

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

# ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

8(120)/2021

Передплатний індекс 09850

---

**MODERN PEDIATRICS. UKRAINE**



**СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА**

**КИЇВ 2021**



НЕСЕДАТИВНИЙ АНТИГІСТАМІННИЙ

Краплі від 2 років

Таблетки від 6 років

# Роліноз

при алергії  
у дорослих та дітей

Краплі оральні 20 мл  
у скляному флаконі  
з кришкою-крапельницею  
(10 мг цетиризину  
в 1 мл розчину (20 крапель)).

Діти 2-6 років: 2,5 мг (по 5 крапель) 2 рази на добу.  
Діти 6-12 років: 5 мг (по 10 крапель) 2 рази на добу.  
Дорослі та діти віком від 12 років:  
10 мг (20 крапель) 1 раз на добу.



**Цетиризин** завдяки особливостям молекули:<sup>1,2</sup>

- селективно блокує дію гістаміну на H1-рецептори
- руйнує близько 30% ендogenous гістаміну у тканинах (за рахунок активації ферментів діаміноксидази)

<sup>1</sup>Зайков С.В., Гришило П.В., Варецька Г.О. Дермографічна кропив'янка: сучасні підходи до діагностики та лікування. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. // Спецвипуск. – 2018. – №1. <sup>2</sup>Зайков С.В., Кузнецова Л.В., Осипова Л.С., Назаренко А.П. Особливості ринита при ОРВИ. // УКР. МЕД. ЧАСОПИС. – №5(97). – IX/X 2013.

**РОЛІНОЗ. Краплі оральні:** 1 мл розчину (20 крапель) містить цетиризину дигідрохлориду 10 мг. **Таблетки:** 1 таблетка містить цетиризину дигідрохлориду 10 мг. **Показання для застосування.** Симптоматична терапія назальних та очних симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту, хронічної ідиопатичної кропив'янки. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини, інших компонентів препарату, до гідроксизину або до будь-яких похідних піперазину в анамнезі; тяжкі порушення функцій нирок (кліренс креатиніну <10 мл/хв.). **Побічні реакції.** Цетиризин при застосуванні у рекомендованих дозах має незначний побічний вплив на центральну нервову систему, що включає сонливість, підвищену втомиюваність, запаморочення та головний біль. У деяких випадках повідомлялося про парадоксальну стимуляцію центральної нервової системи. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Краплі оральні:** Виробник, УОРПД МЕДИЦИН ПЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРПД МЕДИЦИН ПЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **Затверджено** Наказ МОЗ України №1637 від 20.07.2020. РП №UA/18210/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Питання та інформація щодо фармаконадзору за тел.: +38 097 693 71 18 / farmakonadzor@biaktina.ua



# НОВИЙ РІВЕНЬ ЗАХИСТУ В РОДИНІ

# ХЬЮМЕР

## ЗАСТУДА? ГРИП?



**ПРОФІЛАКТИКА**



**ВІД ПЕРШИХ СИМПТОМІВ  
ЗАСТУДИ ЧИ ГРИПУ**

Утворює водну плівку на слизовій оболонці носа, яка немов «щит» захищає від вірусів, що спричиняють застуду та грип

Уловлює віруси та допомагає організму їх позбутися

\* Відповідно до методології стандарту NF EN 14476.

Інформація про медичний виріб Хьюмер Стоп Вірус. Виробник «Лабораторієз УРГО», Франція. Є протипоказання. DMUA.HUM.21.08.07.

# MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

## Scientific and Practical Journal

### Emeritus Editor

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

### Editor-in-Chief

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

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

### Chief Scientific Adviser

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

### Deputy Editor-in-Chief

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

### Scientific Editor

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

**Project Director** D.O. Bakhtiyarova

**Executive Editor** I.O. Sheiko

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

### EDITORIAL BOARD

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

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

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

### PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of state registration KB 23879-13719 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.10 from 08.12.2021

Passed for printing 26.12.2021

### Mailing address:

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

Format 60x90/8. Offset paper.  
Conventional printed sheet. 13.95.  
Total circulation is 8,000 copies.  
Ord. 27.12/01 from 27.12.2021  
Printed from the final films  
in the «Aurora-print» printing house,  
Prichalnaya Str. 5, Kyiv, tel. (044) 550-52-44  
Certificate A00No.777897 from 06.07.2009

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

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

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

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

**Kyiv 2021**

# СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

## СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

### Шеф-редактор

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

### Головний редактор

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

**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)  
Вайделієне Л. (Каунас, Литва)  
Вереш Габор (Будапешт, Угорщина)  
Волоха А.П. (Київ, Україна)  
Геппе Н.А. (Москва, Росія)  
Горюхов Н.Г. (Київ, Україна)  
Губертус фон Фосс (Мюнхен, Німеччина)  
Дуднік В.М. (Вінниця, Україна)  
Ємець І.М. (Київ, Україна)  
Зайченко Г.В. (Київ, Україна)  
Зволінська Д. (Вроцлав, Польща)  
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)  
Іспаєва Ж.Б. (Алмати, Казахстан)  
Квашніна Л.В. (Київ, Україна)  
Козлов Р.С. (Смоленськ, Росія)

Козьявкін В.І. (Київ, Україна)  
Косаковський А.Л. (Київ, Україна)  
Крамарьов С.О. (Київ, Україна)  
Куртжану А.М. (Кишинів, Молдова)  
Лаббе Андре (Клермонт-Ферранд, Франція)  
Ліві П. (Флоренція, Італія)  
Лінне Т. (Стокгольм, Швеція)  
Мазур А. (Варшава, Польща)  
Марушко Ю.В. (Київ, Україна)  
Мізерницький Ю.Л. (Москва, Росія)  
Моїсєєв Р.О. (Київ, Україна)  
Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)  
Няньковський С.Л. (Львів, Україна)  
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)  
Осідак Л.В. (С.-Петербург, Росія)  
Охотнікова О.М. (Київ, Україна)  
Пагава К.І. (Тбілісі, Грузія)  
Пилоссофф В. (Софія, Болгарія)  
Починков Т.В. (Київ, Україна)

Проданчук М.Г. (Київ, Україна)  
Пузієвич-Змонарська А. (Вроцлав, Польща)  
Розенталь М. (Лондон, Велика Британія)  
Сіманіс Р. (Рига, Латвія)  
Слабкий Г.О. (Ужгород, Україна)  
Сміян А.І. (Суми, Україна)  
Уманець Т.Р. (Київ, Україна)  
Урбанас В. (Вільнюс, Литва)  
Усоніс В. (Вільнюс, Литва)  
Хаджипаніс А. (Нікосія, Кіпр)  
Хусаїн Ш. (Лондон, Велика Британія)  
Чернишов В.П. (Київ, Україна)  
Шадрін О.Г. (Київ, Україна)  
Шедер О. (Стокгольм, Швеція)  
Шинько Г.А. (Мінськ, Білорусь)  
Шунько 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 8.12.2021, протокол №10

Підписано до друку 26.12.2021

### Адреса для листування:

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

Формат 60х90/8. Папір офсетний.  
Ум. др. арк. 17. Уч.-вид. арк. 13,95.  
Загальний наклад 8 000 прим.  
Зам. № 27.12/01 від 27.12.2021  
Надруковано з готових фотоформ у типографії  
«Аврора-прінт», м. Київ, вул. Причальна, 5,  
тел. (044) 550-52-44  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:  
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.

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

© Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 2021

© Бахтіярова Д.О., 2021

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

Статтям журналу «Сучасна педіатрія. Україна» надається DOI

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

**Київ 2021**



НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМЕНИ П.Л. ШУПИКА

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY  
OF POSTGRADUATE EDUCATION

## СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

## СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

## MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

8(120)/2021

### ЗМІСТ

#### ЮВІЛЕЇ

**Вітаємо з ювілеєм  
Людмилу Іванівну Омельченко!**

*Дудник В.М., Морозова І.В., Шаламай М.О.,  
Андрікевич І.І., Дем'янишина В.В.*  
**Історичний шлях кафедри педіатрії №2  
Вінницького національного медичного  
університету імені М.І. Пирогова**

#### ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Бекетова Г.В., Савінова К.Б.,  
Мозгова Г.П., Бекетова Н.В.*  
**Роль здоров'язберігаючих технологій  
у збереженні здоров'я школярів**

*Дитятковський В.О.*  
**Роль одонуклеотидних варіантів гена  
тимічного стромального лімфопоетину  
у прогнозуванні моно- та поліорганного  
ураження в дітей, хворих на atopічні  
захворювання**

*Самсоненко С.В.*  
**Вплив медикаментозної терапії  
ювенільного ідіопатичного артрити на  
стан швидкості клубочкової фільтрації  
в дітей**

*Малахова В.М., Цвіренко С.М.,  
Калюжка О.О., Соловйова Г.О., Жук Л.А.*  
**Анамнестичні чинники прогнозу  
формування бронхіальної астми в дітей**

### CONTENT

#### ANNIVERSARIES

6 **Congratulations on your anniversary  
Liudmyla Omelchenko!**

7 *Dudnyk V.M., Morozova I.V., Shalamai M.O.,  
Andrikevych I.I., Demianyshyna V.V.*  
**The historical way of the Department  
of Pediatrics No. 2 of the Vinnitsa National  
Pirogov Memorial Medical University**

#### ORIGINAL ARTICLES

16 *Beketova G.V., Savinova K.B.,  
Mozgova G.P., Beketova N.V.*  
**The role of health saving technologies  
in maintaining pupils health**

23 *Dytiatkovskyi V.O.*  
**Role of single nucleotide variants  
of thymic stromal lymphopoietin  
in the mono- and polyorganic lesions  
within atopіc disorders  
in children**

30 *Samsonenko S.V.*  
**Effect of medical therapy  
of juvenile idiopathic arthritis  
on glomerular filtration rate  
in children**

36 *Malakhova V.M., Tsvirenko S.M.,  
Kaliuzhka O.O., Soloviova H.O., Zhuk L.A.*  
**Prognosis of formation of asthma  
with anamnestic factors in children**

Султанова Л.Б., Мирзазаде В.А.,  
Исаев И.И., Новрузов И.Г.  
**Поздние потенциалы желудочков  
у детей школьного возраста  
с сахарным диабетом I типа**

42 Sultanova L.B., Mirzazadeh V.A.,  
Isayev I.I., Novruzov I.H.  
**Ventricular late potentials  
in schoolchildren with type I  
diabetes mellitus**

Гавриленко А.О., Сміян О.І., Мощич О.П.,  
Резніченко Ю.Г., Васильєва О.Г.,  
Сміян К.О., Романюк О.К., Манько Ю.А.,  
Сядриста Ю.О.  
**Клінічні особливості та характер перебігу  
гострого бронхіту в дітей дошкільного  
віку у поєднанні із синдромом  
еутиреоїдної патології та без нього**

47 Havrylenko A.O., Smiyan O.I., Moschich O.P.,  
Reznychenko Yu.G., Vasyliieva O.G.,  
Smiyan K.O., Romaniuk O.K.,  
Manko Yu.A., Syadristsa Yu.O.  
**Clinical features and nature  
of acute bronchitis in preschool children  
in combination with and without euthyroid  
sick syndrome**

## ОГЛЯДИ

Марушко Ю.В., Московенко О.Д.,  
Галушко Б.Л.  
**Цетиризин — ефективний  
і безпечний антигістамінний  
препарат (огляд літератури,  
результати клінічних досліджень)**

55 Marushko Yu.V., Moskovenko O.D.,  
Halushko B.L.  
**Cetirizine is an effective  
and safe antihistamine  
(literature review, results of clinical  
researches)**

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Колоскова О.К., Колюбакіна Л.В.,  
Богущька Н.К., Ткачук Р.В.  
**Складнощі діагностики рідкісної  
вродженої мітохондріальної патології —  
комбінованого дефіциту окисного  
фосфорилування 26-го типу в дитини  
раннього віку: клінічний випадок**

62 Koloskova O.K., Koliubakina L.V.,  
Bohutska N.K., Tkachuk R.V.  
**Complications of diagnostics of rare  
congenita мітохондріальної патології —  
the combined deficit of the oxidizing  
phosphorylating 26 in a child of early age:  
clinical case**

Фідельський В.В., Кобись В.Л., Бовкун В.М.,  
Безверхий С.М., Міщенко О.М.  
**Пересадка васкуляризованого  
епіфізарного трансплантату  
проксимального відділу маломілкової  
кістки в дитини із саркомою Юінга  
(клінічний випадок)**

70 Fidelskyi V.V., Kobys V.L., Bovkun V.M.,  
Bezverkhyi S.M., Mishchenko O.M.  
**Transplantation of vascularized  
epiphyseal graft of the proximal tibia  
in a child diagnosed  
with Ewing's sarcoma**

## МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Як планувати та проводити телемедичні  
консультації з дітьми і підлітками та їхніми  
сім'ями. Керівництво з телеконсультацій**

74 **How to plan and conduct telehealth  
consultations with children and adolescents  
and their families. Teleconsultations Guide**

## НЕКРОЛОГ

102 **OBITUARY**

## **Вітаємо з ювілеєм Людмилу Іванівну Омельченко!**



***Від усього серця вітаємо з ювілеєм шановного професора, доктора медичних наук, Заслуженого діяча науки і техніки України Омельченко Людмилу Іванівну!***

Наукова діяльність Людмили Іванівни розпочалася з 1965 року в Науково-дослідному інституті педіатрії, акушерства і гінекології МОЗ України, в якому вона пройшла шлях від молодшого наукового співробітника до завідувача наукового відділення та заступника директора з наукової роботи.

Як учений Людмила Іванівна завжди характеризувалася широкою науковою ерудицією та високим рівнем професійної підготовки. Вона є автором 476 наукових робіт, серед яких — 9 монографій та 6 навчальних посібників. Плідна наукова і лікарська праця відзначена почесними званнями та урядовими нагородами, а головне — любов'ю, повагою та вдячністю численних колег і учнів.

Професор Омельченко Л.І. — різнобічно освічений учений у галузі медицини — найяскравіший приклад людини, яка досягла професійної досконалості наполегливою працею; глибоко відданий Педіатрії вчений, що власними видатними здібностями уміє захопити любов'ю до науки цілі покоління молодих учених.

Викликає величезну повагу Ваша наукова прозорливість і сміливість, з якою Ви завжди відстоюєте власну думку.

Висока ерудиція, глибока порядність, принциповість, інтелігентність, дружелюбність — цими Вашими рисами захоплюються колеги та учні.

Ми всі знаємо та цінуємо Вас як видатного вченого та організатора науки, блискучого педагога, висококваліфікованого, чуйного дитячого лікаря.

Усім дружнім колективом від наших щирих сердець поздоровляємо Вас із Днем народження! Бажаємо міцного здоров'я, довголіття, нових творчих досягнень, удачі та щастя!

***З повагою  
Директор ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології  
імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»  
академік НАМН України Юрій Антипкін  
Колеги та учні  
Редакція журналу «Сучасна педіатрія. Україна»***



**В.М. Дудник, І.В. Морозова, М.О. Шаламай,  
І.І. Андрікевич, В.В. Демянишина**

## **Історичний шлях кафедри педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова**

*У 2021 р. Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова святкує 100-річний ювілей. Славетному закладу є чим пишатися, у тому числі історією створення клінічних педіатричних кафедр.*

Перша згадка про педіатрію знайдена в роботі Гіппократа «Про прорізування зубів». До XVIII ст. розвиток педіатрії тісно пов'язаний із клінікою внутрішніх хвороб. З ім'ям відомого голландського анатома і хірурга XVII століття Н. Тюльпом пов'язане виникнення одного із символів лікарської діяльності — палаюча свічка та гасло «*Aliis inserviendo consamer*» (світлячи іншим, згораю сам). У перекладі з грецької мови термін «педіатрія» означає «дитя та лікування».

У 1767 р. англійський лікар Армстронг опублікував «Нарис про найбільш небезпечні дитячі хвороби». У 1802 р. відкрито першу у світі дитячу лікарню в Парижі, на базі якої сформовано центр, в якому протягом декількох десятиліть готували педіатрів для всієї Європи. Ще у XVIII ст. відомий англійський лікар Ундервуд наполягав на необхідності створення дитячої медицини.

Н.М. Амбодік—Максимович, послідовник ідей М. Ломоносова, написав перше керівництво з акушерства і лікування дитячих хвороб «Искусство повивания, или Наука о бабичьем деле». С.Ф. Хотовицький, лікар XIX століття, почав викладати самостійний курс дитячих хвороб і в 1847 р. написав перше керівництво з педіатрії «Педиятрика». У Санкт-Петербурзі, під патронатом імператора Миколи I, 31 грудня 1834 року відкрито першу дитячу лікарню.

У 1870–1876 рр. М.І. Бистров заснував першу самостійну кафедру дитячих хвороб при Медико-хірургічній академії в Петербурзі, його справу продовжив Н.П. Гундобін, розробивши напрям досліджень з анатомо-фізіологічних особливостей дитячого віку, шкільної гігієни в боротьбі з дитячою смертністю. За ініціативи Г.Н. Сперанського відкрито першу консультацію для дітей грудного віку в 1908 р. та першу лікарню для грудних дітей у 1910 р., а також Державний науковий інститут охорони материнства і дитинства. Так починалась історія педіатрії.

У 1921 р. засновано Вінницький медичний інститут імені М.І. Пирогова, а у 1934 р. сформовано першу кафедру дитячих хвороб на чолі з професором Бруханським Б.П.



Символ лікарської діяльності:  
«*Aliis inserviendo consamer*»



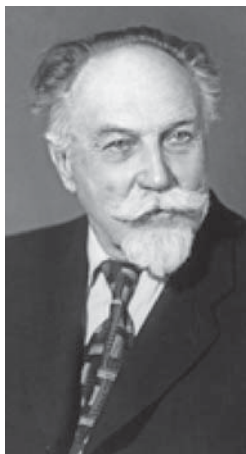
Гіппократ «Про  
прорізування зубів»



Hopital des Enfants–Malades у Парижі



М.І. Бистров



Г.Н. Сперанський



Дитяча лікарня імені Філатова



Титульний лист книги Н.М. Амбодік–Максимовича «Искусство повивания» (1784)

Співробітники кафедри займалися підвищенням кваліфікації лікарів-педіатрів, поліпшенням якості роботи усієї системи дитячих лікувальних закладів, медико-санітарного обслуговування дітей в яслах, дитячих садках, школах м. Вінниці.

Після звільнення Вінниці у 1944 р. від фашистської окупації кафедрою завідував професор Розумовський О.О. . Колектив кафедри вивчав такі хвороби, як рахіт, хронічні розлади харчування, дитячі інфекційні хвороби. Доцент Піотровська–Векслер С.А. очолювала кафедру з 1951 р. та продовжила заданий напрям діяльності для поліпшення якості надання медичної допомоги дітям, а також удосконалення викладання педіатрії. У 1952–1960 рр. кафедрою керував доцент Красногорський М.М., а наукова діяльність колективу була пов'язана з вивченням судинних реакцій при різних станах у дітей. У 1960–1962 рр. кафедрою завідувала доцент Мечинська Е.М., вивчалися білковий спектр сироватки крові при різних патологіях у дітей, стан серцево-судинної системи при гострих розладах травлення і холецистопатіях. У період завідування доцентом Дергильовою М.П. (1962–1964 рр.) була створена біохімічна лабораторія при кафедрі.



Вінницький медичний інститут





Професор  
Столярчук О.О.

Професор  
Гоменюк І.П.

Професор  
Мороз В.М.

Доцент  
Псюк С.К.

Професор  
Власенко О.В.

Професор  
Школьніков В.С.

Доцент  
Гнатюк О.І.

1961 рік відзначився важливою подією в житті університету — відкриття педіатричного факультету. Пріоритетними напрямками наукової і педагогічної діяльності інституту, які тісно пов'язані з основними напрямками розвитку медичної науки, стала охорона материнства і дитинства. Саме тому історія кафедри є невід'ємною складовою історії університету та історії суспільства в цілому.

До складу педіатричного факультету увійшли 16 кафедр, з яких 3 профільні. Великий внесок у розбудову педіатричного факультету зробили його декани. Професор Столярчук Олександр Олександрович — перший декан (1963–1972 рр.), професор Гоменюк Іван Прокофійович (1972–1984 рр.), професор Мороз Василь Максимович (1984–1986 рр.), доцент Псюк Степан Кондратійович (1986–1997 рр.).

У 1994 р. проведено реорганізацію вищої медичної освіти, створено єдиний «Медичний факультет» із підготовкою лікарів за спеціальностями «Лікувальна справа» і «Педіатрія». У 1967–1997 рр. підготовлено понад 4300 лікарів-педіатрів і здійснено 31 випуск.

З 1988 р. університетом почав керувати заслужений діяч науки і техніки України, академік НАМН України, доктор медичних наук, професор Мороз Василь Максимович. У 2003 р. професору Морозу В.М. присвоєно звання «Героя України».

З 1996 р. відновлено набір за спеціальністю «Педіатрія», а у 2001 р. виникла потреба в організації «Медичного факультету № 2», деканом якого призначено доцента Власенка Олега Володи-



Колектив кафедри госпітальної педіатрії у 1974 році



Професор Решоткіна Л.П.



Колектив кафедри факультетської педіатрії у 1985 році

мировича, заступником декана — доцента Школьнікова Володимира Семеновича. У 2005 р. тимчасово припинено набір абітурієнтів за спеціальністю «Педіатрія», але з 2006 р. набір відновлено. Деканом медичного факультету №2 з 2016 р. обрано професора Школьнікова В.С.

Формування лікаря-гуманіста, громадянина — пріоритет усіх викладачів університету при підготовці спеціалістів у галузі охорони здоров'я і, зокрема, у педіатрії.

Кафедра йшла непростим шляхом розвитку та реорганізації. У 1964 р. кафедру педіатрії поділено на кафедру педіатрії лікувального факультету на чолі з доцентом Чекановим В.О. та кафедру педіатрії педіатричного факультету під керівництвом доцента Гнатюка О.І.

До 1980 р. кафедра була розташована на базі дитячого відділення обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова, а з 1980 р. — на базі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні.

Колектив проводив наукові дослідження та лікувальну роботу з дитячої нефрології. У 1966 р. О.І. Гнатюк успішно захистив докторську дисертацію на тему «Особливості етіології, патогенезу і клініки дифузного гломерулонефриту у дітей». Професор Гнатюк О.І. очолював кафедру протягом 27 років і був лауреатом Державної премії УРСР.

У 1973 р. виникла потреба у створенні кафедри пропедевтичної та факультетської педіатрії для студентів III і IV курсів педіатричного факультету, яку очолила професор Решоткіна Лариса Порфіріївна. Базою кафедри стало дитяче відділення на 60 ліжок 4-ї міської клінічної лікарні та дитяче відділення Вінницької центральної районної лікарні. Науковим напрямом кафедри було вивчення патологічних станів дітей раннього віку, пов'язаних із недоношеністю, перинатальною патологією та розроблення методів лікувальної і реабілітаційної корекції цієї групи дітей. Захищено 3 кандидатські дисертації (І.С. Горовий, О.С. Яблонь, Н.М. Пахнюща).



Професор Набухотний Т.К.



Професор Каблукова О.К.

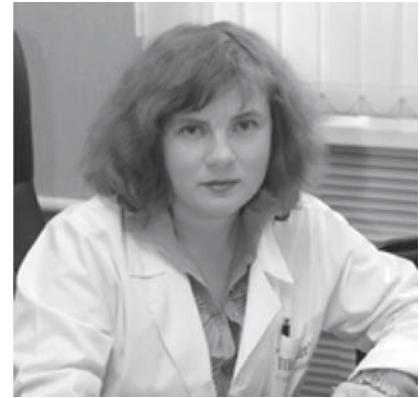


Доцент Гришко В





Колектив кафедри дитячих хвороб із курсом медичної генетики, 1998 рік



Професор Дудник В.М.

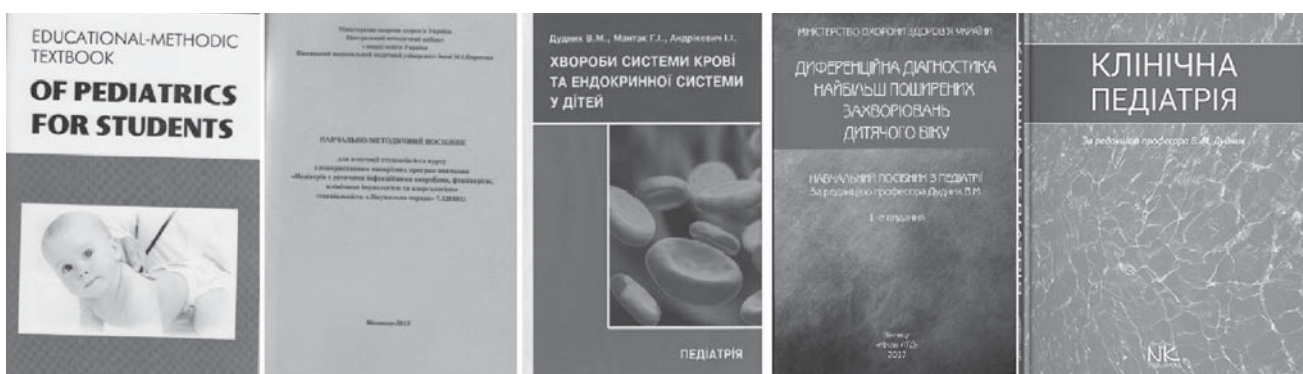
У 1992 р. об'єднано кафедри № 1 та № 2 педіатричного факультету в єдину кафедру дитячих хвороб, яку очолив професор Набухотний Терентій Кирилович. Базами кафедри залишалися Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня, дитяче відділення центральної районної лікарні, перша міська клінічна дитяча лікарня. Професор Набухотний Т.К. продовжував наукові традиції кафедри у вивченні впливу оточуючого середовища на основні показники здоров'я дітей. Під керівництвом професора Набухотного Т.К. захищено 2 докторські (В.П. Павлюк, Т.В. Сорокман) і 5 кандидатських дисертацій (І.В. Морозова—Сторожук, Н.І. Сінчук, О.В. Катілов, В.М. Дудник, Г.І. Мантак).

У 1998–2001 рр. кафедру очолював доцент Гришко В.Г.. У цей період у роботу кафедри було введено викладання курсу медичної генетики, у зв'язку з чим кафедра отримала назву «Кафедра дитячих хвороб з курсом медичної генетики».

З 2001 р. кафедрою керувала професор Каблукова Олена Касьянівна. Продовжено різнопланові наукові дослідження. Штат кафедри — 25 осіб професорсько-викладацького складу. За цей час захищено 4 докторські (В.М. Дудник, Н.І. Токарчук, О.С. Яблонь, Т.Л. Процюк) і 9 кандидатських дисертацій. У 2007 р. кафедру знову реорганізовано та створено кафедри педіатрії № 1 та № 2.

З 2007 р. і дотепер кафедру педіатрії № 2 очолює доктор медичних наук, професор Дудник Вероніка Михайлівна. Те, що від початку роботу кафедри педіатрії № 2 очолює науковець і лікар-педіатр із багатим практичним досвідом, визначило широту клінічних і наукових інтересів колективу та заклало нові принципи й підходи до навчального процесу студентів старших курсів та лікарів-інтернів зі спеціальності «Педіатрія». Кафедра педіатрії стала «кузницею» наукових і педагогічних кадрів.

Видано методичні рекомендації МОЗ України «Діагностика та медикаментозна корекція анемічного синдрому при ревматоїдному артриті у дітей», 4 інформаційні листи, монографії і «Еритропоетин. Біологічні властивості та клінічне застосування», «Анемія при ювенільному ревматоїдному артриті», навчальний посібник МОЗ України для студентів V курсу «Хвороби системи крові та ендокринної системи у дітей. Педіатрія», для студентів VI курсу «Диференційна діагностика найбільш поширених захворювань дитячого віку», підручник для студентів і лікарів-інтернів «Клінічна педіатрія (2021)». Видано 10 посібників і методичних рекомендацій МОЗ України.



Друковані видання кафедри



Професор Дудник В.М., доцент Руденко Г.М.



Професор Волосовець О.П., професор Дудник В.М.

Професор Дудник В.М. бере активну участь і має численні доповіді на з'їздах, симпозиумах, науково-практичних конференціях, у тому числі міжнародного значення.

Під керівництвом професора Дудник В.М. успішно завершено 5 магістрантських робіт і захищено 14 кандидатських дисертацій зі спеціальності «Педіатрія». Проводиться велика робота з підготовки методичних розробок і рекомендацій, навчальних посібників для студентів V–VI курсів і лікарів-інтернів.

З 2014 р. разом із Департаментом охорони здоров'я Вінницької обласної адміністрації відбуваються виїзні навчальні семінари «Впровадження в медичну практику інтегрованого ведення захворювань дитячого віку». Семінари відбулися в таких районах — Вінницькому, Жмеринському, Козятинському, Шаргородському, Іллінецькому, Могилів-Подільському, Тульчинському, Барському, Тростянецькому, Калинівському, Бершадському, Гайсинському та Хмельницькому.

Професор Дудник В.М. є головою асоціації дитячих гастроентерологів у Вінницькій області, головою профільного методичного педіатричних дисциплін Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, головою державної екзаменаційної комісії післядипломної підготовки лікарів-інтернів спеціальності «Педіатрія», заступником голови робочої групи з розробки Галузевого стандарту вищої освіти підготовки на другому (магістерському) рівні Магістра у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія» (2018 р.) при МОН України, гарантом освітньо-професійної програми за спеціальністю 228 «Педіатрія», галузі знань 22 «Охорони здоров'я», кваліфікації магістр педіатрії (2018–2020 рр.) при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова, директором Центру орфанних захворювань, який є структурним підрозділом Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. До складу центру входять: консультативний відділ, методично-моніторинговий відділ, центр допомоги дітям із муковісцидозом. З 2007 р. є членом РОПІП, членом редакційної колегії журналів «Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології», «Сучасна педіатрія», «Здоров'я дитини», «Проблеми клінічної педіатрії».

У Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова працювала спеціалізована вчена рада Д.05.600.04 для проведення захисту дисертацій на здобуття наукового



Професор Дудник В.М., доцент Сінчук Н.І., доцент Хромих К.В.



Професор Мороз Л.В.





Професор Дудник В.М., асистент Зборовська О.О.

Асистент Березніцький О. В., доцент Вижга Ю.В., доцент Шаламай М.О.

ступеня доктора (кандидата) медичних наук за спеціальностями 14.01.10 «Педіатрія» та 14.01.13 «Інфекційні хвороби». Головою ради призначено доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України Мороз Ларису Василівну. Заступником голови спеціалізованої вченої ради призначено доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України Дудник Вероніку Михайлівну.

На цей час захист дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальностями «Педіатрія» і «Медицина» проводиться у спеціалізованих разових радах Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Як педагог професор Дудник В.М. вимоглива до дисципліни в проведенні навчально-методичного процесу як до студентів, інтернів, аспірантів, курсантів, так і до викладачів. Вона сама є прикладом дотримання цього принципу.

Викладацький склад кафедри проводить навчально-методичну роботу серед студентів IV курсу медичного факультету № 2 за спеціальністю «Медична психологія», серед студентів V курсу медичного факультету № 1, № 2 та факультету роботи з іноземними студентами з таких напрямів: медична генетика, дитяча ендокринологія, дитяча гематологія та селективний курс із дитячої кардіології для студентів курсу. На кафедрі впроваджено ряд вибіркокових дисциплін для студентів V–VI курсів: «Актуальні питання дитячої кардіології», «Орфанні хвороби в педіатрії», «Основи дитячої гематології», «Складні генетичні кейси в педіатрії».

У 2019 р. на кафедрі відкрито симуляційний клас для удосконалення практичних навичок студентів для успішного складання державного іспиту — об'єктивного структурованого клінічного іспиту (ОСКИ).



Професор Дудник В.М., доцент Морозова І.В. з групою інтернів



Колектив кафедри на тренінгу PBLS



Сертифікат PBLS

Упровадження ОСКІ в навчально-методичний процес забезпечує якісну оцінку клінічних компетенцій майбутніх лікарів і дає змогу визначити роль комунікативних навичок у клінічно-орієнтованому практикумі.

У симуляційному центрі студенти та лікарі інтерни-педіатри мають можливість відпрацьовувати практичні навички й клінічні сценарії відповідно до теми заняття дисципліни «Педіатрія», курсу за вибором «Актуальні питання дитячої кардіології», працюючи як самостійно, так і в команді. Для цього в симуляційному центрі (дисципліна «Педіатрія») створено зали для відпрацювання практичних навичок, відтворення клінічних ситуацій з «Педіатрії». Особлива увага приділяється підготовці студентів VI курсу до ОСКІ з «Педіатрії».

На кафедрі приділяється значна увага молодим викладачам в оволодінні професією педагога, лікаря вищої медичної школи, виконується навчально-методична робота в післядипломному просторі з підготовки лікарів-інтернів зі спеціальності «Педіатрія». Завдяки новітнім цифровим технологіям з'явилася діалогова взаємодія між викладачем і лікарем-інтерном, що підвищує ефективність процесу навчання, розвиває вищу активність до самостійної позааудиторної підготовки та забезпечує засвоєння практичних навичок і знань з предмета. З 2008 р. на кафедрі педіатрії № 2 підготовлено близько 600 лікарів-педіатрів.

З 2015 р. на кафедрі проводяться курси стажування і тематичного вдосконалення, передатестційних циклів. За цей час підвищено професійну кваліфікацію близько 400 педіатрів із різних областей України.

З 2018 р. проводяться курси стажування та тематичного удосконалення з питань дитячої гематології та трансфузіології.

Лікувально-консультативна робота виконується співробітниками кафедри на базі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні в таких відділеннях: онкогематологічне, педіатричне № 2, педіатричне № 1, інфекційно-боксіване діагностичне відділення для дітей старшого віку, інфек-



Учасники студентської наукової конференції





Учасники Всеукраїнської студентської олімпіади

ційно-боксоване відділення для дітей раннього віку та консультативна робота з питань медичної генетики у всіх відділеннях лікарні, діагностична робота в ендоскопічному кабінеті лікарні.

Співробітники кафедри беруть участь у наданні екстреної медичної допомоги в лікувально-профілактичних закладах Вінницької області за такими спеціальностями: торакальна хірургія, ендоскопія, дитяча гематологія, дитяча кардіологія.

Викладачі кафедри є членами ГО «Української асоціації медичних освітніх симуляційних технологій» та отримали кваліфікацію Європейської ради реанімації провайдера «Paediatric Basic Life Support» (PBLS).

Сучасні стратегії розвитку вищої медичної освіти в Україні включають проблемно-орієнтоване навчання, міждисциплінарну освіту, навчають командній роботі та розглядають пацієнта як об'єкта медичної освіти із застосування цифрових технологій

Наукова діяльність кафедри спрямована на вивчення актуальних проблем гастроентерології, кардіоревматології, нефрології, пульмонології, онкогематології, орфанних захворювань. Результати наукових досліджень співробітників кафедри, аспірантів, ординаторів широко публікуються у вітчизняних і закордонних виданнях.

Співробітники кафедри пройшли міжнародне стажування в закордонних клініках Австрії (The American Austrian Foundation, Medical University of Graz, Austria, The Childrens Hospital of Philadelphia, USA), Об'єднаних Арабських Еміратів, Польщі (Університетська клініка ім. Карола Марцинковського, м. Познань, Люблінський медичний університет, Wyższa Szkoła Biznesu, м. Новий Соньч), Чехії (Prague Institute for Qualification Enhancement, Childrens Heart Centre, 2<sup>nd</sup> Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital), Іспанії, Німеччини (Thoracix Klinik Heidelberg), Франції (Клініка ім. Рузвельта, Париж), Нідерландів (Клініка Червоного хреста, Амстердам), Туреччина (Medical park hospitals group, Стамбул).

На кафедрі працює науковий студентський гурток. Тематика засідань студентського наукового товариства включає різноманітні аспекти педіатрії з обговоренням складних клінічних кейсів із дитячої пульмонології, гематології, кардіології, нефрології, гастроентерології, медичної генетики та неонатології.

Протягом 5 років на базі кафедри проводиться другий етап Всеукраїнської студентської олімпіади. Упродовж 2 років студенти університету під керівництвом викладачів кафедри педіатрії № 2 отримували перші місця.

Відзначаючи 100-річний ювілей університету та 15-річний ювілей створення кафедри педіатрії № 2, ми заслужено пишаємося історичним минулим та з оптимізмом рухаємося вперед.

УДК 614.2-053.5:613.22+796.07

**Г.В. Бекетова<sup>1</sup>, К.Б. Савінова<sup>1</sup>, Г.П. Мозгова<sup>2</sup>, Н.В. Бекетова<sup>2</sup>**

## Роль здоров'язберігаючих технологій у збереженні здоров'я школярів

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

<sup>2</sup>Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 8(120): 16-22. doi 10.15574/SP.2021.120.16

**For citation:** Beketova GV, Savinova KB, Mozgova GP, Beketova NV. (2021). The role of health saving technologies in maintaining pupils health. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(120): 16-22. doi 10.15574/SP.2021.120.16.

Збереження здоров'я школярів є важливою і актуальною проблемою для охорони здоров'я дітей. У зв'язку з цим активно розробляються здоров'язберігаючі технології (ЗЗТ), впровадження яких дає змогу зберегти той рівень здоров'я, з яким дитина прийшла до школи.

**Мета** — оцінити вплив ЗЗТ «Навчання у русі» на стан здоров'я дітей молодшого шкільного віку.

**Матеріали та методи.** У комунальному закладі «Київська обласна дитяча лікарня» м. Боярка проведено поглиблене комплексне клініко-інструментальне обстеження 153 дітей перед вступом до школи і протягом навчання в I–IV класах, серед дітей було 65 учнів середньої школи (СШ) № 287 м. Києва, де впроваджено ЗЗТ «Навчання у русі» професора Дубогай О.Д., — I (основна) група, а також 88 учнів СШ № 3 м. Боярка Київської області, які навчалися за загальноприйнятими методиками, — II (контрольна) група.

**Результати.** У разі застосування ЗЗТ «Навчання у русі» після закінчення початкової школи питома вага дітей з гармонійним розвитком збільшилася з 27,7% до 63,9% ( $p < 0,05$ ) на тлі нормалізації маси тіла (з 20,0% до 16,7%), тоді як у контрольній групі таких змін не було (38,6% і 41,7% відповідно) при зростанні частки учнів з ожирінням і надлишковою масою тіла (з 33,4% до 50,0%) ( $p < 0,05$ ).

Застосування ЗЗТ «Навчання у русі» достовірно підвищило адаптаційно-резервні можливості дітей молодшого шкільного віку та позитивно вплинуло на функціональний стан їхньої серцево-судинної системи: за індексом Басєвського (97,2% проти 33,3% у контрольній групі) ( $p < 0,05$ ); за даними проби Руф'є, високий та вищий за середній рівень функціонального резерву серця після закінчення початкової школи мали відповідно 77,6% і 8,4% учнів ( $p < 0,001$ ); за результатами клініко-ортостатичної проби, частка учнів із фізіологічною реакцією гемодинаміки після зміни положення тіла зросла з 64,6% до 100,0%, а в контрольній групі — знизилася з 65,9% до 44,4%. При цьому доказано, що впровадження ЗЗТ «Навчання у русі» нівелює різницю в стані адаптаційно-резервних можливостей серед як 6, так і 7-річних дітей.

ЗЗТ «Навчання у русі» також позитивно вплинуло на функціональний стан дихальної системи у школярів за рахунок збільшення задовільного показника екскурсії грудної клітки (з 41,5% до 88,9%) ( $p < 0,05$ ), задовільних даних проби Штанге (з 67,0% до 87,0%), високого показника життєвого індексу (з 58,5% до 97,2%), що супроводжувалося високим рівнем антиінфекційної резистентності учнів молодшого шкільного віку зі зменшенням кількості пропусків занять унаслідок гострих респіраторних інфекцій за рік на одного учня (18,7 і 15,9 доби в I і IV класах відповідно); їх ускладнень (15,1% і 3,5% проти 14,9% і 16,2% у контрольній групі); у IV класі жодного разу не хворіли 16,3% дітей, а в контрольній групі — лише 5,25% ( $p < 0,05$ ). В основній групі знизилася частка дітей із функціональними розладами серцево-судинної системи (із 30,8% до 8,3%) ( $p < 0,001$ ), а в контрольній групі — збільшилася (з 46,6% до 58,3%) на тлі достовірного приросту порушень опорного-рухового апарату (з 29,5% до 44,4%), хвороб органів травлення (з 21,9% до 36,0%), дихання (з 7,9% до 44,4%) та ендокринної системи (з 32,5% до 50,0%) ( $p < 0,05$ ). За 4 роки застосування ЗЗТ в основній групі спостерігалася позитивна динаміка щодо зниження кількості дітей з високим рівнем тривожності, у контрольній групі питома вага дітей з високим рівнем тривожності, навпаки, зросла, що негативно вплинуло як на загальний стан здоров'я учнів, так і на шкільну успішність.

**Висновки.** Отримані результати дослідження підтвердили, що впровадження ЗЗТ «Навчання у русі» сприяє збереженню того рівня здоров'я, з яким дитина прийшла до школи.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** здоров'язберігаючі технології, школярі, здоров'я, фізична активність, оптимальне харчування.

### The role of health saving technologies in maintaining pupils health

**G.V. Beketova<sup>1</sup>, K.B. Savinova<sup>1</sup>, G.P. Mozgova<sup>2</sup>, N.V. Beketova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup>Drahomanov National Pedagogical University, Kyiv, Ukraine

Finding ways to keep pupils healthy is an important and actual problem for health regulation authorities. In this regard, health technologies are being actively developed, their introduction allows to maintain the level of health which children had before entering school.

**Purpose** — to evaluate the impact of health saving technology «Education in movement» on pupils' health conditions.

**Materials and methods.** Deep complex clinical instrumental examinations among 153 children were conducted in public institution «Kyiv Regional Children's Hospital» before they entered the school and during I–IV classes. Among them 65 middle school pupils of school No. 287 based in Kyiv, where health saving technology «Education in movement» of professor O.D. Dubogai is implemented as 1 (main) group. And 88 pupils of school No. 3 based in Boyarka (Kyiv Region), which studied generally accepted methods as 2 group (control).

**Results.** Usage of HST «Education in movement» allowed to increase the share of children of harmonic development from 27.7% to 63.9% ( $p < 0.05$ ) among with the body weight normalisation (from 20.0% to 16.7%), while in comparative group no changes happened (38.6 and 41.7% correspondingly) with increased share of pupils with obesity and excess body weight (from 33.4% to 50.0%) ( $p < 0.05$ ).



Usage of HST «Education in movement» certainly increases adaptive and spare capabilities of early school aged children and influences their cardiovascular system in a positive way: based on Babaev index (97.2% vs 33.3% in control group) ( $p<0.05$ ); based on Ruffie probe has higher and higher than average levels of functional heart reserve after finishing 1st primary school had 77.6% and 8.4% pupils ( $p<0.001$ ); based on clinic orthostatic probe share of pupils with physiological reactions of hemodynamics while changing position of the body increased from 65.9% до 44.4%. It's proved that implementation of HST «Education in movement» grades the difference in adaptive and spare capabilities among 6 and 7 year old children.

HST «Education in movement» also has positive influence on functional condition of respiratory system among pupils by increasing satisfactorily chest excursion rate (from 41.5% to 88.9%) ( $p<0.05$ ), satisfactorily Stange probe (from 67.0% to 87.0%), high life index rate (from 58.5 to 97.2%), which accompanied with high level of anti-infectious resistance pupils primary school age with a decrease quantity of missed lessons as a result GRI per year on one student (18.7 and 15.9 days in 1 and 4 classes accordingly) their complications (15.1% and 3.5% and 14.9%, and 16.2% on control) in 4th class never get sick 16.3%, but in control group only 5.25% ( $p<0.05$ ).

In main group the share of pupils with functional disorders of CVS has decreased (from 30.8% to 8.3%) ( $p<0.001$ ), in control group increased (from 46.6% to 58.3%) with trustworthy increase of problems with locomotion apparatus (from 29.5% to 44.4%), digestive diseases (from 21.9% to 36.0%), respiration (from 7.9% to 44.4%) and endocrine system (from 32.5% to 50.0%) ( $p<0.05$ ). After 4 years of HST implementation in the main group the positive dynamic of decreased number of children with high level of anxiety has been observed. In the control group opposite — number of people with high levels of anxiety has increased, which influenced general health conditions and success in school.

**Conclusions.** Optimal research results confirmed that implementation of health saving technology «Education in movement» contributes to the maintenance of the same level of health which children had before they entered the school.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** health saving technologies, pupils, health, physical activities, optimal nutrition.

## Роль здоровьесохраняющих технологий в сохранении здоровья школьников

Г.В. Бекетова<sup>1</sup>, К.Б. Савинова<sup>1</sup>, Г.П. Мозгова<sup>2</sup>, Н.В. Бекетова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев

<sup>2</sup>Национальный педагогический университет имени М.П. Драгоманова, г. Киев, Украина

Сохранение здоровья школьников является важной и актуальной проблемой для системы здравоохранения. Поэтому активно разрабатываются здоровьесохраняющие технологии (ЗСТ), внедрение которых позволяет сохранить тот уровень здоровья, с которым ребенок пришел в школу.

**Цель** — оценить влияние ЗСТ «Обучение в движении» на состояние здоровья детей младшего школьного возраста.

**Материалы и методы.** В Киевской областной детской больнице г. Боярка проведено углубленное комплексное клинично-инструментальное обследование 153 детей перед поступлением в школу и на протяжении учебы в I–IV классах, среди детей было 65 учеников среднеобразовательной школы (СШ) № 287 г. Киева, где внедрена ЗСТ «Обучение в движении» профессора Дубогая А.Д., — I (основная) группа, а также 88 учеников СШ № 3 г. Боярка Киевской области, которые обучались по общепринятым методикам, — II (контрольная) группа.

**Результаты.** При использовании ЗСТ «Обучение в движении» после окончания начальной школы удельный вес детей с гармоническим физическим развитием увеличился с 27,7% до 63,9% ( $p<0,05$ ) на фоне нормализации массы тела (с 20,0% до 16,7%), тогда как в контрольной группе такие изменения не произошли (38,6% и 41,7% соответственно), при этом увеличилось количество детей с ожирением и избыточной массой тела (от 33,4% до 50,0%) ( $p<0,05$ ).

Применение ЗСТ «Обучение в движении» достоверно повысило адаптационно-резервные возможности детей младшего школьного возраста и улучшило функциональное состояние сердечно-сосудистой системы: по индексу Баевского (97,2% против 33,3% в контрольной группе) ( $p<0,05$ ); по данным пробы Руфье, высокий и выше среднего уровни функционального резерва сердца после окончания начальной школы были соответственно у 77,6% и 8,4% учеников ( $p<0,001$ ); по результатам клинично-ортостатической пробы, количество детей с физиологической реакцией гемодинамики при смене положения тела увеличилось с 64,6% до 100,0%, а в контрольной группе — снизилось с 65,9% до 44,4%. При этом доказано, что внедрение ЗСТ «Обучение в движении» нивелирует разницу в состоянии адаптационно-резервных возможностей как среди 6, так и 7-летних детей.

ЗСТ «Обучение в движении» также положительно повлияло на функциональное состояние дыхательной системы у школьников за счет увеличения удовлетворительного показателя экскурсии грудной клетки (с 41,5% до 88,9%) ( $p<0,05$ ), роста удовлетворительных результатов пробы Штанге (с 67,0% до 87,0%), увеличения показателя жизненного индекса (с 58,5% до 97,2%), которое сопровождалось высоким уровнем антиинфекционной резистентности детей младшего школьного возраста с уменьшением количества пропусков занятий вследствие острых респираторных инфекций за год на одного ученика (18,7 и 15,9 суток в I и IV классах соответственно); их осложнений (15,1% и 3,5% в основной группе и 14,9% и 16,2% в контрольной группе); в IV классе ни разу не болели 16,3% детей, а в контрольной группе — только 5,25% ( $p<0,05$ ).

В основной группе снизилось количество детей с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы (с 30,8% до 8,3%) ( $p<0,001$ ), а в контрольной группе — увеличилось (с 46,6% до 58,3%) на фоне достоверного прироста нарушений опорно-двигательного аппарата (с 29,5% до 44,4%), болезней органов пищеварения (с 21,9% до 36,0%), дыхания (с 7,9% до 44,4%) и эндокринной системы (с 32,5% до 50,0%) ( $p<0,05$ ). Через 4 года применения ЗСТ в основной группе наблюдалось снижение количества детей с высоким уровнем тревожности, а в контрольной группе удельный вес детей с высоким уровнем тревожности, наоборот, вырос. А это негативно отразилось как на общем состоянии здоровья детей, так и на школьной успеваемости.

**Выводы.** Полученные результаты исследования подтвердили, что внедрение ЗСТ «Обучение в движении» способствует сохранению того уровня здоровья, с которым ребенок пришел в школу.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** здоровьесохраняющие технологии, здоровье, физическая активность, рациональное питание.

Погіршення стану здоров'я дітей у сучасних умовах викликає серйозне занепокоєння педіатрів і лікарів загальної практики — сімейної медицини, оскільки здорові діти — це основа процвітання й добробуту будь-якої держави в майбутньому.

На сьогодні експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) визначають поняття «здоров'я» як стан повного соціального, біологічного та психологічного благополуччя, коли функції всіх органів і систем урівноважені з навколишнім середовищем, за відсутності будь-яких захворювань, хворобливих станів і фізичних дефектів [27].

Відомо, що стан здоров'я дітей залежить як від внутрішніх факторів (тип конституції, темпи фізичного розвитку, стать, вік), так і від чинників зовнішнього середовища (шкільне навантаження, проживання в сільській місцевості або в місті, особливості харчування, заняття спортом тощо) [10,14,18].

Дослідження останніх років підтверджують, що протягом значного часу життя дитини одним з основних факторів, що впливає на стан її здоров'я (після сім'ї), є школа [4,20]. Реформування шкільної освіти без урахування особливостей розвитку та стану здоров'я дітей призвело до значного підвищення рівня захворюваності дітей саме шкільного віку [9,10]. Надзвичайно важливим аспектом початку навчання у школі є різке зменшення обсягу фізичної активності школярів шляхом збільшення статичного навантаження з формуванням гіподинамії — проблеми, безпосередньо пов'язаної зі способом життя [8,26]. Гіподинамія (гіпокінезія) є хворобою сьогодення внаслідок прогресу, від якої найбільше страждають діти, що проживають у великих містах. Використання муніципального транспорту, нераціональний розклад дня, додаткові заняття, перевантаження домашніми завданнями — усе це майже не залишає школяреві вільного часу на прогулянки, рухові ігри, заняття спортом, що є життєво необхідним для його нормального розвитку та життєдіяльності. Саме гіпокінезія призводить як до зниження адаптаційно-резервних можливостей дитячого організму, так і до розвитку хронічної патології, передусім надмірної маси тіла та ожиріння [4,6].

Іншим значущим фактором, що впливає на стан здоров'я, є неправильне харчування, яке може бути недостатнім, що призводить до затримки зросту та дефіциту маси тіла, або надлишковим і нераціональним, що зумовлює формування ожиріння з високим ризиком у майбут-

ньому переходу в неінфекційні захворювання (НІЗ), такі як цукровий діабет, серцево-судинна патологія (інфаркт міокарда, порушення мозкового кровообігу), рак та хронічні захворювання дихальної системи [8,15,17,18,24]. За висновками експертів ВООЗ, саме здорове (оптимальне) харчування попереджує розвиток НІЗ, оскільки енергія, що надходить до організму з їжею, має не перевищувати її витрат з енергетичною квотою жирів не більше 30% від загальної. При цьому важливо уникати споживання промислових трансжирів, зменшувати вживання насичених жирів і солі [3,30,31]. Ось чому наразі існує нагальна потреба в широкій просвітницькій роботі щодо зміни харчових звичок родини, зокрема, правильного приготування їжі, зменшення вживання солі, цукру і жирів тваринного походження [1,15,17,24].

Враховуючи важливість проблеми здорового харчування, у 2004 р. прийнято Глобальну стратегію ВООЗ щодо харчування, фізичної активності та здоров'я, а у 2010 р. розроблено рекомендації щодо маркетингу харчових продуктів і безалкогольних напоїв для дітей, у 2012 р. прийнято розгорнутий план дій стосовно харчування матерів і немовлят, у 2013 р. у рамках Глобального плану дій щодо профілактики неінфекційних захворювань та боротьби з ними передбачено зниження споживання солі на 30% до 2025 р., у 2014 р. створено комісію щодо боротьби з дитячим ожирінням [30,31].

Актуальною і своєчасною є державна політика України щодо втілення основ здорового харчування в закладах освіти та відпочинку, відображена в постанові Кабінету Міністрів України від 04.03.2021 № 305 «Про затвердження норм та Порядку організації харчування в закладах освіти та дитячих закладах оздоровлення та відпочинку» [12].

Слід пам'ятати, що нераціональне харчування, відсутність достатньої фізичної активності, інформаційне перевантаження, інтенсифікація та надлишкова комп'ютеризація навчального процесу, недостатня освіченість педагогів із цих питань та пасивна позиція батьків щодо здорового способу життя родини є основними чинниками порушення стану здоров'я дітей молодшого і старшого шкільного віку [16].

З боку організації медичної допомоги дитячому населенню на сьогодні можна зазначити низку проблем у медицині, що потребують негайного вирішення, зокрема: відсутність концепції шкільної медицини; низький рівень диспансеризації; недостатнє фінансування



медичної галузі; гостра нестача медичних кадрів; проблеми з профілактичними щепленнями; відсутність єдиної керованої політики щодо збереження здоров'я дитячого населення [2]. Ось чому практично незмінним та єдиним після сім'ї фактором, що впливає на стан здоров'я дітей, є навчальний заклад. З початком навчання дітей з 6-річного віку в школі відзначається різке підвищення показників захворюваності. На сьогодні з'ясовано, що традиційна організація навчального процесу в шкільних закладах створює у школярів постійні стреси та перевантаження, що порушують процеси саморегуляції фізіологічних функцій і спричиняють розвиток НІЗ, які, починаючись у дитячому віці, призводять до тривалої непрацездатності в дорослих, знижують добробут родин, значно підвищують навантаження на систему охорони здоров'я та вимоги щодо її ресурсів [11,27].

Найкращі світові практики, що базуються на новітніх фактичних даних щодо соціальних детермінант й економічних аспектів громадського здоров'я і профілактики, свідчать, що НІЗ можна попередити шляхом впровадження належного підходу до охорони громадського здоров'я [7]. З огляду на вищезазначене слід визнати неперервність здоров'я населення, важливість профілактики захворювань і санітарно-епідеміологічного нагляду, а також реалізації орієнтованих на потреби різних груп економічно ефективних заходів у масштабах населення в цілому та щодо кожної особи зокрема [22,29].

У зв'язку з цим активно науково обґрунтовуються та розробляються здоров'язберігаючі технології (ЗЗТ), впровадження яких передбачає збереження того рівня здоров'я, з яким дитина прийшла до школи. Кожний елемент ЗЗТ спрямований на попередження формування функціональних розладів і хронічної органічної патології, стабілізацію емоційно-вольової сфери і, як результат, поліпшення засвоєння шкільного матеріалу (підвищення інтелектуального рівня учня), а також можливість масового охоплення школярів за мінімальних матеріальних витрат із боку держави та за активної участі батьків із формуванням основ здорового способу життя на рівні родини [23,25,28]. ЗЗТ — це заходи, що запобігають руйнуванню здоров'я і водночас створюють найкращі умови для його збереження (сприятливі умови та оптимальна організація навчання в школі — відсутність стресових ситуацій, адекватність вимог і методик відповідно до вікових, статевих, індивідуальних особливостей дитини та гігієнічних норм; повноцінний рухо-

вий режим; раціональне харчування, що лежить в основі реалізації безпеки життєдіяльності) [21,25,28].

Одним із важливих компонентів будь-якої ЗЗТ є організація оптимального рухового режиму в навчальних закладах. Зазначене є особливо актуальним у світлі соціального проекту «Активні парки — локації здорової України» (постанова Кабінету Міністрів України від 07.04.2021 № 3260), метою якого є формування в суспільстві умов для оздоровчої рухової активності та здорового способу життя [13].

Впровадження ЗЗТ дає змогу комплексно мультидисциплінарно оцінити умови навчання, які дозволяють зберігати наявний стан здоров'я учнів, формувати його вищий рівень, засвоювати навички здорового способу життя, здійснювати моніторинг показників індивідуального розвитку дитини, прогнозувати можливі зміни її здоров'я і проводити відповідні медико-гігієнічні, психолого-педагогічні, коригувальні і реабілітаційні заходи [5,25].

**Мета** дослідження — оцінити вплив авторської ЗЗТ «Навчання у русі» професора Дубогай О.Д. на стан здоров'я учнів початкової школи.

### Матеріали та методи дослідження

У комунальному закладі «Київська обласна дитяча лікарня» м. Боярка проведено комплексне клініко-інструментальне обстеження 153 дітей перед вступом до школи і протягом навчання в І–ІV класах, серед дітей було 65 учнів середньої школи (СШ) № 287 м. Києва, де впроваджено ЗЗТ «Навчання у русі» професора Дубогай О.Д., — І (основна) група, а також 88 учнів СШ № 3 м. Боярка Київської області, які навчалися за загальноприйнятими методиками, — ІІ (контрольна) група.

Комплексне обстеження передбачало: оцінку антропометричних показників та гармонійність розвитку учнів згідно з наказом МОЗ України від 13.09.2013 № 802 «Критерії оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку»; загальноклінічні і біохімічні лабораторні та інструментальні дослідження (кардіоінтервалографія на електрокардіографі «CARDIMAX FX-326U FUKURA DENSHI CO», LTD, Японія); функціональні проби з адаптованим фізичним навантаженням для з'ясування адаптаційного потенціалу; спірографію на апараті «Спіросіфт — SP-5000» (виробництва Італії); оцінку життєвої ємності легень (ЖЄЛ) та життєвого індексу; функціональні проби Штанге та Генча для вивчення резистентності до гіпоксії.

Для визначення індивідуальних психологічних особливостей школярів, шкільної мотивації

і дезадаптації проведено анкетування за методикою Лусканової Н.Г., тест шкільної тривожності Філіпса, проєктивний тест тривожності Теммла — Доркі — Амен. Стан протиінфекційної резистентності визначено за частотою гострих респіраторних інфекцій (ГРІ), наявністю їх ускладнень і кількістю днів, пропущених занять у школі за рік на одного учня. Частоту функціональних розладів і хронічних захворювань оцінено за даними огляду учнів лікарями-спеціалістами в динаміці (при вступі до школи, після I, II, III і IV року навчання).

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

### Результати дослідження та їх обговорення

В основі авторської ЗЗТ «Навчання у русі» професора Дубогай О.Д. лежить формування здорового способу життя, здорових харчових звичок, створення сприятливих умов для навчання, забезпечення відповідної віку фізичної активності. Новий матеріал подається у формі дидактичної гри з руховою активністю, що включала усвідомлене запам'ятовування і асоціативне мислення для поліпшення засвоєння матеріалу.

На підставі комплексного обстеження та оцінки результатів антропометричних, функціональних, психологічних і клінічних досліджень отримано нові дані щодо сучасних особливостей психофізичного розвитку, функціональної спроможності та стану здоров'я учнів молодших класів.

Під час дослідження морфофункціональної готовності дітей до навчання в школі у 66,0% першокласників як 6, так і 7-річного віку спостерігалися: дисгармонійний фізичний розвиток за рахунок надлишкової маси тіла та ожиріння (27,5%); напруження механізмів адаптації (23,5%); зниження резистентності до гіпоксії (64,7%). У результаті поглибленого медичного огляду у 88,9% школярів виявлялися функціональні розлади та хронічні захворювання.

Напруження адаптаційно-резервних можливостей серцево-судинної системи (ССС) відмічалися у 61,0% 6-річних і 41,0% 7-річних першокласників; високий життєвий індекс — у 31,0% і 62,2% відповідно ( $p<0,05$ ), що свідчить про більшу вразливість 6-річних дітей щодо зриву процесів адаптації, ризику розвитку хронічної патології і шкільної дезадаптації та необхідність відповідних профілактичних заходів ще на етапі підготовки до школи.

У разі застосування ЗЗТ «Навчання у русі» після закінчення початкової школи питома вага дітей з гармонійним розвитком збільшилася з 27,7% до 63,9% ( $p<0,05$ ) на тлі нормалізації маси тіла (з 20,0% до 16,7%), тоді як у контрольній групі таких змін не було (38,6% і 41,7% відповідно) при зростанні частки учнів з ожирінням і надлишковою масою тіла (з 33,4% до 50,0%) ( $p<0,05$ ).

Застосування ЗЗТ «Навчання у русі» достовірно підвищило адаптаційно-резервні можливості дітей молодшого шкільного віку та позитивно вплинуло на функціональний стан їхньої ССС: за індексом Баєвського (97,2% проти 33,3% у контрольній групі) ( $p<0,05$ ); за даними проби Руф'є, високий та вищий за середній рівень функціонального резерву серця після закінчення початкової школи мали відповідно 77,6% і 8,4% учнів ( $p<0,001$ ); за результатами клініко-ортостатичної проби, частка учнів із фізіологічною реакцією гемодинаміки після зміни положення тіла зростає з 64,6% до 100,0%, а в контрольній групі — знизилася з 65,9% до 44,4%. При цьому доказано, що впровадження ЗЗТ «Навчання у русі» нівелює різницю в стані адаптативно-резервних можливостей серед як 6, так і 7-річних дітей.

Здоров'язберігаючі технології «Навчання у русі» також позитивно вплинули на функціональний стан дихальної системи школярів за рахунок збільшення задовільного показника екскурсії грудної клітки (з 41,5% до 88,9%) ( $p<0,05$ ), задовільних даних проби Штанге (з 67,0% до 87,0%), високого показника життєвого індексу (з 58,5% до 97,2%), що супроводжувалося високим рівнем антиінфекційної резистентності учнів молодшого шкільного віку зі зменшенням кількості пропусків занять унаслідок ГРІ за рік на одного учня (18,7 і 15,9 дня у I і IV класі відповідно); їх ускладнень (15,1% і 3,5% проти 14,9% і 16,2% у контрольній групі); у IV класі жодного разу не хворіли 16,3% дітей, а в групі контролю — лише 5,25% ( $p<0,05$ ).

В основній групі зменшилася частка дітей із функціональними розладами ССС (з 30,8% до 8,3%) ( $p<0,001$ ), а в контрольній групі — збільшилася (з 46,6% до 58,3%) на тлі достовірного приросту порушень опорного-рухового апарату (з 29,5% до 44,4%), хвороб органів травлення (з 21,9% до 36,0%), дихання (з 7,9% до 44,4%) та ендокринної системи (з 32,5% до 50,0%) ( $p<0,05$ ).

За результатами виконання тесту Лусканової Н.Г., на початку навчання в обох групах переважали діти із середнім рівнем мотивації до



навчання в школі (83,1% — в основній групі, 76,1% — у контрольній). Після закінчення 4-го року навчання в основній групі не було жодного учня з низькою мотивацією до навчання та проявами шкільної дезадаптації, збільшилася частка дітей з високою мотивацією (з 12,3% до 22,2%). Водночас у контрольній групі зросла питома вага учнів із низькою мотивацією (з 6,9% до 15,0%) із переважанням частки дітей, що розпочали навчання в 6 років. За даними проективного тесту Темпл — Доркі — та Амен, у динаміці спостерігалось достовірне зменшення числа дітей з високим рівнем тривожності в основній групі (з 46,1% до 9,2%), тоді як у контрольній групі кількість дітей з високим рівнем тривожності збільшилася (з 31,8% до 55,7%). За 4 роки застосування ЗЗТ спостерігалась позитивна динаміка щодо зменшення кількості дітей з високим рівнем тривожності, особливо в позиціях страху невідповідності очікуванням оточення (з 40% до 4,6%), низькою фізіологічною опірністю до стресових ситуацій (з 26,1% до 4,6%), страхом ситуації перевірки знань (з 24,1% до 6,1%). Тоді як у контрольній групі питома вага дітей із загальним високим рівнем тривожності зросла (з 2,27% до 6,8%), а також у позиціях страху самовираження (з 15,9% до 27,3%), страху невідповідності очікуванням оточуючих (з 22,7% до 26,2%), у позиції низької фізіологічної опірності стресові (з 12,5% до 19,3%). Це негативно вплинуло як

на загальний стан здоров'я учнів, так і на шкільну успішність.

Отже, застосування ЗЗТ «Навчання у русі» дійсно забезпечує здоров'язберігаючу спрямованість навчального процесу в школі, сприяє збереженню високого рівня антиінфекційного захисту учнів молодших класів, що проявляється значним зниженням частоти, тривалості і тяжкості ГРІ, запобігає виникненню ускладнень та формуванню функціональної і хронічної патології. Отримані результати обґрунтовують доцільність широкого впровадження ЗЗТ у роботу загальноосвітніх навчальних закладів на рівні країни.

### Висновки

Здоров'язберігаюча технологія «Навчання у русі» професора Дубогай О.Д. сприяє збереженню того рівня здоров'я, з яким дитина прийшла до школи, формує у школярів та їхніх батьків правильне ставлення до здорового способу життя, гармонізує психологічний статус школяра, сприяє ефективному попередженню розвитку функціональних та органічних захворювань і шкільної дезадаптації, підвищує мотивацію до навчання, здатність учнів до найефективнішого засвоєння шкільного матеріалу та підвищує їхній інтелектуальний потенціал, практично не потребує матеріальних затрат від держави і є органічним доповненням навчального процесу в школі.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Alcaraz A, Pichon—Riviere A, Palacios A, Bardach A, Balan D, Perelli L, Ciapponi A. (2021). Sugar Sweetened Beverages Attributable Disease Burden and the Potential Impact of Policy Interventions: A Systematic Review of Epidemiological and Decision Models. *BMC Public Health*. 21: 1460.
- Beketova HV, Savinova KB, Dybohay OD, Mishcherska HD. (2018). The influence of the health saving technologies on the health of the children of the primary-school age. *Sovremennaya pediatriya*. 8(96): 17–21. [Бекетова ГВ, Савінова КБ, Дубогай ОД, Міщерська ГД. (2018). Вплив здоров'язберігаючих технологій на стан здоров'я дітей молодшого шкільного віку. *Современная педиатрия*. 8(96): 17–22]. doi: 10.15574/SP.2018.96.17.
- Benz J, Blakey C, Oppenheimer CC, Scherer H, Robinson WT. (2013). The healthy people initiative: Understanding the user's perspective. *Journal of Public Health Management and Practice*. 19 (2): 103–109. doi: 10.1097/PHH.0b013e318254cc31. PMID 23358287.
- Bhardwaj B, O'Keefe EL, O'Keefe JH. (2016). Death by carbs: added sugars and refined carbohydrates cause diabetes and cardiovascular disease in Asian Indians. *Missouri medicine*. 113 (5): 395.
- Boichenko T. (2005). Valeolohiia — mystetstvo buty zdorovym. *Zdorov'ia ta fizychna kultura*. 2: 1–4. [Бойченко Т. (2005). Валеологія — мистецтво бути здоровим. *Здоров'я та фізична культура*. 2: 1–4].
- CDC. (2020). Physical Activity. Facts. Healthy Schools. URL: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov).
- CDC. (2021). Benefits of Physical Activity. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/physicalactivity/basics/index.htm>.
- Didier J et al. (2021). Supporting every school to become a foundation for healthy lives. *The Lancet Child & Adolescent Health*.
- Dudina OO, Tereschenko AV. (2014). Situatsiyniy analiz stanu zdorov'ya dityachogo naselennya. *Visnik sotsialnoyi higieny ta organiatsiyi ohoroni zdorov'ya Ukraini*. 60(2): 49–57. [Дудіна ОО, Терещенко АВ. (2014). Ситуаційний аналіз стану здоров'я дитячого населення. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 60 (2): 49–57].
- Gozak SV. (2012). Vpliv chinnikiv navchalnogo protsesu na pokazniki zdorov'ya shkolyariv. *Dovkilya ta zdorov'ya*. 3: 17–20. [Гозак СВ. (2012). Вплив чинників навчального процесу на показники здоров'я школярів. *Довкілля та здоров'я*. 3: 17–20].
- Hay SI, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd—Allah F, Ciobanu LG. (2017). Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life

- expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 390 (10100): 1260–1344.
12. Kabinet Ministriv Ukraini. (2021). Postanova «Pro zatverdzhennya norm ta Poryadku organizatsiyi harchuvannya v zakladah osviti ta dityachih zakladah ozdorovlennya ta vidpochinku» vid 4 bereznya 2021 roku No.305. [Кабінет Міністрів України. (2021). «Про затвердження норм та Порядку організації харчування в закладах освіти та дитячих закладах оздоровлення та відпочинку». Постанова Кабінету Міністрів України від 4 березня 2021 року № 305].
13. Kabinet Ministriv Ukraini. (2021). Postanova vid 07 kvitnya 2021 r No.3260. [Кабінет Міністрів України. (2021). Постанова Кабінету Міністрів України від 07 квітня 2021 р № 3260].
14. Kvashnina LV. (2000). Ponyattya adaptatsiyi i adaptovanist yak integrativniy pokaznik zdorov'ya (oglyad literaturi). *Perinatologiya ta pediatriya*. 1: 14–17. [Квашніна ЛВ. (2000). Поняття адаптації і адаптованість як інтегративний показник здоров'я (огляд літератури). *Перинатологія та педіатрія*. 1: 14–17].
15. Long Steven W. (2021). Lifestyle Management: Achieving & Maintaining Good Healt. URL: niu.edu.tw.
16. Luk'yanova OM, Kvashnina LV. (2004). Stan zdorov'ya dityei molodshogo shkilnogo vku ta shlyahi yogo korektsiyi. *Perinatologiya ta pediatriya*. 1: 3–5. [Лук'янова ОМ, Квашніна ЛВ. (2004). Стан здоров'я дітей молодшого шкільного віку та шляхи його корекції. *Перинатологія та педіатрія*. 1: 3–5].
17. MacGregor GA, Hashem KM. (2014). Action on sugar-lessons from UK salt reduction programme. *The Lancet*. 383 (9921): 929–931.
18. MedlinePlus. (2021). Health Risks of an Inactive Lifestyle. URL: medlineplus.gov.
19. Meier T et al. (2017). Global burden of sugar-related dental diseases in 168 countries and corresponding health care costs. *Journal of dental research*. 96.8: 845–854.
20. NSW. (2014). Healthy Eating: Why should I make healthy food choices? URL: Livelifewell.nsw.gov.au.
21. Orzhehovska VM. (2007). Slovník osnovnih terminiv i ponyat z preventivnogo viovannya. Ternopil: TzOV «Terno-graf»: 200. [Оржеховська ВМ. (2007). Словник основних термінів і понять з превентивного виховання. Тернопіль: ТзОВ «Терно-граф»: 200].
22. Patel SR, Hu FB. (2007). Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity*. 16 (3): 643–653. doi: 10.1038/oby.2007.118. PMC 2723045. PMID 1823958.
23. Semenova NO, Levchuk MV. (2007). Tehnologiya proektuvannya shkoli spriyannya zdorov'yu. *Vihovna robota v shkoli*. 4: 4–15. [Семенова НО, Левчук МВ. (2007). Технологія проектування школи сприяння здоров'ю. *Виховна робота в школі*. 4: 4–15].
24. Sithey G, Li M, Thow AM. (2018). Strengthening non-communicable disease policy with lessons from Bhutan: linking gross national happiness and health policy action. *Journal of public health policy*. 39 (3): 327–342. doi: 10.1057/s41271-018-0135-y.
25. Smirnov NK. (2002). Zdorovesberegayushchie obrazovatelnyie tehnologii v sovremennoy shkole. Moskva: APK i PRO: 121. [Смирнов НК. (2002). Здоровьесберегающие образовательные технологии в современной школе. Москва: АПК и ПРО: 121].
26. Te Morenga L, Mallard S, Mann J. (2012). Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials and cohort studies. *BMJ*. 346 (15; 3): e7492. doi: 10.1038/s41598-019-44097-3.
27. US Department of Health and Human Services. (2016). Federal Prevention Initiatives Archived at the Wayback Machine. <https://www.coursehero.com/file/p4bhigh/Federal-Prevention-Initiatives-Archived-2016-06-15-at-the-Wayback-Machine-US/>
28. Vashchenko O, Svyrydenko S. (2006). Hotovnist vchytelia do vykorystannia zdorov'iazberihaiuchykh tekhnolohii u navchalno-vykhovnomu protsesi. *Zdorov'ia ta fizychna kultura*. 8: 1–6. [Ващенко О, Свириденко С. (2006). Готовність вчителя до використання здоров'язберігаючих технологій у навчально-виховному процесі. *Здоров'я та фізична культура*. 8: 1–6].
29. Volkova IV, Marinushkina Ole, Pokroieva LD, Riabova ZV. (2007). Stanovlennia shkil spriyannia zdorov'iu. Kharkiv: KhONMIBO: 40. [Волкова ІВ, Марінушкіна ОЕ, Покроєва ЛД, Рябова ЗВ. (2007). Становлення шкіл сприяння здоров'ю. Харків: ХОНМІБО: 40].
30. White MP, Alcock I, Grellier J, Wheeler BW, Hartig T, Warber SL, Fleming LE. (2019). Spending at least 120 minutes a week in nature is associated with good health and wellbeing. *Scientific reports*. 9 (1): 1–11.
31. WHO. (2006). Constitution of the World Health Organization — Basic Documents: 45.
32. WHO. (2019). Nutrients. World Health Organization.

## Відомості про авторів:

**Бекетова Галина Володимирівна** — д.мед.н., проф., чл.-кор. НАМН України, зав. каф. дитячих і підліткових захворювань НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-8400-4580>.

**Савінова Катерина Борисівна** — к.мед.н., доц. каф. дитячих і підліткових захворювань НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0001-9545-5072>.

**Мозгова Галина Петрівна** — д.психол.н., проф., зав. каф. практичної психології і психосоматики Національного педагогічного університету імені М.П. Драгоманова. Адреса: м. Київ, вул. Пірогова, 9. <https://orcid.org/0000-0003-4836-245X>.

**Бекетова Наталія Веніамінівна** — аспірант каф. практичної психології і психосоматики Національного педагогічного університету імені М.П. Драгоманова. Адреса: м. Київ, вул. Пірогова, 9. <https://orcid.org/0000-0002-5698-3830>.

Стаття надійшла до редакції 14.09.2021 р., прийнята до друку 07.12.2021 р.



УДК 616-021.5-053.2-037-07:57.088.7:575.2

**В.О. ДИТЯТКОВСЬКИЙ**

## Роль одонуклеотидних варіантів гена тимічного стромального лімфопоетину у прогнозуванні моно- та поліорганного ураження в дітей, хворих на atopічні захворювання

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 8(120): 23-29. doi 10.15574/SP.2021.120.23

**For citation:** Dytiatkovskiy VO. (2021). Role of single nucleotide variants of thymic stromal lymphopoietin in the mono- and polyorganic lesions within atopical disorders in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(120): 23-29. doi 10.15574/SP.2021.120.23.

Атопічні захворювання (АЗ) у дітей — атопічний дерматит (АД), алергічний риніт / ринокон'юнктивіт (АР / АРК), бронхіальна астма (БА) — залишаються актуальною проблемою сучасної педіатрії. Одним із ключових агентів, який бере участь у розвитку алергічного запалення в бар'єрних органах — шкірі та слизових оболонках дихальних шляхів — є тимічний стромальний лімфопоетин (TSLP). Роль одонуклеотидних варіантів (SNV) гена TSLP у розвитку моноорганних або поліорганних уражень при АЗ у дітей вивчена недостатньо і потребує висвітлення.

**Мета** — визначити роль SNV rs11466749 гена TSLP у ризику розвитку в дітей моно- і поліорганних фенотипів ураження при АЗ (АД, АР / АРК і/або БА).

**Матеріали та методи.** До дослідження долучено 293 дитини основної та 105 осіб контрольної групи віком від 3 до 18 років. Пацієнтам основної групи клінічно встановлено діагнози АЗ: АР / АРК і/або БА ізольовано або в різних сполученнях. Пацієнтам контрольної групи клінічно виключено діагноз АЗ та встановлено діагнози захворювань травної системи (хронічний гастрит, хронічний дуоденіт, виразкова хвороба, функціональні розлади біліарної системи). Для генотипування за варіантами А / А, А / G, G / G SNV rs11466749 гена TSLP пацієнтам основної та контрольної груп проведено буккальний зішкріб зі слизової оболонки порожнини рота. Застосовано кластерний аналіз, для проведення якого всіх пацієнтів основної групи поділено на 6 кластерів: із моноорганним ураженням: № 1 — АД (58 хворих); № 2 — АР / АРК (71 хворий); № 3 — БА (26 хворих); із поліорганним ураженням: № 4 — АД+АР / АРК (43 хворих); № 5 — БА+АР / АРК (23 хворих); № 6 — АД+АР / АРК+БА (72 хворих). Порівняльний аналіз між кластерами проведено за варіантами генотипів А / А, А / G, G / G SNV rs11466749 гена TSLP. Критерієм достовірності визначено  $p < 0,05$ .

**Результати.** Генотип А / А SNV rs11466749 гена TSLP є достовірно найчастішим варіантом у пацієнтів з АЗ та підвищує ризик їх розвитку в 1,61 раза. Варіант А / G SNV rs11466749 гена TSLP є антагоністичним А / А та достовірно найчастіше зустрічається в пацієнтів без АЗ і знижує ризик їх розвитку в 1,69 раза. Генотип А / А rs11466749 гену TSLP — найчастіший генотип як при моноорганному, так і при поліорганному ураженні дітей, хворих на АЗ. Його найвища зустрічальність відмічається при фенотипі повного поліорганного ураження — АД+АР / АРК+БА. Варіант А / G SNV rs11466749 гена TSLP достовірно підвищує ризик розвитку моноорганного фенотипу БА у 4,93 раза та поліорганного БА+АР / АРК у 3,89 раза відносно повного поліорганного фенотипу АД+АР / АРК+БА. Варіант А / G SNV rs11466749 гена TSLP достовірно знижує ризик розвитку повного поліорганного фенотипу АД+АР / АРК+БА у 3,23 та 4,17 раза відносно моноорганного фенотипу АД та поліорганного АД+АР / АРК відповідно. Варіант А / G SNV rs11466749 гена TSLP з тенденцією до достовірності у 3,44 раза збільшує ризик розвитку моноорганного фенотипу АР / АРК відносно повного поліорганного фенотипу АД+АР / АРК+БА. Варіант А / А SNV rs11466749 гена TSLP з тенденцією до достовірності збільшує ризик розвитку повного поліорганного фенотипу АД+АР / АРК+БА у 2,71 та 2,64 раза відносно моноорганного фенотипу АД та поліорганного АД+АР / АРК відповідно. Варіант А / А SNV rs11466749 гена TSLP з тенденцією до достовірності зменшує у 3,03 раза ризик розвитку моноорганного фенотипу БА відносно повного поліорганного фенотипу АД+АР / АРК+БА.

**Висновки.** Генотипні варіанти rs11466749 гена TSLP відіграють антагоністичні ролі в дітей: А / А достовірно підвищує, а А / G достовірно знижує ризик розвитку загального фенотипу АЗ. Визначення генотипних варіантів А / А, А / G і G / G SNV rs11466749 гена TSLP дає змогу персоналізувати та підвищити ефективність предиктивної діагностики АЗ у дітей з моно- та поліорганними фенотипами ураження.

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:** атопічні захворювання, діти, одонуклеотидні варіанти, тимічний стромальний лімфопоетин, моноорганне ураження, поліорганне ураження.

### Role of single nucleotide variants of thymic stromal lymphopoietin in the mono- and polyorganic lesions within atopical disorders in children

**V.O. Dytiatkovskiy**

Dnipro State Medical University, Ukraine

Atopic diseases (AtD) in children — atopic dermatitis (AD), allergic rhinitis / rhinoconjunctivitis (AR / ARC), bronchial asthma (BA) — remain an actual problem in modern pediatrics. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) is one of the key agents involved in the development of allergic inflammation in the barrier organs — the skin and mucous membranes of the airways. The role of single nucleotide variants (SNVs) of the TSLP gene in the development of monoorganic or polyorganic lesions within AD in children has been insufficiently studied and needs to be elucidated.

**Purpose** — to determine the role of SNV rs11466749 of TSLP gene in the risk of developing mono- and polyorganic phenotypes of AtD in children (AD, AR / ARC and / or asthma).

**Materials and methods.** The study recruited 293 children into the main and 105 — into control groups aged 3 to 18 years. Patients of the main group had been clinically diagnosed with AD, AR / ARC and BA isolated or in different combinations. Patients in the control group were clinically excluded the diagnosis of AD and diagnosed with diseases of the digestive system (chronic gastritis, chronic duodenitis, peptic ulcer disease, functional disorders of the biliary system). For genotyping of the variants A / A, A / G, G / G SNV rs11466749 of the TSLP gene, buccal swab of the oral mucosa was performed in patients of the main and control groups. Cluster analysis was used, for which all patients of the main group were divided into 6 clusters: with monoorganic lesions: № 1 — AD (58 patients); № 2 — AR / ARC (71 patient); № 3 — BA (26 patients); with polyorganic lesions: № 4 — AD+AR / ARC (43 patients); № 5 — BA+AR / ARC (23 patients); № 6 — AD+AR / ARC+BA (72 patients). Comparative analysis between clusters was performed for the genotype variants A / A, A / G, G / G SNV rs11466749 TSLP gene. The criterion of statistical significance was determined as  $p < 0.05$ .

**Results.** The A / A genotype SNV rs11466749 of TSLP gene is the most common variant in patients with AtD and significantly increases the risk of their development by 1.61 fold. Variant A / G SNV rs11466749 of TSLP gene is antagonistic to A / A and is significantly more common in patients without AtD and decreases the risk of their development by 1.69 times. The A / A genotype rs11466749 of TSLP gene is the most common genotype in both monoorganic and polyorganic lesions in children with AtD. Its highest incidence was recorded in the phenotype of complete polyorganic lesion — AD+AR / ARC+BA. Variant A / G SNV

rs11466749 of TSLP gene significantly increases the risk of developing the monoorganic phenotype of BA by 4.93 times and polyorganic BA+AR / ARC by 3.89 fold related to the complete polyorganic phenotype AD+AR / ARC+BA. Variant A / G SNV rs11466749 of TSLP gene significantly decreases the risk of developing the complete polyorganic phenotype AD+AR / ARC+BA by 3.23 and 4.17 fold related to the monoorganic phenotype of AD and polyorganic AD+AR / ARC respectively. Variant A/G SNV rs11466749 of TSLP gene with a tendency to statistical significance increases by 3.44 fold the risk of developing the monoorganic phenotype of AR / ARC related to the complete polyorganic phenotype AD+AR / ARC+BA. Variant A / A SNV rs11466749 of TSLP gene with a tendency to significance increases the risk of developing the complete polyorganic phenotype AD+AR / ARC+BA by 2.71 and 2.64 fold related to the monoorganic phenotype of AD and polyorganic AD+AR / ARC respectively. Variant A / A SNV rs11466749 of TSLP gene with a tendency to significance decreases by 3.03 fold the risk of developing the monoorganic phenotype of AD related to the complete polyorganic phenotype AD+AR / ARC+BA.

**Conclusions.** Genotypic variants of the rs11466749 of TSLP gene play antagonistic roles in children: A / A significantly increases and A / G significantly decreases the risk of developing a common AtD phenotype. Determination of genotype variants A / A, A / G and G / G SNV rs11466749 of TSLP gene in children allows to personalize and increase the efficiency of predictive AtD diagnostics in children with mono- and polyorganic lesion phenotypes.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** atopic diseases, children, single nucleotide variants, thymic stromal lymphopoietin, monoorganic lesions, polyorganic lesions.

## Роль однонуклеотидных вариантов гена тимического стромального лимфопоэтина в прогнозировании моно- и полиорганного поражения у детей, больных атопическими заболеваниями

**В.А. Дитятковский**

Днепропетровский государственный медицинский университет, Украина

Атопические заболевания (АЗ) у детей — атопический дерматит (АД), аллергический ринит / риноконъюнктивит (АР / АРК), бронхиальная астма (БА) — остаются актуальной проблемой современной педиатрии. Одним из ключевых агентов, участвующих в развитии аллергического воспаления в барьерных органах — коже и слизистых оболочках дыхательных путей, является тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP). Роль однонуклеотидных вариантов (SNV) гена TSLP в развитии моноорганных или полиорганных поражений при АЗ у детей изучена недостаточно и требует освещения.

**Цель** — определение роли SNV rs11466749 гена TSLP в риске развития у детей моно- и полиорганных фенотипов поражения при АЗ (АД, АР / АРК и/или БА).

**Материалы и методы.** В исследование включены 293 ребенка основной и 105 детей контрольной группы в возрасте от 3 до 18 лет. Пациентам основной группы клинически установлены диагнозы АД, АР / АРК и/или БА изолированные или в разных сочетаниях. Пациентам контрольной группы клинически исключен диагноз АЗ и установлены диагнозы заболеваний пищеварительной системы (хронический гастрит, хронический дуоденит, язвенная болезнь, функциональные расстройства билиарной системы). Для генотипирования по вариантам A / A, A / G, G / G SNV rs11466749 гена TSLP пациентам основной и контрольной групп проведен буккальный соскоб из слизистой оболочки полости рта. Применен кластерный анализ, для проведения которого все пациенты основной группы разделены на 6 кластеров: с моноорганным поражением: № 1 — АД (58 больных), № 2 — АР / АРК (71 больной), № 3 — БА (26 больных); с полиорганным поражением: № 4 — АД+АР / АРК (43 больных); № 5 — БА+АР / АРК (23 больных); № 6 — АД+АР / АРК+БА (72 больных). Сравнительный анализ между кластерами проведен по вариантам генотипов A / A, A / G, G / G SNV rs11466749 гена TSLP. Критерием статистической достоверности определен  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Генотип A / A SNV rs11466749 гена TSLP является достоверно наиболее часто встречающимся вариантом у пациентов с АЗ и повышает риск их развития в 1,61 раза. Вариант A / G SNV rs11466749 гена TSLP является антагонистическим A / A и наиболее часто встречается у пациентов без АЗ, снижая риск их развития в 1,69 раза. Генотип A / A rs11466749 гена TSLP — самый частый генотип как при моноорганном, так и при полиорганном поражении у детей, больных АЗ. Его наивысшая встречаемость зафиксирована при фенотипе полного полиорганного поражения — АД+АР / АРК+БА. Вариант A / G SNV rs11466749 гена TSLP достоверно повышает риск развития моноорганного фенотипа БА в 4,93 раза и полиорганного БА+АР / АРК в 3,89 раза относительно полного полиорганного фенотипа АД+АР / АРК+БА. Вариант A / G SNV rs11466749 гена TSLP достоверно снижает риск развития полного полиорганного фенотипа АД+АР / АРК+БА в 3,23 и 4,17 раза относительно моноорганного фенотипа АД и полиорганного АД+АР / АРК соответственно. Вариант A / G SNV rs11466749 гена TSLP с тенденцией к достоверности в 3,44 раза увеличивает риск развития моноорганного фенотипа АР / АРК относительно полного полиорганного фенотипа АД+АР / АРК+БА. Вариант A / A SNV rs11466749 гена TSLP с тенденцией к достоверности увеличивает риск развития полного полиорганного фенотипа АД+АР / АРК+БА в 2,71 и 2,64 раза относительно моноорганного фенотипа АД и полиорганного АД+АР / АРК соответственно. Вариант A / A SNV rs11466749 гена TSLP с тенденцией к достоверности уменьшает в 3,03 раза риск развития моноорганного фенотипа БА относительно полного полиорганного фенотипа АД+АР / АРК+БА.

**Выводы.** Генотипные варианты rs11466749 гена TSLP играют антагонистическую роль у детей: A / A достоверно повышает, а A / G достоверно снижает риск развития общего фенотипа АЗ. Определение генотипных вариантов A / A, A / G и G / G SNV rs11466749 гена TSLP позволяет персонализировать и повысить эффективность предиктивной диагностики АЗ у детей с моно- и полиорганными фенотипами поражения.

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

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** атопические заболевания, дети, однонуклеотидные варианты, тимический стромальный лимфопоэтин, моноорганное поражение, полиорганное поражение.

### Вступ

Сучасний стан атопічних захворювань (АЗ) у дітей характеризується зростанням комбінованих фенотипів із поліорганним ураженням: шкіри — атопічний дерматит (АД); слизових оболонок верхніх дихальних шляхів і/або органа зору — алергічний риніт / ринокон'юнктивіт (АР / АРК); слизових оболонок нижніх дихальних шляхів — бронхіальна астма (БА). З усіх генів, що беруть участь у патогенезі АЗ, виділені гени, відповідальні за пошкодження шкірного бар'єру та імунопатофізіоло-

гічної відповіді — комбінація патологічних варіантів яких призводить до розвитку сполучених фенотипів АЗ — комбінація АД з АР / АРК і/або БА [16]. АД здебільшого є стартовою топографічною платформою для розвитку АЗ у дітей. Незважаючи на вивченість мутацій зі втратою функції та однонуклеотидних варіантів (SNV) гена філагрину (FLG) [7] та біомаркерів АД [13], на цей час розуміння ролі окремих встановлених біомаркерів у патогенезі АД та особливо інших АЗ залишається невисвітленим.

Зокрема, одним із важливих біомаркерів, що пригнічують експресію філагрину кератиноцитами шкіри, є тимічний стромальний лімфопоетин (TSLP), який є інтерлейкін-7-подібним цитокином, що індукуює мієлоїдні дендритні клітини до розвитку Th<sub>2</sub>-опосередкованої імунної відповіді [18]. Тому він знаходиться усередині механізму патогенезу АД як atopічного запалення шкіри [8]. Зокрема, він пригнічує експресію профілагрину та філагрину кератиноцитами шкіри, що формує матрицю для пошкодження епідермісу та початку АД. Нещодавні дослідження описують експресію TSLP нормальними кератиноцитами шкіри людини — це вказує на відсутність відмінностей між експресією рецепторів до TSLP у здоровій шкірі та шкірі хворих на АД [10]. Але інші дослідження вказують на TSLP як на потужний фактор росту та виживання Т-хелперів 2-го типу [9]. Крім того, молекула TSLP здатна стимулювати гемопоєз тканинних базофілів у кістковому мозку при Th<sub>2</sub>-опосередкованих захворюваннях незалежно від інтерлейкіну 13 [15].

Підсумовуючи вищенаведені дані, можна зробити висновки, що TSLP відіграє одну з центральних ролей у започаткуванні та розвитку алергічного запалення при всіх топографічних видах АЗ — АД, АР / АРК, БА. Зокрема, він запускає Th<sub>2</sub>-асоційоване запалення у шкірі та в інших топографіях, вкритих епітеліальними оболонками — він чинить прямий вплив на недиференційовані Т-хелпери (CD4 клітини), тканинні дендроцити, базофіли та натуральні кілери, підтримуючи Th<sub>2</sub>-гомеостаз бар'єрних органів [17]. Це відбувається як на стадії сенситизації дендроцитів, так і на стадії розвитку самої алергічної імунної відповіді.

Окремі роботи вказують на зміни концентрацій TSLP у бронхо-альвеолярному лаважі хворих на тяжкі форми БА [10]. Інші вказують на зв'язок TSLP з іншим АЗ: АР [11], АРК [12].

Однак на цей час у профільній вітчизняній та міжнародній літературі недостатньо даних щодо ролі однонуклеотидних варіантів (*single nucleotide variants* — SNV) гена TSLP у прогнозуванні ризику розвитку АЗ у дітей. Більше того, деякі дослідження останнього часу вказують на відсутність SNV у або навколо регіону гена TSLP, які б були асоційовані з АД [2]. Водночас існують роботи, які розвивають гіпотезу про роль SNV гена TSLP у підвищеній схильності до БА на різному етнічному фоні [3,5]. Зокрема, зважаючи на найбільш

досліджену роль TSLP у шкірі, перспективним є дослідження ролі SNV гена TSLP відносно розвитку моноорганних і поліорганних фенотипів АЗ у дітей — це варіанти ізольованих АД, АР / АРК та БА або комбінації АД як стартового АЗ з АР / АРК і/або БА. Ми виділили SNV rs11466749 гена TSLP, який одночасно з аналогічними SNV продемонстрував неоднозначні зв'язки з АЗ на популяціях із Південної Кореї, Китаю, Туреччини та Коста-Рики і підвищення ризику розвитку так званого «атопічного маршу» [6].

**Мета** дослідження — визначити роль SNV rs11466749 гена TSLP у ризику розвитку в дітей моно- та поліорганних фенотипів ураження при АЗ — АД, АР / АРК і/або БА.

### Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 293 дитини основної та 105 осіб контрольної груп віком від 3 до 18 років.

Пацієнтам основної групи клінічно встановлено діагноз АД, АР / АРК і/або БА ізольовано або в різних сполученнях у стаціонарному та консультативно-діагностичному відділенні Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради», м. Дніпро, Україна.

Пацієнтам контрольної групи клінічно виключено діагноз АЗ та встановлено діагнози захворювань травної системи (хронічний гастрит, хронічний дуоденіт, виразкова хвороба, функціональні розлади біліарної системи) у дитячому гастроентерологічному відділенні КНП «Міська клінічна лікарня № 1 Дніпровської міської ради», м. Дніпро, Україна.

Для генотипування за варіантами А / А, А / G, G / G SNV rs11466749 гена TSLP пацієнтам основної та контрольної груп проведено буккальний зішкріб зі слизової оболонки порожнини рота, зразки якого зберігалися та були транспортовані з дотриманням холодового ланцюга до лабораторії відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України. Для виявлення носійства того чи іншого генотипу проведено полімеразну ланцюгову реакцію в реальному часі з рестриктивною довжиною фрагменту поліморфізму (qPCR). Для проведення цього методу застосовано сертифіковані реактиви «TaqMan SNP Genotyping Assays® C\_31152869\_10 (rs11466749)» та спеціалізоване обладнання «7500 Fast Real Time PCR System». За біологічно значущі прийнято SNV із частотою мінорної алелі >5%.



Таблиця 1

**Статевий розподіл між основною і контрольною групами (%)\***

Стать	Основна група	Контрольна група
Дівчатка	31,4	40,0
Хлопчики	68,6	60,0

Примітка: \* —  $p > 0,05$  за критерієм  $\chi^2$ .

Для диференціювання між моно- і поліорганными формами АЗ проведено кластерний аналіз, для чого всіх пацієнтів основної групи поділено на 6 кластерів залежно від кількості органів, залучених у хворобу: з моноорганним ураженням: кластер № 1 — ураження шкіри, АД (58 хворих), кластер № 2 — ураження верхніх дихальних шляхів і/або очей, АР / АРК (71 хворий), кластер № 3 — ураження нижніх дихальних шляхів, БА (26 хворих); із поліорганним ураженням: кластер № 4 — ураження шкіри і верхніх дихальних шляхів і/або очей: АД+АР / АРК (43 хворих); кластер № 5 — ураження верхніх і нижніх дихальних шляхів і/або очей, БА+АР / АРК (23 хворих); кластер № 6 — ураження шкіри, верхніх і нижніх дихальних шляхів і/або очей, АД+АР / АРК+БА (72 хворих). Порівняльний аналіз між кластерами проведено за варіантами генотипів А / А, А / G, G / G SNV rs11466749 гена TSLP.

Дизайн дослідження ухвалено комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету.

Батьками або іншими законними представниками пацієнтів перед початком дослідження підписано добровільні інформовані згоди на медичне діагностичне обстеження згідно з Гельсінською декларацією в редакції від 2013 р., прийнятою у м. Форталеза, Бразилія.

Дані статі та віку хворих у порівнянні основної та контрольної груп наведено у вигляді середніх арифметичних значень (М) з 95% довірчим інтервалом (ДІ), валідованих за критерієм Манна—Уїтні ( $p < 0,05$ ). Частоту генотипних варіантів А / А, А / G, G / G SNV rs11466749 гена TSLP у досліджуваних кластерах наведено у вигляді відносних величин (%). Для валідації достовірності різниці між даними, отриманими для досліджуваних кластерів, використано критерій  $\chi^2$  Пірсона ( $\chi^2$ ) для

когорт  $> 5$  і точний критерій Фішера (ТКФ) для когорт  $< 5$ . Асоціації вказаних генотипів із кластерами № 1–6 обчислено за допомогою рангового коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Ризики розвитку моно- та поліорганных варіантів ураження при АЗ у дітей залежно від генотипу встановлено за допомогою логістичного регресійного аналізу у вигляді відношення шансів із 95% довірчим інтервалом (ВШ; 95% ДІ). Статистично достовірною прийнято різницю за критерієм  $p < 0,05$ .

Статистичні розрахунки проведено з використанням програмного продукту «Statistica v.6.1» (ліцензійний № AGAR909E415822FA, Statsoft Inc., США).

### Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік в основній групі становив 9,6 року (95% ДІ: 9,1; 10,1), а в контрольній — 11,14 року (95% ДІ: 10,6; 12,2), що підтверджено статистичною достовірністю ( $p < 0,05$ ).

За статтю не виявлено достовірних відмінностей між основною і контрольною групами (табл. 1).

Внутрішній аналіз між кластерами основної групи дав змогу отримати статевий розподіл між досліджуваними кластерами — його результати наведено в таблиці 2.

Наведені дані свідчать про достовірну різницю за віком і відсутність такої за статтю між основною та контрольною групами. Аналіз статевого розподілу між кластерами основної групи надав дані про переважання хлопчиків — воно було максимальним у кластерах без АД, як із моноорганним, так і з поліорганним ураженням. Проте достовірною була різниця тільки між фенотипами АД, АР / АРК і БА+АР / АРК, а також АД+АР / АРК і БА+АР / АРК. Нами встановлено зустрічальність генотипних варіантів А / А, А / G, G / G SNV rs11466749 гена TSLP у дітей основної та контрольної груп (табл. 3).

З наведених вище даних випливає, що генотип А / А SNV rs11466749 гена TSLP є достовірно найчастішим варіантом у пацієнтів з АЗ та підвищує ризик їх розвитку в 1,61 раза. Варіант А / G SNV rs11466749 гена TSLP є антагоністичним А / А та достовірно найчастіше

Таблиця 2

**Статевий розподіл між кластерами основної групи (%)**

Стать / кластери	№ 1: АД*	№ 2: АР / АРК*	№ 3: БА	№ 4: АД+АР / АРК**	№ 5: БА+АР / АРК**	№ 6: АД+АР / АРК+БА
Дівчатка	44,8	28,2	21,7	39,5	23,2	26,9
Хлопчики	55,2	71,8	78,3	60,5	76,8	73,1

Примітки: \* —  $p < 0,05$  для кластерів № 1, 2 і 5; \*\* —  $p < 0,05$  для кластерів № 4 і 5 (за критерієм  $\chi^2$ ).

Таблиця 3

**Розподіл за генотипними варіантами SNV rs11466749 гена TSLP між пацієнтами основної та контрольної груп (%)**

Генотип rs11466749 TSLP	Основна група	Контрольна група	ВШ (95% ДІ)
TSLP: A / A	62,1*	50,5*	1,61 (1,03;2,52)
TSLP: A / G	33,1*	45,7*	0,59 (0,37; 0,93)
TSLP: G / G	4,8**	3,8**	1,27 (0,41;3,94)

Примітки: \* –  $p < 0,05$  за критерієм  $\chi^2$ ; \*\* –  $p > 0,05$  за ТКФ.

Таблиця 4

**Зустрічальність генотип-варіантів SNV rs11466749 гена TSLP у пацієнтів основної групи з моно- і поліорганним типом ураження при atopічних захворюваннях (%)**

Кластер	Генотипи SNV rs11466749 гена TSLP		
	A / A	A / G	G / G
<b>3 моноорганним ураженням</b>			
№ 1: АД	55,20	43,10	1,70
№ 2: AP / APK	66,20	31,00	2,80
№ 3: БА	52,20	39,10	8,70
<b>3 поліорганним ураженням</b>			
№ 4: АД+AP / APK	55,80	34,90	9,30
№ 5: БА+AP / APK	65,30	31,90	2,80
№ 6: АД+AP / APK+БА	76,90	11,50	11,50

зустрічається в пацієнтів без АЗ і знижує ризик їх розвитку в 1,69 раза. Варіант G / G SNV rs11466749 гена TSLP не виявив статистично достовірної різниці між групами дослідження.

Для виявлення асоціацій генотипних варіантів SNV rs11466749 гена TSLP нами проаналізовано зустрічальність згаданих варіантів серед пацієнтів основної групи – у кластерах із моно- і поліорганним ураженням (табл. 4).

Дані таблиці 4 вказують на варіант A / A rs11466749 гена TSLP як на найчастіший генотип як при моноорганному, так і при поліорганному ураженні дітей, хворих на АЗ. Його най-

вища зустрічальність зафіксована при фенотипі повного поліорганного ураження – АД+AP / APK+БА.

На завершальному етапі дослідження обчислено асоціації варіантів A / A та A / G SNV rs11466749 гена TSLP з моно- або поліорганними фенотипами АЗ у дітей разом із ризиками розвитку даних фенотипів (табл. 5).

Дані таблиці 5 очевидно вказують на неоднозначність ролі варіантів A / A та A / G SNV rs11466749 гена TSLP у ризику виникнення як моно-, так і поліорганних фенотипів АЗ. Так, генотип A / G SNV rs11466749 гена TSLP

Таблиця 5

**Асоціації та ризики розвитку моно- і поліорганних фенотипів atopічних захворювань у дітей при носійстві різних генотипів SNV rs11466749 гена TSLP**

Варіант SNV rs11466749 гена TSLP	Відношення фенотипів АЗ	Асоціація, r	Ризик розвитку, ВШ (95% ДІ)
A / G*	№ 6: АД+AP / APK+БА до № 1: АД	0,31	0,17 (0,05–0,64)
A / G*	№ 6: АД+AP / APK+БА до № 4: АД+AP / APK	0,258	0,24 (0,06–0,95)
A / G*	№ 3: БА до № 6: АД+AP / APK+БА	0,32	4,93 (1,14–21,35)
A / G*	№ 5: БА+AP / APK до № 6: АД+AP / APK+БА	0,201	3,89 (1,09–13,95)
A / G**	№ 2: AP / APK до № 6: АД+AP / APK+БА	0,197	3,44 (0,93–12,68)
A / A**	№ 6: АД+AP / APK+БА до № 1: АД	0,207	2,71 (0,95–7,73)
A / A**	№ 6: АД+AP / APK+БА до № 4: АД+AP / APK	0,213	2,64 (0,88–7,87)
A / A**	№ 3: БА до № 6: АД+AP / APK+БА	0,259	0,33 (0,10–1,11)

Примітки: \* –  $p < 0,05$ ; \* –  $0,05 < p < 0,1$  за критерієм  $\chi^2$ .

достовірно помірно прямо асоційований та знижує ризик розвитку розгорнутого поліорганного фенотипу АД+АР / АРК+БА у його носіїв відносно моноорганного фенотипу АД у 3,23 раза та поліорганного АД+АР / АРК у 4,17 раза. Водночас той самий генотип — який є менш типовим для групи дітей з АЗ — достовірно прямо асоційований та достовірно підвищує ризики розвитку моноорганного фенотипу БА та поліорганного БА+АР / АРК відносно розгорнутого поліорганного АД+АР / АРК+БА; А / G SNV rs11466749 гена TSLP з тенденцією до достовірності прямо слабо асоційований та підвищує ризик розвитку моноорганного фенотипу АР / АРК відносно АД+АР / АРК+БА.

Варіант генотипу А / А SNV rs11466749 гена TSLP із тенденцією до достовірності помірно прямо асоційований та підвищує ризики розвитку розгорнутого поліорганного фенотипу АД+АР / АРК+БА відносно моноорганного АД і поліорганного АД+АР / АРК відповідно. Водночас цей генотип із тенденцією до достовірності помірно прямо асоційований та знижує ризик розвитку моноорганного фенотипу БА відносно поліорганного АД+АР / АРК+БА у 3,03 раза.

У дослідженні отримано дані, які характеризуються суперечливістю асоціацій та ризиків для генотипних варіантів А / А та А / G SNV rs11466749 гена TSLP. Первинний аналіз виявив більшу зустрічальність ризику розвитку АЗ при носійстві генотипу А / А SNV rs11466749 гена TSLP і, на противагу, генотип А / G SNV rs11466749 гена TSLP достовірно частіше зустрічався в дітей без АЗ і знижував ризики розвитку останніх.

Вищенаведені дані частково корелюють з основними положеннями Cianferoni, Spergel (2014) про зв'язок вищеописаного поліморфізму з розвитком АД і БА та atopічного маршу [4]. У нашому дослідженні цю гіпотезу розвинуто до підтверджених достовірних асоціацій та підвищених ризиків для розвитку моноорганного фенотипу БА і поліорганного БА+АР / АРК у носіїв генотипного варіанта А / G SNV rs11466749 гена TSLP.

Birben та співавт. отримали достовірний зв'язок генотипу А / А SNV rs11466749 гена TSLP з БА у дітей з atopією та генотипу G / G SNV rs11466749 гена TSLP для поліорганного фенотипу БА+АР [1]. У нашому дослідженні підвищував ризик моноорганного фенотипу БА генотип А / G SNV rs11466749 гена TSLP, тоді як варіант А / А з тенденцією до достовірності знижував ризик розвитку БА, а G / G

не виявив достовірних відмінностей між основною, контрольною групами та кластерами всередині основної групи взагалі. Дані розбіжності пояснюються різною клінічною характеристикою основних груп обох досліджень: у нашому дослідженні були залучені діти, хворі як на моноорганні (АД, АР / АРК, БА), так і на поліорганні (АД+АР / АРК, БА+АР / АРК, АД+АР / АРК+БА) АЗ усіх топографій, до порівнюваного дослідження залучалися тільки діти, хворі на БА. Дослідження в дітей з фенотипом БА в Україні має підтвердити результати Birben та співавт. стосовно генотипних варіантів А / А та G / G. Також потрібні додаткові дослідження щодо виявлення достовірних ризиків, асоційованих із носійством генотипів А / А та G / G SNV rs11466749 гена TSLP.

Дані таблиць 4 і 5 вказують на збіг результатів щодо ролі SNV rs11466749 гена TSLP у розвитку загального фенотипу АЗ у дітей — як в Україні, так і в Японії, Китаї, Туреччині та Коста-Ріці [6]. Перевагою нашого дослідження є стратифікація фенотипів АЗ на моно- і поліорганні, а також аналіз ролі в їхньому розвитку різних генотипів SNV rs11466749 гена TSLP.

## Висновки

Генотипні варіанти rs11466749 гена TSLP відіграють антагоністичні ролі в дітей: А / А достовірно підвищує, а А / G достовірно знижує ризики розвитку загального фенотипу АЗ.

Носійство генотипного варіанта А / G SNV rs11466749 гена TSLP достовірно підвищує ризик розвитку моноорганного фенотипу БА у 4,93 раза та поліорганного БА+АР / АРК у 3,89 раза відносно повного поліорганного фенотипу АД+АР / АРК+БА.

Носійство генотипного варіанта А / G SNV rs11466749 гена TSLP достовірно знижує ризик розвитку повного поліорганного фенотипу АД+АР / АРК+БА у 3,23 та 4,17 раза відносно моноорганного фенотипу АД і поліорганного АД+АР / АРК відповідно.

Носійство генотипного варіанта А / G SNV rs11466749 гена TSLP з тенденцією до достовірності у 3,44 раза підвищує ризик розвитку моноорганного фенотипу АР / АРК відносно повного поліорганного фенотипу АД+АР / АРК+БА.

Носійство генотипного варіанта А / А SNV rs11466749 гена TSLP з тенденцією до достовірності збільшує ризик розвитку повного поліорганного фенотипу АД+АР / АРК+БА у 2,71 та 2,64 раза відносно моноорганного



фенотипу АД і поліорганного АД+АР / АРК відповідно.

Носійство генотипного варіанта А / А SNV rs11466749 гена TSLP із тенденцією до достовірності зменшує у 3,03 раза ризик розвитку моноорганного фенотипу БА відносно повного поліорганного фенотипу АД+АР / АРК+БА.

Визначення генотипних варіантів А / А, А / G та G / G SNV rs11466749 гена TSLP у дітей дає змогу персоніфікувати та підвищити ефективність предиктивної діагностики АЗ у дітей з моно- і поліорганними фенотипами ураження.

## Фінансування

Дане дослідження є фрагментом роботи кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією» (державний реєстраційний № 0120U101324) відповідно до бюджетної програми (КПКВ 2301020 — «Наукова та науково-технічна діяльність у галузі охорони здоров'я»), що фінансується з державного бюджету Міністерством охорони здоров'я України.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Birben E, Sahiner UM, Karaaslan C, Yavuz TS, Cosgun E, Kalayci O, Sackesen C. (2014). The genetic variants of thymic stromal lymphopoietin protein in children with asthma and allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 163 (3): 185–192. doi: 10.1159/000358488. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24525665.
- Boguniewicz M, Leung DY. (2011, Jul). Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev.* 242 (1): 233–246. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01027.x.
- Bunyavanich S, Melen E, Wilk JB, Granada M, Soto-Quiros ME, Avila L, Lasky-Su J, Hunninghake GM, Wickman M, Pershagen G, O'Connor GT, Weiss ST, Celedon JC. (2011, Jan 18). Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) is associated with allergic rhinitis in children with asthma. *Clin Mol Allergy.* 9: 1. doi: 10.1186/1476-7961-9-1.
- Cianferoni A, Spergel J. (2014). The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target. *Expert Rev Clin Immunol.* 10 (11): 1463–1474. doi: 10.1586/1744666X.2014.967684.
- Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T, Miyagawa T, Doi S, Kameda M, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Noguchi E, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Suzuki Y, Yoshihara S, Adachi M, Ebisawa M, Saito H, Matsumoto K, Nakajima T, Mathias RA, Rafaels N, Barnes KC, Himes BE, Duan QL, Tantisira KG, Weiss ST, Nakamura Y, Ziegler SF, Tamari M. (2011, Jun). Thymic stromal lymphopoietin gene promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 44 (6): 787–793. doi: 10.1165/rcmb.2009-0418OC.
- Heo, Won & Park, Kui & Lee, Mi-Kyung & Moon, Nam & Seo, Seong. (2018). TSLP Polymorphisms in Atopic Dermatitis and Atopic March in Koreans. *Annals of Dermatology.* 30: 529. doi:10.5021/ad.2018.30.5.529.
- Kim JE, Kim JS, Cho DH, Park HJ. (2016). Molecular Mechanisms of Cutaneous Inflammatory Disorder: Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 17 (8): 1234. doi: 10.3390/ijms17081234.
- Kim JH, Bae HC, Ko NY, Lee SH, Jeong SH, Lee H, Ryu WI, Kye YC, Son SW. (2015, Jul). Thymic stromal lymphopoietin downregulates filaggrin expression by signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and extracellular signal-regulated kinase (ERK) phosphorylation in keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol.* 136 (1): 205–208.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.026.
- Kitajima M, Lee HC, Nakayama T, Ziegler SF. (2011). TSLP enhances the function of helper type 2 cells. *Eur J Immunol.* 41: 1862–1871.
- Kubo T, Kamekura R, Kumagai A, Kawata K, Yamashita K, Mitsuhashi Y, Kojima T, Sugimoto K, Yoneta A, Sumikawa Y, Yamashita T, Sato N, Himi T, Ichimiya S. (2014, Aug 29).  $\Delta$ Np63 controls a TLR3-mediated mechanism that abundantly provides thymic stromal lymphopoietin in atopic dermatitis. *PLoS One.* 9 (8): e105498. doi: 10.1371/journal.pone.0105498.
- Li DQ, Zhang L, Pflugfelder SC, De Paiva CS, Zhang X, Zhao G, Zheng X, Su Z, Qu Y. (2011, Dec). Short ragweed pollen triggers allergic inflammation through Toll-like receptor 4-dependent thymic stromal lymphopoietin / OX40 ligand / OX40 signaling pathways. *J Allergy Clin Immunol.* 128 (6): 1318–1325.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.041.
- Matsuda A, Ebihara N, Yokoi N, Kawasaki S, Tanioka H, Inatomi T, de Waal Malefyt R, Hamuro J, Kinoshita S, Murakami A. (2010, Jan). Functional role of thymic stromal lymphopoietin in chronic allergic keratoconjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 51 (1): 151–155. doi: 10.1167/iov.09-4183.
- Renert-Yuval Y, Thyssen JP, Bissonnette R, Bieber T, Kabashima K, Hijnjen D, Guttman-Yassky E. (2021). Biomarkers in atopic dermatitis – a review on behalf of the International Eczema Council. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 147: 4.
- Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, Doran E, Butler C, Hargadon B, Shelley M, Abbas AR, Austin CD, Jackman J, Wu LC, Heaney LG, Arron JR, Bradding P. (2012, Jan). Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 129 (1): 104–111.e1–9. doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.031.
- Siracusa MC, Saenz SA, Hill DA, Kim BS, Headley MB, Doering TA et al. (2011). TSLP promotes interleukin-3-independent basophil haematopoiesis and type 2 inflammation. *Nature.* 477: 229–233.
- Stoieva TV, Reshetilo OV, Vesilyk NL, Ryzhykova TI, Myronov OYu. (2021). Роль генетичного поліморфізму білка філаггріну при поєднанні atopічного дерматиту та бронхіальної астми у дітей. *Акушерства та гінекології.* 1: 24–29. [Стоєва ТВ, Решетіло ОВ, Весілик НЛ, Рижикова ТІ, Миронов ОЮ. (2021). Роль генетичного поліморфізму білка філаггріну при поєднанні atopічного дерматиту та бронхіальної астми у дітей. *Акушерства та гінекології.* 1: 24–29].
- Ziegler SF, Artis D. (2010). Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity. *Nat Immunol.* 11: 289–293.
- Ziegler SF. (2012). Thymic stromal lymphopoietin and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 130: 845–852.

## Відомості про авторів:

Дитяковський Володимир Олександрович — к.мед.н., доц. каф. педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0002-8508-5562>.

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

УДК 616.72-002-021.3-085-06:615.065:616.61-008.6-003.2-053.2-074

**С.В. Самсоненко**

## Вплив медикаментозної терапії ювенільного ідіопатичного артриту на стан швидкості клубочкової фільтрації в дітей

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 8(120): 30-35. doi 10.15574/SP.2021.120.30

**For citation:** Samsonenko SV. (2021). Effect of medical therapy of juvenile idiopathic arthritis on glomerular filtration rate in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(120): 30-35. doi 10.15574/SP.2021.120.30.

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) є хронічним захворюванням, що потребує лікування протягом багатьох років із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), імунодепресантів, цитостатиків, імунобіологічних засобів. Вищезазначені лікарські препарати, зокрема, НПЗП і цитостатики, є потенційно нефротоксичними.

**Мета** — виявити вплив медикаментозної терапії в дітей з ЮІА на стан розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) шляхом використання формули Cystatin C — based equation та формули Hoek на основі визначення сироваткового цистатину С.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 80 дітей з ЮІА. Вік обстежуваних становив  $10,4 \pm 4,41$  (10,6–15,0) року. Усі діти отримували базовий препарат — метотрексат. На момент обстеження НПЗП отримували 22 дитини, імунобіологічні препарати — 25 дітей. Вміст сироваткового цистатину С визначали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу.

Для встановлення рШКФ за рівнем цистатину С сироватки крові використовували формули Cystatin C — based equation 2012 та Hoek.

**Результати.** Нестероїдні протизапальні препарати приводили до зниження рШКФ, виявленого як за формулою Cystatin C — based equation 2012, так і за формулою Hoek. Частота зниження рШКФ у хворих, які отримували НПЗП, за формулою Cystatin C — based equation 2012, становила 100%, за формулою Hoek — 81,8%. Застосування НПЗП у дітей з ЮІА є фактором ризику розвитку зниження рШКФ, розрахованого за формулою Hoek. Частота зниженої рШКФ у дітей на тлі застосування НПЗП, становила 54,5%, що в 6,7 разу частіше порівняно з дітьми, які не отримували НПЗП ( $OR=12,9$ ;  $CI: 3,76-44,25$ ;  $p<0,001$ ). Низький шанс зниження рШКФ за формулою Hoek у дітей з ЮІА, які отримували імунобіологічну терапію, — 9,1% проти 46,8% ( $OR=0,11$ ;  $CI: 0,03-0,42$ ;  $p<0,001$ ).

**Висновки.** Застосування НПЗП у дітей ЮІА найчастіше асоціюється зі зниженням рШКФ: за формулою Cystatin C — based equation 2012, — 100% випадків,  $p<0,01$ , за формулою Hoek — 81,8%,  $p<0,001$ . Середнє значення рШКФ у дітей, які отримували НПЗП, було значно нижчим, ніж у дітей без НПЗП. Імунобіологічна терапія позитивно впливала на значення рШКФ. Частота зниження рШКФ у дітей, які отримували імунобіологічну терапію, була значно нижчою, ніж у пацієнтів без імунобіологічної терапії, — 9,1% проти 46,8% ( $OR=0,11$ ;  $CI: 0,03-0,42$ ;  $p<0,001$ ).

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, ювенільний ідіопатичний артрит, швидкість клубочкової фільтрації, цистатин С.

### Effect of medical therapy of juvenile idiopathic arthritis on glomerular filtration rate in children

**S.V. Samsonenko**

Dnipro State Medical University, Ukraine

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a chronic disease requiring years of therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), immunosuppressants, cytostatics, immunobiological agents. The aforementioned drugs, namely NSAIDs and cytostatics are potentially nephrotoxic.

**The purpose** of the study was to determine the effect of drug therapy in children with JIA on GFR using the Cystatin C-based equation and the Hoek formula based on serum cystatin C testing.

**Materials and methods.** 80 children with JIA participated in the study. The age of subjects was  $10.4 \pm 4.41$  (10.6–15.0) years. All children received methotrexate as a base drug. At the moment of examination 22 children received NSAIDs, 25 children received immunobiological preparations. Serum cystatin C content was determined by enzyme immunoassay.

The Cystatin C-based equation 2012 and Hoek formulas were used to set the GFR by serum cystatin C levels.

**Results.** Non-steroidal anti-inflammatory drugs led to a decrease in GFR as found by both the Cystatin C-based equation 2012 and the Hoek formula. The incidence of GFR reduction in patients treated with NSAIDs using the Cystatin C-based equation 2012 was 100%, and using the Hoek formula was 81.8%. The use of NSAIDs in children with JIA is a risk factor for the development of reduced GFR calculated by the Hoek formula. The incidence of reduced GFR in children with NSAID use was 54.5%, 6.7 times greater than in those without NSAIDs ( $OR=12.9$ ;  $CI: 3.76-44.25$ ;  $p<0.001$ ). There was a low chance of a Hoek formula decrease in GFR in children with JIA who received immunobiological therapy 9.1% vs 46.8% ( $OR=0.11$ ;  $CI: 0.03-0.42$ ;  $p<0.001$ ).

**Conclusions.** Use of NSAIDs in children with JIA was more often associated with a reduction in GFR: by Cystatin C — based equation 2012 in 100% of cases  $p<0.01$ , by Hoek in 81.8%,  $p<0.001$ . The average of GFR was significantly lower in children treated with NSAIDs than in children without NSAIDs. Immunobiological therapy had a positive effect on the GFR value. The frequency of a decrease in GFR was significantly lower in the children treated with immunobiological therapy compared with those without immunobiological therapy 9.1% vs 46.8% ( $OR=0.11$ ;  $CI: 0.03-0.42$ ;  $p<0.001$ ).

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:** children, juvenile idiopathic arthritis, glomerular filtration rate, cystatin.

## Влияние медикаментозной терапии ювенильного идиопатического артрита на состояние скорости клубочковой фильтрации у детей

С.В. Самсоненко

Днепропетровский государственный медицинский университет, Украина

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является хроническим заболеванием, требующим в течение многих лет терапии с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), иммунодепрессантов, цитостатиков, иммунобиологических средств. Вышеупомянутые лекарственные препараты, а именно, НПВП и цитостатики, потенциально нефротоксичны.

**Цель** — определить влияние медикаментозной терапии у детей с ЮИА на состояние расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) путем использования формулы Cystatin C — based equation и формулы Hoek на основе исследования сывороточного цистатина С.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 80 детей с ЮИА. Возраст исследуемых составлял  $10,4 \pm 4,41$  (10,6–15,0) года. Все дети получали базовый препарат — метотрексат. На момент обследования НПВП получали 22 ребенка, иммунобиологические препараты — 25 детей. Содержимое сывороточного цистатина С определяли посредством твердофазного иммуноферментного анализа.

Для определения рСКФ по уровню цистатина С сыворотки крови использовали формулы Cystatin C — based equation 2012 и Hoek.

**Результаты.** Нестероидные противовоспалительные препараты приводили к снижению рСКФ, что обнаружено как по формуле Cystatin C — based equation 2012, так и по формуле Hoek. Частота снижения рСКФ у больных, получавших НПВП, по формуле Cystatin C — based equation 2012, составила 100%, по формуле Hoek — 81,8%. Использование НПВП у детей с ЮИА является фактором риска развития снижения рСКФ, рассчитанного по формуле Hoek. Частота сниженной рСКФ у детей с использованием НПВП составляла 54,5%, что в 6,7 раза чаще по сравнению с детьми, не получавшими НПВП ( $OR=12,9$ ;  $CI: 3,76-44,25$ ;  $p<0,001$ ). Низкий шанс снижения рСКФ по формуле Hoek у детей с ЮИА, получавших иммунобиологическую терапию, — 9,1% против 46,8% ( $OR=0,11$ ;  $CI: 0,03-0,42$ ;  $p<0,001$ ).

**Выводы.** Использование НПВП у детей с ЮИА чаще ассоциируется со снижением рСКФ: по формуле Cystatin C — based equation 2012, — 100% случаев;  $p<0,01$ , по формуле Hoek — 81,8%;  $p<0,001$ . Среднее значение рСКФ у детей, получавших НПВП, было значительно ниже, чем у детей без НПВП. Иммунобиологическая терапия положительно влияла на значение рСКФ. Частота снижения рСКФ у детей, получавших иммунобиологическую терапию, была значительно ниже, чем у пациентов без иммунобиологической терапии, — 9,1% против 46,8% ( $OR=0,11$ ;  $CI: 0,03-0,42$ ;  $p<0,001$ ).

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

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный идиопатический артрит, скорость клубочковой фильтрации, цистатин.

### Вступ

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) є хронічним захворюванням, яке потребує лікування протягом багатьох років із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), імунодепресантів, цитостатиків, імунобіологічних засобів [7]. Вищезазначені лікарські препарати, зокрема, НПЗП і цитостатики, є потенційно нефротоксичними. Близько 8% дітей з ЮІА мають ураження нирок, яке в середньому розвивається за 5 років від початку хвороби. Установлено, що основним фактором ризику розвитку ураження нирок є тривалий вплив НПЗП і метотрексату у дітей з активними формами ЮІА [8].

У клінічній практиці нефрологічний діагноз зазвичай встановлюється в разі появи клініко-лабораторних критеріїв, найважливішим з яких є сечовий синдром у вигляді протеїнурії, водночас встановлено, що в дорослих, хворих на ревматоїдний артрит, переважно спостерігається субклінічний перебіг ураження нирок [17]. Тому основним методом ранньої діагностики ниркової дисфункції вважається дослідження стану швидкості клубочкової фільтрації. Рання діагностика ураження нирок дасть змогу своєчасно проводити корекцію в дозу-

ванні лікарських засобів та уникати їх нефротоксичних ефектів [5].

Еталонним методом оцінки швидкості клубочкової фільтрації є вимірювання ниркового кліренсу, тобто маркера, який вільно фільтрується через клубочки і не секретується та не реабсорбується канальцями (наприклад, інулін, йогексол). Однак цей метод, заснований на екзогенних маркерах, важко застосовувати в клінічній практиці через складність виконання та вартість [9]. Креатинін плазми є найчастіше застосовуваним маркером ниркової функції, але є недосконалим біомаркером, оскільки відомо, що на нього впливають дієта, м'язова маса пацієнта. Креатинін не виводиться лише за рахунок клубочкової фільтрації, оскільки невелика його фракція секретується на канальцевому рівні, яка збільшується зі зниженням функції нирок [3].

У дітей з тривалим перебігом ЮІА спостерігається затримка росту, дефіцит м'язової маси [1]. Тому застосування сироваткового креатиніну для визначення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) у дітей з ЮІА може приводити до помилкових висновків.

У клінічних практичних рекомендаціях KDIGO [12] з діагностики та лікування хронічної хвороби нирок рекомендовано дослідження



сироваткового цистатину С для персоніфікованого визначення рШКФ. На сьогодні доведено, що сироватковий цистатин С є більш чутливим маркером ренальної функції за сироватковий креатинін, особливо у випадках помірного зниження рШКФ, яке відбувається в так званій «сліпій зоні креатиніну», зокрема, при зниженні рШКФ від 90 до 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> [4].

Запропоновано безліч формул для оцінки рШКФ на основі визначення сироваткового цистатину С, найчастішими з них є формула Cystatin C — based equation [16] та формула Hoek [23].

**Мета** дослідження — виявити вплив медикаментозної терапії в дітей з ЮІА на стан рШКФ шляхом використання формули Cystatin C — based equation та формули Hoek на основі визначення сироваткового цистатину С.

### Матеріали та методи дослідження

Відкрите, когортне, проспективне дослідження проведено в 2019–2020 рр. на базі кардіоревматологічного відділення КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР». Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено Локальним етичним комітетом.

Критерії залучення: діти зі встановленим діагнозом ЮІА за критеріями EULAR [20], наявність інформованої згоди батьків на участь у дослідженні. Критерії виключення: вроджені вади розвитку сечової системи, наявність в анамнезі або на момент дослідження набутих захворювань сечової системи.

У дослідженні взяли участь 80 дітей з ЮІА. Вік обстежуваних становив 10,4±4,41 (10,6–15,0) року. Дебют ЮІА відзначався у віці 5,8±4,14 (4,9; 2,9) року. Усі діти отримували базовий препарат — метотрексат. На момент обстеження НПЗП отримували 22 дитини, імунобіологічні препарати — 25 дітей.

Клінічне обстеження та лікування дітей з ЮІА виконано згідно з клінічним протоколом «Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит» [19]. Ступінь активності ЮІА визначено за допомогою шкали Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS — 27) [18], для оцінки стану здоров'я дітей з ЮІА використано шкалу The Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) [15].

Вміст сироваткового цистатину С визначено за допомогою твердофазного імунферментного аналізу з використання набору «Цистатин С-ІФА-БЕСТ». Цей метод заснований на одно-

стадійному сендвіч-варіанті твердофазного імунферментного аналізу з використанням двох моноклональних антитіл до цистатину С із різною епітопною специфічністю.

Для встановлення рШКФ за рівнем цистатину С сироватки крові використано формулу Cystatin C — based equation 2012 [22]:

$$\text{рШКФ, мл/хв/1,73 м}^2 = 70,69 \times (\text{цистатин С мг/л})^{-0,931}$$

Крім того, рШКФ на основі сироваткового цистатину С визначено також за формулою Hoek [11]:

$$\text{ШКФ мл/хв/1,73 м}^2 = -4,32 + 80,35 / (\text{цистатин С мг/л})$$

Критерієм зниження рШКФ прийнято значення <90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> [12].

Комплекс статистичних методів дослідження: для незалежних вибірок — критерій Манна—Уїтні; для оцінки динаміки — критерій Макнемара; для таблиць сполученості —  $\chi^2$ -критерій і точний критерій Фішера; для оцінки ступеня залежності між змінними — кореляція Спірмена. Аналіз даних виконано за допомогою програмного продукту «STATISTICA 6.1»® (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA).

### Результати дослідження та їх обговорення

Тривалість застосування метотрексату становила 3,72±2,125 (3; 2–5) року. НПЗП на момент обстеження застосовували 22 (27,5%) дитини, у середньому за весь період хвороби — 4,59±4,914 (3; 2–6) року. Імунобіологічну терапію отримували 25 (31,3%) дітей, у середньому — протягом 3,04±2,226 (2,3; 1,4–4,3) року.

Рівень сироваткового цистатину С в середньому становив 0,886±0,1495 (0,84; 0,79–0,98) мг/л. Показники сироваткового цистатину С залежно від особливостей лікування дітей із ЮІА наведено в таблиці.

За даними таблиці, концентрація сироваткового цистатину С була значно вищою в дітей, які отримували НПЗП, — 1,021±0,1297 мг/л порівняно з групою пацієнтів без НПЗП — 0,835±0,1228 мг/л;  $p < 0,001$ . У дітей, яких лікували імунобіологічною терапією, рівень сироваткового цистатину С був значно нижчим, ніж у хворих без такої терапії.

Середнє значення рШКФ у дітей, хворих на ЮІА, за формулою Cystatin C — based equation 2012, було 81,04±12,129 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, що нижче за аналогічний показник, розрахований за формулою Hoek, — 88,81±14,948 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>;  $p < 0,01$ .

Таблиця

Показники рівня цистатину С, рШКФ за формулою Cystatin C — based equation 2012 та формулою Hoek залежно від особливостей лікування дітей з ювенільним ідіопатичним артритом

Показник	Терапія	
	ні, n=58	так, n=22
<b>НПЗП на момент обстеження</b>		
Цистатин С, M±s (Me; Q1–Q3), мг/л	0,835±0,1228 (0,81; 0,76–0,88)	1,021±0,1297 (1,02; 0,94–1,16)***
рШКФ — за формулою Cystatin C — based equation 2012, M±s (Me; Q1–Q3), мл/хв/1,73 м²	85,10±10,756 (86,31; 79,31–91,07)	70,33±8,580 (69,66; 61,8–74,81)***
рШКФ — за формулою Hoek, M±s (Me; Q1–Q3), мл/хв/1,73 м²	93,81±13,291 (95,25; 86,6–101,16)	75,63±10,486 (74,78; 65,22–81,07)***
рШКФ — за формулою Cystatin C — based equation 2012, нижче за норму, абс. (%)	43 (74,1)	22 (100,0)**
рШКФ — за формулою Hoek нижче за норму, абс. (%)	15 (25,9)	18 (81,8)***
<b>Імунобіологічна терапія на момент обстеження</b>		
Цистатин С, M±s (Me; Q1–Q3), мг/л	0,928±0,1453 (0,93; 0,81–1,04)	0,795±0,1160 (0,8; 0,71–0,83)***
рШКФ — за формулою Cystatin C — based equation 2012, M±s (Me; Q1–Q3) мл/хв/1,73 м²	77,44±10,999 (76,01; 68,22–86,31)	88,97±10,803 (87,01; 83,89–97,89)***
рШКФ — за формулою Hoek, M±s (Me; Q1–Q3) мл/хв/1,73 м²	84,36±13,514 (82,54; 73,01–95,25)	98,61±13,388 (96,12; 92,25–109,66)***
рШКФ — за формулою Cystatin C — based equation 2012 нижче норми, абс. (%)	48 (87,3)	17 (68,0)*
рШКФ — за формулою Hoek нижче за норму, абс. (%)	30 (54,5)	3 (12,0)***

Примітки: \*, \*\*, \*\*\* — значуща розбіжність відповідно  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  і  $p < 0,001$  (застосовано критерій Манна–Уїтні,  $\chi^2$  — або точний критерій Фішера).

Нестероїдні протизапальні препарати сприяли зниженню рШКФ, що виявлено як за формулою Cystatin C — based equation 2012, так і за формулою Hoek (табл.). Частота зниження рШКФ у хворих, які отримували НПЗП, за формулою Cystatin C — based equation 2012, становила 100%, за формулою Hoek — 81,8%. Дані показники були суттєво вищими, ніж у дітей без НПЗП; відповідно  $p < 0,01$  і  $p < 0,001$ .

Застосування НПЗП у дітей з ЮІА є фактором ризику розвитку зниження рШКФ, розрахованої за формулою Hoek. Частота зниженої рШКФ у дітей із застосуванням НПЗП становила 54,5%, що в 6,7 разу частіше порівняно з дітьми, які не отримували НПЗП (OR=12,9; CI: 3,76–44,25;  $p < 0,001$ ). Низький шанс зниження рШКФ за формулою Hoek у дітей з ЮІА, які отримували імунобіологічну терапію, — 9,1% проти 46,8% (OR=0,11; CI: 0,03–0,42;  $p < 0,001$ ).

Зв'язок ураження нирок у дітей, хворих на ЮІА, із НПЗП також відзначали M.F. Gicchino зі співавт. [8]. Загальновідомо, що НПЗП, знижуючи рівень циркулюючих простагландинів, призводять до звуження клубочкової аферентної артеріоли та зниження клубочкової фільтрації [13]. Зменшення прегломерулярного або клубочкового кровотоку ставить під загрозу також перитубулярний кровотік. Це особливо важливо, оскільки для постгломерулярної мікроциркуляції практично немає колатерального кровопостачання. Гіпоксія каналців призводить до тубулоінтерстиціального ушко-

дження з розвитком запалення та ремоделювання тканин [21].

Ризик ушкодження нирок у дітей зростає в разі одночасного застосування НПЗП з іншими лікарськими засобами [8]. Передбачається несприятливий вплив на функціональний стан нирок поєднання використання НПЗП із метотрексатом [10]. Доведено, що високі та низькі дози метотрексату, які застосовуються в лікуванні ревматичних захворювань, можуть потенційно викликати ураження нирок [2]. Описано 11 пацієнтів із ревматоїдним артритом, які отримували метотрексат у дозі 15 мг/м² на тиждень, зі зниженням рШКФ на 11% та каналцевої секреції на 14%. Передбачається, що механізм ушкодження нирок в такому разі включає витіснення метотрексату із сироваткового альбуміну, за рахунок інгібування простагландинів НПЗП, що, своєю чергою, призводить до зниження перфузії нирок та зменшення секреції нирковими каналцями [6].

Імунобіологічна терапія ЮІА (інгібітори фактора некрозу пухлин  $\alpha$ , інтерлейкіни 1 і 6) характеризується високою ефективністю лікування ЮІА в дітей [7]. Імунобіологічні препарати зазвичай не викликають ураження нирок, проте зустрічаються поодинокі випадки гломерулярних пошкоджень [14]. Установлено, що значення рШКФ за формулами Cystatin C — based equation 2012 та Hoek у дітей з імунобіологічною терапією було значно вищим, ніж у дітей без такої терапії,  $p < 0,001$  (табл.). Зниження

рШКФ у дітей, які отримали імунобіологічну терапію, зустрічалося рідше порівняно з дітьми без імунобіологічної терапії. Так, за формулою Cystatin C — based equation 2012, цей показник становив 68% проти 87,3% ( $p < 0,05$ ), за формулою Hoek — 12% проти 54,5% ( $p < 0,001$ ).

Отже, застосування НПЗП у дітей з ЮІА пов'язане зі зниженням рШКФ. Також можливий негативний вплив на тлі одночасного застосування метотрексату в даному випадку. Імунобіологічна терапія суттєво не впливає на рШКФ у дітей, хворих на ЮІА. Оцінити вплив застосування метотрексату в цьому випадку не можливо, оскільки всі пацієнти його отримували.

### Висновки

Застосування НПЗП у дітей ЮІА найчастіше асоціюється зі зниженням рШКФ: за формулою Cystatin C — based equation 2012 — 100% випадків;  $p < 0,01$ , за формулою Hoek — 81,8%;  $p < 0,001$ . Використання НПЗП у дітей з ЮІА є фактором ризику розвитку зниження рШКФ, розрахованої за формулою Hoek. Частота зниженої рШКФ у дітей на тлі застосування НПЗП становила 54,5%, що в 6,7 рази частіше

порівняно з дітьми, які не отримували НПЗП ( $OR = 12,9$ ;  $CI: 3,76-44,25$ ;  $p < 0,001$ ).

Середнє значення рШКФ у дітей, які отримували НПЗП, було значно нижчим, ніж у дітей без НПЗП: за формулою Cystatin C — based equation 2012 —  $70,33 \pm 8,580$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> проти  $85,10 \pm 10,756$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), а за формулою Hoek —  $75,63 \pm 10,486$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> проти  $93,81 \pm 13,291$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ).

Імунобіологічна терапія позитивно впливала на значення рШКФ: цей показник за формулою Cystatin C — based equation 2012 становив  $88,97 \pm 10,803$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> проти  $77,44 \pm 10,999$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), а за формулою Hoek —  $98,61 \pm 13,388$  проти  $84,36 \pm 13,514$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ) у дітей без такої терапії.

Частота зниження рШКФ у дітей, які отримували імунобіологічну терапію, була значно нижчою, ніж у пацієнтів без імунобіологічної терапії, — 9,1% проти 46,8% ( $OR = 0,11$ ;  $CI: 0,03-0,42$ ;  $p < 0,001$ ).

**Джерела фінансування.** Робота виконана власним коштом.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bechtold S, Simon D. (2014). Growth abnormalities in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 34 (11):1483–1488. doi: 10.1007/s00296-014-3022-2.
2. Bergner R, Wadsack D, Loffler C. (2019). Severe MTX Toxicity in Rheumatic Diseases — Analysis of 22 Cases. *J Rheum Dis Treat.* doi.org/10.23937/2469-5726/1510070.
3. Cusumano AM, Tzanno-Martins C, Rosa-Diez GJ. (2021). The Glomerular Filtration Rate: From the Diagnosis of Kidney Function to a Public Health Tool. *Front Med.* doi.org/10.3389/fmed.2021.769335.
4. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. (2002). Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 40 (2): 221–226. doi: 10.1053/ajkd.2002.34487.
5. Ebert N, Bevc S, Bokenkamp A et al. (2021). Assessment of kidney function: clinical indications for measured GFR. *Clin Kidney J.* 14 (8): 1861–1870. doi: 10.1093/ckj/sfab042.
6. Fiehn C. (2011). The Other Opinion: Nephrotoxicität von niedrig dosiertem Methotrexat — ein Problem, das keines ist. The other opinion: nephrotoxicity of low-dose methotrexate — a problem which does not exist. *Z Rheumatol.* 70 (10): 825–826. doi: 10.1007/s00393-011-0909-0.
7. Giancane G, Alongi A, Ravelli A. (2017). Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 29 (5): 523–529. doi: 10.1097/BOR.0000000000000417.
8. Gicchino MF, Di Sessa A, Guarino S et al. (2021). Prevalence of and factors associated to chronic kidney disease and hypertension in a cohort of children with juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr.* 180 (2): 655–661. doi: 10.1007/s00431-020-03792-4.
9. Gounden V, Bhatt H, Jialal I. (2021). Renal Function Tests. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507821>.
10. Hall JJ, Bolina M, Chatterley T, Jamali F. (2017). Interaction Between Low-Dose Methotrexate and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Penicillins, and Proton Pump Inhibitors. *Ann Pharmacother.* 51 (2): 163–178. doi: 10.1177/1060028016672035.
11. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. (2003). A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant.* 18 (10): 2024–2031. doi: 10.1093/ndt/gfg349.
12. KDIGO. (2013). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 3 (1): S1–150. URL: [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf).
13. Lucas GNC, Leitao ACC, Alencar RL et al. (2019). Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol.* 41 (1): 124–130. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107.
14. Mene P, Franeta AJ, Conti G et al. (2010). Extracapillary glomerulonephritis during etanercept treatment for juvenile psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 28 (1): 91–93. URL: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=3767>.
15. Ministry of Health of Ukraine. (2012). On approval of a unified clinical protocol for medical care for children with juvenile arthritis. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 22.10.2012 No. 832. [Міністерство охорони здоров'я України. (2012). Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 22.10.2012 № 832]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0832282-12#Text>.
16. Miyamae T, Tani Y, Kishi T et al. (2020). Updated version of Japanese Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ).



- Mod Rheumatol. 30 (5): 905–909. doi: 10.1080/14397595.2019.1660027.
17. Mohd Tahir NA, Mohd Saffian S, Islahudin FH et al. (2020). A Meta-Analysis on the Performance of Cystatin C- versus Creatinine-based eGFR Equations in Predicting Vancomycin Clearance. J Korean Med Sci. 35 (37): e306. URL: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e306>.
  18. Mori S, Yoshitama T, Hirakata N, Ueki Y. (2017). Prevalence of and factors associated with renal dysfunction in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study in community hospitals. Clin Rheumatol. 36 (12): 2673–2682. doi: 10.1007/s10067-017-3804-5.
  19. Nordal EB, Zak M, Berntson L et al. (2011). Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) based on CRP; validity and predictive ability in a Nordic population-based setting. Pediatr Rheumatol Online J. 9 (1): 155. doi: 10.1186/1546-0096-9-S1-P155.
  20. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T et al. (2019). 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. Arthritis Care Res (Hoboken). 71 (6): 717–734. doi: 10.1002/acr.23870.
  21. Schlondorff DO. (2008). Overview of factors contributing to the pathophysiology of progressive renal disease. Kidney Int. 74 (7): 860–866. doi: 10.1038/ki.2008.351.
  22. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS et al. (2012). Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. Kidney Int. 82 (4): 445–453. doi: 10.1038/ki.2012.169.
  23. Tanaka A, Suemaru K, Otsuka T et al. (2007). Hoek's formula, a cystatin C-based prediction formula for determining the glomerular filtration rate, is the most effective method for original adjusting the dosage of vancomycin. Int J Clin Pharmacol Ther. 45 (11): 592–597. doi: 10.5414/cpp45592.

#### Відомості про авторів:

**Самсоненко Світлана Володимирівна** — асистент каф. педіатрії 2 Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, буд. 9. <https://orcid.org/0000-0001-6812-0939>.

Стаття надійшла до редакції 01.10.2021 р., прийнята до друку 07.12.2021 р.

## ДО УВАГИ АВТОРІВ!

### АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі. Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.

УДК 616.248-053.2-037:616-071.1

**В.М. Малахова, С.М. Цвіренко, О.О. Калюжка, Г.О. Соловйова, Л.А. Жук**

## **Анамнестичні чинники прогнозу формування бронхіальної астми в дітей**

Полтавський державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 8(120): 36-41. doi 10.15574/SP.2021.120.36

**For citation:** Malakhova VM, Tsvirenko SM, Kaliuzhka OO, Soloviova HO, Zhuk LA. (2021). Prognosis of formation of asthma with anamnestic factors in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(120): 36–41. doi 10.15574/SP.2021.120.36.

Алергійні захворювання являють собою одну з основних проблем сьогодення. Майже 15% дитячого населення страждають на алергійні захворювання. Серед них захворювання респіраторної системи займають значну частку, а поширеність бронхіальної астми у світі коливається в межах 5–10%.

**Мета** — виявити анамнестичні чинники ризику розвитку бронхіальної астми в дітей з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому.

**Матеріали та методи.** Оцінено клінічні дані 96 дітей віком від 1 року 6 місяців до 6 років 11 місяців із повторними епізодами бронхообструкції, які проходили обстеження та лікування у КНП «Міська клінічна дитяча лікарня №16» Харківської міської ради. Пацієнтів долучено до дослідження за умов відповідності критеріям залучення. Проведено спостереження дітей до досягнення 6-річного віку для верифікації діагнозу бронхіальної астми, у результаті чого їх поділено на групи: до I групи увійшло 15 пацієнтів, яким за період дослідження встановлено діагноз бронхіальної астми, до II групи — 81 пацієнт із повторними епізодами бронхообструкції транзиторного характеру.

**Результати.** Виявлено серед анамнестичних даних, що досліджувалися, статистично значущі чинники формування бронхіальної астми. З прогностичного аналізу встановлено характер та силу зв'язків між цими чинниками і формуванням захворювання.

**Висновки.** Встановлені дані можуть бути допоміжними показниками в алгоритмі обстеження пацієнтів з бронхообструктивним синдромом для виділення груп ризику дітей щодо формування бронхіальної астми. Ретельний збір анамнезу та виявлення цих чинників ризику можна використовувати у прогнозуванні формування бронхіальної астми в дітей віком до 6 років.

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:** бронхообструктивний синдром, повторні бронхообструкції, бронхіальна астма, діти, анамнестичні дані, чинники ризику.

### **Prognosis of formation of asthma with anamnestic factors in children**

**V.M. Malakhova, S.M. Tsvirenko, O.O. Kaliuzhka, H.O. Soloviova, L.A. Zhuk**

Poltava State Medical University, Ukraine

Allergic diseases are one of the main problems today. Almost 15% of the child population suffers from allergic diseases. Respiratory allergies account for a significant share and currently the prevalence of asthma in the world — 5–10%.

**Purpose** — to assess the anamnestic risk factors for the development asthma in children with recurrent wheezing.

**Materials and methods.** Analysis of clinical data of 96 children aged 1 year 6 months to 6 years 11 months with recurrent episodes of bronchial obstruction, who were examined and treated in the municipal non-profit enterprise «City clinical children's hospital No. 16» Kharkiv City Council. Patients have the inclusion criteria in the study. Children were observed before the age of 6 years to verify the diagnosis of asthma and were divided into groups. Group I included 15 patients with asthma. Group II — 81 patients who had recurrent wheezing.

**Results.** Among the anamnestic data were significant adverse factors in the formation of asthma. The nature and strength of the relationship between these factors have been established. The connection with the formation of asthma in children was evaluated.

**Conclusions.** The established data can be used in the algorithm of examination of patients with wheezing. It's able to identify the risk groups of children for the formation of asthma. Collection of anamnesis and identification of these risk factors can be used to predict the formation of asthma in children less than 6 years. 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:** wheezing, recurrent wheezing, asthma, children, data of anamnesis, risk factors, preschool age.

### **Анамнестические факторы прогноза формирования бронхиальной астмы у детей**

**В.М. Малахова, С.М. Цвиренко, Е.А. Калюжка, Г.А. Соловьева, Л.А. Жук**

Полтавский государственный медицинский университет, Украина

Аллергические заболевания являются одной из главных проблем современности. Практически 15% детского населения страдают данными заболеваниями. Среди них заболевания респираторного тракта занимают значительную часть, а распространенность бронхиальной астмы в мире колеблется в пределах 5–10%.

**Цель** — выявить анамнестические факторы риска развития бронхиальной астмы у детей с повторными эпизодами бронхообструктивного синдрома.

**Материалы и методы.** Оценены клинические данные 96 детей в возрасте от 1 года 6 месяцев до 6 лет 11 месяцев с повторными эпизодами бронхообструкции, проходивших лечение и обследование у КНП «Городская клиническая детская больница № 16» Харьковского городского совета. Пациенты включены в исследование при условии соответствия критериям включения. Проведено наблюдение детей до достижения 6-летнего возраста с целью верификации диагноза бронхиальной астмы, в результате чего они поделены на группы. В I группу вошло 15 пациентов, которым за время исследования установлен диагноз бронхиальной астмы, во II группу — 81 пациент с повторными эпизодами бронхообструкции транзиторного характера.

**Результаты.** Вывявлены среди исследуемых анамнестических данных статистически значимые факторы для формирования бронхиальной астмы. При прогностическом анализе установлены характер и сила связи между этими факторами и формированием заболевания.

**Выводы.** Установленные данные могут быть вспомогательными показателями в алгоритме обследования пациентов с бронхообструктивным синдромом для выявления групп риска детей по формированию бронхиальной астмы. Детальный сбор анамнеза и выявление этих факторов риска можно использовать при прогнозировании формирования бронхиальной астмы у детей младше 6 лет.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** бронхообструктивный синдром, повторные бронхообструкции, бронхиальная астма, дети, анамнестические данные, факторы риска.

## Вступ

За статистику, близько 15% дітей у світі страждають на алергійні захворювання [11,23]. Сучасні дослідники вказують на зростання рівня поширеності алергійного риніту (АР) та атопічного дерматиту (АД) серед дитячих пацієнтів [25,26]. Окремо в дослідженнях виділяють серед дитячих алергійних захворювань зростання поширеності бронхіальної астми (БА), яке стрімко посилюється за останні десятиліття [6,15]. На сьогодні БА вважають хронічним захворюванням, найпоширенішим серед дітей [3,6,15]. Також статистичні показники вказують на зростання чисельності хворих дітей з ускладненим перебігом захворювання, що призводить до збільшення кількості летальних випадків [6,15]. Це насамперед пов'язано з несвоєчасною діагностикою та призначенням терапії. Дебют БА, який у 30–50% випадків припадає на перші 3 роки життя, зазвичай розцінюють як прояв іншої патології [2,10,20,29]. Дані офіційної статистики МОЗ України вказують на поширеність БА у межах 0,56–0,60% серед дитячого населення. За статистичними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, рівень поширеності БА у світі коливається в межах 5–10% [3,6,7,15]. Це вказує на гіподіагностику цього захворювання в Україні. Головною проблемою сьогодні залишається те, що бронхообструктивний синдром (БОС) зазвичай діагностують як прояв багатьох патологій. На сьогодні діагноз БА в пацієнтів дошкільного віку ґрунтується на клініко-анамнестичних даних, адже не всі існуючі методи обстеження в цього контингенту хворих можуть бути використаними. Проблема здебільшого пов'язана з віковими обмеженнями в проведенні діагностичних процедур або зі значними фінансовими затратами [2,7,10,20]. За рекомендаціями Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA), діагноз БА у дітей віком до 6 років можна встановити, оцінивши клінічні симптоми та виявивши несприятливі анамнестичні чинники. У сучасній літературі висвітлюють декілька варіантів діагностичних шкал, які виявляють

пацієнтів із груп ризику формування БА. До цих моделей відносять «Asthma Predictive Index» (API) і «Clinical Asthma Prediction Score» (CAPS) [2,10]. В основі цих тестів є виявлення несприятливих чинників алергоанамнезу, зокрема, супутньої алергопатології, обтяженого сімейного анамнезу та БОС без ознак застуди [2,10]. Отже, розширення переліку несприятливих анамнестичних чинників, які впливають на формування в дітей БА, може надати додаткову інформацію щодо віднесення пацієнтів до групи ризику формування захворювання.

**Мета** дослідження — виявити анамнестичні чинники ризику розвитку БА в дітей з повторними епізодами БОС.

## Матеріали та методи дослідження

Оцінено клінічні дані 96 дітей (57 хлопчиків, 39 дівчаток) віком від 1 року 6 місяців до 6 років 11 місяців із повторними епізодами БОС, які проходили обстеження та лікування у КНП «Міська клінічна дитяча лікарня №16» Харківської міської ради. Пацієнтів долучено до дослідження за умов відповідності критеріям залучення: підписання інформованої згоди батьками пацієнтів; вік дітей від 1,5 до 6 років 11 місяців, 3 та більше епізодів БОС на момент дослідження. Пацієнтам проведено обстеження і лікування згідно з протоколами лікування дітей з БОС № 18 від 13.01.2005 та протоколами лікування дітей із БА № 868 від 08.10.2013 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі». Ураховано рекомендації GINA, 2020. Досконально вивчено анамнез пацієнтів завдяки анкетуванню батьків і хворих. Для проведення анкетування використано анкету-опитувальник «Визначення ризику формування бронхіальної астми в дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому», авторське свідоцтво № 84304 від 14.01.2019. До анкетування внесено такі несприятливі чинники: особливості перебігу вагітності (виявлені TORCH-інфекції, загрози переривання вагіт-



ності в різні періоди, перенесені гострі або загострення хронічних патологій дихальної системи в матерів); особливості пологів (пологи шляхом операції кесаревого розтину); особливості періоду новонародженості (наявність даних про перенесену внутрішньоутробну інфекцію, асфіксія різних ступенів тяжкості під час пологів, перенесені пневмонії, необхідність проведення штучної вентиляції легень, ранній перехід до штучного вигодовування); особливості грудного періоду (наявність 5 та більше епізодів гострих респіраторних захворювань (ГРЗ), застосування курсів антибактеріальної терапії (АБТ), перші прояви алергопатології та дебют БОС на першому році життя); наявність супутніх алергійних захворювань (АД та АР); підтверджена або можлива супутня ЛОР-патологія; дані про обтяжений сімейний анамнез щодо алергійних станів. Звернуто увагу на соціально-побутові умови: присутність в оселі будь-яких тварин, наявність тютюнокуріння в родині. Проведено спостереження дітей до досягнення ними 6-річного віку з метою встановлення діагнозу БА. Після верифікації діагнозу їх поділено на групи: 15 пацієнтів із діагнозом БА увійшло до I групи ( $n=15$ , середній вік —  $2,74 \pm 1,58$  року); 81 пацієнт із бронхообструкцією транзиторного характеру увійшов до II групи ( $n=81$ , середній вік —  $4,33 \pm 1,57$  року).

Статистичний аналіз даних проведено за допомогою статистичних пакетів «EXCEL FOR WINDOWS» і «STATISTICA 8.0. FOR WINDOWS». Визначено нормальний розподіл вибірок за законом Гауса з використанням тесту Шапіро—Вілکا, а гістограми і графіку q-q. Зв'язки між якісними характеристиками визначено за рахунок застосування критерію  $\chi^2$  Пірсона (точний критерій Фішера у випадку таблиць  $2 \times 2$ ). Із використанням нормованого значення коефіцієнта Пірсона ( $C'$ ) оцінено сили зв'язків між визначеними чинниками. За рекомендаціями Rea & Parker проведено інтерпретацію отриманих значень статистичних критеріїв. Проаналізовано формування відносного ризику (RR) виникнення події з визначенням 95% довірчого інтервалу.

Дослідження схвалено комісією з біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 1 від 01.02.2019) та Полтавського державного медичного університету (протокол № 200 від 16.12.2021). У дослідженні дотримано принципів Гельсінської декларації.

## Результати дослідження та їх обговорення

Розподіл дітей за віковими та гендерними показниками показав, що серед хворих I групи переважали хлопчики ( $p=0,0434$ ). У дітей II групи не виявлено достовірної різниці за статтю в усіх вікових когортах ( $p=0,0562$ ,  $p=0,5574$ , ранній та дошкільний вік відповідно). Отримано дані щодо значущих статистичних відмінностей під впливом несприятливих чинників у першому та другому триместрах вагітності. При цьому виявлено переважну частоту впливу несприятливого чинника в пацієнтів I групи. У пацієнтів цієї ж групи статистично значуще відмічено також 5 та більше епізодів ГРЗ в анамнезі. У більшості хворих I групи встановлено дебют БОС та АД на першому році життя. У переважної більшості хворих, що сформували БА, отримано в анамнезі дані про неодноразове застосування АБТ. Частоту чинників ризику та статистичні дані аналізу наведено в таблиці 1.

Під час подальшого аналізу статистично значущих несприятливих чинників встановлено наявність зв'язків між цими показниками та формуванням БА.

У пацієнтів, які піддавалися впливу несприятливих чинників у першому триместрі вагітності, мали часті епізоди ГРЗ у грудному віці, перший епізод БОС у перші 24 місяці життя, а також діагностовану супутню алергопатологію (АД), виявлено підвищення ризику формування БА більше ніж у 7 разів. Визначено сильні зв'язки між цими чинниками та формуванням БА. Встановлено, що застосування пацієнтами в грудному віці 1–2 курсів АБТ, обтяжливий сімейний анамнез та дебют АД на першому році життя підвищують ризик формування БА приблизно у 2–4 рази та мають середньої сили зв'язки між чинником і формуванням захворювання. Відмічено, що застосування більше 2 курсів АБТ у дітей грудного віку, вплив несприятливих чинників у другому триместрі вагітності збільшують ризик формування хронічного запалення респіраторного тракту у 4 рази та мають відносно сильний зв'язок із формуванням БА. Частоту статистично значущих даних аналізу зв'язку між несприятливими чинниками наведено в таблиці 2.

У сучасних дослідженнях описано велику кількість фенотипів бронхообструкції, серед яких виділено саме БОС, що є «дебютом» астми. Вказано, що частка дітей із «фенотипом» БОС, який трансформується у БА, стано-

Таблиця 1

**Частота несприятливих чинників у дітей з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому**

Чинник	I група (n=15)		II група (n=81)		p
	n	p%±sp%	n	p%±sp%	
Чоловіча стать	10	66,7±12,2	47	58,0±5,5	0,0434
Вплив несприятливих чинників у I триместрі	9	60,0±12,7	2	2,5±1,7	0,0001
Вплив несприятливих чинників у II триместрі	4	26,7±11,4	3	3,7±2,1	0,0026
Вплив несприятливих чинників у III триместрі	2	13,3±8,8	1	1,2±1,2	0,0122
Передчасні пологи	2	13,3±8,8	18	22,2±4,6	0,4305
Пологи шляхом операції кесаревого розтину	4	26,7±11,4	28	34,6±5,3	0,5487
Захворювання нижніх дихальних шляхів у неонатальному періоді	3	20,0±10,3	14	17,3±4,2	0,7793
Наявність асфіксії тяжкого ступеня під час пологів	1	6,7±6,4	9	11,1±3,5	0,6418
Проведення штучної вентиляції легень у періоді новонародженості	1	6,7±6,4	7	8,6±3,1	0,8011
5 та більше епізодів ГРЗ на 1-му році життя	13	86,7±8,8	14	17,2±4,2	0,0001
1–2 курси АБТ на 1-му році життя	9	60,0±12,7	4	4,9±2,4	0,0001
Понад 2 курси АБТ на 1-му році життя	6	40,0±12,7	8	9,8±3,3	0,0033
Раннє штучне вигодовування	7	46,7±18,8	33	40,7±5,4	0,6673
Обтяжливий сімейний анамнез	6	40,0±12,7	11	13,6±3,8	0,0182
Наявність поширення АД	7	46,7±12,8	4	4,9±2,4	0,0001
Дебют проявів АД на 1-му році життя	3	20,0±10,3	2	2,5±1,7	0,0035
Перший епізод БОС на 1-му році життя	9	60,0±12,7	4	4,9±2,4	0,0001
Наявність супутньої ЛОР-патології	4	26,7±11,4	18	22,2±4,6	0,6725
Тютюнокуріння в родині (пасивне куріння)	5	33,3±12,2	27	33,3±5,4	0,9394
Наявність в оселі тварин	5	33,3±12,2	31	38,3±5,4	0,7137

Примітки: p% — вибіркова доля у відсотках; sp% — статистична похибка вибіркової долі, виражена у відсотках.

виль 14–16% [4,9,21,24]. Серед пацієнтів із повторними епізодами БОС та діагнозом гострого обструктивного бронхіту, що увійшли в дослідження, виявлено 15,6% дітей, які сформуливали БА. За деякими даними, значущим у формуванні БА є вплив несприятливих чинників [6,12,14,16,19,23,28,30].

Перебіг антенатального періоду під впливом несприятливих чинників, хронічні та гострі захворювання матерів під час вагітності описано в сучасних джерелах інформації як тригери формування респіраторних алергозів [12,16,30]. Особливо виділено періоди I триместру, коли плід найбільш вразливий до дії шкідливих

чинників. Це насамперед період імплантації та плацентації. Взаємодія небажаних екзогенних та ендогенних чинників у ці періоди призводить до різноманітних наслідків [16,30]. Аналіз даних щодо перебігу зазначених параметрів свідчить, що патології матері як у першому, так і у другому триместрах вагітності мають прогностичний вплив на формування в пацієнтів надалі БА. У нашому дослідженні виявлено, що ці чинники підвищують ризик формування БА у дітей: більше ніж у 10 разів — у першому триместрі, майже в 5 разів — у другому триместрі. Це, імовірно, можна пояснити тим, що патологія матері в першому триместрі вагітно-

Таблиця 2

**Характер та сила зв'язку між факторами ризику і формуванням бронхіальної астми в дітей з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому**

Ознака	a	b	c	d	RR	95% ДІ RR	p	χ²	C'
Вплив несприятливих чинників у I триместрі вагітності	6	9	79	2	11,591	5,104–26,322	0,0133	35,813	0,776
Вплив несприятливих чинників у I та II триместрах вагітності	11	4	78	3	4,623	1,982–10,786	0,0054	6,768	0,432
Часті ГРЗ упродовж 1-го року життя	22	13	67	14	16,611	4,012–68,769	0,0008	26,805	0,691
Перший епізод БОС упродовж 1-го року життя	6	9	77	4	9,577	4,087–22,444	0,0040	28,239	0,713
АБТ (1–2 курси) упродовж 1-го року життя	6	9	57	24	2,864	1,115–7,355	<0,001	3,916	0,320
АБТ (2 та більше курсів) упродовж 1-го року життя	9	6	73	8	3,905	1,646–9,261	0,0004	6,960	0,419
Обтяжений сімейний анамнез	9	6	70	11	3,098	1,272–7,546	0,0067	4,385	0,345
Супутня алергопатологія (АД)	8	7	77	4	6,761	3,048–14,997	0,0001	17,804	0,607
Дебют АД упродовж 1-го року життя	12	3	79	2	4,550	1,871–11,068	0,0160	4,728	0,389

Примітки: a — хворі з БА без цієї ознаки; b — хворі з БА з цією ознакою; c — хворі з повторними епізодами БОС без цієї ознаки; d — хворі з повторними епізодами БОС з цією ознакою; RR — відносний ризик; ДІ — довірчий інтервал; χ² — критерій оцінки значущості відмінностей результатів залежно від взаємодії чинника ризику; C' — нормоване значення коефіцієнта Пірсона; p — рівень статистичної значущості.

сті впливає на формування та створення дихальної системи, а в другому триместрі — на дозрівання органів і систем. Інфекційні захворювання дихальної системи певним чином впливають на стан імунної системи дитини. Часті ГРЗ в анамнезі, особливо у грудному віці, відіграють негативну роль у формуванні організму в цілому та впливають на захисні функції [8,25]. Це підтверджено в нашому дослідженні, у якому отримано вірогідні дані щодо ризику розвитку БА в дітей із частими ГРЗ у грудному віці. З іншого боку, літературні джерела описують вплив АБТ на розвиток та формування імунної системи в дітей [13,16,18]. У наукових працях вказано на підвищення ризику формування респіраторного алергозу, у тому числі БА в дітей унаслідок застосування АБТ у ранньому віці [5,17,22]. У нашому дослідженні встановлено взаємозв'язок між кількістю курсів АБТ у пацієнтів із повторними бронхообструкціями та формуванням БА. Підвищення ризику формування захворювання зростає у 2 рази за наявності в анамнезі 1–2 курсів АБТ та в 4 рази — за наявності 2 та більше курсів АБТ. Хронічне запалення бронхолегеневої системи, що є основою патогенезу БА, визначається варіабельним звуженням бронхів шляхом впливу на них різноманітних медіаторів запалення [3,17,18, 27,29]. Сучасні науковці вказують, що ранній старт БОС значно впливає на ці ланки патогенезу [1]. Це підтверджено і в нашому дослідженні. Зі статистичного аналізу встановлено, що більше ніж у 9 разів підвищується ризик формування БА за наявності в анамнезі ран-

нього дебюту БОС. Алергійну ланку патогенезу БА висвітлено у багатьох наукових працях [20] та підтверджено, що дитину з обтяженим алергійним та сімейним анамнезом слід відносити до групи високого ризику формування захворювання. Це підтверджено і в нашому дослідженні: обтяжений алергоанамнез підвищує ризик формування захворювання в 3 рази, а супутні алергічні стани — майже у 7 разів. Встановлені дані можна долучити до алгоритму обстеження пацієнтів із повторними бронхообструкціями. Використання отриманих даних може надати додаткову інформацію щодо чинників ризику формування БА.

### Висновки

Перебіг вагітності на тлі впливу несприятливих чинників у першому і другому триместрах вагітності, часті ГРЗ у грудному віці, застосування 2 та більше курсів АБТ у дітей першого року життя, ранній початок БОС, зокрема, у перший рік життя, супутній АД та його ранній дебют, обтяжливий сімейний алергоанамнез підвищують ризик формування БА в дітей. Досконалий збір анамнезу та визначення цих чинників ризику можна використовувати в прогнозуванні формування БА в дітей віком до 6 років.

### Перспективи подальших досліджень

Виявлення якомога більше несприятливих чинників, що впливають на формування БА, може допомогти вирішити проблему гіпо- та гіпердіагностики цього захворювання.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Al-Shamrani A, Bagais K, Alenazi A, Alqwaiee M, Al-Harbi Adel S. (2019). Wheezing in children: Approaches to diagnosis and management. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 6 (2): 68–73. doi: 10.1016/j.ijpam.2019.02.003.
2. Bakirtas A. (2017). Diagnostic challenges of childhood asthma. *Current opinion in pulmonary medicine*. 23 (1): 27–33. doi: 10.1097/MCP.0000000000000338.
3. Banadyha NV, Voloshyn SB. (2016). Genetic markers, which define the occurrence and course of bronchial asthma in children. *Sovremennaya pediatriya*. 2 (74): 100–103. [Банадыга НВ, Волошин СБ. (2016). Генетичні маркери, що визначають виникнення та перебіг бронхіальної астми у дітей. *Современная педиатрия*. 2 (74): 100–103].
4. Banadyha NV. (2016). Differential diagnostics and treatment tactics of pediatrician at repeated episodes of bronchoobstructive syndrome. *Sovremennaya pediatriya*. 7 (103): 67–72. [Банадыга НВ. (2016). Диференційна діагностика та лікувальна тактика педіатра при повторних епізодах бронхообструктивного синдрому. *Современная педиатрия*. 7 (103): 67–72].
5. Butov D, Makieieva N, Vasylichenko Y, Biriukova M, Serhiienko K, Morozov O. (2019). Endothelial dysfunction in children with clinically stable and exacerbated asthma. *Advances in respiratory medicine*. 87 (1): 7–13. doi: 10.5603/ARM.a2019.0002.
6. Chumachenko NH. (2016). Rol ekolohichnykh ta henetychnykh chynnykiv u formuvanni bronkhialnoi astmy v ditei. *Pernatologiya i pediatriya*. 3 (67): 127–133. [Чумаченко НГ. (2016). Роль екологічних та генетичних чинників у формуванні бронхіальної астми в дітей. *Перинатологія і педіатрія*. 3 (67): 127–133].
7. Feshchenko Yul. (2019). Novi pidkhody pokrashchennia likuvannia bronkhialnoi astmy u svitovii praktytsi. *Asthma and Allergy*. 4: 56–57. [Фещенко ЮІ. (2019). Нові підходи покращення лікування бронхіальної астми у світовій практиці. *Asthma and Allergy*. 4: 56–57].
8. Gonchar MA, Logvinova OL, Pomazunovs'ka EP, Khaustov DS, Nguen TL. (2018). Predictors of bronchial asthma in children with recurrent wheezing of preschool age. *Klinichna imunohiia. Alerholohiia. Infektoholiia*. 3 (108): 12–14. [Гончарь МА, Логвинова ОЛ, Помазунувская ЕП, Хаустов ДС, Нгуен ТЛ. (2018). Предикторы развития бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим везингом дошкольного возраста. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 3 (108): 12–14].
9. Granell R, Henderson AJ, Sterne JA. (2016). Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the Avon Longitudinal Study of



- Parents and Children: A populationbased birth cohort. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 138 (4): 1060–1070. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.046.
10. Heather E Hoch, Paul R Houin, Paul C Stillwell. (2019). Asthma in Children: A Brief Review for Primary Care Providers. *Pediatric annals*. 48 (3): 103–109. doi: 10.3928/19382359-20190219-01.
  11. Hendaus M, Jomha F, Ehlayel M. (2016). Allergic diseases among children: nutritional prevention and intervention. *Clinical Risk Management*. 12: 361–372. doi: 10.2147/TCRM.S98100.
  12. Huo X, Chu S, Hua L, Bao Y, Du L, Xu J. (2018). The effect of breastfeeding on the risk of asthma in high-risk children: a case-control study in Shanghai, China. *BMC pregnancy and childbirth*. 18 (1): 341. doi: 10.1186/s12884-018-1936-5.
  13. Johnson CC, Ownby DR. (2017). The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases. *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine*. 179: 60–70. doi: 10.1016/j.trsl.2016.06.010.
  14. Kawayama T, Kinoshita T, Matsunaga K, Naito Y, Sasaki J. (2018). Role of Regulatory T cells in Airway Inflammation in Asthma. *The Kurume medical journal*. 64 (3): 45–55. doi: 10.2739/kurumemedj.MS6430001.
  15. Kovalchuk MP. (2017). Bronkhialna astma u ditei u praktysi simeinoho likaria. *Simeina medytsyna*. 73 (5): 88–91; 817–821. [Ковальчук МП. (2017). Бронхіальна астма у дітей у практиці сімейного лікаря. *Сімейна медицина*. 73 (5): 88–91; 817–821].
  16. Loewen K, Monchka B, Mahmud S, Jong G, Azad M. (2018). Prenatal antibiotic exposure and childhood asthma: a population-based study. *The European respiratory journal*. 52 (1): 1702070. doi: 10.1183/13993003.02070-2017.
  17. Makieieva N, Malakhova V, Vasylenko Y, Birukova M. (2020). Is Wilberand Factor Indicative of Chronic Inflammation in Children with Asthma? *Turkish Thoracic Journal*. 21 (6): 362–366.
  18. Makieieva N, Odinets Y, Vasylenko Y, Yavorovich M, Birukova M, Malkhova V. (2019). Prognosing a severe course of asthma in children following the study of endothelial function. *Pneumologia*. 68 (2): 68–74.
  19. Malaeb D, Hallit S, Sacre H, Hallit R, Salameh P. (2020). Factors associated with wheezing among Lebanese children: Results of a cross-sectional study. *Allergologia et immunopathologia*. S 0301-0546(20)30058-6. doi: 10.1016/j.aller.2020.02.003.
  20. Pertseva TO. (2016). Trudnoshchi dyferentsiinoho diah-nostyky pry bronkhialnii astmi. *Zdorov'ia Ukrainy*. 3 (34): 24–26. [Перцева ТО. (2016). Труднощі диферен-ційного діагностики при бронхіальній астмі. *Здоров'я України*. 3 (34): 24–26].
  21. Pite H, Gaspar A, Morais—Almeida M. (2016). Preschool-age wheezing phenotypes and asthma persistence in adolescents. *Allergy and asthma proceedings*. 31 (3): 231–241. doi: 10.2500/aap.2016.37.3955.
  22. Shadrin OH, Haiduchyk HA. (2017). Optimizing the treatment of atopic dermatitis in infants using ursodeoxycholic acid. *Zdorove rebenka*. 12 (3): 347–351. [Шадрін ОГ, Гайдучик ГА. (2017). Оптимізація лікування atopічного дерматиту в дітей раннього віку із застосуванням урсодеоксихолевої кислоти. *Здоров'я ребенка*. 12 (3): 347–351].
  23. Szulman GA, Freilij H, Behrends I, Gentile A, Mallol J. (2017). Recurrent wheezing: prevalence and associated factors in infants from Buenos Aires City, Argentina. *Boletin medico del Hospital Infantil de Meexico*. Vol. 74 (6): 419–426. doi: 10.1016/j.bmhmx.2017.08.001.
  24. Tenevo L, Piazza M, Piacentini G. (2016). Recurrent wheezing in children. *Translational Pediatrics*. 5 (1): 31–36. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.12.01.
  25. Tsvirenko SM, Artiomova NS, Ananevych OI, Adruschenko II, Belan OV. (2019). The manifestaton features of acute respiratory diseases in infants. *VISNYK Ukrainiska medychna stomatolohichna akademiia*. 19; 4 (68): 38–42. [Цвіренко СМ, Артьомова НС, Ананевич ОІ, Андрущенко ІІ, Білан ОВ. (2019). Особливості проявів гострих респіраторних захворювань у дітей раннього віку. *ВІСНИК Українська медична стоматологічна академія*. 19; 4 (68): 38–42].
  26. Uchida A, Sakaue K, Hiromasa Inoue. (2018). Epidemiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO). *Allergology International*. 67 (2): 165–171. doi: 10.1016/j.alit.2018.02.002.
  27. Yan DC, Chung FF, Lin SJ, Wan GH. (2016). The relationships among Dermatophagoides pteronyssinus exposure, exhaled nitric oxide, and exhaled breath condensate pH levels in atopic asthmatic children. *Medicine*. 95 (39): 4825. doi: 10.1097/MD.0000000000004825.
  28. Zein JG, Denson JL, Wechsler ME. (2019). Asthma over the Adult Life Course: Gender and Hormonal Influences. *Clinics in chest medicine*. 40 (1): 149–161. doi: 10.1016/j.ccm.2018.10.009.
  29. Zhang JL, Zhuang Ma, Sun Wen—Wu, Cao Jian—Ping, Wang Zhong—Hua, Cui Hai—Yang. (2016). Programmed vaccination may increase the prevalence of asthma and allergic diseases. *American Journal of Rhinology and Allergy*. 30 (4): 113–117. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4335.
  30. Zhang M, Litonjua A, Mueller NT. (2018). Maternal antibiotic use and child asthma: is the association causal? *The European respiratory journal*. 52 (1): 1801007. doi: 10.1183/13993003.01007-2018.

## Відомості про авторів:

**Малахова Валерія Михайлівна** — доктор філософії, асистент каф. педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. О. Бідного, 2; тел. +38(0532) 68-74-28. <https://orcid.org/0000-0003-2786-2471>.

**Цвіренко Світлана Миколаївна** — к.мед.н., доц., зав. каф. педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. О. Бідного, 2; тел. +38(0532) 68-74-28. <https://orcid.org/0000-0002-2304-9136>.

**Калюжка Олена Олександрівна** — к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. О. Бідного, 2; тел. +38(0532) 68-74-28. <https://orcid.org/0000-0003-4385-4244>.

**Соловйова Галина Олексіївна** — к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. О. Бідного, 2; тел. +38(0532) 68-74-28. <https://orcid.org/0000-0002-0779-0610>.

**Жук Людмила Анатоліївна** — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. О. Бідного, 2; тел. +38(0532) 68-74-28. <https://orcid.org/0000-0002-5321-4630>.

Стаття надійшла до редакції 22.09.2021 р., прийнята до друку 07.12.2021 р.

УДК 616.12-008.318

**Л.Б. Султанова<sup>1</sup>, В.А. Мирзазаде<sup>2</sup>, И.И. Исаев<sup>1</sup>, И.Г. Новрузов<sup>1</sup>**

## Поздние потенциалы желудочков у детей школьного возраста с сахарным диабетом I типа

<sup>1</sup>Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

<sup>2</sup>Институт усовершенствования врачей Азербайджана имени А. Алиева, г. Баку

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 8(120): 42-46. doi 10.15574/SP.2021.120.42

**For citation:** Sultanova LB, Mirzazadeh VA, Isayev II, Novruzov IH. (2021). Ventricular late potentials in schoolchildren with type I diabetes mellitus. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(120): 42-46. doi 10.15574/SP.2021.120.42.

**Цель** — изучить показатели, характеризующие поздние потенциалы желудочков (ППЖ) у детей школьного возраста с сахарным диабетом (СД) I типа.

**Материалы и методы.** Обследованы 120 детей в возрасте 6–17 лет (56 — младшего школьного возраста — 6–11 лет; 64 — старшего школьного возраста — 12–17 лет). Среди детей в возрасте 6–11 лет было 36 детей с СД I типа (I основная группа) и 20 здоровых детей (I контрольная группа). Среди пациентов в возрасте 12–17 лет было 44 ребенка с СД I типа (II основная группа) и 20 здоровых детей (II контрольная группа). В каждой основной группе пациенты разделены на 2 подгруппы в зависимости от продолжительности заболевания: подгруппа А — 39 больных (22 — младшего школьного возраста, 17 — старшего школьного возраста) с продолжительностью СД 1–3 года, подгруппа В — 41 больной (соответственно 14 и 27) с продолжительностью СД 4 года и более. Всем детям проведена регистрация ППЖ методом электрокардиографии высокого разрешения. Рассчитаны следующие показатели: продолжительность фильтрованного комплекса QRS (TotORS, мс), продолжительность низкоамплитудной (до 40 мкВ) части сигнала в конце комплекса QRS (LAS40, мс), среднеквадратичная амплитуда колебаний в последние 40 мс комплекса QRS (RMS40, мкВ), а также соотношение TotQRS/RMS40. Статистическая обработка полученных результатов проведена на основе электронных таблиц «Microsoft Office Excel 2007» с использованием пакета «Statistica 7.0» для «Windows».

**Результаты.** При анализе показателей установлено, что у детей с СД по сравнению со здоровыми детьми выявлены различия, которые можно трактовать как признаки ППЖ (повышение TotORS, LAS40 и соотношения TotQRS/RMS40, снижение значений RMS40). Такие изменения с различной степенью достоверности зарегистрированы во всех возрастных группах, причем более выраженными были в подгруппе В, как у детей в возрасте 6–11 лет, так и у больных в возрасте 12–17 лет. Это свидетельствует об усугублении нарушения электрической стабильности миокарда по мере увеличения продолжительности заболевания.

**Выводы.** По полученным данным, у детей с СД I типа имеют место очаги задержанной фрагментированной активности, обусловленные электрофизиологической неоднородностью миокарда. Наличие подобных очагов является независимым прогностическим фактором риска фатальных аритмий, что ставит перед специалистами, занимающимися ведением данных пациентов, задачи по раннему выявлению ППЖ для предотвращения жизнеугрожающих состояний.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет I типа, дети, поздние потенциалы желудочков, кардиальная автономная нейропатия.

### Ventricular late potentials in schoolchildren with type I diabetes mellitus

**L.B. Sultanova<sup>1</sup>, V.A. Mirzazadeh<sup>2</sup>, I.I. Isayev<sup>1</sup>, I.H. Novruzov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Azerbaijan Medical University, Baku

<sup>2</sup>Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctor's named after A. Aliyev, Baku

**Purpose** — to study the indicators characterizing the ventricular late potentials (VLP) in schoolchildren with type I diabetes mellitus (T1DM).

**Materials and methods.** 120 children aged 6–17 years were examined (56 — primary school age (6–11 years old), 64 children — senior school age (12–17 years old)). Of which at the age of 6–11 years old: 36 — with T1DM main group I, 20 healthy children (control group I). Of children 12–17 years old, 44 children were with T1DM — main group II, 20 healthy children were included in the control group II. In each age main group patients with T1DM were divided into 2 subgroups depending on the duration of the disease: subgroup A — 39 patients (22 — primary school age, 17 — senior school age) with diabetes duration 1–3 years and subgroup B — 41 patients (14 and 27 retrospectively) with diabetes duration 4 years or more. All children underwent registration of VLP by high-resolution ECG. The following parameters were calculated: duration of the filtered QRS complex (TotORS, ms), the duration of the low-amplitude (up to 40  $\mu$ V) part of the signal at the end of the QRS complex (LAS40, ms), the rms amplitude of oscillations in the last 40 ms of the QRS complex (RMS40,  $\mu$ V), as well as the ratio TotQRS / RMS40. The obtained results were processed on the basis of Microsoft Office Excel 2007 spreadsheets using the Statistica 7.0 package for Windows.

**Results.** When analyzing the indicators, it was found that children with diabetes in comparison with healthy children had differences that could be interpreted as signs of lifespan (increase in TotORS, LAS40 and TotQRS / RMS40 ratio, decrease in RMS40 values). Such changes with varying degrees of reliability were recorded in all age groups, and were more pronounced in subgroups B, both in children 6–11 years old, and in patients 12–17 years old. This speaks in favor of the aggravation of the disturbance in the electrical stability of the myocardium as the duration of the disease increases.

**Conclusions.** Thus, the data obtained indicate that children with type I diabetes have foci of delayed fragmented activity due to the electrophysiological heterogeneity of the myocardium. The presence of such foci is recognized as an independent prognostic factor for the risk of fatal arrhythmias, which poses the task of the specialists involved in the management of these patients with the early detection of VLP in order to prevent life-threatening conditions.

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:** type I diabetes mellitus, children, ventricular late potentials, cardiac autonomic neuropathy.

## Пізні потенціали шлуночків у дітей шкільного віку з цукровим діабетом I типу

Л.Б. Султанова<sup>1</sup>, В.А. Мирзазаде<sup>2</sup>, І.І. Ісаєв<sup>1</sup>, І.Г. Новрузов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Азербайджанський медичний університет, м. Баку

<sup>2</sup>Інститут удосконалення лікарів Азербайджану імені А. Алієва, м. Баку

**Мета** — вивчити показники, що характеризують пізні потенціали шлуночків (ППШ) у дітей шкільного віку з цукровим діабетом (ЦД) I типу.

**Матеріали та методи.** Обстежено 120 дітей віком 6–17 років (56 — молодшого шкільного віку — 6–11 років; 64 — старшого шкільного віку — 12–17 років). Серед пацієнтів віком 6–11 років було 36 дітей із ЦД I типу (I основна група) та 20 здорових (I контрольна група). Серед дітей віком 12–17 років було 44 дитини з ЦД I типу (II основна група) та 20 здорових дітей (II контрольна група). У кожній основній групі пацієнти поділені на 2 підгрупи залежно від тривалості захворювання: підгрупа А — 39 хворих (22 — молодшого шкільного віку і 17 — старшого шкільного віку) із тривалістю ЦД 1–3 роки; підгрупа В — 41 хворий (відповідно 14 і 27 дітей) з тривалістю ЦД 4 роки і довше. Усім дітям проведено реєстрацію ППШ методом електрокардіографії високого розділення. Розраховано такі показники: тривалість фільтрованого комплексу QRS (TotQRS, мс), тривалість низькоамплітудної (до 40 мкВ) частини сигналу в кінці комплексу QRS (LAS40, мс), середньоквадратична амплітуда коливань в останні 40 мс комплексу QRS (RMS40, мкВ), а також співвідношення TotQRS / RMS40. Статистична обробка отриманих результатів проведена на основі електронних таблиць «Microsoft Office Excel 2007» з використанням пакету «Statistica 7.0» для «Windows».

**Результати.** Під час аналізу показників встановлено, що в дітей з ЦД порівняно зі здоровими дітьми виявлено відмінності, які можна трактувати як ознаки ППШ (підвищення TotQRS, LAS40 і співвідношення TotQRS / RMS40, зниження значень RMS40). Такі зміни з різним ступенем достовірності зареєстровано в усіх вікових групах, причому більш виражені в підгрупі В, як у дітей віком 6–11 років, так і у хворих віком 12–17 років. Це свідчить на користь посилення порушення електричної стабільності міокарда в міру збільшення тривалості захворювання.

**Висновки.** За отриманими даними, у дітей з ЦД I типу спостерігаються вогнища затриманої фрагментованої активності, обумовлені електрофізіологічною неоднорідністю міокарда. Наявність подібних вогнищ є незалежним прогностичним фактором ризику фатальних аритмій, що ставить перед фахівцями, які займаються веденням цих пацієнтів, завдання щодо раннього виявлення ППШ для попередження життєзагрозливих станів.

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:** цукровий діабет I типу, діти, пізні потенціали шлуночків, кардіальна автономна нейропатія.

Сахарный диабет (СД) является наиболее распространенным эндокринным нарушением у детей. По данным 8-го издания атласа Международной федерации диабета, в 2017 г. общее количество пациентов с СД I типа в возрасте до 20 лет составило 1 млн 106 тыс., из них было 586 тыс. детей в возрасте до 15 лет [6,9].

Это заболевание характеризуется рядом серьезных осложнений, однако, по мнению большинства исследователей, основной причиной смертности при СД являются сердечно-сосудистые осложнения. Одним из таких грозных состояний считается кардиальная автономная нейропатия, которая может проявляться фатальными аритмиями. Этот фактор создает предпосылки для поиска маркеров, позволяющих с большой долей вероятности прогнозировать возможность смертельного исхода у данной категории пациентов и, как следствие, проводить своевременную профилактику [2,12].

Основой для развития аритмогенных механизмов смерти признана электрическая нестабильность миокарда, проявляющаяся феноменом поздних потенциалов желудочков (ППЖ). Еще в 70-е годы XX века Е. Verbarry и соавт.,

анализируя запись с эпи- и эндокардиальных электродов, обнаружили замедленную желудочковую электрическую активность, предшествующую появлению желудочковых тахикардий [3].

Считается, что в основе электрофизиологического феномена ППЖ лежит механизм *micro-re-entry* в участках с локальной задержкой проведения возбуждения различного происхождения: зона ишемии миокарда, воспалительные или склерозированные участки миокарда, местные нарушения электролитного баланса, активация симпатических влияний и другие воздействия, вызывающие локальное замедление проводимости и появление очагов спонтанной электрической активности [1,11].

В связи с этим регистрация ППЖ используется в основном для прогнозирования риска внезапной смерти и развития желудочковых аритмий, что является немаловажным фактором при СД с учетом риска развития кардиальной нейропатии.

**Цель** исследования — изучить показатели, характеризующие ППЖ у детей школьного возраста с СД I типа.



## Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 120 детей школьного возраста, из которых 56 — младшего школьного возраста (6–11 лет); 64 — старшего школьного возраста (12–17 лет). Среди детей в возрасте 6–11 лет было 36 с СД I типа (19 девочек, 17 мальчиков) — I основная группа; 20 практически здоровых детей (10 девочек, 10 мальчиков) — I контрольная группа. Среди детей старшего возраста (12–17 лет) было 44 ребенка с СД I типа (19 девочек, 25 мальчиков) — II основная группа; 20 практически здоровых детей (10 девочек, 10 мальчиков) — II контрольная группа. В каждой основной группе больные разделены на 2 подгруппы в зависимости от продолжительности заболевания: подгруппа А — 39 больных (22 — младшего школьного возраста и 17 — старшего школьного возраста) с продолжительностью СД 1–3 года; подгруппа В — 41 больной (соответственно 14 и 27 детей) с продолжительностью СД 4 года и более.

Для регистрации поздних потенциалов желудочков (ППЖ) обычно применяется сигнал-усредненная электрокардиография (СУ-ЭКГ) с высокой разрешающей способностью (синоним «ЭКГ высокого разрешения») [5]. Данное обследование проводилось всем детям, вовлеченным в исследование, с помощью 12-канального аппарата «ECGlab». С помощью автоматического алгоритма рассчитывались следующие показатели: продолжительность фильтрованного комплекса QRS (TotORS, мс), продолжительность низкоамплитудной (до 40 мкВ) части сигнала в конце комплекса QRS (LAS40, мс), среднеквадратичная амплитуда колебаний в последние 40 мс комплекса QRS (RMS40, мкВ), а также про-

водилось вычисление соотношения TotQRS / RMS40.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на основе электронных таблиц «Microsoft Office Excel 2007» с использованием пакета «Statistica 7.0 для Windows». Для каждой группы вычислялись среднее значение (M), стандартная ошибка средней (m), минимальные (min), максимальные (max) значения. Степень достоверности различий между группами оценивалась на основании t-критерия Стьюдента, разница принималась достоверной при  $p < 0,05$ .

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

## Результаты исследования и их обсуждение

Как известно, к ППЖ относятся низкоамплитудные высокочастотные потенциалы фрагментированной электрической активности в конце комплекса QRS или на начальном отделе сегмента ST во время диастолы желудочков, возникающие в области замедленного проведения возбуждения по участкам миокарда, так называемые «потенциалы замедленной деполяризации миокарда», что создает аритмогенные зоны и способствует появлению злокачественных желудочковых тахикардий (ЖТА). В связи с этим, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2015 г.), ЭКГ высокого разрешения включена в необходимый минимум обследования родственников жертв синдрома внезапной необъяснимой смерти или внезапной аритмогенной смерти [8,10].

Таблица 1  
Показатели, характеризующие поздние потенциалы желудочков у детей младшего школьного возраста

Показатель	I основная группа		I контрольная группа (n=20)
	подгруппа А (n=22)	подгруппа В (n=14)	
Пол (мальчики / девочки)	9 / 13 (40,9% / 59,1%)	8 / 6 (57,1% / 42,9%)	10 / 10 (50% / 50%)
Возраст (годы)	8,0±0,36 (6,0–11,0)	9,1±0,38 (7,0–11,0)	8,7±0,40 (6–11)
TotORS	80,7±1,20 (68,0–92,6)	86,5±0,88*** ^^ (82,7–92,0)	76,8±1,91 (61,5–88,7)
LAS40	28,4±0,50** (23,5–34,0)	33,2±0,69*** ^^ (31,0–38,5)	23,9±1,46 (16,7–33,6)
RMS40	69,4±0,82*** (60,8–74,0)	57,5±0,87*** ^^ (51,0–61,6)	77,3±1,76 (65,4–90,5)
TotQRS / RMS40	1,16±0,01*** (1,08–1,28)	1,51±0,03*** ^^ (1,4–1,8)	0,99±0,01 (0,87–1,12)

Примечания: p — коэффициент достоверности, \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с I контрольной группой, \*\* —  $p < 0,01$  по сравнению с I контрольной группой, ^^ —  $p < 0,001$  по сравнению с подгруппой А.

Таблиця 2

Показатели, характеризующие поздние потенциалы желудочков у детей старшего школьного возраста

Показатель	II основная группа		II контрольная группа (n=20)
	подгруппа А (n=17)	подгруппа В (n=27)	
Пол (мальчики / девочки)	9 / 8 (52,9% / 47,1%)	16 / 11 (59,3% / 40,7%)	10 / 10 (50% / 50%)
Возраст (годы)	14,3±0,38 (12,0–17,0)	14,4±0,33 (12,0–17,0)	14,6±0,38 (12,0–17,0)
TotORS	90,5±0,99*** (86,3–99,4)	94,5±1,58***^ (87,0–106,0)	81,6±1,72 (66,7–90,5)
LAS40	31,7±0,73** (28,4–38,3)	36,3±0,86***^^ (30,5–43,9)	28,5±0,92 (18,3–32,8)
RMS40	59,6±0,70** (55,0–64,8)	48,5±0,70***^^ (42,3–54,0)	66,3±1,72 (50,6–77,5)
TotQRS / RMS40	1,52±0,02*** (1,36–1,63)	1,95±0,04***^^ (1,61–2,38)	1,24±0,02 (1,11–1,32)

Примечания: р — коэффициент достоверности, \*\* —  $p < 0,01$  по сравнению со II контрольной группой, \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению со II контрольной группой, ^ —  $p < 0,05$  по сравнению с подгруппой А, ^^ —  $p < 0,001$  по сравнению с подгруппой А.

При анализе показателей у находящихся под нашим наблюдением пациентов установлено, что у детей младшей возрастной группы с СД по сравнению со здоровыми детьми имелись различия, которые можно трактовать как признаки ППЖ (табл. 1).

Так, в подгруппе А значения TotORS оказались на  $6,0 \pm 0,99\%$  больше, а LAS40 — на  $19,6 \pm 1,27\%$  ( $p < 0,01$ ) больше, чем в I контрольной группе. В то же время значения RMS40 были на  $9,5 \pm 0,86\%$  ( $p < 0,001$ ) ниже, чем у здоровых детей, что привело к достоверному повышению соотношения TotQRS / RMS40 ( $1,16 \pm 0,01$  против  $0,99 \pm 0,01$  в I контрольной группе;  $p < 0,001$ ).

По мере увеличения продолжительности заболевания усугублялись нарушения электрической стабильности миокарда. В подгруппе В показатели имели аналогичную направленность с тенденцией к большей выраженности изменений: TotORS — выше на  $12,8 \pm 1,49\%$  ( $p < 0,001$  по сравнению с I контрольной группой), LAS40 — на  $38,7 \pm 1,94\%$  ( $p < 0,001$ ), а RMS40 — на  $25,6 \pm 1,46\%$  ниже, чем у здоровых детей ( $p < 0,001$ ). Также необходимо отметить, что в данной подгруппе имелись достоверные различия по всем показателям не только с I контрольной группой, но и с пациентами подгруппы А.

В старшей возрастной группе обнаружены схожие изменения (табл. 2).

При анализе показателей выявлено, что у пациентов с СД по сравнению со здоровыми детьми отмечались изменения той же направленности, что и в младшей возрастной группе.

Как видно из таблицы 2, в подгруппе А значения TotORS ( $p < 0,001$ ) и LAS40 ( $p < 0,01$ ), а также соотношение TotQRS / RMS40 были достоверно ( $p < 0,001$ ) выше (на  $11,2 \pm 0,88\%$ ,  $10,9 \pm 1,00\%$  и

$24,5 \pm 0,77\%$ , соответственно), чем во II контрольной группе. В то же время значения RMS40 были достоверно (на  $10,9 \pm 0,60\%$ ;  $p < 0,01$ ) ниже аналогичного показателя здоровых детей. Так же, как и у детей в возрасте 6–11 лет, среди пациентов старшего школьного возраста с СД по мере увеличения длительности заболевания отклонения показателей приобретали большую выраженность.

Так, в подгруппе В TotORS было на  $15,9 \pm 0,93\%$ , LAS40 — на  $27,8 \pm 0,76\%$ , соотношение TotQRS / RMS40 — на  $59,0 \pm 1,90\%$  выше, а RMS40 — на  $27,0 \pm 0,43\%$  ниже, чем во II контрольной группе, при этом все различия имели высокую степень достоверности. При сопоставлении с подгруппой А также были установлены отличия по всем показателям, что свидетельствует о нарастании нарушений электрической стабильности по мере развития болезни.

Изменения показателей ЭКГ высокого разрешения в данном исследовании можно объяснить неомогенностью электрофизиологических свойств ткани миокарда при кардиальной автономной нейропатии у детей с СД I типа. Неомогенность волны деполяризации миокарда создает условия для формирования аритмогенного субстрата и развития прогностически неблагоприятных желудочковых аритмий. Неоднородные по реполяризации свойства патологически измененного миокарда связаны с развитием рециркуляционных аритмий, в основе которых лежит обусловленная нарушениями реполяризации высокочастотная низкоамплитудная фрагментированная электрическая активность миокарда, показателями которой являются ППЖ [4,7,10].

Логично предположить, что ППЖ могут быть предикторами дестабилизации состояния, нарушений ритма, прогрессирования хронической сердечной недостаточности. В связи с этим

определение ППЖ в динамике может использоваться в прогнозировании течения кардиальной автономной нейропатии у детей с СД.

### Выводы

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у детей с СД I типа имеются очаги ППЖ, обусловленные электрофизиологической неоднородностью миокарда. Наличие подобных очагов признано независимым прогностическим фактором риска фаталь-

ных аритмий, что ставит перед специалистами, занимающимися ведением данных пациентов, задачи по раннему выявлению ППЖ для предотвращения жизнеугрожающих состояний. Регистрация ППЖ является доступным неинвазивным методом диагностики и прогнозирования фатальных аритмий, позволяющим при широком использовании снизить риск внезапной кардиальной смерти у детей с СД I типа.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Akasheva DU, Shevchenko IM, Smetnev AS et al. (1991). Use of domestic installation for registration of late ventricular potentials. *Cardiology*. 12: 71–74.
2. Alimova IL. (2016). Diabeticheskaya neyropatiya u detey i podrostkov: nereshennyye problemy i novyye vozmozhnosti. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 61 (3): 114–123. [Алимова ИЛ. (2016). Диабетическая нейропатия у детей и подростков: нерешенные проблемы и новые возможности. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 61 (3): 114–123]. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-114-123.
3. Berbari EJ. (1987). Critical overview of late potential recordings. *J Electrocardiology*. 20: 125–127.
4. Bobrov VA, Zharinov OI, Antonenko LN. (2011). Ventricular arrhythmias in patients with heart failure: mechanisms of occurrence, prognostic value, features of treatment. *Cardiology*. 4: 66–70.
5. Chireikin LV, Bystrov YaB, Shubik YuV. (1999). Late ventricular potentials in modern diagnosis and prognosis of the course of heart diseases. *Bulletin of arrhythmology*. 13: 61–74.
6. Dedov II, Shestakova MV. (2016). Type 1 diabetes mellitus: realities and perspectives. Moscow: Publishing Medical Information Agency. [Дедов ИИ, Шестакова МВ. (2016). Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы. Москва: Издательство медицинское информационное агентство].
7. Denes P, Santrelli P, Masson M, Uretz EF. (2013). Prevalence of late potentials in patients undergoing Holter monitoring. *Amer Heart J*. 113: 33–36.
8. ESC. (2015). 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 36: 2793–2867.
9. IDF. (2017). IDF Diabetes Atlas. 8th edition. Brussels: International Diabetes Federation. URL: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>.
10. Pasechnaya NA. (2012). Otsenka vliyaniya strukturno-funktsionalnogo sostoyaniya miokarda na vzniknovenie pozdnykh potentsialov zheludochkov pri hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. *Vrach-aspirant*. 51 (2.2): 314–319. [Пасечная НА. (2012). Оценка влияния структурно-функционального состояния миокарда на возникновение поздних потенциалов желудочков при хронической сердечной недостаточности. *Врач-аспирант*. 51 (2.2): 314–319].
11. Savelieva IV, Merkulova IN, Strazhesko ID et al. (2013). The relationship of late ventricular potentials with the nature of the lesion of the coronary bed and the contractile function of the left ventricle according to coronary ventriculography in patients with coronary artery disease. *Cardiology*. 14: 23–27.
12. Zaccardi F, Khan H, Laukkanen JA. (2014). Diabetes mellitus and risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 177 (2): 535–537.

### Відомості про авторів:

**Султанова Ляман Бахтияр гизи** — педіатр-ендокринолог, докторант каф. терапевтичної та педіатричної пропедевтики Азербайджанського медичного університету. Адреса: AZ 1078, Азербайджан, м. Баку, вул. Е. Гасимзаде, 14; тел. (+99412) 597-38-98.

**Мірзазаде Валех Агаєв огли** — д.мед.н., проф. каф. терапії Азербайджанського державного інституту вдосконалення лікарів імені А. Алієва. Адреса: AZ1012, Азербайджан, м. Баку, просп. Тбілісі, 3165; тел. (+994 50) 212 27 23.

**Ісаєв Ібрагим Іса огли** — д.мед.н., проф. каф. терапевтичної та педіатричної пропедевтики Азербайджанського медичного університету. Адреса: AZ 1078, Азербайджан, м. Баку, вул. Е. Гасимзаде, 14; тел. (+99412) 597-38-98.

**Новрузов Ільсур Гумбат огли** — педіатр-ендокринолог, асистент каф. дитячих хвороб II Азербайджанського медичного університету. Адреса: AZ 1078, Азербайджан, м. Баку, вул. Е. Гасимзаде, 14; тел. (+99412) 597-38-98.

Стаття надійшла до редакції 04.09.2021 р., прийнята до друку 07.12.2021 р.



УДК 616.233-002+616.441]-071-08-053.2(477.52)

**А.О. Гавриленко<sup>1</sup>, О.І. Сміян<sup>1</sup>, О.П. Мощич<sup>2</sup>, Ю.Г. Резніченко<sup>3</sup>,  
О.Г. Васильєва<sup>1</sup>, К.О. Сміян<sup>1</sup>, О.К. Романюк<sup>1</sup>, Ю.А. Манько<sup>1</sup>, Ю.О. Сядриста<sup>1</sup>**

## **Клінічні особливості та характер перебігу гострого бронхіту в дітей дошкільного віку у поєднанні із синдромом еутиреоїдної патології та без нього**

<sup>1</sup>Сумський державний університет, Україна

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

<sup>3</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 8(120): 47-54. doi 10.15574/SP.2021.120.47

**For citation:** Havrylenko AO, Smiyan OI, Moschich OP, Reznichenko YuG et al. (2021). Clinical features and nature of acute bronchitis in preschool children in combination with and without euthyroid sick syndrome. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(120): 47-54. doi 10.15574/SP.2021.120.47.

Гострий бронхіт є надзвичайно поширеним захворюванням у дітей. Під час запалення, у тому числі респіраторного тракту, до процесу залучаються гіпофіз та щитоподібна залоза, від відповіді яких залежить захисна та адаптаційна стійкість організму. Тому від адекватності функціонування цих органів залежить характер перебігу гострих інфекційних хвороб, зокрема гострого бронхіту. Так, у дітей з цим захворюванням нерідко розвивається синдром еутиреоїдної патології, що проявляється найчастіше у формі «синдрому низького Т3».

**Мета** — вивчити клінічні особливості перебігу гострого бронхіту в дітей дошкільного віку в поєднанні із синдромом еутиреоїдної патології та без нього.

**Матеріали та методи.** Обстежено 135 дітей дошкільного віку (від 3 до 6 років), хворих на гострий бронхіт (основна група), і 28 здорових дітей (контрольна група). Усіх пацієнтів основної групи поділено на дві: I групу становили хворі на гострий бронхіт (92 дитини), а II групу — хворі на гострий бронхіт, поєднаний із синдромом еутиреоїдної патології (43 дитини). Застосовано клініко-анамнестичні (збір скарг, анамнезу захворювання та життя, фізикальне обстеження) методи дослідження.

**Результати.** З'ясовано, що в пацієнтів із гострим бронхітом з ознаками синдрому еутиреоїдної патології виявлено більшу кількість випадків пролонгованої неонатальної жовтяниці, перинатального ураження центральної нервової системи та народження з масою тіла менше 2800 г. Установлено, що для захворюваності дітей дошкільного віку на гострий бронхіт характерний зимово-весняний підйом. Провідними клінічними синдромами у хворих на гострий бронхіт були інтоксикаційний, катаральний та гіпертермічний. Загальна слабкість була основним симптомом інтоксикаційного синдрому у хворих на гострий бронхіт без ознак синдрому еутиреоїдної патології, тоді як занепокоєння частіше відзначалися в дітей II групи. Основним симптомом катарального синдрому був денний сухий кашель. Гіпертермічний синдром достовірно частіше проявлявся фебрильною температурою. Гектична температура тіла виявлялася в більшості хворих на гострий бронхіт, поєднаний із синдромом еутиреоїдної патології, ніж без нього. Діти з ознаками синдрому еутиреоїдної патології хворіли довше.

**Висновки.** Пацієнти з гострим бронхітом, поєднаним із синдромом еутиреоїдної патології, загалом мають більш обтяжений анамнез життя та захворювання, тяжчий перебіг гострого бронхіту, ніж пацієнти без відхилень у гормональному статусі.

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:** гострий бронхіт, діти, клінічні особливості, синдром еутиреоїдної патології.

### **Clinical features and nature of acute bronchitis in preschool children in combination with and without euthyroid sick syndrome**

**A.O. Havrylenko<sup>1</sup>, O.I. Smiyan<sup>1</sup>, O.P. Moschich<sup>2</sup>, Yu.G. Reznichenko<sup>3</sup>, O.G. Vasylieva<sup>1</sup>, K.O. Smiyan<sup>1</sup>, O.K. Romaniuk<sup>1</sup>, Yu.A. Manko<sup>1</sup>, Yu.O. Syadrysta<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Sumy State University, Ukraine

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

<sup>3</sup>Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Acute bronchitis is a common disease in children. During inflammation, including the respiratory tract, the pituitary gland and thyroid gland are involved in the process, on the response of which the body's protective and adaptive stability depends. Therefore, the adequacy of the functioning of these organs depends on the nature of the course of acute infectious diseases, including acute bronchitis. Thus, children with this disease often develop a euthyroid sick syndrome, which manifests itself most often in the form of «low T3 syndrome».

**Purpose** — to study the clinical features of acute bronchitis in preschool children in combination with euthyroid sick syndrome and without it.

**Materials and methods.** 135 children of preschool age (from 3 to 6 years), patients with acute bronchitis (main group) and 28 healthy children (control group) were examined. All patients in the main group were divided into two. The first group consisted of children with acute bronchitis (92 children), and the second group — patients with acute bronchitis in combination with euthyroid sick syndrome (43 children). Clinical and anamnestic (collection of complaints, anamnesis of disease and life, physical examination) research methods were used.

**Results.** It was found that in patients with acute bronchitis with signs of euthyroid sick syndrome, a greater number of cases of prolonged neonatal jaundice, perinatal CNS lesions and births weighing less than 2800 g were found. The leading clinical syndromes in patients with acute bronchitis were intoxication, catarrhal and hyperthermic. General weakness was the main symptom of intoxication syndrome in children with acute bronchitis without signs of euthyroid syndrome,

while anxiety was more common in children of group II. The main symptom of catarrhal syndrome was a daytime dry cough. Hyperthermic syndrome was significantly more common with fever. Hectic body temperature was found in most children with acute bronchitis in combination with euthyroid sick syndrome than without it. Children who showed signs of euthyroid sick syndrome were ill for longer.

**Conclusions.** Patients with acute bronchitis combined with euthyroid sick syndrome generally have a more severe history of life and disease, more severe acute bronchitis than patients without abnormalities in hormonal status.

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:** acute bronchitis, children, clinical features, euthyroid sick syndrome.

## Клинические особенности и характер течения острого бронхита у детей дошкольного возраста в сочетании с синдромом эутиреоидной патологии и без него

А.А. Гавриленко<sup>1</sup>, О.И. Смилян<sup>1</sup>, А.П. Мощич<sup>2</sup>, Ю.Г. Резниченко<sup>3</sup>, Е.Г. Васильева<sup>1</sup>, Е.А. Смилян<sup>1</sup>, О.К. Романюк<sup>1</sup>, Ю.А. Манько<sup>1</sup>, Ю.А. Сядриста<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Сумской государственный университет, Украина

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

<sup>3</sup>Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Острый бронхит — широко распространенное заболевание у детей. Во время воспаления, включая респираторный тракт, в процесс вовлекаются гипофиз и щитовидная железа, от ответа которых зависит защитная и адаптационная устойчивость организма. Поэтому от адекватности функционирования этих органов зависит характер течения острых инфекционных заболеваний, в частности острого бронхита. Так, у детей с этим заболеванием нередко развивается синдром эутиреоидной патологии, проявляющийся наиболее часто в форме «синдрома низкого ТЗ».

**Цель** — изучить клинические особенности течения острого бронхита у детей дошкольного возраста в сочетании с синдромом эутиреоидной патологии и без него.

**Материалы и методы.** Обследованы 135 детей дошкольного возраста (от 3 до 6 лет), больных острым бронхитом (основная группа), и 28 здоровых детей (контрольная группа). Все пациенты основной группы разделены на две. I группу составили дети, больные острым бронхитом (92 ребенка), а II группу — пациенты с острым бронхитом, сочетающимся с синдромом эутиреоидной патологии (43 ребенка). Применены клинико-анамнестические методы исследования (сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, физикальное обследование).

**Результаты.** Установлено, что у пациентов с острым бронхитом с признаками синдрома эутиреоидной патологии выявлено большее количество случаев пролонгированной неонатальной желтухи, перинатального поражения центральной нервной системы и рождения с весом менее 2800 г. Для заболеваемости детей дошкольного возраста острым бронхитом характерен зимне-весенний подъем. Ведущими клиническими синдромами у больных острым бронхитом были интоксикационный, катаральный и гипертермический. Общая слабость была основным симптомом интоксикационного синдрома у детей с острым бронхитом без признаков синдрома эутиреоидной патологии, тогда как беспокойство чаще отмечалось у детей II группы. Основным симптомом катарального синдрома был сухой дневной кашель. Гипертермический синдром достоверно чаще проявлялся фебрильной температурой. Гектическая температура тела проявлялась у большинства пациентов с острым бронхитом, сочетающимся с синдромом эутиреоидной патологии, чем без него. Дети с выявленными признаками синдрома эутиреоидной патологии болели дольше.

**Выводы.** Пациенты с острым бронхитом, сочетающимся с синдромом эутиреоидной патологии, в общем, имеют более отягощенный анамнез жизни и заболевания, более тяжелое течение острого бронхита, чем пациенты без отклонений в гормональном статусе.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом всех участвующих учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** острый бронхит, дети, клинические особенности, синдром эутиреоидной патологии.

## Вступ

На сьогодні гострі інфекції респіраторно-го тракту є водночас медичною, соціальною, економічною і науковою проблемою, пов'язаною передусім зі значною їх часткою у структурі захворюваності дітей. Ця група хвороб становить до 90% випадків серед усіх захворювань дитячого віку та в 1,5–3 рази перевищує аналогічний показник у дорослих [10]. Серед захворювань дихальної системи провідне місце посідає гострий бронхіт, показник захворюваності якого сягає близько 100 на 1000 дітей [11]. Саме гострий бронхіт є однією з найпоширеніших причин звернення по медичну допомогу в дитячому віці та досить часто діагностується в госпіталізованих дітей [8,14].

Під час запалення до процесу залучаються гіпофіз і щитоподібна залоза, від відповіді яких залежить захисна та адаптаційна стійкість організму. Тому від адекватності функціонування цих органів залежить характер перебігу гострих інфекційних хвороб, у тому числі гострого бронхіту [1,6,12]. Так, у дітей з цим захворюванням нерідко розвивається синдром еутиреоїдної патології (СЕП), що проявляється найчастіше у формі «синдрому низького ТЗ». Для СЕП характерний ряд варіантів змін тиреоїдних гормонів на субклінічному рівні [3,4,7,9]. Вивчення цього фізіологічного стану в розрізі клінічних особливостей перебігу основного захворювання дасть змогу зрозуміти вплив гіпофізарно-тиреоїдної системи на імунну

систему та вплив на особливості перебігу гострого бронхіту в дітей.

**Мета** дослідження — вивчити клінічні особливості перебігу гострого бронхіту в дітей дошкільного віку в поєднанні із СЕП і без нього.

### Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 135 дітей дошкільного віку (від 3 до 6 років), хворих на гострий бронхіт (основна група), які лікувалися в інфекційних відділеннях КНП «Дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди» Сумської міської ради, і 28 здорових дітей (контрольна група), репрезентативних за віком і статтю, які перебували під наглядом дільничного педіатра в КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 2» Сумської міської ради. Усіх пацієнтів основної групи поділено на дві. І групу становили діти, хворі на гострий бронхіт (92 дитини), а II групу — пацієнти, хворі на гострий бронхіт, поєднаний із СЕП (43 дитини).

Обстеження дітей, залучених до дослідження, узгоджене з їхніми батьками (інформована згода) та відповідало вимогам принципів біоетики, що підтверджено протоколом комісії з питань біомедицинської етики КНП «Дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди» Сумської міської ради.

Застосовано клініко-анамнестичні (збір скарг, анамнезу захворювання та життя, фізикальне обстеження) методи дослідження. Оцінку перебігу гострого бронхіту здійснено в гострий період захворювання (1–2-гу добу госпіталізації).

У дітей основної групи діагноз гострого бронхіту верифіковано з урахуванням скарг дітей та їхніх батьків, даних анамнезу, об'єктивних симптомів, результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження згідно з клінічним протоколом про надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія», затвердженим наказом МОЗ України від 13.01.2005 № 18 зі змінами і доповненнями, внесеними наказом МОЗ України від 16 липня 2014 року № 499 (Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції»), Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Грип та гострі респіраторні інфекції», 2014 р.

Крім того, досліджено в дітей, хворих на гострий бронхіт, такий адаптаційний стан, як СЕП, що проявляється зрушеннями в концентрації тиреоїдних гормонів на тлі абсолютного еутиреозу та інтактності щитоподібної

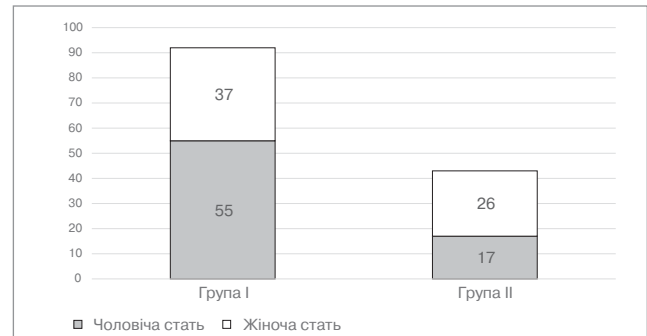


Рис. 1. Гендерний розподіл дітей основної групи

Таблиця 1

Середній вік дітей основної групи

Стать пацієнта	Середнє значення, року	Кількість	Стандартна похибка середнього значення
Жіноча	4,32	63	0,145
Чоловіча	4,13	72	0,128
Усього	4,21	135	0,096

залози. Нами вивчено перший варіант цього стану, відомий як «синдром низького ТЗ».

Усі результати статистично опрацьовано за допомогою пакету «SPSS 26». Застосовано описові статистики та порівняння середніх значень. За допомогою дисперсійного аналізу для кількісних ознак і критерію хі-квадрат підтверджено чи спростовано розбіжності між групами, розраховано значенням коефіцієнт-шансів (Odds Ratio).

### Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежених 135 хворих на гострий бронхіт було 72 (53,33±8,42%) хлопчика та 63 (46,67±8,42%) (p=0,05) дівчинки. Кількість пацієнтів чоловічої статі переважала в групі дітей із гострим бронхітом без ознак СЕП, — 55 (59,78±10,00%) проти 37 хлопців II групи (40,22±10,00%) (p=0,05). Поряд із тим, у групі, в якій виявлений СЕП, навпаки, більше було дівчат (у II групі — 26 (60,47±14,60%) дітей жіночої статі, а у I групі — 17 (39,53±14,60%) дівчаток (p=0,05)) (рис. 1).

Середній вік дітей основної групи становив 4,21 року — відповідно 4,13 і 4,32 серед хлопчиків і дівчаток (табл. 1).

Для захворюваності дітей дошкільного віку на гострий бронхіт встановлено сезонність. Найбільше випадків було в зимовий (82 (60,74±4,20%) дитини) та весняний (51 (37,78±4,17%) дитина) періоди порівняно з іншими порами року. Зимово-весняне зростання рівня захворюваності відбувалося в групі дітей, хворих на гострий бронхіт



Таблиця 2

Розподіл хворих на бронхіт дітей залежно від пори року

Група	Група	Пора року			
		зима	весна	літо	осінь
I	абс.	55	36	0	1
	M±m, %	59,78±5,11	39,13±5,09	0,00±0,00	1,09±1,08
II	абс.	27	15	0	1
	M±m, %	62,79±7,37	34,88±7,23	0,00±0,00	2,33±2,29
Усього	абс.	82	51	0	2
	M±m, %	60,74±4,20	37,78±4,17	0,00±0,00	1,46±1,04

Примітки: абс. — кількість; M — середнє арифметичне; m — середня похибка середнього арифметичного.

Таблиця 3

Розподіл дітей основної та контрольної груп залежно від виду вигодовування до одного року

Група			Вид вигодовування		
			грудне	змішане	штучне
Основна	I	абс.	28	50	14
		M±m, %	30,43±4,78	54,35±5,19 p=0,03	15,22±3,74 p=0,24
	II	абс.	4	23	16
		M±m, %	9,30±4,43	53,49±7,61 p=0,015	37,21±7,37 p=0,027
	усього	абс.	32	73	30
		M±m, %	23,70±3,67	54,1±4,31 p=0,000	22,96±3,63 p=0,000
Контрольна		абс.	21	5	2
		M±m, %	75,00±8,33	17,86±7,37 p=0,000	7,14±4,96 p=0,000

Примітки: p — достовірність різниці щодо даних при грудному вигодовуванні; абс. — кількість; M — середнє арифметичне; m — середня похибка середнього арифметичного.

без ознак СЕП (узимку — 55 (59,78±5,11%) і навесні — 36 (39,13±5,09%)). Паралельно в дітей, хворих на гострий бронхіт, поєднаний із СЕП, спостерігалася подібна ситуація (27 (62,79±7,37%) — зима, 15 (34,88±7,23%) — весна). Отже, захворюваність на гострий бронхіт, поєднаний із СЕП, частіше зустрічалася взимку та навесні. Саме в зимову пору спостерігалася більше випадків гострого бронхіту з ознаками СЕП (62,79±7,35% порівняно з I групою — 59,78±5,11%) (табл. 2).

Отримані дані щодо зимово-весняного характеру захворюваності дітей на гострий бронхіт (як з ознаками СЕП, так і без них) підтверджуються розрахованим значенням коефіцієнта шансів (Odds Ratio = 2,17), що свідчить про вищі шанси (у 2,17 рази) захворіти на гострий бронхіт у зимово-осінній період порівняно з літньо-осіннім.

У дітей II групи відносно пацієнтів I частіше зустрічалася пролонгована неонатальна жовтяниця (у II групі — 11 (25,58±6,73%), а в I групі — 19 (20,65±4,24%) (p=0,048)) та перинатальне ураження центральної нервової системи

(у II групі — 9 (20,93±6,28%), а в I групі — 16 (17,39±3,97%) (p=0,044)).

Установлено, що серед дітей основної групи з масою тіла менше 2800 г народилося достовірно більше новонароджених — 17 (12,59±2,87%), ніж у контрольній групі — 1 (3,57±3,57%) (p=0,012). Серед пацієнтів, хворих на гострий бронхіт, більше дітей з такою масою тіла виявлено у II групі, ніж у I групі — 8 дітей (18,60±6,00%) проти 9 дітей (9,78±3,11%) (p=0,024).

Під час аналізу характеру вигодовування дітей до одного року з'ясовано, що діти, хворі на гострий бронхіт, достовірно рідше харчувалися виключно грудним молоком — 32 (23,70±3,67%), ніж у групі контролю — 21 (75,00±8,18%) (p<0,001). Так, в основній групі 73 дитини (54,1±4,29%) знаходилися на змішаному вигодовуванні, що майже в 2 рази більше, ніж на грудному — 32 (23,70±3,67%) (p<0,001) або штучному — 30 (22,22±3,58%) (p<0,001). Показник штучного вигодовування був вищим серед пацієнтів із гострим бронхітом, поєднаним із СЕП — 16 (37,21±7,46%), ніж без нього — 15 (16,30±3,87%) (p<0,001).

Таблиця 4

Термін госпіталізації від початку захворювання дітей основної групи

Доба хвороби	Група	Середнє значення	Кількість дітей	Стандартна похибка середнього значення
1–2-га	I	1,43	7	0,202
	II	1,56	9	0,176
	Усього	1,50	16	0,129
3–5-та	I	3,93	61	0,114
	II	4,13	24	0,193
	Усього	3,99	85	0,098
6–9-та	I	6,62	13	0,140
	II	7,57	7	0,429
	Усього	6,95	20	0,198
10-та і пізніше	I	11,18	11	0,553
	II	14,00	3	0,000
	Усього	11,79	14	0,536
Усього	I	4,99	92	0,289
	II	4,84	43	0,496
	Усього	4,94	135	0,251

Водночас грудним молоком харчувалося, навпаки, достовірно більше дітей I групи, ніж II групи — 28 (30,43±4,82%) проти 4 (9,30±4,48%) ( $p<0,001$ ) (табл. 3).

Під час аналізу спадкового анамнезу встановлено, що найближчі родичі дітей, хворих на гострий бронхіт, поєднаний із СЕП, частіше страждали на хронічну патологію верхніх дихальних шляхів — 24 (55,81±7,66%), що є достовірно частіше, ніж у родичів пацієнтів із гострим бронхітом без ознак СЕП — 26 (28,26±4,72%) ( $p=0,011$ ) та контрольної групи — 2 (7,14±4,96%) ( $p=0,012$ ). Поряд із тим, куріння зафіксовано у 33 (24,44±3,71%) батьків дітей основної групи, що удвічі перевищувало відповідний показник контрольної групи — 4 (14,29±6,73%) ( $p=0,021$ ). У 13 (39,39±8,64%) з цих сімей курять обоє батьків, у 6 (18,18±6,82%) — тільки мати, а в 14 (42,42±8,74%) — тільки батько.

Під час аналізу ускладнень основного діагнозу встановлено, що найчастіше зустрічався в дітей хворих на гострий бронхіт інфекційний токсикоз I ступеня — 59 (43,70±4,28%), при чому достовірно частіше у II групі — 23 (53,49±7,70%) проти 36 у I групі (39,13±5,12%) ( $p=0,038$ ). Щодо супутньої патології, то найчастіше в дітей основної групи зустрічався гострий синусит верхньої щелепи — 34 (25,19±3,75%). У пацієнтів, хворих на гострий бронхіт з ознаками СЕП, достовірно частіше зустрічався гострий синусит верхньої щелепи — 14 (32,56±7,23%), ніж у дітей без нього — 20 (21,74±4,32%) ( $p=0,047$ ).

Нами проаналізовано терміни госпіталізації пацієнтів основної групи. Установлено, що діти

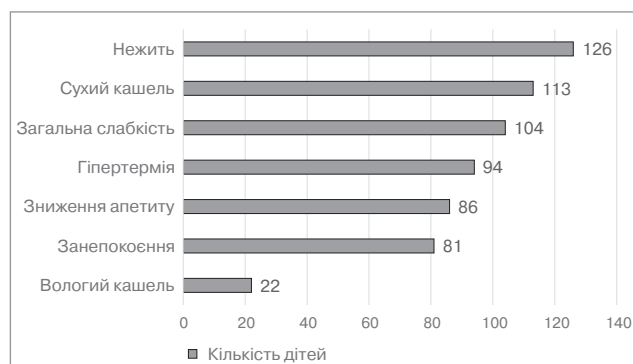


Рис. 2. Частота провідних клінічних симптомів дітей основної групи в гострому періоді гострого бронхіту (абс.)

надходили до стаціонару на  $4,94\pm0,251$  добу від початку захворювання (табл. 4).

Найбільше пацієнтів, госпіталізованих у перші 1–2 доби хвороби, виявилось в групі дітей, хворих на гострий бронхіт з ознаками СЕП — 9 (56,3±16,5%) проти 7 (43,7±18,7%) ( $p=0,048$ ) хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП. Найбільший відсоток пізньої госпіталізації, після 10-ї доби хвороби, зареєстровано серед пацієнтів із гострим бронхітом без ознак СЕП — 11 (78,57±12,37%) проти 3 (21,43±23,6%) ( $p=0,044$ ) хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП.

У гострому періоді пацієнти основної групи мали такі скарги: підвищення температури до фебрильних цифр (94 (69,63±3,97%) дитини), частіше сухий кашель (113 (83,70±3,19%) пацієнтів), ніж вологий (22 (16,30±3,19%) хворих) ( $p=0,012$ ), виділення з носу та утруднення носового дихання (126 (93,33±2,15%) дітей), загальна слабкість (104 (77,04±3,63%) пацієнти), зниження апетиту (86 (63,70±4,15%) хворих), занепокоєння (81 (60,00±4,23%) дитина), (рис. 2).

Таблиця 5

## Основні клінічні симптоми дітей основної групи в гострому періоді гострого бронхіту

Клінічні синдроми і симптоми	I група (N=92)		II група (N=43)		Усього (N=135)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<b>Інтоксикаційний синдром</b>						
Зниження апетиту	68	73,91±4,60	18	41,86±7,61 p=0,018	86	63,70±4,15
Загальна слабкість	79	85,87±3,65	25	58,14±7,61 p=0,017	104	77,04±3,63
Занепокоєння	50	54,35±5,22	31	72,09±6,92 p=0,031	81	60,00±4,23
Головний біль	31	33,70±4,95	14	32,56±7,23 p=0,879	45	33,33±4,07
<b>Катаральний синдром</b>						
Сухий кашель	77	83,70±3,87	36	83,72±5,70 p=0,854	113	83,70±3,19
Вологий кашель	15	16,30±3,87	7	16,28±5,70 p=0,962	22	16,30±3,19
Нічний кашель	9	9,78±3,11	6	13,95±5,35 p=0,034	15	25,00±7,78
Ринорея	73	79,35±4,24	32	74,42±6,73 p=0,652	105	77,78±3,59
Утруднення носового дихання	54	58,70±5,16	27	62,79±7,46 p=0,713	81	60,00±4,23
Біль у вухах	2	2,17±1,53	5	11,63±4,95 p=0,001	7	5,19±1,92
<b>Гіпертермічний синдром</b>						
Субфебрильна температура	10	10,87±3,26	4	9,30±4,48 p=0,248	14	10,37±2,63
Фебрильна температура	65	70,65±4,77	29	67,44±7,23 p=0,417	94	69,63±3,97
Гектична температура	11	11,96±3,40	16	37,21±7,46 p=0,035	27	20,00±3,46

Примітки: p — достовірність різниці між показниками I та II груп; абс. — кількість.

Інтоксикаційний синдром у дітей, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП, проявлявся найчастіше зниженням апетиту (68 (73,91±4,60%) проти 18 (41,86±7,61%) у I групі (p=0,018)) та загальною слабкістю (79 (85,87±3,65%) проти 25 (58,14±7,61%) (p=0,017) відповідно). У пацієнтів із гострим бронхітом, поєднаним із СЕП, частіше виявлялася роздратованість — 31 (72,09±6,92%), ніж у дітей основної групи без ознак СЕП — 50 (54,35±5,22%) (p=0,031).

Щодо катарального синдрому, то в дітей, хворих на гострий бронхіт з ознаками СЕП, нічний кашель виявлявся достовірно частіше — 6 (13,95±5,35%), ніж у пацієнтів без ознак СЕП — 9 (9,78±3,11%) (p=0,034). Водночас для пацієнтів обох груп більш характерним був денний кашель. У дітей II групи достовірно частіше, ніж у I групі, реєструвався біль у вухах — 5 (11,63±4,95) проти 2 (2,17±1,53%) (p=0,001).

Гіпертермічний синдром був характерний для всіх пацієнтів. Найчастіше він проявлявся фебрильною температурою тіла в дітей обох груп (65 (70,65±4,77%) — I група і 29 (67,44±7,23%) — II група). Гектична температура достовірно частіше реєструвалася у хворих на гострий бронхіт, поєднаний із СЕП (16 (37,21±7,46%), ніж без нього (11 (11,96±3,40%) (p=0,035)) (табл. 5).

Отже, у дітей I групи достовірно частіше інтоксикаційний синдром проявлявся загальною слабкістю і зниженням апетиту, а в пацієнтів II групи — занепокоєнням і загальною слаб-

кістю. Такі катаральні симптоми, як ринорея, утруднення носового дихання та сухий кашель, були притаманні усім дітям із гострим бронхітом. Поряд із тим, оталгія та нічний кашель більш характерні для хворих на гострий бронхіт з ознаками СЕП. У рамках гіпертермічного синдрому для дітей основної групи притаманною була фебрильна температура. Порівняно з I групою гектична температура частіше зустрічалася в пацієнтів II групи.

Усі діти основної групи клінічно одужали. Термін лікування пацієнтів становив 7,89±0,16 доби. За наявності СЕП він становив 9,28±0,24 доби, а без нього — 7,24±0,14 доби (p<0,001).

Коефіцієнт детермінації вказує на те, що 53% варіації терміну лікування пояснюється наявністю в дітей гострого бронхіту з ознаками СЕП.

У зв'язку з високим рівнем захворюваності та поширеності гострого бронхіту в дитячому віці у сучасній медичній літературі досить широко висвітлюється питання особливостей клінічного перебігу цього захворювання.

Ряд авторів вказують, що тяжкість перебігу гострого бронхіту залежить від обтяженого алергологічного, генеалогічного та акушерсько-го анамнезу [13].

Інші науковці стверджують, що гострий бронхіт у дітей має зимово-осінню сезонність [15].

Гострий бронхіт часто супроводжується бронхіальною астмою або хронічним бронхітом. Серед основних симптомів виділяють



кашель (продуктивний або непродуктивний), виділення мокротиння з дихальних шляхів, диспное, лихоманку, головний біль і хрипи [2].

Деякі дослідники виділяють як основний симптом гострого бронхіту продуктивний кашель зі слизистими виділеннями в невеликій кількості, рідше — з гнійним мокротинням. Клінічна картина гострого бронхіту, на його погляд, характеризується гострим початком, наявністю симптомів, зумовлених ураженням верхніх і нижніх дихальних шляхів, інтоксикацією [16].

На переконання більшості авторів, перебіг гострого бронхіту в дітей сприятливий. Однак серед ускладнень можуть спостерігатися підгострий і хронічний кашель, прогресування процесу з розвитком пневмонії, дихальної недостатності [5].

### Висновки

Гострий бронхіт є значно поширеним захворюванням у дітей. Під час аналізу анамнезу життя з'ясовано, що в пацієнтів із гострим бронхітом з ознаками СЕП відмічалася більша кількість випадків пролонгованої неонатальної жовтяниці, перинатального ураження центральної нервової системи та народження з вагою менше 2800 г. Переважна більшість дітей основної групи в перший рік життя перебували на змішаному вигодовуванні. Виключно сумішшю харчувалися частіше діти з ознаками СЕП. Поряд з цим, обтяженим виявився спадковий анамнез у дітей, хворих на гострий бронхіт, при чому хронічна патологія верхніх дихальних шляхів виявлялася частіше в групі з ознаками СЕП. Щодо сімейного анамнезу, то відзначалася така шкідлива звичка, як куріння батьків. Ускладнення (гострий інфекційний токсикоз) та супутнє захворювання (гострий синусит верхньої щелепи) частіше фіксувалися в дітей, хворих на гострий бронхіт, поєднаний із СЕП.

Під час аналізу анамнезу захворювання встановлено, що для захворюваності дітей дошкільного віку на гострий бронхіт характерний зимово-весняний підйом. Випадків з ознаками СЕП достовірно було більше взимку. Щодо терміну госпіталізації пацієнтів до стаціонару, то пізня госпіталізація (після 10-ї доби) харак-

терна для дітей, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП, а рання (перші 1–2 доби хвороби) — відповідно з ознаками СЕП. Можливо, це пов'язано зі швидшою динамікою наростання тяжкості симптомів.

Провідними клінічними синдромами у хворих на гострий бронхіт були інтоксикаційний, катаральний і гіпертермічний. Інтоксикаційний синдром в обстежених дітей проявлявся зниженням апетиту, загальною слабкістю, запоею і головним болем. Саме загальна слабкість була основним симптомом у хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП, тоді як запоею частіше відзначалися в дітей II групи. Серед катаральних симптомів у дітей, хворих на гострий бронхіт на тлі СЕП, порівняно з I групою частіше відмічався нічний кашель і біль у вухах. Основним симптомом цього синдрому для усіх дітей основної групи був денний кашель, зокрема, його сухий варіант. Гіпертермічний синдром у дітей, хворих на гострий бронхіт, достовірно частіше проявлявся фебрильною температурою. Поряд із цим, гектична температура тіла виявлялася в більшості дітей, хворих на гострий бронхіт, поєднаний із СЕП, ніж без нього.

Усі госпіталізовані одужали, що вказує на сприятливий перебіг цього захворювання. Однак діти з ознаками СЕП хворіли довше, що може свідчити про тяжчий перебіг у них цього захворювання.

Пацієнти з гострим бронхітом, поєднаним із СЕП, загалом мають більш обтяжений анамнез життя та захворювання, тяжчий перебіг гострого бронхіту, ніж пацієнти без відхилень у гормональному статусі.

Перспективним слід вважати подальше дослідження клінічних особливостей перебігу гострого бронхіту в дітей різних вікових груп. Це дасть змогу використовувати отримані дані для попередження тяжких форм захворювання, несприятливих наслідків для пацієнта й удосконалення підходів до діагностики та терапії гострого бронхіту в дітей.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Chenchak VA. (2017). Osobennosti dejstviya tiroksina na immunnyu sistemu. Features of the action of thyroxine on the immune system. *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik*: 3. [Ченчак ВА. (2017). Особенности действия тироксина на иммунную систему. *Международный студенческий научный вестник*: 3]. URL: <https://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=17190>.
2. EBSCO. (1995). DynaMed. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. Record No. T113814. Acute Bronchitis. URL: <https://www.dynamed.com/topics/dmp-AN-T113814>.

3. Ganesan K, Wadud K. (2021). Euthyroid Sick Syndrome. StatPearls Publishing.
4. Hershman JM. (2020). Euthyroid Sick Syndrome. MSD Manual. Professional Version. URL: <https://www.msmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/thyroid-disorders/euthyroid-sick-syndrome>.
5. Kramarov SO, Yevtushenko VV. (2019). Hostri bronkhiti u ditei: suchasni pohliady. Acute bronchitis in children: modern views. Aktual'naya infektologiya. 7: 1. [Крамаров СО, Євтушенко ВВ. (2019). Гострий бронхіт у дітей: сучасні погляди. Актуальна інфектологія. 7: 1]. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/47185>.
6. Kusel'man AI, Solov'eva IL, Cherdancev AP. (2017). Gerpessvirusnye infektsii u detej: rukovodstvo dlya vrachej. Herpesvirus infections in children: a guide for doctors. U'yanovsk: ULGU: 280. [Кусельман АІ, Солов'єва ІЛ, Черданцев АП. (2017). Герпесвірусні інфекції у дітей: керівництво для лікарів. Ульяновск: УлГУ: 280].
7. Lee S, Farwell AP. (2016). Euthyroid Sick Syndrome. Compr Physiol. 6 (2): 1071.
8. Lezhenko HO, Abatur'ov Ole, Pashkova Ole. (2016). Rol endohennykh antymikrobynykh peptydiv u bakterialnoi kolonizatsii nosohlotki v ditei iz hiperplazieiu retronazalnoi myhdalyny. The role of endogenous antimicrobial peptides in bacterial colonization of the nasopharynx in children with retronasal amygdala hyperplasia. Zdorov'e rebenka. 6: 74–81. [Леженко ГО, Абатуров ОЕ, Пашкова ОЕ. (2016). Роль ендогенних антимікробних пептидів у бактеріальній колонізації носоглотки в дітей із гіперплазією ретроназальної мигдалини. Здоров'я ребенка. 6: 74–81].
9. Luca R De, Davis PJ, Lin H-Y et al. (2021). Thyroid Hormones Interaction With Immune Response, Inflammation and Non-thyroidal Illness Syndrome. Front Cell Dev Biol. 8: 614030. doi: 10.3389/fcell.2020.614030.
10. Maidannik VH, Falalieieva TM, Molochek NV, Romanenko Slu. (2019). Klinichni rekomendatsii z likuvannia ta profilaktyky uskladnen hostrykh respiratornykh infektsii u ditei. Clinical guidelines for the treatment and prevention of complications of acute respiratory infections in children. Mizhnarodnyi zhurnal pediatrii, akusherstva ta hinekologii. 13 (3): 56–99. [Майданник ВГ, Фалалеева ТМ, Молочек НВ, Романенко СЮ. (2019). Клінічні рекомендації з лікування та профілактики ускладнень гострих респіраторних інфекцій у дітей. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 13 (3): 56–99].
11. Majdannik VG, Emchinskaya EA. (2014). Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu ostrykh bronkhitov u detej s pozicii dokazatel'noj mediciny. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of acute bronchitis in children from the standpoint of evidence-based medicine. Kiev: NMU im. A.A. Bogomol'ca: 56. [Майданник ВГ, Емчинская ЕА. (2014). Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых бронхитов у детей с позиции доказательной медицины. Киев: НМУ им. А.А. Богомольца: 56].
12. Sirotina OB. (2010). Sostoyanie schitovidnoj zhelezy u detej s timomegaliey. Thyroid health in children with thymomegaly. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 4: 66–69. [Сиротина ОБ. (2010). Состояние щитовидной железы у детей с тимомегалией. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 4: 66–69].
13. Strelkova M, Senatorova G. (2018). Clinical and Anamnestic Features Of The Course Of Acute Bronchitis In Children. Inter Collegas. 5 (3): 143–147.
14. Tokarieva NM. (2019). Osoblyvosti mukozalnoho zakhystu pry hostrykh bronkhitakh u ditei Features of mucosal protection in acute bronchitis in children. Dnipro. [Токарева НМ. (2019). Особливості мукозального захисту при гострих бронхітах у дітей. Дніпро]. URL: [https://ipag-kiev.org.ua/wp-content/uploads/2019/12/dis\\_tok.pdf](https://ipag-kiev.org.ua/wp-content/uploads/2019/12/dis_tok.pdf).
15. Wenzel RP, Fowler AA. (2006). Acute Bronchitis. New England Journal of Medicine. 355 (20): 2125–2130. doi: 10.1056/nejmcp061493.
16. Zajcev AA. (2020). Ostryj bronkhiti: klinicheskie rekomendacii. Acute bronchitis: clinical guidelines. Medicinskij Sovet. 17: 27–32. [Зайцев АА. (2020). Острый бронхит: клинические рекомендации. Медицинский Совет. 17: 27–32]. URL: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-27-32>.

## Відомості про авторів:

**Гавриленко Анастасія Олександрівна** — аспірант каф. педіатрії Сумського державного університету. Адреса: м. Суми, вул. Санаторна, 31. <https://orcid.org/0000-0001-8237-4433>.  
**Сміян Олександр Іванович** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії Сумського державного університету. Адреса: м. Суми, вул. Троїцька 28. <https://orcid.org/0000-0001-8225-0975>.  
**Мошчій Олександр Петрович** — д.мед.н., проф. каф. дитячої отоларингології, аудіології і фоніатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3505-6250>.  
**Резніченко Юрій Григорович** — д.мед.н., проф. каф. госпітальної терапії Запорізького ДМУ. адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 2. <https://orcid.org/0000-0003-1534-0326>.  
**Васильєва Олена Геннадіївна** — к.мед.н., асистент каф. педіатрії Сумського державного університету. Адреса: м. Суми, вул. Троїцька, 28. <https://orcid.org/0000-0003-4470-8740>.  
**Сміян Катерина Олександрівна** — к.мед.н., асистент каф. педіатрії Сумського державного університету. Адреса: м. Суми, вул. Троїцька, 28. <https://orcid.org/0000-0002-8030-6418>.  
**Романюк Оксана Костянтинівна** — к.мед.н., доц., каф. педіатрії Сумського державного університету. Адреса: м. Суми, вул. Троїцька, 28. <https://orcid.org/0000-0002-3955-4030>.  
**Манько Юлія Анатоліївна** — к.мед.н., асистент каф. педіатрії Сумського державного університету. Адреса: м. Суми, вул. Троїцька, 28. <https://orcid.org/0000-0003-3348-2862>.  
**Сядриста Юлія Олександрівна** — студентка Сумського державного університету. Адреса: м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2. <https://orcid.org/0000-0002-0899-0446>.

Стаття надійшла до редакції 14.09.2021 р., прийнята до друку 07.12.2021 р.

УДК 615.2+ 615.3:612.017.3

Ю.В. Марушко, О.Д. Московенко, Б.Л. Галушко

## Цетиризин — ефективний і безпечний антигістамінний препарат (огляд літератури, результати клінічних досліджень)

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 8(120): 55-61. doi 10.15574/SP.2021.120.55

**For citation:** Marushko YuV, Moskoenko OD, Halushko BL. (2021). Cetirizine is an effective and safe antihistamine (literature review, results of clinical researches). Modern Pediatrics. Ukraine. 8(120): 55-61. doi 10.15574/SP.2021.120.55.

Щорічне зростання кількості алергічних захворювань серед дітей та дорослих обумовлює пошук безпечних і ефективних засобів лікування алергії. На сьогодні цетиризин — один із найбільш вивчених антигістамінних препаратів другого покоління, який є «золотим стандартом» симптоматичного лікування алергії. Він швидко полегшує симптоми алергії, вступаючи в конкурентну блокаду з гістаміном, вже за 20 хвилин після застосування за рахунок високої селективності до H<sub>1</sub>-рецепторів. Найефективнішим є використання препарату при алергічних проявах: чхання, ринорея, слюзотеча, висипання на шкірі. Однією з основних переваг цетиризину є високий рівень безпечності, що дає змогу застосовувати препарат у педіатричній практиці, починаючи з 6-місячного віку, а численні дослідження підтверджують це.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** цетиризин, антигістамінні препарати, алергія, H<sub>1</sub>-рецептори, алергічний риніт, кропив'янка.

### Cetirizine is an effective and safe antihistamine (literature review, results of clinical researches)

Yu.V. Marushko, O.D. Moskoenko, B.L. Halushko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The annual increase in the number of allergic diseases among children and adults determines the search for safe and effective medicine for the treatment of allergies. Today, cetirizine is one of the most well-known antihistamines, which is the «gold standard» in the symptomatic treatment of allergies. It quickly relieves allergy symptoms by entering into a competitive blockade with histamine in 20 minutes after ingestion due to high selectivity for H<sub>1</sub>-receptors. The most effective is the use of this medicine in allergic manifestations such as sneezing, rhinorrhea, tearing, skin rash. One of the main advantages of cetirizine is high safety, which allows the use it in pediatric practice from 6 months age, and numerous studies confirm this.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** Cetirizine, antihistamines, allergy, H<sub>1</sub>-receptors, allergic rhinitis, urticaria.

### Цетиризин — эффективный и безопасный антигистаминный препарат (обзор литературы, результаты клинических исследований)

Ю.В. Марушко, Е.Д. Московенко, Б.Л. Галушко

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

Ежегодный рост аллергических заболеваний среди детей и взрослых обуславливает поиск безопасных и эффективных средств лечения аллергии. На сегодняшний день цетиризин — один из наиболее изученных антигистаминных препаратов второго поколения, является «золотым стандартом» в симптоматическом лечении аллергии. Он быстро облегчает симптомы аллергии, вступая в конкурентную блокаду с гистамином уже через 20 минут после приема за счет высокой селективности к H<sub>1</sub>-рецепторам. Наиболее эффективно применение препарата при аллергических проявлениях таких как: чихание, ринорея, слезотечение, сыпь на коже. Одним из главных преимуществ цетиризина является высокая безопасность, позволяющая применять препарат в педиатрической практике, начиная с 6-месячного возраста, а многочисленные исследования подтверждают это.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** цетиризин, антигистаминные препараты, аллергия, H<sub>1</sub>-рецепторы, аллергический ринит, крапивница.

Останніми роками постійно зростає кількість алергічних захворювань серед дорослого й дитячого населення більшості країн світу [26]. Установлено, що на сьогодні кожна десята людина мала хоча б один раз за життя прояви алергії. За даними досліджень, близько 30–40% населення світу сенсibilізовані хоча б до одного алергенного фактора, підтвердженого виявленням специфічних IgE антитіл [16]. Європейська академія алергології та клінічної імунології [6] прогнозує, що до 2025 р. частота сенсibilізації поступово зростатиме майже на 50%. Також постійно у світі зростає частота гострих алергічних станів. Так,

за даними досліджень, проведених Nwaru BI & Group (2014) [14], у країнах Європи частота госпіталізацій хворих із гострими проявами алергії зросла в 7 разів за період 2005–2015 рр. Ця тенденція продовжує зберігатися. На сьогодні це обумовлює постійний пошук безпечних та ефективних засобів лікування алергії.

За статистичними даними, найпоширенішими алергічними захворюваннями серед дорослих та дітей є алергічний риніт і бронхіальна астма [1].

Питання ефективності лікування алергічних захворювань завжди стоїть дуже гостро перед лікарями. Доцільність вибору лікарських засо-



бів залежить від розуміння патогенетичних механізмів розвитку алергічних реакцій. Так, у патогенезі алергічних захворювань провідну роль відіграє утворення специфічних IgE — антитіл на антигени як результат сенсibilізації до алергенних факторів. Це стосується першого типу алергічних реакцій негайного типу. З часом рівень сенсibilізації підвищується, що призводить до посилення клінічних проявів захворювання. В основі алергічних реакцій першого типу є активація алергенами опасистих клітин, їх дегрануляція з викидом медіаторів запалення, передусім гістаміну [18]. Це є важливим патогенетичним механізмом розвитку хронічного алергічного запалення. Часті загострення призводять із часом до формування незворотних змін слизової оболонки дихальних шляхів, кон'юнктиви, слизової шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та обумовлюють тяжкість перебігу захворювання. Тому слід застосовувати антигістамінні препарати в лікуванні алергічних станів.

Антигістамінні препарати використовуються в лікуванні алергічних станів досить давно, з 1930-х років [15]. За цей період антигістамінні препарати посіли провідне місце в патогенетичному та симптоматичному лікуванні алергічних захворювань. Важливим залишається пошук безпечних і високоефективних представників цієї групи медичних засобів.

Відповідно до сучасних уявлень, антигістамінні препарати — це група протиалергійних препаратів, в основі механізму дії яких лежить конкурентне блокування рецепторів гістаміну в організмі [3]. На сьогодні відомо чотири групи Н-рецепторів, для яких гістамін є лігандом-агоністом. Розподіл рецепторів на групи обумовлюється особливістю їх локалізації в організмі.

Н<sub>1</sub>-рецептори превалюють у гладенькій мускулатурі бронхів, судин, у різних структурах центральної нервової системи. Вони беруть участь у вазодилатації, бронхоконстрикції, спазмі гладенької мускулатури. Їх активація посилює локальний та загальний набряк за рахунок підвищення проникності судинної стінки.

Н<sub>2</sub>-рецептори вкривають парієтальні клітини шлунка, епітелію слизових оболонок, ендотеліоцити, кардіоміоцити та клітини кори головного мозку, скорлупи, гіпокампу, зубчатого ядра мозочка. Активація Н<sub>2</sub>-рецепторів призводить до підвищення секреції шлункового соку, зокрема, збільшення соляної кислоти в ньому, до підвищення проникності судин у тканинах. Клінічно це може проявлятися схильні-

стю до гіпотонії, тахікардії, бронходилатації та підвищення продукції слизу.

Н<sub>3</sub>-рецептори здебільшого локалізуються на структурах центральної та периферійної нервової системи. Їх активація призводить до гальмування процесів виділення нейромедіаторів (серотонін, ацетилхолін, дофамін,  $\gamma$ -аміномасляна кислота, гістамін).

Н<sub>4</sub>-рецептори переважно локалізуються на клітинах слизової ротової порожнини, внутрішніх органів грудної і черевної порожнини, кісткового мозку, лейкоцитах та опасистих клітинах. Їх активація забезпечує стимуляцію процесів дозрівання та диференціації мієлобластів і промієлоцитів. Вони посилюють хемотаксис і дегрануляцію еозинофілів. Це робить їх схожими на Н<sub>1</sub>-рецептори.

Визначення груп Н-рецепторів дає змогу класифікувати антигістамінні препарати за механізмом дії. Селективність антигістамінних препаратів до різних груп Н-рецепторів обумовлює особливості їх клінічної ефективності. Препарати, які є блокаторами Н<sub>1</sub> та Н<sub>4</sub>-рецепторів, частіше застосовують у лікуванні алергічних захворювань. При захворюваннях шлунка, пов'язаних із підвищеним типом секреції, застосовують блокатори Н<sub>2</sub>-рецепторів. Блокатори Н<sub>3</sub>-рецепторів поліпшують перебіг захворювань у пацієнтів із неврологічними порушеннями.

Спільним у механізмі дії антигістамінних препаратів є конкурентна взаємодія з гістаміном на Н-рецептори. На сьогодні виділяють два покоління блокаторів Н<sub>1</sub>-рецепторів. Це обумовлено певними особливостями у фармакодинаміці та фармакокінетиці цих препаратів.

Відмінності між поколіннями блокаторів Н<sub>1</sub>-рецепторів полягають в їхній побічній дії. Для антигістамінних препаратів першого покоління характерні: седативний ефект, сонливість із порушенням координації рухів, що пов'язано з їх проходженням через гематоенцефалічний бар'єр. У разі тривалого застосування можливе звикання. Унаслідок часткового блокування м-холінорецепторів препаратами першого покоління знижується секреція ендокринних залоз, підвищення в'язкості секрету, відмічається сухість слизових оболонок і зниження моторики ШКТ. Представниками цієї групи є хлорпірамін, диметинден, клемастин, меклізін, прометазин, фенрамін, хлорфенірамін, ципрогептадин [21]. Слід враховувати, що хлорпірамін, крім антигістаміного ефекту, характеризується і можливістю зниження артеріаль-

ного тиску. Це небезпечно для пацієнтів із загрозою анафілаксії.

Значна кількість побічних дій, швидке звикання до антигістамінних препаратів першого покоління спонукала до пошуку безпечніших та ефективніших препаратів.

Починаючи з 80-х років XX ст., у клінічній практиці з'явилися антигістамінні препарати безпечніші та ефективніші. Вони склали нову групу препаратів — препарати другого покоління, які характеризуються значно меншою перфузією через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і високою селективністю, обумовленою особливостями їх фармакодинаміки. Основною відмінністю цих препаратів є високий рівень безпечності, що дає змогу тривало застосовувати ці препарати в лікуванні. На відміну від препаратів першого покоління, вони клінічно ефективніші, не призводять до збільшення маси тіла, мають менш виражений седативний ефект, а отже, не впливають на когнітивну здатність у дітей, насамперед це стосується лоратадину [22].

В основі механізму дії антигістамінних препаратів другого покоління виділяють два шляхи метаболізму. Перший — це перетворення у печінці в активний метаболіт, який безпосередньо зв'язується з H<sub>1</sub>-рецепторами. Частіше за все, цей процес проходить за участю цитохрому P450 та ізоферменту CYP 3A4. Представниками цієї підгрупи препаратів є давно відомі: лоратадин, терфенадин, астемізол, азеластин, акривастин, біластин та ін. Цетиризин лише частково метаболізується в печінці шляхом O-деалкілювання, без участі системи цитохрому, більшою мірою діючи прямо на рецептори. Другий шлях — значно коротший, тому що в організм потрапляє відразу активний метаболіт, що блокує H<sub>1</sub>-рецептори. Це дає змогу отримати значно швидше максимальну концентрацію препарату в крові і зменшити побічні дії. До цієї підгрупи належать левоцетиризин, дезлоратадин, фексофенадин [22]. Незалежно від підгрупи всі представники антигістамінних препаратів другого покоління є високо-ефективними та безпечними.

«Золотим стандартом» серед блокаторів H<sub>1</sub>-рецепторів другого покоління на сьогодні є цетиризин, який є активним метаболітом гідроксизину. Незважаючи на те, що в клінічній практиці цетиризин застосовується в осіб понад 40 років, він і на сьогодні являється «золотим стандартом» ефективності.

Враховуючи високу селективність цетиризину до гістамінових H<sub>1</sub>-рецепторів і його кон-

курентну дію щодо гістаміну, він швидко полегшує симптоми. Цетиризин ефективний при алергічних проявах, таких як чхання, ринорея, слюзотеча, висип на шкірі.

Протизапальна дія цетиризину проявляється за рахунок зменшення інфільтрації слизової оболонки запальними клітинами на тлі алергічного риніту. Протизапальна дія реалізується цетиризином за рахунок впливу на хемотаксис еозинофілів під впливом В4 лейкорієнів та зменшенням виділення VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule 1) [20].

Цетиризин швидко всмоктується з ШКТ, а його максимальна концентрація після перорального застосування досягається протягом години. Препарат випускається у формі таблеток і крапель з однаковою біодоступністю. Вживання їжі не впливає на всмоктування, але подовжує час настання пікової концентрації на годину. Препарат має високий рівень зв'язку з білками плазми — 93%, який не змінюється за концентрації цетиризину в діапазоні 25–1000 нг/мл. У невеликих кількостях метаболізується в печінці шляхом O-деалкілювання з утворенням фармакологічно неактивного метаболіту (на відміну від інших блокаторів H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів, які метаболізуються в печінці за участю системи цитохрому P450), а решта препарату виводиться в незміненому вигляді нирками та ШКТ. Час напіввиведення становить від 3 годин у дітей раннього віку до 10 годин у дорослих. У літніх пацієнтів та у хворих із порушенням функції нирок і печінки період напіввиведення подовжується. Слід враховувати, що цетиризин може проникати в грудне молоко. У разі тривалого застосування сталий рівень у крові досягається на 3-тю добу, надалі акумуляції препарату не відбувається, а швидкість елімінації не змінюється.

Фармакологічна дія цетиризину має деякі властивості, унікальні щодо інших антигістамінних препаратів. Для нього описаний стероїд-спаринговий ефект: при одночасному призначенні цетиризину та інгаляційних кортикостероїдів у хворих на бронхіальну астму дозу кортикостероїдів можна знизити або не підвищувати, незважаючи на контакт з алергеном. Цетиризин на додаток до блокади H<sub>1</sub>R пригнічує шкірну відповідь на тромбоцитарний фактор, що дає йому переваги перед іншими препаратами при шкірних проявах алергії. Це підтверджено в численних клінічних порівняльних дослідженнях і полягає

у здатності кумулюватися в шкірних покривах, що дає змогу препарату купіювати свербіж та гіперемію ефективніше, ніж такими препаратами, як ебастин, епінастин, терфенадин, фексофенадин і лоратадин [8].

Дозування цетиризину залежить від віку пацієнта. У дорослих під час лікування хронічної кропив'янки можливе значне збільшення терапевтичної дози (у 4 рази) тривало (відповідно до протоколу лікування). У таких випадках завжди постає питання про безпечність призначення цих доз у разі тривалого лікування.

Цетиризин — один із найбільш вивчених антигістамінних препаратів для застосування у педіатричній практиці. Його можна призначати дітям віком від 6 місяців. Про безпечність цетиризину свідчать дані статистики про частоту його використання. Так, відповідно до досліджень визначено, що цетиризин застосовують у понад 9% дітей з алергічними захворюваннями [19]. Цетиризин відіграє провідну роль у клінічних протоколах надання допомоги дітям та дорослим із різними проявами алергії [7,25].

Безпечність цетиризину вивчали в багатьох інших клінічних дослідженнях. За даними дослідження Н.А. Spiller, після перевищення дози в 4 рази в пацієнтів із тяжким перебігом кропив'янки не відмічали побічних дій на нервову та серцево-судинну систему під впливом тривалого лікування [24]. Під час досліджень із визначення токсичної дії цетиризину на лабораторних тварин встановили критичну добову дозу, яка перевищувала терапевтичну в 460 разів [11].

Значна кількість досліджень і клінічний досвід довели високий рівень ефективності цетиризину в лікуванні алергічних захворювань. Так, у дослідженні G. Ciprandi та співавт. [4] *in vitro* показали здатність цього лікарського засобу зменшувати прояви запалення епітелію носових ходів у дітей з алергічним ринітом. У подвійному сліпому, плацебо контрольованому рандомізованому дослідженні оцінили рівні цитокінів і запальних клітин у дітей з багаторічним алергічним ринітом до та після лікування цетиризином. Під спостереженням були 20 дітей (13 хлопчиків і 7 дівчаток), середній вік яких становив 13 років. Ефективність і безпечність цетиризину оцінили за допомогою мазків, змивів із носових ходів та IL-4, IL-8 до та після 2-тижневого застосування цетиризину та плацебо відповідно. Лікування цетиризином забезпечило достовірно значне зниження рівнів IL-4 ( $p < 0,01$ ) і зменшення запальних клітин слизової оболонки верхніх дихальних шляхів.

Клінічно цетиризин суттєво зменшив обструкцію носових ходів ( $p = 0,007$ ). Проведене дослідження показало високий рівень ефективності та безпечності застосування цетиризину у дітей з багаторічним алергічним ринітом.

L. Allegra та співавт. [2] обстежили 107 дітей обох статей віком від 2 до 6 років із сезонним алергічним ринітом, викликаним пилом дерев і трав. Це було багатоцентрове плацебо контрольоване дослідження, в якому діти отримували по 5 мг цетиризину у формі розчину, один раз на добу щовечора, протягом 2 тижнів. Для порівняння сформували групу, що отримувала плацебо. Для оцінки ефективності порівнювали вираженість клінічних проявів обох груп, таких як чхання, ринорея, закладеність носа та свербіж у носовій порожнині й очах. Цетиризин достовірно ефективніше зменшив вказані симптоми в дітей основної групи. Динаміку зміни симптомів оцінили за допомогою анкетування батьків, а також за оглядом лікарів. У результаті дослідження встановили достовірно швидке зменшення та зникнення вказаних симптомів ( $p = 0,02$ ). Порівнюючи тяжкість симптомів та їх динаміку в період лікування, виявили швидше поліпшення стану дітей основної групи порівняно з дітьми групи плацебо ( $p = 0,04$ ). Підсумки наприкінці дослідження показали виражену ефективність у вигляді значного та швидкого поліпшення стану у 34 з 54 пацієнтів основної групи порівняно з 25 із 53 пацієнтів, які отримували плацебо ( $p = 0,039$ ). Троє пацієнтів, які отримували цетиризин, вказали одноразово на легку сонливість.

Ефективність цетиризину в дітей з алергічним ринітом вивчили M. Masi та співавт. [10] у багатоцентровому подвійному сліпому дослідженні. Так, обстежили 124 дітей обох статей віком від 6 до 12 років. Для порівняння ефективності цетиризину залежно від дози діти основної групи отримували цетиризин по 10 мг/добу (по 5 мг вранці та ввечері) протягом 2 тижнів паралельно з плацебо в контрольній групі. Стан оцінили за клінічними проявами захворювання, такими як чхання, непрохідність носа та інші. Середній відсоток досліджуваних днів, коли симптомів не було взагалі або були найменш виражені, як повідомили пацієнти і відмітили батьки, був значно більшим у разі застосування цетиризину (56,2%), ніж у групі плацебо (29,7%). Ця різниця у 26,5% є клінічно значущою і достовірною ( $p = 0,01$ ).

Для оцінки ефективності лікарського засобу все частіше використовують спеціальні анкети —



опитування з бальною оцінкою вираженості симптомів. Спільною для всіх опитувальників є наявність питань щодо сили прояву тих чи інших симптомів алергії, які пацієнт виражає в балах. Залежно від опитувальника змінюється кількість питань, балів і період, за який оцінюють симптоми. Певні анкети спеціалізуються лише на оцінці одного алергічного стану, тоді як інші можуть оцінити і загальний стан пацієнта.

У дослідженні D.C. Pearlman та співавт. [17] використали шкалу, за допомогою якої встановили високий рівень ефективності цетиризину в лікуванні сезонного та цілорічного алергічного риніту та хронічної ідіопатичної кропив'янки. Так, у 4-тижневому рандомізованому, подвійному, сліпому, плацебо контрольованому дослідженні оцінили ефективність лікування цетиризином у формі сиропу в дозуванні 5 або 10 мг/добу залежно від віку пацієнта, а також безпечність цього лікарського засобу. Під спостереженням перебували 209 дітей віком від 6 до 11 років з алергічним ринітом. Оцінювали перебіг і вираженість клінічних симптомів шляхом опитування батьків і дітей за шкалою «Загальна комплексна оцінка тяжкості» (Total symptom severity complex score — TSSC) кожні 12 годин. TSSC враховувала вираженість таких симптомів: закладеність носа, ринорея, свербіж, чхання, порушення сну. Вираженість кожного з вказаних симптомів оцінювали від 0 до 3 балів, де 0 — відсутність симптому, а 3 — тяжкі прояви. За цією шкалою встановили достовірне зниження вираженості симптомів алергічного риніту ( $P < 0,05$ ) на тлі лікування цетиризином порівняно з групою плацебо.

В іншому рандомізованому, подвійному, сліпому, паралельному, плацебо контрольованому дослідженні A.S. Nayak та співавт. [12] порівняли ефективність цетиризину, лоратадину і плацебо. У дослідженні взяли участь 683 дитини віком від 6 до 11 років із сезонним алергічним ринітом і сенсibilізацією до дерев та весняних трав. Пацієнти застосовували цетиризин у дозуванні 10 мг ( $n=231$ ) або лоратадин у дозуванні 10 мг ( $n=221$ ), також була група плацебо ( $n=231$ ). Курс лікування тривав протягом 2 тижнів. Після спостереження встановили, що цетиризин мав виражений позитивний ефект згідно зі шкалою TSSC. Поліпшення стану було достовірно більш вираженим у групі цетиризину порівняно з групою плацебо ( $p=0,006$ ). Кращий ефект від лікування виявили у групі цетиризину порівняно з групою лоратадину, але через брак отриманих даних ці результати в

межах статистичної похибки ( $p=0,124$ ). Різниця між групами, що отримували лоратадин або плацебо, також не була статистично значущою ( $p=0,230$ ).

Chih Fang Lee та співавт. [9] обстежили 74 дітей з цілорічним алергічним ринітом віком від 6 до 12 років, яких поділили на три рівні групи. Метою дослідження було порівняти клінічну ефективність цетиризину з плацебо за допомогою шкали TSSC та визначити носову пікову швидкість видиху (nPEFR). Також усім обстежуваним провели ряд лабораторних досліджень — визначили рівень імуноглобуліну E у сироватці крові, катіонний еозинофільний білок (ECP) та кількість еозинофілів у крові та мазках із носа. Встановили, що під час 12-тижневого лікування пацієнтів їхній загальний стан і показники (nPEFR) лабораторних досліджень значно поліпшилися в пацієнтів, яких лікували цетиризином ( $p < 0,05$ ), порівняно з іншими двома групами. Встановили вищий рівень ефективності лікування цетиризином порівняно з левоцетиризином і плацебо.

У подібному дослідженні G. Ciprandi та співавт. [5] спостерігали дві групи по 10 дітей з сенсibilізацією до алергенів кліщів домашнього пилю. Усі діти отримували щодня цетиризин у дозі 10 мг або плацебо. Група, яка постійно отримувала цетиризин, показала значно нижчу частоту загострень, менш виражені прояви симптомів алергії порівняно з групою плацебо ( $p=0,002$ ). Під час дослідження довготривалого застосування цетиризину не відмічали побічних дій, як і в групі плацебо.

На сьогодні цетиризин є єдиним антигістамінним препаратом, який безперервно застосовували в дітей протягом понад 18 місяців у ході дослідження ETAS у малюків віком 1,5–2 років, під час якого виявили, що препарат не чинить жодного несприятливого впливу на неврологічний розвиток і поведінку дітей, а також на процеси росту, збільшення маси тіла, розвиток великої та дрібної моторики та мовлення. Дослідження F.E. Simons та співавт. [23] було найбільшим за кількістю обстежених, а також найтривалішим у часі з приводу вивчення ефективності лікування цетиризином. Передумовою дослідження було те, що антагоністи  $H_1$ -рецепторів не вивчені належним чином для застосування в дітей віком до 2 років, хоча їх часто застосовують лікарі в цій віковій групі за терапевтичної необхідності. Метою дослідження було перевірити гіпотезу, що цетиризин такий самий безпечний, як і пла-

цебо, у разі тривалого застосування в дітей раннього віку. У перспективному, подвійному, сліпому дослідженні дітей, що тривало 18 місяців, брали участь 817 пацієнтів з atopічним дерматитом, віком від 12 до 24 місяців на момент початку дослідження. Діти були рандомізовані і поділені на групи: діти, які отримували цетиризин у дозуванні 0,25 мг/кг двічі на добу, або діти, що застосовували плацебо. Безпечність цетиризину оцінювали за різними критеріями. Були сформовані звіти про побічні явища, щоденно заповнювали картки, проводили огляди лікарями, оцінювали фізичний розвиток, виконували електрокардіографію, визначали гематологічні й біохімічні показники крові та сечі. Під час дослідження тяжкі стани, включаючи госпіталізації, траплялися нечасто і статистично не різнилися між групами. Не виявили клінічно значущих відмінностей у порушеннях роботи нервової та серцево-судинної системи. Усі показники клінічних, лабораторних і функціональних обстежень суттєво не різнилися по групах. Очевидно, що це є одним із найяскравіших свідчень високого профілю безпечності цетиризину [23,25].

Цетиризин також має високу ефективність у лікуванні кропив'янки і безпечність застосування, що довели неодноразові дослідження [27]. Препарат застосовують у симптоматичному лікуванні свербіжів при atopічному дерматиті, який може бути передвісником розвитку бронхіальної астми в майбутньому. В одному з досліджень J.O. Warner та співавт. [28] прагнули встановити, чи застосування цетиризину порівняно з плацебо протягом 18 місяців у немовлят з atopічним дерматитом діяло лише симптоматично або справді затримувало початок астми навіть після припинення терапії. Це дослідження подвійне, сліпе, рандомізоване в паралельних груп, одна з яких отримувала цетиризин у дозуванні 0,25 мг/кг двічі на добу порівняно з плацебо. У дослідженні взяли участь немовлята віком від 1 до 2 років з atopічним дерматитом. Так, за даними, отриманими наприкінці дослідження, застосування цетиризину дало змогу запобігти розвитку астми в дітей з сенсibiliзацією до пилок трав ( $RR=0,5$ ;  $p=0,002$ ) і меншою мірою при сенсibiliзації до кліщів домашнього пилу ( $RR=0,6$ ;  $p=0,005$ ). Порівняння провели з плацебо контрольованою групою. У цій же когорті пацієнтів встановили, що застосування додаткових ліків для контролю алергії було нижчим у групі, що отримувала цетиризин, порівняно з контрольною групою (18,6% проти 24,9%,  $p=0,03$ ).

Останніми роками з'являються посилання в міжнародних протоколах на пріоритетне застосування цетиризину серед інших антигістамінних засобів другого покоління в лікуванні алергічних станів, передусім кропив'янки.

Так, Guideline for the treatment of Chronic Spontaneous Urticaria in adult patients [13], зареєстрований у Лондоні (North Central London Joint Formulary Committee), вказує на такі переваги в застосуванні цетиризину серед інших антигістамінних препаратів другого покоління, як можливість застосування його у великих добових дозах (60 мг) упродовж 7 діб без викликання подовження інтервалу QT та шлях виведення через нирки, що дає змогу комбінувати його з препаратами, що метаболізуються в печінці.

Не всі дженерики оригінальних препаратів є однаково ефективними та ідентичними за складом допоміжних речовин, тому до підбору препаратів слід ставитися відповідально, звертаючи увагу не лише на їхню вартість. Одним з ефективних і безпечних дженериків цетиризину, який діє швидко, тривало і терапевтично еквівалентний оригіналу, є Роліноз (таблетки — 10 мг, краплі — 10 мг/мл). Дія препарату спостерігається у 50% пацієнтів після застосування 10 мг уже за 20 хвилин. Застосування препарату можливе при назальних симптомах алергічного риніту, як сезонного, так і цілорічного (ринорея, свербіж у носі, чхання), а також симптомах, пов'язаних із кон'юнктивітом. Показаний при кропив'янці різних типів, у тому числі при хронічній ідіопатичній кропив'янці. Можливість тривалого застосування дає змогу рекомендувати Роліноз для вторинної профілактики алергічних захворювань при поєднаній патології. Високий рівень ефективності та безпечності цетиризину, підтверджений науковими дослідженнями, дає змогу широко застосовувати цей препарат у дитячій практиці при різних нозологіях. Роліноз має зручну для застосування в дітей форму випуску — краплі для внутрішнього прийому. Призначають дітям віком від 2 до 6 років — по 5 крапель 2 рази/добу, дітям від 6 до 12 років — по 10 крапель 2 рази/добу, а дітям від 12 років і дорослим — по 20 крапель 1 раз/добу. Таблетки Ролінозу застосовують у дітей віком від 6 років по 1/2 таблетки 2 рази/добу (таблетка має розподільчу риску для точності дозування), а в дітей віком від 12 років — по 1 таблетці 1 раз/добу. Також застосування Ролінозу, на відміну від більшості антигіста-

мінних засобів, дозволене вагітним за призначеннями лікаря.

Отже, за результатами багатьох досліджень можна констатувати, що цетиризин — один з ефективніших і безпечніших для дітей препара-

рат серед антигістамінних засобів. Є потреба широкого впровадження цетиризину в клінічну, зокрема, педіатричну практику.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- AAAAI. (2020, Sep 28). Increasing rates of allergies and asthma. American Academy of Allergy Asthma and Immunology. URL: <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/library/allergy-library/prevalence-of-allergies-and-asthma>.
- Allegra L, Paupe J, Wieseman HG, Baelde Y. (1993). Cetirizine for seasonal allergic rhinitis in children aged 2–6 years. A double-blind comparison with placebo. *Pediatr Allergy Immunol.* 4 (3): 157–161.
- Canonica GW, Blaiss M. (2011). Antihistaminic, anti-inflammatory, and antiallergic properties of the non-sedating second-generation antihistamine desloratadine: a review of the evidence. *World Allergy Organ J.* 4 (2): 47–53. doi: 10.1097/VOX.0b013e3182093e19.
- Ciprandi G, Passalacqua G, Mincarini M, Ricca V, Canonica GW. (1997). Continuous Versus On Demand Treatment with Cetirizine for Allergic Rhinitis, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 79 (6): 507–511. ISSN 1081–1206. URL: [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63057-8](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63057-8).
- Ciprandi G, Tosca MA, Milanese M et al. (2004). Cetirizine reduces cytokines and inflammatory cells in children with perennial allergic rhinitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 37: 237–240.
- EAACI. (2016, Aug). Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, 11–15 June 2016. Vienna, Austria. *Allergy.* 71 (102): 3–633. doi: 10.1111/all.12970. PMID: 27542009.
- FDA. (2021). Drugs. Food and Drug Administration. The Center for Drug Evaluation and Research (CDER). URL: <https://www.fda.gov/drugs>.
- Kondyurina EG, Elkina TN, Gribanova OA. (2013). Tsetirizin v praktike pediatrii. Originalnaya statya opublikovana na sayte RMZh. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* [Кондюрина ЕГ, Елкина ТН, Грибанова ОА. (2013). Цетиризин в практике педиатра. Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ. *Русский медицинский журнал*]. URL: [https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Cetiri\\_zin\\_v\\_praktike\\_pediatrii/#ixzz7EFRPDoxG](https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Cetiri_zin_v_praktike_pediatrii/#ixzz7EFRPDoxG).
- Lee CF, Sun HL, Lu KH, Ku MS, Lue KH. (2009). The comparison of cetirizine, levocetirizine and placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 20 (5): 493–499.
- Masi M, Candiani R, van de Venne H. (1993). A placebo-controlled trial of cetirizine in seasonal allergic rhino-conjunctivitis in children aged 6 to 12 years. *Pediatr Allergy Immunol.* 4 (4): 47–52.
- Naqvi A, Gerriets V. (2021). Cetirizine. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549776/>.
- Nayak AS, Berger WE, LaForce CF, Urdaneta ER, Patel MK, Franklin KB, Wu MM. (2017). Randomized, placebo-controlled study of cetirizine and loratadine in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 38 (3): 222–230.
- NHS. (2020). Guidelines for the treatment of Chronic Spontaneous Urticaria in adult patients. North Central London Joint Formulary Committee: 14.
- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. (2014, Aug). EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 69 (8): 992–1007. doi: 10.1111/all.12423. Epub 2014 May 10. PMID: 24816523.
- Ostrom NK. (2014, May–Jun). The history and progression of treatments for allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 35 (1): 3–10. doi: 10.2500/aap.2014.35.3758. PMID: 25582156.
- Pawankar R. (2014). Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J.* 7: 1–3. URL: <https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-12>.
- Pearlman DS, Lumry WR, Winder JA, Noonan MJ. (1997). Once-daily cetirizine effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in children aged 6 to 11 years: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Pediatr.* 36 (4): 209–215.
- Pillai S, Abbas AK, Wilson A. (2011). Cellular and Molecular Immunology: with STUDENT CONSULT. Philadelphia: Saunders. ISBN 978-1-4377-1528-6.
- Piovani D, Clavenna A, Bonati M, PeFAB group. (2014). Review of Italian primary care paediatricians identifies 38 commonly prescribed drugs for children. *Acta Paediatr.* 103 (12): e532–537. Epub 2014 Oct 2. URL: <https://doi.org/10.1111/apa.12783>.
- Portnoy JM, Dinakar C. (2004, Jan). Review of cetirizine hydrochloride for the treatment of allergic disorders. *Expert Opin Pharmacother.* 5 (1): 125–135. doi: 10.1517/14656566.5.1.125. PMID: 14680442.
- Rossi S. (2012). Australian Medicines Handbook 2012. Adelaide: Australian Medicines Handbook. ISBN 978-0-9805790-6-2.
- Sanchez-Borges M, Ansotegui IJ. (2019, Aug). Second generation antihistamines: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 19 (4): 358–364. doi: 10.1097/ACI.0000000000000556. PMID: 31169593.
- Simons FE. (2001). Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 107 (4): 703–706.
- Spiller HA, Villalobos D, Benson BE, Krenzelok EP, Anderson AD. (2002). Retrospective evaluation of cetirizine (zyrtec) ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol.* 40 (4): 525–526.
- Tereschenko E. (2015). Tsetirizin v lechenii allergicheskogo rinita: voprosy i otvety. *Pulmonologiya. Na zamitku alerholohu. Zdorovia Ukrainy.* [Терещенко Е. (2015). Цетиризин в лечении аллергического ринита: вопросы и ответы. Пульмонология. На замітку алергологів. *Здоров'я України*]. URL: [https://health-ua.com/wp-content/uploads/2015/12/35Stranitsyi-iz-OptimZU\\_pulmo-3\\_2015\\_for\\_site.pdf](https://health-ua.com/wp-content/uploads/2015/12/35Stranitsyi-iz-OptimZU_pulmo-3_2015_for_site.pdf).
- Thomsen SF. (2015). Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J.* 2. doi: 10.3402/ecrj.v2.24642.
- van den Elzen MT, van Os-Medendorp H, van den Brink I et al. (2017). Effectiveness and safety of antihistamines up to fourfold or higher in treatment of chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy.* 7: 4. Published 2017 Feb 14. doi: 10.1186/s13601-017-0141-3.
- Warner JO, ETAC Study Group. (2001). Early Treatment of the Atopic Child. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 108 (6): 929–937.

## Відомості про авторів:

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

**Московенко Олена Дмитрівна** — к.мед.н, доц. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-9582-9027>.

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

Стаття надійшла до редакції 05.10.2021 р., прийнята до друку 07.12.2021 р.



УДК 616-056.7-008.9:577.12]-07-053.4

**О.К. Колоскова, Л.В. Колюбакіна, Н.К. Богуцька, Р.В. Ткачук**

## **Складнощі діагностики рідкісної вродженої мітохондріальної патології — комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 26-го типу в дитини раннього віку: клінічний випадок**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 8(120): 62-69. doi 10.15574/SP.2021.120.62

**For citation:** Koloskova OK, Koliubakina LV, Bohutska NK, Tkachuk RV. (2021). Complications of diagnostics of rare congenita mitochondrial pathology - the combined deficit of the oxidizing phosphorylating 26 in a child of early age: clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(120): 62-69. doi 10.15574/SP.2021.120.62.

Спадкові мітохондріальні захворювання є наслідком вроджених помилок енергетичного метаболізму з дуже варіабельними і здебільшого мультисистемними проявами, потребують диференційної діагностики із широким спектром фенотипово подібних нозологій, а їх верифікація є складною проблемою та потребує мультидисциплінарного підходу.

Описано рідкісний клінічний випадок діагностованої в дівчинки раннього віку вродженої мітохондріальної патології з аутосомно-рецесивним успадкуванням — комбінований дефіцит окисного фосфорилування 26-го типу (COXPD-26) унаслідок двох мутацій у гетерозиготному стані гена TRMT5 (тРНК метилтрансфераза 5) на хромосомі 14q23. Хвороба пацієнтки супроводжувалася дебютом від народження з недостатнім набуванням ваги, проявами кардіоміопатії, повторними інтеркурентними інфекційними захворюваннями з підвищенням активності трансаміназ, креатинкінази-MB крові, гепатопатією з гіпоальбумінемією, судомним синдромом, непереносимістю вальпроєвої кислоти, прогресуючим відставанням статокінетичного та психомовленнєвого розвитку, тобто симптоматика характеризувалася прогресивністю, мультисистемністю з переважним ушкодженням серця, печінки та нервової системи. Діагностичний алгоритм мітохондріальних хвороб є одним із найскладніших у медичній практиці. Підозрілими щодо ймовірної мітохондріальної патології в дітей раннього віку можуть бути персистувальний або прогресуючий мультисистемний розлад невідомої етіології, невідомі множинні складні неврологічні прояви або неврологічний моносимптом із залученням інших систем, рідше — специфічні клінічні симптоми; персистувальний лактат-ацидоз, інші позитивні або сумнівні дані лабораторного скринінгу. Про ймовірну мітохондріальну патологію можуть свідчити численні госпіталізації, повторні консультації різних спеціалістів, багаторазові додаткові тести та множинні суперечливі діагнози. Лише повне екзомне секвенування зразка крові з аналізом варіацій числа копій генів та геномним секвенуванням нового покоління з таргетним генетичним тестуванням дало змогу діагностувати в дитини спадкове порушення обміну речовин з групи дефектів мітохондріального дихального ланцюга — комбінований дефіцит окислювального фосфорилування 26-го типу, раніше описаний лише в кількох пацієнтів.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** мітохондріальна патологія, комбінований дефіцит окисного фосфорилування 26-го типу (COXPD-26), клінічний випадок.

### **Complications of diagnostics of rare congenita mitochondrial pathology — the combined deficit of the oxidizing phosphorylating 26 in a child of early age: clinical case**

**O.K. Koloskova, L.V. Koliubakina, N.K. Bohutska, R.V. Tkachuk**

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Hereditary mitochondrial diseases are a consequence of congenital errors in energy metabolism with very variable and predominantly multisystem manifestations, they require differential diagnosis with a wide range of phenotypically similar nosologies, and their verification is a complex problem with a need of a multidisciplinary approach.

The article describes a rare clinical case diagnosed in a girl of early age of a congenital mitochondrial pathology with autosomal recessive inheritance — a combined oxidative phosphorylation deficiency of type 26 (COXPD-26) due to two mutations in the heterozygous state of the TRMT5 gene (tRNA methyltransferase 5) on the chromosome 14q23. The patient's illness was accompanied by a debut from birth and was characterized by insufficient weight gain, manifestations of cardiomyopathy, repeated intercurrent infectious diseases with increased activity of blood transaminases, creatine kinase-MB, hepatopathy with hypoalbuminemia, convulsive syndrome, intolerance to valproic acid, progressive delay in stato-kinetic and psychoverbal development, that is, the symptomatology was characterized by progression, multisystem character with predominant damage to the heart, liver and nervous system. The diagnostic algorithm for mitochondrial diseases is one of the most complex in medical practice. In young children, persistent or progressive multisystem disorder of unknown etiology, unknown multiple complex neurological manifestations or neurological monosymptom with involvement of other systems, less often — specific clinical symptoms; persistent lactic acidosis, other positive or questionable laboratory screening findings are suspicious of probable mitochondrial pathology. Numerous hospitalizations, repeated consultations by different specialists, multiple additional labtests, and multiple conflicting diagnoses may indicate a possible mitochondrial pathology.

Only whole exome sequencing of a blood sample with an analysis of variations in the number of copies of genes and genomic sequencing of a new generation with targeted genetic testing made it possible to diagnose in a child a hereditary metabolic disorder from the group of defects in the mitochondrial respiratory chain — a combined deficiency of oxidative phosphorylation type 26, previously described in only a few patients.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies. No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** mitochondrial pathology, combined deficiency of oxidative phosphorylation of type 26 (COXPD-26), clinical case.

**Сложности диагностики редкой врожденной митохондриальной патологии — комбинированного дефицита окислительного фосфорилирования 26-го типа у ребенка раннего возраста: клинический случай****Е.К. Колоскова, Л.В. Колюбакина, Н.К. Богуцкая, Р.В. Ткачук**

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Наследственные митохондриальные заболевания являются следствием врожденных ошибок энергетического метаболизма с очень вариабельными и преимущественно мультисистемными проявлениями, требуют дифференциальной диагностики с широким спектром фенотипически схожих нозологий, а их верификация является сложной проблемой и требует мультидисциплинарного подхода.

Описан редкий клинический случай диагностированной у девочки раннего возраста врожденной митохондриальной патологии с аутосомно-рецессивным наследованием — комбинированный дефицит окислительного фосфорилирования 26-го типа (COXPD-26) вследствие двух мутаций в гетерозиготном состоянии гена *TRMT5* (тРНК метилтрансфераза 5) на хромосоме 14q23. Болезнь пациентки сопровождалась дебютом с рождения с недостаточной прибавкой веса, проявлениями кардиомиопатии, повторными интеркуррентными инфекционными заболеваниями с повышением активности трансаминаз, креатинкиназы-МВ крови, гепатопатией с гипоальбуминемией, судорожным синдромом, непереносимостью вальпроевой кислоты, прогрессирующим отставанием статокинетического и психоречевого развития, то есть симптоматика характеризовалась прогрессивностью, мультисистемностью с преимущественным повреждением сердца, печени и нервной системы. Диагностический алгоритм митохондриальных заболеваний является одним из самых сложных в медицинской практике. Подозрительными относительно вероятной митохондриальной патологии у детей раннего возраста могут быть персистирующее или прогрессирующее мультисистемное расстройство неизвестной этиологии, неизвестные множественные сложные неврологические проявления или неврологический моносимптом с вовлечением других систем, реже — специфические клинические симптомы; персистирующий лактат-ацидоз, другие положительные или сомнительные данные лабораторного скрининга. О возможной митохондриальной патологии могут свидетельствовать многочисленные госпитализации, повторные консультации разных специалистов, многократные дополнительные тесты и множественные противоречивые диагнозы.

Только полное экзомное секвенирование образца крови с анализом вариаций числа копий генов и геномным секвенированием нового поколения с таргетным генетическим тестированием позволило диагностировать у ребенка наследственное нарушение обмена веществ из группы дефектов митохондриальной дыхательной цепи — комбинированный дефицит окислительного фосфорилирования 26-го типа, ранее описанный только у нескольких пациентов.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации. На проведение исследований получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** митохондриальная патология, комбинированный дефицит окислительного фосфорилирования 26-го типа (COXPD-26), клинический случай.

Спадкові мітохондріальні захворювання (МЗ) — клінічно гетерогенна група генетичних структурних або біохімічних дефектів із різним типом наслідування, що спричиняють дисфункції мітохондрій з нестачею енергетичного забезпечення клітин. Спадкові генетично детерміновані МЗ називають первинними мітохондропатіями, вони є найпоширенішими вродженими розладами метаболізму з приблизною поширеністю 1:4000–5000. Спадкові МЗ виникають унаслідок мутацій генів, кодованих ядерною і/або мітохондріальною ДНК, та клінічно супроводжуються гетерогенними, поліорганными проявами з різною варіабельністю, переважно неврологічними порушеннями та міопатіями (хоча за деяких нозологій ушкоджується лише один орган і/або система). Понад 99% мітохондріальних протеїнів кодуються ядерною ДНК (мутації, у якій успадковуються за менделівськими закономірностями), однак унаслідок пошкодження реактивними молекулами кисню швидкість мутагенезу саме мітохондріальної ДНК вища в 10 разів (такі мутації успадковуються переважно по материнській лінії).

За Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ) 10-го перегляду, МЗ (E88.4) входили

в групу інших метаболічних розладів. Згідно з МКХ 11-го перегляду, МЗ [DS: N01427] є підгрупою ендокринних, нутритивних і метаболічних хвороб, зокрема, вроджених помилок енергетичного метаболізму (5C53), куди входять 24 підгрупи спадкових мітохондріальних дисфункцій та ще 10 нозологій із залученням мітохондріальних розладів. Такі істотні зміни в класифікації свідчать про стрімке накопичення медичних знань щодо мітохондріальної патології впродовж останніх десятиріч. Маніфестація спадкових МЗ можлива в будь-якому віці, але найчастіше хвороби дебютують у дитячому віці. Виділяють неонатальну (ранню) форму, дитячу та пізню форми МЗ. За ранньої маніфестації МЗ здебільшого спостерігається прогресивність перебігу з негативною динамікою та залученням різних органів і систем, існує підвищений ризик раптової смерті [3]. Зважаючи на вищевикладене, вважаємо за доцільне навести **клінічний випадок** рідкісного спадкового МЗ у дівчинки.

Пацієнтка перебувала під наглядом лікарів ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» від народження впродовж кількох років через численні госпіталізації. Дитина від другої вагітності та пологів; вагітність перебіга-

ла без ускладнень, пологи фізіологічні на 38-му тижні гестації. Батьки та старший сибс 5 років практично здорові, шлюб не споріднений, матері та батькові відповідно 25 і 30 років. Маса тіла при народженні — 2500 кг, довжина тіла — 48 см. З анамнезу відомо, що в першу годину життя дівчинки констатовано короточасну зупинку серця, життєдіяльність відновлено, дитину виписано на 3-тю добу. Від народження дитину вигодовували грудним молоком, на дільниці перевели на вигодовування сумішшю. У віці 3 тижнів дитину вперше госпіталізовано через відсутність набування ваги з діагнозом «Білково-енергетична недостатність помірного ступеню. Вроджений двобічний дакриоцистит». Вдруге дівчинку госпіталізовано через задишку у віці 3,5 міс, коли вперше діагностовано дилатаційну кардіоміопатію (рис. 1), перикардит, полісерозит, що розвинулися на тлі проявів гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ). Під час цієї госпіталізації проведено обстеження на деякі TORCH-інфекції (токсоплазмоз, цитомегаловірусну інфекцію, герпес 1 і 2-го типу, краснуху) з визначенням рівнів IgM та G; результати виявилися негативними. Водночас рівень креатинкінази-MB у сироватці крові дитини вдвічі перевищував норму та становив 58 Од/л (у нормі — до 25 Од/л). Вже за тиждень після виписки дитину знову госпіталізовано з діагнозом «Дилатаційна кардіоміопатія? Субкомпенсована стадія. Помірна мітральна недостатність. Гострий ринофарингіт. Помірна затримка фізичного та психічного розвитку». Для верифікації діагнозу за 2 тижні після виписки проведено консультацію кардіологом Центру дитячої кардіології і кардіохірургії: виявлено помірну систолічну дисфункцію лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка — 49%, норма — 56–78%), незначне підвищення трансаміназ крові (аланінаміно-трансфераза (АЛТ) — 35,0 Од/л, норма — до 33,0 Од/л; аспартатамінотрансфераза (АСТ) — 57,0 Од/л, норма — до 32,0 Од/л), діагностовано стан після перенесеного міокардиту, однак, за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця з контрастом — даних про міокардит або фіброзних змін міокарда не виявлено. Водночас виявлено нормативні значення тиреотропного гормону та вільного тироксину (7,09 мкМО/мл при нормі 1,36–8,8; 1,11 нг/дл при нормі 1,1–2 відповідно). За 3 тижні дитину знову госпіталізовано до стаціонару з діагнозом «Афтозний стоматит, середньотяжкий перебіг. Дилатаційна кардіо-

міопатія. Гострий ринофарингіт. Затримка фізичного та психічного розвитку».

У зв'язку з частими інтеркурентними захворюваннями, що супроводжувалися змінами з боку серця та затримкою фізичного і психомоторного розвитку, виникла потреба в подальшому дообстеженні на ймовірні спадкові захворювання. У віці 8 міс дівчинку вперше консультовано в Національній дитячій спеціалізованій лікарні (НДСЛ) «Охматдит» у Центрі орфанних захворювань (ЦОЗ), де в пацієнтки виявлено підвищені рівні амонію (80,0 мкмоль при нормі до 54 мкмоль) та лактату (2,24 мМ/л при нормі 0,9–2,2 мМ/л), а також за даними тандемною мас-спектрометрії плазми крові виявлено нормальний вміст амінокислот і підвищений вміст ацилкарнітину C8, хоча повторне обстеження цього не підтвердило. При подальшому обстеженні встановлено нормативні результати детекції надлишку олігосахаридів у сечі методом тонкошарової хроматографії (лізосомні хвороби накопичення), лізосомних ферментів (визначення активності хітотриозидази (хвороба Гоше), бета-глюкуронідази, арилсульфатази А, гексозамінідази), ТМВ-тесту (мукополісахаридози) та альфа-глюкозидази (хвороба Помпе), тому в пацієнтки виключено спадкові порушення обміну амінокислот, ацилкарнітинів, хвороба Помпе, Гоше та деякі інші лізосомні хвороби накопичення.

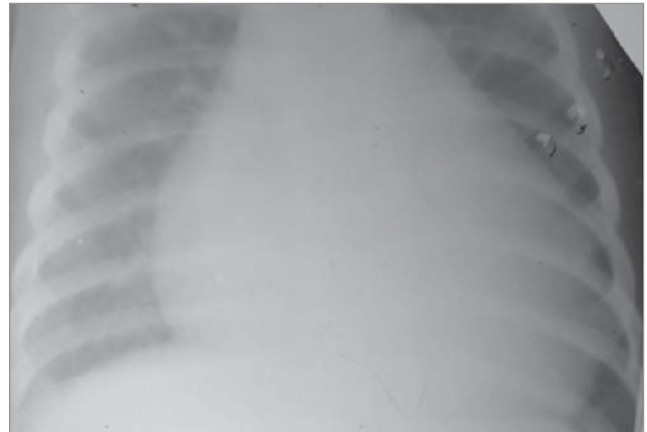
У віці 1 рік дитину госпіталізовано двічі: уперше з діагнозом «Ентеровірусна інфекція (клінічно: ентероколіт, гінгівостоматит, екзантема), середньотяжкий перебіг. Ексикоз. Вторинна дилатаційна кардіоміопатія», а вдруге з діагнозом «Позалікарняна правобічна пневмонія, середньотяжкий перебіг, дихальна недостатність, ексикоз. Стан після перенесеного кардиту. Білково-енергетична недостатність помірного ступеня. Легка затримка статокінетичного розвитку». У динаміці стан дитини погіршувався, за 1 місяць після виписки дитина знову потрапила до кардіоонкогематологічного відділення з діагнозом «Недиференційоване системне ураження сполучної тканини? Недиференційована кардіоміопатія, асцит, спленомегалія, панкреатопатія. Гепатит не уточнений. Функціональні закрепи, коліт?». За результатами обстеження відмічено неістотне підвищення рівня антинуклеарних антитіл методом імуноферментного аналізу (ІФА) — 1,14 Од (результат у межах 1,0–1,2 Од є сумнівним), нормативне значення антитіл IgG до двоспиральної ДНК (10,5 МО/мл при нега-



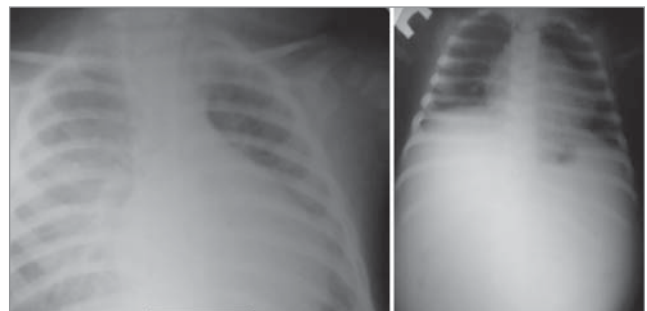
тивному значенні  $<35$ ) та креатинфосфокінази (50 Од/л при нормі 26–308), лабораторно виключено діагнози вірусних гепатитів В та С, виявлено негативні тести на печінковий цитозольний антиген типу 1 та мітохондріальний антиген М2-3Е, що дало змогу виключити аутоімунний процес та цироз печінки. Хлориди поту становили 18 мМ/л з 200 мг наважки поту. Під час мультипараметричного ультразвукового дослідження печінки вогнищевих утворень не виявлено, дифузні інфільтративні зміни — по типу гепатиту, гемодинамічні показники — у нормі. Проведено аналізи методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на вірус Епштейна—Барра, цитомегаловірус, вірус герпесу 6-го типу, отримано негативний результат. За результатами обстеження дитину переведено до гастроентерологічного відділення з діагнозом «Реактивний неспецифічний гепатит, мінімальна активність».

За період спостереження особливу увагу звернуто на постійні респіраторні захворювання, які супроводжувалися виразним клінічним поліморфізмом. Зокрема, за 1 місяць дівчинку знову госпіталізовано з діагнозом «Позалікарняна правобічна вогнищева пневмонія, середньотяжкий перебіг, дихальна недостатність, ексікоз. Гострий ринофарингіт. Системне ураження сполучної тканини. Стан після судом неясного генезу. набряковий синдром із асцитом». Після вперше діагностованого епізоду судом стан дитини погіршився, дитина стала кволюю, почала гірше ходити.

У віці 19 міс дівчинка з новим епізодом судомного синдрому потрапила до відділення анестезіології та інтенсивної терапії, де їй встановлено діагноз «Позалікарняна постаспіраційна двобічна пневмонія, гострий період. Судомний синдром неясного генезу. Фіброз печінки. Двобічна нефропатія. Дилатаційна кардіоміопатія. Недиференційоване системне ураження сполучної тканини, системний червоний вівчак? Полісерозит (перикардит, плеврит, асцит)» (див. рис. 2 — рентген органів грудної клітки (ОГК) і черевної порожнини дитини). Упродовж кількох місяців на тлі нормативних значень білірубіну, лужної фосфатази, холестерину та тригліцеридів у дитини постійно утримувались істотні гіпопротеїнемія та гіпоальбумінемія (білок сироватки min-max — 45,9–58,2 г/л, альбумін сироватки — 29,3–34,4 г/л) і підвищення трансаміназ: min-max АЛТ — 51,3–118,2 Од/л (норма — 5–41 Од/л) та АСТ — 68,4–113,5 Од/л (норма — 5–37 Од/л).



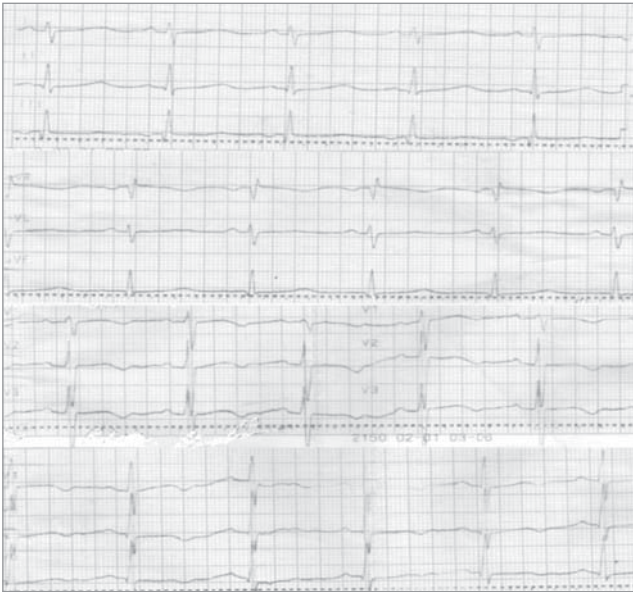
**Рис. 1.** Рентгенограма органів грудної клітки (дитині 3,5 міс, кардіомегалія)



**Рис. 2.** Рентгенограма органів грудної клітки (дитині 19 міс, кардіомегалія, двобічні вогнищеві зміни у легеневій паренхімі) та оглядова рентгенограма грудної та черевної порожнин (рідина в очеревинній порожнині)

На початковій ЕКГ на момент госпіталізації виявлено неспецифічні зміни — QTс 408 мсек, порушення реполяризації міокарда та зниження вольтажу в стандартних відведеннях (рис. 3). Судоми в дитини впродовж тижня були резистентними до фенобарбіталу, у зв'язку з цим як протисудомний засіб застосовано вальпроєву кислоту, що супроводжувалося негайним погіршенням стану дитини та істотним подовженням інтервалу QTс до 849 мсек при нормі до 440–470 мсек. Тому вальпроєву кислоту відмінено, а в подальшому з протисудомною метою призначено леветирацетам, який пацієнтка отримувала ще принаймні впродовж місяця. На 6-ту добу після відміни вальпроєвої кислоти QTс нормалізувалося до 444 мсек. Регулярні ПЛР-обстеження на SARS-CoV-2 під час госпіталізацій дитини постійно були негативними.

Через підозру на недиференційоване системне ушкодження сполучної тканини здійснено спрямоване дообстеження. При лабораторному обстеженні крові дитини при нормативних значеннях трансаміназ, білірубіну, методом ІФА виявлено позитивний рівень антинуклеарних антитіл до рибонуклеопротей-



**Рис. 3.** Електрокардіограма дитини віком 19 міс, на момент госпіталізації до стаціонару в стані метаболічної кризи: зниження вольтажу в стандартних відведеннях, помірне порушення реполяризації міокарда

ну IgG 2,8 ( $\geq 1,0$  — позитивне значення) при негативних значеннях антитіл до двоспиральної ДНК, хроматину, рибосомального протеїну, SS-A 52/60, SS-B, Sm, Sm/RNP, Sci-70, Jo-1 та центромеру B, вовчакового антикоагулянту. Водночас продовжено пошук імовірної спадкової патології. За даними медико-генетичне дослідження зразка крові дитини (Invitae Corporation) виявлено два патогенні варіанти мутації c.-119\_116del у гені GALT (гомозигота), що асоціює з галактоземією Дуарте (ауто-сомно-рецесивний варіант дефіциту галактозо-1-фосфат уридилілтрансферази). Наявність у нашої пацієнтки лише двох патогенних мутацій c.-119\_116del варіанту Дуарте в гені GALT за відсутності інших патогенних варіантів ймовірно асоціюватиме з приблизно 50-відсотковим рівнем активності ферменту, що не підтверджує діагноз галактоземії Дуарте. Дійсно, виявлено нормативну активність глюкозо-1-фосфат уридилілтрансферази крові дитини — 8,4 Од/гHb. Крім того, виявлено один з імовірно патогенних варіантів мутації c.1844C>T (p.Pro615Leu) у гені GLDC, що асоціює з ауто-сомно-рецесивним варіантом гліцинової енцефалопатії. Однак у дитини мутацію виявлено в гетерозиготному стані, що не дало змоги верифікувати остаточний діагноз гліцинової енцефалопатії. Водночас наявну клінічну симптоматику пацієнтки не можна пояснити виявленими мутаціями, тому продовжено діагностичний пошук.

Для подальшого консультування, дообстеження та лікування дитину віком 22 міс спрямовано до НДСЛ «ОХМАТДИТ», м. Київ. За даними МРТ, у головному мозку дитини виявлено: дифузні атрофічні зміни та явища гіпомієлінізації білої речовини півкуль головного мозку, блідих куль мозочку, з ознаками поширених набряково-ішемічних змін білої речовини в перивентрикулярних відділах, на рівні дорзальних ніжок внутрішньої капсули, мозолистого тіла, фімбрій гіпокампів, у зоні дорзальних трактів моста, що може відповідати дисметаболічним змінам, нейродегенеративному процесу. Під час дообстеження в пацієнтки встановлено нормативні значення тирео-тропного гормону та вільного тироксину (3,75 мкМО/мл при нормі 0,7–3,97; 1,45 нг/дл при нормі 0,96–1,77 відповідно), альфа-1 анти-трипсину (1,02 г/л), тенденція до гіпоглікемії (натще — 3,3 мМ/л, через 12 год — 2,7 мМ/л), гіпокортизолемія (28,17 нмоль/л при нормі 171–536, упродовж останніх місяців отримувала преднізолон) і гіпотрофіємію з гіпоальбумінемією (32,2–33,8 г/л). Вміст IgA, IgM у сироватці крові та субпопуляції лімфоцитів крові були без особливостей, вміст IgG — із тенденцією до зниження (3,4 г/л) на тлі преднізолонотерапії, скринінгове дослідження вмісту амінокислот та ацетилкарнітинів у сухій плямі крові методом рідинної хроматографії тандемної мас-спектрометрії (LC-MS/MS) патології не виявило, креатинін сечі — 2,29 мМ/л, помірно підвищений рівень лактату крові (2,54 мМ/л). Діагноз на момент виписці з НДСЛ «ОХМАТДИТ»: «Нейродегенеративне захворювання неуточненого генезу. Вторинна кардіоміопатія. Затримка стато-моторного та психомовленнєвого розвитку. Симптом нервово-рефлекторної збудливості, симптоматична епілепсія».

Пізніше повне екзомне секвенування (CENTOGENE GmbH) виявило в дитини дві мутації гена TRMT5 у гетерозиготному стані, зокрема c.1503\_1504del (імовірно патогенний відповідно до рекомендацій CENTOGENE та ACMG) та c.312\_315del (патогенний відповідно до рекомендацій CENTOGENE та ACMG). За умови знаходження гетерозиготних імовірно патогенного та патогенного варіантів, ідентифікованих у гені TRMT5, у стані компунд-гетерозиготи (у транс-) у дитини вірогідно наявний генетичний діагноз ауто-сомно-рецесивного комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 26-го типу, тому для остаточ-

ного діагнозу доцільно дообстежити батьків. Остаточного встановлено в ЦОЗ діагноз дівчинки «Спадкове порушення обміну речовин з групи дефектів мітохондріального дихального ланцюга: комбінований дефіцит окисного фосфорилування 26-го типу. Аутосомно-рецесивний тип успадкування. Вторинна кардіоміопатія. Затримка стато-моторного та психомовленнєвого розвитку. Симптоматична епілепсія. Гепатит, синдром гепатомегалії». Надані спеціалістами Центру рекомендації щодо подальшого ведення дитини передбачали спостереження кардіолога, невролога та педіатра, консультацію офтальмолога, динамічне спостереження в ЦОЗ, рекомендовано щопівроку проводити електроенцефалографію, електрокардіографію, ехокардіографію, визначати вміст білка, рівнів глюкози, сечовини, креатиніну, ліпази, трансаміназ, креатинфосфокінази, щорічно проводити аудіограму. Призначено симптоматичне лікування, лікувальну фізичну культуру, масаж і медико-соціальну реабілітацію.

Рідкісним варіантом спадкової мітохондріальної патології [DS:H01427] є комбінований дефіцит окисного фосфорилування (COXPD) — група з 50 мультисистемних хвороб із варіабельними проявами, що виникають унаслідок дефектів у системі окисного фосфорилування мітохондрій. У науковій літературі попередньо описали лише чотири клінічні випадки з комбінованим дефіцитом окисного фосфорилування 26-го типу (COXPD-26) з подібними патогенними варіантами мутацій у гені TRMT5 (тРНК метилтрансфераза 5) на хромосомі 14q23 із високоваріабельним фенотипом та аутосомно-рецесивним успадкуванням. С.А. Rowell та співавт. (2015) [8] описали це захворювання у двох неспоріднених пацієнтів. Про першу пацієнтку, жінку віком 25 років, раніше повідомили Haller та співавт. (1989) [5]. У пацієнтки впродовж життя були непереносимість фізичних навантажень із вираженою задишкою, лактат-ацидоз і прогресуюча міопатія, пізніше в неї розвинулась екзокринна недостатність із мальабсорбцією, гіперглікемія, ниркова тубулопатія, цироз печінки, спастичність із гіперрефлексією та легка дистальна парестезія, смерть настала уві сні у віці 55 років. Іншим пацієнтом був хлопчик віком 7 років із затримкою росту та недостатньою вагою, міопатією, гіпотонією з гіпореклексією, сповільненням нервової провідності, гіперлактатемією, гіпертрофічною необструктивною кардіоміопатією, порушенням моторики шлун-

ково-кишкового тракту, з невираженими дисморфічними проявами (трикутне обличчя з маленьким ротом, блакитні склери та злиття первинних верхніх різців), легкою атрофією мозку та затримкою мієлінізації, що супроводжувалися затримкою психомоторного розвитку: у віці 7 років хлопчик не міг сидіти, стояти або ходити без підтримки, мав затримку мовленнєвого розвитку. М.А. Tarnopolsky та співавт. (2017) описали ще двох пацієнток — сестер віком 46 та 51 рік, в яких з дитинства спостерігали подібну до вже описаної симптоматики, зокрема, непереносимість фізичних навантажень із задишкою, м'язову слабкість, спастичний парапарез, аксональну сенсорну нейропатію, затримку розвитку, підвищення лактату крові, а у старшої жінки маніфестували ще й інші прояви — втрата зору з атрофією зорового нерва, енцефалопатія з інсультподібними епізодами, психоз і депресія, судоми [9].

Діагностичний алгоритм за МЗ, напевно, є одним із найскладніших у медичній практиці [1]. Мітохондріальні хвороби можуть супроводжуватися різними проявами, залучати різні органи та системи і дебютувати в різному віці, одна і та ж мутація релевантних генів МЗ може спричиняти різні фенотипи, водночас той самий фенотип МЗ може супроводжуватися мутаціями в різних генах [3]. Всебічний анамнез необхідно доповнювати не лише поглибленим загальноклінічним обстеженням, але й вибором певних спеціалізованих неврологічних, офтальмологічних, отологічних, ендокринологічних, кардіологічних, гастроентерологічних, нефрологічних, гематологічних досліджень [6]. Відсутність клінічних патогномічних ознак потребує динамічного нагляду, а також визначає необхідність пошуку високочутливих і специфічних біомаркерів для підтвердження діагнозу МЗ. Серед лабораторних досліджень лактат крові використовується як основний біохімічний маркер для скринінгу МЗ, однак нормальний рівень молочної кислоти в крові не виключає мітохондріального розладу, а його підвищення притаманне і для багатьох інших хвороб. Іноді дослідження лактату здійснюють у відповідь на оральне навантаження глюкозою. Діагностично значущим може бути підвищене співвідношення лактат / піруват у крові та лікворі. Оскільки лактат-ацидоз притаманний і для інших метаболічних розладів, то для диференційної діагностики доцільно проводити метаболічний скринінг із вимірюванням співвідношення кетонових тіл



(3-ОН бутират / ацетоацетат) плазми, сироваткових трансаміназ, кількісне визначення амінокислот у плазмі, tandemна мас-спектрометрія (MS/MS), дослідження ацилкарнітинового профілю плазми та органічних кислот сечі тощо. Нейровізуалізація за допомогою МРТ головного мозку та серця є специфічним методом діагностики окремих клінічно фенотипових МЗ, а також важливим засобом диференційної діагностики та моніторингу. Морфологічне дослідження біоптатів м'язів за допомогою світлової та електронної мікроскопії є допоміжним методом діагностики МЗ, комплексний ферментний аналіз мітохондріального дихального ланцюга біоптованих м'язів або шкірних фібробластів корисний для підтвердження відповідного дефекту або пошуку причинного фактора мутації ядерної ДНК. Існують різні консенсуси щодо діагностичних алгоритмів МЗ у дитячому віці в цілому, змінені критерії Уокера та за окремими спеціальностями в педіатрії на підставі комплексної оцінки клінічних, біохімічних та молекулярно-генетичних основних і другорядних критеріїв, також запропоновані окремі національні діагностичні алгоритми [7].

Насамкінець підтвердження діагнозу МЗ молекулярно-генетичними методами часто залишається проблемним: за визначеного фенотипу синдромних МЗ першим кроком є скринінг загальних точкових мутацій, загальних делецій у мітохондріальній ДНК або специфічних мутацій у ядерній ДНК, можливий пошук мутацій причинних генів на ядерній ДНК методом прямого секвенування, вимірювання вмісту мітохондріальної ДНК ушкоджених тканин, в інших випадках необхідні додаткові сучасніші молекулярно-генетичні методи дослідження. У діагностиці МЗ нашої пацієнтки застосовано метод повного екзомного секвенування зразка крові (у тому числі аналіз варіацій числа копій генів та геномне секвенування нового покоління) з таргетним CentoMito® генетичним тестування для діагностики саме МЗ. У дитини виявили дві різні мутації (патогенну та ймовірно патогенну) гену TRMT5 у гетерозиготному стані, тому для остаточної верифікації діагнозу комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 26-го типу необхідне подальше генетичне обстеження батьків для підтвердження стану компаунд-гетерозиготи (у транс-). Жодних клінічно релевантних варіантів у мітохондріальному геномі, які б від-

повідали фенотипу в дитини, не виявили, однак гетероплазматичні мітохондріальні варіанти з низькою частотою можуть не виявлятися у зразку крові.

Показаннями до такого дослідження за підозри на МЗ у дітей раннього віку можуть бути персистувальний або прогресуючий мультисистемний розлад невідомої етіології, невідомі множинні складні неврологічні прояви або неврологічний моносимптом із залученням інших систем, рідше — специфічні для певного МЗ клінічні симптоми; персистувальний лактат-ацидоз, інші позитивні або сумнівні дані лабораторного скринінгу тощо. Для поліпшення клінічного розпізнавання МЗ на ранніх етапах медичної допомоги, розширення можливості застосування скринінгових діагностичних тестів, щоб визначитися з необхідністю спрямування пацієнта до спеціалізованого центру, наразі є актуальним питання удосконалення та спрощення алгоритму з переліком специфічних «червоних прапорців» клінічних проявів та базових доступних метаболічних скринінг-тестів початкового діагностичного пошуку МЗ у ранньому дитячому віці [4].

Про ймовірну орфанну мітохондріальну патологію можуть свідчити численні госпіталізації, повторні консультації різних спеціалістів, багаторазові додаткові тести та множинні суперечливі діагнози пацієнтів, шлях до остаточного діагнозу є не лише складним і різновекторним для лікарів, але й тривалим та виснажливим для родини і пацієнта. Вікова варіабельність дебюту та поліморфність клінічних проявів МЗ, потреба диференційної діагностики із широким спектром більш поширених фенотипово подібних нозологій, недостатня інформованість широкого загалу лікарів різних спеціальностей, відсутність надійних чутливих і специфічних скринінгових та/або діагностичних біомаркерів ускладнює виявлення та своєчасну діагностику МЗ.

Отже, хвороба нашої пацієнтки супроводжувалася раннім дебютом, практично з народження, коли відмітили раптову зупинку серця, погану динаміку ваги, за кілька місяців встановили діагноз кардіоміопатії. Невдовзі на тлі повторних інфекційних захворювань у дитини виявили підвищення активності трансаміназ, креатинкінази-МВ крові (що притаманно МЗ, дефектам окиснення жирних кислот і гліколізу), гепатопатію з гіпопротеїнемією та гіпоальбумінемією, енце-

фалопатію та судомний синдром, погіршення стану та подовження інтервалу QT у відповідь на застосування вальпроєвої кислоти, прогресування у відставанні статокінетичного та психомовленнєвого розвитку, які на тлі супутніх захворювань маніфестували у вигляді епізодів декомпенсації — метаболічної кризи. Динаміка клінічної симптоматики рідкісного МЗ у дівчинки характеризувалася прогресивністю, мультисистемністю з переважним ушкодженням серця, печінки та нервової системи. Лише завдя-

ки повному екзомному секвенуванню вдалося завершити тривалий діагностичний пошук верифікацією діагнозу спадкового порушення обміну речовин із групи дефектів мітохондріального дихального ланцюга: комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 26-го типу.

*Автори заявляють, що цей рукопис ще не був опублікованим, не був прийнятим і не знаходиться на розгляді в іншому видавництві.*

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Chen L, Winger AJ, Knowlton AA. (2014). Mitochondrial dynamic changes in health and genetic diseases. *Molecular biology reports*. 41(11): 7053—7062. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3663-y>.
- Chi CS. (2015). Diagnostic approach in infants and children with mitochondrial diseases. *Pediatrics and neonatology*. 56(1): 7—18. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.03.009>.
- Grechanina YuB, Grechanina OYa, Shkolnikova DV. (2020). Mitochondrial diseases: genetic epidemiology, diagnosis and treatment. *Health of Ukraine. Pediatrics*. 55; 4: 34—38. [Гречаніна ЮБ, Гречаніна ОЯ, Школьнікова ДВ. (2020). Мітохондріальні хвороби: генетична епідеміологія, діагностика та лікування. *Здоров'я України. Педіатрія*. 55; 4: 34—38].
- Haas RH, Parikh S, Falk MJ, Saneto RP, Wolf NI, Darin N, Cohen BH. (2007). Mitochondrial disease: a practical approach for primary care physicians. *Pediatrics*. 120(6): 1326—1333. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0391>.
- Haller RG, Lewis SF, Estabrook RW, Di Mauro S, Servidei S, Foster DW. (1989). Exercise intolerance, lactic acidosis, and abnormal cardiopulmonary regulation in exercise associated with adult skeletal muscle cytochrome c oxidase deficiency. *The Journal of clinical investigation*. 84(1): 155—161. <https://doi.org/10.1172/JCI114135>.
- Karimzadeh P. (2015). Approach to neurometabolic diseases from a pediatric neurological point of view. *Iranian journal of child neurology*. 9(1): 1—16.
- Parikh S, Goldstein A, Karaa A, Koenig MK, Anselm I et al. (2017). Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. 19(12). <https://doi.org/10.1038/gim.2017.107>.
- Powell CA, Kopajtich R, D'Souza AR, Rorbach J, Kremer LS et al. (2015). TRMT5 Mutations Cause a Defect in Post-transcriptional Modification of Mitochondrial tRNA Associated with Multiple Respiratory-Chain Deficiencies. *American journal of human genetics*. 97(2): 319—328. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.06.011>.
- Tarnopolsky MA, Brady L, Tetreault M, Care-Rare Canada Consortium (2017). TRMT5 mutations are associated with features of complex hereditary spastic paraparesis. *Neurology*. 89(21): 2210—2211. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004657>.

## Відомості про авторів:

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

**Колюбакіна Лариса Вікторівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0002-6735-5602>.

**Богущька Наталія Казимирівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0001-6268-1452>.

**Ткачук Роман Васильович** — аспірант каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0002-6753-2365>.

Стаття надійшла до редакції 15.09.2021 р., прийнята до друку 07.12.2021 р.

УДК 616.718.6-006.3.04-053.2-089

**В.В. Фідельський, В.Л. Кобись, В.М. Бовкун, С.М. Безверхий, О.М. Міщенко**

## **Пересадка васкуляризованого епіфізарного трансплантату проксимального відділу маломілкової кістки в дитини із саркомою Юінга (клінічний випадок)**

Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 8(120): 70-73. doi 10.15574/SP.2021.120.70

**For citation:** Fidelskyi VV, Kobys VL, Bovkun VM, Bezverkhyy SM, Mishchenko OM. (2021). Transplantation of vascularized epiphyseal graft of the proximal tibia in a child diagnosed with Ewing's sarcoma. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(120): 70-73. doi 10.15574/SP.2021.120.70.

Реконструкція кісток після повної хірургічної резекції пухлини в дітей зі скелетом, що росте, є хірургічною проблемою. Особлива проблема периакулярної реконструкції проксимального відділу стегна і вертлюжної западини полягає в особливій структурі і функції, що забезпечує рух і опору, тому недостатньо пересадки тільки васкуляризованого аутоаутотрансплантату маломілкової кістки. Використання вільних кісткових ревааскуляризованих аутоаутотрансплантатів дає змогу замінити значні дефекти трубчастих кісток.

**Клінічний випадок.** Наведено випадок пересадки васкуляризованого епіфізарного трансплантату проксимального відділу маломілкової кістки в дитини з діагнозом «Саркома Юінга проксимального відділу стегнової кістки» після резекції пухлини у відділенні реконструктивної і пластичної мікрохірургії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України.

**Висновки.** Пересадка васкуляризованого епіфізарного трансплантату проксимального відділу маломілкової кістки зі збереженою суглобовою поверхнею після видалення пухлини разом з ураженим фрагментом стегнової кістки забезпечує відновлення рухливості суглоба і, головне, потенціал росту, що має незаперечне значення в дітей.

Лікувальна тактика виявилась ефективною і дала змогу врятувати життя дитини.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** пересадка васкуляризованого епіфізарного трансплантату, діти, клінічний випадок.

### **Transplantation of vascularized epiphyseal graft of the proximal tibia in a child diagnosed with Ewing's sarcoma**

**V.V. Fidelskyi, V.L. Kobys, V.M. Bovkun, S.M. Bezverkhyy, O.M. Mishchenko**

National Children's Specialized Hospital MOZ of Ukraine «OHMATDYT», Kyiv

Bone reconstruction after complete surgical resection of a tumor in children with a growing skeleton is a surgical problem. A special problem of periarticular reconstruction of the proximal femur and acetabulum is a special structure and function that provides movement and resistance, so transplantation of only vascularized autograft of the tibia is not enough. The use of free bone revascularized autografts makes it possible to replace significant defects of tubular bones.

**Clinical case.** The case of transplantation of vascularized epiphyseal graft of the proximal tibia in a child diagnosed with Ewing's sarcoma of the proximal femur, after tumor resection in the Department of Reconstructive and Plastic Microsurgery National Children's Specialized Hospital MOZ of Ukraine «OHMATDYT».

**Conclusions.** Transplantation of a vascularized epiphyseal graft of the proximal tibia with preserved articular surface after removal of the tumor together with the affected fragment of the femur, restores joint mobility and, most importantly, growth potential, which is undeniable in children.

The treatment tactics proved to be effective and saved the child's life.

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:** vascularized epiphyseal graft transplantation, children, clinical case.

### **Пересадка васкуляризованого епіфізарного трансплантата проксимального отдела малоберцовой кости у ребенка с саркомой Юинга (клинический случай)**

**В.В. Фидельский, В.Л. Кобись, В.Н. Бовкун, С.Н. Безверхий, Е.Н. Мищенко**

Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ» МЗ Украины, г. Киев

Реконструкция костей после полной хирургической резекции опухоли у детей с растущим скелетом является хирургической проблемой. Особая проблема периакулярной реконструкции проксимального отдела бедра и вертлужной впадины заключается в особой структуре и функции, которые обеспечивают движение и опору, поэтому пересадки только васкуляризованного аутоаутотрансплантата малоберцовой кости недостаточно. Использование свободных костных ревааскуляризованных аутоаутотрансплантатов позволяет заместить значительные дефекты трубчатых костей.

**Клинический случай.** Представлен случай пересадки васкуляризованного епифизарного трансплантата проксимального отдела малоберцовой кости у ребенка с диагнозом «Саркома Юинга проксимального отдела бедренной кости» после резекции опухоли в отделении реконструктивной и пластической микрохирургии Национальной детской специализированной больницы «ОХМАТДЕТ» МЗ Украины.

**Выводы.** Пересадка васкуляризованного епифизарного трансплантата проксимального отдела малоберцовой кости из сохранённой суставной поверхностью после удаления опухоли вместе с поражённым фрагментом бедренной кости обеспечивает восстановление подвижности сустава и, главное, потенциал роста, что имеет неоспоримое значение у детей.

Лечебная тактика оказалась эффективной позволила спасти жизнь ребёнка.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. На проведение оперативного вмешательства получено информированное согласие родителей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** пересадка васкуляризованного епифизарного трансплантата, дети, клинический случай.

На сьогодні в арсеналі мікрохірургів є достатня кількість аутоаутотрансплантатів — комплекси м'яких тканин з осьовим типом кровообігу, що у подальшому включають у себе фрагмент кістки і нарешті ізолюваний кістковий трансплантат із кровопостачанням, це фрагмент гребеня клубо-

вої кістки на глибоких огинальних клубових артеріях і вені, фрагмент ребра на міжреберних судинах, зовнішній край лопатки, маломілкова кістка з перонеальними артерією і веною [3].

Пропозиція застосування васкуляризованого аутоаутотрансплантату маломілкової кістки



має понад столітню історію, але вперше в 1975 р. G.I. Taylor за допомогою мікрохірургічної техніки виконав пересадку вільного ревааскуляризованого кісткового трансплантату малогомілкової кістки [5].

Основною перевагою вільних кісткових ревааскуляризованих ауто трансплантатів є можливість заміщення дефектів трубчастих кісток, а обмеженням вибору кісткового ауто трансплантату є максимальна довжина дефекту трубчастої кістки — це понад 5 см, що буває при вроджених аномаліях, у результаті травмування, резекції пухлини, наслідків інфекцій як верхніх, так і нижніх кінцівок [2].

Так само перевагою можна вважати швидке зрощення, відновлення рухливості суглоба і, головне, потенціал росту, що має незаперечне значення в пацієнтів зі скелетом, що росте. Запобігання невідповідності довжини кінцівки в майбутньому стане актуальною проблемою [2].

Застосування васкуляризованого ауто трансплантату малогомілкової кістки є однією з найпоширеніших операцій у реконструкції дефектів довгих трубчастих кісток стегон і кісток передпліччя [2]. У Національній дитячій спеціалізованій лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України (НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України) такі операції проводять із 2010 р. онкохворим, усього прооперували 17 пацієнтів.

Реконструкція кісток після повної хірургічної резекції пухлини в дітей зі скелетом, що росте, є хірургічною проблемою [4]. Особлива проблема периартикулярної реконструкції проксимального відділу стегна і вертлюжної западини полягає в особливій структурі і функції, що забезпечує рух і опору, тому недостатньо пересадки тільки васкуляризованого ауто трансплантату малогомілкової кістки [1].

Наведено перший клінічний випадок у відділенні реконструктивної і пластичної мікрохірургії НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України пересадки васкуляризованого епіфізарного трансплантату проксимального відділу малогомілкової кістки в дитини з діагнозом «Саркома Юінга проксимального відділу стегнової кістки» після резекції пухлини.

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

### Клінічний випадок

У січні 2021 р. в рамках договору про співпрацю з Київським міським онкологічним цен-

тром до вищезазначеного відділення госпіталізовано дівчинку віком 4 роки з діагнозом «Саркома Юінга проксимального відділу правої стегнової кістки» для планового оперативного лікування.

За даними анамнезу: наприкінці 2019 р. після чергового перенесення гострої респіраторної вірусної інфекції дівчинка почала скаржитися на біль у кульшовому суглобі. Ортопед призначив лікування з приводу реактивного артрити. Під час подальшого обстеження з приводу спонтанного перелому правої стегнової кістки дитині проведено комп'ютерну томографію і встановлено зміни проксимальної частини правої стегнової кістки, характерні для саркоми Юінга. Дитину направлено для дообстеження і лікування до Національного інституту раку в місті Києві, де встановлено діагноз «Дрібнокруглоклітинна пухлина сімейства саркоми Юінга». Дитині призначено 8 курсів хіміотерапії, 23 курси променевої терапії.

У період передопераційної хіміотерапії і після неї дитині проведено додаткове дообстеження: ангіокомп'ютерну томографію, рентгенологічне обстеження правого стегна і лівої гомілки для визначення необхідного обсягу резекції пухлини і забору трансплантату (рис. 1). Запланована довжина трансплантату — 16,5 см.

Визначена тактика ведення пацієнта: видалення пухлин разом з ураженим фрагментом стегнової кістки, заповнення дефекту васкуляризованим ауто трансплантатом проксимального відділу малогомілкової кістки з епіфізом, який розміщений у каркасі видаленої пастеризованої стегнової кістки, для збереження росту і розвитку суглобових поверхонь і рухів у кульшовому суглобі. Для відновлення природної анатомії, крім васкуляризованого ауто трансплантату малогомілкової кістки, заплановано застосування видаленого, пастеризованого і технічно обробленого ауто трансплантату з фрагмента стегнової кістки з пухлиною в якості муфти.

Оперативне втручання проведено в положенні дитини на спині, одночасно з видаленням пухлини правого стегна з протилежного боку узято трансплантат малогомілкової кістки (рис. 2). Остаточний дефект відповідав запланованому 16,5 см.

Протокол операції з узяття васкуляризованого епіфізарного трансплантату проксимального відділу малогомілкової кістки з передньої великогомілкової артерією і веною в якості судинної ніжки лівої нижньої кінцівки.



**Рис. 1.** Комп'ютерна томографія зі змінами в проксимальній частині правої стегнової кістки з розміткою



**Рис. 2.** Кістковий трансплантат із малогомілкової кістки лівої гомілки. Довжина — 16,5 см



**Рис. 3.** Видалена уражена пухлиною проксимальна частина правої стегнової кістки



**Рис. 4.** Видалена частина стегнової кістки, що була пастеризована в автоклаві, з наскрізним пазом — вікном по передній поверхні зі збереженою кістковою муфтою довжиною до 2 см



**Рис. 5.** Видалена частина стегнової кістки, що була пастеризована в автоклаві, із розміщеним у ній аутотрансплантатом із малогомілкової кістки



**Рис. 6.** Комплекс «аутотрансплантат — муфта», фіксовані пластиною з 7 гвинтами



**Рис. 7.** Судинний анастомоз васкуляризованого аутотрансплантату з малогомілкової кістки

Операція під джгутом. Над проекцією сухожилля двоголового м'яза стегна, через середину голівки малогомілкової кістки, яка контурується, з переходом на передню поверхню гомілки по центру, між великогомілковим м'язом і довгим розгиначем пальців стопи, у дистальному напрямку до нижньої третини маркером намітили лінію розрізу. Знизу вгору в проксимальному напрямку розсікли шкіру, підшкірну клітковину і фасцію по довжині всього передбачуваного доступу. З нижнього кута рани в міжм'язовий простір, спереду назад і проксимально, між переднім великогомілковим м'язом і довгим разгиначем пальців дійшли до міжкісткової перегородки і ближче до великогомілкової кістки, виділили передню великогомілкову артерію і власне судинно-нервовий пучок (добре визначається), потім між пучком і великогомілковою кісткою акуратно розсікли в проксимальному напрямку поздовжньо міжкісткову перегородку по ходу пучка з одночасним відділенням малогомілкового нерва. У цей момент осцилюючою пилкою перетнули

малогомілкову кістку довжиною 16,5 см (від верхівки голівки малогомілкової кістки до місця остеотомії). Після виконаного продовжили виділяти великогомілкову артерію і судинно-нервовий пучок. Під час доступу в міжм'язовий простір і при розсіченні зустрічаються спорадичні гілки глибокого малогомілкового нерва (нагадують павутину), зберегти, практично, деякі м'язові гілки неможливо. Відділили судинний пучок на перетинці зі збереженням від 2 мм (місцями до 4 мм) м'якотканинної (м'язової) смужки. Щоб розширити операційне поле, нижче голівки малогомілкової кістки, попереду, над місцем проходження гілок малогомілкового нерва поперечно пересікли: м'яз довгого розгинача пальців та довгого і короткого малогомілкових м'язів. Малогомілковий нерв виділили, взяли на резинові смужки і відвели. Потім звільнили голівку малогомілкової кістки, продовжуючи розріз перегородки до її переднього отвору, і розкрили тібіофібулярний суглоб, ротацією допомогли виділити бічну колатеральну зв'язку і відсікли

сухожилля двоголового м'яза стегна. **Відповідальний момент** — виконуючи ротацію голівки малогомілкової кістки (виділили і акуратно відокремили власний судинний пучок малогомілкової кістки), виділили судинний пучок із передньою великогомілковою артерією вище її виходу з переднього отвору зі збереженням передньої поворотної артерії і наклали лігатури з подальшим перетином однойменної артерії і вени. Витягнули трансплантат. Зняли джгут, провели контрольний гемостаз. Тривалість ішемії — 118 хв.

Водночас провели видалення пухлини, без джгута, у межах здорових тканин, без істотних особливостей. Слід зазначити, що при резекції пухлини частково зберегли васкуляризовану проксимальну частину 1/3 голівки стегнової кістки, не уражену пухлинним процесом, для збереження і відновлення анатомії суглоба (рис. 3).

Третій етап операції — власне фіксація васкуляризованого аутотрансплантату на місце видаленої проксимальної частини стегнової кістки. Попередньо видалену частину стегнової кістки пастеризували в автоклаві за температури 100 градусів, потім механічно обробили у вигляді випилювання наскрізного паза — вікна по передній поверхні зі збереженням кісткової муфти довжиною до 2 см, у дистальному її відділі, потім шарошкою (кулястою фрезою) ретельно обробили кістковомозковий канал із видаленням губчастої частини кістки і всіх елементів, які відносяться до колишньої пухлини (рис. 4).

Утворену порожнину у видаленій частині стегнової кістки підігнали за розмірами до

аутотрансплантату так, щоб його судинна ніжка вільно виходила в паз муфти (рис. 5).

Після виконаного встановили на передбачуване місце фіксації комплекс «аутотрансплантат — муфта» з урахуванням анатомічної відповідності й зафіксували його пластиною з 7 гвинтами (рис. 6).

Фіксація стабільна, жорстка. З певними технічними складнощами розташували проксимальний кінець комплексу аутотрансплантатів голівкою в западину, причому домоглися жорсткого контакту та анатомічної точності з частиною голівки (залишеної після резекції пухлини) стегнової кістки, яка тримається на збереженій судинній ніжці.

На завершальному етапі наклали судинний анастомоз васкуляризованого аутотрансплантату з прилеглими судинами з відповідним діаметром, встановили під контролем ока — анастомоз функціонує, пульсація є (рис. 7). Пошарові шви наклали на рану. Зафіксували коксичною пов'язкою.

## Висновки

Пересадка васкуляризованого епіфізарного трансплантату проксимального відділу малогомілкової кістки зі збереженою суглобовою поверхнею після видалення пухлин разом з ураженим фрагментом стегнової кістки забезпечує відновлення рухливості суглоба і, головне, потенціал росту, що має незаперечне значення в дітей.

Лікувальна тактика виявилась ефективною і дала змогу врятувати життя дитини.

*Автори заявляють відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Capanna RB, Campanacci M. (1993). A new technique for reconstructions of large metadiaphyseal bone defects. *Orthop Traumatol.* 3: 159–177. doi: 10.1007/BF02620523.
2. Emmanuel PE, Ellen YL, Edward HM. (2012). Vascularized proximal fibular epiphyseal transfer for shoulder reconstruction after tumor resection: a case report. *Acta Medica Philippina.* 46 (2): 64–73. doi.org/10.47895/amp.v46i2.2176.
3. Innocenti M, Delcroix L, Romano GF. (2005). Epiphyseal transplant: harvesting technique of the proximal fibula based on the anterior tibial artery. *Microsurgery.* 25 (4): 284–292.
4. Reed DR, Hayashi M, Wagner L, Biniet O, Stepan DA, Brohl AS, Shinohara ET, Bridge JA, Loeb DM, Borinstein SC, Isakoff MS. (2017). Treatment pathway of bone sarcoma in children, adolescents and young adults. *Cancer.* 123 (12): 2206–2218.
5. Taylor GI, Miller GD, Ham FJ. (1975). The free vascularized bone graft. A clinical extension of microvascular techniques. *Plast Reconstr Surg.* 55 (5): 533–544.

## Відомості про авторів:

**Фідельський Володимир Васильович** — зав. відділення пластично-реконструктивної мікрохірургії НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України. Адреса: м. Київ, вул. Чорновола 28/1; тел. (044) 236-74-29.

**Кобись Вадим Леонідович** — к.мед.н., лікар дитячого відділення Інституту онкології НАМН України. Адреса: м. Київ, вул. Верховинна, 69. Тел. (044) 450-74-37.

**Бовкун Валерій Миколайович** — к.мед.н., лікар відділення пластично-реконструктивної мікрохірургії НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України. Адреса: м. Київ, вул. Чорновола 28/1; тел. (044) 236-74-29. <https://orcid.org/0000-0002-8918-1690>.

**Безверхий Сергій Миколайович** — лікар відділення пластично-реконструктивної мікрохірургії НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України. Адреса: м. Київ, вул. Чорновола, 28/1; тел. (044) 236-74-29; <https://orcid.org/0000-0002-4561-8950>.

**Мищенко Олена Миколаївна** — лікар відділення пластично-реконструктивної мікрохірургії НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України. Адреса: м. Київ, вул. Чорновола, 28/1; тел. (044) 236-74-29. <https://orcid.org/0000-0002-0481-674X>.

Стаття надійшла до редакції 04.10.2021 р., прийнята до друку 07.12.2021 р.



## World Health Organization

# How to plan and conduct telehealth consultations with children and adolescents and their families\*

## Teleconsultations Guide

This work is available under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO licence (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Cataloguing-in-Publication (CIP) data. CIP data are available at <http://apps.who.int/iris>.

### Abbreviations and acronyms

COVID-19	coronavirus disease 2019
HCP	health-care professional
WHO	World Health Organization

### Glossary

**Asynchronous teleconsultation:** Transmission of health data (e.g. health history, test results, images) through an electronic communication system to a health-care professional (HCP), who uses the information to evaluate a case or render a service. Also called «store and forward telemedicine». Also called «asynchronous telehealth», «asynchronous telemedicine» or «store and forward».

**Caregiver:** An adult who cares for an infant, child or adolescent. Caregivers include parents, family members and non-family members. Their role may be formal (e.g. legal guardian) or informal and may be paid or unpaid.

**Client:** A person who receives health-care services, otherwise known as a «patient». In this guidance, refers to an infant, child or adolescent rather than to their caregiver.

**Digital health:** An umbrella term for digital technologies used to support health and health-related fields. Includes mobile health (use of mobile wireless technology for health), electronic health records, telehealth, telemedicine, wearable devices, robotics and artificial intelligence<sup>1</sup>.

**Health-care professional:** A person who has been formally trained and is registered with a relevant organization to provide health care. They include doctors, dentists, nurses, allied health professionals, mental health professionals and, in some countries, community health workers.

**Synchronous teleconsultation:** A teleconsultation in real time.

**Teleconsultation:** Use by an HCP of electronic communication and software to provide remote clinical services to clients without an in-person visit. Also referred to as «client-to-provider telemedicine».

**Telehealth:** A broad range of technologies and services to provide client care remotely and improve health-care delivery and systems. In addition to clinical services, telehealth provides other services, such as provider training, administrative meetings, continuing medical education and health promotion.

**Telemedicine:** Delivery of health-care services at a distance. Includes a consultation between an HCP and a remote client, remote monitoring of client health or diagnostic data by an HCP, transmission of medical data (e.g. images, notes and video) to an HCP and consultations between HCPs for case management<sup>2</sup>. The term is used interchangeably with «teleconsultation»; related terms include «client-to-provider telemedicine», «tele-prescribing», «tele-education», «tele-monitoring» and «tele-practice».

\* © World Health Organization 2021

<sup>1</sup> WHO guideline recommendations on digital interventions for health system strengthening. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://www.who.int/reproductivehealth/publications/digital-interventions-health-system-strengthening/en/>).

<sup>2</sup> Classification of digital health interventions. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/RHR/18.06) (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260480/WHO-RHR-18.06-eng.pdf?sequence=1>).

### Overview

Teleconsultations are increasingly part of global health care; however, there are few resources to guide best practice for their use with children and adolescents. This document is intended to provide practical guidance to health-care professionals (HCPs) in planning, setting up and conducting teleconsultations with infants, children, adolescents and their families or caregivers. It outlines a range of clinical and non-clinical factors for deciding when a teleconsultation is appropriate.

Teleconsultations involve the use of information and communications technology to provide clinical services to clients by an HCP without an in-person visit. Teleconsultations can be categorized as synchronous (occurring in real-time by videoconference, telephone or platforms such as WhatsApp and Facetime) or asynchronous (transmission of health data, such as health history, test results or images, through an electronic communications system with no real-time or live interaction). This guidance focuses on synchronous teleconsultation.

This guide does not make recommendations about the diagnosis or treatment of conditions and is not intended to replace sound clinical judgement. It does not include information on health-care services delivered with use of a computer program, app or social network site, nor does it include information on use of telehealth for consultation between HCPs when a client is not present or for medical education.

### Scope and target readership

The document provides practical guidance on organizing teleconsultations with infants, children, adolescents and their families or caregivers. The guidance is designed to be used by a wide range of HCPs such as doctors, nurses, midwives, allied health professionals and community health workers who have been formally trained and are registered with a relevant organization to provide health care to infants, children and adolescents in various settings (e.g. community, primary care, hospitals).

The guidance is intended to be relevant both in countries where teleconsultation is already used and in countries in which teleconsultation systems are being strengthened. Furthermore, the guidance may be of interest to policymakers who are developing health systems and to health facility managers, as it signals some opportunities and challenges in teleconsultation. It may also be of interest to faculty involved in medical education and training.

The aim of this practical guidance is to encourage greater use and consistency in teleconsultations.

It is recognized that health needs, health systems, health and technology literacy and workforce capacity differ widely by country and within countries. Teleconsultations are used in the context of each country and health system and are intended to fit into the country's digital health architecture. Effective implementation should therefore reflect the behavioural and organizational changes required with regard to factors such as software and communication channels and also the legislative and policy environment. A cohesive approach to implementation should be supported, in which teleconsultations are suitable for each context and country; however, the guidance does not describe these aspects in detail. The reader is referred to other WHO guidance (see Links to other WHO resources).

### Development of the guidance

This guidance is based on evidence from two reviews of the published and grey literature and on input from an international group of contributors, including HCPs and clients with a range of experience in teleconsultation. The contributors consisted of an international multidisciplinary advisory group convened by the Centre for Adolescent Health, Melbourne, Australia, and a group of peer reviewers that consisted of clinicians experienced in child and adolescent health in high, middle- and low-income countries convened by WHO.

The first review was of publications on teleconsultations with adolescents aged 10–19 years, while the second was conducted to identify evidence and issues specific to children aged 0–10 years that had not been captured in the first review. For each review, eight databases were searched and relevant articles published in English, French or Spanish were included. In addition, Internet searches were

performed to find relevant information from health professional and telemedicine organizations. A total of 117 articles and four websites were used for the two reviews. Only six of the articles were from low- and middle-income countries, and the suggestions and recommendations below are therefore based mainly on evidence high-resource settings. As telehealth is becoming a routine service even in low-resource settings, the suggestions and recommendations in this document may be useful to guide HCPs in preparing and delivering teleconsultations with children and adolescents and their caregivers in those settings.

### Links to other WHO resources

WHO has issued several clinical and public health guidelines on digital health. «Digital health» is broader than teleconsultations, as, in addition to telehealth and telemedicine, it includes mobile health applications, electronic health records, wearable devices, robotics and artificial intelligence. The WHO resources listed below (and also at the end of the document) include recommendations that may be useful for governments, policy-makers and health organizations involved in developing or strengthening their teleconsultation systems.

- WHO guideline: recommendations on digital interventions for health system strengthening (<https://www.who.int/reproductivehealth/publications/digital-interventions-health-system-strengthening/en/>)
- WHO interim guidelines: implementing telemedicine services during COVID-19: guiding principles and considerations for a stepwise approach (<https://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/14651/WPR-DSE-2020-032-eng.pdf>)
- Classification of digital health interventions (<https://www.who.int/reproductivehealth/publications/mhealth/classification-digital-health-interventions/en/>)
- Telemedicine opportunities and development in Member States ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44497/9789241564144\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44497/9789241564144_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y))
- Youth-centred digital health interventions: a framework for planning, developing and implementing solutions with and for young people (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240011717>)

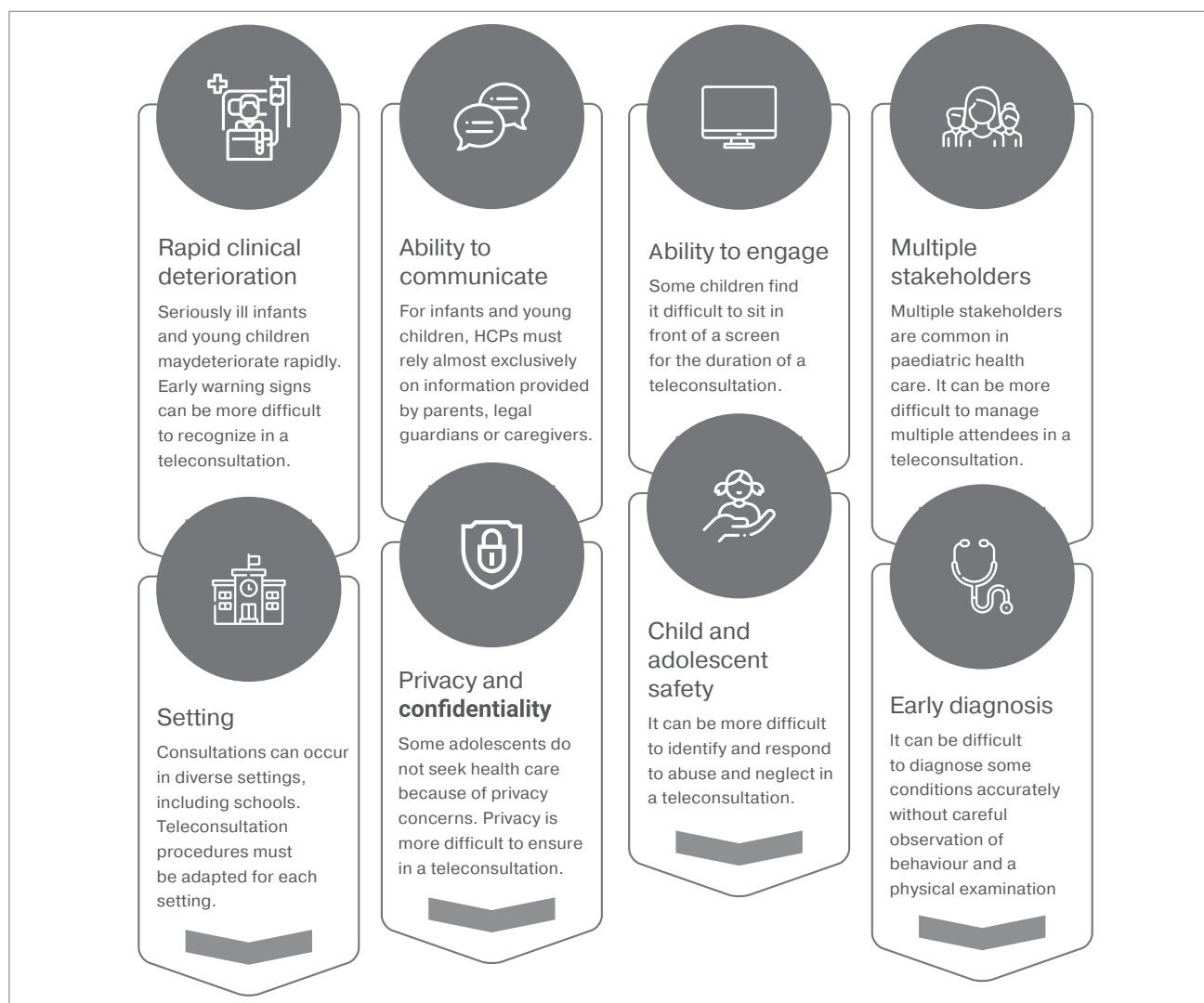
## 1. Context

### 1.1. Brief timeline

Real-time teleconsultations can be traced to the mid-twentieth century, when specialists at a psychiatric institute in the USA consulted with primary care doctors at a distant psychiatric hospital using television technology. During the remainder of the century, teleconsultations in many high-income countries followed largely the same model, technology being used to connect clients and their primary care doctors with a specialist at another location. In the past two decades, teleconsultations have increasingly been used to deliver services directly to clients in various settings, including the client's home, school or residential care or youth justice facility. Although the use of teleconsultations has steadily increased, until the end of 2019 most HCPs continued to deliver most, if not all, consultations face-to-face. In 2020, the use of teleconsultations escalated rapidly as a result of the COVID-19 pandemic and the subsequent «lockdowns» in many countries, which restricted face-to-face consultations to severe health issues or medical emergencies. While most HCPs experienced challenges in delivering services remotely during the pandemic, many identified advantages of teleconsultations and appreciated the circumstances in which a teleconsultation would be preferable to a face-to-face consultation. Many clients had similar experiences.

Regardless of the trajectory of the COVID-19 pandemic, increased familiarity with teleconsultations by both HCPs and clients is expected to lead to greater use in the future. Thus, teleconsultations will become increasingly used in many settings, mainly to supplement to face-to-face consultations, including in low- and middle-income countries.





**Fig. 1.** How are teleconsultations with children and adolescents different from those with adults?

## 1.2. How teleconsultations with children and adolescents differ from those with adults

In general, the procedure for teleconsultations with children and adolescents is similar to that for adults (see section 2). Several issues, however, are either unique to or exacerbated in sessions with infants, children and adolescents and should be recognized by HCPs. These are summarized in Fig. 1 and described in more detail below.

- **Rapid clinical deterioration:** The physical health of infants and young children can deteriorate much more quickly than that of adolescents and adults. Further, the early warning signs of serious illness in this age group may be more difficult to recognize, especially without a physical examination. The risk of missing signs of serious illness in infants and young children is therefore increased in a teleconsultation.

- **Ability to communicate:** When the client is a newborn, infant or toddler and HCPs cannot conduct a physical examination, they rely almost entirely on information provided by the caregiver, although pre-school and primary school-aged children may be able to verbalize some of their symptoms. The challenge is usually greater when the client has a communication disability.

- **Ability to engage with the teleconsultation:** Young children and those with cognitive, sensory, or behavioural difficulties may find it difficult to sit in front of a screen throughout a teleconsultation (see Case study 1). The varying ability of younger and older adolescents to engage should also be recognized.

- **Multiple stakeholders:** Because caregivers typically play an active role in the health care of children and of many adolescents, HCPs commonly communicate with several people during a teleconsultation.

- **Setting:** Teleconsultations with children and adolescents may be conducted in age-specific settings, such as schools, out-of-home care and youth justice facilities. The procedures might need to be adapted to the setting, especially to ensure consent, privacy and confidentiality.

- **Privacy and confidentiality:** It may be more difficult to ensure privacy and confidentiality in a teleconsultation than in a face-to-face consultation. In contrast, in some low- and middle-income countries, limited space in a provider's waiting room and office may impede privacy even in face-to-face consultations, and teleconferencing may improve privacy and confidentiality. Concern about privacy and confidentiality is a known barrier to health-care use among adolescents and may be exacerbated in a teleconsultation at home (see below for more detail).

- **Abuse and neglect:** It may be more difficult to identify abuse and neglect in a teleconsultation than in a face-to-face consultation (see below for more detail).

- **Early intervention:** Early diagnosis and intervention are essential in paediatric health care (e.g. for congenital, neurodevelopmental and behavioural disorders), which may be more difficult in a teleconsultation because of limited observation of behaviour (see Case study 1) and lack of a physical examination.

### Case study 1

An 8-year-old Australian boy was referred by his general practitioner to a paediatrician for assessment of possible attention deficit hyperactivity disorder. His mother had been concerned about his behaviour for a number of years, and his teachers had recently raised concern that he was easily distracted in class and found it difficult to sustain his attention to complete tasks.

A video telehealth consultation was conducted for him at home with his mother. Establishment of the video connection took about 10 min, and the connection was interrupted several times; the consultation was eventually conducted on the phone. The boy attended briefly at the start, before leaving to play. He appeared pale and thin, relatively impulsive and interrupted the consultation repeatedly. The limited interaction raised concern about his verbal comprehension and speech. He did not make eye contact on the screen, and left the room. The doctor tried to have a private discussion with the mother but was unsure whether the boy could overhear the conversation, as he wandered in and out of the room. In addition to concern about the boy's attention, his mother reported that he was anxious and had significant social difficulty. He also found it very difficult to settle to sleep and usually did not fall asleep until 22:00 or 23:00. She raised no concern about his physical health; however, his diet was limited, with little or no meat. His mother did not know his weight, as there were no scales at home.

The doctor sent parent and teacher questionnaires by e-mail to the mother and asked that they be completed and returned before the next appointment, which was arranged face-to-face, so that he could both interact with the child and examine him.

### 1.3. Existing evidence

Studies have shown that teleconsultations with children and adolescents are feasible for a wide range of conditions and that clients and caregivers are generally satisfied with remote health-care services, particularly via videoconference. Studies also show that clients' financial costs (e.g. for transportation, parking, lost wages) are substantially lower for teleconsultations than for face-to-face consultations. Currently, the cost-effectiveness of paediatric teleconsultations for a health service is unknown, as the costs of setting-up and maintaining such service have not been sufficiently measured.

Evidence on the clinical outcomes of teleconsultations with children and adolescents is generally limited to small trials or case-control, cohort and descriptive studies. The best evidence is from assessments of the treatment of psychological, sensory, neurological and behavioural conditions and of the coordination and management of chronic diseases such as asthma and diabetes. For these conditions, studies indicate that teleconsultation can result in outcomes equivalent to those of face-to-face care. Good evidence is lacking on the use of teleconsultation for conditions that require or benefit from a physical examination and related investigations, most studies reporting only descriptive data. Evidence for use of teleconsultations for assessing and managing acute conditions is limited to descriptive reports of clinical prac-

tice during the COVID-19 pandemic, which, to date, have not reported client outcomes. There is very little empirical evidence on adverse effects of teleconsultations.

#### 1.4. Benefits and challenges of teleconsultations

##### 1.4.1. Benefits

WHO recommendations on digital interventions for health system strengthening, although not specific for children and adolescents, are based on evidence of the effectiveness, acceptability, feasibility and equity of client-to-provider telemedicine. A long-appreciated advantage of teleconsultations is delivery of services to people living in rural, remote and underserved areas, who might otherwise have inadequate health care. Recently, interest has grown in use of teleconsultations to enhance usual care and to overcome some of the challenges faced by healthcare services in low- and middle-income countries. The main benefits of teleconsultation are summarized in Fig. 2 and described in more detail below.

- Reducing barriers to access to health care: Teleconsultations can reduce
  - time and financial barriers to attending health care appointments (e.g. transport and parking costs, lost wages, school absence, care for other dependants);
  - barriers for people living in rural, remote and underserved areas who may not have physical access to a health centre, for those whose physical access is limited by security measures (e.g. in conflict zones) and for those with physical or intellectual disabilities; and
  - barriers for caregivers, such as inability to leave their homes to attend a consultation with their child or those who live in a different location from the child (because of divorce, family breakdown, employment or migration). Extended family may also attend consultations.

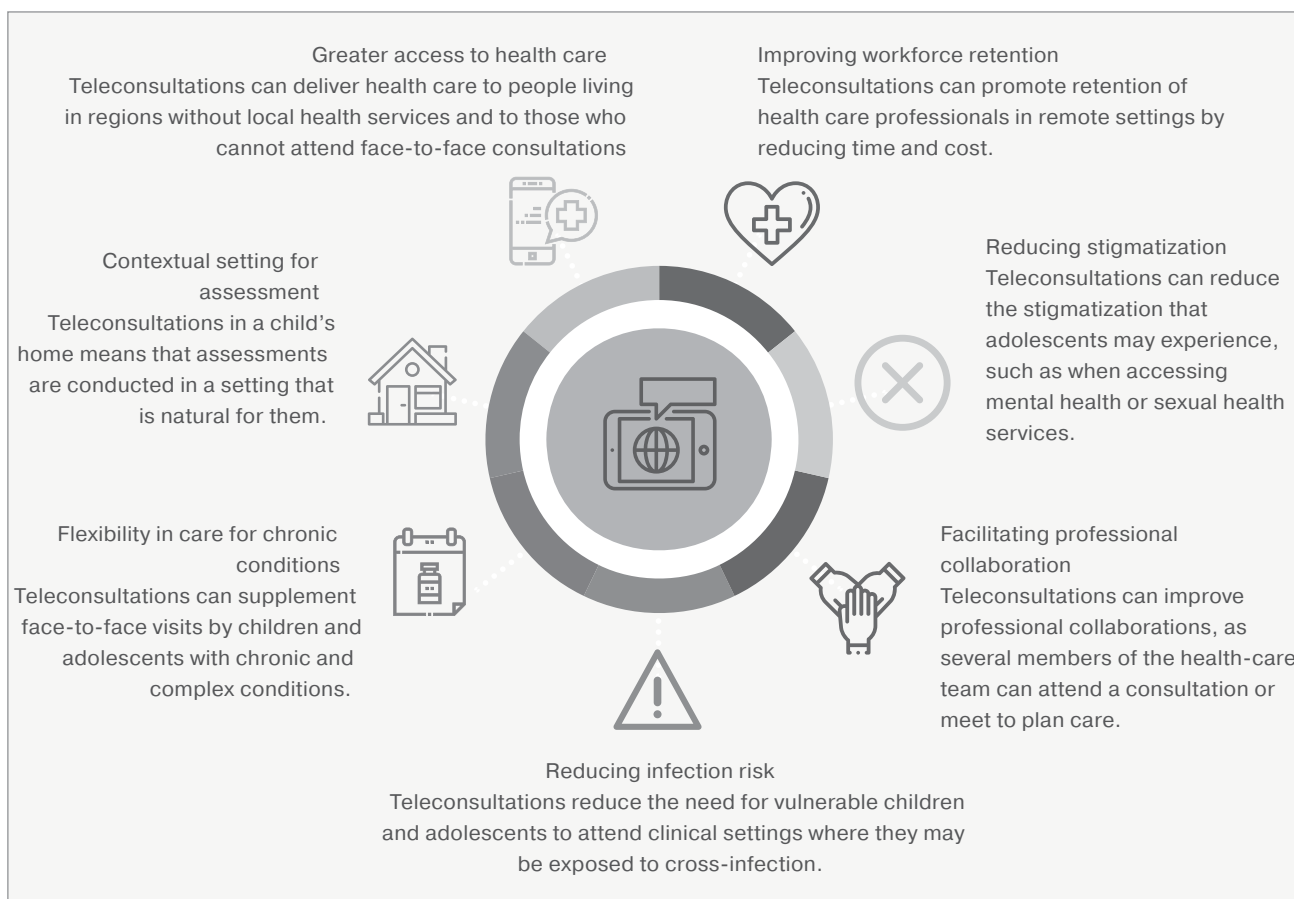


Fig. 2. Benefits of teleconsultations



- **Reducing the risk of infection:** As seen during the COVID-19 pandemic, widespread use of teleconsultations can minimize viral transmission in community and clinical health settings. Teleconsultations outside the context of an epidemic or pandemic can also reduce the risk of cross-infection among vulnerable children and adolescents (e.g. those with cystic fibrosis or a primary or secondary immunodeficiency, including HIV/ AIDS) by limiting their exposure.

- **Providing flexible models of care for children with chronic and/or complex conditions:** Some children and adolescents with chronic and/or complex conditions require frequent medical appointments. Teleconsultations to supplement face-to-face visits can be useful for clients and their caregivers by reducing the burden of frequent appointments and the impact on caregivers' employment and children's and adolescents' schooling. Teleconsultation may be particularly valuable when children's and adolescents' medical symptoms, such as severe fatigue, physical disability or behavioural difficulties, make face-to-face appointments particularly challenging.

- **Contextual assessment:** Teleconsultations make it easier for several family members to attend a consultation and allow HCPs to meet parents, grandparents, siblings and foster carers who might not be able to attend a face-to-face appointment. When a child or adolescent is participating in a teleconsultation in their home, HCPs can observe them in a more natural setting, which may enable more accurate assessment of some developmental milestones.

- **Reducing stigmatization:** Teleconsultations may reduce the stigmatization experienced by adolescents during health services for mental health conditions or for sexual or reproductive health. For example, some adolescents in small communities appreciate geographically distant consultations so that they do not meet people from their local community.

- **Facilitating professional collaboration:** Teleconsultations can improve professional collaboration by enabling members of the health-care team to participate in the same consultation with a client and caregivers or for HCPs to participate in multidisciplinary team meetings in the absence of the client or caregiver.

- **Improving workforce retention:** HCPs may benefit from the convenience of teleconsultations that allow them to deliver care to distant settings without incurring the time, cost and inconvenience of travel. For example, the possibility of delivering services remotely has been shown to increase retention of psychiatrists in youth justice facilities.

#### 1.4.2. Challenges

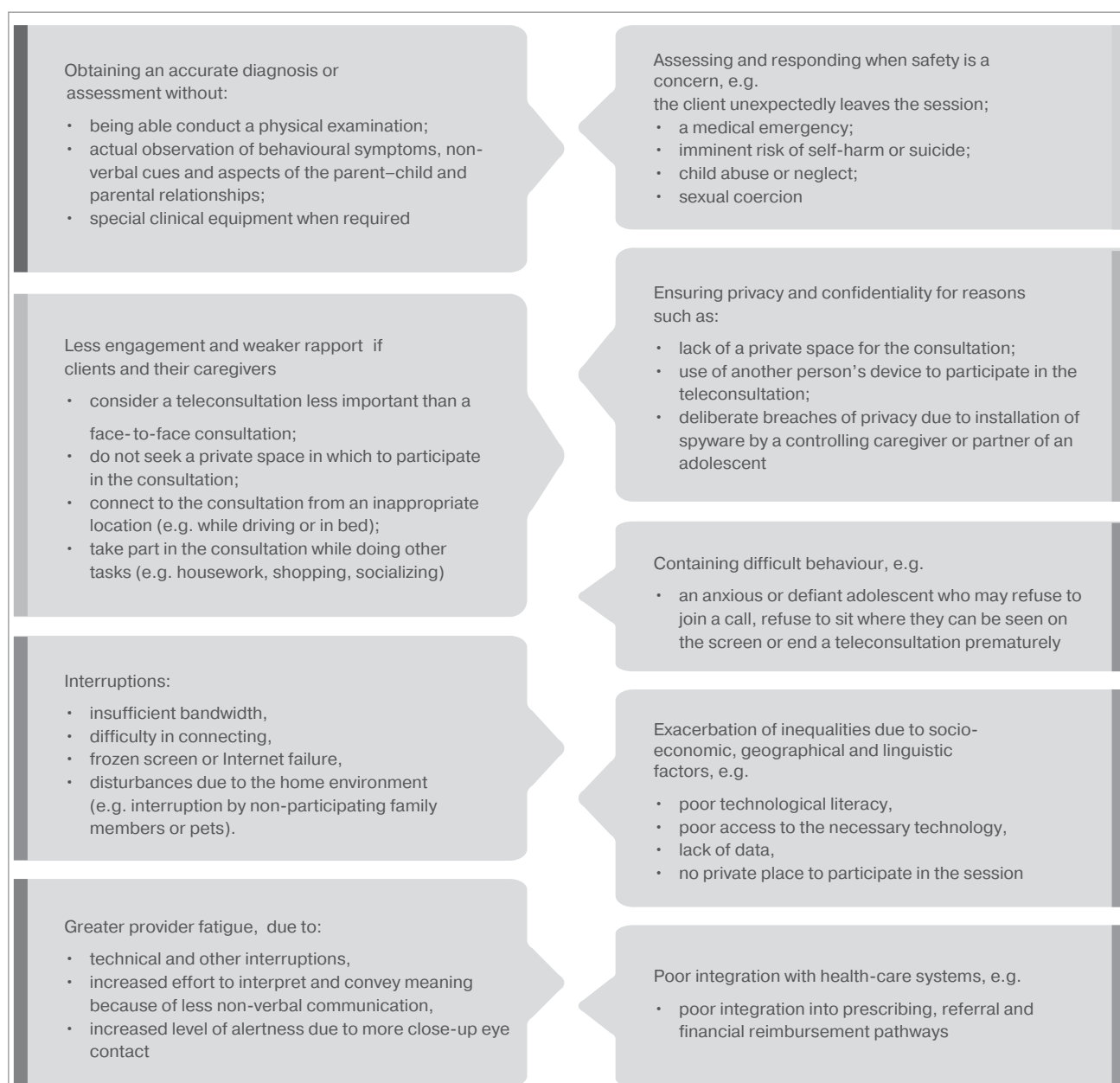
Despite these many potential benefits, teleconsultations may be limited by a number of challenges, some of which are systemic and not unique to child or adolescent teleconsultations, including poor integration into the health-care system, a potential increase in inequality of disadvantaged populations and difficulties in receiving payment for services (Fig. 3).

Beyond the lack of a physical examination, an additional challenge for making an accurate diagnosis is when specialized clinical equipment is required (e.g., ophthalmologists may require remote testing equipment such as tonometers, binocular function and motility testing software and ancillary imaging modalities).

Although preliminary evidence suggests that non-urgent learning, behavioural and neurobiological conditions can be accurately assessed via teleconsultation, especially video teleconsultations, the change in the mode in which assessments are made may alter assessment and influence the results. This is especially pertinent if decisions based on data from remote assessments determine the intervention services offered to the client.

- **Assessing and responding to safety concerns:** As HCPs have less control over the environment in a teleconsultation session than in a face-to-face session, it is more difficult for them to assess a client's safety and to respond to a crisis or emergency. Safety concerns are raised when a client unexpectedly leaves a session or has a medical emergency, imminent risk of self-harm or suicide or concern that the client (or the caregiver) is at risk of harm from others, including child abuse, neglect or sexual coercion.

- **Ensuring privacy and confidentiality:** It is more difficult to ensure the privacy and confidentiality of a consultation when it is conducted remotely. The client may not be aware of the value of a private space or may not have a private space in which to participate in the consultation. The risk of breaching confidentiality is increased if another person controls the client's device or if a client uses someone else's



**Fig. 3.** Challenges to teleconsultations

device to participate in the teleconsultation, especially if the consultation involves exchange of written messages (e.g. SMS, chat function), test results or images that can be seen, saved or accessed by others. More malevolently, teleconsultations with adolescents are susceptible to deliberate breaches of privacy through spyware installed by a controlling caregiver or partner. HCPs should therefore assess whether a teleconsultation would compromise safety or expose the client to risk of harm. While concepts of privacy and confidentiality depend on the culture, HCPs should be aware that lack of privacy may be a significant barrier to engagement with and assessment of adolescents.

• **Promoting engagement and developing rapport:** Some clients and their caregivers may place less importance on a teleconsultation than on a face-to-face consultation. The potential consequences include failing to seek a private space in which to participate in the consultation, connecting to the consultation from an inappropriate location (e.g. while driving or in bed) and taking part in a consultation while doing other tasks (e.g. housework, shopping, socializing). Some HCPs may find it more difficult to develop a rapport with children and their families via teleconsultation if a relationship has not previously been established. Some children and adolescents may feel anxious about being seen on a screen, which may interfere with the therapeutic rapport.

- **Containing challenging behaviour:** It is more difficult to contain challenging behaviour in a teleconsultation than in a face-to-face consultation. For example, anxious or defiant adolescents may refuse to join a call, refuse to sit where they can be seen on the screen or prematurely end a teleconsultation.

- **Dealing with interruptions:** A videoconference may be impeded by insufficient bandwidth or difficulty in connecting to the Internet. Frozen screens and Internet failure increase the time required to complete a consultation, may complicate clients' and carers' understanding of instructions and tasks and are more tiring for the HCP and the client. Consultations conducted in the client's home may be interrupted by disturbances specific to the home environment (e.g. family members leaving the room and interruptions by non-participating family members or pets).

- **Exacerbating inequality:** Teleconsultation may itself introduce inequality, socio-economic, geographical and linguistic disadvantages. In general, clients with low incomes are less likely than those with high incomes to be technologically literate, have access to the necessary technology, have sufficient data or credit to participate in video or telephone calls and have a private place to participate in a session.

People living in rural and remote areas are much less likely than those living in urban areas to have coverage with a mobile-broadband network and access to the Internet in their home. The discrepancy in mobilebroadband coverage between urban and rural areas is a worldwide phenomenon and is most pronounced in countries where telecommunications are least developed. In some countries, 17% of the population live in areas with no mobile coverage, and 19% are covered only with a 2G network<sup>1</sup>.

It may be more difficult to conduct a teleconsultation with families whose first language is not spoken by the HCP, even when an interpreter is available. Teleconsultations with families who are not proficient in the language of the health service or the HCP take longer. The addition of interpreters connecting from different devices may also increase the likelihood of technical problems.

- **Integration with health-care systems:** While teleconsultations have been adopted rapidly by many HCPs during the COVID-19 pandemic, relatively few health-care systems have integrated teleconsultations into prescribing, referral and financial reimbursement. Insufficient payment and the inability to bill for services rendered are commonly cited barriers to teleconsultations.

- **Managing provider fatigue:** Delivery of health-care services via teleconsultation makes consultations more complex, often less predictable and longer than face-to-face consultations. Online consultations are more tiring than those conducted face-to-face, especially with poor-quality audio or video, time lags and other technical interruptions, such as frozen screens or network disconnection. There is also significantly less non-verbal communication, so that HCPs have to work harder to both interpret and convey meaning. Videoconferences increase the size of faces on the screen and involves closer eye contact, both of which require more alertness. Teleconsultations may therefore feel more intense and leave HCPs feeling emotionally drained.

#### **1.4.3. Specific challenges in low-income settings**

The challenges to using teleconsultations in low-income settings are similar to those in other settings but are exacerbated by social, political, legal and technological factors, which in turn can raise ethical questions for HCPs. The most deprived populations in wealthy countries may face similar challenges. Some of the dilemma in use of teleconsultations is related to the advantages of promoting access to health services without increasing inequality of access. There is no strong evidence of the impact of teleconsultations with children and adolescents in all settings, and research on access, usefulness and costs in low-income countries and settings is particularly scarce. The main barriers include:

- **Availability of information technology and communications:** While more than 90% of the global population has access to a mobile-broadband network (3G or greater), about one fourth of the population in countries with the least-developed telecommunication systems have no access. Africa is one of the regions with both the lowest rate of coverage (23% of the population has no access to 3G or greater) but the fastest growth in access.<sup>1</sup> Even with geographical availability and individual access, poor general and technological literacy are challenges. For example, most HCPs in low-income countries do not own a feature-rich smartphone with a connection to the Internet, although this situation is changing. In

<sup>1</sup>Measuring digital development. Facts and figures 2020. Geneva: International Telecommunications Union, Development Sector; 2020 (<https://www.itu.int/en/ITU-D/Statistics/Documents/facts/FactsFig.s2020.pdf>).

virtually every community, those most in need of access to health services (vulnerable groups, including adolescent girls and extremely poor people) have the least access to the Internet and the fewest means to negotiate its use.

- **Health system:** Many low-income countries are still strengthening universal access to essential primary health services, and access to more complex health-care delivery, such as videoconsultation, is still aspirational. With rapid advances in Internet access and technological literacy, however, it will be important to consider how health-care systems, programmes and policies even in the poorest settings should be modified to accommodate teleconsultations.

- **Lack of national e-health policies or laws:** Scaling up teleconsultations requires an enabling environment constituted by laws, policies, political will and funding commitments, which are often lacking or underdeveloped. Whatever decisions are made and policies and laws developed, consideration should be given to making the best use of limited resources rather than emulating or adapting initiatives from widely different settings.

- **Burden of disease:** Technologically appropriate, culturally sensitive options must be chosen according to a country's burden of disease in children and adolescents, the needs of its population and the healthcare system. In low-income countries, children and adolescents have both a high burden of communicable diseases and a growing burden of noncommunicable diseases, which, because they are chronic and require continuous care may be more suitably addressed by teleconsultations.

- **Teleconsultation in countries with large rural populations:** Countries with large rural populations stand to gain the most from teleconsultation. In low-income countries, beyond lack of access to the Internet and poor technological literacy, attention should be given to empowering rural communities to use teleconsultation.

- **Ethical considerations:** In contexts of extreme poverty and lack of resources, while it may be technologically possible to make diagnoses by teleconsultation, it is important to consider the ethical challenges of diagnosis in the absence of resources to provide appropriate treatment. Additional challenges are cultural differences in views of child and adolescent autonomy, privacy and confidentiality (see Case study 2) and reconciling them with the best standards of care.

## Case study 2

A recently married 18-year-old adolescent in rural India experienced menstrual irregularity that put her at risk of anaemia. She had no access to a specialist in her region. As part of a health promotion project in her village, she was offered a teleconsultation with a specialist. In line with local cultural norms, the family rather than the client had to agree to any health care she might receive. Many phone calls to explain the technicalities, advantages and necessity of a teleconsultation were required before the family agreed to an appointment. Privacy was impossible to obtain in the teleconsultation, which took place in a one-room house. The male family member (not her husband) who owned the only smartphone was present, with the client, her mother-in-law and six other women from the family and neighbourhood. All questions on medical history were answered by the client's mother-in-law, as it was deemed disrespectful for a daughter-in-law to speak in front of her in-laws. Thus, neither her sexual history nor any other significant medical history could be obtained, nor could any other potentially sensitive information be sought, such as on the young woman's emotional well-being or any risks at home. The young woman was managed in the context of these limitations. The consultation nevertheless was an excellent opportunity to educate the women of the village, of three generations, about menstrual management and dietary habits.



## 2. Conducting a teleconsultation

Teleconsultations can address problems of distance and access but are still associated with many of the challenges of health system interventions in general, including poor case management due to insufficient training, poor managerial support, limited infrastructure and poor access to equipment and supplies. These considerations should be addressed, in addition to the specific implementation requirements of digital health (for related guidance, see Links to other WHO resources).

The suggestions made below are based largely on evidence from countries in which videoconferencing is used, most of which are high-resource settings. All the recommendations cannot be applied to a teleconsultation in a setting without adequate resources or in an emergency situation. As telehealth matures to become routine even in low-resource settings, however, these suggestions may be useful to guide HCPs in preparation and delivery of teleconsultations with children and adolescents and their caregivers.

Fig. 4 summarizes the steps in planning and conducting a teleconsultation.

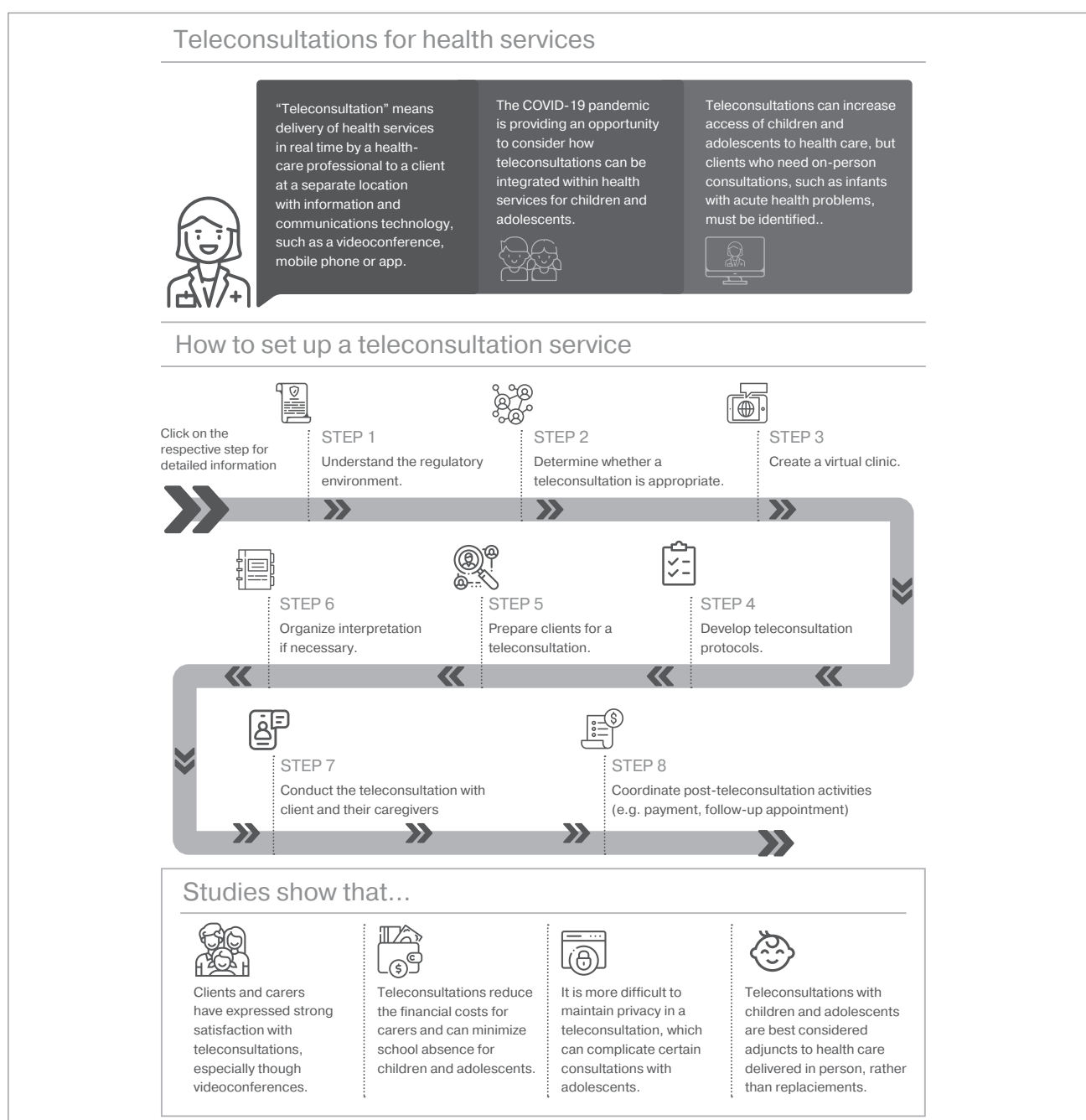








Fig. 4. The teleconsultation pathway

## 2.1. Before the teleconsultation

Before undertaking a teleconsultation, it is important to understand the regulatory environment, decide whether a teleconsultation is appropriate, create a virtual clinic, develop a protocol, prepare clients and their families and organize interpretation if necessary (Fig. 5).

	<p><b>Understand the regulatory environment</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Understand the regulatory environment</li> <li>• Consider the standards of practice, legal and regulatory issues, privacy and confidentiality, informed consent, ethics and reimbursement.</li> </ul>
	<p><b>Consider whether teleconsultation is appropriate.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consider the risks and benefits of teleconsultation for each situation and decide on each case according to the characteristics of the client and their environment (age, language, medical condition, setting, client preferences)</li> <li>• Availability of technological resources</li> <li>• Purpose and requirements of the consultation</li> </ul>
	<p><b>Create a virtual clinic</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identify the appropriate technology and equipment</li> <li>• The choice of technology should be appropriate to and adequate for the clinical service to be delivered, e.g. high-quality microphone and cameras.</li> <li>• Check Internet bandwidth</li> <li>• Bandwidth <math>\geq 384</math> Mbp/s is recommended for video consultations.</li> <li>• Validate data security</li> <li>• The platform must be compliant with relevant privacy regulations and meet the security and privacy required for health services.</li> <li>• Review your physical space.</li> <li>• Replicate a typical clinical experience as much as possible.</li> <li>• Consider your personal presentation.</li> <li>• Maintain the same professional presentation for a teleconsultation as for a face-to-face consultation.</li> </ul>
	<p><b>Develop a teleconsultation protocol.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Create a visual checklist of the components and steps of the teleconsultation (See an example in Fig. 6.)</li> <li>• Describe staff roles and responsibilities</li> <li>• Create a comprehensive safety plan</li> </ul>
	<p><b>Prepare clients, their legal guardians and families for the teleconsultation.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prepare a concise client information sheet to explain the process (See example in Fig. 6)</li> </ul>
	<p><b>Organize interpretation if necessary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In advance of the teleconsultation</li> <li>• by a qualified medical interpreter if feasible</li> </ul>

**Fig. 5.** Before the teleconsultation

### 2.1.1. *Know the regulatory environment*

Some countries, such as India, rapidly introduced new regulations on teleconsultations during the COVID-19 pandemic. (The experience of rapid implementation of telemedicine during the COVID-19 pandemic is summarized in the interim guidance *Implementing telemedicine services during COVID-19: guiding principles and considerations for a stepwise approach*.) In other countries, policies and regulations on teleconsultations were significantly eased during the pandemic, and it is unclear whether those changes will be made permanent. The onus is on HCPs to be aware of current regulations. Where there is no specific policy or regulation, HCPs should be guided by the regulations for face-to-face consultations, as delivery of health-care services via teleconsultation is held to the same standards of practice.

When conducting teleconsultations, HCPs must be aware of and comply with the standards of practice, legal regulations and ethical requirements in their jurisdiction of practice.

**Standards of practice:** Teleconsultation is not treatment but a mode of delivering health-care services. Therefore, health-care services delivered via teleconsultation are held to the same standards of practice as those delivered in face-to-face consultations (see for example WHO/UNAIDS Global standards for quality health-care services for adolescents).

**Legal and regulatory issues:** Regulations governing the provision of teleconsultation differ by country and sometimes within countries, which precludes a uniform recommendation. Rather, HCPs should understand and adhere to the relevant laws and medical regulations in their jurisdiction of practice.

Understanding of several types of regulation is particularly important. There are regulations on prescribing, on sharing images of children or adolescents (especially if the images include intimate or potentially sensitive parts of the body) and on the provision of services to a client in the same or a different jurisdiction from the HCP, such as whether a license is required for both. In some jurisdictions, there may be prohibitions on the classes of medications that can be prescribed in a teleconsultation (e.g. stimulants, opioids).

Familiarity with legal and regulatory requirements for mandatory reporting is important, as these also apply to teleconsultations. The legal aspects of providing teleconsultations to children and adolescents whose parents are divorced are the same as those of face-to-face consultations. In some settings, such as teleconsultations with adolescents in school health services, additional legal aspects may have to be clarified. When providing teleconsultations to adolescents in justice settings, it is important to clarify the client's legal status (e.g. before or after sentencing) and the role of the HCP (e.g. to provide a forensic evaluation for use in legal proceedings or to provide routine clinical care) and to share this information with the client as would be done in a face-to-face consultation.

**Privacy and confidentiality:** In general, the laws on privacy and confidentiality are the same for a teleconsultation and for face-to-face encounters. For example, laws for protecting the privacy of minors who provide consent for their health care continue to apply. If the teleconsultation is recorded, the laws on the recording of private conversations in the practice's jurisdiction must be known. They would typically require clients to provide written consent for recording and for the recording to be stored securely.

**Informed consent:** The requirement for informed consent for health care services differs substantially around the world. Even within countries, requirements may differ according to the practice's jurisdiction, the age of the client and the purpose of the consultation. Local, regional and national laws on the age of consent for health care, the conditions for which consent is required and a requirement for verbal or written consent for delivering care by teleconsultation should be respected. Consistent with usual practice, assent should always be obtained from a child or adolescent.

**Ethical considerations:** Best ethical practice should be applied and all relevant ethical guidelines complied with (see for example recommendations on privacy, confidentiality, informed consent and capacity for decision-making in WHO/UNAIDS Global standards for quality health-care services for adolescents). Some issues, particularly safety and inequality, may be inadvertently exacerbated in teleconsultations. Before a teleconsultation begins, the client and the family should be informed about the

limitations of the remote format, their right to refuse a teleconsultation and the possibility that the health issue might have to be addressed face-to-face.

**Reimbursement:** Before the COVID-19 pandemic, many studies were conducted on the difficulty of service providers in obtaining reimbursement for services provided through teleconsultation. During the pandemic, many countries relaxed the requirement for insurance for billing of services provided by teleconsultation. Before the pandemic in Australia, for example, the Government subsidised teleconsultations only if the client lived more than 15 km from the closest health service. This restriction was removed during the pandemic to promote access to teleconsultation.

### **2.1.2. Consider whether a teleconsultation is appropriate**

Teleconsultation is not suitable for all clients, caregivers or health conditions. The risks and benefits of teleconsultation should be considered for each situation and decided case by case. The limitations of teleconsultations should be considered in deciding whether it is appropriate.

Teleconsultations with a medical specialist at a distant site when the client is in the same room as the HCP have been shown to be successful; however, experience during the COVID-19 pandemic indicated various challenges and contraindications to successful teleconsultations in a client's home. In determining whether a teleconsultation is appropriate, the client's and carer's characteristics, the availability of technological resources and the purpose or requirements of the consultation should be considered, as summarized in Fig. 6 (see also Case study 3).

While a teleconsultation may be preferable to no consultation in some circumstances, the potential implications of a teleconsultation conducted when there are known contraindications (e.g. a client's impairment precludes them from participating, severe illness or a high risk of rapid deterioration) should be considered. In such circumstances, the client should be advised of the limitations of the teleconsultation before or at the beginning of the session and offered an opportunity to refuse it.

### **Characteristics of clients and their environment**




**Age:** Beyond providing education to caregivers, teleconsultation is generally not suitable for the care of infants, especially for new parents and caregivers with low health literacy. The condition of infants (and children in general) can deteriorate much more quickly than that of adolescents and adults, and HCPs may miss important cues in an assessment conducted via teleconsultation. If the purpose of the visit is a sensory, cognitive or behavioural assessment, young children may have difficulty in focusing on tasks on a screen, which may invalidate the assessment.

**Language:** Lack of proficiency in the first language of the HCP does not preclude a teleconsultation. More time should be allowed for teleconsultations when there are language differences or when interpreters are required. Even with interpreters, however, evidence suggests that teleconsultations with an HCP who is not proficient in the client's and caregivers' language are less likely to be successful than face-to-face consultations.

**Sensory, cognitive and behavioural impairment:** While sensory, cognitive and behavioural assessments and treatments can be conducted remotely, teleconsultation may not be appropriate for clients with significant sensory impairment (vision, hearing or motor) or behavioural or emotional dysregulation (e.g. severe anxiety or distress) that limits their ability to understand and engage with the HCP online (see Case study 1) or for children and adolescents with physical disabilities that limit their ability to undertake the assessment online. If the child or adolescent can participate in the consultation only with significant in-person support, the HCP should consider whether the caregiver is adequately equipped for this role. In general, the HCP should determine whether the client's impairment is likely to interfere significantly with their ability to participate in a remote consultation and whether the information obtained will be meaningful.

**Environment:** In determining whether it is appropriate to conduct a teleconsultation in a client's home, privacy, distractions and safety should be considered. Privacy and confidentiality are important issues in working with older children and adolescents and a recognized challenge for HCPs in teleconsultation. Privacy is compromised mainly when an adolescent does not have access to a private space or when a caregiver insists on accompanying the client or overhearing the conversation. The impact of lack of privacy on ensuring a safe, high-quality teleconsultation should be considered carefully.



<p><b>Client characteristics</b></p> 	<p><b>Age:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Does the client's age put them at risk of rapid deterioration?</li> </ul> <p><b>Language:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do the client and caregiver have the language skills necessary to effectively participate in a teleconsultation?</li> <li>Is an interpreter available if needed?</li> </ul> <p><b>Sensory, cognitive and behavioural impairment:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Does the client have impairments that might make it difficult for them to take part in a teleconsultation?</li> </ul> <p><b>Environment:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Does the client have sufficient privacy for the teleconsultation?</li> <li>Is there any anticipated risk to child safety?</li> <li>Are there likely to be distractions that significantly interfere with the teleconsultation?</li> </ul> <p><b>Client preference:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Would the client or their caregiver prefer a face-to-face consultation?</li> </ul>
<p><b>Technology</b></p> 	<p><b>Availability of technology:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do you and the client have sufficient bandwidth and network connection?</li> <li>If images are necessary, can the client provide them?</li> </ul> <p><b>Special equipment:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do you need special medical devices or equipment for the teleconsultation?</li> </ul> <p><b>Data privacy and security:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Are you using platforms that adhere to privacy regulations and security standards?</li> </ul>
<p><b>Purpose of the consultation?</b></p> 	<p><b>Generally, for a teleconsultation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Triage</li> <li>Patient education and coaching</li> <li>Mental health assessment and counselling</li> <li>Sensory, cognitive and behavioural assessments</li> <li>Chronic disease review</li> </ul> <p><b>Consider with caution:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prescribing</li> </ul> <p><b>Generally not appropriate for a teleconsultation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Physical examinations</li> <li>Conditions requiring images of genitalia</li> <li>Acute medical concerns</li> </ul>

**Fig. 6.** Consider whether a teleconsultation is appropriate

Lack of a private, quiet space increases the likelihood that the teleconsultation will be interrupted by distractions from sources such as a television, noise from other rooms, siblings, neighbours or animals. Although some teleconsultations may be successful despite such distractions, they are not appropriate for conducting sensory, cognitive or behavioural assessments that will be used to make decisions about the long-term care of the child. In some circumstances, such distractions obviate a valid mental health assessment.

«Non-neutral» environments are not suitable for teleconsultation. These include situations in which abusive or hostile family members are present or carers cannot contain disruptive behaviour by the child.

**Preference:** Clients who express a preference for face-to-face consultations should be provided with this mode of consultation insofar as possible.

#### **Availability of technological resources**

Teleconsultations are less likely to be successful in low-resource settings. If the purpose of a teleconsultation is to make a diagnosis, it will not be appropriate if the technology or equipment necessary for an accurate diagnosis or assessment is not available.

**Availability of technology:** Teleconsultations in which images are shared will require more advanced technology and connections than those that could be conducted over the telephone. An assessment or a diagnosis should not be made by video if the client or the HCP has insufficient bandwidth or network connection. If the diagnosis relies on examination of an image (e.g. photo or scan), a diagnosis should not be made if the image is not acceptably clear for an informed opinion by the HCP.

**Specialized equipment:** The type of equipment necessary for an assessment depends on local protocols. In general, a teleconsultation will not be appropriate if lack of access to the equipment or technology required according to local case management protocols will compromise quality and safety. For example, remote assessment of some respiratory conditions may require spirometers and oximeters, and remote ophthalmological testing may require tonometers, binocular function, motility testing software and ancillary imaging modalities.

**Medical device testing:** Teleconsultation is not suitable for remote testing of medical devices, unless the validity of remote calibration of a device has been demonstrated empirically. For example, children with hearing loss will require face-to-face appointments for initial stimulation of a hearing device, equipment checks or visits related to device function, whereas children with implanted health devices (e.g. a pacemaker) could have their device checked remotely.

#### **Purpose and requirements of the consultation**

The purpose and requirements of the consultation are important in determining whether a teleconsultation is appropriate. For example, a teleconsultation may be appropriate for all children, regardless of age, language, impairment and other factors, if the purpose of the consultation is to renew a prescription for a well-controlled condition or if they have an established relationship with the HCP. In contrast, if the purpose of the consultation is to deliver extremely bad news, a teleconsultation is unlikely to be appropriate. HCPs should use their clinical judgement to determine the appropriateness of a teleconsultation.

**Administrative purposes:** If local regulations allow, teleconsultations may be used for administrative consultations. For example, if a client and their medical history are well known to the HCP, a teleconsultation can be used to provide a medical certificate or referral to another HCP.

**Prescribing:** Remote prescription of some classes of medication is contraindicated. As stated previously, the HCP should be familiar with the jurisdictional regulations on prescribing by teleconsultation. In many jurisdictions, drugs of addiction cannot be prescribed other than in a face-to-face consultation. Caution should be exercised in prescribing medication if the client's responses to the medication cannot be appropriately monitored.

**Follow-up:** Teleconsultations can be used to follow up a face-to-face consultation, for example to review the patient's status or discuss laboratory or imaging test results that were not available at the time of the face-to-face consultation.

**Triage:** Teleconsultations can be used for initial triage to determine which clients would better be seen in person and which clients can safely be seen in a remote consultation. Triage is more accurate when the child's comprehensive medical record is available. Computer algorithms are increasingly used to ensure the safety of triage.

**Patient education and coaching:** Teleconsultations are appropriate for client education and for coaching children, adolescents and their caregivers. For example, remotely delivered education and coaching to caregivers and extended families of children with neurological and behavioural disorders increase caregivers' skills and reduce difficult behaviour in children.

**Counselling, mental health assessment and treatment:** Teleconsultation can be used for mental health assessment and treatment, but its suitability may depend on the mental health condition, its severity and the context. In mental health assessment and treatment, particular attention should be paid to privacy and confidentiality, with protocols to respond to the risks of self-harm and suicide. Teleconsultations can be effective for psychosocial interventions and what is commonly known as «talking therapy». Mental health conditions can also be assessed in teleconsultations, although the HCP may find it difficult to accurately assess non-verbal symptoms.

**Sensory, cognitive and behavioural assessments:** Assessments can generally be conducted via teleconsultation if other contraindications, such as severe impairment that interferes with the test, are absent and the assessor informs the client of the potential implications and limitations of the testing method and in any subsequent report. Scores obtained by remote testing should be interpreted with caution, especially if the scores have implications for access to education or support services. Some assessments require face-to-face engagement for comprehensive evaluation of social cognition, including rapport-building, pragmatic communication and interactive play.

**Chronic disease review:** Teleconsultations are often well suited for clients with a chronic health condition, at least for some appointments. Children and adolescents with a chronic illness and their families often express a preference for teleconsultation, especially when the illness is well controlled or there is a heightened risk of crossinfection.

**Physical examinations:** Teleconsultations are generally not appropriate for conditions that require a physical examination in order to make an accurate diagnosis (see for example Case study 3). Cases that require auscultation, palpation, percussion or close examination of skin texture or appearance should be seen face-to-face. In some circumstances, essential examination findings can be obtained from a remote site (e.g. a primary HCP undertakes an examination on behalf of a specialist HCP); however, the results do not always replicate the findings of the responsible HCP when they undertake their own clinical assessment.

Conditions that require images of genitalia and other sexual body parts: Images (e.g. electronically transmitted photos or video) showing the genitalia or other sexual body parts of infants, children or adolescents should not be accepted. Doing so may expose both the HCP and the caregiver to charges of using a service for the purposes of child pornography.

Immediate medical concern: A teleconsultation is contraindicated for an infant, child or adolescent with a severe illness or at high risk of rapid deterioration (see Case study 3).

### **2.1.3. Create a virtual clinic**

A video consultation in which the client and the HCP can see and hear each other on screen with no obvious time lag is the preferred mode. Although teleconsultations can also be conducted by telephone or mobile apps, these platforms are significantly less accurate for making a diagnosis or providing treatment. Teleconsultations are more likely to be successful if a «virtual clinic» is well organized and with good technological equipment, bandwidth and Internet connection, data security and the physical space in which the consultation will be held, as summarized in Fig. 5.

**Equipment:** Technology should be chosen that suits the clinical service being delivered. High-quality microphones and cameras added to the computer may be superior to those that are integrated into the purchased device. A larger screen allows more natural interaction with clients than a tablet or smartphone screen. On a laptop or desktop computer, monitors that are  $\geq 68.6$  cm are ideal, although teleconsultations can be conducted with smaller screens. If a smartphone screen is used, placement of the phone in a horizontal rather than a vertical position will allow viewing more of the client. High-quality microphones amplify clients' voices and soften ambient noise. Headphones also help to improve audio quality. Currently, there are no minimum standards for the equipment to be used for teleconsultations.

**Bandwidth:** «Bandwidth» defines the volume of data that can be transmitted over the Internet in a certain time, calculated in megabits per second (Mbp/s). As a rule, HCPs require a bandwidth  $\geq 384$  Mbp/s to transmit audio and video at a speed that allows natural real-time interaction and assessment of changes in clients' visual and auditory cues. If a bandwidth  $\geq 384$  Mbp/s is not available,

teleconsultations can be conducted on low-bandwidth platforms such as Skype, which requires a minimum speed of 1.28 Mbp/s. Consultations at lower bandwidths are more likely to be disrupted by frozen screens and poor audio quality.

**Data security:** Individual HCPs should consult their organizations about the teleconsultation platforms that ensure the data security and privacy of clients, and the organizations shall ensure that the platforms comply with security and privacy standards. For example, in Australia, platforms must comply with the 1988 Privacy Act. Even for platforms that comply with the relevant privacy regulations, a strong password should be used to reduce the likelihood of data breaches. Non-commercial (i.e. free) versions of applications are unlikely to comply with security and privacy laws. Patient images should not be sent via standard texting applications on mobile devices.

**Physical space:** The physical space should replicate a typical clinical experience as much as possible. The camera should be set at eye level against a neutral background. To reduce distraction of children and adolescents, the room should look professional, with minimal decorations. The room lighting should allow clear vision without undue shadows or glare. The sound quality in rooms with hard surfaces can be improved by placing carpets or rugs on the floor, curtains on the windows and sound panels or textiles on the walls.

**Personal presentation:** The same professional presentation (e.g. clothing, grooming, behaviour) should be maintained in a teleconsultation as in a face-to-face consultation, as this increases the confidence of clients in their HCP and teleconsultation.

#### **2.1.4. Develop a teleconsultation protocol.**

A well-organized teleconsultation system allows HCPs to focus on providing clinical care. Organizations that provide teleconsultations should develop a protocol for the health service, according to relevant legal and ethical regulations. The components of teleconsultation protocol might include the following.

**Checklist:** A visual map or checklist of the components and steps in delivering teleconsultations helps organizations to identify the steps in the process and establish the roles and responsibilities of various staff, although the workflow will depend the context in which the teleconsultation takes place. Some basic steps are illustrated in Fig. 7. Other examples of teleconsultation workflows can be found at the California Telehealth Resource Centre (<http://caltrc.org/>).

**Staff roles and responsibilities:** Include a description of staff roles and responsibilities in the organizational protocol. This will depend on the resources available and may include:

- a (dedicated) teleconsultation coordinator, who, like office staff in a traditional health practice, is the client's first point of contact and is responsible for billing and follow-up appointments; and
- a (dedicated) staff member responsible for ensuring that all the necessary equipment is available and in working order, including computers, Internet access, microphones and headsets.

**Safety planning:** Before the consultation, develop a comprehensive safety plan, including protocols for managing urgent needs and emergencies and consideration of situations in which confidentiality may be breached, and contact details of an emergency HCP (e.g. when there is a sign of a perpetrator of family violence, when a severely distressed child or adolescent loses the Internet or phone connection or when there is a suspected medical emergency such as increasing breathlessness or altered consciousness). Safety protocols will depend on whether the client is participating in the teleconsultation from home or in a supervised setting such as a medical clinic, school or justice facility.

- If the setting is the client's home, the safety plan should identify and have up-to-date contact details for emergency services (e.g. ambulance, mental health team, police) in the client's area, as well as telephone crisis helplines. A key element of the plan might be an agreed phrase or codeword that signals if the child, adolescent or caregiver feels in danger.

- If relevant, a description should be given of how to respond to an adolescent or caregiver who is engaging in a video or phone consultation while driving. Even if it is not illegal to drive while participating in a teleconsultation in some countries, the driver and any passengers are at greater risk of an accident.

- If the client is at a supervised site (e.g. a school), emergency management will require collaboration between the HCP and staff at the site. The safety plan should identify who can physically intervene dur-



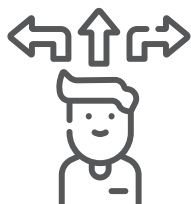


ing an emergency and the local or community resources that can be included in emergency management protocols and the client's system of care.

Practical application of the safety plan should be clearly stated in the protocol. For example:

- How would the HCP escalate concern online or during a phone consultation?
- How would the HCP contact or locate a child or adolescent at risk of harm?
- How could the child or adolescent communicate to the HCP that they feel at risk of harm?
- Who should be contacted in an emergency, and how will they be contacted?

#### **2.1.5. Prepare clients and their caregivers and families for the teleconsultation**

If clients and their caregivers are prepared for the teleconsultation, it is more likely to run smoothly. HCPs and health-care services should prepare a concise client information sheet explaining the process, which should be sent to the client and their families or caregivers, for example by email or post, before the consultation. The following steps, which are summarized in Table, can be used as a guide. The examples are suggestions only and are not intended to cover all situations; they should be adapted to the platform being used the circumstances and the context in which the teleconsultation is being conducted.

	<p><b>Before a teleconsultation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determine whether a teleconsultation is appropriate for the client</li> <li>• Inform clients (see also Fig. 6)                         <ul style="list-style-type: none"> <li>• of the possibility of teleconsultation</li> <li>• of the limitations of teleconsultation</li> <li>• how to join and what to do if the connection is lost</li> </ul> </li> <li>• Schedule appointments and manage client flow</li> <li>• Assess whether there are safety concerns (see the section Safety planning)</li> <li>• Review medical records and test results (depending on the health system, the latter may have to be sent in advance by the client or caregiver)</li> <li>• Connect the provider and client remotely</li> </ul>
	<p><b>During a teleconsultation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obtain informed consent.</li> <li>• Verify the identity of participants.</li> <li>• Establish expectations.</li> <li>• Maintain privacy.</li> <li>• Use time wisely.</li> <li>• Communicate effectively.</li> <li>• Develop rapport.</li> <li>• Manage difficult behaviour.</li> <li>• Deal with technical problems.</li> <li>• Perform a physical assessment from a client report, visually or with a device</li> <li>• Assess and treat mental health issues.</li> <li>• Use assessment tools.</li> <li>• Provide pharmacotherapy.</li> </ul>
	<p><b>After a teleconsultation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keep medical records.</li> <li>• Organize payment.</li> </ul>

**Fig. 7.** Teleconsultation checklist

### 2.1.6. Organize interpretation

Organize any interpretation required in advance. The availability of and the organization for obtaining an interpreter depend on the health service, context and country. Although use of a qualified medical interpreter is preferred, this may not always be possible, as in face-to-face consultations.

## 2.2. During the teleconsultation

This section provides suggestions for conducting teleconsultations with children and adolescents, which are also summarized in Fig. 7. In considering application of these recommendations, the development, age and capabilities of the child or adolescent, the local context and the type of health care provided should be considered.

### 2.2.1. Obtain informed consent

The requirement for informed consent for a teleconsultation differs among and within countries. For example, in Australia, medical doctors are not obliged to obtain informed consent for general medical care delivered during a teleconsultation; however, the ethical obligations of psychologists require informed consent before they provide psychological services, regardless of the mode in which services are delivered. In India, consent must be obtained from a client or their legal guardian for any medical procedure. Consent may be either verbal or written for minor examinations or procedures but must be in writing for major diagnostic or surgical procedures and anaesthesia. In the USA, informed consent for a teleconsultation is a legal requirement in some but not all states.

Table

Steps in creating an information sheet for clients and their caregivers

Steps	Considerations and examples of statements
<b>Step 1:</b> Confirm the name of the client, the name of the HCP, the date and time of the teleconsultation and, if relevant, the requirement that the child or adolescent be present.	If the teleconsultation is organized by a caregiver, the information sheet might begin with a statement such as: Dear [insert name of caregiver], [insert client's name] is scheduled to meet with Dr [insert name of HCP] via video on Friday 19 June at 9:00. As [insert client's name] is the client, they must be present for the appointment. If the teleconsultation is organized by the client (or the adolescent will be attending independently), the statement might be: Dear [insert client's name], you are scheduled to meet with Doctor [insert name of HCP] via video on Friday 19 June at 9:00.
<b>Step 2:</b> Identify the technology that will be used for the teleconsultation.	Identify the technology that the HCP will use, check that the client can participate with that technology, and offer an alternative if the client cannot use the named technology: Our clinic prefers to conduct teleconsultations by videoconference. If you do not have access to a device that allows videoconferencing or do not have enough data for videoconferencing, please contact our clinic and we will arrange a telephone consultation. Provide instructions on how to access the software that will be used in the teleconsultation (e.g. Zoom): We use a videoconferencing site called Zoom. Zoom works best on a laptop or computer with a camera, but you can also use a phone. If you don't already have Zoom on your computer or phone, you will have to download it before our meeting. To download Zoom, go to <a href="https://zoom.us/">https://zoom.us/</a> , and click on «Sign up». It takes about 2 min for Zoom to load on most computers.
<b>Step 3:</b> Explain privacy issues.	The type of software used in a teleconsultation will determine the level of privacy and confidentiality that can be achieved. Inform the client of the degree to which the platform used adheres to the privacy laws of the jurisdiction of practice: Doxy.me complies with the privacy laws of [insert name of country], so that it is more private and protective of your data than some other platforms. Inform all clients and their families or caregivers that other platforms may not comply with the relevant privacy laws (e.g. WhatsApp, Zoom, FaceTime, Facebook Messenger, Google Hangout, Skype) and that these platforms may introduce additional risks of breaching privacy: During the lockdown, we can use Skype for teleconsultation; however, be aware that this platform does not fully guarantee data protection and there is a certain risk of privacy breaches. Obtain consent to record the teleconsultation, or state that the teleconsultation will not be recorded. To protect the privacy of the HCP, clients might be asked not to record the session: In accordance with privacy regulations, we will not record the teleconsultation. We also request that you do not record the session.
<b>Step 4:</b> Describe how to join the teleconsultation.	Describe how to join a teleconsultation, and advise clients that they may have to wait, to reduce the likelihood that the client or caregiver thinks that they are not connected correctly to the teleconsultation: On the day of your appointment, our clinic will email you a link to the teleconsultation. Just before your appointment time, click on the link, which will take you to the «waiting room». Dr [insert name of HCP] will then «admit» you at the exact time of your appointment. If Dr [insert name of HCP] is late for the appointment, you may have to wait to be let in.

Steps	Considerations and examples of statements
<b>Step 5:</b> Suggest a suitable room and equipment.	<p><b>Finding a private space:</b> It is best if you are in a quiet, private space for the teleconsultation. A room with a door that you can shut will increase privacy. If you don't have a private space inside your house to take part in the consultation, you may want to find another location, such as a backyard or a stationary car. Please do not attempt to participate in the teleconsultation while driving.</p> <p><b>Identify what to bring to the consultation:</b> Make sure your child has their favourite toy or something else they can play with. Make sure you have access to paper and crayons for drawing, as these might be needed during the consultation as part of the assessment. Please bring your current medications in their packaging to the consultation so that Dr [insert name of HCP] can check that you are taking the right dose. You may find it helpful to have paper and a pen with you during the consultation to write down important information.</p> <p><b>Reducing distractions:</b> To reduce distractions, we ask that you turn off the television, radio and other devices and consider moving pets or other animals to another space if they might be disruptive.</p> <p><b>Increasing Internet connection:</b> To improve the quality of the video, close any unused programs on your computer.</p> <p><b>Setting up equipment:</b> A table on which you can place your computer or phone is preferable. If you will be using a laptop, consider placing something under it so that the camera is closer to eye level. If you plan to use a phone, make sure you don't have to hold it throughout the meeting by finding some way to prop it up and still be seen on the screen. Try to ensure that the light is either in front of or to the side of you, as light behind you will make it difficult to see you on the screen. If the light is from windows behind you, we suggest that you block it out. If you are using the camera on a smartphone, turn the phone to the horizontal position as the image is much better.</p> <p><b>Arranging for multiple attendees (e.g. family therapy):</b> So that Dr [insert name of HCP] can see everyone, try to sit in a semi-circle in front of the screen. If it is too difficult to squeeze everyone in front of a phone or laptop camera, family members can join the teleconsultation on other devices (e.g. laptops, tablets, phones). If you use more than one device, each device should be in a separate room so that you don't get audio feedback.</p>
<b>Step 6:</b> Advise what to do if the connection fails.	<p>If the connection fails during the consultation, we will try to reconnect, but we may have to reschedule the consultation to another date and time. If the connection fails during the consultation, Dr [insert name of HCP] will phone you. Keep your telephone close by during the consultation.</p>
<b>Step 7:</b> Outline the billing process.	<p>If there is a fee for the teleconsultation, announce the cost and the payment process. For example, if credit card payment is required, the following statement might be used: After your appointment, one of our administrative staff will ask you to provide your credit card details over the phone. The cost of the teleconsultation is as follows: [insert as appropriate].</p>
<b>Step 8:</b> Explain how clinical paperwork will be handled.	<p>The type of clinical paperwork for a teleconsultation depends on existing practice (e.g. how referral is handled). The example below shows how prescriptions are handled in one practice. If your child needs a prescription, Dr [insert name of HCP] can either mail it to your home address or email it to you or to your usual pharmacy. If you would like the script emailed to a pharmacy, please email the name, email address and phone number of the pharmacy to our clinic.</p>
<b>Step 9:</b> Arrange follow-up.	<p>Provide a brief statement on follow-up arrangements: If your child needs a follow-up appointment, our clinic staff will be in touch to organize it.</p>
<b>Step 10:</b> Provide a clinic contact.	<p>Provide clients with details of who to contact and how if they have any questions or concerns. If you have any questions or concerns about participating in a teleconsultation, please contact our clinic at [insert phone number].</p>

If informed consent is required, the process for obtaining consent should be incorporated into the teleconsultation workflow described above. If verbal consent is sufficient to meet the legal requirements, consent should be obtained at the start of the consultation and a written statement to that effect added to the visit note. If written consent is required, it should be obtained before the consultation insofar as possible, so that the teleconsultation can focus on the client's care. The procedure for obtaining written consent will depend on the availability of resources.

Options for obtaining written consent include through:

- an informed consent form emailed or posted with the client information sheet to clients, asking them to sign the form, scan or photograph the signed form and email or post the signed form to the clinic;
- an informed consent form emailed with the client information sheet to clients, asking them to use an e-signature on the consent form before the consultation; or

- posting of the informed consent form on the client portal to be signed electronically before the teleconsultation. Regardless of how informed consent is obtained, clients should be clearly informed of the process and the risks, limitations and benefits of the teleconsultation.

### **2.2.2. *Verify the identity of participants***

Verify that the person receiving the service is the intended client. Begin the teleconsultation by confirming who is present at both the client's site and the HCP's site, including those not on camera. In some cases, and only if the device allows it, it may be helpful to provide a virtual tour of the HCP's space to give clients a better idea of the clinical environment and to assure them that no one else is present. Provide clients with a 360° view by using the magnification function or the panoramic view or manually moving the device. Clients might be invited to do the same.

### **2.2.3. *Establish expectations***

HCPs should inform clients and their caregivers about what is and is not possible in the teleconsultation. For example, while a teleconsultation may be appropriate for routine review of children with some chronic health conditions, it will be less appropriate for those conditions in which routine clinical decisions are influenced by test results. Similarly, the sicker (and younger) the child, the less appropriate teleconsultations are likely to be for anything other than triage (i.e. whether they should attend a clinic or go directly to an emergency department). This does not necessarily obviate a teleconsultation but may require a subsequent in-person assessment.

If the teleconsultation is the first of what are likely to be many sessions (e.g. counselling, family therapy), the HCP may frame it as a «meeting» attended by all relevant parties. This provides opportunities to develop rapport and allows time to discuss: how the teleconsultation might work best (e.g. should the sessions be short or long; should breaks be scheduled); how to safeguard privacy; what to do if there is a challenging escalation in emotions or interactions; what to do if there is a risk of harm; and any questions or concerns of the client and the family about the teleconsultation.

### **2.2.4. *Maintain privacy***

Maintaining privacy can be more difficult in a teleconsultation if a private space cannot be assured, the likelihood that someone not involved in the consultation may overhear, sharing of devices, the possibility that spyware is installed on the client's device and difficulty in removing a caregiver from the consultation. Strategies for ensuring privacy if the client is attending the teleconsultation alone include encouraging clients to use headphones, for HCPs to pose questions that can be answered by yes or no and use of the chat function on the teleconsultation platform, if available, so that clients can type replies while limiting their disclosure to household members. If a client and carer or a client and spouse are both attending the teleconsultation, ensure privacy and confidential discussions by asking them to connect from separate devices, if available, so that one can be «removed» from the visit when necessary. The HCP could consider terminating the session if an appropriate level of privacy cannot be achieved or maintained.

If it is not possible to maintain an appropriate level of privacy but it is still considered reasonable to continue the consultation (see for example see Case study 2), HCPs should alert clients to a potential breach in confidentiality and obtain informed consent from the client before beginning the consultation.

If the client is seen in a school or justice setting, the set-up at the client's site should be checked to ensure that privacy can be maintained in the room in which the consultation is conducted. If a staff member at the client's site is present during the consultation, they must also be familiar with, and adhere to, processes designed to protect the client's privacy and confidentiality.

### **2.2.5. *Use time wisely***

Some children and adolescents find it difficult to maintain focus throughout a teleconsultation (e.g. young children and those with cognitive difficulties, hyperactivity, autism or anxiety). If this is anticipated, the session should be structured so that the client is in front of the screen only when necessary. For example, the initial connection or login does not require the presence of the child. Similarly, the caregiver can provide a history or other relevant information and receive instructions about medication and follow-up, without the child being in front of the screen. Young children should be required to be in



front of the screen only when it is necessary to obtain information or provide direct instruction. The structure of the session should be announced to the caregiver at the start.

#### **2.2.6. Communicate effectively**

Strategies for effective online communication should be discussed at the beginning of the session. For example, if a slight lag in the audio makes it appear that people are talking at the same time, adding a small pause after each statement could be suggested. If members of the group are in fact talking at the same time, each person should be asked to raise their physical or virtual hand (if available on the platform) when they wish to speak.

Clients and accompanying adults could be asked to confirm clinical observations and interpretations verbally. As non-verbal cues may not be evident in a teleconsultation, the HCP might slightly exaggerate their tone of voice, facial expressions and physical gestures. Showing a «high five» or «thumbs up» on camera could be an alternative to verbal encouragements such as «good job» and can help convey to the child or adolescent that the HCP is listening. Intonation and cadence of voice can be used to communicate severity.

When important information about diagnoses or treatment is conveyed, clients or their caregivers should be asked for feedback to ensure that the information and their expectations are correctly understood to minimize any misunderstanding. For example, at the end of each consultation, key information and discussion could be summarized to reinforce messages and avoid misconstruction. If the videoconferencing platform has a whiteboard feature, HCPs can use it to document information or draw diagrams to explain an idea or concept to the client and caregiver.

#### **2.2.7. Develop rapport**

It may be more difficult to develop rapport remotely, particularly if the child or adolescent is shy, anxious or defiant or if an adolescent girl with a controlling husband is uneasy. As children and adolescents often depend on their caregiver or spouse to access care, a positive therapeutic alliance should be formed with both caregivers and the child or adolescent.

As in face-to-face sessions, good eye contact, appropriate body language and active listening are essential to develop rapport in a teleconsultation. Eye contact can be enhanced by placing the camera at eye level and using the «picture in picture» function of the videoconferencing platform to see what the client is seeing. Body language can be used to express empathy and interest: leaning forward conveys empathy, while leaning backwards shows interest in hearing more. Active listening can be demonstrated in summary statements, reflections and observations. Clients must be given the opportunity to speak or assert control over the conversation throughout the session. Older children and adolescents in particular should be encouraged to participate actively in the consultation, speaking for themselves as much as possible. Active participation builds children's and adolescents' health literacy.

Opening the session in a conversational style is a good way to promote rapport with some clients. A brief question-and-answer game can help establish rapport with younger children while also collecting information. For example, the HCP could take turns in answering questions with the client: «What is your favourite TV show?», «What is your favourite colour?», «What is your favourite food?», «How many siblings do you have?». Asking the child or adolescent to share their interests (e.g. music) can also help build rapport. Younger children could be asked to show their work on camera or use screen-share options to create art or play a game; e.g. Zoom has a «whiteboard» feature on which a client and a clinician can draw together or play a game. The approach must be developmentally appropriate.

#### **2.2.8. Manage difficult behavior**

Difficult behaviour is more complicated to manage in a teleconsultation than in a face-to-face consultation. Children and adolescents may withdraw from the session or fail to engage with it simply by removing themselves from the frame of the camera. This is a particular issue with children who have cognitive difficulties and those who are hyperactive, autistic, anxious or defiant. The same behaviour management strategies should be used as in a face-to-face session. Caregivers could be consulted about how they usually manage such behaviour. Specific options for teleconsultations include asking caregivers to remain in the camera frame and to call the child back to the camera to answer a question. A session might

be re-scheduled if behaviour management strategies do not return the client to the screen. In the re-scheduled teleconsultation, the caregiver might be instructed to turn off the self-monitoring image and to seat the client further from the camera so that they remain in the frame. If the teleconsultation is for family therapy, the session could continue even if the child or adolescent leaves, as long as their safety is not a concern.

The HCP should be prepared to de-escalate a situation if there is a significant increase in emotion or behaviour that is counterproductive to the aims of the consultation. If such a situation is anticipated, a discussion could be held with the client and/or caregiver to reach agreement on what to do if the session cannot be brought back to a workable level. If all else fails, this might consist of closing the session. Consent for this strategy should be sought at the start of the session.

### **2.2.9. *Resolve technical problems***

Technical issues during the teleconsultation should be anticipated. A discussion could be held with the client and family or caregiver on the types of issues that might occur and how to resolve them. For example, during videoconferences, technical issues are more likely when several people are connected from different devices (e.g. interpreters, medical students). If the videoconference is disrupted by a frozen screen, people who do not have to be on the screen could be asked to turn their cameras off. If the problem is with the audio, a phone could be used for this component. If these solutions are not successful, the remainder of the session could be conducted only by phone or a mobile app. The phone numbers of all participants should be handy in case phone contact is necessary. If a mobile app is used, all the participants at the clients' location could be informed that this may introduce additional risks of lack of privacy because of variations in apps' privacy practices.

### **2.2.10. *Perform a physical assessment***

As for any consultation, teleconsultations should always be guided by the principle of «do no harm». When an accurate assessment cannot be made or a reasonable standard of care provided without a direct physical examination, a face-to-face consultation should be arranged. Management of the client in the event of a rapid deterioration in physical health during the teleconsultation should be included in the safety planning section of the protocol developed by the health service (see section 2.1.4 for more information on safety planning).

To the extent to which they are appropriate, a physical assessment in a teleconsultation can be based on:

- a client report,
- visual assessment of a child on screen,
- visual assessment of a child on a photo or video,
- measurements provided by an adolescent or caregiver or
- assessment with a home device.

#### **Client report**

In addition to asking about signs and symptoms in the teleconsultation, it might be useful for clients and/or their caregivers to complete a generic or condition-specific questionnaire, e.g. a patient-reported outcome measure, before the appointment. Routine psychosocial assessments, which are recommended practice for adolescents, could also be conducted before the appointment, as long as privacy and confidentiality are assured. In some organizations, pre-visit assessments can be completed by clients on a patient portal.

#### **Visual assessment on screen**

If the teleconsultation is conducted by videoconference, visual (screen) inspection of children and adolescents can be used to assess their overall appearance and features such as activity level, emotional affect, cough, stridor, pallor, cyanosis, scleral icterus, clubbing, neck asymmetry or masses, abdominal girth or distention, muscle wasting, swelling of the extremities, skin rash and visible neurological deficits. Some skin rashes may be visible and potentially diagnosable if they are the major concern. Other rashes and skin lesions, which can be informative for several diagnoses, are less clearly seen, and HCPs should set a low threshold for arranging a face-to-face visit.

Although a client's heart and lungs cannot be examined with a stethoscope, HCPs can count the respiratory rate and observe respiratory effort while the client is talking or after a physical effort. Clients

and caregivers can be asked to demonstrate particular techniques, such as use of a spacer device for asthma medication.

Other examinations can be modified for teleconsultations. For example, pragmatic assessments of strength can be conducted by asking the client to perform tasks, such as assessing wrist strength by asking the client to remove the lid of a jar. A more extensive musculoskeletal examination can be completed with use of the paediatric Gait Arms Legs Spine (pGALS) checklist, which has now been adapted for video administration (V-pGALS), in which caregivers are asked to feel the joint in question for obvious warmth or swelling or to palpate to identify the point of maximal tenderness.

#### **Visual assessment of photos or videos**

When the teleconsultation is conducted only by telephone or a closer visual examination is required, the HCP can ask caregivers to take a video or photo of the relevant area and send it by email or text message. This method can be useful for some skin conditions (e.g. eczema, impetigo, abscess); injuries (e.g. deformity and function, pale versus pink); animal bites; examination of tonsils, throat and mouth; eye conditions; post-operative wounds; and burns. When this method is used, regulations on privacy and confidentiality and on sharing images of children must be respected.

#### **Measurements provided by the adolescent or caregiver**

Children's height and weight can be measured by children's caregivers. Caregivers (and some adolescents) can be taught to check the pulse. It might be useful to develop a protocol for obtaining these measurements at home.

#### **Home medical devices**

Some clients will have access to medical devices that allow accurate home measurements and monitoring. For example, some families may have a blood pressure cuff. If the cuff is for the care of an elderly relative, however, the cuff size may be suitable for a larger adolescent but not for younger children.

Technologies that can be used effectively at home are being developed rapidly. They include digital stethoscopes and otoscopes, devices for remote monitoring of glucose and pulse oximetry, wearable devices to monitor physical activity and vital signs and even devices that can capture an electrocardiogram or monitor sleep.

#### **2.2.11. Assess and treat mental health conditions**

The delivery of mental health care is highly compatible with teleconsultation. Mental health can usually be assessed from verbal and visual information obtained by videoconference; physical examination is rarely required. Similarly, «talking therapy» can be conducted by videoconference or telephone consultations. HCPs should nevertheless have a plan to ensure safety, which may include a face-to-face consultation, for example if the client expresses suicidal ideation, self-harm or is agitated. The section on resources lists publications on the principle of remote psychological support and detailed guidelines for teleconsultations for paediatric mental health care from the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Committee on Telepsychiatry and the American Telemedicine Association

The WHO Equip project supports HCPs in providing psychological care remotely. A course is available for providers to learn skills for remote work.

#### **2.2.12. Use assessment tools**

Although face-to-face assessment remains the gold standard, validated tools can be used to conduct remote assessments of clients for language, sensory, cognitive, neurological, psychological and behavioural disorders (e.g. the caregiver and teacher questionnaires used in Case study 1). Such assessments are feasible if the necessary technical equipment is available, the Internet connection and bandwidth are optimal, and clients can concentrate on tasks without distractions. Small screens, poor quality or disrupted vision and poor audio quality invalidate an assessment.

Ask the client to use a split screen if possible, with one screen showing the assessor and the other the task (e.g. a block design task). Touch screens can make tests more natural for children, as they can directly touch the screen to respond. It might be helpful to digitize (e.g. scan and convert to a pdf) some test materials, as digitized materials are usually clearer and more stable than material held to the

screen. Digitized versions also increase the standardization of materials, as they are not affected by variables such as light and size.

When a remote assessment is conducted, the HCP should be aware of any modifications to the original tool (e.g. scanned visual stimuli, PowerPoint pictures, touch screens, online games) and identify any loss of validity associated with such modifications. Relatively few tools have been validated for remote administration, for which the norms may differ from those for face-to-face administration. The type of modification and the limitations of remote assessment should be considered in reporting the findings of an assessment. As decisions based on data from remote assessments can influence the type of intervention, such as care away from home, any data obtained by teleconsultation must be validated because of the implications on the longer-term outcomes of children and adolescents.

### **2.2.13. Prescribing medication**

Specific regulations on prescribing via teleconsultation may depend on the geographical location of the HCP and of the client. Regulations on prescribing some classes of medication may be different for teleconsultations, in which certain medications cannot be prescribed in some countries. Such regulations are designed to reduce the practice of «Internet prescribing», when prescriptions are provided without appropriate evaluation of or monitoring for side-effects.

A potential advantage of teleconsultation is that HCPs can view all the medications currently used by the client, which is not usually the case in face-to-face consultations. It may be appropriate to ask clients or their caregivers to show all their current medications on screen for an assessment of their appropriateness and to ensure that the medications are being used correctly.

As in a face-to-face consultation, a prescription should always be created on paper and signed (or with a valid digital signature). The way in which clients obtain the prescription reflects local regulations and resources. In some settings, a clinic might send a prescription via fax or email directly to the client and to the caregiver's nominated pharmacy or post a hard copy to the client's home address. Regulations on sending prescriptions directly to the client electronically (e.g. email or text) vary. For example, in some low- and middle-income countries, HCPs photograph prescriptions and send them electronically to clients, who then go to a pharmacy to have them filled. In other settings, laws prohibit HCPs from sending prescriptions directly to clients via email or text message to reduce the likelihood that clients will have prescriptions dispensed at several pharmacies. In some countries, governments are distributing electronic prescribing software nationally.

If a medication that does not require a prescription is recommended, the client or caregiver must clearly understand the name of the medication, what it is for and the dose required. The client could be sent an email or text message with specific information, or the client or caregiver could be asked to write down the instructions.

## **2.3. After the teleconsultation**

### **2.3.1. Maintain medical records**

Medical documentation should be consistent with the usual requirements, including that a consultation was conducted remotely and the medium used (e.g. video telephone, WhatsApp). For example,

I saw Maria by teleconsultation, seeing her with her mother for part of the consultation and then alone. She could not connect by video, so we connected by telephone.

If the HCP is working off-site, there should be a process for accessing, documenting, storing and transmitting records securely.

If electronic medical records are used and remote access to the medical record is available, the usual processes will probably be in place. If remote access to electronic records is not available, the following points should be considered in electronic management of medical records:

- How are records documented and stored? For example, are the files protected by a password, or is email communication encrypted and secure enough to email notes without this requirement?
- How will notes be uploaded into the electronic medical record?
- How and when will notes stored elsewhere be deleted?
- What back-up processes are available if the Internet is not available?



### **2.3.2. Organize payment**

Regulations on payment for teleconsultations differ by country. The payment process is largely determined by the usual billing practice of the health service, whether services are publicly or privately funded and the availability of technological resources. In some countries, health services provided within the public health system are free, and billing is unnecessary. If payment is required, the process for collecting payment should be stated in the teleconsultation protocol. Regulations on billing and reimbursement in the practice jurisdiction should be consulted, on the understanding that they may be subject to change. Before the COVID-19 pandemic, HCPs in most countries met substantial barriers to receiving payment for teleconsultation services. In response to the pandemic, many governments amended their regulations to ensure that the reimbursement for a teleconsultation is equivalent to that for a face-to-face consultation of the same complexity. In some jurisdictions, equivalent billing is required only for consultations conducted via videoconferencing and not for those conducted by telephone, which may be billed at a lower rate. Only the time spent consulting with a client should be billed and not the time spent on setting up the technology.

In privately funded health services, information on billing rates should be included in the client information sheet. Payments by credit card can be collected over the telephone or through a payment platform integrated into dedicated teleconsultation software. Other options include invoicing the payee after the consultation, who uses an electronic bank transfer to pay the bill.

### **3. Taking care of oneself**

Delivering health care via teleconsultations is new for many HCPs and brings with it novel challenges and rewards. As mentioned previously, online consultations are often more demanding on HCPs and can take more time, leaving them feeling drained and at risk of burn-out. Sufficient time must be reserved for teleconsultations and regular breaks taken away from the screen. Be kind to yourself, and reach out to your colleagues if you need support.

### **Acknowledgements**

The World Health Organization (WHO) is sincerely grateful to the many people who contributed to this guidance.

The work was coordinated by Valentina Baltag, Bernadette Daelmans and Wilson Were of the WHO Department of Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health and Ageing. The guidance was written by Susan Sawyer and Cristina de Nicolas Izquierdo at the Centre for Adolescent Health; Karen Chia at The Royal Children's Hospital; Lena Sanci, Sandra Davidson and Cathy Watson at the Department of General Practice; and the Centre for Community Child Health and Murdoch Children's Research Institute, and Sharon Goldfeld and Teresa Hall at the University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia. The Centre for Adolescent Health is a WHO Collaborating Centre for Adolescent Health.

Members of the advisory group at the Centre for Adolescent Health were Lawrence Diller, Assistant Clinical Professor of Paediatrics, University of California, San Francisco (CA), United States of America (USA); Raju Khubchandani, Section Head, Paediatric Rheumatology and Senior Consultant, Paediatrics, SRCC Children's Hospital, Mumbai, India; Joanna Lawrence, Consultant Paediatrician, Virtual Care Project, Royal Children's Hospital, Victoria, Australia; Vania Martinez, Centro de Medicina Reproductiva y Desarrollo Integral del Adolescente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile; Sarah McNab, Director, General Medicine, Royal Children's Hospital, Victoria, Australia; Bernie Endyarni Medise, Child Health Department, Faculty of Medicine, University of Indonesia, DKI Jakarta, Indonesia; Kris Pierce, client representative, Royal Children's Hospital, Victoria, Australia; Kritika Tiwari, Consultant Paediatrician and Adolescent Health Specialist, Matushree Gomati Hospital, Mumbai, India; Dianne Tucker, Director of Quality and Improvement, Royal Children's Hospital, Victoria, Australia; Rohan Wastell, client representative, Royal Children's Hospital, Victoria, Australia; Nicola Watt, Vulnerable Children and Family Violence

Program Manager, Royal Children's Hospital, Victoria, Australia; and Emily Wilson, Adolescent Physician, Department of Adolescent Medicine, Royal Children's Hospital, Victoria, Australia

The case studies were provided by Dr Daryl Efron, Dr Bernie Endyani Medise and Dr Kritika Tiwari.

The document was reviewed by the following WHO staff members: Jamela Al-Raiby (Regional Office for the Eastern Mediterranean), Wole Ameyan (Global HIV, Hepatitis and Sexually Transmitted Infections programmes), Annemieke Brands (Global Tuberculosis Programme), Kenneth Carswell (Mental Health and Substance Use), Venkatraman Chandra-Mouli (Sexual and Reproductive Health and Research), Garrett Mehl (Department of Digital Health and Innovation), Rajesh Mehta (Regional Office for South-East Asia) and Annie Portela (Department of Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health and Ageing).

External peer review was conducted by Elizabeth M. Bankah, Greater Accra Regional Hospital, Accra, Ghana; Shanen Ganapathee, University of Edinburgh, Albion, Mauritius; Susana Grunbaum, Centro de intervenciones psicoanalíticas focalizadas, Montevideo, Uruguay; Fransisca Handy, Faculty of Medicine Universitas Pelita Harapan, Jakarta, Indonesia; Sabrina Kitaka, Makerere University College of Health Sciences, Kampala, Uganda; Vibha Krishnamurthy, Ummeed Child Development Centre, Mumbai, India; Thiyagar Nadarajaw, Sultanah Bahiyah Hospital, Alor Setar, Malaysia; Mauricio Scarpello, Sociedad Argentina de Salud Integral del Adolescente, Neuquén, Argentina; and Roopa Srinivasan, Ummeed Child Development Centre, Mumbai, India.

The evidence review and publication were supported by a grant to the WHO Department of Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health and Ageing from the Bill & Melinda Gates Foundation.

## RESOURCES

1. Telepsychiatry toolkit. Washington DC: American Academy of Child and Adolescent Psychiatry; 2021 ([https://www.aacap.org/AACAP/Clinical\\_Practice\\_Center/Business\\_of\\_Practice/Telepsychiatry/toolkit\\_videos.aspx](https://www.aacap.org/AACAP/Clinical_Practice_Center/Business_of_Practice/Telepsychiatry/toolkit_videos.aspx)).
2. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Clinical update: Telepsychiatry with children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(10):875-93. doi: 10.1016/j.jaac.2017.07.008
3. Telemedicine and COVID-19 implementation guide. Washington DC: American Academy of Neurology; 2020:1-9 (<https://louisville.edu/medicine/tech/telehealth-files/AANeu-Telemed%20COVID-19%20implementation%20guide%20March%202020.pdf>).
4. North Highlands (CA): California Telehealth Resource Centre (<http://caltrc.org/>).
5. Ekberg S, Danby S, Theobald M, Fisher B, Wyeth P. Using physical objects with young children in «face-toface» and telehealth speech and language therapy. *Disability Rehabil*. 2019;41:1664-75. <http://dx.doi.org/10.1080/09638288.2018.1448464>.
6. Remote psychological first aid during a COVID-19 outbreak, final guidance note (March 2020). Geneva: International Federation of the Red Cross and Red Crescent Societies, Psychosocial Centre; 2020 (<https://pscentre.org/wp-content/uploads/2020/03/IFRC-PS-Centre.-Remote-PFA-during-a-COVID-19-outbreak.-Final.-ENG.pdf>).
7. Guidelines for MHPSS staff providing tele-MHPSS to clients during the COVID-19 pandemic (field test version — 24.04.2020). Los Angeles (CA): International Medical Corps; 2020 (<https://www.mhinnovation.net/guidelines-mhpss-staff-providing-tele-mhpss-clients-during-covid-19-pandemic>) and online training package for PFA for COVID-19 Outbreak response, May 2020 (<https://pscentre.org/?resource=online-pfatraining-for-covid-19-additional-module-pfa-for-children>).
8. Measuring digital development, facts and figures 2020. Geneva: International Telecommunications Union, Development Sector; 2020 (<https://www.itu.int/en/ITU-D/Statistics/Documents/facts/FactsFig.s2020.pdf>).
9. Myers K, Nelson EL, Rabinowitz T, Hilty D, Baker D, Barnwell SS et al. American Telemedicine Association practice guidelines for telemental health with children and adolescents. *Telemed e-Health*. 2017;23(10):779–804 (<https://arizona.pure.elsevier.com/en/publications/american-telemedicine-association-practice-guidelines-for-telemen>).
10. Paediatric gait arms legs and spine assessment. Complete joint assessment (video). Maidenhead: National Rheumatoid Arthritis Society; 2020 (<https://jia.org.uk/resource/joint-assessment-video/>).
11. Classification of digital health interventions V 1.0. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://www.who.int/reproductivehealth/publications/mhealth/classification-digital-health-interventions/en/>).
12. Telemedicine: opportunities and development in Member States: report on the second global survey on eHealth. Geneva: World Health Organization; 2010 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44497>).
13. WHO guideline: recommendations on digital interventions for health system strengthening. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://www.who.int/reproductivehealth/publications/digital-interventions-health-system-strengthening/en/>).
14. WHO interim guidelines: Implementing telemedicine services during COVID-19: guiding principles and considerations for a stepwise approach. Manila: World Health Organization Regional Office for the Western Pacific; 2021 (<https://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/14651/WPR-DSE-2020-032-eng.pdf>).
15. Youth-centred digital health interventions: a framework for planning, developing and implementing solutions with and for young people. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240011717>).
16. Equip project: Providing psychological care remotely. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://who-equipremote.org/en-gb/node/275>)

## **Світлій пам'яті Дмитра Станіславовича Янковського**

---



---

*7 грудня 2021 року на 82-му році життя після тяжкої хвороби пішов із життя відомий учений, доктор біологічних наук, професор, засновник і протягом майже трьох десятиліть незмінний генеральний директор Науково-виробничої компанії «О.Д. Пролісок» Дмитро Станіславович Янковський.*

Дмитро Станіславович народився 13 жовтня 1940 року в Києві. У 1962 р. закінчив Київський політехнічний інститут. Природна допитливість молодого інженера привела його в 1964 р. на біологічний факультет Київського державного університету імені Тараса Шевченка. З біофаком університету пов'язані 10 років яскравої наукової діяльності Дмитра Станіславовича і формування глибокого наукового інтересу до світу мікроорганізмів, що визначило його подальшу долю як ученого. У 1982 р. після захисту кандидатської дисертації Д.С. Янковський очолив відділ біотехнології в Технологічному інституті молока та м'яса.

Саме в ті роки Дмитро Станіславович пристрасно захопився вивченням симбіотичної мікробіоти людини і можливістю використання її цілющих властивостей в медицині. Під керівництвом Дмитра Станіславовича розроблено масштабну програму створення нового покоління пробіотиків та організації вітчизняного їх виробництва. Дослідження мікробіому людини та розроблення нових видів пробіотиків стали основою всієї подальшої наукової діяльності Д.С. Янковського.

Вирізняючись сильним, вольовим, цілеспрямованим характером, Дмитро Станіславович віддавався улюбленій справі, часто нехтуючи власним здоров'ям у досягненні поставленої мети.

У 1993 р. Дмитро Станіславович став ініціатором заснування науково-виробничої компанії «О.Д. Пролісок», яку очолював до кінця життя. Ключовим напрямом діяльності НВК «О.Д. Пролісок» є дослідження мікробіому людини та створення ефективних засобів для його оздоровлення (мультикомпонентних пробіотиків, ентеросорбентів із пребіотичними властивостями та продуктів функціонального харчування нового покоління), їх постійне удосконалення та виробництво.

Результати багатьох наукових здобутків Дмитра Станіславовича лягли в основу докторської дисертації на тему «Мікробіологічна характеристика системи «організм господаря — мікробіоценози різних екологічних ніш» як основа створення мультипробіотиків нових поколінь», яку він успішно захистив у 2006 р.

Д.С. Янковський є автором і співавтором понад 400 друкованих видань, у тому числі монографій: «Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления», «Микрофлора и здоровье человека», «Интегральная роль симбиотической микрофлоры в физиологии человека»; «Микробы в биогеохимических процессах, эволюции биосферы и существовании человечества»; «Микробиом»; трьох видань навчального посібника «Мікробна екологія людини з кольоровим атласом», понад 100 авторських свідоцтв і патентів на винаходи.

Внесок Дмитра Станіславовича в розвиток в Україні галузі мікробіомної терапії складно переоцінити. Його багаторічна високопрофесійна робота сприяла впровадженню в медицину, у тому числі педіатрію, засобів оздоровлення мікробіому нової генерації, ефективність яких переконливо доведена в клініках різного профілю.

Дмитро Станіславович був чуйною і щирою людиною. Його смерть болем відізналася в серцях рідних, друзів і колег. Він запам'ятається високим професіоналізмом, мудрістю, оптимізмом, особливою інтелектуальною енергією, цілеспрямованістю, людяністю, талантом дослідника.

Висловлюємо глибоке співчуття рідним, друзям і колегам Дмитра Станіславовича Янковського. Сумуємо і поділяємо ваші біль та горе. Світла пам'ять про нього назавжди залишиться в серцях усіх, хто знав, любив і шанував цю високопрофесійну, порядну, життєрадісну і відкриту людину. Світлі спогади про людину, яка залишила по собі добрі справи та чесно прожила власне життя, завжди будуть сильніші за смерть.

*В.В. Бережний, доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії № 2 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика*

*Є.Є. Шунько, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри неонатології, Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика*

*Р.О. Моїсеєнко, доктор медичних наук, професор, проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика*

*С.О. Крамарев, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.*



## Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіреною круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Приймаються оригінали супровідних документів з примірником рукопису, підписаного автором(ами), надіслані поштою, або скановані копії вищезазначених документів і першої (титольної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (\*.pdf), надіслані на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською, російською або англійською мовами.

**Структура матеріалу:** вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, російською та англійською мовами.

**Реферат** є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг не повинен бути менше 300–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості, що сприятиме індексуванню статті в інформаційно-пошукових системах. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначити, що дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

**Наприклад:** «Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів)».

«Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

Кількість ілюстрацій (рисунок, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті відразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Необхідно подавати два варіанти списку літератури.

**Перший (основний) варіант** наводиться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за алфавітом. Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

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

Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

**Приклади оформлення літературних джерел:**

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

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

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишається незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

**Приклад:** «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів» або «Матеріал підготовлений за підтримки компанії...»

Стаття закінчується відомостями про усіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса з поштовим індексом, робочий телефон і адреса електронної пошти; ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефона.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин и не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

**Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.**

*Редколегія*

# ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

## 24-26 травня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ  
(вул.Коперника, 17)

27

### МЕДИЧНА ВИСТАВКА

# «ГалMED»

#### ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Засоби санітарії та дезінфекції

#### В рамках виставки:

- VI спеціалізована експозиція «Реабілітація»

#### ПАРТНЕРИ ФОРУМУ:



#### ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:



#### ЗА ПІДТРИМКИ:

Міністерства охорони здоров'я України  
Департаменту охорони здоров'я ЛОДА  
Управління охорони здоров'я ЛМР

#### ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

### Гал-ЕКСПО®

АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

тел.: (032) 2949112, 2949113

[www.galexpo.com.ua/galmed](http://www.galexpo.com.ua/galmed)

[www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/](https://www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/)





V МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС  
12–13 листопада 2022 on-line

# Antibiotic resistance STOP!

*Стійкість до антибіотиків зростає до загрозово високих рівнів у всьому світі. Нові механізми стійкості з'являються і поширюються всюди, створюючи перешкоди для лікування розповсюджених інфекційних захворювань*

- World Health Organization

## ANTIBIOTIC RESISTANCE



Розвиток нових антибіотиків має надзвичайне значення, оскільки еволюція мікробів продовжуватиметься безперервно, а резистентність до лікарських засобів зростає.

Проблема антибіотикорезистентності стала глобальним викликом сьогодення. Головною його причиною вважають нераціональне застосування антибактеріальної терапії.

Тож під час Всесвітнього тижня поінформованості про антибіотики, в Україні традиційно буде проведено

**IV міжнародний конгрес «Antibiotic resistance STOP!»,**  
який об'єднає провідних спеціалістів медичної галузі для розробки стратегії контролю розвитку антибіотикорезистентності

**antibiotic-congress.com**