички саме за рахунок монорезистентних станів.

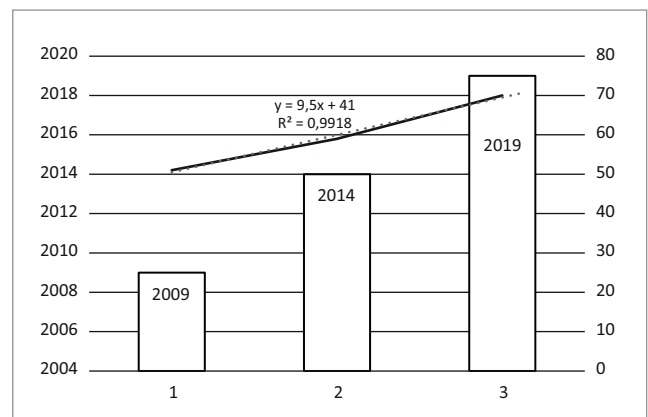
Результати вивчення динаміки резистентних штамів кишкової палички за лінією тренду за означений період наведено на рис. 3.

Математичне рівняння лінії тренду дало змогу визначити прогноз відносно АБР на найближчі 15 років. Так, прогноз поширеності резистентних штамів за формулою лінії тренду свідчить, що за 15 років кількість хворих на ІСС із АБР наблизиться до 100% ($y = 9,5x + 41 = 98\%$) за високої статистичної точності прогнозу, бо $R^2 = 0,9918$. Через 10 років показник АБР відповідатиме 88,5% поширеності серед дітей із ІСС, а через 5 років – 79%.

Також проведено статистичну оцінку темпів АБР за аналізом відносного ризику RR (табл. 4). Розроблено математичне рівняння лінії тренду темпів відносного ризику АБР, що дало змогу визначити прогноз цього показника на найближчі 5–10 років. Рівняння мало вигляд $y = 0,7405x - 0,0443$, де x – номер періоду; R^2 – достовірність апроксимації. При чому під «1» розуміється 2009 р. і далі з інтервалом у кожні 5 років: під «2» – 2014 р., під «3» – 2019 р. тощо.

За даними таблиці 4, відносний ризик АБР *Escherichia coli* у 2009 р. становив $RR = 0,727 \pm 0,209$ [0,483; 1,095], у 2014 р. – $RR = 1,375 \pm 0,209$ [0,913; 2,063], $p > 0,05$, у 2019 р. – $RR = 2,208 \pm 0,207$ [1,473; 3,310], $p < 0,05$. За математичним прогнозом, відносний ризик резистентності *Escherichia coli* у 2024 р. становитиме $RR = 0,7405 \cdot 4 - 0,0443 = 2,918$, у 2029 р. – $RR = 3,658$ за високого рівня статистичної значущості ($R^2 = 0,9948$).

Отже, встановлено прогресуюче зростання відносного ризику АБР, який у 2019 р. підви-



Примітки: $y = 9,5x + 41$ – формула лінії тренду для розрахунку прогнозних значень у наступні періоди часу, x – номер періоду, R^2 – статистична значущість.

Рис. 3. Динаміка резистентності *Escherichia coli* в дітей з інфекціями сечової системи за десятиріччя (2009–2019 рр.), %

Таблиця 4

Оцінка відносного ризику (RR) формування антибактеріальної резистентності в дітей з інфекціями сечової системи в 2009–2019 рр. та його математичний прогноз на найближчі 10 років

Рік (період)	RR±S	95% ДІ	p
2009 (1)	0,727±0,209	[0,483; 1,095]	–
2014 (2)	1,375±0,209	[0,913; 2,063]	$p > 0,05$
2019 (3)	2,208±0,207	[1,473; 3,310]	$p < 0,05$
2024 (4)	2,918±0,192	[1,906; 1,921]	$p < 0,001$
2029 (5)	3,658±0,199	[1,094; 2,381]	$p < 0,001$

Примітки. RR – відносний ризик, p – статистична значущість за критерієм χ^2 Пірсона, порівняно з 1-м періодом (2009 р.).

щився в 1,6 раза порівняно з 2014 р. ($RR_{2019} = 2,208 \pm 0,207$ [1,473; 3,310], $p < 0,05$, порівняно з $RR_{2014} = 1,375 \pm 0,209$ [0,913; 2,063]) та в 3 рази – порівняно з 2009 р. ($RR_{2009} = 0,727 \pm 0,209$ [0,483; 1,095]). У найближчі 5–10 років ризик зростання АБР підвищиться ще в 2,9–3,7 раза порівняно з означеним періодом ($RR_{2009} = 0,727 \pm 0,209$ [0,483; 1,095] та $RR_{2029} = 3,658$ при $R^2 = 0,9948$).

Висновки

Провідним уропатогеном в усіх групах спостереження визнано кишкову паличку: у 1-й групі (2009 р.) її доля становила 47% (158/337), у 2-й (2014 р.) – 64% (210/328), у 3-й (2019 р.) – 66,5% (252/379).

Показано поширеність антибактеріальної стійкості штамів *Escherichia coli* й високу динаміку її зростання: на $\geq 11\%$ порівняно з 2014 р. та на $\geq 18,8\%$ порівняно з 2009 р. Отже, у 2019 р. кожна 2-га дитина, хвора на ІСС, мала резистентність ($57,6\% \pm 1,6$ (1586/2754)) та кожна 3–4-та – полірезистентність ($27,4\% \pm 3,04$ (755/2754)).

Частка полірезистентних штамів також мала тенденцію до зростання: у 2009 р. – $26,2\% \pm 12,73$ (44/168), у 2014 р. – $26,6\% \pm 11,24$ (56/210), $p > 0,05$, у 2019 р. – $28\% \pm 9,97$ (70/252), $p > 0,05$. Виявлено зростання відносного ризику АБР у 2019 р. в 1,6 раза порівняно з 2014 р. та в 3 рази – порівняно з 2009 р.

Резистентні штами кишкової палички частіше зареєстровано в дітей вікових категорій 1–3 років та 4–6 років, як серед хлопців – 26% (25/95) і 28% (27/95), так і серед дівчат – 28% (417/1491) і 32% (477/1491), відповідно до вікових категорій.

Статистично значущі переваги полірезистентності виявлено у хлопців віком 7–12 років (33% (17/53) порівняно з 22% (154/702) у дівчат, $p=0,021$). У дівчат полірезистентність частіше відмічено у віці 1–3 роки (25% (175/702) проти 16% (8/53) у хлопців, $p=0,04$).

Математичний прогноз поширеності резистентних штамів *Escherichia coli* за 15 років наближався до 100% ($y=9,5x6+41=98\%$) при $R^2=0,9918$. За 10 років показник відповідав $88,5\%$, за 5 років – 79% . Встановлено прогнозоване зростання відносного ризику АБР у 2,9–3,7 раза в найближчі 5–10 років.

Отримані дані мають важливе практичне значення для лікарів загальної практики та профільних спеціалістів, оскільки вказують на високі темпи формування резистентних штамів кишкової палички й інших збудників серед дітей із ІСС, що ускладнює емпіричний вибір антибактеріальної терапії.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Baumer JH, Jones RW. (2017). Urinary tract infection in children, National Institute for Health and Clinical Excellence. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 92 (6): 189–192. doi: 10.1136/adc.2017.130799.
- Beiraghdar F, Panahi Y, Einollahi B, Moharamzad Y, Nemati E, Amirsalari S. (2012). Predisposing factors for renal scarring in children with urinary tract infection. Saudi J Kidney Dis Transplant. 23 (3): 532–537.
- Budnik TV. (2019). Microbial inflammatory diseases of the urinary system in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 8 (104): 57–70. [Буднік ТВ. (2019). Мікробно-запальні захворювання органів сечової системи у дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 8(104): 57–70]. doi 10.15574/SP.2019.104.57.
- Budnik TV, Kvashnina LV, Shpyt MD, Rudyk YuYu, Androsov VO. (2020). The empirical purpose of antibacterial treatment of urinary tract infection in children: argumentation of choice and prognosis of antibiotic resistance risk. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1 (81): 70–75. [Буднік ТВ, Квашніна ЛВ, Шпит МД, Рудик ЮВ, Андросов ВА. (2020). Емпіричне призначення антибактеріального лікування інфекції сечової системи у дітей: аргументація вибору та прогноз ризику антибіотикорезистентності. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 1(81):70–75]. doi 10.15574-PP.2020.81.70.
- Copp HL, Schmidt B. (2015). Work up of pediatric urinary tract infection. Urology Clinika North America. 42: 519–526. doi: 10.1016/j.ucl.2015.05.011.
- Corbel L, Howell M, Spencer JD. (2017). Clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. Paediatr. Int. Children's health. 37 (4): 273–279. doi: 10.1080/20469047.2017.1382046.
- Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL et al. (2013). Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. J Urol. 190: 222–227. doi: 10.1016/j.juro.2013.01.069.
- Finucane TE. (2017). Urinary Tract Infection — Requiem for a Heavyweight. J Am Geriatr Soc. 65 (8): 1650–1655.
- Greenhow TL, Hung Y-Y, Herz AM et al. (2014). The changing epidemiology of serious bacterial infections in young infants. Pediatr Infect Dis J. 33: 595–599. doi: 10.1097/INF.0000000000000225.
- O'Brien K, Edwards A, Hood K et al. (2013). Prevalence of urinary tract infection in acutely unwell children in general practice: a prospective study with systematic urine sampling. Br J Gen Pract. 63: e156–164. doi: 10.3399/bjgp13X663127.
- Salo J, Ikaheimo R, Tapiainen T et al. (2011). Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease. Pediatrics. 128: 840–847. doi: 10.1542/peds.2010–3520.
- Shaikh N, Hoberman A, Hum SW et al. (2018). Development and Validation of a Calculator for Estimating the Probability of Urinary Tract Infection in Young Febrile Children. JAMA Pediatr. 172: 550.
- Shaikh N, Shope TR, Hoberman A, Vigliotti A, Kurs-Lasky M, Martin JM. (2016). Association Between Uropathogen and Pyuria. JM Pediatrics. 138: 1.
- Wald ER. (2018). Cystitis and pyelonephritis. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Elsevier, Philadelphia. 8: 395.

Відомості про авторів:

Буднік Тетяна Василівна — д.мед.н, доц. каф. фундаментальної медицини Науково-навчального центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Т. Шевченка. Адреса: м. Київ, просп. Глушкова, 2. <https://orcid.org/0000-0003-3956-3903>.

Квашніна Людмила Вікторівна — д.мед.н., проф., зав. відділенням медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-16. <https://orcid.org/0000-0001-7826-4880>.

Чернявська Марина Леонідівна — заст. медичного директора з медичних питань ВСП № 3 «ТОВ Добробут - Поліклініка». Адреса: м. Київ, вул. Татарська, 2а. тел. (044) 495-28-88.

Стаття надійшла до редакції 18.10.2021 р., прийнята до друку 07.02.2022 р.

УДК 616-018.4-053.2-073:577.161.2:612.015.31

Т.В. Фролова, Н.С. Осман

Структурно-функціональний стан кісткової тканини в дітей у період другого ростового спурту

Харківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 1(121): 31-35. doi 10.15574/SP.2022.121.31

For citation: Frolova TV, Osman NS. (2022). Structural and functional state of bone tissue in children during the second growth spurt. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(121): 31-35. doi 10.15574/SP.2022.121.31.

Період інтенсивного росту дітей супроводжується активними процесами моделювання та ремоделювання кісткової тканини. Формування кісткової тканини залежить від багатьох факторів, у тому числі від адекватного надходження до організму дитини необхідних нутрієнтів, до яких передусім належить кальцій, фосфор, магній і вітамін D. Від того, на якому рівні проходить мінералізація кісткової тканини в дітей у період інтенсивного росту, залежить, чи досягне кісткова тканина піку накопичення кісткової маси. Адекватна мінералізація кісткової тканини є запорукою здоров'я кісток у майбутньому, що реалізується в зниженні кількості низько енергетичних переломів і, відповідно, у підвищенні якості життя людей похилого віку.

Мета — встановити особливості стану кісткової тканини в дітей у період ростового спурту залежно від статусу вітаміну D і показників мінерального обміну.

Матеріали та методи. Обстежено 205 дітей віком 9–17 років, які були розподілені на групи залежно від наявності ростового спурту та його інтенсивності. Обстеження включало аналіз даних анамнезу, оцінку рівнів фізичного та статевого розвитку, ультразвукову та рентгенівську (DXA) денситометрію, визначення рівнів загального та іонізованого кальцію, фосфору, магнію та вітаміну D.

Результати. Під час ультразвукової денситометрії встановлено зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у 24 (48,0%) дітей (Z-score — 1,8±0,56) I групи, у 28 (60,87%) дітей (Z-score — 1,96±0,27) II групи та в 43 (39,45%) дітей (Z-score — 1,68±0,72) III групи. За допомогою DXA обстежено 32 дитини, з них у 18 (56,25%) дітей підтверджено зниження МЩКТ. У дітей I групи, які мали знижену МЩКТ, середній рівень вітаміну 25-(OH)-D становив 39,04±11,84 нмоль/л, тоді як у дітей з нормальною МЩКТ — 42,43±6,3 нмоль/л. У дітей II групи, у яких МЩКТ була зниженою, середній рівень 25-(OH)-D становив 45,68±5,48 нмоль/л; при нормальній МЩКТ — 45,47±4,69 нмоль/л. Діти III групи зі зниженою МЩКТ мали середній рівень 25-(OH)-D — 36,73±8,94 нмоль/л; із нормальною МЩКТ — 42,91±9,1 нмоль/л. Середні показники забезпеченості кальцієм такі: у дітей I групи рівень загального кальцію становив 2,22±0,15 ммоль/л, іонізованого кальцію — 1,12±0,28 ммоль/л; у дітей II групи — відповідно 2,13±0,11 ммоль/л і 0,99±0,10 ммоль/л; у дітей III групи — 2,26±0,18 ммоль/л і 1,12±0,10 ммоль/л. Середні рівні магнію такі: I група — 0,96±0,44 ммоль/л; II група — 0,89±0,11 ммоль/л; III група — 0,85±0,19 ммоль/л. Середні рівні фосфору такі: I група — 1,47±0,22 ммоль/л; II група — 1,5±0,23 ммоль/л; III група — 1,49±0,23 ммоль/л.

Висновки. Зниження МЩКТ у дітей у період ростового спурту обумовлене недостатністю або дефіцитом вітаміну D та низькою забезпеченістю мікроелементами — кальцієм, фосфором і магнієм. Проте найбільш суттєвим чинником зниження МЩКТ є саме відставання процесів накопичення кісткової маси на тлі інтенсивного лінійного росту скелету.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ростовий спурт, кісткова тканина, вітамін D, денситометрія, кальцій.

Structural and functional state of bone tissue in children during the second growth spurt

T.V. Frolova, N.S. Osman

Kharkiv National Medical University, Ukraine

The period of intensive growth of children is accompanied by active processes of modeling and remodeling of bone tissue. The formation of bone tissue depends on many factors, but first of all it is an adequate supply of essential nutrients to the child, which primarily include calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D. Depending on the level of mineralization of bone tissue in children during intensive growth will depend on whether the bone tissue reaches the peak of bone mass accumulation. Adequate mineralization of bone tissue is the key to bone health in the future, which will be realized in reducing the number of low-energy fractures and, accordingly — in improving the quality of life in the elderly.

Purpose — to establish the peculiarities of the state of bone tissue in children during the growth spurt, depending on the status of vitamin D and indicators of mineral metabolism.

Materials and methods. 205 children aged 9–17 years were examined, which were divided into groups depending on the presence of growth spurt (GS) and its intensity. The examination included analysis of anamnesis data, assessment of physical and sexual development levels, ultrasound and X-ray (DXA) densitometry, determination of levels of total and ionized calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D.

Results. Ultrasound densitometry showed a decrease in bone mineral density (BMD) in 24 children (48.0%) (Z-score — 1.8±0.56) I group; 28 children (60.87%) (Z-score — 1.96±0.27) group II and 43 children (39.45%) (Z-score — 1.68±0.72) group III. 32 children were examined with DXA, 18 of them (56.25%) were diagnosed with decreased BMD. In children of group I who had reduced BMD, the average level of vitamin 25-(OH)-D was 39.04±11.84 nmol/l, while in children with normal BMD — 42.43±6.3 nmol/l. In children of group II BMD in which it was reduced, the average level of 25-(OH)-D was 45.68±5.48 nmol/l; at normal BMD — 45.47±4.69 nmol/l. Children of group III with reduced BMD had an average level of 25-(OH)-D 36.73±8.94 nmol/l; with a normal BMD — 42.91±9.1 nmol/l. The average indicators of calcium supply in the groups are as follows: in children of group I — the level of total calcium was 2.22±0.15 mmol/l, ionized calcium — 1.12±0.28 mmol/l; in children of group II — the level of total calcium 2.13±0.11 mmol/l, the level of ionized calcium 0.99±0.10 mmol/l; in children of group III — the level of total calcium 2.26±0.18 mmol/l, the level of ionized calcium 1.12±0.10 mmol/l. The average levels of magnesium were as follows: Group I — 0.96±0.44 mmol/l; Group II — 0.89±0.11 mmol/l; Group III — 0.85±0.19 mmol/l. When determining the average levels of phosphorus, the following data were obtained: Group I — 1.47±0.22 mmol/l; Group II — 1.5±0.23 mmol/l; Group III — 1.49±0.23 mmol/l.

Conclusions. Decreased bone mineral density in children during growth spurt is due to deficiency or deficiency of vitamin D and low supply of macronutrients — calcium, phosphorus, magnesium. However, the most significant factor in reducing BMD is the lag in the processes of bone mass accumulation against the background of intensive linear skeletal growth.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: growth spurt, bone tissue, vitamin D, densitometry, calcium.

Вступ

На сучасному етапі гостро постає питання здоров'я кісткової тканини. Таке захворювання, як остеопороз, займає лави першості поряд із захворюваннями серцево-судинної системи та онкологічними захворюваннями [2]. Саме дитячий вік є критичним до впливу дефіциту кальцію на організм. Оскільки в дитячому віці накопичується 40–60% кісткової маси, а до закінчення пубертатного періоду дитина має вже 80–90% кісткової маси дорослої людини, дефіцит мінеральних речовин або порушення їхнього засвоєння в цей період може призводити до недосягнення піку кісткової маси в майбутньому [3]. А це, своєю чергою, реалізується в підвищенні частоти остеопорозу і, як наслідок, — переломів. За даними нещодавніх досліджень, лише одна з десяти дівчат та один із чотирьох хлопчиків віком 11–15 років в Україні мають у раціоні достатню кількість кальцію [4,7], що свідчить про низьку забезпеченість есенціальними нутрієнтами дитячого організму. Дослідження, проведені в інших країнах серед дітей шкільного віку, метою яких було вивчити раціон дітей та забезпеченість їх кальцієм, також показали, що у 80–90% дітей спостерігається дефіцит кальцію в раціоні, без суттєвої різниці між хлопчиками й дівчатками [1,5].

Відомо, що рівень кальцію в крові є константою. У разі зниження його споживання нормальний рівень досягається за рахунок вимивання кальцію з кісткового матриксу, де знаходиться основний його запас (99%). У різні періоди життя потреба в кальції є неоднаковою — найбільш критичними є дитячий та похилий вік. Це зумовлено тим, що відбувається дисонанс між потребою та споживанням кальцію [8,11].

Оптимальний рівень кальцію, фосфору, магнію та вітаміну D сприяє формуванню кісткової тканини, її мінералізації. Недостатнє надходження цих нутрієнтів до організму дитини, особливо в період ростового спурту, може негативно вплинути на формування кісткового матриксу [10,12,14], що реалізується у збільшенні випадків порушення мінералізації кісткової тканини та остеопорозу.

Мета дослідження — встановити особливості стану кісткової тканини в дітей у період ростового спурту залежно від статусу вітаміну D і мінерального обміну.

Матеріали та методи дослідження

Під час дослідження обстежено 205 школярів м. Харкова віком 9–17 років, із них —

112 (54,63%) хлопчиків і 93 (45,37%) дівчинки. Критеріями залучення до дослідження були: народження в строк, відповідність фізичного та нервово-психічного розвитку віку дитини, необтяжений сімейний анамнез (щодо захворювань кісткової, ендокринної систем, порушень обміну речовин тощо); відсутність застосування вітамінно-мінеральних комплексів, у тому числі вітаміну D протягом 6 місяців до моменту обстеження. До критеріїв вилучення належали: наявність хронічної соматичної, ендокринної та спадкової патології. Діти розподілені на три групи. Критеріями залучення до групи були наявність та інтенсивність ростового спурту. До I групи увійшли 50 дітей, які мали ростовий спурт і за поточний рік прибавили у зрості від 8 до 12 см; до II групи увійшло 46 дітей, які мали ростовий спурт і за поточний рік прибавили у зрості більш ніж 12 см, до III групи — 109 дітей, які не мали ростового спурту.

Дослідження включало загальноклінічне обстеження, оцінювання рівня фізичного розвитку за рекомендаціями WHO («Child Growth Standards», 2007), визначення індексу маси тіла, оцінювання статевого розвитку за шкалою Таннера [13]. Для оцінювання структурно-функціонального стану кісткової тканини застосовано ультразвукову денситометрію та двохенергетичну рентгенівську абсорбціометрію (DXA) [6]. Ультразвукову денситометрію виконано на апараті «Sonost-2000» (Корея) на п'ятковій кістці, цей метод використано як скринінговий та проведено всім дітям, які взяли участь у дослідженні. Тридцяти двом дітям, які мали зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), додатково проведено обстеження за допомогою методу подвійної енергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA) (хребці L1-L4, апарат «HOLOGIC QDR W Explorer», США). Критерієм зниження МЩКТ для обох видів дослідження прийнято показник Z-score ≤ -2 (The International Society For Clinical Densitometry, 2019) [9]. Визначення забезпеченості мінеральними речовинами проведено такими методами: загального кальцію, фосфору і магнію — колориметричним методом; іонізованого кальцію — іонселективним методом. Забезпеченість вітаміном D визначено за рівнем його активного метаболіту 25(OH)D у крові методом імуноферментного аналізу. Референтними показниками прийнято дані Методичних рекомендацій з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи: рекомендовані дози

препаратів вітаміну D для здорової популяції та груп ризику (2013 р.). Рівень 25(OH)D нижче 50 нмоль/л розцінено як дефіцит вітаміну D, рівень від 50 до 75 нмоль/л — як недостатність вітаміну D, рівень 25(OH)D від 75 до 125 нмоль/л — як оптимальний [15].

Отримані дані статистично опрацьовано у програмах «Microsoft Office Excel 2007» та «STATISTICA 7». Перевірку на нормальність розподілу рівня вітаміну D та значення МЩКТ проведено за допомогою тесту Колмогорова—Смірнова з використанням поправки Большева (для груп від 25 до 50 елементів). Перевірку гіпотези про рівність середніх значень отриманих даних, що відповідають нормальному закону розподілу, здійснено за допомогою критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Нульову гіпотезу відхилено на довірчому рівні $p < 0,05$. Для порівняння відносних показників застосовано критерій Фішера, який можна застосовувати під час роботи з малими вибірками, довірчий рівень — $p < 0,05$. Для оцінювання зв'язку між показниками розраховано коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (r_s). Дані за текстом надано у вигляді середнього значення (M), стандартного відхилення ($\pm\sigma$) та інтерквартильних розмахів.

Обстеження проведено після отримання письмової згоди батьків на участь дитини в дослідженні і виконано згідно з принципами Гельсінської декларації прав людини (1948 р.), Європейської конвенції із захисту прав та достоїнств людини в аспекті біомедицини (1997 р.) та згідно із нормативними актами України (Закон України від 04.04.1996 № 123/96 «Про лікарські засоби» та наказ МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» від 23.09.2009 № 690) із мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів з урахуванням міжнародних біоетичних стандартів щодо згоди батьків на участь дітей у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення

Після загальноклінічного дослідження та оцінювання фізичного розвитку отримано такі дані: 26 (12,7%) дітей з усіх обстежених мали ризик розвитку надмірної ваги, 8 (3,9%) дітей — надмірну вагу. Статевий розвиток дітей усіх груп відповідав віковим нормам. У більшості дітей спостерігалися прояви сполучно-тканинної дисплазії у вигляді сколіотичної осанки,

плоскостопості, пролапсу мітрального клапана, аномальної хорди лівого шлуночка тощо. Такі особливості діагностувалися у 133 (64,8%) дітей, з них у 32 (64,0%) дітей I групи, у 30 (65,2%) дітей II групи та в 71 (65,1%) дитини III групи; тобто вірогідної різниці по групах не виявлено.

Зниження МЩКТ на ультразвуковій денситометрії діагностувалося у 24 (48,0%) дітей I групи, середнє значення показника Z-score в яких становило — $1,8 \pm 0,56$ [-0,7;-3,1], у 28 дітей (60,87%) II групи із середнім значенням показника Z-score $-1,96 \pm 0,27$ [-0,8;-2,4] та в 43 (39,45%) дітей III групи, середнє значення показника Z-score дорівнювало $-1,68 \pm 0,72$ [0,4;-3,2]. Тобто найбільше випадків зниження МЩКТ діагностувалося в дітей з інтенсивним ростовим спуртом ($p < 0,05$).

За допомогою DXA обстежено 32 дитини, з них у 18 (56,25%) дітей відмічалася зниження МЩКТ. Кількість дітей зі зниженням МЩКТ у I групі становила 38,9%, у II групі — 50,0%. Частота зниження МЩКТ у дітей II групи була достовірно вищою ($p < 0,05$), ніж у дітей I групи.

У дітей усіх трьох груп спостерігалася недостатність або дефіцит вітаміну D. Так, у дітей I групи недостатність вітаміну D відмічалася у 9 (18,0%) дітей, тоді як його дефіцит — у 41 (82,0%) дитини; середній рівень вітаміну D по групі становив $40,80 \pm 9,44$ нмоль/л. У дітей II групи недостатність вітаміну D діагностувалося у 6 (13,04%), а його дефіцит — у 40 (86,96%) дітей; середній рівень вітаміну D по групі становив $45,6 \pm 5,14$ нмоль/л. У дітей III групи недостатність вітаміну D виявлялася у 18 (16,5%) дітей, а його дефіцит — у 91 (83,5%) дитини; середній рівень вітаміну D по групі становив $40,47 \pm 9,49$ нмоль/л.

У дітей I групи зі зниженою МЩКТ середній рівень 25(OH)D становив $39,04 \pm 11,84$ нмоль/л, тоді як у дітей з нормальною МЩКТ — $42,43 \pm 6,3$ нмоль/л; у дітей II групи — відповідно $45,68 \pm 5,48$ нмоль/л і $45,47 \pm 4,69$ нмоль/л; у дітей III групи — відповідно $36,73 \pm 8,94$ нмоль/л і $42,91 \pm 9,1$ нмоль/л. Середні значення рівня вітаміну D по групах залежно від показників МЩКТ тканини наведено в таблиці 1.

Проведений кореляційний аналіз Спірмена показав, що в I та II групах не виявлено взаємозв'язку між рівнем вітаміну D та МЩКТ. У III групі виявлено позитивний зв'язок між рівнем вітаміну D та МЩКТ ($r_s = 0,4$).

Під час визначення забезпеченості дітей кальцієм отримано такі дані. У дітей I групи

Таблиця 1
Середні показники рівня вітаміну D (25-(ОН)-D) I–III груп залежно від показників мінеральної щільності кісткової тканини, нмоль/л (M±σ)

МЩКТ	I група (n=50)	II група (n=46)	III група (n=109)
Z-score >-2	42,43±6,3	45,47±4,69	42,91±9,1
Z-score ≤-2	39,04±11,84	45,68±5,48	36,73±8,94*

Примітка: * – позитивний кореляційний зв'язок ($r_s=0,4$).

зі зниженою МЩКТ середній рівень загального кальцію становив $2,2\pm 0,12$ ммоль/л, із нормальною МЩКТ – $2,25\pm 0,18$ ммоль/л, при цьому зниження його рівня діагностувалося у 52,0% дітей. Середній рівень іонізованого кальцію в дітей зі зниженою МЩКТ становив $1,12\pm 0,09$ ммоль/л, із нормальною МЩКТ – $1,13\pm 0,08$ ммоль/л, зниження його рівня діагностувалося у 30,0% дітей. У дітей II групи зі зниженою МЩКТ середній рівень загального кальцію становив $2,13\pm 0,1$ ммоль/л, із нормальною МЩКТ – $2,13\pm 0,13$ ммоль/л, а зниження його рівня виявлялося у 71,7% дітей. Середній рівень іонізованого кальцію в дітей II групи зі зниженою МЩКТ становив $0,98\pm 0,09$ ммоль/л, із нормальною МЩКТ – $1,0\pm 0,11$ ммоль/л, зниження його рівня виявлялося у 78,3% дітей. Середній рівень загального кальцію в дітей III групи зі зниженою МЩКТ становив $2,21\pm 0,15$ ммоль/л, із нормальною МЩКТ – $2,29\pm 0,19$ ммоль/л, зниження його рівня виявлялося у 42,2% дітей. Середній рівень іонізованого кальцію в дітей III групи зі зниженою МЩКТ становив $1,07\pm 0,10$ ммоль/л, із нормальною МЩКТ – $1,14\pm 0,09$ ммоль/л, а його зниження виявлялося у 33,0% дітей. Дані по групах наведено в таблиці 2.

За даними таблиці 2, найбільший відсоток дітей з дефіцитом кальцію був у групі з інтенсивним ростовим спуртом ($p<0,05$).

Під час визначення рівнів магнію отримано такі дані. У дітей I групи його середній рівень становив $0,96\pm 0,44$ ммоль/л, а дефіцит – у 8,0% дітей; у дітей II групи середній рівень магнію становив $0,89\pm 0,11$ ммоль/л, усі показники знаходилися в межах вікової норми; у дітей III групи середній рівень магнію становив $0,85\pm 0,19$ ммоль/л, а зниження рівня магнію діагностувалося в 6,4% дітей. За результатами визначення рівня фосфору виявлено, що в дітей I групи середній рівень фосфору становив $1,47\pm 0,22$ ммоль/л, у дітей II групи – $1,5\pm 0,23$ ммоль/л, у дітей III групи – $1,49\pm 0,23$ ммоль/л. Середні рівні фосфору достовірно не різнилися по групах, але в дітей III групи у 4,59% випадків відмічалася гіперфосфатемія, що потребує подальшого дослідження, зокрема, слід проаналізувати харчовий раціон, вивчити рівень паратгормону та провести спостереження в динаміці.

Висновки

У дітей шкільного віку спостерігається недостатність і дефіцит вітаміну D, що сягає 100%. Не виявлено залежності між зниженням рівнів вітаміну D та віком дитини. Зниження рівнів кальцію та магнію на тлі низького забезпечення вітаміном D впливає на мінералізацію кісткової тканини, що реалізується в зниженні МЩКТ. У дітей з ростовим спуртом достовірно частіше відмічається зниження МЩКТ, яке залежить від його інтенсивності та не залежить від забезпеченості вітаміном D, на відміну від дітей без ростового спурту. Отже, у розвитку порушень мінералізації кісткової тканини в дітей у період ростового спурту відіграє роль не тільки дефіцит вітаміну D і макроелементів, але й відповідність швидкості мінералізації кісткової тканини інтенсивності процесів росту дітей.

Таблиця 2
Забезпеченість кальцієм дітей I–III груп залежно від мінеральної щільності кісткової тканини

Показник	I група (n=50)		II група (n=46)		III група (n=109)	
	МЩКТ, Z-score >-2 (n=26)	МЩКТ, Z-score ≤-2 (n=24)	МЩКТ, Z-score >-2 (n=18)	МЩКТ, Z-score ≤-2 (n=28)	МЩКТ, Z-score >-2 (n=66)	МЩКТ, Z-score ≤-2 (n=43)
Рівень загального кальцію, ммоль/л (M±σ)	2,25±0,18	2,2±0,12	2,13±0,13	2,13±0,1	2,29±0,19	2,21±0,15
Кількість дітей з дефіцитом загального кальцію, абс. (%)	12 (46,1)	6 (25,0)	13 (72,2)	19 (67,9)	18 (27,3)	19 (44,2)
Рівень іонізованого кальцію, ммоль/л (M±σ)	1,13±0,08	1,12±0,09	1,0±0,11	0,98±0,09	1,14±0,09	1,07±0,10
Кількість дітей з дефіцитом іонізованого кальцію, абс. (%)	11 (42,3)	9 (37,5)	13 (72,2)	24 (85,7)	16 (24,2)	23 (53,5)

Перспективи подальших досліджень.

Заплановано подальші дослідження щодо забезпеченості дітей вітаміном D і макроелементами та їхнього впливу на зниження МЩКТ у дітей, особливо в період ростового стрибка. Проводяться дослідження з вивчення генетичної складової порушення мінералізації кісткової тканини.

Автори свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Akseer N, Al-Gashm S, Mehta S, Mokdad A, Bhutta ZA. (2017). Global and regional trends in the nutritional status of young people: a critical and neglected age group. *Ann NY Acad Sci.* 1393 (1): 3–20. doi: 10.1111/nyas.13336.
2. Antypkin YuH, Volosovets OP, Maidannik VH, Berezenko VS, Moiseienko RO, Vyhovska OV, Mozyrska OV. (2018). Stan zdorovia dytiachoho naselennia-maibutnie krainy. *Zdorove rebenka.* 1: 1–11. [Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ, Березенко ВС, Моїсеєнко РО, Выговська ОВ, Мозирська ОВ. (2018). Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни. *Здоров'є реbenка.* 1: 1–11].
3. Beketova HV, Povorozniuk VV, Syvachenko YuV. (2018). Faktory, shcho vplyvaiut na dosiahnennia piky kistkovoї masy u ditei ta pidlitkiv, yak osnovy profilaktyky osteoporozu. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobotnykiv NMAPO im. PL Shuryka.* 30: 480–491. [Бекетова ГВ, Поворознюк ВВ, Сиваченко ЮВ. (2018). Фактори, що впливають на досягнення піку кісткової маси у дітей та підлітків, як основи профілактики остеопорозу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. ПЛ Шупика.* 30: 480–491].
4. Berzin VI, Stelmakhivska VP. (2018). Hihienichni aspekty problemy kharchuvannia ditei shkilnoho viku v suchasnykh umovakh. *Zdorovia suspilstva-Zdorova suspilstva.* 7 (2): 87–90.
5. Bouziani A, Saeid N, Benkirane H, Qandoussi L, Taboz Y, El Hamdouchi A, El Kari K, El Mzibri M, Aguenau H. (2018). Dietary Calcium Intake in Sample of School Age Children in City of Rabat, Morocco. *J Nutr Metab:* 8084623. doi: 10.1155/2018/8084623.
6. Dilorgi N. (2018). Update on bone density measurements and their interpretation in children and adolescents *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism.* 32 (4): 477–498.
7. Frolova TV, Okhapkina OV, Atamanova OV, Medvedieva OP. (2016). Vitamino-mineralna zabezpechenist ditei Kharkivskoho rehionu. *Zdorove rebenka.* 5: 73. [Фролова ТВ, Охалкіна ОВ, Атаманова ОВ, Медведєва ОП. (2016). Вітамінно-мінеральна забезпеченість дітей Харківського регіону. *Здоров'є реbenка.* 5: 73].
8. Horobets AA. (2019). Vytamyny u mykroelementy kak spetsyfycheskye rehulyatory fyzyolohycheskykh u metabolycheskykh protsessov v orhanyzme ditei u podrostkov. *Ukraynskyi zhurnal Perynatolohyia u Pedyatryia.* 4 (80): 75–92. [Горобець АА. (2019). Вітаміни і мікроелементи як специфічні регулятори фізіологічних і метаболічних процесів в організмі дітей і підлітків. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія.* 4 (80): 75–92]. doi: 10.15574/PP.2019.80.75.
9. ISCD. (2019). Skeletal Health Assessment In Children from Infancy to Adolescence. Official Pediatric Positions of the ISCD as updated in 2019. URL: <https://www.iscd.org/>.
10. Kouda K, Iki M, Fujita Y, Nakamura H, Uenishi K, Ohara K, Nishiyama T. (2020). Calcium Intake and Bone Mineral Acquisition during the Pubertal Growth Spurt: Three-Year Follow-Up of the Kitakata Kids Health Study in Japan. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Tokyo).* 66 (2): 158–167. doi: 10.3177/jnsv.66.158.
11. Martinez Redondo I, Garcia Romero R, Calmarza P, De Arriba Munoz A, Martinez-Redondo D, Sanz Paris A. (2021). Vitamin D insufficiency in a healthy pediatric population. The importance of early prophylaxis. *Nutrition Hospitalaria.* Aug 25. Spanish. doi: 10.20960/nh.03606.
12. Marushko YuV, Hyshchak TV. (2021). Profylaktyka defytsyta vytamyna D u ditei. *Sostoianye problemy v myre u Ukrayne. Sovremennaia pedyatryia. Ukrayna.* 4 (116): 36–45. [Марушко ЮВ, Гишчак ТВ. (2021). Профілактика дефіциту вітаміна D у дітей. *Состояние проблемы в мире и Украине. Современная педиатрия. Украина.* 4 (116): 36–45]. doi: 10.15574/SP.2021.116.36.
13. Ministry of Health of Ukraine. (2016). Protocol of medical care for children in the specialty «Pediatric Endocrinology». The order of the Ministry of Health of Ukraine from 27.04.2016. [МОЗ України. (2016). Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». Наказ МОЗ України від 27.04.2016].
14. Ohta H. (2019). Growth spurts of the bone from infancy to puberty. *Clinical Calcium.* 29 (1): 9–17. PMID: 30590354.
15. Pludowski P, Karczarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokol D, Czech-Kowalska J, Debski R, Decsi T, Dobrzanska A, Franek E, Gluszko P, Grant WB, Holick MF, Yankovskaya L, Konstantynowicz J, Ksiazyk JB, Ksiezopolska-Orlowska K, Lewinski A, Litwin M, Lohner S, Lorenc RS, Lukaszewicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A, Misiorowski W, Nowicki M, Povoroznyuk V, Rozentryt P, Rudenka E, Shoenfeld Y, Socha P, Solnica B, Szalecki M, Talalaj M, Varbiro S, Zmijewski MA. (2013). Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol.* 64 (4): 319–327. doi: 10.5603/ep.2013.0012. PMID: 24002961.

Відомості про авторів:

Осман Наталія Сергіївна — аспірант каф. пропедевтики педіатрії №1 Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, пр. Науки, 4. <https://orcid.org/0000-0002-8621-4389>.
Фролова Тетяна Володимирівна — д.мед.н., проф., зав. каф. пропедевтики педіатрії №1 Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, пр. Науки, 4. <https://orcid.org/0000-0002-6861-8902>.
Стаття надійшла до редакції 25.10.2021 р., прийнята до друку 06.02.2022 р.

УДК 616.233/.24-002-022.7-074:616.15

Є.П. Ортеменка¹, Т.В. Краснова¹, І.Б. Січка²

Інформативність загальноприйнятих запальних маркерів крові у верифікації гострих інфекційно-запальних процесів нижніх дихальних шляхів у дітей

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна
²КНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 1(121): 36-41. doi 10.15574/SP.2022.121.36

For citation: Ortemenka YeP, Krasnova TV, Sichkar IB. (2022). Informativity of common inflammatory blood markers in the verification of acute inflammatory processes of the lower respiratory tract. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(121): 36-41. doi 10.15574/SP.2022.121.36.

Верифікація гострих інфекційно-запальних процесів нижніх дихальних шляхів та обґрунтування антибіотикотерапії нерідко базується на оцінці активності маркерів запалення крові, але дані щодо їх інформативності в дифдіагностиці гострих пневмоній та бронхітів у дітей суперечливі.

Мета — вивчити діагностичну цінність окремих показників запальної відповіді крові у верифікації позалікарняної неускладненої пневмонії та гострого обструктивного бронхіту для оптимізації менеджменту інфекційно-запальних захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей.

Матеріали та методи. На базі пульмонологічного відділення Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні обстежено 75 дітей, серед яких першу (I) клінічну групу сформував 51 пацієнт із діагнозом «Позалікарняна пневмонія», а другу (II) групу — 24 дитини із гострим обструктивним бронхітом. За основними клінічними характеристиками групи порівняння були зіставленими. Одержані результати дослідження проаналізовано за допомогою параметричних («Р», за критерієм Стьюдента) і непараметричних («Р», методом кутового перетворення Фішера) методів обчислення, а оцінку діагностичної цінності тестів проведено з позиції клінічної епідеміології з урахуванням їх чутливості (ЧТ) та специфічності (СТ), а також відношення шансів (ВШ) реалізації події з урахуванням їх 95% довірчих інтервалів (95% ДІ).

Результати. Аналіз отриманих даних показав, що в дітей, хворих на позалікарняну пневмонію, такі загальноприйняті показники запальної відповіді крові (лейкоцитоз, відносний нейтрофіліоз, зсув лейкоцитарної формули ліворуч, прискорення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) або високий рівень С-реактивного протеїну (СРП) у крові характеризуються низькою чутливістю тестів (у межах від 11% до 63%), що вказує на недоцільність їх використання як скринінгових тестів для верифікації пневмонії. Водночас показано, що зазначені запальні маркери крові характеризуються достатньою специфічністю (у межах від 75% до 93%) у верифікації пневмонії лише за їх значущого підвищення (кількість лейкоцитів крові $>15,0 \times 10^9$, ШОЕ ≥ 10 мм/год та рівень СРП у крові >6 мг/мл), що свідчить про доцільність їхнього застосування лише для підтвердження запалення паренхіми легень.

Установлено, що нормальний рівень лейкоцитів ($<10,0 \times 10^9$) в гемограмі не володіє достатньою діагностичною (кількість хибнонегативних і хибнопозитивних результатів становила 46% і 45% відповідно) або вірогідною предикторною роллю (ВШ=1,44; 95% ДІ: 0,54–3,81) у діагностиці гострого обструктивного бронхіту, а отже, не могли впливати на склад етіотропного лікування, зокрема на відміну антибіотикотерапії. Проте кількість паличкоядерних нейтрофілів $\leq 5\%$ у загальному аналізі крові вирізнялася незначною кількістю (16%) хибнопозитивних результатів, що дає змогу використовувати цей маркер у підтвердженні діагнозу гострого обструктивного бронхіту та для скасування антибіотикотерапії, проте не як його предиктор (ВШ=2,21; 95% ДІ: 0,69–7,06) або скринінговий показник (ЧТ=29%).

Висновки. Аналіз отриманих даних показав, що в дітей, хворих на позалікарняну пневмонію, такі загальноприйняті показники запальної відповіді (лейкоцитоз, відносний нейтрофіліоз, зсув лейкоцитарної формули ліворуч, прискорення ШОЕ або високий рівень СРП у крові) характеризуються великою часткою хибнонегативних результатів, що вказує на недоцільність їх використання як скринінгових методів для верифікації пневмонії. Водночас показано, що зазначені запальні маркери крові характеризуються достатньою специфічністю у верифікації пневмонії за їх значущого підвищення (кількість лейкоцитів крові $>15,0 \times 10^9$, ШОЕ ≥ 10 мм/год та рівень СРП у крові >6 мг/мл), що вказує на можливість їх використання для підтвердження запалення паренхіми легень. При цьому кількість у гемограмі паличкоядерних нейтрофілів $\leq 5\%$ вирізняється високим рівнем специфічності (СТ=84%), що дає змогу використовувати цей маркер у підтвердженні діагнозу гострого обструктивного бронхіту та для скасування антибіотикотерапії.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: позалікарняна пневмонія; обструктивний бронхіт; діти, маркери запальної відповіді крові; діагностична цінність.

Informativity of common inflammatory blood markers in the verification of acute inflammatory processes of the lower respiratory tract

Ye.P. Ortemenka¹, T.V. Krasnova¹, I.B. Sichkar²¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine²CNP «Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital», Ukraine

Verification of acute infectious inflammatory processes of the lower respiratory tract and indication for antibiotic therapy are often based on the evaluation of the activity of inflammatory blood markers, but the data on their informative value in the diagnosis of acute pneumonia and bronchitis in children are controversial and conflicting.

Purpose — to study the diagnostic value of some inflammatory blood markers in the verification of uncomplicated community-acquired pneumonia and acute obstructive bronchitis with the purpose of management's optimization of infectious inflammatory diseases of the lower respiratory tract in children.

Materials and methods. At the pulmonological department of the Regional children's clinical hospital in Chernivtsi city 75 children have been examined. In the I clinical group 51 patients with diagnosis of «community-acquired pneumonia» were enrolled, and the second (II) group consisted of 24 children with acute obstructive bronchitis. According to the main clinical characteristics, the comparison groups have been comparable. The results of the study have been analyzed by parametric («P», Student's criterion) and non-parametric («P», Fisher's angular transform method) calculation methods, and methods of clinical epi-

demiology with an evaluation of the diagnostic value of the tests has been performed taking into account their sensitivity (Se) and specificity (Sp), as well as the odd ratio (OR) of the event, taking into account their 95% confidence intervals (95% CI).

Results. The analysis of the obtained data has showed that in the patients with community-acquired pneumonia such common inflammatory blood markers (leukocytosis, relative neutrophilosis, shift of leukocyte formula to the left, elevation of erythrocyte sedimentation rate (ESR) or high level of C-reactive protein — CRP) are characterized by low sensitivity (Se in range between 11% and 63%) indicating that they are inadvisable for use as the screening tests for the verification of pneumonia. At the same time, it has been shown that these inflammatory blood markers are characterized by sufficient specificity (in the range from 75% to 93%) in the verification of pneumonia only under their significant increase (total leukocyte count $>15.0 \times 10^9$, ESR >10 mm/h and CRP level in blood >6 mg/ml), indicating that they are relevant enough, but only for confirming inflammation of the lung parenchyma.

It has been found that the normal level of leukocytes ($<10.0 \times 10^9$) in the hemogram did not have sufficient diagnostic (the number of false-negative and false-positive results was 46% and 45%, respectively) or probable predictor role (OR=1.44; 95%CI: 0.54–3.81) in the diagnosis of acute obstructive bronchitis, and therefore could not influence the composition of etiologic treatment, namely to cancellation of antibiotic therapy. However, the number of rod neutrophils $\leq 5\%$ in the common blood count has been characterized by a small number (16%) of false-positive results, which allows the use of this marker as confirming the diagnosis of acute obstructive bronchitis, and as well, as indication for antibiotic therapy discontinuation, but not as a predictor (OR=2.21; 95% CI: 0.69–7.06) or screening index (Se=29%).

Conclusions. Analysis of the data has showed that in children with community-acquired pneumonia such common indicators of inflammatory response (leukocytosis, relative neutrophilia, shift of leukocyte formula to the left, acceleration of ESR or high CRP level in the blood) are characterized by a large proportion of false-negative results, and thus indicates the inexpediency of their use as screening methods to verify pneumonia. At the same time, it has been shown that these inflammatory blood markers are characterized by sufficient specificity in the verification of pneumonia under their significant increase (number of blood leukocytes $>15.0 \times 10^9$, ESR ≥ 10 mm/h and CRP level >6 mg/ml), which indicates the possibility of their use to confirm inflammation of the lung parenchyma. Herewith the number of rod neutrophils in the hemogram $\leq 5\%$ is characterized by a high specificity (Sp=84%), which allows to use this marker in confirming the diagnosis of acute obstructive bronchitis and, as well as, an indication for antibiotic therapy cancellation.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: community-acquired pneumoniae; obstructive bronchitis; children; markers of a blood inflammatory response; diagnostic value.

Вступ

Пневмонія та гострий бронхіт (простий та обструктивний) залишаються найпоширенішими захворюваннями респіраторного тракту, а кашель — найчастішою причиною звернень пацієнтів по амбулаторну (2,5 млн населення) і невідкладну (понад 4 млн) допомогу [2,4,14]. При цьому коректний діагноз (пневмонії або бронхіту) визначає не тільки правильну лікувальну тактику, але й нерідко життя пацієнтів: у 2015 р. у світі від пневмонії померло 920 тис. дітей цієї вікової категорії, що становило 15% усього дитячого населення [4,12,17].

Слід зазначити, що сучасні настанови щодо менеджменту респіраторної патології зводяться до того, що гострий бронхіт у 90–98% випадків спричиняють вірусні інфекції, при цьому гострий бронхіт є самолімітованим захворюванням і, за окремих винятків, не потребує призначення антибіотиків [3,6,9,12].

Водночас пневмокок (*Streptococcus pneumoniae*) та гемофільна паличка (*Haemophilus influenzae* тип В) залишаються провідними бактеріальними чинниками позалікарняних пневмоній (ПП) у дітей різного віку, а пневмонії, викликані золотистим стафілококом (*Staphylococcus aureus*) або клебсіелою (*Klebsiella pneumoniae*), хоча і рідше, але трапляються в дитячій популяції та характеризуються тяжким перебігом, значною кількістю ускладнень і високим рівнем летальності [4,11]. Вірусні агенти виявляються у 15–40% випадків ПП, особливо в дітей молодшого віку [6,11]. Оскільки

ки наразі неможливо розрізнити експрес-методами вірусну і бактеріальну етіологію пневмонії, інфекційно-запальний процес при цій патології є підставою для стартової емпіричної антибіотикотерапії [4,6,7,12].

Повсякчас верифікація діагнозу гострої респіраторної патології (бронхіту, пневмонії тощо) та обґрунтування антибіотикотерапії нерідко базується на результатах параклінічного дослідження, зокрема, на маркерах гострої фази запалення (показниках лейкограми крові та вмісті С-реактивного протеїну (СРП) тощо) [6,7,12,17]. При цьому лейкоцитоз із нейтрофілією та зсувом лейкоцитарної формули ліворуч (збільшення кількості молодих форм нейтрофілів відносно реферативної норми) вважаються ознакою більшості бактеріальних інфекцій, а вірусна інфекція повсякчас асоціює з лімфоцитозом з або без відносної нейтропенії [8,10,15].

У низці досліджень нейтрофіліоз сам по собі або його поєднання зі зсувом лейкоцитарної формули ліворуч визначені предиктором бактеріємії в дітей молодшого віку із лихоманкою [8], зокрема, відмічена значуща пряма кореляція між частотою виявлення культури *Streptococcus pneumoniae* у крові із наявністю лейкоцитозу з підвищенням абсолютної кількості нейтрофілів у крові (G.M. Lee, M.B. Harper, 1998). Водночас значне поширення імунізації пневмоковою кон'югованою вакциною значно знизила частоту бактеріємії, спричиненої цим мікроорганізмом, та водночас спричинило зменшення частоти значущого

лейкоцитозу, який вважався типовою характеристикою пневмококової бактеріємії [4,8,11]. При цьому показано, що маркери загального аналізу крові не володіють достатнім та адекватним рівнем чутливості й специфічності у відокремленні вірусної та бактеріальної інфекції [8,10].

Слід зазначити, що численні дослідження останніх років спрямовані на вивчення ролі нейтрофільних лейкоцитів у розвитку й перебігу вірусних інфекцій [5,8,15]. У цілому, у результаті зазначених досліджень відбувається зміна парадигми щодо ролі цих гранулоцитів у перебігу інфекцій, зокрема, їх здатності розпізнавати та знищувати переважно бактеріальні й грибові мікроорганізми [11,14,15]. Показано, що перебіг вірусної інфекції нерідко асоціює не лише з нейтрофільним лейкоцитозом натомість класичного вірус-асоційованого лімфоцитозу, але й з підвищеним рівнем інших запальних маркерів крові (швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), СРП тощо) [8,13,15].

Зважаючи на суперечливість даних відносно діагностичної цінності та предикторної ролі маркерів запальної відповіді в діагностиці гострих інфекційно-запальних захворювань респіраторного тракту, доцільно проаналізувати результати окремих параклінічних методів обстеження дітей, госпіталізованих із приводу ПП та гострого бронхообструктивного синдрому (БОС).

Мета дослідження — для оптимізації менеджменту інфекційно-запальних захворювань нижніх дихальних шляхів (неускладненої ПП і гострого обструктивного бронхіту) вивчити діагностичну цінність окремих показників запальної відповіді крові у верифікації цієї гострої патології респіраторної системи в дітей різного віку.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено в паралельних клінічних групах порівняння, сформованих за принципом простої вибірки, методом «випадок-контроль», із дотриманням основних вимог до нього. Сформовано когорту хворих на гостру інфекційно-запальну патологію респіраторної системи — 75 дітей різного віку, які отримували стаціонарне лікування в пульмонологічному відділенні Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні (ОДКЛ). Усім пацієнтам проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження, яке передбачало визначення показників запальної відповіді крові (показники загального аналізу крові (ЗАК), ШОЕ, рівні СРП та антитіл до стрептолізину «О» (антистрептолізин «О», АСЛ-О) у крові).

Першу (I) основну клінічну групу сформував 51 пацієнт із верифікованою ПП гострого перебігу, а до другої (II) клінічної групи (контроль) увійшли 24 дитини з остаточним діагнозом «Гострий обструктивний бронхіт», тобто з проявами гострого БОС.

За основними клінічними характеристиками групи порівняння були однорідними. Так, кількість пацієнтів чоловічої статі у I та II групах порівняння становила відповідно 47,1% і 58,3% випадків ($p < 0,05$), а частка мешканців села — 58,8% і 79,2% ($p < 0,05$).

Результати дослідження проаналізовано за допомогою комп'ютерних пакетів «Statistica v5.0 Win» (ліцензійний номер 23415768970423) та «Excel XP 2002» (ліцензійний номер FM9FY-TMF7Q-KCKCT-V9T29-TBVBG) для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Правильність нульової гіпотези визначено з урахуванням рівня значущості p (за критерієм Ст'юдента), рф (методом кутового перетворення Фішера). Оцінку діагностичної цінності показників у верифікації нозологічних форм респіраторної патології в дітей проведено з позиції клінічної епідеміології з урахуванням чутливості (ЧТ) та специфічності (СТ) тестів, а також відношення шансів (ВШ) реалізації події та його 95% довірчого інтервалу (95% ДІ) [14].

Дослідження виконано з дотриманням етичних принципів наукових медичних досліджень за участю людини, затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.) та відповідними наказами МОЗ України; протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом ОДКЛ для всіх учасників. Письмову інформовану згоду на участь у дослідженні отримано у всіх пацієнтів та їхніх батьків.

Результати дослідження та їх обговорення

Слід зазначити, що пацієнти, які отримували лікування з приводу гострого БОС, були вірогідно молодшими (середній вік — $4,6 \pm 0,5$ року) за хворих I групи (середній вік — $6,6 \pm 0,6$ року; $p = 0,02$).

Зважаючи на те, що маркери запальної відповіді почасти є показаннями до призначення антибіотикотерапії [8,16], доцільно проаналізувати показники ЗАК у пацієнтів груп порівняння (табл. 1).

Незважаючи на те, що за середніми показниками в пацієнтів обох груп спостерігався

Таблиця 1

Показники загального аналізу крові пацієнтів груп порівняння

Показник	I група (n=51)	II група (n=24)	p
Лейкоцити ($\times 10^9$)	12,5 \pm 0,9	11,5 \pm 0,9	=0,05; НВ
Мієлоцити, %	0,2 \pm 0,1%	0	=0,22; НВ
Метамієлоцити, %	0,1 \pm 0,1%	0	=0,39; НВ
Паличкоядерні нейтрофіли, %	14,1 \pm 1,3%	11,6 \pm 1,7%	=0,28; НВ
Сегментоядерні нейтрофіли, %	52,9 \pm 1,7%	55,0 \pm 3,0%	=0,50; НВ
Еозинофіли, %	2,8 \pm 0,4%	2,2 \pm 0,5%	=0,34; НВ
Лімфоцити, %	26,5 \pm 1,9%	28,0 \pm 3,6%	=0,67; НВ
Моноцити, %	3,5 \pm 0,3%	3,1 \pm 0,4%	=0,42; НВ
ШЗЕ, мм/год	7,4 \pm 0,6	6,7 \pm 0,8	=0,46; НВ

Примітка: НВ – немає відмін.

Таблиця 2

Діагностична цінність окремих показників запальної відповіді у верифікації позаликарняної пневмонії в дітей (%)

Показник	Діагностична цінність	
	ЧТ	СТ
Лейкоцити $>15,0 \times 10^9$	24	93
Паличкоядерні нейтрофіли $\geq 12\%$	63	58
Сегментоядерні нейтрофіли $>65\%$	11	63
Загальна кількість нейтрофілів $\geq 75\%$	37	42
ШОЕ ≥ 10 мм/год	22	83
СРП >6 мг/мл	41	75
АСЛ-О ≥ 200 Од/мл	55	75

лейкоцитоз, у майже половини (45,1% хворих I групи та у 54,2% випадків у II групі; $p=0,10$) дітей загальної когорти обстежених загальна кількість лейкоцитів крові була в межах норми (до $10,0 \times 10^9$). При цьому нормальна кількість ($\leq 5\%$) паличкоядерних нейтрофілів відмічалася в третини (29,2%) пацієнтів із БОС та лише у 15,7% випадків у I групі ($p=0,38$).

Установлено, що відносна кількість сегментоядерних нейтрофілів крові $>65\%$ реєструвалася у 37,5% спостережень у II групі пацієнтів та лише в 11,8% хворих на пневмонію ($p=0,02$). При цьому загальна кількість молодих і зрілих форм нейтрофілів відносно усіх клітин лейкограми $\geq 75\%$ відмічалася в майже половини (45,8% осіб) пацієнтів із БОС та лише у 37,3% хворих на ПП ($p=0,40$). При цьому ШОЕ ≥ 10 мм/год реєструвалася у чверті (25% осіб) пацієнтів I групи та кожного п'ятого (22,2% випадків) хворого II групі ($p=0,12$).

Середні значення концентрації СРП у сироватці крові обстежених дітей становили $9,3 \pm 1,8$ мг/мл у I групі та $7,5 \pm 5,7$ мг/мл у II групі ($p=0,71$). При цьому концентрація СРП >6 мг/мл відмічалася у 40,9% хворих на ПП та лише у чверті (25% випадків) пацієнтів із БОС ($p=0,09$).

Виявлено, що середній рівень АСЛ-О становив $150 \pm 32,6$ Од/мл у I групі та $50 \pm 50,0$ Од/мл у II групі ($p=0,22$). Слід зазначити, що високі титри АСЛ-О (≥ 200 Од/мл), що є маркером

гострої або нещодавно перенесеної стрептокової інфекції [5,7], відмічалися більше ніж у половини (54,6% випадків) хворих на ПП та лише у 25% представників II групі ($p=0,30$).

Оцінку діагностичної цінності окремих маркерів запальної відповіді у верифікації гострої ПП у дітей наведено в табл. 2.

Низька чутливість визначених маркерів запалення крові (від 11% до 63%) і високий відсоток негативних результатів за наявності хвороби не дали змоги рекомендувати ці діагностичні тести як скринінгові в діагностиці ПП.

Під час оцінювання діагностичної цінності окремих маркерів запальної відповіді у верифікації БОС у дітей встановлено, що нормальний ($<10,0 \times 10^9$) рівень лейкоцитів характеризувався високим рівнем як хибнонегативних (ЧТ=54%), так і хибнопозитивних (СТ=55%) результатів. Водночас виявлення незначної кількості молодих форм нейтрофільних гранулоцитів у периферичній крові (паличкоядерні нейтрофіли $\leq 5\%$) володіло високим рівнем специфічності (СТ=84%), проте низькою чутливістю тесту (відсоток хибнонегативних результатів тесту за даної розподільчої точки становив 71%) у верифікації гострого БОС у дітей.

Захворювання респіраторної системи залишаються одними з найбільш соціально значущих у педіатрії, що зумовлене високим рівнем поширеності та захворюваності серед дитячого

населення, необхідністю стаціонарного спостереження пацієнтів і високим рівнем смертності [2,7,9,11].

Слід зазначити, що більшість досліджень, присвячених диференційній діагностиці етіології та тяжкості ПП, свідчать про те, що відокремити вірусну від бактеріальної пневмонії можна лише за використання комбінації різноманітних клініко-параклінічних маркерів. При цьому показано, що запальні маркери крові (лейкоцитоз, ШОЕ), рівні СРП і концентрація прокальцитоніну – ПКТ) володіють достатньою предикторною цінністю в діагностиці бактеріальних ПП [7,11].

Водночас більшість досліджень показує, що застосування запальних маркерів крові (підвищення загальної кількості лейкоцитів, СРП, ПКТ, ШОЕ) має обмежену діагностичну цінність у верифікації бактеріальної етіології пневмонії та має розглядатися лише як додаткова інформація в обґрунтуванні антибактеріальної терапії [11,16]. Такі дані, зокрема, ґрунтуються на результатах досліджень, у яких показано, що застосування антибактеріальної терапії поліпшує перебіг ПП у 93% дітей, у яких рівень лейкоцитів крові становить $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$, та лише у 50% пацієнтів, у яких абсолютна кількість лейкоцитів у крові не досягла $10 \times 10^9/\text{л}$ [16]. При цьому більшість літературних джерел вказує на те, що лише значний рівень лейкоцитозу (вміст лейкоцитів крові $> 15 \times 10^9/\text{л}$) у переважній більшості випадків асоціює з бактеріальною інфекцією [6–8,16].

Аналіз отриманих нами даних показав, що значний лейкоцитоз (загальна кількість лейкоцитів крові $> 15,0 \times 10^9$) відмічався лише у третини (33,3% випадків) хворих на пневмонію та в кожного п'ятого (20,8% спостережень) пацієнта II групи ($p=0,06$). При цьому зсув лейкоцитарної формули ліворуч, зокрема, наявність великої кількості ($\geq 12\%$) молодих паличкоядерних форм нейтрофілів, що нерідко вважається ознакою бактеріального запального процесу [8,10,15], реєструвався у 62,8% хворих на пневмонію дітей та лише у 41,7% пацієнтів із БОС ($p=0,42$).

Можливо, наявність відносного нейтрофілозу (45,8% випадків) та зсуву лейкоцитарної формули ліворуч (41,7% спостережень) серед представників II групи, в яких за віком характерним є фізіологічний лімфоцитоз [8,11,15], впливали на рішення ініціювати антибактеріальну терапію. Так, аналіз отриманих даних показав, що на момент госпіталізації антибіотико-

терапію призначено усім пацієнтам (100%) I групи та в більшості випадків (70,8% осіб; $p=0,001$) у II групі.

Слід зазначити, що з визначених у роботі маркерів запальної відповіді крові лише деякі показники (виразний лейкоцитоз, а також значне підвищення ШОЕ та рівня СРП) володіли достатнім рівнем специфічності для підтвердження діагнозу пневмонії, проте із зазначених сурогатних показників запальної відповіді організму лише лейкоцитоз $> 15,0 \times 10^9$ вірогідно підвищував ризик (ВШ=4,03; 95% ДІ: 1,14–14,26) наявності гострої пневмонії в пацієнтів. При цьому високий відсоток негативних результатів за наявності хвороби (ЧТ=11%-63%) не дали змоги рекомендувати ці діагностичні тести як скринінгові в діагностиці ПП.

Водночас аналіз отриманих даних показав, що нормальний рівень лейкоцитів ($< 10,0 \times 10^9$) крові в ЗАК не володів достатньою діагностичною (кількість хибнонегативних і хибно-позитивних результатів становила 46% і 45% відповідно) або вірогідною предикторною роллю (ВШ=1,44; 95% ДІ: 0,54–3,81) у діагностиці гострого обструктивного бронхіту, а отже, не могли впливати на склад етіотропного лікування, зокрема на відміну антибіотикотерапії. Водночас лише кількість паличкоядерних нейтрофілів $\leq 5\%$ у ЗАК вирізнялася незначною кількістю (16%) хибнопозитивних результатів, що дає змогу використовувати цей маркер у підтвердженні діагнозу гострого обструктивного бронхіту та для скасування антибіотикотерапії, проте не як його предиктор (ВШ=2,21; 95% ДІ: 0,69–7,06) або скринінговий показник (ЧТ=29%).

Висновки

Аналіз отриманих даних із позиції клінічної епідеміології показав, що в дітей, хворих на ПП, такі загальноприйняті показники запальної відповіді (лейкоцитоз, відносний нейтрофілоз, зсув лейкоцитарної формули ліворуч, прискорення ШОЕ або високий рівень СРП у крові) характеризуються великою часткою хибнонегативних результатів, що вказує на недоцільність їх застосування як скринінгових методів для верифікації пневмонії. Водночас показано, що зазначені запальні маркери крові характеризуються достатньою специфічністю у верифікації пневмонії лише за їх значущого підвищення (кількість лейкоцитів крові $> 15,0 \times 10^9$, ШОЕ ≥ 10 мм/год і рівень

СРП у крові >6 мг/мл), що свідчить про доцільність їх використання лише для підтвердження запалення паренхіми легень. При цьому встановлено, що нормальний ($<10,0 \times 10^9$) рівень лейкоцитів у загальному аналізі крові хворих на респіраторну патологію дітей характеризувався низькою діагностичною цінністю у верифікації гострого БОС. Проте кількість паличкоядерних нейтрофілів $\leq 5\%$ у гемограмі пацієнтів вирізнялася значною специ-

фічністю тесту, що дає змогу використовувати цей маркер у підтвердженні діагнозу гострого обструктивного бронхіту та для скасування призначеної антибіотикотерапії. У цілому підтверджено низьку діагностично-інформативну роль рутинних маркерів запалення крові як для діагностики гострого запалення паренхіми легень у дітей, так і в дифодіагностиці пневмоній із гострим БОС.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Agraz-Cibrián JM, Giraldo DM, Mary FM, Urcuqui-Inchima S. (2017). Understanding the molecular mechanisms of NETs and their role in antiviral innate immunity. *Virus Res.* 15 (228): 124–133. doi: 10.1016/j.virusres.2016.11.033.
2. Antypkin JG, Chumachenko NG, Umanets TR, Lapshin VF. (2016). The aspects of respiratory organs pathological conditions dynamics among child population *Sovremennaya pediatriya.* 2(74): 73–77. [Антипкін ЮГ, Чумаченко НГ, Лапшин ВФ, Уманець ТР. (2016). Динаміка захворюваності та поширеності бронхолегеневої патології у дітей. *Сучасна педіатрія.* 2(74): 73–77]. doi 10.15574/SP.2016.74.73
3. Berezniy VV. (2019). Acute Respiratory Infections in Children: an Early Start/Up Approach to Therapy. Evidence Database (review). *Sovremennaya pediatriya.* 1(97): 89–100. [Бережний ВВ. (2019). Гострі респіраторні захворювання у дітей: ранній стартовий підхід до терапії. Доказова база даних (огляд). *Сучасна педіатрія.* 1(97): 89–100]. doi 10.15574/SP.2019.97.89
4. Dona D, Zingarella S, Gastaldi A, Lundin R et al. (2018). Effects of clinical pathway implementation on antibiotic prescriptions for pediatric community-acquired pneumonia. *PLOS ONE.* 13 (2): e0193581. doi: 10.1371/journal.pone.0193581.
5. Drescher B, Bai F. (2013). Neutrophil in Viral Infections, Friend or Foe? *Virus Res.* 171 (1): 1–7. doi: 10.1016/j.virusres.2012.11.002.
6. Evertseva J, Baumgardner DJ, Regnera A, Banerjee I. (2010). Diagnosis and management of pneumonia and bronchitis in outpatient primary care practices. *Prim Care Respir J.* 19 (3): 237–241. doi: 10.4104/pcrj.2010.00024.
7. Harris M, Clark J, Cote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, Thomson A. (2011). British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax.* 66 (2): ii1–ii23. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200598.
8. Inoue S, Willert JR. (2018). Leukocytosis. Clinical Presentation. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/956278-clinicalcauses>.
9. Kinkade S, Long NA. (2016). Acute Bronchitis. *Am Family Physician.* 94 (7): 560–566. URL: <http://www.aafp.org/afp/2016/1001/p560-s1>.
10. Kochling A, Loffler C, Reinsch S, Hornung A et al. (2018). Reduction of antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections in primary care: a systematic review. *Implementation Science.* 13 (47): 1–25. doi: 10.1186/s13012-018-0732-y.
11. Le Roux DM, Zar HJ. (2017). Community-acquired pneumonia in children — a changing spectrum of disease. *Pediatr Radiol.* 47: 1392–1398. doi: 10.1007/s00247-017-3827-8.
12. Mathura S, Fuchsb A, Bielickia J, Van Den Ankerb J, Sharlanda M. (2018). Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review. *Paediatrics and International Child Health.* 38 (S1): 66–75. doi: 10.1080/20469047.2017.1409455.
13. Naumenko V, Turk M, Jenne CN, Kim SJ. (2018). Neutrophils in viral infection. *Cell Tissue Res.* 371 (3): 505–516. doi: 10.1007/s00441-017-2763-0.
14. Olsen J, Christensen K, Murray J, Ekbohm A. (2010). An Introduction to Epidemiology for Health Professionals. Springer Science-Business Media. LLC: 157. doi: 10.1007/978-1-4419-1497-2.
15. Riley LK, Rupert J. (2015). Evaluation of Patients with Leukocytosis. *Am Fam Physician.* 92 (11): 1004–1011. URL: <https://www.aafp.org/afp>.
16. Schrock KS, Hayes BL, George CM. (2012). Community-Acquired Pneumonia in Children. *Am Fam Physician.* 86 (7): 661–667.
17. Singh A, Zahn E. (2019). Acute Bronchitis. Last Update: March 22. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448067/>.

Відомості про авторів:

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

Краснова Таїсія Володимирівна — інтерн-педіатр Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0003-4906>.

Січкач Інна Борисівна — зав. пульмонологічного відділення Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0003-3608-806X>.

Стаття надійшла до редакції 17.11.2021 р., прийнята до друку 06.02.2022 р.

УДК 618.33

І.О. Тучкіна, Н.С. Пилипенко

Оцінка репродуктивного потенціалу дівчаток-підлітків із гінекологічною патологією, народжених із дефіцитом маси тіла

Харківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 1(121): 42-48. doi 10.15574/SP.2022.121.42

For citation: Tuchkina IO, Pylypenko NS. (2022). Reproductive potential assesment of adolescent girls with gynecological pathology, born low to gestational weight. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(121): 42-48. doi 10.15574/SP.2022.121.42.

Терміни настання пубертату залежать від безлічі генетичних факторів і зовнішніх умов: расової та етнічної приналежності, особливості екології, географічного розташування та навіть характеру харчування. Часто причиною функціональної затримки пубертату є синдром затримки внутрішньоутробного росту плода.

Мета — дослідити основні показники розвитку і становлення репродуктивної системи дівчат-підлітків із гінекологічною патологією, народжених із дефіцитом маси тіла.

Матеріали та методи. Обстежено 53 дівчинки віком від 13 до 18 років, розподілені на групи залежно від маси тіла під час народження. 1-ша група (основна) — 26 дівчаток, народжених із масою тіла <3000,0 г; 2-га група (порівняння) — 27 дівчаток, народжених із масою тіла 3000–3700,0 г. Обстеження включало аналіз даних анамнезу, оцінку рівнів фізичного та статевого розвитку.

Результати. Середній вік досліджуваних дорівнював 14,5±1,8 року [12,7; 16,3]. У дівчаток, народжених із малою масою тіла, у пубертатному періоді спостерігалася менша динаміка як щорічного збільшення маси тіла, так і середньої маси тіла порівняно з дівчатками 2-ї групи. У всі вікові періоди відмічалася достовірне відставання у зрості в 1-й групі порівняно з 2-ї групою. Дефіцит зросту дітей у 13–14 років становив 3,5 см, у 15–16 років — 3,7 см, а в 17–18 років — 4,2 см. Найбільше збільшення зовнішніх розмірів кісткового таза відносно попереднього вікового періоду відзначалося в 15–16 років. У 1 і 2-й групах із поперечних розмірів таза найбільш інтенсивно збільшувалося *D. cristarum*, дещо менше — *D. trochanterica*. Проаналізувавши показники основних зовнішніх розмірів кісткового таза, можна зробити висновок, що у віці 13–14 і 15–16 років у дівчаток 1-ї групи розміри великого таза практично не відрізнялися від параметрів у 2-й групі. Однак у 17–18 років всі зовнішні розміри кісткового таза відставали від розмірів дітей 2-ї групи в середньому на 1 см, що свідчить про схильність до формування вузького таза в дівчаток, народжених із малою масою тіла. Середній сумарний бал статевого розвитку в 1-й групі в усі досліджувані вікові періоди був достовірно меншим, ніж у 2-й групі.

Висновки. У дівчат, народжених із малою масою тіла, спостерігається тенденція до затримки статевого розвитку за характером лобкового оволосіння, однак до кінця пубертатного періоду ця ознака наближається до параметрів ровесниць, народжених із нормальною масою тіла. Отже, до 18 років майже у всіх дівчаток, народжених із нормальною масою тіла, констатується повний ступінь вираженості вторинних статевих ознак, характерний для жінок репродуктивного віку. Водночас у дівчаток, народжених із малою масою тіла, відмічається уповільнення формування вторинних статевих ознак на юнацькій стадії розвитку.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода, репродуктивний потенціал, низька маса тіла при народженні, менархе.

Reproductive potential assesment of adolescent girls with gynecological pathology, born low to gestational weight

I.O. Tuchkina, N.S. Pylypenko

Kharkiv National Medical University, Ukraine

The timing of puberty depends on many genetic factors and external conditions: race and ethnicity, environmental characteristics, geographical location and even the nature of nutrition. Often the cause of functional delayed puberty is the syndrome of delayed fetal development.

Purpose — to study the main indicators of development and formation of the reproductive system of adolescent girls with gynecological pathology, born with a deficit of body weight.

Materials and methods. We examined 53 adolescent girls aged 13–18 years, who were divided into groups according to body weight at birth. Group 1 (main) — 26 girls born weighing less than 3000.0 grams. The second group (comparison) included 27 girls born with a body weight of 3000–3700.0 grams. The survey included analysis of anamnesis data, assessment of levels of physical and sexual development.

Results. The mean age of the subjects was 14.5±1.8 years [12.7; 16.3]. For girls who were born with low body weight, during puberty there was a lower dynamics of annual weight gain and average body weight compared to girls in group 2. In all age periods there was a significant lag in growth in the 1st group compared to the 2nd group. The growth deficit in 13–14 years was 3.5 cm, in 15–16 years — 3.7 cm, and in 17–18 years — 4.2 cm. The largest increase in the external size of the pelvis compared to the previous age period is observed in 15–16 years. In the 1st and 2nd groups of the transverse dimensions of the pelvis *d.cristarum* increases most intensively, slightly less — *d.trochanterica*. Analyzing the indicators of the main external dimensions of the pelvis, we can conclude that at the age of 13–14 and 15–16 years in girls of the 1st group, the size of the pelvis did not differ from the parameters in the 2nd group. However, in 17–18 years, all the external dimensions of the pelvis lagged behind the data in the 2nd group by an average of 1 cm, which indicates a tendency to form a narrow pelvis in girls born with low body weight. The average total score of sexual development in the 1st group in all studied age periods was significantly lower than in the 2nd.

Conclusions. For girls born with low body weight, there is a tendency to delay sexual development by the nature of pubic hair, but by the end of puberty, this feature is close to the parameters of peers born with normal body weight. Thus, by the age of 18, almost all girls born with normal body weight have a complete degree of secondary sexual characteristics, typical of women of childbearing age. While girls born with low body weight, there was a slowdown in the formation of secondary sexual characteristics in adolescence.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: puberty, reproductive potential, low birth weight, menarche.

Вступ

Вивчення репродуктивного здоров'я дівчаток набуває останнім часом все більшої актуальності. Незважаючи на те, що репродуктивна функція виявляється властивою дорослій людині, коріння її формування, як і виникнення порушень репродуктивного здоров'я, розташовуються в інтервалі від моменту утворення зиготи та до точки реалізації відтворення потомства. Пубертатний період є вкрай важливою, рубіжною фазою розвитку людини, коли організм піддається ряду змін, що сприяють настанню його статевої та фізичної зрілості [3,9]. Пубертат — це транзиторийний період між дитинством і статевою зрілістю, контролюється комплексом нейроендокринних факторів, що забезпечують ряд фізичних і психічних змін, які призводять до фізичної, психічної та репродуктивної зрілості організму. Від того, наскільки повноцінно в підлітка перебігає і наскільки благополучно завершується пубертат, багато в чому залежить остаточне становлення репродуктивних функцій, фертильність і дітородний прогноз, фінальний зріст і метаболічний статус у дорослого покоління [7].

Терміни настання пубертату залежать від безлічі генетичних факторів і зовнішніх умов: расової та етнічної приналежності, особливості екології, географічного розташування та навіть характеру харчування. Часто причиною функціональної затримки пубертату є синдром затримки внутрішньоутробного росту плода (ЗВУРП) [4].

Затримка внутрішньоутробного росту плода є важливою медико-соціальною проблемою. Його частота в новонароджених не має тенденції до зниження, що зумовлено незадовільним станом здоров'я вагітних, широким впровадженням у практику охорони здоров'я комплексу лікувальних заходів, спрямованих на збереження вагітності у хворих жінок, інтенсивним розвитком репродуктивних технологій, а також методів реанімації та інтенсивної терапії новонароджених [10].

Перинатальна захворюваність і смертність серед дітей зі ЗВУРП у 4–8 разів перевищує таку в дітей із масою тіла при народженні, що відповідає терміну гестації. Істотний внесок зазначена патологія робить у розвиток дитячої інвалідності. Більш ніж у половини недоношених дітей зі ЗВУРП у ранньому віці відзначається відставання у фізичному розвитку,

у 40–60% дітей — затримка інтелектуального розвитку [1].

Затримка внутрішньоутробного росту плода діагностується в дітей, які мають недостатню масу тіла під час народження відносно їх гестаційного віку, тобто коли величина маси тіла нижче 10% центилу при терміні вагітності матері, та (або) морфологічний індекс зрілості, що відстає на 2 й більше тижнів від істинного гестаційного віку. Крім того, для характеристики дітей з недостатньою масою тіла вживається термін «маленький до терміну» (smallfordate), рекомендований Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) з 1961 р. Серед дітей зі ЗВУРП виділяють 2 групи: 1) доношені (народжені після 37-го тижня вагітності) та перенесені (народжені на 42-му тижні вагітності і пізніше); 2) недоношені діти з меншою для цього терміну гестації масою тіла [5].

Формування ЗВУРП — складний, багатоетапний і пролонгований у часі процес, що залежить від комплексу факторів: генеалогічних, біологічних і соціальних. Провідна роль у патогенезі ЗВУРП належить порушенню матково-плацентарного кровообігу, що призводить до гіпоксії, каскаду метаболічних і функціональних порушень у плода та новонароджених. Є відомості про існування генетичного фактора, що схиляє до гіпотрофії плода.

Діапазон факторів, що призводять до виникнення ЗВУРП, дуже широкий. Безперечно, несприятливі умови внутрішньоутробного росту визначають перебіг постнатального періоду онтогенезу, а в подальшому — перебіг становлення менструальної функції дівчаток-підлітків та репродуктивного потенціалу нації в цілому [8].

Останніми роками зростає частота народження дітей з відхиленням від нормальних показників маси тіла, що безпосередньо обумовлює актуальність цього дослідження. Безумовно, усе перелічене демонструє вагому роль впливу маси тіла під час народження на репродуктивний потенціал дівчаток-підлітків у майбутньому [6].

Мета дослідження — встановити основні показники розвитку і становлення репродуктивної системи дівчат-підлітків із гінекологічною патологією, народжених із дефіцитом маси тіла.

Матеріали та методи дослідження

На клінічній базі кафедри акушерства, гінекології та дитячої гінекології Харківського національного медичного університету —

у КНП «Обласна дитяча клінічна лікарня № 1» Харківської обласної ради проведено дослідження протягом 2018–2020 рр. Дослідження схвалено комісією з етики та біоетики Харківського національного медичного університету і відповідало етичним стандартам біоетичного комітету, розробленого відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації «Етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини» з поправками 2013 року. Роботу виконано в межах наукового напряму досліджень кафедри акушерства, гінекології та дитячої гінекології Харківського національного медичного університету «Клініко-патогенетичні особливості та шляхи корекції патологічних станів репродуктивної системи жіночого організму у різні вікові періоди» (номер державної реєстрації 0116U004978). Усі пацієнтки та їхні батьки (опікуни) надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. До дослідження долучено 53 дівчинки віком від 13 до 18 років: 1-ша група (основна) – 26 дівчаток, народжених із масою тіла <3000,0 г; 2-га група (порівняння) – 27 дівчаток, народжених із масою тіла 3000–3700,0 г.

Критерії залучення: добровільна інформована згода пацієнток та їхніх батьків на проведення дослідження; точна інформація щодо маси тіла під час народження; народження в термін гестації 37–41 тиждень; наявність гінекологічної патології за умови відсутності аномалії розвитку статевих органів. З дослідження вилучені пацієнтки, народжені в терміні менше 37 тижнів або більше 41 тижня, від багатоплідної вагітності.

Досліджено основні показники стану репродуктивної системи: фізичний та статевий розвиток, характеристика менструальної функції, розміри таза. Оцінку фізичного розвитку проведено за уніфікованою методикою з використанням антропометричних вимірювань – зросту і маси тіла. За допомогою лінійних діаграм, розроблених в Інституті охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України, визначено характер фізичного розвитку дівчат-підлітків. Виміряно індекс маси тіла (ІМТ), що тісно корелює із загальним вмістом жиру в організмі: $ІМТ = \text{маса, кг} / \text{зріст, м}^2$. Згідно з класифікацією ВООЗ, ІМТ <18,5 кг/м² відповідає недостатній масі тіла, 18,5–24,9 кг/м² – нормальній, ≥25,0 кг/м² – надмірній масі тіла, ≥30,0 кг/м² – ожирінню.

Статевий розвиток вивчено на основі послідовності появи і вираженості вторинних стате-

вих ознак. Ступінь статевого розвитку дівчаток оцінено за формулою $1,2Ma+0,3P+0,4Ax+2,1Me$, де Ma – розвиток молочних залоз; P – лобкове оволошіння; Ax – пахвове оволошіння; Me – вік менархе. Менструальну функцію оцінено на підставі віку менархе, становлення, тривалості менструального циклу, тривалості і болючості менструації [2].

Пельвіометричне обстеження проведено з урахуванням загальноприйнятих рекомендацій та включало вимірювання розмірів таза: *distantia spinarum*, *distatia cristarum*, *distantia trochanterica* та *conjugata externa*. За допомогою вимірювання зовнішніх розмірів таза з досить великим ступенем точності можна прогнозувати величину істинної кон'югати і поперечний розмір входу в порожнину малого таза, що важливо щодо його форми.

З огляду на відсутність нормального розподілу в значній кількості кількісних ознак, що визначається за критерієм Шапіро–Вілка, для статистичного аналізу використано непараметричні методи. Центральні тенденції кількісних ознак описано медіаною (Me) та 95% довірчим інтервалом для медіани (95% CL). Оцінку міжгрупових відмінностей проведено із застосуванням методу Манна–Уїтні (Критерій U) та його узагальненого критерію Краскела–Уолліса (ANOVA), у разі множинних порівнянь застосовано поправку Бонфероні. Відмінності прийнято статистично значущими при $p < 0,05$. Статистичну значущість відмінностей між якісними характеристиками оцінено за допомогою критерію χ^2 . Характер і вираженість зв'язків між різними показниками визначено із застосуванням простої і рангової кореляції за Спірменом. Отримані дані підлягали статистичній обробці за допомогою пакету програм «Statistica 6,0» і «Microsoft Excel Office 10».

Результати дослідження та їх обговорення

У всіх дівчаток обстежуваних груп, долучених до дослідження, верифіковано гінекологічну патологію. Середній вік досліджуваних дорівнював $14,5 \pm 1,8$ року [12,7; 16,3]. Обстежено дівчаток-підлітків із такою нозологією: об'ємні утворення придатків матки, порушення менструальної функції, травми статевих органів, патологія молочної залози, запальні захворювання органів малого таза та аномалії розвитку геніталій.

Становлення репродуктивної системи являє собою складний і тривалий процес розвитку, що починається в перинатальному періоді і завершується досягненням параметрів доро-

слово організму в кінці пубертатного періоду. До кінця пубертатного періоду середня маса тіла в 1-й групі коливалася в середньому $55,4 \pm 1,3$ кг [54,1; 56,7] і була на 5,4 кг меншою, ніж у 2-й групі. До кінця пубертатного періоду середня маса тіла в дівчаток 2-ї групи становила $60,8 \pm 1,4$ кг [59,4; 62,2] та була на 5,4 кг більшою, ніж у 1-й групі. До 15 років включно (на 1 рік пізніше) щорічне збільшення зросту коливалося від 2,3 см до 9,7 см. До 18 років зріст у дівчаток 2-ї групи становив у середньому $167,3 \pm 1,4$ см [165,9; 168,7], що було на 4,3 см більше, ніж у 1-й групі. Аналіз динаміки основних показників фізичного розвитку показав, що їхній приріст у різні вікові періоди відбувається нерівномірно і має певні закономірності в порівнюваних групах. У дівчаток, народжених із малою масою тіла, у пубертатному періоді спостерігалася менша динаміка як щорічного збільшення маси тіла, так і середньої маси тіла порівняно з дівчатками 2-ї групи. Максимальний приріст маси тіла в дівчаток порівнюваних груп спостерігався у віці 15–16 років. Дефіцит маси тіла в дівчаток 1-ї групи порівняно з 2-ю групою становив: у 13–14 років – 4,4 кг ($45,6 \pm 1,2$ кг проти $50,0 \pm 1,5$ кг, $p < 0,01$), у 15–16 років – 3,5 кг ($51,3 \pm 1,3$ кг проти $54,8 \pm 1,2$ кг, $p < 0,05$), а в кінці пубертатного періоду – 4,2 кг ($52,5 \pm 1,2$ кг проти $56,7 \pm 1,6$ кг, $p < 0,05$). У всі вікові періоди відзначалося достовірне відставання зросту в 1-й групі порівняно з 2-ю групою. Дефіцит зросту в 13–14 років становив 3,5 см, у 15–16 років – 3,7 см, а в 17–18 років – 4,2 см.

Важливим показником фізичного і статевого розвитку дівчаток є вікові зміни кісткового таза (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика прямих і поперечних розмірів таза в дівчаток досліджуваних груп (см)

Розміри таза	Вік, роки	1-ша група (n=26)	2-га група (n=27)
<i>D. spinarum</i>	13–14	$22,0 \pm 0,3$	$22,3 \pm 0,3$
	15–16	$22,3 \pm 0,3$	$22,6 \pm 0,4$
	17–18	$22,5 \pm 0,4^*$	$23,9 \pm 0,4$
<i>D. cristarum</i>	13–14	$24,4 \pm 0,3$	$24,5 \pm 0,3$
	15–16	$25,0 \pm 0,4^*$	$26,0 \pm 0,3$
	17–18	$25,3 \pm 0,4^*$	$26,3 \pm 0,3$
<i>D. trochanterica</i>	13–14	$27,9 \pm 0,4$	$28,0 \pm 0,3$
	15–16	$28,4 \pm 0,4$	$28,9 \pm 0,4$
	17–18	$28,7 \pm 0,5^*$	$30,3 \pm 0,4$
<i>C. externa</i>	13–14	$17,0 \pm 0,3$	$17,3 \pm 0,4$
	15–16	$17,2 \pm 0,4$	$17,7 \pm 0,4$
	17–18	$17,5 \pm 0,4$	$18,0 \pm 0,4$

Примітка. * – відмінності достовірні порівняно з показником 2-ї групи, $p < 0,05$.

У 1-й групі в 13–14 років і 15–16 років розмір *D. spinarum* достовірно не відрізнявся від даних 2-ї групи, але до 17–18 років дівчатка 1-ї групи відставали за цим параметром від ровесниць 2-ї групи в середньому на 1,4 см ($22,5 \pm 0,4$ см проти $23,9 \pm 0,4$ см, $p < 0,05$). *D. cristarum* почав відставати дещо раніше, вже в 15–16 років різниця в середньому становила 1,0 см ($25,0 \pm 0,4$ см проти $26,0 \pm 0,3$ см, $p < 0,05$). Ця тенденція зберігалася і наприкінці пубертатного періоду – $25,3 \pm 0,4$ см проти $26,3 \pm 0,3$ см ($p < 0,05$). Тільки в 17–18 років *D. trochanterica* достовірно була меншою порівняно з 2-ю групою на 1,4 см ($28,7 \pm 0,5$ см проти $30,3 \pm 0,4$ см, $p < 0,05$).

Отже, у віковому аспекті виявлено особливості розвитку таза в дівчаток порівнюваних груп. Найбільше збільшення зовнішніх розмірів кісткового таза відносно попереднього вікового періоду відзначалося в 15–16 років. У 1 і 2-й групах із поперечних розмірів таза найінтенсивніше збільшувався *D. cristarum*, дещо менше – *D. trochanterica*. Проаналізувавши показники основних зовнішніх розмірів кісткового таза, можна зробити висновок, що у віці 13–14 років і 15–16 років у дівчаток 1-ї групи розміри великого таза практично не відрізнялися від параметрів 2-ї групи. Однак у 17–18 років усі зовнішні розміри кісткового таза відставали від даних 2-ї групи в середньому на 1 см, що свідчить про схильність до формування вузького таза в дівчаток, народжених із малою масою тіла. Вивчення статевого розвитку дало змогу виявити в дівчаток порівнюваних груп ряд особливостей, які становлять певний клінічний інтерес.

Формування вторинних статевих ознак у всіх дівчаток 1 і 2-ї груп починалося зі зростання молочних залоз. У всіх досліджуваних групах найінтенсивніше зростання молочних залоз відбувалося у віковому інтервалі 11–12 років. Середній вік телархе достовірно не відрізнявся в 1 і 2-й групах і становив у середньому 11,1 року. У 1-й групі ранне телархе у віці до 11 років ($36,5 \pm 3,7\%$) відзначалося в 1,5 раза частіше, ніж у 2-й групі ($24,7 \pm 3,2\%$, $p < 0,05$). У 1-й групі, незважаючи на своєчасне телархе, розвиток молочних залоз відставав від ровесниць 2-ї групи. У 13–14 років співвідношення частоти Ма2 і Ма3 у 1-й групі дорівнювало 1:1. Ступінь Ма2 у цьому віці був частішим, ніж у 2-й групі ($45,8 \pm 6,5\%$ проти $16,7 \pm 5\%$, $p < 0,01$). Більш зріла молочна залоза, яка відповідає Ма3, у 1-й групі виявлялася в 1,5 раза рідше, ніж у ровесниць

2-ї групи ($54,2 \pm 6,4\%$ проти $79,6 \pm 5,5\%$). У 15–16 років у всіх дівчаток 1-ї групи розвиток молочних залоз відповідав стадії Ма3, тоді як у 2-й все ще відзначалася стадія Ма2 ($9,9 \pm 3,5\%$, $p < 0,01$). У 1-й групі не було дівчаток зі зрілими молочними залозами, тоді як у 2-й групі цей ступінь Ма4 відзначався в $19,7 \pm 4,7\%$ ($p < 0,001$). Найбільш адекватними темпи розвитку молочних залоз були в дівчат, народжених із нормальною масою тіла, тоді як у дівчат, народжених із дефіцитом маси тіла, відмічалася запізнення процесу формування молочних залоз.

Ступінь вираженості і характер оволодіння в дівчаток є важливим фактором, який відображає процес формування жіночого морфологічного типу, а також побічно вказує на рівень статевих стероїдів. Ступінь лобкового оволодіння в дівчаток 1-ї групи відставав від ровесниць 2-ї групи. У 13–14 років ступінь Р2 ($25,4 \pm 5,7\%$) був у 2 рази частішим, ніж у 2-й групі ($11,1 \pm 4,3\%$, $p < 0,05$). У 15–16 років частота ступеня Р2 в 1-й групі ($14,8 \pm 4,2\%$) діагностувалася в 5 разів частіше, ніж у ровесниць 2-ї групи ($2,8 \pm 1,9\%$, $p < 0,05$). Наприкінці пубертатного періоду тільки в 1-й групі відмічався ступінь Р2 ($10,0 \pm 4,2\%$, $p < 0,05$). У 1-й групі лобкове оволодіння, що відповідає ступеню Р4, спостерігалося у $20,0 \pm 5,7\%$ тільки в 17–18 років. Ступінь пахвового оволодіння в дівчаток 1-ї групи відставав від одноліток інших порівнюваних груп. У 13–14 років ступінь Ах1 ($13,6 \pm 4,5\%$) відзначався в 3,7 рази частіше, ніж у 2-й групі ($3,7 \pm 2,6\%$). Ступінь пахвового оволодіння в 15–16 років у дівчаток 1-ї групи відставав ще значніше. Ступінь Ах2 був тільки в цій групі ($6,6 \pm 3,2\%$). Частка Ах4 в 15–16 років становила $39,3 \pm 6,3\%$, що було в 2,4 рази рідше, ніж у 2-й групі ($87,3 \pm 3,9\%$, $p < 0,001$). У 17–18 років ступінь Ах4 діагностувався у 2 рази рідше, ніж у 2-й групі ($44,0 \pm 7,0\%$ проти $89,5 \pm 4,1\%$, $p < 0,01$). Середній сумарний бал статевого розвитку (БСР) у 1-й групі в усі досліджувані вікові періоди був достовірно меншим, ніж у 2-й групі. Аналіз БСР наведено в таблиці 2 і показано, що статевий розвиток дівчаток 1-ї групи відстає від ровесниць інших досліджуваних груп.

Особливості становлення менструального циклу є важливим критерієм репродуктивного здоров'я дівчат. Вік менархе відповідав віку 13–15 років у $60,0 \pm 3,8\%$ дівчаток 1-ї групи, що було достовірно більше, ніж у 2-й групі ($26,4 \pm 3,3\%$, $p < 0,001$). Менархе у віці 11–12

Таблиця 2

Середній сумарний бал статевого розвитку в дівчаток досліджуваних груп

Вік, роки	1-ша група	2-га група
13–14 років	$7,9 \pm 0,8^*$	$9,5 \pm 0,7$
15–16 років	$9,4 \pm 0,7^*$	$11,8 \pm 0,9$
17–18 років	$10,9 \pm 0,5^*$	$12,7 \pm 0,7$

Примітка: * – відмінності достовірно порівняно з показником 2-ї групи, $p < 0,05$.

років у 1-й групі ($26,5 \pm 3,4\%$) відзначалося майже в 3 рази рідше, ніж у 2-й групі ($73,6 \pm 3,3\%$). Пізніше настання менархе (у 15 років і старше) в 1-й групі ($13,5 \pm 2,6\%$), тоді як у 2-й групі випадків пізнього настання менархе не було. Середній вік менархе у 1-й ($13,1 \pm 0,4$ років) групі був достовірно більшим порівняно з 2-ю групою ($12,2 \pm 0,2$ року, $p < 0,05$). Регулярний менструальний цикл відразу після менархе становив у 1-й групі $63,5 \pm 3,7\%$. У дівчаток 2-ї групи менструальний цикл встановився відразу в $59,9 \pm 3,6\%$ ($p < 0,001$). Тривалий період становлення регулярного менструального циклу відмічався в 1-й ($20,6 \pm 3,1\%$, $p < 0,001$) і 2-й ($31,9 \pm 3,5\%$, $p < 0,001$) групах. У 1-й групі тривалість менструального циклу від 21 до 24 днів ($20,6 \pm 3,1\%$) відзначалася частіше, ніж у 2-й групі ($11,0 \pm 2,3\%$, $p < 0,05$). У 2-й групі менструальний цикл тривалістю понад 30 днів зареєстрований у $27,5 \pm 3,3\%$ ($p < 0,05$), а в 1-й групі – $8,8 \pm 2,2\%$ ($p < 0,001$). У 1-й групі переважали мізерні менструації, частка яких становила $46,5 \pm 3,8\%$, що було в 4 рази частіше, ніж у 2-й групі ($11,0 \pm 2,3\%$, $p < 0,001$). Гіперменорея зустрічалася у 2-й групі ($15,4 \pm 2,7\%$, $p < 0,001$), а в 1-й групі вона становила $12,9 \pm 2,6\%$, $p < 0,01$. У 1-й групі в кожній третій дівчинки ($8,2 \pm 3,7\%$) тривалість менструації була менше 3 днів, що було частіше, ніж у 2-й ($19,2 \pm 2,9\%$, $p < 0,01$) групі. Загальна тривалість менструації 7 днів і більше у 2-й ($11,0 \pm 2,3\%$, $p < 0,001$) та 1-й ($4,7 \pm 1,6\%$, $p < 0,001$) групах відповідно. Одне з перших місць у цьому ряду посідає первинна дисменорея, частота якої в 1-й групі досягає $74,1 \pm 3,4\%$, що майже у 2 рази частіше, ніж у 2-й групі ($39,6 \pm 3,6\%$, $p < 0,001$).

У 1-й групі дисменорея достовірно частіше відмічалася у віці 13–14 років ($31,8\%$), а до кінця пубертатного періоду її частка знизувалася майже в 2 рази ($17,6\%$). Порушення оваріально-менструальної функції в дівчаток порівнюваних груп переважно були представлені вторинною аменореєю, дисменореєю і матковими кровотечами пубертатного періоду. Вторинна аменорея в 1-й групі виявлялася у $31,2 \pm 3,6\%$, тоді як у 2-й групі її частка стано-

вила $8,2 \pm 2,0\%$, що було в 4 рази рідше, ніж у 1-й групі. У 1-й групі частота маткових кровотеч пубертатного періоду становила $12,9 \pm 2,6\%$, що було в 1,5 раза частіше, ніж у 2-й групі ($8,2 \pm 2,0\%$, $p < 0,01$). Тоді як у більшості ($86,4 \pm 7,3\%$) дівчаток 1-ї групи порушення менструальної функції з'являлися після дворічного періоду нормального циклу і тільки у $13,6 \pm 7,3\%$ після попереднього періоду олігоменореї.

Отже, отримані дані свідчать про вищу частоту патологічних відхилень менструальної функції в дівчат із гінекологічною патологією, народжених із малою масою тіла, порівняно з однолітками, які під час народження мали нормальну масу тіла.

Висновки

Синдром ЗВУРП вносить зміни у формування становлення репродуктивного потенціалу в постнатальному періоді та сприяє виникненню патології жіночої статеві системи.

У дівчат, народжених із малою масою тіла, спостерігається тенденція до затримки статевого розвитку за характером лобкового оволосіння, однак до кінця пубертатного періоду ця ознака наближається до параметрів ровесниць, народжених із нормальною масою тіла. Отже, до 18 років майже у всіх дівчат, які народилися з нормальною масою тіла, констатується повний ступінь вираженості вторинних статевих ознак, характерний для жінок репродуктивного віку.

Водночас у дівчаток, народжених із малою масою тіла, уповільнювалося формування вторинних статевих ознак на юнацькій стадії розвитку.

Незважаючи на своєчасне становлення менструальної функції, у 1-й групі в $15,9 \pm 2,8\%$ відмічався нерегулярний менструальний цикл, що було частіше, ніж у 2-й групі ($8,2 \pm 2,0\%$, $p < 0,05$). Отже, в 1-й групі частота несталого менструального циклу була майже в 2 рази вищою, ніж у 2-й групі.

У структурі порушень менструальної функції в дівчат, народжених із дефіцитом маси тіла, перше місце посіла дисменорея. Крім того, у кожної третьої дівчинки, яка народилася з малою масою тіла, виявлена вторинна аменорея.

Перспективами подальших досліджень є прогнозування розвитку порушень репродуктивної системи в дівчат-підлітків із гінекологічною патологією, народжених із низькою масою тіла на основі визначення маркерів оваріального резерву в сироватці крові.

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Antipkin YuG, Marushko RV, Dudina EA. (2021). Evolution of infant mortality in Ukraine. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 1 (113): 6–14. [Антипкін ЮГ, Марушко РВ, Дудіна ОО. (2021). Еволюція малюкової смертності в Україні. *Сучасна педіатрія Україна.* 1 (113): 6–14]. doi: 10.15574/SP.2021.113.6.
- Bogdanova EA. (2011). *Prakticheskaia ginekologhiia molodykh. Practical gynecology of young people.* Moscow: Meditsinskaia kniha: 238. [Богданова ЕА. (2011). *Практическая гинекология молодых.* Москва: Медицинская книга: 238].
- Garces A, Perez W, Harrison MS, Hwang KS, Nolen TL, Goldenberg RL et al. (2020). Association of parity with birthweight and neonatal death in five sites: The Global Network's Maternal Newborn Health Registry study. *Reprod. Health.* 17 (3): 182. doi: 10.1186/s12978-020-01025-3. PMID: 33334362. PMCID: PMC7745358.
- Huraseva AB. (2010). *Reproduktivnoie zdorovie zhenshchin, rodivshikhsia s poliarnymi znacheniiami massy tela. Reproductive health of women born with polar body weights.* Extended abstract of Doctor's thesis. Volgograd: 40. [Хурасева АБ. (2010). *Репродуктивное здоровье женщин, родившихся с полярными значениями массы тела.* Автореферат диссертации на соискание доктора медицинских наук. Волгоград: 40].
- IOZDP. (2012). *Sait Derzhavnoi ustanovy Instytut okhorony zdorovia ditei ta pidlitkiv Natsionalnoi akademii medychnykh nauk Ukrainy. Раннее и позднее появление первой менструации (менархе) у девочек.* Early and late appearance of the first menstruation (menarche) in girls. [ІОЗДП. (2012). Сайт державної установи Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України. Раннее и позднее проявление первой менструации (менархе) у девочек]. URL: <http://iozdp.org.ua/index.php/2012-09-03-08-35-35>.
- Nazarenko LG, Nestertsova NS. (2016). *Aspekty reproduktivnoho zdorov'ia u zhenshchin s nizkoi i izbytochnoi massoi tela pri rozhdenni. Aspects of reproductive health in women with small and large for gestational age birth weight.* *Woman's Health.* 10 (116): 53–55. [Назаренко ЛГ, Нестерцова НС. (2016). *Аспекти репродуктивного здоров'я у жінок з низької і избыточною масою тіла при народженні.* *Здоров'я жінчини.* 10: 53–55]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2016_10_12.
- Strashok LA, Buznytska OV. (2021). *Anthropometric characteristics of adolescents with signs of metabolic syndrome.* *Modern Pediatrics. Ukraine.* 5 (117): 35–40. [Страшок ЛА, Бузницька ОВ. (2021). *Антропометрическая характеристика подростков с признаками*

- метаболического синдрома. Современная педиатрия. Украина. 5 (117): 35–40]. doi: 10.15574/SP2021.117.35.
8. Tuchkina IA, Dobrovolskaya LA, Tuchkina MYu. (2016). Kliniko-diahnosticheskie aspekty pervichnoi dismenorei v podrostkovom vozraste. Clinical and diagnostic aspects of primary dysmenorrhea in adolescence. *Medicine (Almaty)*. 6 (168): 51–56. [Тучкіна ІА, Добровольська ЛА, Тучкіна МЮ. (2016). Клинико-диагностические аспекты первичной дисменореи в подростковом возрасте. Медицина. Алматы. 6 (168): 51–56].
9. Tuchkina IO, Vyhivska LA, Maltsev HV, Blahoveshchenskyi YeV, Demidenko OD, Rohachova NSh et al. (2018). Zatrymka rostu vnutrishnoutrobnogo ploda: metodychni vkazivky dlia likariv-interniv, likariv akusheriv-hinekologiv, dytiachykh hinekologiv, pediatrix, simeinykh likariv. Intrauterine growth re-tardation: guidelines for interns, obstetricians and gynecologists, pediatric gynecologists, pediatricians, family physicians. *Kharkiv: KhNMU*: 40. [Тучкіна ІО, Вигівська ЛА, Мальцев ГВ, Благовещенський ЄВ, Деміденко ОД, Рогачова НШ. (2018). Затримка росту внутрішньоутробного плода: методичні вказівки для лікарів-інтернів, лікарів акушерів-гінекологів, дитячих гінекологів, педіатрів, сімейних лікарів. Харків: ХНМУ: 40].
10. Zhylyka NJ, Myronjuk IS, Slabkyi GO. (2018). Characteristics of Some Indicators of Reproductive Health of the Female Population of Ukraine. *Wiadomosci Lekarskie (Poland)*. 71 (9): 1803–1808. [Жилка НЯ, Миронюк ІС, Слабкий ГО. (2018). Характеристика деяких показників репродуктивного здоров'я жіночого населення України. *Wiadomosci Lekarskie (Польща)*. 71 (9): 1803–1808].

Відомості про авторів:

Тучкіна Ірина Олексіївна — д.мед.н., проф., зав. кафедри акушерства, гінекології та дитячої гінекології Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, пр. Науки, 4. <https://orcid.org/0000-0003-4280-1474>.

Пилипенко Наталя Сергіївна — аспірантка, асистентка каф. акушерства, гінекології та дитячої гінекології Харківського НМУ. Адреса: Харків, пр. Науки, 4. <https://orcid.org/0000-0002-2417-8765>.

Стаття надійшла до редакції 29.10.2021 р., прийнята до друку 07.02.2022 р.

УДК 616.36-004-008.847.9-07-053.6:613.25

О.В. Бузницька

Характеристика ліпідного обміну в підлітків з ожирінням та ознаками метаболічного синдрому

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 1(121): 49-54. doi 10.15574/SP.2022.121.49

For citation: Buznytska OV. (2022). Characteristics of lipid metabolism in adolescents with obesity and signs of metabolic syndrome. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(121): 49-54. doi 10.15574/SP.2022.121.49.

Одним із найважливіших питань сучасної медичної науки є метаболічний синдром, витоки якого сягають дитячого та підліткового віку. Діагностичні критерії метаболічного синдрому для дитячого контингенту розроблені Міжнародною діабетичною федерацією (IDF, 2007). Відомо, що атерогенна дисліпідемія є одним з основних і ранніх критеріїв метаболічного синдрому, що відіграє важливу роль у патогенезі атеросклеротичного процесу та пов'язаних із ним серцево-судинних захворювань. У зв'язку з недостатньою кількістю інформації щодо характеру дисліпідемії в підлітків та можливостей її корекції й профілактики є актуальним вивчення цієї проблеми.

Мета — вивчити особливості ліпідограми в підлітків з ожирінням та ознаками метаболічного синдрому.

Матеріали та методи. Обстежено 200 підлітків (віком 14–18 років), хворих на ожиріння, яких розподілено на дві групи: з метаболічним синдромом та без нього згідно з чинними рекомендаціями. Контрольна група складалася з 30 підлітків із нормальною масою тіла аналогічного віку. Для досягнення мети усім підліткам проведено комплексне обстеження з акцентом на ліпідний профіль крові уніфікованими методами відповідно до рекомендацій IFCC на напівавтоматичному фотометрі «Cormay Multi». Рівень β-ліпопротеїнів у сироватці крові визначено турбідиметричним методом М. Бурштейна і Ф. Самайла.

Результати. У підлітків із метаболічним синдромом виявлено ознаки атерогенної дисліпідемії, що проявлялися у вигляді підвищених рівнів тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності, β-ліпопротеїнів, тенденції до зниження холестерину ліпопротеїнів високої щільності. Встановлено достовірні кореляційні зв'язки між показниками атерогенної дисліпідемії та антропометричними вимірами, що вказує на підвищений ризик формування порушень ліпідного обміну в осіб саме з абдомінальним ожирінням.

Висновки. Отримані результати допоможуть загострити увагу практикуючих лікарів щодо атерогенної дисліпідемії в підлітків з ожирінням та ознаками метаболічного синдрому, а також сприятимуть ранньому терапевтичному втручання та профілактиці наслідків.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: підлітки, метаболічний синдром, дисліпідемія.

Characteristics of lipid metabolism in adolescents with obesity and signs of metabolic syndrome

O.V. Buznytska

V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

One of the most important issues of modern medical science is the metabolic syndrome, the origins of which begin in childhood and adolescence. Diagnostic criteria for metabolic syndrome for children are developed by the International Diabetes Federation (IDF, 2007). It is known that atherogenic dyslipidemia is one of the main and early criteria of the metabolic syndrome and plays an important role in the pathogenesis of the atherosclerotic process and associated cardiovascular diseases. Due to the insufficient amount of information about the nature of dyslipidemia in adolescents and the possibilities for its correction and prevention, the study of this problem is relevant.

Purpose — to study the characteristics of lipid profile in adolescents with obesity and signs of metabolic syndrome.

Materials and methods. We examined 200 obese patients aged 14–18 years, who were divided into two groups: with and without metabolic syndrome according to current recommendations. The control group consisted of 30 adolescents with normal body weight of a similar age. To achieve the goal, all adolescents underwent a comprehensive examination with a focus on the lipid profile of blood using standardized methods in accordance with the IFCC recommendations on a Cormay Multi semi-automatic photometer. The level of β-lipoproteins in blood serum was determined by the turbidimetric method of Burstein M. and Samaille F.

Results. In adolescents with metabolic syndrome, signs of atherogenic dyslipidemia were found, manifested in the form of elevated levels of triglycerides, low and very low density lipoprotein cholesterol, β-lipoproteins, a tendency to decrease high density lipoprotein cholesterol. Reliable correlations were established in the lipid profile of the blood of the examined, and reliable relationships were determined between the indicators of atherogenic dyslipidemia and anthropometric measurements, which indicates an increased risk of lipid metabolic disturbances in individuals with abdominal obesity.

Conclusions. The results will help to focus the attention of practitioners regarding atherogenic dyslipidemia in adolescents with obesity and signs of metabolic syndrome, as well as contribute to early therapeutic intervention and prevention of consequences.

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

No conflict of interests was declared by the author.

Key words: adolescents, metabolic syndrome, dyslipidemia.

Вступ

Одним із найважливіших питань сучасної медичної науки є метаболічний синдром (МС), який поєднує такі важливі складові, як феномен інсулінорезистентності (ІР), абдомінальне ожиріння, зниження толерантності до вуглеводів або цукровий діабет 2-го типу, дисліпідемія, артеріальну гіпертензію та інші критерії згідно з рекомендаціями Міжнародної діабетичної федерації (IDF, 2007) та ВООЗ [24]. На цей час не викликає сумніву те, що витоки метаболічних порушень сягають дитячого віку, характеризуються високою поширеністю та прогресуючим перебігом [10,16,20]. І це зумовлює актуальність вивчення цієї проблеми та розробки підходів до лікування й профілактики МС, починаючи з дитячого віку, що дасть змогу попередити розвиток ускладнень у майбутньому, соціальної дезадаптації, інвалідності та смертності. Поширеність МС у дитячому віці коливається від 4% до близько 30% випадків серед загальної популяції, є значно вищою серед дітей і підлітків з ожирінням [2,4,21]. Однак у педіатричній науці поняття МС не має наукового обґрунтування, оскільки є тільки поодинокі наукові розробки в цьому напрямі. Відомо, що атерогенна дисліпідемія є одним з основних і ранніх критеріїв МС [15], що відіграє важливу роль у патогенезі атеросклеротичного процесу та пов'язаних із ним серцево-судинних захворювань [6,12]. У зв'язку з недостатньою кількістю інформації, відсутністю настороженості щодо дисліпідемії як компонента МС у дітей та підлітків з ожирінням є актуальним вивчення характеру ліпідного спектра в цієї категорії хворих.

Мета дослідження — вивчити особливості ліпідограма в підлітків з ожирінням та ознаками МС.

Матеріали та методи дослідження

Вибірку проведено серед підлітків віком 14–18 років, які звернулися по медичну допомогу з приводу ожиріння та надлишкової маси тіла до ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», в якому перебували на стаціонарному обстеженні. Обстежено 200 хворих (114 юнаків і 86 дівчат), з яких сформовано дві групи: 1-ша — 100 підлітків з МС на тлі ожиріння, 2-га — 100 підлітків з ожирінням без ознак МС. Контрольна група складалася з 30 підлітків із нормальною масою тіла аналогічного віку без наявної гострої та

хронічної патології. Діагностику МС проведено згідно з рекомендаціями IDF (2007): за наявністю абдомінального ожиріння, артеріальної гіпертензії, ІР, гіперглікемії, підвищених значень рівня тригліцеридів (ТГ) і знижених значень вмісту холестерину (ХС) ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Пороговою точкою діагностики абдомінального ожиріння в дітей віком до 16 років були значення окружності талії >90-го перцентиля розподілу згідно з віком та статтю, для дітей віком понад 16 років — для дівчат >80 см, для хлопців — >94 см. Граничними точками артеріальної гіпертензії були значення артеріального тиску 130/85 мм рт. ст., гіпертригліцеридемії — 1,7 ммоль/л, гіперглікемії натще — 5,6 ммоль/л, низьких значень ХС ЛПВЩ — 1,03 ммоль/л для юнаків та 1,29 ммоль/л для дівчат віком понад 16 років [24]. Спектр обстеження хворих включав клінічний огляд, антропометричні виміри: маса тіла, зріст, окружність талії та стегон, індекс маси тіла (ІМТ), співвідношення обхвату талії до зросту (ОТ/зріст) (у разі перевищення значення 0,5 діагностується абдомінальний його тип), обхвату талії до обхвату стегон (ОТ/ОС), за яким абдомінальний тип ожиріння в підлітків діагностується при його значенні $\geq 0,9$ для юнаків, $\geq 0,8$ для дівчат), які проведено загальноприйнятими методами. Визначення офісних показників артеріального тиску проведено традиційним методом Короткова за допомогою сфігмоманометра тричі з інтервалом 5 хвилин. За показник артеріального тиску взято середні значення трьох вимірів. Визначення ліпідів у сироватці крові (рівень загального холестерину (5-холестен-3 β -ол) (ЗХС, ммоль/л), ТГ (триацил гліцерол) (ммоль/л), ХС ЛПВЩ, ммоль/л)) проведено уніфікованими методами відповідно до рекомендацій ІФСС на напівавтоматичному фотометрі «Сормай Multi» за допомогою стандартних наборів «Сормай» (Польща). Рівень β -ліпопротеїнів у сироватці крові (β -ЛП, норма для дорослих осіб та підлітків — 3,5–6,6 г/л), що являє собою сумарну кількість ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та вимірюється у г/л, визначено турбідиметричним методом М. Бурштейна і Ф. Самайла. Цей метод базується на здатності β -ЛП утворювати з гепарином комплекс у присутності кальцію хлориду з наступним формуванням осаду. Розрахунок ліпідних фракцій проведено згідно з формулами W.T. Friedewald et al.

Рівень ХС ЛПНЩ (ммоль/л) розраховано за такою формулою: ЛПНЩ=ЗХС-(ЛПВЩ-(0,45xТГ)); а рівень ХС ЛПДНЩ (ммоль/л) – за такою: ЛПДНЩ=ТГ/2,2. Коефіцієнт атерогенності (КА, Од.) розраховано за формулою: КА=(ЗХС-ЛПВЩ)/ЛПВЩ. Фенотипування дисліпопротеїнемії виконано за класифікацією Фредериксона [9]. Критерієм ІР слугувала го-меостатична модель НОМА-ІР. Розрахунок ви-конано за формулою: НОМА=(G0xIns0)/22,5; де G0 – рівень глюкози сироватки крові натще, ммоль/л; Ins0 – вміст імунореактивного інсу-ліну в сироватці крові натще, мкОД/мл. Резуль-тат >3,5 од. свідчив про її наявність (D.R. Mat-thews, 1985).

Референтні значення ліпідного профілю крові в дітей регламентовано NСЕР та American Association of Clinical Endocrinologist' Guidelines (2012) [12]. У нормі в дітей і підлітків віком від 1 до 19 років рівні ЗХС та ХС ЛПНЩ не перевищують 75-й перцентиль розподілу, що для ЗХС становить 4,25 ммоль/л, для ХС ЛПНЩ – 2,75 ммоль/л. Граничними вважаються рівні в межах 75–95-го перцентиля: 4,25–4,99 ммоль/л для ЗХС та 2,75–3,24 ммоль/л для ХС ЛПНЩ. Підвищеним рівнем є значення, вищі за 5,0 ммоль/л для ЗХС та 3,25 ммоль/л для ХС ЛПНЩ.

Створення бази даних та статистичну обробку результатів проведено на ІВМ-Pentium III з використанням пакетів прикладних програм «Stadia-6» (серійний номер ліцензійного пас-порта 1218 від 24.05.2000, версія «Prof»), Micro-soft «Access», «Excel». Дані подано у вигляді питомої ваги окремих показників, середніх ари-фметичних значень (М) із помилкою середньо-го (m). Для оцінки вірогідності відмінностей використано параметричні (t-критерій Стьюдента (p) та непараметричні методи (Вілкоксона–Манна–Уїтні). З метою з'ясу-вання кореляційних зв'язків визначено кри-терій r (непараметричний тест Спірмена). Вірогідними прийнято показники при p<0,05. Етичні норми на всіх етапах обстеження дотримані.

Дослідження виконано відповідно до прин-ципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено Локальним етичним комітетом для всіх учасників. Пацієнти та їхні батьки поінформовані щодо методів та обсягу досліджень, підписано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення

За рівнем індексу НОМА-ІР у 100 (50,0%) хворих виявлялася ІР, які становили 1 групу вибірки (МС+). У цих хворих під час визначен-ня ІМТ його значення були статистично значуще вищими, ніж в осіб без ІР (2-га група МС-) – 36,25±4,45 кг/м² та 28,0±3,73 кг/м², відповідно, p<0,01. Перша група підлітків ха-рактеризувалася статистично значуще вищими показниками співвідношення ОТ/зріст порів-няно з пацієнтами 2-ї групи (0,69±0,07 Од. та 0,59±0,04 Од., відповідно, p<0,05). Параметри співвідношення ОТ/ОС у підлітків з ожирінням також свідчили на користь абдо-мінального типу ожиріння, але статистично значуще не різнилися по групах. Отже, пока-зник ОТ/зріст виявився більш чутливим щодо встановлення типу розподілу жирової тканини, що співпадає з даними світової літератури [1]. Також підлітки з МС показували пограничні та підвищені показники артеріального тиску (≥130/85 мм рт. ст.), а в групі підлітків без МС цей показник був у межах вікової норми. Тобто в половини обстежених хворих виявля-лися МС за основними критеріями.

Характеристика показників ліпідограми хворих на ожиріння показала (табл.), що в обстежених відзначались ознаки атерогенної дисліпідемії, що проявлялися у вигляді під-вищення рівнів ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА, підвищення вмісту ТГ і тенденцій до зниження рівня ХС ЛПВЩ, більш виражені серед об-стежених з МС (p<0,05). Що саме і стало одним із критеріїв розподілу хворих на групи. Ста-тистично значущої різниці залежно від статі в показниках ліпідограми не спостерігалось (p≥0,05). За результатами Helsinki Heart Study [10], зазначені зміни незалежно асоціюються

Таблиця

Ліпідний спектр крові підлітків з ожирінням (М±σ)

Група хворих	ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	КА, Од.
МС+	4,12±0,08*	1,84±0,07**,**	1,02±0,03*	3,67±0,12*	0,58±0,03**,**	3,18±0,18*
МС-	4,17±0,08*	1,66±0,07*	1,11±0,03*	3,50±0,12*	0,41±0,03*	3,01±0,16*
Контрольна	3,7±0,03	0,84±0,04	1,4±0,03	2,2±0,01	0,17±0,01	1,4±0,03

Примітки: * – статистична значущість між основною (МС+ та МС-) і контрольною групами (p<0,05); ** – статистична значущість між групами МС+ та МС- (p<0,05).

з високим проатерогенним потенціалом, тому відсутність високих значень ЗХС в обстеженого контингенту не може бути маркером «атерогенної безпеки».

Слід зазначити, що середні значення рівня β -ЛП, як показника сумарної кількості ЛПНЩ та ЛПДНЩ у г/л за методом М. Бурштейна і Ф. Самайла, у підлітків з ожирінням були вищими за норму (3,5–6,6 г/л), причому статистично значуще були вищими в 1-й групі підлітків ($7,57 \pm 0,05$ г/л), ніж в осіб 2-ї групи ($6,97 \pm 0,08$ г/л), ($p < 0,05$). Отже, цей показник виявився дуже інформативним і достовірним щодо визначення небезпечних фракцій ліпідів та може бути рекомендованим як ранній діагностичний критерій атерогенної дисліпідемії у складі МС у підлітків.

Водночас виразність відхилень у ліпідограмі, установлених у підлітків, була значно нижчою за типові порушення ліпідного обміну в дорослих з ожирінням [11], а також не мала достовірних відмінностей за статтю. Отже, усі підлітки з ожирінням мали ознаки помірної дисліпідемії, більш вираженої в обстежених з МС. Це підтверджує те, що для хворих з МС найбільш характерним є гіпертригліцеридемія, підвищення ХС ЛПНЩ, зниження ХС ЛПВЩ, тоді як гіперхолестеринемія є непостійною ознакою порушень ліпідного обміну і тому не включена до критеріїв МС, згідно з консенсусом IDF (2007) [24]. Дослідження Bogalusa Heart Study, проведене серед дітей і підлітків, також показало, що атеросклеротичний процес, підтверджений підвищеними рівнями ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ, на тлі нормальних значень ЗХС, починається в дитинстві, розвивається протягом підліткового періоду та молодості і призводить до кардіоваскулярної патології в зрілому та похилому віці [3,5,7,13].

Для вирішення додаткових питань щодо зв'язку між показниками ліпідного профілю та специфічними антропометричними характеристиками в підлітків з ожирінням проведено кореляційний аналіз, який виявив, що в дітей з МС та без МС існують різні взаємозв'язки між означеними параметрами. Звертав на себе увагу прямий слабкий кореляційний зв'язок, але статистично значущий, співвідношення ОТ/ОС із рівнем β -ЛП ($r=0,270$; $p < 0,001$) у підлітків з МС та без МС ($r=0,211$; $p < 0,05$). Також в обстежених з МС простежено прямі слабкі кореляційні зв'язки ОТ/ОС із вмістом ЗХС ($r=0,189$; $p < 0,05$); ОТ/зросту з рівнем β -ЛП ($r=0,238$; $p < 0,05$), з ХС ЛПНЩ ($r=0,279$;

$p < 0,05$), з ХС ЛПДНЩ ($r=0,253$; $p < 0,05$) та з ТГ ($r=0,250$; $p < 0,05$), але статистично значущі.

В обстежених пацієнтів відмічалися прямі слабкої сили кореляційні зв'язки ІМТ з ХС ЛПДНЩ (група з МС, $r=0,246$; $p < 0,05$; група без МС, $r=0,249$; $p < 0,05$) та з рівнем ТГ (група з МС, $r=0,255$; $p < 0,05$; група без МС, $r=0,252$; $p < 0,05$). Також у групі підлітків без МС спостерігалася зворотна слабка, але статистично значуща кореляція між ІМТ і вмістом ХС ЛПВЩ ($r=-0,266$; $p < 0,05$).

Кореляційний аналіз також виявив прямий слабкий, але статистично значущий зв'язок ожиріння з показником імунореактивного інсуліну (група з МС, $r=0,241$; $p < 0,001$; група без МС, $r=0,239$; $p < 0,05$), і прямий слабкий статистично значущий зв'язок ожиріння з індексом НОМА (група з МС, $r=0,297$; $p < 0,05$; група без МС, $r=0,267$; $p < 0,05$).

За даними кореляційного аналізу, зв'язків між показниками глікемії та антропометричними параметрами (ІМТ, співвідношень ОТ/ОС і ОТ/зріст) не знайдено.

Тобто проведений кореляційний аналіз показав, що ожиріння, зокрема абдомінальне, більшою мірою асоціюється з ранніми атерогенними змінами ліпідограми крові, що дуже важливо для прогнозування перебігу захворювання, можливих наслідків у майбутньому та розробки стратегій їх профілактики.

Отже, отримані результати цілком відповідають літературним даним щодо ліпідного профілю у хворих на ожиріння і свідчать на користь проатерогенного потенціалу, більш вираженого на тлі МС [8,18,19,22]. Зокрема, для МС характерна ліпідна триада, представлена високими значеннями ТГ і дрібних часток ХС ЛПНЩ та низькими значеннями ХС ЛПВЩ, що збільшують ризик серцево-судинних захворювань навіть у разі відсутності порушень вуглеводного обміну та артеріальної гіпертензії [14,23]. Експерти National Cholesterol Education Programm (NCEP) рекомендують цілеспрямований скринінг дисліпідемій у дітей і підлітків за наявності в їхніх сім'ях ранніх серцево-судинних захворювань або підвищеного рівня ЗХС. Керуючись запропонованими критеріями, можна думати, що скринінговим обстеженням на дисліпідемію має бути охоплено до 40% дітей [7]. Дані досліджень Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth and Bogalusa Heart Study показали, що ступінь тяжкості атеросклерозу коронарних артерій

міцно корелює з віком, артеріальною гіпертензією, ІМТ, ожирінням, гіперглікемією, дисліпідемією: рівнем ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та ТГ і з часом набирає прогностичної загрози [3,7,17].

Як показало проведене дослідження, у підлітковому віці на тлі ожиріння виявляється атерогенна дисліпідемія, що з плином часу прогресує та призводить у майбутньому, разом з іншими факторами ризику, до соціально значущих серцево-судинних захворювань. Це має обґрунтовувати настороженість щодо раннього виявлення порушень ліпідного обміну як складової МС у підлітків, корекції цих порушень і динамічного спостереження.

Висновки

За даними комплексного клініко-лабораторного дослідження, у 50% хворих відмічалися ознаки МС (ІР, абдомінальне ожиріння, атерогенна дисліпідемія, граничні рівні глікемії, підвищений артеріальний тиск).

Установлено, що пацієнти з МС показали статистично значуще вищі значення ІМТ, ступінь абдомінального ожиріння, ніж підлітки без ознак МС.

У підлітків із МС виявлялися ознаки атерогенної дисліпідемії, що проявлялися у вигляді підвищених рівнів ТГ, ХС ЛПНЩ та ЛПДНЩ, β-ЛП, тенденції до зниження ХС ЛПВЩ, ступінь яскравості яких менша, ніж у дорослих хворих, що прогностично сприятливіше, оскільки дає змогу проводити раннє терапевтичне втручання та профілактику наслідків.

Високу інформативність щодо атерогенних змін ліпідного профілю показав рівень β-ЛП, що дає змогу рекомендувати його застосування в загальній практиці, а показник β-ЛП доцільно розглядати як ранній діагностичний критерій атерогенної дисліпідемії у структурі МС.

Установлено достовірні кореляційні зв'язки між показниками атерогенної дисліпідемії та антропометричними вимірами, що вказує на підвищений ризик формування порушень ліпідного обміну в осіб саме з абдомінальним ожирінням, при чому в підлітків без МС ці патофізіологічні зв'язки малочислені, що прогностично сприятливіше та залишає більший резерв для терапевтичної корекції та профілактики.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Barclay L, Desiree L. (2010). Waist-to-height ratio may predict cardiometabolic risk in normal-weight children. *CME BMC Pediatr.* 10: 73–78.
2. Buznytska OV, Strashok LA. (2021). Characteristics of nutrition and content of certain microelements in blood in adolescents with signs of metabolic syndrome. *Modern pediatrics. Ukraine.* 6 (118): 38–43. [Бузницька О.В., Страшок Л.А. (2021). Характер харчування та вміст окремих мікроелементів у крові підлітків з ознаками метаболічного синдрому. *Сучасна педіатрія. Україна.* 6 (118): 38–43]. doi 10.15574/SP.2021.118.38.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. (2012). The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol.* 107 (6): 811–826. doi: 10.1038/ajg.2012.128.
4. Dania Al-Hamad, Raman V. (2017). Metabolic syndrome in children and adolescents. *Translational Pediatrics.* 6 (4): 397–407.
5. Della Corte C, Alisi A, Saccari A et al. (2015). Nonalcoholic fatty liver in children and adolescents: an overview. *J Adolesc Health.* 51 (4): 305–312. doi: 10.1016/j.jadohealth.2012.01.010.
6. Eckel RH, Kahn R, Robertson RA, Rizza RA. (2006). ADA/AHA Scientific Statement. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call for action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation.* 113: 2943–2946.
7. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (2001). Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 285: 2486–2497.
8. Fang Y, Ma Y, Mo D et al. (2019). Methodology of an exercise intervention program using social incentives and gamification for obese children. *BMC Public Health.* 19 (1): 686. doi: 10.1186/s12889-019-6992-x.
9. Fredrickson DS. (1971). An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Ann Intern Med.* 75 (3): 471–472. doi: 10.7326/0003-4819-75-3-471.
10. Gromnatska N, Cherkas A, Lemishko B, Kulya O. (2019). The pattern of metabolic syndrome in children with abdominal obesity. *Georgian Med News.* 289: 68–72.
11. Heinonen OP, Huttunen JK, Manninen V. (1994). The Helsinki Heart Study: coronary heart disease incidence during an extended follow-up. *J of Internal Medicine.* 235 (1): 41–49.
12. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE et al. (2012). American Association of Clinical Endocrinologist' Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. *Endocrine Practice.* 18 (1): 78–100.
13. Kawada T. (2019). Socioeconomic status and childhood metabolic syndrome. *Int J Cardiol.* 283: 189. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.106.
14. Mantovana A, Zazab G, Byrne CD. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 79: 64–76. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.003.
15. McKrindle BW. (2007). Summary of the American Heart Association's scientific statement on drug Therapy of High — Risk Lipid abnormalities in children and adolescents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 27: 982–985.

16. O'Neill S, O'Driscoll L. (2015). Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obesity Reviews*. 16 (1): 1–12. doi: 10.1111/obr.12229.
 17. Seo SH, Shim YS. (2019). Association of Sleep Duration with Obesity and Cardiometabolic Risk Factors in Children and Adolescents: A Population-Based Study *Sci Rep*. 9 (1): 9463. doi: 10.1038/s41598-019-45951-0.
 18. Spreghini N, Cianfarani S, Spreghini MR et al. (2019). Oral glucose effectiveness and metabolic risk in obese children and adolescents. *Acta Diabetol*. 56 (8): 955–962. doi: 10.1007/s00592-019-01303-y.
 19. Strashok LA, Buznytska OV, Meshkova OM. (2021). Nutrition peculiarities of Ukrainian adolescents with metabolic syndrome. *Wiadomosci Lekarskie*. 3 (1): 492–498. doi: 10.36740/WLek202103120.
 20. Strashok LA, Buznytska OV. (2021). Anthropometric characteristics of adolescents with signs of metabolic syndrome *Modern pediatrics. Ukraine*. 5 (117): 35–40. [Страшок Л.А., Бузницька О.В. (2021). Антропометрична характеристика підлітків з ознаками метаболічного синдрому. *Сучасна педіатрія. Україна*. 5 (117): 35–40]. doi: 10.15574/SP.2021.117.35.
 21. Tagi VM, Giannini C, Chiarelli F. (2019). Insulin Resistance in Children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 10: 342. doi: 10.3389/fendo.2019.00342.
 22. Troisi J, Belmonte F, Bisogno A et al. (2019). Salivary markers of hepato-metabolic comorbidities in pediatric obesity. *Dig Liver Dis*. 51 (4): 516–523. doi: 10.1016/j.dld.2018.11.009.
 23. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, Rinella ME, Bugianesi E, Marchesini G. (2018). Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology*. 68 (1): 349–360. doi: 10.1002/hep.29721.
 24. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman FT et al. (2007). IDF Consensus. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report. *Pediat Diabetes*. 5: 299–306.
-

Відомості про авторів:

Бузницька Олена Вікторівна — к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії №2 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, майдан Свободи, 4. <https://orcid.org/0000-0001-6293-1933>.

Стаття надійшла до редакції 08.11.2021 р., прийнята до друку 06.02.2022 р.

УДК 616.746-018.7-056.7-053.2-08-035

Г.В. Корнієнко, В.О. Дмитряков, О.Д. Кокоркін, І.А. Маловічко

Особливості лікування дітей з епітеліальним куприковим ходом, які дають змогу отримати задовільний результат

Запорізький державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 1(121): 55-58. doi 10.15574/SP.2022.121.55

For citation: Kornienko GV, Dmitryakov VO, Kokorkin OD, Malovichko IA. (2022). Features of treatment of children with epithelial coccygeal course, which enable to obtain a satisfactory result. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(121): 55-58. doi 10.15574/SP.2022.121.55.

За 10 років (2010–2020 рр.) проліковано 46 дітей з епітеліальним куприковим ходом. У 40 (87%) дітей були куприкові кісти з куприковою норицею, у 6 (13%) хворих нориці не було. Превалювала кількість хлопчиків — 32 (67%), дівчат — 14 (33%), що відповідає даним літератури. За віком хворі розподілені так: до 10 років — 6 (13%) хворих, 10–14 років — 8 (17%), від 14 років — 32 (70%) хворі.

Кількість гнійних ускладнень за цей період зменшилася удвічі (з 12% до 6%). Оскільки характер застосованих оперативних втручань за цей час суттєво не змінився, то позитивний результат, на думку авторів, отримано унаслідок удосконалення старих і впровадження нових методів ведення перед- і післяопераційного періодів.

У статті проведено детальний аналіз передопераційної підготовки, відображено деякі етапи оперативного втручання, деталізовано правила ведення післяопераційного періоду. Зроблено акцент на важливості таких методів лікування дітей з епітеліальним куприковим ходом.

До операції: проведення фістулографії як вкрай важливого методу діагностики; застосування гіпоалергенних депіляторних кремів із метою підготовки операційного поля.

Операція: проведення і завершення операції без лігатур в операційній рані завдяки ретельному гемостазу, що унеможливує виникнення лігатурних фістул у післяопераційному періоді.

Після операції: заборона сидіти протягом двох тижнів і виконання правил асептики в ділянці операційної рани забезпечує зазвичай первинне загоєння. Виконання вказаних особливостей у лікуванні дітей з епітеліальним куприковим ходом дає змогу отримати задовільний кінцевий результат.

Ключові слова: епітеліальний куприковий хід, діти, лікування.

Features of treatment of children with epithelial coccygeal course, which enable to obtain a satisfactory result

G. V. Kornienko, V. O. Dmitryakov, O. D. Kokorkin, I. A. Malovichko

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

For 10 years (2010–2020) 46 children with epithelial coccygeal course were treated. 40 (87%) had coccygeal cysts with coccygeal fistula, 6 (13%) had no fistula. The number of boys prevailed — 32 (67%), girls — 14 (33%), which corresponds to the literature. By age, patients were distributed: up to 10 years — 6 (13%) patients, 10–14 years — 8 (17%), from 14 years — 32 (70%) patients.

The number of purulent complications during this period has halved (from 12% to 6%). Since the nature of the applied surgical interventions during this time has not changed significantly, the positive result, according to the authors, was achieved due to the improvement of old and introduction of new methods of pre- and post-operative periods. The detailed analysis of preoperative preparation is carried out in the work, some stages of operative intervention are reflected, the rules of conducting the postoperative period are detailed.

Emphasis is placed on the importance of the following methods of treatment of children with epithelial coccygeal course.

Before surgery: fistulography as an extremely important method of diagnosis; the use of hypoallergenic depilatory creams to prepare the operating field.

Surgery: performing and completing the operation without ligatures in the surgical wound due to careful hemostasis, which prevents the occurrence of ligature fistulas in the postoperative period.

After surgery: a ban on sitting for two weeks and following the rules of asepsis in the area of the surgical wound provides, as a rule, primary healing.

Fulfillment of these features in the treatment of children with epithelial coccygeal course allows to obtain a satisfactory end result.

Key words: epithelial coccygeal course, children, treatment

У статтях, присвячених складній проблемі хірургії дитячого віку — лікування дітей з епітеліальним куприковим ходом, основну увагу приділяють питанням клініки, діагностики і особливо техніці оперативних втручань [4,5,8]. Не применшуючи значення цих питань, слід зробити акцент на передопераційній підготовці та післяопераційному веденні хворих, оперованих із приводу пілонідальної (епітеліальної, куприкової) кісти, часто поєднаної з куприковим ходом (норицею). Кожний хірург, який займається патологією крижово-куприкового відділу, знає, наскільки складно встановити правильний діагноз, як непросто ефективно й радикально прооперувати дитину

і бути впевненим, що ускладнень і рецидиву захворювання не буде.

Наведений нижче **клінічний випадок** переконливо свідчить про важливість правильного ведення перед- і післяопераційного періоду у хворого з норицею крижово-куприкової зони.

До клініки дитячої хірургії Запорізького державного медичного університету надійшла дитина (хлопчик віком 12 років), прооперована в центральній районній лікарні (ЦРЛ) за два тижні тому у зв'язку з епітеліальною куприковою кістою з норицею. Слід зазначити, що хірург ЦРЛ припустив порушення, виконавши цю операцію, оскільки зазначену патологію потрібно лікувати на рівні обласної

лікарні. У дитини на 6-ту добу після операції нагноїлася післяопераційна рана на всьому її протязі, шви виявилися неспроможними.

Лікування в ЦРЛ було неефективним, і хворого направили до гнійного відділення КНП «Запорізької обласної клінічної дитячої лікарні» Запорізької обласної ради з діагнозом «Нагноєння післяопераційної рани крижово-куприкової області; рецидивна куприкова нориця».

На момент госпіталізації дитини в міжсідничній ділянці в проекції куприка візуалізувалася рана 8,0x5,0 см — суцільна гнійна поверхня, подекуди вкрита фібрином, з м'якими грануляціями по периферії. Тут також було волосся, не видалене навкруги рани. Депіляція не проведена. Склалися враження про нерадикальне проведення операції і рецидивний куприковий хід. Але візуальні, інструментальні та додаткові методи обстеження (ультразвукове дослідження — УЗД, магнітно-резонансна томографія — МРТ) нориці не виявили. Інтенсивне, переважно місцеве лікування, яке включало депіляцію волосся біля рани, призвело до повного вторинного її загоєння протягом 12 діб. Стало зрозуміло, що причиною гнійного ускладнення в даному випадку були не дефекти операції, а недоліки ведення післяопераційного періоду. Сама операція виявилася цілком радикальною.

Проаналізувавши післяопераційні ускладнення у хворих, автори статті відзначили зменшення кількості гнійних ускладнень за останні п'ять років майже удвічі (з 12% до 6%). На думку авторів, це сталося переважно внаслідок удосконалення старих та впровадження нових методів ведення перед- і післяопераційного періодів, оскільки характер застосовуваних оперативних втручань за цей час суттєво не змінився.

Той факт, що вилікувати кісту крижово-куприкової області з норицею можна тільки оперативним шляхом, давно не дискутується [1,2]. Дитячі хірурги здебільшого дотримуються цієї точки зору, вдаючись до консервативних методів лікування тільки в період передопераційної підготовки або за наявності запальних ускладнень у стадії інфільтрації [1,7]. У разі нагноєння кісти, коли вона перетворюється в абсцес, операція полягає в її розтині і дренажуванні. Носить вона вимушений характер і не позбавляє дитину вродженої патології. Після завершення запального процесу куприковий хід зазвичай рецидивує і може бути ліквідований тільки після радикальної планової операції.

Відомо, що оперативні втручання з приводу епітеліального куприкового ходу бувають

трьох варіантів: а) радикальне висічення з ушиванням рани наглухо; б) висічення з підшиванням країв рани до дна рани; в) ведення рани відкритою [3,6]. Автори статті дотримуються тактики першого варіанту, обов'язково залишаючи дренаж — гумовий випускник у перші 1–2 доби після операції, для ліквідації можливої гематоми в зоні ложа кісти.

Не вдаючись у деталі оперативного лікування, слід зупинитися на передопераційній підготовці, відмітити деякі моменти самої операції і звернути увагу на правила ведення післяопераційного періоду.

Перша порада, яка базується на досвіді лікування 46 дітей з цією патологією за останні 10 років (2011–2021 рр.), така: батьки, навіть якщо вони і не медики, мають одержати максимально повну інформацію про патологічний процес у дитини. Разом із лікуючим лікарем вони мають усвідомлювати можливу появу ускладнень, ознайомитися зі складністю і ризиками операції. З боку лікуючого лікаря — жодного легковажного ставлення, вихваляння перед батьками. Позитивний результат лікування буде «подарунком» як для пацієнта, його батьків, так і для лікаря.

Із 46 хворих у 40 (87%) були куприкові кісти з куприковою норицею. У 6 (13%) хворих нориці не було. Превалювала кількість хлопчиків — 32 (67%), дівчат — 14 (33%), що відповідає даним більшості авторів [1]. За віком хворі розподілилися так: до 10 років — 6 (13%) хворих, 10–14 років — 8 (17%), від 14 років — 32 (70%) хворих.

Детальний і правильний місцевий огляд має велике значення у встановленні діагнозу. Особливо уважним слід бути, оглядаючи хлопчиків, у яких спостерігається значний ріст волосся в міжсідничній ділянці. Іноді тільки після депіляції можна побачити і локалізувати нориці незначних розмірів.

Обов'язковим у всіх хворих є пальцеве ректальне дослідження, яке дає змогу виключити патологію з боку прямої кишки і перианальної області. Особливо детально слід дослідити задню стінку *rectum*.

До комплексу додаткових методів передопераційного обстеження необхідно включити УЗД крижово-куприкової ділянки, рентгенографію крижово-куприкового відділу хребта та МРТ. З появою МРТ діагностика стала точнішою.

Окремо слід зупинитися на фістулографії, яка дає змогу отримати контрастне зображення куприкового ходу. Її проведення є обов'язковим із використанням водорозчинних кон-

трастів. Фістулографію виконує хірург, який оперуватиме дитину. Повне заповнення контрастом нориці (нориць), рішення про кількість інформативних рентгенівських знімків — усе це дуже важливо. Іноді під час фістулографії можна прийняти рішення про оптимальне положення хворого на операційному столі.

Враховуючи локалізацію патологічного процесу, слід приділити значну увагу виробленню в пацієнта гігієнічного навику — підмивання зони ануса після дефекації. У маленьких дітей це роблять батьки, а діти старшого віку мають засвоїти цей навик і виконувати його самостійно (із 46 пацієнтів 32 (70%) дитини віком від 14 років). Цей гігієнічний навик є корисним і для здорової дитини, а у хворого зі свищем крижово-куприкової ділянки він має бути аксіомою. Щодня дитині потрібно змінювати нижню білизну. Ці, здавалося б, прості заходи щодо підтримання чистоти періанальної зони мають велике значення в профілактиці післяопераційних запальних ускладнень.

Не секрет, що волосся — імовірно джерело інфікування післяопераційної рани. Можливо, воно спричинило тривале загоєння рани і в зазначеному клінічному випадку. Депіляція волосся в місці ймовірного розтину обов'язкова. Гоління волосся, тим більше багаторазове, що рекомендують деякі автори, на наш погляд, є хибною методикою [6,9]. Навіть найакуратніше та ніжніше гоління шкіри залишає мікропорізи та мікросадни, які є «вхідними воротами» інфекції.

Депіляцію проводять у добу перед операцією, використовуючи для цього депіляторний крем (Акт впровадження в Запорізькій обласній клінічній дитячій лікарні від 24.10.2019 «Застосування депіляторного крему (ультраніжний депіляторний крем 9 в1) у підготовці операційного поля до операції»).

Застосовують гіпоалергенні креми, які містять компоненти, що затримують ріст волосся. Напередодні проводять рекомендовану пробну депіляцію для запобігання алергічної реакції на крем. До речі, у нас не було жодного позитивного результату цієї контрольної проби. Зазвичай одноразової обробки шкіри вистачає на весь післяопераційний період. Цій підготовці шкіри перед операцією слід надавати великого значення.

Підготовка кишечника. У разі порушення функції шлунково-кишкового тракту проводять курси консервативної терапії разом із гастроентерологом. За дві години до операції дистальний відділ кишечника очищують звичайною очисною клізмою.

Операцію виконують з урахуванням положення хворого, під загальним знеболюванням, з інтубацією трахеї та штучної вентиляції легень (ШВЛ). Перед розрізом обов'язково маркують норицю розчином діамантового зеленого, що дає змогу видалити норицю та кістозне утворення в межах здорових тканин. Дуже важливий принцип — оперувати без лігатур. Шви накладають тільки на шкіру. Для цього застосовують фізичні на хімічні методи гемостазу, широко використовують електрокоагуляцію. Важливо пам'ятати, що навіть одна лігатура під час такої операції може бути причиною нориці, яку доводиться диференціювати з рецидивним куприковим ходом. Завершують оперативне втручання накладанням первинних швів. На 1–2-гу добу залишають гумовий випускник. Зазвичай застосовують уривчасті матрачні шви або шви за Донаті, захоплюючи фасцію куприка на дні рани. Після затягування швів рана закривається повністю, а шкірні краї добре зіставляються. Шви зі шкіри знімають не раніше 10 доби після операції.

Обов'язкова жорстка постіль у післяопераційній палаті, краще підкласти дерев'яний щит. У ліжку хворий займає зручне для нього положення.

Рекомендують активну поведінку дитини в перші дні після операції. Вставати і ходити можна уже наступного дня, але обов'язково виконуючи правило: можна лежати, стояти, ходити, але не сидіти. Сідати заборонено тижні два, оскільки в положенні сидячи натягується шкіра в ділянці швів операційної рани, а це може спричинити їхню неспроможність.

Перша перев'язка — на наступну добу після операції. Якщо немає кровотечі, а пов'язка суха, то видаляють гумовий випускник. Наступні перев'язки роблять за необхідності, у разі забруднення й порушення фіксації. Рекомендують накладати асептичну пов'язку з розчином антисептика димексиду (1:4) з метою профілактики гнійних ускладнень.

Дуже важливо — акт сечовипускання і дефекації в перші доби або лежачи (судно, сечоприймач), або стоячи, у положенні «висіти над унітазом». Сідати, із зазначених вище міркувань, заборонено. Підлітки самостійно освоюють ці нескладні рекомендації, а маленьких пацієнтів контролюють батьки.

У разі задовільного перебігу післяопераційного періоду (близько 94% хворих) шви знімають на 10–12-ту добу і виписують дитину додому з такими рекомендаціями: спостере-

ження в сімейного лікаря і домашній режим протягом 10 діб; місцево — обробка діамантовим зеленим до відпадання корок; ще два тижні продовжувати вказаний режим фізіологічних відправлень із поступовим переходом на звичайний; дієта, яка забезпечує нормальний характер випорожнення; звільнення від фізкультури та фізичних навантажень на два місяці; контрольний огляд дитячого хірурга через один місяць.

Висновки

Під час лікування хворої дитини з епітеліальним куприковим ходом для одержання задовільного кінцевого результату важливо не тільки встановити правильний діагноз і радикально на високому професійному рівні провести операцію, але й дотримуватися таких надважливих правил.

Перед операцією:

- інформування батьків дитини про патологічний процес, заплановану операцію та її ризику;
- пальцеве ректальне обстеження, рентгенографія крижово-куприкового відділу хребта, УЗД та МРТ — обов'язкові складові передопераційного обстеження;
- фістулографія куприкового ходу є вкрай важливою і має виконуватися хірургом, який оперуватиме дитину;
- обов'язкова депіляція волосся в ділянці операційного поля із застосуван-

ням гіпоалергенних депіляторних кремів;

- очищення від калових мас дистального відділу кишечника;
- вироблення в майбутнього пацієнта важливого гігієнічного навичку — підмивання зони ануса після акту дефекації.

Операція:

- загальна анестезія з інтубацією трахеї та ШВЛ;
- маркування куприкового ходу розчином діамантового зеленого;
- завершення операції без лігатур в операційній рані завдяки ретельному гемостазу;
- уривчастий матрацний шов на рану і дренаж — гумовий випускник.

Після операції:

- жорстка постіль;
- активний післяопераційний період — лежати, стояти, ходити, але не сидіти;
- акт дефекації в положенні «висіти над унітазом»;
- асептичні перев'язки із застосуванням розчину димексиду (1:4);
- зняття швів на 10-ту добу після операції;
- виписка з детальними рекомендаціями, у тому числі контрольний огляд дитячого хірурга через 1 місяць.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Halleran DR, Onwuka AJ, Lawrence AE, Fischer BC, Deans KJ, Minneci PC. (2018). Laser Hair Depilation in the Treatment of Pilonidal Disease: A Systematic Review. *Surg Infect (Larchmt)*. 19 (6): 566–572. doi: 10.1089/sur.2018.099.
2. Kalaiselvan R, Bathla S, Allen W, Liyanage A, Rajaganeshan R. (2019). Minimally invasive techniques in the management of pilonidal disease. *Int J Colorectal Dis*. 34 (4): 561–568. doi: 10.1007/s00384-019-03260-y.
3. Manigrasso M, Velotti N, Sosa Fernandez LM, Vertaldi S, Maione F, Gennarelli N, Dinuzzi VP, Musella M, De Palma GD, Milone M. (2021). Endoscopic Approach to Recurrent Pilonidal Sinus: A Retrospective Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 31 (1): 1–5. doi: 10.1089/lap.2020.0252.
4. Metzger GA, Apfeld JC, Nishimura L, Beyene TJ, Lutz C, Deans KJ, Minneci PC. (2021). Room for Improvement: The Trephination Procedure for Pediatric Patients with Pilonidal Disease. *J Surg Res*. 12 (267): 605–611. doi: 10.1016/j.jss.2021.06.010.
5. Metzger GA, Apfeld JC, Nishimura L, Lutz C, Deans KJ, Minneci PC. (2021). Principles in treating pediatric patients with pilonidal disease — An expert perspective. *Ann Med Surg (Lond)*. 27 (64): 102233. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102233.
6. Milone M, Basso L, Manigrasso M, Pietroletti R, Bondurri A, La Torre M, Milito G, Pozzo M, Segre D, Perinotti R, Gallo G. (2021). Consensus statement of the Italian society of colorectal surgery (SICCR): management and treatment of pilonidal disease. *Tech Coloproctol*. 25 (12):1269–1280. doi: 10.1007/s10151-021-02487-8.
7. Milone M, Velotti N, Manigrasso M, Milone F, Sosa Fernandez LM, De Palma GD. (2019). Video-assisted ablation of pilonidal sinus (VAAPS) versus sinusotomy for treatment of chronic pilonidal sinus disease: a comparative study. *Updates Surg*. 71 (1):179–183. doi: 10.1007/s13304-018-00611-2.
8. Prieto JM, Checchi KD, Kling KM, Ignacio RC, Bickler SW, Saenz NC, Fairbanks TJ, Nicholson SI, Lazar DA. (2020). Trephination versus wide excision for the treatment of pediatric pilonidal disease. *J Pediatr Surg*. 55 (4): 747–751. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.06.014.
9. Shavliuk R, Konopliitskiy V. (2020). Pilonidal disease in children: some links of etiopathogenesis of the disease (clinical observation). *Pediatric Surgery, Ukraine*. 2 (67): 85–90. [Шавлюк РВ, Коноплицький ВС. (2020). Пілонідальна хвороба у дітей: деякі ланки етіопатогенезу захворювання (клінічне спостереження). *Хірургія дитячого віку*. 2 (67): 85–90]. doi: 10.15574/PS.2020.67.85.

Відомості про авторів:

Корнієнко Григорій Васильович — к.мед.н., асистент каф. дитячих хвороб Запорізького ДМУ, дитячий хірург вищої категорії. Адреса: м. Запоріжжя, вул. Новгородська, 28а; тел. (061) 224-93-75. <https://orcid.org/0000-0002-2097-2363>.

Дмитряков Валерій Олександрович — д.мед.н., проф. каф. дитячих хвороб Запорізького ДМУ, дитячий хірург вищої категорії. Адреса: м. Запоріжжя, вул. Новгородська, 28а; тел. (061) 224-93-75. <https://orcid.org/0000-0002-4553-380X>.

Кокоркін Олексій Дмитрович — к.мед.н., асистент каф. дитячої хірургії та анестезіології Запорізького ДМУ, дитячий хірург вищої категорії. Адреса: м. Запоріжжя, вул. Новгородська, 28а; тел. (061) 224-93-75. <https://orcid.org/0000-0002-0216-3079>.

Маловічко Ігор Алімович — к.мед.н., асистент каф. дитячої хірургії та анестезіології Запорізького ДМУ, дитячий хірург вищої категорії. Адреса: м. Запоріжжя, вул. Новгородська, 28а; тел. (061) 224-93-75.

Стаття надійшла до редакції 18.11.2021 р., прийнята до друку 07.02.2022 р.

УДК 616.33-008.3-036.12-053.2-089-02-055.26-056.83

**В.Б. Давиденко¹, Н.В. Рой¹, К.Ю. Пащенко¹,
А.В. Александрова¹, І.В. Калмикова²**

Досвід успішного хірургічного лікування хронічної блювоти рідкісної етіології в дитини

¹Харківський національний медичний університет, Україна

²ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва НАМН України», м. Харків

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 1(121): 59-62. doi 10.15574/SP.2022.121.59

For citation: Davydenko VB, Roi NV, Pashchenko KYu, Alexandrova AV, Kalmikova IV. (2022). Experience of successful surgical treatment of chronic vomiting of rare etiology in a child. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(121): 59-62. doi 10.15574/SP.2022.121.62.

Блювота в дітей — часта скарга в будь-якому медичному закладі, що обслуговує дітей. Зазвичай блювання має органічне шлунково-кишкове або інфекційне походження, під час обстеження такого пацієнта можна встановити етіологію блювоти та призначити етіотропне лікування для одужання. Але в рідкісних випадках блювота може бути викликана рідкісною дисфункцією органів та систем органів, що не можна виявити під час всебічного обстеження, а результати якої можуть варіюватися аж до небезпечних для життя.

Клінічний випадок. Наведено клінічне спостереження успішного хірургічного лікування дитини із синдромом хронічного блювання, ускладненого гіпотрофією III ст., білково-енергетичною недостатністю тяжкого ступеня внаслідок наркотичної фетопатії, абстинентного синдрому. Показано значення міждисциплінарної співпраці, ефект хірургічного лікування у хворого на неврологічну патологію. Ефективність хірургічного втручання підтверджена безпосередніми результатами раннього післяопераційного періоду та катamnестично, шляхом спостереження дитини протягом 2 років.

Висновки. Позитивний результат лікування вказує на ефективність міждисциплінарної роботи та патогенетичного підходу до лікування рідкісної форми блювоти, зважаючи на неможливість призначення етіотропного лікування в цьому випадку.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду опікунів дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: блювота, гіпотрофія, наркотична фетопатія, ентеральне годування, єюностома.

Experience of successful surgical treatment of chronic vomiting of rare etiology in a child

V.B. Davydenko¹, N.V. Roi¹, K.Yu. Pashchenko¹, A.V. Alexandrova¹, I.V. Kalmikova²

¹Kharkiv National Medical University, Ukraine

²SO «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

Vomiting in children is a common complaint in any health care facility serving children. Usually, vomiting has an organic gastrointestinal or infectious origin, when examining such a patient, it is possible to establish the etiology of vomiting and prescribe etiotropic treatment for recovery. But in rare cases, vomiting can be caused by a rare dysfunction of organs and organ systems that cannot be detected during a comprehensive examination, and its results can vary up to life-threatening.

Clinical case. The article presents a clinical case of successful surgical treatment of a child with chronic vomiting syndrome complicated by stage 3 malnutrition, severe protein-energy deficiency due to narcotic fetopathy, and withdrawal syndrome. The importance of interdisciplinary cooperation, the effect of surgical treatment in a patient with neurological pathology is shown. The effectiveness of the surgical intervention was confirmed by the immediate results of the early postoperative period and follow-up by observing the child for 2 years.

Conclusions. A positive result of treatment demonstrates the effectiveness of interdisciplinary cooperation and a pathogenetic approach to the treatment of a rare form of vomiting due to the impossibility of prescribing etiotropic treatment in this case.

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: vomiting, malnutrition, narcotic fetopathy, enteral nutrition, jejunostomy.

Вступ

Блювота — часта скарга в будь-якому медичному закладі, який обслуговує дітей. Хоча зазвичай блювання має органічне шлунково-кишкове або інфекційне походження, однак може спричинятися дисфункцією багатьох різних систем органів, результати якої можуть варіюватися від доброякісних до небезпечних для життя [1,3,6]. До них належать стани, при яких не вдається виявити мор-

фологічних, метаболічних та інших змін, якими можна було б пояснити клінічні симптоми [4–6]. У вивченні анамнезу життя в дитини з відрижкою та блювотою велике значення має уточнення особливостей перебігу вагітності, оскільки відомо, що захворювання матері в період ембріогенезу, коли закладаються органи травлення, можуть спричинити появу вад розвитку у плода. Мають значення токсикози, гестози вагітних, залізодефіцитна

анемія, а також патологія пологів, оскільки патологічні стани під час вагітності та пологів можуть зумовити гіпоксію плода. Центральна нервова система бере активну участь у регуляції діяльності шлунково-кишкового тракту, тому наслідки перинатальної гіпоксії можуть бути однією з причин зригування в дітей раннього віку. При цьому всі доступні лабораторні та інструментальні методи обстеження не дають змоги виявити органічну природу блювоти [3].

Клінічний випадок

До реанімаційного відділення КНП «Обласна дитяча клінічна лікарня № 1» м. Харкова госпіталізовано дитину віком 1 рік з явищами гіпотрофії тяжкого ступеня, масою тіла 4640 г, скаргами на блювання протягом більше ніж 3 місяці. З анамнезу відомо, що вагітність перебігала на тлі вживання матір'ю наркотичних засобів. Також відомо, що до вилучення дитини з сім'ї у віці 9 міс дитина перебувала на грудному вигодовуванні, а мати продовжувала вживати наркотики. З моменту вилучення з сім'ї в дитини з'явилося завзяте блювання та прогресуюча втрата маси тіла.

На момент госпіталізації стан дитини важкий за рахунок гіпотрофії тяжкого ступеня, метаболічних, водно-електролітних розладів, неврологічних порушень. Млява. Підшкірно-жировий шар відсутній. Живіт запалий. Дитина жадібно смоче суміш через пляшечку, з наступним блюванням. Під час спостереження за дитиною встановлено, що вона блює з'їденою їжею після кожного годування, без патологічних домішок, без жовчі, відразу після закінчення годування, через 5–10 хв і до спустошення шлунка, далі — відригає слиною. Симптому «мокрої подушки» не було. Є олігурія, дефекація малими порціями.

Диференційну діагностику проведено з пілороспазмом, пілоростеном, вродженою кишковою непрохідністю, халазією стравоходу, вродженою дисфункцією кори надниркових залоз, сольвтрачаючою формою і лапречоунізмом, патологією середнього вуха та хворобою Мен'єра.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду опікунів дитини.

Обстеження

Клінічний аналіз крові: показники «червоної» крові — у межах анемії середнього ступе-

ня; глюкоза крові — 2,9 ммоль/л; копрограма — у межах норми; інші клінічні, біохімічні, гормональні показники — у межах норми.

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки і органів черевної порожнини: патології не виявлено.

Рентгенологічне контрастне дослідження шлунково-кишкового тракту (ШКТ): частина контрастної речовини втрачена через блювоту, решта контрастної речовини через 3, 6, 9, годин вільно та своєчасно проходила відділи ШКТ.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та заочеревинного простору: патології не виявлено.

Фіброезофагогастродуоденоскопія: стравохід прохідний на всьому протязі, слизова оболонка не змінена. Хіатус замикається повністю. Стан кардіальної складки — I ступінь. У шлунку — прозорий вміст у невеликій кількості. Слизова оболонка не змінена, складки звичайні. Пілорус звичайний, замикається повністю. Рефлюксу жовчі немає. Цибулина дванадцятипалої кишки звичайної форми, вільно роздувається повітрям, слизова оболонка не змінена.

Призначено лікування: дієта — часте дрібне харчування із застосуванням антирефлюксних сумішей, виключення горизонтального положення тіла після їжі протягом якнайменше 30 хвилин, корекція гіповолемічного стану (інфузійна терапія), протиблювотні засоби (метоклопромід, ондасетрон), пропульсанти (домперидон), гастропротекторна терапія (омепразол), метаболічна терапія (кардонат, тіотриазолін, пнетоксифілін), лікування анемії (актиферин, фолієва кислота), симптоматична терапія. Однак позитивного ефекту лікування не дало, блювота зберігалася в тому ж обсязі.

Дитину проконсультовано генетиком (виключено генетичну патологію обміну речовин), ендокринологом (виключено вроджену дисфункцію кори надниркових залоз, сольвтрачаючу форму і лапречоунізм), отоларингологом і сурдологом (виключено патологію середнього вуха та хворобу Мен'єра), неврологом (проведено корекцію метаболічної енцефалопатії та синдрому вегетовісцеральних порушень).

Зважаючи на те, що прохідність ШКТ дистальніше від шлунка не порушена, вирішено перевести дитину на зондове вигодовування, минаючи шлунок, у дванадцятипалу кишку. Ентеральний зонд встановлено через ніс у дванадцятипалу кишку під контролем фіброезофагогастродуоденоскопа та фіксовано

ззовні. Зондове годування здійснено дитячими молочними сумішами протягом 5 тижнів. За вказаний проміжок часу блювоти не виявлено, дитина інтенсивно набирала вагу (близько 1 кг за 5 тижнів), нормалізувалися лабораторні показники. Після 5 тижнів назодуоденальний зонд вилучено з подальшою спробою орального годування. Однак після першого ж годування блювота відновилася в попередньому обсязі. Прийнято рішення відновити зондове вигодовування в дванадцятипалу кишку.

Підсумовуючи клінічні дані (блювота, індукована годуванням, прогресивна гіпотрофія), дані обстеження (не виявлено етіології блювоти, підтверджено нормальну прохідність ШКТ дистальніше шлунка), відсутність ефекту від проведеної терапії (прокінетичної, антирефлюксної), прийнято рішення забезпечити пацієнтові можливість тривалого годування шляхом єюностоми для більш тривалого годування.

Після передопераційної підготовки виконано верхньосерединну лапаротомію, ревізією органів черевної порожнини патології не виявлено, на відстані 30 см від зв'язки Трейца кишка була пересічена, дистальний кінець виведений на стому (губоподібна стома), на відстані 30 см від стоми накладений ентеро-ентероанастомоз за типом «кінець у бік». Ранній післяопераційний період проходив без ускладнень. Годування через стому розпочали із 3-ї доби після відновлення перистальтики кишечника. Для годування застосовували дитячі молочні суміші. Стан дитини прогресивно поліпшувався, дитина активно збільшувала вагу, психоемоційний стан значно покращився, дитина стала активною, з'явився інтерес до оточуючого, нормалізувався сон. За наступні 30 днів маса дитини збільшилася до 7 кг. Перші спроби поїння через рот розпочали через 7 днів після операції, але результат був негативний у вигляді блювоти. З часом помітили, що блювотний рефлекс спочатку став нерегулярним, а через 35–45 днів після операції зовсім зник. Відтоді поступово відновлювали оральне годування шляхом зменшення кількості суміші, що вводиться в єюностому, та пропорційного збільшення кількості суміші, що дитина отримує через рот. Отже, у наступні приблизно 30 днів повністю відновили годування через рот і розширили раціон годування до вікової норми. У подальшому блювоти не відмічали. Після відповідного обстеження

дитину виписали, рекомендували годування через рот, нагляд педіатра та хірурга. Вирішення питання про закриття стоми через 3 місяці — за умови відсутності скарг і попередніх симптомів. За наступні 3 місяці скарг не було, дитина додала у вазі до 10 кг. Прийнято рішення про закриття єюностоми, що виконано в листопаді 2019 року. Дотепер скарг немає, регулярно проходить медичні огляди — дитина росте та розвивається відповідно до віку.

Обговорення

Синдром блювання в дітей є досить поширеним, бо вважається провідним проявом пілороспазму, пілоростенозу, відмічається при вродженій та набутій кишковій непрохідності, ахалазії стравоходу, при інфекційних гастроентероколітах тощо. У зазначеному випадку під час обстеження були виключені вищезазначені патологічні стани, а також такі рідкісні стани, як генетична патологія обміну речовин, вроджена дисфункція кори надниркових залоз, сольвтрачаюча форма і лапречоунізм, патологія середнього вуха та хвороба Мен'єра. Через низьку частоту та неспецифічність симптоматики в разі рідкісних захворювань вибір лікувальної тактики може бути неправильним. Навіть тривале консервативне лікування в рідкісних випадках блювоти є неефективним, а за відсутності відновлення нормальної функції травлення може закінчитися летально.

Під час вирішення питання про вибір методу лікування за відсутності можливості вибору радикального лікування основної причини блювоти прийнято рішення про накладання єюностоми для тривалого вигодовування, а це зрештою сприяло повному одужанню.

Висновки

Зважаючи на неефективність консервативного лікування хронічної блювоти внаслідок дії наркотичних засобів, яка привела до катастрофічної гіпотрофії дитини, прийнято рішення виключити з процесу травлення шлунком шляхом створення єюностоми для тривалого годування, що врешті сприяло повному одужанню дитини. Позитивний результат лікування вказує на ефективність міждисциплінарної роботи та доцільність патогенетичного підходу до лікування рідкісної форми блювоти, в разі неможливості призначення етіотропного лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bereznoi VV, Kozachuk VG. (2016). A new approach in the treatment of infants with functional disorders of the gastrointestinal tract. *Sovremennaya pediatriya*. 8(80): 116–122. [Бережний ВВ, Козачук ВГ. (2016). Новый подход у лікуванні дітей раннього віку з функціональними розладами шлунково-кишкового тракту. *Современная педиатрия*. 8(80): 116–122.] doi: 10.15574/SP.2016.80.116.
2. Drossman DA, Hasler WL. (2016). Rome IV — Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 150 (6): 1257–1261.
3. Halder SL, Locke 3rd GR, Schleck CD et al. (2007). Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12 year longitudinal populationbased study. *Gastroenterology*. 133: 799–807.
4. Hikita T, Kodama H, Ogita K, Kaneko S, Nakamoto N, Mimaki M. (2016). Cyclic vomiting syndrome in infants and children: a clinical follow-up study. *Pediatr Neurol*. 57: 29–33. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.001.
5. Puztaszeri MP, Cryer BL, Genta RM. (2007). Drug-induced injury in the gastrointestinal tract: clinical and pathologic considerations. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 4 (7): 442–453. doi: 10.1038/ncpgasthep0896.
6. Shadrin OG, Misnik VP. (2018). Modern possibilities of diet therapy of functional disorders of the gastrointestinal tract in infants. *Child health*. 13: 3. [Шадрін ОГ, Місник ВП. (2018). Сучасні можливості дієтотерапії функціональних порушень шлунково-кишкового тракту в дітей грудного віку. *Здоров'я дитини*. 13: 3]. doi: 10.22141/2224-0551.13.3.2018.132908.
7. Shih AR, Misdraji J. (2017). Drug-induced pathology of the upper gastrointestinal tract. *Diagnostic Histopathology*. 23 (2): 84–95. doi: 10.1016/j.mpdhp.2017.03.002.

Відомості про авторів:

Давиденко Вячеслав Борисович — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячої хірургії та дитячої анестезіології Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, пр. Науки, 4. <https://orcid.org/0000-0002-1557-6999>.
Рой Наталія Вячеславівна — к.мед.н., доц. каф. дитячої хірургії та дитячої анестезіології Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, пр. Науки, 4. <https://orcid.org/0000-0001-6626-0145>.
Пашенко Костянтин Юрійович — к.мед.н., доц. каф. дитячої хірургії та дитячої анестезіології Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, пр. Науки, 4. <https://orcid.org/0000-0003-3855-6787>.
Александрова Аліна Вячеславівна — к.мед.н., доц. каф. фармакології та медичної рецептури Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, пр. Науки, 4. <https://orcid.org/0000-0002-8472-7789>.
Калмикова Інна Володимирівна — лікар ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва НАМН України». Адреса: м. Харків, вул. Пушкінська, 82.

Стаття надійшла до редакції 04.11.2021 р., прийнята до друку 07.02.2022 р.