

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

# ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

1(129)/2023

Передплатний індекс 09850

---

**MODERN PEDIATRICS. UKRAINE**



КИЇВ 2023



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

Група компаній  
  
**МедЕксперт**

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

## ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

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

**«Український  
журнал  
Перинатологія  
і педіатрія»**



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



**«Сучасна педіатрія.  
Україна»**



**«Хірургія  
дитячого віку.  
Україна»**



**Всі журнали включені у Перелік наукових фахових видань України (категорії А та Б), у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.**

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

# MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

## Scientific and Practical Journal

### Emeritus Editor

**Berezniy 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

### Deputy Editor-in-Chief

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

**Moiseenko R.O.**, Doctor of Medical Science, Professor, Deputy Rector of the Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### 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

### Scientific Editor

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

**Project Director** D.O. Bakhtiarova

**Executive Editor** I.O. Sheiko

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

## EDITORIAL BOARD

Abaturov A.E. (Dnipro, Ukraine)

Aryayev M.L. (Odesa, Ukraine)

Banadyga N.V. (Ternopil, Ukraine)

Beketova G.V. (Kyiv, Ukraine)

Bogmat L.F. (Kharkiv, Ukraine)

Vaideliene L. (Kauno, Lithuania)

Veres Gabor (Budapest, Hungary)

Volkha A.P. (Kyiv, Ukraine)

Gorovenko N.G. (Kyiv, Ukraine)

Hubertus von Voss (Munich, Germany)

Dudnik V.M. (Vinnytsia, Ukraine)

Yemets I.M. (Kyiv, Ukraine)

Zaychenko A.V. (Kyiv, Ukraine)

Zvolinska D. (Wroclaw, Poland)

Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)

Yspaeva Zh.B. (Almaty, Kazakhstan)

Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)

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)

Nakonechna A. (Liverpool, Great Britain)

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

Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)

Okhotnikova E.N. (Kyiv, Ukraine)

Pagava K.I. (Tbilisi, Georgia)

Pilosoff V. (Sofia, Bulgaria)

Pochinok T.V. (Kyiv, Ukraine)

Prodanchuk M.G. (Kyiv, Ukraine)

Puzievicz—Zmonarska A. (Wroclaw, Poland)

Rosenthal M. (London, Great Britain)

Simanis R. (Riga, Latvia)

Slabkiy G.A. (Uzhhorod, Ukraine)

Smiyan A.I. (Sumy, Ukraine)

Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)

Urbonas V. (Vilnius, Lithuania)

Usonis V. (Vilnius, Lithuania)

Hadjipanyis A. (Nicosia, Cyprus)

Husain S. (London, Great Britain)

Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)

Shadrin O.G. (Kyiv, Ukraine)

Soder O. (Stockholm, Sweden)

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

### PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

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

Publishing frequency — 8 Times/Year

By the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 1166 from December 23, 2022, the journal «Modern Pediatrics. Ukraine» is included in the List of specialized scientific editions of Ukraine in the field of medical sciences, **category A**.

Recommended by the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Protocol No. 02 from 08.02.2023

Passed for printing 25.02.2023

### Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT,

«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE»

p/b 80, Kyiv, Ukraine, 04211

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

E mail: [pediatr@med-expert.com.ua](mailto:pediatr@med-expert.com.ua)

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

Format 60x90/8. Offset paper.

Conventional printed sheet. 13.95.

Total circulation is 8,000 copies.

Ord. 27.02/01 from 27.02.2023

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, 2023

© Bakhtiarova D.O., 2023

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

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

**Kyiv 2023**

# СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

## Науково-практичний педіатричний журнал

### Шеф-редактор

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

### Головний редактор

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

**Валіуліс 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

### Заступник головного редактора

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

**Моїсєєнко Р.О.**, доктор медичних наук, професор, проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи НУОЗ України імені П.Л. Шупика, м. Київ

### Головний науковий консультант

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

### 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)  
Баннадига Н.В. (Тернопіль, Україна)  
Бекетова Г.В. (Київ, Україна)  
Богмат Л.Ф. (Харків, Україна)  
Вайлделієне Л. (Каунас, Литва)  
Вереш Габор (Будапешт, Угорщина)  
Волоха А.П. (Київ, Україна)  
Горовенко Н.Г. (Київ, Україна)  
Губертус фон Фосс (Мюнхен, Німеччина)  
Дуднік В.М. (Вінниця, Україна)  
Ємець І.М. (Київ, Україна)  
Зайченко Г.В. (Київ, Україна)  
Зволінська Д. (Вроцлав, Польща)  
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)  
Іспаева Ж.Б. (Алмати, Казахстан)

Квашніна Л.В. (Київ, Україна)  
Косаковський А.Л. (Київ, Україна)  
Крамарьов С.О. (Київ, Україна)  
Куртяну А.М. (Кишинів, Молдова)  
Лаббе Андре (Клермонт-Ферранд, Франція)  
Ліві П. (Флоренція, Італія)  
Лінне Т. (Стокгольм, Швеція)  
Мазур А. (Варшава, Польща)  
Марушко Ю.В. (Київ, Україна)  
Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)  
Няньковський С.Л. (Львів, Україна)  
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)  
Охотнікова О.М. (Київ, Україна)  
Пагава К.І. (Тбілісі, Грузія)  
Пилософф В. (Софія, Болгарія)  
Починко Т.В. (Київ, Україна)

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

### ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

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

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

### Періодичність виходу — 8 разів на рік

Наказом МОН України від 23.12.2022 № 1166 журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включено до **категорії А**  
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 08.02.2023, протокол №02  
Підписано до друку 25.02.2023

### 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. 27.02/01 від 27.02.2023

Надруковано з готових фотоформ у типографії

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

тел. (044) 550-52-44

Свідцтво суб'єкта видавничої справи:

A00 № 777897 від 06.07.2009 р.

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

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

© Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 2023

© Бахтіярова Д.О., 2023

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

**Увага! Передплатити журнал «Сучасна педіатрія. Україна»**

**Ви можете у всіх відділеннях зв'язку України.**

**Передплатний індекс 09850**

**Київ 2023**



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

SHUPYK NATIONAL  
HEALTHCARE UNIVERSITY  
OF UKRAINE

## СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науковопрактичний педіатричний журнал

## MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

1(129)/2023

### ЗМІСТ

#### ЮВІЛЕЇ

**Вітаємо з ювілеєм Вячеслава  
Володимировича Бережного!**

#### NOTA BENE

*Чернишова Л.І., Чернышов А.В.*  
**Мавпяча віспа (mpox) —  
нова проблема глобального  
масштабу для людства**

#### ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Большова О.В., Ризничук М.О.,  
Кваченюк Д.А., Спринчук Н.А.,  
Лукашук І.В., Пахомова В.Г.,  
Маліновська Т.М., Вишневіська О.А.,  
Самсон О.Я.*

**Оцінка ризику розвитку  
соматотропної недостатності  
залежно від розподілу  
частот алелів і генотипів  
поліморфного локусу  
rs1544410 BsmI гена  
рецептора вітаміну D**

### CONTENT

#### ANNIVERSARIES

**6 Congratulations on your  
anniversary Vyacheslav Berezhny!**

#### NOTA BENE

**7 Chernyshova L.I., Chernyshov A.V.**  
**Monkeypox (mpox) is a new  
problem on a global scale  
for humanity**

#### ORIGINAL ARTICLES

**16 Bolshova O.V., Ryznychuk M.O.,  
Kvacheniuk D.A., Sprynchuk N.A.,  
Lukashuk I.V., Pakhomova V.G.,  
Malinovska T.M., Vyshnevskaya O.A.,  
Samson O.Ja.**  
**Evaluation of the risk of  
development of Growth hormone  
deficiency depending on the  
distribution of frequency of alleles  
and genotypes of the polymorphic  
locus rs1544410 BsmI of the vit D  
receptor gene**

Белоусова О.Ю., Зімницька Т.В.,  
Казарян Л.В.

**Оцінка якості життя в дітей  
із поєднанням функціональної  
диспепсії та синдрому  
підразненого кишечника**

23 Belousova O. Yu., Zimnytska T. V.,  
Kazaryan L. V.

**Assessment of quality of life  
in children with a combination  
of functional dyspepsia  
and irritable bowel syndrome**

Рак Л.І., Кашкалда Д.А.,  
Водолажський М.Л.

**Рівень гормонів у підлітків  
із фізіологічним і патологічним  
перебігом пубертатного періоду  
за різної інтенсивності  
фізичної активності**

28 Rak L. I., Kashkalda D. A.,  
Vodolazhskyi M. L.

**Hormone levels  
in adolescents with physiological  
and pathological course  
of puberty at different intensity  
of physical activity**

Сорокман Т.В., Сокольник І.О.,  
Остапчук В.Г.

**Патоморфоз хронічного  
гастроудоденіту  
в дітей на тлі  
дефіциту селену**

35 Sorokman T. V., Sokolnyk I. O.,  
Ostapchuk V. G.

**Pathomorphosis of chronic  
gastroduodenitis in children  
against the background of  
selenium deficiency**

## ОГЛЯДИ

Писарев А.О., Марушко Ю.В.,  
Куріліна Т.В., Марушко Т.В.

**Застосування кетогенної дієти  
в педіатрії: спектр можливостей**

41 Pysariev A. O., Marushko Y. V.,  
Kurilina T. V., Marushko T. V.

**Application of the ketogenic diet in  
pediatrics: a range of possibilities**

Мокія—Сербіна С.О., Мавропуло Т.К.,  
Литвинова Т.В.

**Лихоманка в дітей до 5 років:  
наскільки є безпечним домашнє  
телеконсультування**

51 Mokia—Serbina S. O., Mavropulo T. K.,  
Lytvynova T. V.

**Fever in children under 5 years  
of age: how safe is home  
teleconsultation**

Мальська А.А., Дуб Р.Ю.,  
Пришко З.Р., Солонько Г.М.

**Роль педіатра у формуванні  
зубощелепної системи  
та збереженні стоматологічного  
здоров'я дітей**

59 Malska A. A., Dub R. Iu.,  
Pryshko Z. R., Solonko H. M.

**The role of the pediatrician  
in the formation of the dentition  
and in the preservation  
of children's dental health**

Мочульська О.М., Гаріян Т.В.,  
Горішний І.М., Ярема Н.М.

**Застосування емолієнтів  
при atopічному дерматиті в дітей  
(огляд літератури)**

65 Mochulska O. M., Hariyan T. V.,  
Horishnyi I. M., Yarema N. M.

**Using of emollients in children  
with atopic dermatitis  
(literature review)**

## REVIEWS

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Дорош О.І., Петрончак О.А.,  
Масинник Ю.С., Гулей Р.В.,  
Дудаш А.П., Феш Н.О.,  
Тимчишин С.М., Литвин Г.О.  
**Лангергансоклітинний гістіоцитоз  
у дитини з мультисистемним  
ураженням, інфікованої  
поліомієлітом та SARS-CoV-2:  
особливості діагностики  
та перебігу хвороби.  
Клінічний випадок**

Мантак Г.І., Моравська О.А.,  
Андрікевич І.І., Ющенко Л.О.,  
Олійник В.С.  
**Педіатричні аспекти гострого  
гематогенного остеомієліту  
в дитини раннього віку:  
клінічний випадок**

Сем'янчук В.Б., Синовська О.Б.,  
Цимбаліста О.Л., Вовк З.В.,  
Бобрикович О.С.  
**Клінічний випадок папульозного  
акродерматиту або синдрому  
Джанотта–Крості**

## ШКОЛА ЛІКАРЯ-ПРАКТИКА

Гавриленко Ю.В., Лайко А.А.,  
Синяченко В.В., Кияница М.А.,  
Осадча Т.М.  
**Морфофункціональні особливості  
тканин та крові у щурів  
на тлі експериментального  
цукрового діабету**

Крамарьов С.О., Серякова І.Ю.  
**Азитроміцин у клініці  
інфекційних хвороб**

## CLINICAL CASE

**72** Dorosh O.I., Petronchak O.A.,  
Masynnyk Yu.S., Guley R.V.,  
Dudash A.P., Fesh N.O.,  
Tymchyshyn S.M., Lytvyn H.O.  
**Langerhans cell  
histiocytosis in a child  
with multisystemic lesions  
associated with infected  
poliomyelitis and SARS-CoV-2,  
features of diagnostics.  
Clinical case**

**87** Mantak G.I., Moravska O.A.,  
Andrikevych I.I., Yushchenko L.O.,  
Olinik V.S.  
**Pediatric aspects of acute  
hematogenous osteomyelitis  
in a child of early age: i  
a clinical case**

**95** Semianchuk V.B., Synoverska O.B.,  
Tsymbalista O.L., Vovk Z.V.,  
Bobrykovych O.S.  
**A clinical case of infantile  
papular acrodermatitis  
or Gianotti–Crosti syndrome**

## PRACTICAL DOCTOR SCHOOL

**99** Havrylenko Yu.V., Laiko A.A.,  
Syniachenko V.V., Kyianytsia M.A.,  
Osadcha T.M.  
**Morphofunctional features of  
tissues and blood in rats against  
the background of experimental  
diabetes mellitus**

**106** Kramarov S.O., Seriakova I.Yu.  
**Azithromycin in the clinic  
of infectious diseases**

***Вітаємо з ювілеєм  
Вячеслава Володимировича Бережного!***



***18 лютого 2023 року видатний учений, Доктор з великої літери, відданий великій справі — служінню дітям, Вячеслав Володимирович Бережний святкує власний ювілей.***

Дорогий Вячеславе Володимировичу, від усіх наших сердець, що щиро Вас люблять, поздоровляємо Вас із цим святом. Бажаємо, щоб Ви завжди надихали нас своїм талантом, енергією, професіоналізмом, помноженим на велику здатність любити власну справу та залучати до неї всіх навколо себе.

Будучи неординарною особистістю, глибоко інтелегентною людиною, Ви поєднуєте в собі найкращі риси, які мають бути в кожному з нас, — доброту, принциповість, надійність, чесність, розум.

***Зичимо міцного здоров'я, натхнення, наснаги! Бажаємо, щоб Ваше велике добре серце зігрівало нас і Ваших маленьких пацієнтів!***

З повагою  
Редакція журналу «Сучасна педіатрія. Україна»,  
Група компаній «МедЕксперт»



УДК 616.98:599.88:615.371

**Л.І. Чернишова<sup>1</sup>, А.В. Чернишов<sup>2</sup>**

## **Мавпяча віспа (mpox) — нова проблема глобального масштабу для людства**

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ<sup>2</sup>ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 1(129): 7-15. doi 10.15574/SP.2023.129.7

**For citation:** Chernyshova LI, Chernyshov AV. (2023). Monkeypox (mpox) is a new problem on a global scale for humanity. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(129): 7-15. doi 10.15574/SP.2023.129.7.

**Мета** — привернути увагу до інфекції, яка була маловідомою, але тепер стала проблемою глобального масштабу для суспільства; ознайомити читачів з особливостями спалаху мавпячої віспи 2022 року і підвищити рівень настороженості лікарів щодо цієї хвороби. Мавпяча віспа — глобальна проблема, тому що швидко поширюється, захопила 111 країн, 3 випадки діагностовано в Україні. Це переважно інфекція, що самокупується, але бувають тяжкі і смертельно небезпечні її ускладнення. Летальність цієї хвороби коливається в межах від 0% до 11%. Перебіг хвороби тяжчий у дітей та осіб зі зниженим імунітетом. Можлива також вертикальна передача вірусу від матері до дитини, що призводить до вродженої мавпячої віспи. Мавпяча віспа — зооноз, і природний резервуар її точно не відомий, проте найімовірніше ним є гризуни. У більшості випадків передача вірусу від людини до людини відбувається через тісний шкірний контакт, часто під час статевого акту. На початку спалаху хвороба була діагностована в 98% випадків у гомо- і бісексуалів. Повітряно-крапельний шлях інфікування також можливий. Зараження можливе за тісного контакту зі шкірними інфекційними ураженнями. Клінічно початковий період нагадує грип, але характерна лімфаденопатія, яка вважається патогномонічним симптомом трох. Висипання схоже на таке при вітряній віспі, але частіше, ніж при вітряній віспі з'являється на долонях і підшвах. За наявності везикульозного висипання у хворого слід виключити мавпячу віспу. Найбільшу діагностичну цінність має ПЛР-діагностика вірусу у зразках везикул або кірочок. Важливим є гігієнічний догляд за шкірою. Антивірусні препарати (тековірімат, брінцидофовір) призначаються лише в тяжких випадках. Для зниження рівня поширеності інфекції застосовуються міжнародні правила, як для інших інфекцій, наприклад, COVID-19. Вакцина проти вірусу мавпячої віспи рекомендується переважно групам ризику інфікування цією інфекцією, у тому числі медичному персоналу, який може контактувати з хворим, або з його зразками для лабораторного обстеження. Маючи настороженість до цієї інфекції, виконуючи міжнародні медико-санітарні правила, можна запобігти подальшому поширенню мавпячої віспи.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** мавпяча віспа, інфекція, зооноз, ортопоксвірус, протівірусні препарати, вакцина.

### **Monkeypox (mpox) is a new problem on a global scale for humanity**

**L.I. Chernyshova<sup>1</sup>, A.V. Chernyshov<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv<sup>2</sup>SI «National Scientific Center for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine», Kyiv

**Purpose** — to draw attention to an infection that was little known, but has now become a global problem for society; to familiarize readers with the peculiarities of the 2022 monkeypox outbreak and to increase the level of alertness of doctors to this disease.

Monkeypox is a global problem because the disease is spreading rapidly, covering 111 countries. Three cases were diagnosed in Ukraine. It is predominantly a self-limited infection, but there are severe and deadly complications. The lethality of this disease ranges from 0% to 11%. The course of the disease is more severe in children and people with reduced immunity. Vertical transmission of the virus from mother to child is possible, resulting in congenital monkeypox. Monkeypox is a zoonotic disease and its natural reservoir is not exactly known, but rodents are most likely to act. In most cases, person-to-person transmission of the virus occurs through close skin to skin contact, often during sexual intercourse. At the beginning of the outbreak 98% of cases of disease were diagnosed in homo- and bisexuals. Airborne transmission is also possible. Infection is possible through close contact with infectious skin lesions. Clinically, the initial period resembles influenza, but lymphadenopathy is characteristic, which is considered a pathognomonic symptom of mpox. The rash is similar to that of chickenpox, but with more prevalent location on palms and soles than in chickenpox. In the presence of a vesicular rash in a patient, it is necessary to exclude monkeypox. PCR diagnostics of the virus in samples of vesicles or crusts has the greatest diagnostic value. Hygienic skin care is important. Antiviral drugs (tecovirimat, brincidofovir) are recommended only in severe cases. To reduce the spread of infection, international rules apply as for other infections, such as COVID-19. The monkeypox virus vaccine is recommended primarily for groups at risk of infection, including medical personnel who may come into contact with the patient or samples for laboratory testing.

Being aware of this infection, following international health regulations, it is possible to prevent the further spread of monkeypox.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** monkeypox, infection, zoonosis, orthopoxvirus, antiviral drugs, vaccine.

**К**оли йдеться про віспу, згадується натуральна віспа, яка була повністю ліквідована у світі завдяки вакцинації. Медики знають про коров'ячу віспу у зв'язку з історією появи вакцинації, коли доярок, які заражалися коров'ячою віспою, обминала епідемія натуральної віспи. І це стало початком розвитку вакцинації, термін для позначення якої походить від латинського «vassa», що в перекладі українською означає «корова». У наш час лікарі стикаються з інфекційним захворюванням, у назві якого існує слово «віспа» («рох» —

англ.), тобто з вітряною віспою («chicken pox»), збудник якої належить до родини герпесів (*Herpes zoster virus*).

Слово «віспа» утворене від праслав'янського дієслова «o-sypati», що в перекладі українською означає «осипати»; слово «рох» походить від прагерманського «ruh» — «роздуватися, здуватися». Останніми роками привертає увагу так звана «мавпяча віспа». Що відомо про неї?

Мавпяча віспа людини — вірусний зооноз, який стає новою проблемою для сучасної медицини. Після ліквідації натуральної віспи у

1980 р. та подальшого припинення застосування вакцин проти натуральної віспи перше місце за ступенем патогенності для людини серед ортопоксвірусів посідає мавпяча віспа.

Назва «monkeypox» уперше з'явилася в 1958 р., коли в колоніях лабораторних мавп сталися два спалахи подібного захворювання. Незважаючи на назву, справжнє джерело хвороби досі не відоме. Однак нелюдоподібні примати та африканські гризуни можуть переносити вірус і заражати людей [11].

Перший випадок зараження людини мавпячою віспою зареєстрований у 1970 р. у дев'ятимісячного хлопчика в Демократичній Республіці Конго, у якій натуральна віспа викорінена в 1968 р. Випадок підтверджений вірусологічно [21].

Відтоді більшість зареєстрованих випадків зараження людей припадає на країни Центральної та Західної Африки, переважно на сільські поселення поблизу вологих тропічних лісів у долині річки Конго, зокрема, у Демократичній Республіці Конго, проте вірус дедалі частіше виявляється в міських районах, причому зазвичай заражаються підлітки віком до 16 років. Підвищена сприйнятливість серед молодих людей може бути пов'язана з тим, що вони не вакциновані проти натуральної віспи через припинення вакцинації проти натуральної віспи у 1981 р. [11,12].

Перший за межами Африки спалах мавпячої віспи зареєстрований у 2003 р. на заході США. Джерелом інфікування став контакт людей із зараженими домашніми луговими собачками, які утримувалися разом із ввезеними з Гани гризунами — гамбійськими щурами та сонями [29,18]. У ході цього спалаху в США виявлені 70 випадків мавпячої віспи у людини.

У 2022 р. стався спалах зоонозного вірусного захворювання — мавпячої віспи, яка спостерігається зараз у багатьох державах. У травні 2022 року хвороба вперше виявлена у британця, який прилетів із подорожі Нігерією. Геномний аналіз відносить вірус до менш патогенної західноафриканської клади II, виявляючи його найближчу спорідненість із вірусами, пов'язаними з випадками, завезеними з Нігерії у 2018–2019 рр. [17]. З 18 травня про випадки захворювання повідомляється в дедалі більшій кількості країн і регіонів, переважно в Європі та Америці, а також в Азії, Африці та Океанії. Цей спалах знаменує собою перше значне поширення мавпячої віспи за межі Центральної та Західної Африки.

23 липня 2022 року Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) оголошено спалах мавпячої віспи надзвичайною ситуацією міжнародного масштабу, на яку поширюються міжнародні медико-санітарні правила [45]. Станом на 17 серпня 2022 року, за даними ВООЗ, зафіксовано понад 35 тис. випадків мавпячої віспи у 92 країнах, зареєстровано 12 смертей, а станом на 1 вересня 2022 року у світі виявлено понад 50 500 випадків зараження мавпячою віспою у 100 країнах, найбільше припадає на США, Іспанію та Бразилію.

Відповідно до звіту Європейського центру профілактики та контролю захворювань (ECDC), станом на 18 жовтня 2022 року в європейських країнах зареєстровано 20 544 випадки мавпячої віспи [13].

5 вересня 2022 в Україні лабораторно підтверджено перший випадок мавпячої віспи. Пацієнта з легким перебігом хвороби госпіталізовано до медичного закладу для стаціонарного лікування. Захворювання вдалося діагностувати за допомогою дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), проведеного обласним Центром контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України. Проведено епідеміологічне розслідування вказаного випадку [38].

За словами пацієнта, він не мав контактів із хворими на мавпячу віспу та не виїздив за кордон. Однак поява симптомів захворювання і попередні результати збору епідеміологічного анамнезу засвідчили, що пацієнт інфікувався в одному з великих міст України. Із симптомів захворювання в нього спостерігалася підвищена температура, висипання на тілі. З метою збереження комфорту пацієнта область реєстрації випадку не наводиться.

В Україні зафіксовано ще два випадки; третій випадок мавпячої віспи стався 22 вересня 2022 року. Про це повідомлено МОЗ України. Всі троє пацієнтів мали легкий перебіг захворювання, за кордоном не перебували і, за попередніми даними, не мали контактів із хворими. Також наразі не підтверджено, що ці випадки взаємопов'язані [39].

Станом на 3 січня 2023 року в понад 111 країнах зареєстровано 83 943 підтверджені випадки захворювання [19].

Отже, мавпяча віспа є захворюванням, що має значення для охорони здоров'я на глобальному рівні, оскільки воно зачіпає не тільки

країни Західної та Центральної Африки, але й увесь світ.

Коли на початку 2022 року спалах мавпячої віспи у світі поширився, то в інтернеті, в інших місцях і в деяких спільнотах спостерігалися расистські та стигматизаційні висловлювання, про які повідомила ВООЗ. Під час кількох публічних і приватних зустрічей ряд осіб і країн висловили занепокоєння та попросили ВООЗ запропонувати подальший шлях щодо зміни назви, що і було зроблено. ВООЗ рекомендує нову назву хвороби мавпячої віспи (28 листопада 2022 року) — «тпрох» [46].

**Мета** роботи — привернути увагу до інфекції, яка була маловідома, але тепер стала проблемою глобального масштабу для суспільства; ознайомити читачів з особливостями спалаху мавпячої віспи 2022 року і підвищити рівень настороженості лікарів щодо цієї хвороби.

### Етіологія

Вірус мавпячої віспи є зоонозним вірусом, що належить до роду *Orthopoxvirus*, родини *Poxviridae*, підродини *Chordopoxvirinae*, подібного до *Variola* і *Vaccinia* [12]. Родина *Poxviridae* зазвичай складається зі складних, великих, оболонкових і лінійних вірусів із дволанцюжковою ДНК. Вірус мавпячої віспи — двоспіральний ДНК-вірус. Вірус мавпячої віспи вперше виділено у 1958 р. у лабораторних мавп *Macaca fascicularis*. Описано два типи патогена: клада II (раніше західноафриканська гілка — розповсюджується зараз у людей у світі) і клада I (центральноафриканська, басейн Конго) — тип, який спричиняє тяжче захворювання в людей [42].

### Епідеміологія

У 1970-х роках стався спалах мавпячої віспи в людей. Вірус (центральноафриканський тип) спочатку поширився у двох африканських країнах, Центральноафриканській Республіці та Демократичній Республіці Конго. Більшість постраждалих контактували з тваринами. Під час спалаху в Африці у 1980-х роках 88% випадків були пов'язані з передачею вірусу від людини до людини [11].

Сприйнятливість до вірусу мавпячої віспи має низка різних видів тварин, серед яких смугасті білки, деревні білки, гамбійські щури, соні та нелюдоподібні примати. Найбільш імовірною гіпотезою зараження людини є передача вірусу від диких тварин. Зоонозна передача вірусу

(від тварини до людини) може відбуватися в разі прямого контакту з кров'ю, біологічними рідинами або ураженнями шкіри чи слизових оболонок зараженої тварини. Одним із можливих факторів зараження є вживання в їжу м'яса та субпродуктів інфікованих тварин без відповідної термічної обробки [31].

На сьогодні природний резервуар вірусу не виявлено, проте з найбільшою ймовірністю ними виступають гризуни. Люди, що живуть у лісових зонах або в безпосередній близькості до них, можуть бути схильні до деякого ризику контакту із зараженими тваринами. Динамічні зміни в діяльності людини, географічне розширення, вирубування лісів та зміни в землекористуванні призводять до збільшення взаємодії з дикими ссавцями. Отже, ризик поширення зоонозів зростає. До інших факторів належать політична нестабільність, а також зростання бідності, що призводить до переміщення населення всередині країни або за її межі. Ці явища могли сприяти поширенню вірусу мавпячої віспи [3].

У більшості випадків передача вірусу від людини до людини відбувається через тісний шкірний контакт, часто під час статевого акту [44]. Хвороба може вважатися «такою, що передається статевим шляхом», оскільки її передача часто відбувається під час статевого акту. На цей час немає точних доказів статевого шляху передачі через сім'яну рідину або вагінальні виділення. Хоча можливість поширення мавпячої віспи через сперму досі вивчається [21]. У дослідженні, опублікованому в серпні 2022 року, інфекційний вірус віспи мавп вдалося виділити зі зразків сперми [22].

У 528 зафіксованих випадках зараження вірусною інфекцією, діагностованих у період із 27 квітня по 24 червня 2022 року, на 5 континентах, у 16 країнах та в 43 клінічних центрах, загалом 98% інфікованих були гомосексуалами або бісексуалами. На даний момент немає вичерпного пояснення причин такого значного поширення серед чоловіків, що мають секс із чоловіками (ЧСЧ). Зважаючи на все вище згадане, можна стверджувати, що інфекція передається переважно (але не тільки) статевим шляхом [37].

Незважаючи на переважну більшість підтверджених випадків інфікування серед ЧСЧ, хоч і в значно меншій кількості, трапляються випадки інфікування з боку гетеросексуальних чоловіків, цисгендерних жінок, а також дітей [25].



Нещодавні дослідження показали, що, крім інфікованих віком від 21 до 40 років, інфікована частка дітей віком до 10 років. У звіті з Центральної Африки на дітей віком до 10 років припадало 30,8% випадків хвороби [30].

Серед ЧСЧ, що заразилися вірусом, найпоширенішим шляхом передачі, імовірно, є статевий акт через інтимний контакт з інфекційними ураженнями шкіри. ECDC оцінює ймовірність передачі за тісного контакту, включаючи статевий контакт, як високу, а без тісного контакту — як низьку [8].

Якщо розглядати конкретно статевий шлях передачі, то, імовірно, інфекція поширюється переважно за допомогою енергійного тертя інфікованого об шкіру або слизові оболонки іншої людини, що призводить до подальшого їхнього пошкодження, через що може здійснюватися передача вірусу від однієї людини до іншої.

Рідше вірус передається повітряно-крапельним шляхом. Такий шлях передачі можливий за тривалого контакту «віч-на-віч». Зараження буває за тісного контакту зі шкірними інфекційними ураженнями або предметами, нещодавно забрудненими вірусними частинками, такими як постільна білизна (вдихання частинок), і щоб заразитися, імовірно, знадобляться години багаторазового дотику до вірусу на поверхнях [20,26], при цьому задокументовано поширене забруднення зразків поверхні і повітря, взятих в ізоляторах хворих на мавпячу віспу в лікарнях Великої Британії [15]. У зоні підвищеного ризику перебувають медичні працівники, домочадці та інші люди, які мали тісний фізичний контакт з інфікованими. У цілому, імовірність зараження мавпячою віспою не статевим шляхом надзвичайно мала, але вірус може мутувати і надалі становити ще більшу загрозу.

Вірус також може передаватися від матері до плода через плаценту (що може призвести до вродженої мавпячої віспи) або за тісного контакту під час або після пологів. Обмежені повідомлення припускають, що інфікування мавпячою віспою від матері до плода може призвести до загибелі плода або новонародженого [23], що може бути пов'язане з вертикальною передачею вірусу [23,48]. Терміни вертикальної передачі вірусу та механізми, що призводять до загибелі плода або серйозних ускладнень, не відомі.

Останній випадок природного зараження натуральною віспою зафіксовано у 1977 р.,

а у 1980 р. після проведення глобальної кампанії з вакцинації та стримування натуральної віспи визнано повністю викоріненням захворюванням. Рутинну вакцинацію від натуральної віспи вакциною на основі вірусу коров'ячої віспи (*Vaccinia*) припинено у всіх країнах понад 40 років тому. Оскільки вакцина для профілактики натуральної віспи забезпечувала захист також від мавпячої віспи, то сьогодні невакциноване населення в країнах Західної та Центральної Африки і у всьому світі сприйнятливіше до мавпячої віспи, особливо молодь.

### Патолофізіологія

Через незначну кількість опублікованих досліджень знання про системну патологію мавпячої віспи у людини наразі обмежені. Шкірні зміни подібні до натуральної віспи та включають набряк та інфільтрацію лімфоцитами, макрофагами і, меншою мірою, нейтрофілами та еозинофілами [5,40].

Серед поксвірусів внутрішньоклітинна реплікація циклу вірусу добре вивчена у *Vaccinia* (вірусу вісповакцини), який повністю розмножується в цитоплазмі, що відрізняє його від більшості інших ДНК-вірусів [50,49].

### Клініка

Клінічна картина мавпячої віспи нагадує віспу, споріднену ортопоксвірусну інфекцію. Мавпяча віспа менш заразна порівняно з натуральною віспою і викликає менш тяжке захворювання. Натуральна віспа відрізняється вищим рівнем летальності — на рівні 30% випадків. Останнім часом коефіцієнт летальності від мавпячої віспи становить близько від 0% до 11% [1].

Інкубаційний період (проміжок між часом інфікування та початком прояву симптомів) мавпячої віспи зазвичай становить від 6 до 13 діб, але може варіювати від 5 до 21 доби. Період інвазії, для якого характерні лихоманка, сильний головний біль, лімфаденопатія, біль у спині, міалгія та сильна астения, а також може бути біль у горлі, закладеність носа або кашель, триває до 5 діб [41].

Лімфаденопатія є патогномонічним симптомом мавпячої віспи порівняно з іншими хворобами зі схожими початковими симптомами (вітряна віспа, кір, натуральна віспа). Збільшення лімфатичних вузлів може з'явитися під вухом, під щелепою, на шиї або в пахвині до появи висипання [24].

Ознаки і симптоми мавпячої віспи включають висипання, що починаються за 1–4 доби після лихоманки. Висипання частіше концентрується на обличчі та кінцівках, ніж на тулубі. Переважно вони уражують обличчя (у 95% випадків), долоні і підшву стоп (у 75% випадків). Крім того, висипання схильні до слизових оболонок порожнини рота (70%), геніталій (30%), кон'юнктиви (20%), а також рогівки очей [51].

Висипання проходять кілька етапів розвитку: від макулопапул до папул, везикул і пустул, а потім кірочок (струпів), які потім висихають і відпадають. Кількість шкірних висипів на тілі людини варіює від поодиноких вогнищ до кількох тисяч. У тяжких випадках вогнища ураження можуть зливатися, що може призводити до відшарування великих ділянок шкіри [31].

Мавпяча віспа зазвичай є захворюванням, що самокупується, із симптомами, що тривають від 2 до 4 тижнів. Можливі тяжкі випадки.

Ускладнення включають вторинні інфекції, бронхопневмонію, сепсис, енцефаліт, а також інфекцію рогівки (кератит), яка може призводити до втрати зору. Тяжкі ускладнення (у тому числі тяжка пневмонія, енцефаліт та очні інфекції) виникають переважно в дітей віком до 8 років, вагітних жінок та осіб з ослабленим імунітетом [30]. Летальність від мавпячої віспи коливається в межах від 0% до 11%; вона вища в дітей та хворих із супутніми захворюваннями. Якщо захворювання відбувається під час вагітності, можливі мертвонародження або вроджені дефекти [43]. Захворювання може перебігати в легшій формі у людей, які вакцинувалися від віспи в дитинстві. Можливість перебігу хвороби в безсимптомній формі не відома.

У минулому вакцинація від натуральної віспи забезпечувала певний ступінь захисту. Сьогодні люди віком до 40–50 років (залежно від країни) можуть бути більш сприйнятливими до мавпячої віспи через припинення кампанії з вакцинації від натуральної віспи у всьому світі після викорінення цього захворювання.

Спалах мавпячої віспи 2022 року відрізняється у своєму клінічному прояві від попередніх її спалахів і може включати нові атипові симптоми, наприклад, такі як біль у прямій кишці і набряк статевого члена. До того ж, якщо в минулому хвороба починалася з симптомів, схожих на грип, а потім на тілі виступало висипання, то зараз у деяких людей спочатку з'являється висипання, тоді як в інших висипання взагалі не

супроводжується якими-небудь характерними для грипу симптомами. У багатьох людей висипання з'являються тільки на геніталіях або задньому проході [28].

### Диференційна діагностика

Під час проведення клінічної диференційної діагностики слід розглядати можливість інших захворювань, що супроводжуються висипаннями, таких як: вітряна віспа, кір, бактеріальні шкірні інфекції, короста, сифіліс і медикаментозна алергія.

**Лабораторна діагностика.** У разі підозри на мавпячу віспу медичні працівники повинні належним чином взяти в пацієнта зразки і, дотримуючись відповідних умов, транспортувати зразки до лабораторії, яка має можливість для діагностики. Підтвердження діагнозу залежить від типу та якості зразка, а також виду лабораторних тестів. Зразки слід належним чином запакувати та відправити до лабораторії з дотриманням національних і міжнародних стандартів.

Лабораторна діагностика здійснюється методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) і серологічно. Основний метод — ПЛР, завдяки його точності та чутливості. Для проведення ПЛР-тестування найкраще підходять зразки, взяті з вогнищ шкірних уражень: покривка або рідина, взята з везикул і пустул, або кірочкові матеріали. За можливості застосовується біопсія. Взяті з вогнищ шкірних уражень зразки слід зберігати в сухих стерильних пробірках (а не в спеціальному середовищі для транспортування вірусних матеріалів) і тримати в холоді.

Використання зразків крові для ПЛР-тестування часто не дає змоги зробити остаточний висновок через коротку тривалість віремії. Тому за негативного результату ПЛР крові для інтерпретації результатів слід враховувати: тривалість підвищеної температури тіла до взяття зразка крові на ПЛР-аналіз; а також час появи висипання та поточну стадію хвороби.

Під час інтерпретації результатів серологічної діагностики слід враховувати, що ортопоксвіруси характеризуються перехресною серологічною реактивністю, тому методи виявлення антитіл не забезпечують специфічного підтвердження мавпячої віспи в людей старшого віку, які перехворіли на натуральну віспу або були вакциновані від неї [41].

## Лікування

Клінічний догляд за пацієнтами з мавпячою віспою має сприяти полегшенню симптомів, а також запобігати ускладненням і віддаленим наслідкам. Пацієнтам потрібно забезпечити повноцінне харчування. Побічні бактеріальні інфекції слід лікувати за показаннями.

У 2022 р. Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) ліцензувало для лікування мавпячої віспи розроблений для лікування натуральної віспи противірусний препарат тековірімат після того, як препарат пройшов клінічні випробування на тваринах і людях. Препарат поки не набув значного поширення [32].

BMJ Best Practice рекомендує тековірімат або бринцидофовір для лікування віспи як противірусну терапію першої лінії, за потреби, поряд із підтримувальною терапією (у тому числі жарознижувальні, баланс рідини та оксигенація). Емпірична антибактеріальна терапія може застосовуватися, якщо підозрюється вторинна бактеріальна інфекція [4].

Висипання слід утримувати в чистоті стерилізованою водою або антисептиком. Полоскання солоною водою можна використовувати при виразках у роті, а теплі ванни з харчовою содою — при виразках на тілі. За потреби можна застосовувати парацетамол, щоб полегшити біль, спричинений виразками [47].

## Профілактика

Для цілей стримування спалаху необхідне оперативне виявлення нових випадків і заходи щодо епіднагляду. Під час спалахів мавпячої віспи серед людей основним фактором ризику зараження мавпячою віспою є тісний контакт з інфікованою людиною. Найвищий ризик зараження мають медичні працівники та домашні інфікованого.

Медичним працівникам, які забезпечують догляд за пацієнтами, у яких підозрюється або підтверджена мавпяча віспа, або працюючим із взятими у них зразками, слід вживати стандартні запобіжні заходи для контролю інфекції.

Людина з мавпячою віспою може заражати інших із моменту появи симптомів до повного загоєння висипання та утворення нового шару шкіри. Станом на лютий 2023 року нові дані показують, що під час нинішнього глобального спалаху деякі люди з віспою можуть заражати інших за 1–4 доби до появи в них симптомів (пресимптоматичне поширення). Поки що не

відомо, як часто це відбувається і скільки інфекцій під час поточного спалаху може бути пов'язане з передсимптомним поширенням. Вірус Мрох також виявлений у деяких зразках, взятих у людей, у яких ніколи не виявлялися симптоми. Але наразі немає доказів того, що люди, у яких не виявляються симптоми, поширюють вірус віспи.

В ідеалі люди з мавпячою віспою повинні залишатися в ізоляції на час хвороби, яка зазвичай триває від 2 до 4 тижнів. Однак, якщо людина з трохи не може залишатися повністю ізольованою протягом усієї хвороби, вона повинна прикривати матерією елементи висипання і носити респіратор, поки всі ознаки та симптоми віспи повністю не зникнуть.

Хворому рекомендується не ділитися предметами, якими він користувався, з іншими людьми. Уникати тісного фізичного контакту, у тому числі сексуального, з іншими людьми. Уникати спільного використання посуду або чашок. Очищати та дезінфікувати предмети перед використанням іншими людьми. Уникати скупчення людей. Часто мити руки водою з милом або застосовувати дезінфікуючий засіб для рук на спиртовій основі, особливо після прямого контакту з висипанням [9].

Для захисту домашніх від зараження трохи хворому і його оточуючим рекомендується:

- очищати та дезінфікувати поверхні, до яких часто торкаються, водою з милом та побутовим дезінфікуючим засобом;
- уникати підмітання та застосування пиле-смока (це може розпорошити частинки вірусу та призводити до зараження інших);
- використовувати окремий посуд, предмети, електроніку або ретельно мити водою з милом і дезінфікуючими засобами перед тим, як поділитися ними;
- не ділитися рушниками, постільною білизною або одягом;
- часто мити руки водою з милом або дезінфікуючим засобом для рук на основі спирту;
- прикривати висипання одягом або бинтами (поки хворий не зможе знову ізолюватися, тому що висипання заживає краще, якщо його не прикривати).

Рекомендації щодо профілактики та контролю інфекцій для медичних закладів наведено в Посібнику із запобіжних заходів при ізоляції: запобігання передачі інфекційних агентів у медичних установах (2007 р.) [6]. Рекомендації та практика, описані в цьому посібнику 2007 р.,



призначені для використання під час надання допомоги будь-якому пацієнтові в медичному закладі, у тому числі з інфекцією віспи. Заходи індивідуального захисту, які використовує медичний персонал, що входить до палати пацієнта, мають бути такі: плаття, рукавички, захисні окуляри або лицьовий щиток, що закриває передню та бічні частини обличчя, протиаерозольний респіратор із фільтрами N95 або вище.

### Вакцинація

За результатами кількох обсерваційних досліджень, ефективність вакцини від натуральної віспи для профілактики мавпячої віспи становить близько 85% [7]. Вакциновані від натуральної віспи в минулому можуть переносити мавпячу віспу в легшій формі. Свідченням про вакцинацію від натуральної віспи зазвичай виступає характерний шрам на плечі. Нині вакцини від натуральної віспи першого покоління недоступні широкому загалу. Наразі у світі є три вакцини проти мавпячої віспи, проте їх виробництво та запаси дуже обмежені.

Для боротьби з поширенням захворювання в США розроблено національну стратегію вакцинації. Для цієї мети спочатку в країні схвалено дві вакцини JYNNEOS і ACAM2000 [10]. На відміну від противіспенної вакцини ACAM 2000, JYNNEOS є нереплікованим ослабленим живим вірусом коров'ячої віспи, який не може викликати віспу або віспу мавп [48]. Центр контролю та профілактики захворювань (CDC) наразі рекомендує проти трох вакцин JYNNEOS [33] і забороняє вакцину ACAM 2000 [35], особливо в дітей першого року життя, вагітних і жінок, що годують [51]. ACAM2000 містить живий вірус вісповакцини (*vaccinia virus*) [36].

Третя схвалена вакцина проти коров'ячої віспи виробляється японською компанією KM Biologics у Кумамото. Вона зберігається і доступна лише в Японії для використання проти біотероризму. Препарат цієї вакцини — LC16m8 являє собою атенуйовану противіспенну вакцину, отриману зі штаму коров'ячої віспи Lister [16].

Вакцина JYNNEOS ліцензована у вигляді серії з двох доз, що вводяться з інтервалом 28 діб. Стандартна схема включає підшкірне введення з об'ємом ін'єкції 0,5 мл. З 9 серпня 2022 року стандартну схему також дозволено для осіб віком до 18 років [7].

У зв'язку з недостатньою кількістю вакцин, що виробляються, запропоновано альтернативну схему вакцинації. Ця схема введення

вакцини JYNNEOS може використовуватися для людей віком від 18 років. Альтернативна схема така: внутрішньокірний (інтрадермальний) шлях введення з об'ємом ін'єкції 0,1 мл. Альтернативний режим, за можливості, є кращим, оскільки він може збільшити кількість доступних доз вакцини JYNNEOS у 5 разів. Результати клінічного дослідження свідчать, що нижча внутрішньокірною доза імунологічно не поступається стандартній підшкірній дозі [14].

Всесвітня організація охорони здоров'я наразі не рекомендує масову вакцинацію проти трох. Раніше вакцинація проти мавпячої віспи здійснювалася лише в ендемічних для цієї інфекції країнах, тобто країнах Африки. У ряді країн розробляється або вже застосовується стратегія вакцинації осіб із групи ризику. Первинна профілактична (доконтактна) вакцинація рекомендується особам із високим ризиком зараження. Це — геї, бісексуали або інші ЧСЧ із кількома статевими партнерами. Інші групи ризику можуть містити осіб, які мають кілька випадкових статевих партнерів, наприклад секс-працівники. А також вакцинація рекомендується медичним працівникам, що наражаються на ризик зараження, співробітникам лабораторій, що працюють з ортопоксвірусами; персоналу клінічних лабораторій та медичному персоналу, що виконує діагностичні тести на мавпячу віспу, а також членам груп реагування на спалахи. 23 червня 2022 року Департамент охорони здоров'я Нью-Йорка оголосив, що клініка при Госпіталі сексуального здоров'я пропонує дводозову вакцину Jynneos усім геям, бісексуалам та іншим ЧСЧ віком від 18 років, у яких були множинні чи анонімні сексуальні партнери протягом останніх 14 діб [27].

Постконтактна профілактична вакцинація рекомендується для тих, хто контактував із хворими, в ідеалі — протягом 4 діб після першого контакту і до 14 діб за відсутності симптомів. Агентство охорони здоров'я Великої Британії (UKHSA) почало використовувати вакцину Imvanex (JYNNEOS) як постконтактну профілактику для близьких контактів відомих випадків [34].

В Україні також вирішується питання про проведення щеплень проти мавпячої віспи людей з груп ризику (дані станом на лютий 2023 року).

Подальші спостереження за спалахом дадуть змогу детальніше вивчати мавпячу віспу та розробити ефективні препарати для лікування

і дієві методи профілактики для викоринення цієї інфекції.

### Висновки

Отже, узагальнюючи літературні дані, можна відмітити значний рівень поширеності трох —мавпячої віспи, до того ендемічної хвороби для Африки, у всьому світі, що захопила станом на 3 січня 2023 року 111 країн. Це сприяло тому, що в липні 2022 року ВООЗ оголосила трох новою проблемою глобального масштабу для людства.

Уже точно відомо, що це епідемія хвороби, яка є зоонозом, і викликається вірусом *Monkeypox virus*, схожим на вірус натуральної віспи та вісповакцини. При спалаху 2022 року у світі поширюється західноафриканська клада вірусу II типу, який викликає менше летальних випадків, ніж вірус центральноафриканської клади I, але даний вірус схильний до мутації, що може змінити його вірулентність.

Передача вірусу відбувається переважно під час статевого акту, і на початку спалаху 98% інфікованих були гомо- та бісексуалами. Однак можливий повітряно-крапельний шлях пере-

дачі, а також контактний (тертя шкіри інфікованого об шкіру здорової людини).

При тому, що хвороба зазвичай самокупується, спостерігаються тяжкі ускладнення, особливо в дітей і осіб з ослабленим імунітетом. Можливий вертикальний шлях передачі. Висипання нагадує таке при вітряній віспі. Патогномонічним симптомом, який відрізняє мавпячу віспу від вітряної, є збільшення лімфатичних вузлів на початку захворювання. Для остаточного діагнозу слід провести ПЛР-тестування зразків, узятих зі шкірного висипання.

Для стримування інфекції рекомендується виконувати міжнародні медико-санітарні правила, які всім відомі у зв'язку з коронавірусною інфекцією.

Доконтактна вакцинація рекомендується групам підвищеного ризику інфікування, у тому числі медичним працівникам, які можуть мати контакт із пацієнтом або його матеріалом, взятим для лабораторного дослідження.

Настороженість лікарів заводить подальшому поширенню такої серйозної інфекції, як трох.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Aldhaefi M, Rungkitwattanukul D, Unonu J, Franklin CJ, Lyons J, Hager K, Daftary MN. (2023, Jan 5). The 2022 human monkeypox outbreak: Clinical review and management guidance. *Am J Health Syst Pharm.* 80(2): 44–52. doi: 10.1093/ajhp/zxac300. PMID: 36259674.
2. Antinori A, Mazzotta V, Vita S, Carletti F, Tacconi D, Lapini LE et al. (2022). Epidemiological, clinical and virological characteristics of four cases of monkeypox support transmission through sexual contact, Italy, May 2022. *Euro Surveill.* 27: 2200421.
3. Berthet N, Descorps-Declère S, Besombes C, Curaudeau M, Nkili Meyong AA, Selekon B et al. (2021). Genomic history of human monkey pox infections in the Central African Republic between 2001 and 2018. *Sci Rep.* 11: 13085.
4. BMJ Best Practice. (2022). Poxvirus infection (monkeypox and smallpox) – Treatment algorithm. Retrieved 20 May 2022. URL: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/1611/treatment-algorithm>
5. Cann JA, Jahrling PB, Hensley LE, Wahl-Jensen V. (2013). Comparative pathology of smallpox and monkeypox in man and macaques. *Journal of comparative pathology.* 148(1): 6–21. doi: 10.1016/j.jcpa.2012.06.007.
6. CDC. (2007). Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/index.html>.
7. CDC. (2022). Considerations for Monkeypox Vaccination. [www.cdc.gov](https://www.cdc.gov). Retrieved 9 July 2022.
8. CDC. (2022). Epidemiological update: Monkeypox outbreak. European Centre for Disease Prevention and Control. 20 May 2022. Archived from the original on 23 May 2022. Retrieved 23 May 2022.
9. CDC. (2022). Isolation and Prevention Practices for People with Mpox. URL: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/isolation-procedures.html>.
10. CDC. (2022). JYNNEOS Vaccine. URL: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/interim-considerations/jynneos-vaccine.html#interim>
11. CDC. (2022, Sep 28). About Mpox. URL: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/about/index.html>.
12. Di Giulio DB, Eckburg PB. (2004). Human monkeypox: An emerging zoonosis. *Lancet Infect. Dis.* 4: 15–25.
13. European Centre for Diseases Prevention and Control. (2022). Monkeypox Situation Update, as of 18 October 2022. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/monkeypox-situation-update> (accessed on 21 October 2022).
14. Frey SE, Wald A, Edupuganti S, Jackson LA, Stapleton JT, El Sahly H et al. (2015, Sep 22). Comparison of lyophilized versus liquid modified vaccinia Ankara (MVA) formulations and subcutaneous versus intradermal routes of administration in healthy vaccinia-naïve subjects. *Vaccine.* 33(39): 5225–5234. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.075. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26143613; PMCID: PMC9533873.
15. Gould S, Atkinson B, Okechukwu O, Spencer A, Furneaux J, Dunning J. (2022). Air and surface sampling for monkeypox virus in UK hospitals. *medrxiv.org*. doi: 10.1101/2022.07.21.22277864. S2CID 250727253. Retrieved 7 August 2022.
16. Harrison C. (2022). Monkeypox response relies on three vaccine suppliers. *Nat Biotechnol.* 40: 1306–1307. <https://www.nature.com/articles/s41587-022-01463-3>. <https://doi.org/10.1038/s41587-022-01463-3>.
17. Isidro J, Borges V, Pinto M, Ferreira R, Sobral D, Nunes A et al. (2022). First draft genome sequence of Monkeypox virus associated with the suspected multi-country outbreak, May 2022 (confirmed case in Portugal). URL: <https://virological.org/t/first-draft-genome-sequence-of-monkeypox-virus-associated-with-the-suspected-multi-country-outbreak-may-2022-confirmed-case-in-portugal/799>
18. Jezek Z, Szczeniowski M, Paluku KM, Mutombo M, Grab B. (1988). Human monkeypox: Confusion with chickenpox. *Acta Trop.* 45: 297–307.
19. Kozlov M. (2022, Jul 25). Monkeypox declared a global emergency: will it help contain the outbreak?. *Nature.* doi: 10.1038/d41586-022-02054-7. PMID 35879614. S2CID 251067503.
20. Kunkalikar B, Ellis D. (2022, Jul 6). The contamination of surfaces in hospital rooms housing monkeypox patients. *News article. News-Medical.net.* URL: <https://www.news-medical.net/news/20220706/The-contamination-of-surfaces-in-hospital-rooms-housing-monkeypox-patients.aspx>.

21. Ladnyj ID, Ziegler P, Kima E. (1972). A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu territory, Democratic Republic of the Congo. *Bull World Health Organ.* 46: 593–597.
22. Lapa D, Carletti F, Mazzotta V, Matusali G, Pinnetti C, Meschi S et al. (2022, Aug 2). Monkeypox virus isolation from a semen sample collected in the early phase of infection in a patient with prolonged seminal viral shedding. *Lancet Infectious Diseases.* 22(9): 1267–1269. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00513-8. PMC 9629691. PMID 35931095. S2CID 251289584.
23. Mbala PK, Huggins JW, Riu–Rovira T, Ahuka SM, Mulembakani P, Rimoin AW et al. (2017). Maternal and fetal outcomes among pregnant women with human monkeypox infection in the Democratic Republic of Congo. *J Infect Dis.* 216(7): 824–828. doi: 10.1093/infdis/jix260.
24. McCollum AM, Damon IK. (2014, Jan). Human monkeypox. *Clinical Infectious Diseases.* 58(2): 260–267. doi: 10.1093/cid/cit703. PMID 24158414.
25. Nguyen P-Y, Ajisegiri WS, Costantino V, Chughtai AA, MacIntyre CR. (2021). Reemergence of human monkeypox and declining population immunity in the context of urbanization, Nigeria, 2017–2020. *Emerg Infect Dis.* 27(4): 1007. doi: 10.3201/eid2704.203569.
26. Nörz D, Pfefferle S, Brehm ThT, Franke G, Grewe I, Knobling B et al. (2022, Jun 30). Evidence of surface contamination in hospital rooms occupied by patients infected with monkeypox, Germany, June 2022. *Eurosurveillance.* 27(26): 2200477. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.26.2200477. ISSN 1560–7917. PMC 9248266. PMID 35775427. S2CID 250356219.
27. NYC Health. (2022). Monkeypox Vaccine Clinic for People Who May Have Been Exposed to Monkeypox. Health Department Launches. Archived from the original on 27 June 2022. Retrieved 23 June 2022. URL: <https://www.nyc.gov/site/doh/about/press/pr2022/monkeypox-vaccine-clinic.page>
28. Patel A, Bilinska Ju, Tam JCH, Da Silva Fontoura D, Mason CY, Daunt A et al. (2022, Jul 28). Clinical features and novel presentations of human monkeypox in a central London centre during the 2022 outbreak: descriptive case series. *BMJ.* 378: e072410. doi: 10.1136/bmj-2022-072410. ISSN 1756-1833. PMC 9331915. PMID 35902115.
29. Petersen BW, Damon IK. (2020). Smallpox, monkeypox and other poxvirus infections. In Goldman–Cecil Medicine, 26th ed. Goldman L., Schafer AI, Eds. Volume 2. Elsevier: Philadelphia, PA, USA: 2180–2183. ISBN 978-0-323-53266-2.
30. Prevention CfDca. (2022, Oct 23). Monkeypox in multiple countries 2022. URL: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/notices/alert/monkeypox>.
31. Proietti I, Santoro PE, Skroza N, Tieghi T, Bernardini N, Tolino E et al. (2022). A Case Report of Monkeypox in an Adult Patient from Italy: Clinical and Dermoscopic Manifestations, Diagnosis and Management. *Vaccines.* 10: 1903. URL: <https://doi.org/10.3390/vaccines10111903>.
32. Soheili M, Nasser Sh, Afraie M, Khateri S, Moradi Yo, Mortazavi SMM, Kohan HG. (2022). Monkeypox: Virology, Pathophysiology, Clinical Characteristics, Epidemiology, Vaccines, Diagnosis, and Treatments. *J Pharm Pharm Sci.* 25: 297–322. <https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/JPPS/article/view/33138/21695>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36130588/>.
33. Rao AK, Petersen BW, Whitehill F, Razeq JH, Isaacs SN, Merchinsky MJ et al. (2022). Use of JYNNEOS (smallpox and monkeypox vaccine, live, nonreplicating) for preexposure vaccination of persons at risk for occupational exposure to orthopoxviruses: recommendations of the advisory committee on immunization practices – United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 71: 734–742. doi: 10.15585/mmwr.mm7122e1.
34. Rigby J. (2022, May 19). Britain offers smallpox shot as monkeypox cases spread in Europe. Reuters. Archived from the original on 20 May 2022. Retrieved 23 May 2022.
35. Rizk JG, Lippi G, Henry BM, Forthal DN, Rizk Y. (2022). Prevention and treatment of monkeypox. *Drugs.* 82: 957–963. doi: 10.1007/s40265-022-01742-y.
36. The U.S. Food and Drug Administration (2022). Medication Guide Smallpox (Vaccinia) Vaccine, Live ACAM2000®. <https://www.fda.gov/media/75800/download>.
37. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison LB et al. (2022, Jul 21). Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries — April–June 2022. *New England Journal of Medicine.* 387(8): 679–691. doi: 10.1056/NEJMoa2207323. ISSN 0028–4793. PMID 35866746. S2CID 250953579.
38. Ukrinform. (2022). SSA zbilstat postavki vakcini vid mavpacoï vispi. [Укрінформ. (2022). США збільшать поставки вакцини від мавпячої віспи]. URL: <https://www.ukrinform.ua/rubric-world/3553551-ssa-zbilstat-postavki-vakcini-vid-mavpacoi-vispi.html>
39. Ukrinform. (2022). V ukraini zafiksuvali tretij vipadok mavpacoi vispi. [Укрінформ. (2022). В Україні зафіксували третій випадок мавпячої віспи]. URL: <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/3577417-v-ukraini-zafiksuvali-tretij-vipadok-mavpacoi-vispi.html>
40. Whitehouse ER, Bonwitt J, Hughes CM, Lushima RS, Likafi T, Ngute B et al. (2021). Clinical and Epidemiological Findings from Enhanced Monkeypox Surveillance in Tshuapa Province, Democratic Republic of the Congo during 2011–2015. *The Journal of infectious diseases.* 223(11): 1870–1878. doi: 10.1093/infdis/jiab133
41. WHO. (2022). Factsheet – Monkeypox. World Health Organization (WHO). 19 May 2022. Retrieved 28 May 2022. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>.
42. WHO. (2022). Monkeypox. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>.
43. WHO. (2022). Monkeypox – United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland. Press release. World Health Organization. Retrieved 28 May 2022. URL: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON383>.
44. WHO. (2022, Jun 4). Multi-country monkeypox outbreak: situation update. World Health Organization. Archived from the original on 6 June 2022. Retrieved 7 June 2022. URL: [www.who.int](http://www.who.int).
45. WHO. (2022). WHO Director-General declares the ongoing monkeypox outbreak a Public Health Emergency of International Concern. World Health Organization (WHO). 23 July 2022. Retrieved 4 August 2022. URL: <https://www.who.int/europe/news/item/23-07-2022-who-director-general-declares-the-ongoing-monkeypox-outbreak-a-public-health-event-of-international-concern>.
46. WHO. (2022). WHO recommends new name for monkeypox disease. URL: <https://www.who.int/news/item/28-11-2022-who-recommends-new-name-for-monkeypox-disease>.
47. WHO. (2022). Questions and answers. Monkeypox. URL: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/monkeypox?gclid=EAlaQobChMlovjFy4Ok\\_QIVMwqi-Ax0OKAwMEAAAYASAAEgLYt\\_D\\_BwE](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/monkeypox?gclid=EAlaQobChMlovjFy4Ok_QIVMwqi-Ax0OKAwMEAAAYASAAEgLYt_D_BwE).
48. Yan K, Tang LK, Xiao FF, Zhang P, Lu CM, Hu LY, Wang LS, Cheng GQ, Zhou WH. (2022, Nov). Monkeypox and the perinatal period: what does maternal-fetal medicine need to know? *World J Pediatr.* 15: 1–11. doi: 10.1007/s12519-022-00630-5. Epub ahead of print. PMID: 36378482; PMCID: PMC9665008.
49. Yang Z, Martens CA, Bruno DP, Porcella SF, Moss B. (2012). Persistent Initiation and 3'-End Formation of Poxvirus Postreplicative RNAs\*. *Journal of Biological Chemistry.* 287(37): 31050–31060. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.390054>.
50. Yang Z, Reynolds SE, Martens CA, Bruno DP, Porcella SF, Moss B. (2011). Expression profiling of the intermediate and late stages of poxvirus replication. *Journal of virology.* 85(19): 9899–9908. doi: 10.1128/jvi.05446-11.
51. Yinka–Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, Ogoina D, McCollum A, DisuY et al. (2019). Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017–18: a clinical and epidemiological report. *The Lancet Infectious diseases.* 19(8): 872–879. doi: 10.1016/s1473-3099(19)30294-4.

#### Відомості про авторів:

**Чернишова Людмила Іванівна** — д.мед.н., проф., НУОЗ імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0002-9980-250X>.

**Чернишов Андрій Вікторович** — к.мед.н., ст.н.с., ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Ю. Ілленко, 53; тел. (044) 483-94-49. <https://orcid.org/0000-0002-9564-759X>.

Стаття надійшла до редакції 23.12.2022 р., прийнята до друку 07.02.2023 р.



УДК 575.222:577.161.22:616-007.213-053.2

**О.В. Большова<sup>1</sup>, М.О. Ризничук<sup>2</sup>, Д.А. Кваченюк<sup>1</sup>, Н.А. Спринчук<sup>1</sup>,  
І.В. Лукашук<sup>1</sup>, В.Г. Пахомова<sup>1</sup>, Т.М. Маліновська<sup>1</sup>,  
О.А. Вишневська<sup>1</sup>, О.Я. Самсон<sup>1</sup>**

## **Оцінка ризику розвитку соматотропної недостатності залежно від розподілу частот алелів і генотипів поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора вітаміну D**

<sup>1</sup>ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup>Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 1(129): 16-22. doi 10.15574/SP.2023.129.16

**For citation:** Bolshova OV, Ryznychuk MO, Kvacheniuk DA, Sprynchuk NA, Lukashuk IV, Pakhomova VG et al. (2023). Evaluation of the risk of development of Growth hormone deficiency depending on the distribution of frequency of alleles and genotypes of the polymorphic locus rs1544410 BsmI of the vit D receptor gene. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(129): 16-22. doi 10.15574/SP.2023.129.16.

Соматотропна недостатність (СН) — захворювання, обумовлене значним порушенням у системі «гормон росту (ГР) / ростові фактори», виникає внаслідок різних спадкових або набутих причин і характеризується передусім суттєвим відставанням у рості та фізичному розвитку дитини. Дефіцит ГР може бути ізольованим або поєднуватися з недостатністю інших гормонів аденогіпофіза. Наявність взаємозв'язку між системою «ГР / ростові фактори» та вітаміну D (віт D) зумовлює участь генетичних змін рецептора віт D (VDR) у патогенезі СН.

**Мета** — оцінити ризик розвитку СН на основі вивчення розподілу частот алелів і генотипів поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора віт D.

**Матеріали та методи.** Bsm I поліморфізму гена VDR (rs1544410) визначено методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі у 22 дітей препубертатного віку із СН. Рівень 25(OH)D в сироватці крові визначено імунохемілюмінесцентним методом на мікрочастинках («Abbott», США).

**Результати.** Найчастіше в дітей з ізольованою СН та множинною гіпофізарною недостатністю (МГН) відмічена алель GA (43,8% і 83,3% відповідно). За наявності генотипів G/A і G/G ризик СН достовірно високий: відповідно ВШ=3,60 (95% ДІ: 1,40–9,23); ВШ=10,69 (95% ДІ 2,34–48,85); при варіанті генотипу A/A ризик СН достовірно низький: ВШ=0,11 (95% ДІ: 0,04–0,33). Носійство алелі G поліморфного локусу rs1544410 Bsm I гена VDR асоціюється з ризиком розвитку СН: ВШ=5,58 (95% ДІ: 4,51–6,90;  $p<0,001$ ). Пацієнти-носії алелі G/A мали найменший ступінь відставання в рості. Встановлена вірогідна різниця показників піку викиду ГР у пацієнтів-носіїв алелі GG та AA; GG та GA. Гіповітаміноз D мали 83,33% дітей з МГН та 68,49% з ізольованою СН. Недостатність віт D зафіксована в носіїв усіх трьох типів алелів.

**Висновки.** За генотипів G/A і G/G ризик СН зростає, за генотипу A/A — знижується. Носійство алелі G поліморфного локусу rs1544410 Bsm I гена VDR асоціюється з ризиком розвитку СН: ВШ=5,58 (95% ДІ: 4,51–6,90;  $p<0,001$ ), незважаючи на ідеальний розподіл генотипів.

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:** соматотропна недостатність, діти, вітамін D, поліморфізм Bsm I гена VDR.

### **Evaluation of the risk of development of Growth hormone deficiency depending on the distribution of frequency of alleles and genotypes of the polymorphic locus rs1544410 BsmI of the vit D receptor gene**

**O.V. Bolshova<sup>1</sup>, M.O. Ryznychuk<sup>2</sup>, D.A. Kvacheniuk<sup>1</sup>, N.A. Sprynchuk<sup>1</sup>, I.V. Lukashuk<sup>1</sup>, V.G. Pakhomova<sup>1</sup>, T.M. Malinovska<sup>1</sup>,  
O.A. Vyshnevskaya<sup>1</sup>, O.Ja. Samson<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup>Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Growth hormone deficiency (GHD) is a disease caused by a significant disturbance in the growth hormone (GH) /growth factor system, it occurs as a result of various hereditary or acquired causes and is characterized, first of all, by a significant delay in the child's growth and physical development. GHD can be isolated or combined with deficiency of other adenohipophysis hormones. The presence of a relationship between the GH /growth factor system and vitamin D (vit D) determines the involvement of genetic changes in the vit D receptor (VDR) in the pathogenesis of GHD.

**Purpose** — to assess the risk of developing GHD based on the investigation of the distribution of allele frequencies and genotypes of the polymorphic locus rs1544410 BsmI of the VDR gene.

**Materials and methods.** The determination of VDR BsmI gene (rs1544410) polymorphism was performed using the polymerase chain reaction method, followed by analysis of the length of restriction fragments upon their detection by agarose gel electrophoresis in 22 prepubertal children with GHD. The serum 25-hydroxycalciferol (25(OH)D) level was determined by immunochemiluminescent method on microparticles (Abbott, USA).

**Results.** G/A allele was most often found in children with isolated GHD and multiple pituitary insufficiency (MPH) (43.8% and 83.3%, respectively). In the presence of G/A and G/G genotypes, the risk of GHD is reliably high: OR=3.60 (95% CI 1.40–9.23); OR=10.69

(95% CI 2.34–48.85) respectively; with the A/A genotype variant the risk of GHD is reliably low OR=0.11 (95% CI 0.04–0.33). Carrying the G allele of the polymorphic locus rs1544410 Bsm I of the VDR gene is associated with the risk of developing GHD OR=5.58 (95% CI 4.51–6.90;  $p<0.001$ ). A significant difference in the peak GH release was established in patients carrying the G/G and A/A, G/G and G/A alleles. 83.33% of children with MPH and 68.49% with isolated GHD had hypovitaminosis D. Vit D deficiency was recorded in carriers of all three types of alleles.

**Conclusions.** In the presence of G/A and G/G genotypes, the risk of GHD increases, in the presence of the A/A genotype, it decreases. The G allele carrier of the polymorphic locus rs1544410 Bsm I of the VDR gene is associated with the risk of developing GHD OR=5.58 (95% CI 4.51–6.90;  $p<0.001$ ), despite the ideal distribution of genotypes.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** Growth hormone deficiency, children, vitamin D, Bsm I polymorphism of the VDR gene.

## Вступ

Лінійне зростання дитини — доволі складний процес, який регулюється багатьма чинниками (пренатальними, харчовими, гормональними, екологічними, генетичними) [4]. У дослідженні J. Kärkinen та співавт. (2020) встановлено, що у 20% дітей спостерігається синдромальна низькорослість (СН), у 15% — органічна природа захворювання, тоді як дефіцит гормону росту (ГР), внутрішньоутробна затримка в рості та скелетна дисплазія відмічаються приблизно в 10% дітей зі значним відставанням у рості; приблизно 50% дітей мають генетичну етіологію захворювання [11]. Важливішими регуляторами росту та фізичного розвитку є ГР, інсуліноподібні чинники росту (ІПЧР-1 та ІПЧР-2) і білки, що їх зв'язують (зокрема, ІПЧР-ЗБ-3). У значної частки пацієнтів із низькорослістю спостерігаються порушення в системі «ГР / ростові чинники», насамперед це стосується такого захворювання, як СН, за якого відбувається різке зниження ГР, ІПЧР-1 та ІПЧР-ЗБ-3. Не можна виключити, що дефіцит вітаміну D (віт D) може впливати на ріст дитини та викликати суттєву затримку росту [5,13,14,22]. Ефекти біологічно активної форми віт D 1,25(OH)D опосередковані рецептором віт D (VDR), який діє як фактор транскрипції та регулює експресію генів [12]. У кожному нуклеотиді гена VDR можуть випадково виникати поліморфізми (тобто можливе існування різних його алельних варіантів у популяції). Найбільш значущі поліморфізми гена VDR, які беруть участь у розвитку захворювань, такі: Bsm I, Fok I, Taq I FokI, Ara I [19]. Поліморфізми гена VDR асоційовані з багатьма ендокринними, автоімунними, онкологічними, серцево-судинними захворюваннями [20]. Поліморфізми Bsm I, Taq I, Ara I пов'язані з регуляцією стабільності та періодом напівжиття РНК і впливають на поліпшення відповіді на віт D у тканинах-мішенях; несприятливий генетичний фон VDR може

значно знизити ефективність дії віт D [27]. Ген VDR важливий для росту людини, оскільки він опосередковує метаболічні шляхи, фосфорно-кальцієвий гомеостаз, які впливають на ріст. У кількох дослідженнях вивчено зв'язок між поліморфізмами гена VDR і ростом у дорослих; у дослідженнях гаплотипів Bsm I/Taq I встановлено докази зчеплення та асоціацію з ростом [6,9,28]. Відомості щодо асоціації поліморфного локусу rs1544410 Bsm I гена VDR з дефіцитом ГР/ІПЧР-1 у дітей вкрай обмежені та фрагментарні і присвячені переважно вивченню взаємодії генотипів VDR і росту дітей залежно від кісткової маси [8], вірогідного впливу поліморфізмів гена віт D на ефективність лікування рекомбінантним ГР [10]. Встановлено взаємозв'язок поліморфізмів гена VDR та синдрому Тернера [18] і вторинного гіперпаратиреозу [2].

**Мета** дослідження — оцінити ризик розвитку СН на основі вивчення розподілу частот алелей і генотипів поліморфного локусу rs1544410 Bsm I гена VDR.

## Матеріали та методи дослідження

Обстежено 22 (17 (77,3%) хлопчиків) дитини із СН (середній вік —  $10,47\pm 3,21$  року), які перебували на обстеженні у відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». До дослідження залучено пацієнтів, які не отримували препаратів кальцію, віт D та рекомбінантного ГР упродовж  $\geq 6$  місяців. До контрольної групи залучено 112 практично здорових підлітків, які не мають міжсобою кровної спорідненості, віком 12–17 років ( $14,6\pm 1,6$  року), що надходили до Другої лікарні Університету Цінхуа з грудня 2013 року по лютий 2016 року для профілактичного медичного огляду, із нормальним фізичним розвитком, без вад кісткової системи, без порушень кісткового метаболізму. Їм проведено визначення BsmI поліморфізму гена VDR [24].

Рівні тиреотропного гормону (ТТГ) досліджено імунорадіометричним методом за допо-

могою стандартних наборів (Immunotech kit, Чехія). Усі пацієнти перебували в стані еутиреозу.

Для вивчення показників фізичного розвитку використано антропометричні методи (вимірювання росту за допомогою стадіометра «Harpenderstadiometr» («Holtain Ltd», Велика Британія) та маси тіла — за допомогою електронних ваг «Tanita BC 587» (Японія). Коефіцієнт стандартного відхилення (standard deviation score, SDS) показників росту вираховувалося за допомогою перцентильних кривих зросту тіла, отриманих на основі даних антропометричних обстежень здорових дітей різного віку та статі [26]. Для визначення кісткового віку використано атлас W.W. Greulich, S.P. Pyle [7]. Усі обстежені пацієнти мали I стадію статевого розвитку за шкалою Tanner.

Діагностика СН ґрунтувалася на дослідженні фонового значення і піку викиду ГР на тлі фармакологічної стимуляції (проби з клонидином та інсуліном). Клінічними показаннями до проведення стимуляційних проб були: зниження швидкості лінійного росту (у середньому — менше ніж на 4 см за рік) та відставання в рості  $\geq 2$  SDS від нормального значення росту для відповідного віку та статі, затримка кісткового віку  $\geq 2$  роки. За норму стимульованої секреції ГР при стандартних тестах вважали рівні  $\geq 10$  нг/мл [15]. Рівні ГР та ПЧР-1 досліджували методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням наборів «Immulite 2000 XPI».

Рівень 25(OH)D у сироватці крові визначено імунохемилюмінесцентним методом на мікрочастинках («Abbott», США). Результати оцінено відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (International Society of Endocrinologists): до 50 нмоль/л — дефіцит віт D; від 50 до 75 нмоль/л — недостатність; від 75 до 100 нмоль/л — норма, від 100 нмоль/л — гіпервітаміноз [17].

**Молекулярно-генетичні методи.** Bsm I поліморфізму гена VDR (rs1544410) визначено за допомогою метода полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі. Для генотипування венозну кров набирали за стерильних умов у моновети об'ємом 2,7 мл із калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти («Sarstedt», Німеччина), що слугувала антикоагулянтом. Спочатку ДНК елімували з периферичної крові за допомогою комерційного «Quick-DNA», «Mini-тест-система prep Plus Kit»

(«Zymo Research», США). Досліджувані гени ампліфікували за допомогою специфічних праймерів («Metabion», Німеччина) та комерційного «Dream Taq Green PCR Master Mix» («Thermo Scientific», США). Пробірки з кінцевою ампліфікаційною сумішшю переносили на підсилювач «Flex Cycler BU» («Analytic Jena», Німеччина) для забезпечення відповідного температурного режиму. Продукти ампліфікації фрагментів ДНК (амплікони) гена VDR піддавали гідролітичному розщепленню рестрикційною ендонуклеазою Bsm I («Thermo Scientific», США) відповідно. Для рестрикційного аналізу готували окремі суміші та переносили в попередньо мічені пробірки, а потім додавали амплікони. Реакцію обмеження фрагментів для Bsm I G/A (rs1544410) гена VDR проводили згідно з рекомендаціями виробника в твердотільному мікротермостаті за 37°C упродовж 16 годин. Процес зупинено підвищенням температури до 65°C протягом 20 хвилин. Стан рестрикційних фрагментів гена VDR аналізували на 3% агарозному гелі (агароза фірми «Cleaver Scientific», Велика Британія), з додаванням бромистого етидію, маркера молекулярної маси «Gene Ruler 50 bp DNA Ladder» («Thermo Scientific», США) та подальшою візуалізацією в транслюмінаторі за допомогою комп'ютерної програми «Vitran», забарвленому бромідом етидію. Підсилювачі гена VDR Bsm I G/A (rs1544410) піддавали гідролітичному розщепленню за наявності сайту рестрикції 5'-GAATGCN↓-3', у результаті чого утворювалися рестрикти молекулярною масою 644 bp та 179 bp — генотип GG. Сайт рестрикції зникав при нуклеотидній заміні G на A, якщо розмір ампліфікованих фрагментів ДНК після взаємодії з нуклеазою рестрикції залишався незмінним (823 bp), тоді фіксували генотип AA. Відповідно в гетерозиготному генотипі (GA) спостерігали одночасно всі три типи фрагменти: 823, 644 та 179 п.п.

**Статистичні методи.** Отримані дані статистично проаналізовано за допомогою програмного пакету «Statistica 6.1» та «SPSS17.0» («SPSS, Inc.», Чикаго, Іллінойс, США). Загальний статистичний аналіз включав розрахунки медіани (Me) та міжквартильних інтервалів (UQ-LQ). Лабораторні показники представлені у формі арифметичних даних (середнє значення ( $M \pm m$ ) та стандартна похибка середнього значення (SEM)). Для номінальних змінних розраховано співвідношення за допомогою критерію Пірсона ( $\chi^2$ ) та Фішера (двосторонній); ці



**Розподіл частот алелей поліморфного локусу rs1544410 Bsm I гена рецептора вітаміну D у дітей залежно від статі та форми соматотропної недостатності**

Таблиця 1

Показник	G/A	G/G	A/A
<b>Стать</b>			
Хлопці	10 (58,8%)	4 (23,5%)	3 (17,7%)
Дівчата	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)
Усього	12 (54,6%)	5 (22,7%)	5 (22,7%)
<b>Соматотропна недостатність</b>			
Ізольована (n=16)	7 (43,8%)	5 (31,3%)	4 (25%)
Множинна гіпофізарна недостатність (n=6)	5 (83,3%)	0 (0%)	1 (16,7%)

**Розподіл генотипів поліморфного локусу Bsm I (rs1544410) гена рецептора вітаміну D у групі пацієнтів із соматотропною недостатністю та контрольній вибірці**

Таблиця 2

Група пацієнтів	Показник	rs1544410 Bsm I гена рецептора вітаміну D			
		G/A	G/G	A/A	усього
Контрольна*	абс.	28	3	81	112
	%	25,0	2,7	72,3	100
	ВШ	0,28	0,09	8,88	
	95% ДІ	0,11–0,71	0,02–0,43	3,02–26,15	
	p	<0,05	<0,05	<0,001	
Пацієнти з СН	абс.	12	5	5	22
	%	54,56	22,72	22,72	100
	ВШ	3,60 ↑	10,69 ↑	0,11 ↓	
	95% ДІ	1,40–9,23	2,34–48,85	0,04–0,33	
	p	<0,05	<0,05	<0,001	

Примітка: \* — дані з джерела [24].

відмінності прийнято статистично значущими, для яких значення  $p < 0,05$ .

Дослідження виконано відповідно до основних положень біоетики Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (4 квітня 1997 року), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів проведення медичних досліджень за участю людей (1964–2013 рр.). Комісія з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» під час дослідження не виявила порушень морально-правових норм. Інформовану згоду отримано від учасників та їхніх батьків.

### Результати дослідження та їх обговорення

Ізольована СН відмічалася в 16 (72,7%) дітей, з них повна форма — у 6 (37,5%) дітей, часткова — у 10 (62,5%) дітей. Множинна гіпофізарна недостатність (МГН) визначалася у 6 (27,3%) дітей, серед них 2 пацієнти мали пангіпопітуїтаризм, 3 дитини — дефіцит ГР та ТТГ, 1 дитина — дефіцит ГР і гонадотропних гормонів гіпофіза.

Для Bsm I досліджуваній популяції (22 особи) спостерігався такий розподіл частот алелей залежно від форми СН. Найчастіше в дітей як з ізольованою СН, так і з МГН зустрічалася

алель G/A (43,8% і 83,3% відповідно); при ізольованій СН носіями алелі G/A були переважно хлопці (5 осіб із 7 носіїв), при МГН алель G/A також відмічалася переважно в пацієнтів чоловічої статі (4 з 5 осіб, які мали алель G/A). Алель G/G не виявлялася в жодного пацієнта з МГН, водночас вона зустрічалася в 1/3 пацієнтів з ізольованою СН. У більшості пацієнтів чоловічої статі домінуючою була алель G/A (табл. 1).

Аналіз розподілення частот алелей та генотипів поліморфного локусу (rs1544410) гена Bsm I в групі пацієнтів з СН показав, що алель G/A відмічалася у більшості (54,56%) пацієнтів та вдвічі частіше, ніж у контрольній групі (табл. 2). Алель G/G зустрічалася у 8,4 раза частіше, а алель A/A — в 2,5 раза частіше в пацієнтів з СН, ніж в осіб контрольної групи.

У дітей за генотипу G/A ризик СН достовірно високий: відношення шансів (ВШ) = 3,60 (95% довірчий інтервал (ДІ): 1,40–9,23;  $p < 0,05$ ); за генотипу G/G ризик СН також достовірно високий: ВШ = 10,69 (95% ДІ: 2,34–48,85;  $p < 0,05$ ); за генотипу A/A ризик СН достовірно низький: ВШ = 0,11 (95% ДІ: 0,04–0,33;  $p < 0,001$ ). Тобто за генотипу G/A і G/G ризик СН зростає, а за генотипу A/A — знижується.

Таблиця 3

Рівновага Хайді–Вайнберга

Група пацієнтів	Генотип			Критерій
	G/A	G/G	A/A	
Пацієнти з СН (наявний генотип)	12	5	5	$\chi^2=0,18$ $p=0,69$
Пацієнти з СН (очікуваний генотип)	11,0 (50,00%)	5,5 (25,00%)	5,5 (25,00%)	
Контроль (наявний генотип)*	28	3	81	$\chi^2=0,09$ $p=0,76$
Контроль (очікуваний генотип)*	28,84 (28,84%)	2,58 (2,3%)	80,58 (71,95%)	

Примітка: \* — дані з джерела [24].

Таблиця 4

Частота алелей

Група пацієнтів	Алель	Частота
Пацієнти з СН	G	0,500
	A	0,500
Контрольна*	G	0,152
	A	0,848

Примітка: \* — дані з джерела [24].

Під час аналізу алелей у дітей із СН виявлено таке: носійство алелі G поліморфного локусу rs1544410 Bsm I гена VDR достовірно асоціюється з ризиком розвитку СН: ВШ=5,58 (95% ДІ: 4,51–6,90;  $p<0,001$ ), незважаючи на ідеальний розподіл генотипів.

Співвідношення частот алелей ( $pG=0,500$ ,  $qA=0,500$ ) відповідало співвідношенню 1:1, що може свідчити, що розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді–Вайнберга (табл. 3).

Частота алелей у пацієнтів з СН істотно відрізнялася від такої в контрольній групі, а розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді–Вайнберга. У когорті українських дітей переважали гетерозиготні носії G/A, а в іранській когорті — гомозиготи A/A, які в українській популяції відносяться до рідкісних гомозигот поряд із гомозиготами G/G (табл. 4).

У всіх обстежених спостерігалось суттєве відставання в рості. Так, коефіцієнт стандартного відхилення росту (H-SDS) у дітей з ізольованим дефіцитом ГР становив  $-2,36\pm0,23$ , у дітей з МГН дорівнював  $-2,084\pm0,28$ . Пацієнти-носії алелі G/A мали найменший ступінь відставання в рості — H-SDS вірогідно відрізнявся від H-SDS пацієнтів, які мали алель A/A ( $-2,01\pm0,11$  і  $-2,87\pm0,27$  відповідно,  $p<0,05$ ).

У всіх дітей незалежно від форми захворювання відмічався гіповітаміноз D. Недостатність віт D зафіксована в носіїв усіх трьох типів алелей — при G/A рівень віт D становив  $56,92\pm4,69$  нмоль/л, при G/G —  $51,30\pm12,14$  нмоль/л, при A/A —  $56,28\pm12,88$  нмоль/л ( $p>0,05$ ).

Базальні та пікові значення викиду ГР, а також вміст ІПЧР-1 у всіх пацієнтів з СН були різко зниженими. Пік викиду ГР (інсуліновий тест) у дітей з МГН був вірогідно меншим, ніж у дітей з ізольованою формою СН ( $3,41\pm0,702$  нг/мл та  $5,5\pm0,7$  нг/мл відповідно,  $p<0,05$ ), однак обидва показники свідчили про значний дефіцит ГР. Стимульований викид ГР у пацієнтів із частковою СН був вірогідно вищим, ніж в осіб із повною СН ( $6,96\pm0,43$  нг/мл і  $2,715\pm0,365$  нг/мл відповідно,  $p<0,05$ ); у групі пацієнтів з ізольованим дефіцитом ГР стимульований викид ГР дорівнював  $4,99\pm0,81$  нг/мл (клонідиновий тест) і  $5,5\pm0,7$  нг/мл (інсуліновий тест). За результатами інсулінового тесту, вірогідна різниця показників піку викиду ГР встановлена в пацієнтів-носіїв алелі G/G і A/A ( $p<0,05$ ), G/G і G/A ( $p<0,05$ ). У пацієнтів з МГН середній рівень ІПЧР-1 становив  $71,0\pm22,40$  нг/мл і вірогідно не відрізнявся від такого при ізольованій формі ( $p>0,05$ ) (табл. 5). Тип алелі не впливав на рівень ІПЧР-1.

Отже, діти з СН — носії алелі G/A мають вірогідно менший ступінь затримки росту, ніж діти з СН — носії алелі A/A ( $p<0,05$ ), та менший, ніж діти СН — носії алелі G/G (але не вірогідно). Такі результати співпадають із даними W. Wang та співавт. [21]: діти з генотипом A/G показують вищу швидкість росту, ніж із генотипом G/G. В інших дослідженнях A/G поліморфізм у локусі -1012 промотора VDR (rs 4516035) часто зустрічається в європейських популяціях, може впливати на експресію VDR і пов'язаний з ростом дівчат-підлітків, що мешкають у Франції.

Таблиця 5

**Ауксологічні та гормональні показники, рівень сироваткового вітаміну D у пацієнтів із соматотропною недостатністю**

Соматотропна недостатність	H-SDS	Маса тіла (кг)	ГР базовий (нг/мл)	ГР пік (клонідин) (нг/мл)	ГР пік (інсулін) (нг/мл)	ІПЧР-1 (нг/мл)	Кістковий вік (роки)	Віт D нмоль/л
Множинна гіпофізарна недостатність (n=6)	-2,08± ±0,28	35,42± ±9,30	0,30± ±0,25	2,12± ±1,17	3,41± ±0,70	71± ±22,40	7,39± ±1,58	55,42± ±7,66
Ізольована (n=16)	-2,36± ±0,23	27,51± ±3,09	0,62± ±0,16	4,99± ±0,81	5,5± ±0,70*	92,58± ±14,79	8,2± ±1,00	55,54± ±5,30

Примітка: \* — вірогідна різниця порівняно з аналогічним показником групи з МГН (p<0,05).

У цьому дослідженні ми вперше доповідаємо попередні дослідження частот алелей та генотипів поліморфного локусу rs1544410 Bsm I гена VDR у пацієнтів із СН, які мешкають в Україні. Ми встановили асоціацію між поліморфізмом Bsm I гена VDR і СН та визначили ризик виникнення СН залежно від генотипу: за генотипу G/A і G/G ризик СН зростає, а за генотипу A/A — знижується.

Як при ізольованій СН (55,42±7,66 нмоль/л), так і при МГН (55,54±5,3 нмоль/л) ми встановили гіповітаміноз D: вміст сироваткового 25(OH)D відповідав недостатності віт D. Отримані нами дані збіглися з результатами низки авторів, які також відзначали зниження вмісту сироваткового 25(OH)D у дорослих та дітей з СН. Так, Р. Амегі та співавт. [1] виявили, що лише 8,7% дорослих пацієнтів із дефіцитом ГР мали нормальну концентрацію 25(OH)D у сироватці крові; М.С. Savanelli та співавт. [16] встановили дефіцит віт D у 51% дорослих пацієнтів з СН порівняно з 14,6% контрольної групи. А. Ciresi та співавт. [3] показали, що 35% дітей з недостатністю ГР мали недостатність віт D, а 40% — дефіцит віт D. У дослідженні Е. Witkowska-Sędek та співавт. (2018) у 84 дітей та підлітків із недостатністю ГР виявили низькі концентрації 25(OH)D (22,3±6,9 нг/мл) [25]. Не можна виключити, що довготривалий дефіцит віт D чинить певний вплив на ріст дитини і на його подальше зростання через модуляцію

рівнів ІПЧР-1 і ІПЧР-3Б-3 (рівні останніх залишаються в таких осіб зниженими протягом тривалого часу), а також припустити участь віт D у механізмах патогенезу різних форм низькоростості.

Розбіжності між дослідженнями, присвяченими генетичним ризикам, можуть бути пов'язані з генетичною гетерогенністю, змішуванням популяцій та взаємодіями генів і навколишнього середовища або генів. Поглиблене вивчення гена VDR дає змогу виявити поліморфні варіанти, які призводять до структурних або функціональних змін експресії білка, та може слугувати короткостроковим маркером потенціалу росту. Проте дослідження гена VDR продовжуються, й у низці досліджень виявлені суперечливі дані про розподіл частот генотипів різних локусів зазначеного гена [21,27], що створює основу для подальших робіт у цій галузі.

## Висновки

У дітей за генотипу G/A і G/G ризик СН зростає, а за генотипу A/A — знижується.

Носійство алелі G поліморфного локусу rs1544410 Bsm I гена VDR достовірно асоціюється з ризиком розвитку СН: ВШ=5,58 (95% ДІ: 4,51–6,90; p<0,001), незважаючи на ідеальний розподіл генотипів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Ameri P, Giusti A, Boschetti M, Bovio M, Teti C, Leoncini G et al. (2013). Vitamin D increases circulating IGF1 in adults: potential implication for the treatment of GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 169 (6): 767–772. doi: 10.1530/EJE-13-0510.
2. Chowdhary R, Khan RB, Masarkar N, Malik R, Goel SK. (2022). An association of VDR gene polymorphism in hypovitaminosis D mediated secondary hyperparathyroidism in adolescent girls; a tertiary hospital study in central India. *Steroids.* 185: 109054. doi: 10.1016/j.steroids.2022.109054.
3. Ciresi A, Giordano C. (2017). Vitamin D across growth hormone (GH) disorders: From GH deficiency to GH excess. *Growth Horm IGF Res.* 33: 35–42. doi: 10.1016/j.ghir.2017.02.002.
4. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS et al. (2019). Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr.* 92 (1): 1–14. doi: 10.1159/000502231.
5. Esposito S, Leonardi A, Lanciotti L, Cofini M, Muzi G, Penta L. (2019). Vitamin D and growth hormone in children: a review of



- the current scientific knowledge. *J Transl Med.* 7 (1): 87. doi: 10.1186/s12967-019-1840-4.
6. Fang Y, van Meurs JB, Rivadeneira F, van Schoor NM, van Leeuwen JP, Lips P et al. (2007). Vitamin D receptor gene haplotype is associated with body height and bone size. *J Clin Endocrinol Metab.* 92 (4): 1491–1501. doi: 10.1210/jc.2006-1134.
7. Greulich WW, Pyle SI. (1959). Radiological atlas of skeletal development of the hand and wrist. USA: Pyle Stanford University Press: 272.
8. Jakubowska-Pietkiewicz E, Klich I, Fendler W, Młynarski W, Chlebna-Sokół D. (2013). Effect of vitamin D receptor gene (VDR) polymorphism on body height in children — own experience. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 67: 873–878. doi: 10.5604/17322693.1063747.
9. Jorde R, Svartberg J, Joakimsen RM, Grimnes G. (2012). Associations between polymorphisms related to calcium metabolism and human height: the Tromsø Study. *Ann Hum Genet.* 76 (3): 200–210. doi: 10.1111/j.1469-1809.2012.00703.x.
10. Jung AM, Zenker M, Lißewski C, Schanze D, Wagenpfeil S, Rohrer TR. (2017). Genetic polymorphisms as predictive markers of response to growth hormone therapy in children with growth hormone deficiency. *Klin Padiatr.* 229 (5): 267–273. doi: 10.1055/s-0043-115223.
11. Kärkinen J, Miettinen PJ, Raivio T, Hero M. (2020). Etiology of severe short stature below -3 SDS in a screened Finnish population. *Eur J Endocrinol.* 183 (5): 481–488. doi: 10.1530/EJE-20-0313.
12. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. (2016). PTH and Vitamin D. *Compr Physiol.* 6 (2): 561–601. doi: 10.1002/cphy.c140071.
13. Pankiv IV. (2021). Vitamin D: novi aspekty zastosuvannia, efektyvni dozy. Suchasnyi stan problemy. Mizhnarodnyi endokrynologichnyi zhurnal. 17 (1): 38–42. [Паньків ІВ. (2021). Вітамін D: нові аспекти застосування, ефективні дози. Сучасний стан проблеми. Міжнародний ендокринологічний журнал. 17 (1): 38–42]. doi: 10.22141/2224-0721.17.1.2021.226430.
14. Povorozniuk VV, Pludowski P. (2014). Defitsyt ta nedostatnist vitaminu D: epidemiologia, diahnostyka, profilaktyka ta likuvannia. Donetsk: Vydavets Zaslavskiy Olu: 262. [Поворознюк ВВ, Плудовський П. (2014). Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування. Донецьк: Видавець Заславський ОЮ: 262].
15. Ranke MB. (2003). Diagnosis of growth hormone deficiency and growth hormone stimulation tests. In: *Diagnosics of endocrine function in children and adolescents*. Ed. Ranke MB. Basel: Karger: 107–128. doi: 10.1159/000073547.
16. Savanelli MC, Scarano E, Muscogiuri G, Barrea L, Vuolo L, Rubino M et al. (2016). Cardiovascular risk in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency: is there a role for vitamin D? *Endocrine.* 52 (1): 111–119. doi: 10.1007/s12020-015-0779-3.
17. Ströhle A. (2011). The updated recommendations of the US Institute of Medicine (IOM) on the intake of vitamin D. A critical appraisal. *Med Monatsschr Pharm.* 34 (8): 291–298.
18. Trovó de Marqui AB. (2015). Turner syndrome and genetic polymorphism: a systematic review. *Rev Paul Pediatr.* 33 (3): 364–371. doi: 10.1016/j.rpped.2014.11.014.
19. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. (2004). Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene.* 38 (2): 143–156. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014.
20. Valdivielso JM, Fernandez E. (2006). Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta.* 371 (1–2): 1–12. doi: 10.1016/j.cca.2006.02.016.
21. Wang DD, Sun M, Wang X, Cheng YY. (2019). Changes in serum levels of IGF-1, ghrelin and nesfatin-1 and clinical significance after treatment with recombinant human growth hormone in children with idiopathic short stature. *J Biol Regul Homeost Agents.* 33 (6): 1759–1763. doi: 10.23812/19-231-L.
22. Wang H, Xiao Y, Zhang L, Gao Q. (2018). Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to low birth weight and small-for-gestational-age offspring. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 175: 146–150. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.09.010.
23. Wang S, Ai Z, Song M, Yan P, Li J, Wang S. (2021). The association between vitamin D receptor FokI gene polymorphism and osteoporosis in postmenopausal women: a meta-analysis. *Climacteric.* 24 (1): 74–79. doi: 10.1080/13697137.2020.1775806.
24. Wang Y, Cui ZQ, Luo TB, Liu L. (2016). Correlations of VDR and VDBP genetic polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis and efficacy of brace treatment. *Genomics.* 108 (5–6): 194–200. doi: 10.1016/j.ygeno.2016.11.004.
25. Witkowska-Sędek E, Stelmaszczyk-Emmel A, Majcher A, Demkow U, Pyrzak B. (2018). The relationship between alkaline phosphatase and bone alkaline phosphatase activity and the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis and vitamin D status in children with growth hormone deficiency. *Acta Biochim Pol.* 65 (2): 269–275. doi: 10.18388/abp.2017\_2541.
26. World Health Organization. (2007). WHO child growth standards: head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: methods and development. Geneva: WHO Press: 217. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43706>.
27. Wysoczańska-Klaczynska A, Ślęzak A, Hetman M, Barg E. (2018). The impact of VDR gene polymorphisms on obesity, metabolic changes, bone mass disorders and neoplastic processes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 24 (2): 96–105. doi: 10.18544/PEDM-24.02.0108.
28. Xiong DH, Xu FH, Liu PY, Shen H, Long JR, Elze L et al. (2005). Vitamin D receptor gene polymorphisms are linked to and associated with adult height. *J Med Genet.* 42 (3): 228–234. doi: 10.1136/jmg.2004.024083.
29. Zhang L, Yin X, Wang J, Xu D, Wang Y, Yang J et al. (2021). Associations between VDR gene polymorphisms and osteoporosis risk and bone mineral density in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 11 (1): 9030. doi: 10.1038/s41598-021-88654-1.

#### Відомості про авторів:

**Большова Олена Василівна** — д.мед.н., проф., керівник відділу дитячої ендокринної патології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-87-11. <https://orcid.org/0000-0003-1999-6031>.

**Ризничук Мар'яна Олександрівна** — к.мед.н., доц., доц. кафедри педіатрії та медичної генетики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0002-3632-2138>.

**Кваченюк Дмитро Андрійович** — лікар відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-87-11. <https://orcid.org/0000-0002-4670-2716>.

**Спринчук Наталія Андріївна** — д.мед.н., ст.н.с., зав. відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-13-80. <https://orcid.org/0000-0002-6729-6323>.

**Лукашук Ірина Вікторівна** — к.мед.н., н.с. відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-12-92. <https://orcid.org/0000-0001-5850-7988>.

**Пахомова Вікторія Геннадіївна** — к.мед.н., лікар ендокринолог дитячий відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-12-92. <https://orcid.org/0000-0003-0044-4069>.

**Маліновська Тетяна Миколаївна** — к.мед.н., пров.н.с. відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-87-11. <https://orcid.org/0000-0002-6534-8433>.

**Вишневська Ольга Анатоліївна** — к.мед.н., ст.н.с., відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-12-92. <https://orcid.org/0000-0002-8668-8381>.

**Самсон Оксана Ярославівна** — к.мед.н., ст.н.с. відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-12-92. Доц. кафедри ендокринології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожичська, 9; тел. (044) 205-49-46. <https://orcid.org/0000-0002-9317-2367>.

Стаття надійшла до редакції 20.11.2022 р., прийнята до друку 07.02.2023 р.

УДК 616.33/.34-008.6:364.2-781.3 -047.44(053.2)

**О.Ю. Белоусова<sup>1</sup>, Т.В. Зімницька<sup>2</sup>, Л.В. Казарян<sup>1</sup>**

## Оцінка якості життя в дітей із поєднанням функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника

<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

<sup>2</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 1(129): 23-27. doi 10.15574/SP.2023.129.23

**For citation:** Belousova OYu, Zimnytska TV, Kazaryan LV. (2023). Assessment of quality of life in children with a combination of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(129): 23-27. doi 10.15574/SP.2023.129.23.

Поширеність функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГІР) у дітей коливається від 19% до 40%, залежно від віку. Поєднання функціональної диспепсії (ФД) і синдрому подразненого кишечника (СПК) виявляється у 15–44,6% хворих на ФГІР. Їхній перебіг характеризується більш вираженими клінічними симптомами: абдомінальний біль, який поєднується з метеоризмом, нудотою, ускладненням дефекації або діареєю, порушенням консистенції випорожнення, відчуттям неповного випорожнення і погіршенням якості життя.

**Мета** — оцінити якість життя в дітей із поєднанням ФД і СПК для оптимізації терапії.

**Матеріали та методи.** Під наглядом перебувало 44 дитини з поєднанням ФД і СПК віком від 6 до 18 років (основна група). Контрольну групу становили 30 практично здорових дітей відповідного віку.

Діагнози ФД і СПК встановлено на підставі клінічних симптомів згідно з Римськими критеріями IV (2016). Проведено опитування дітей та їхніх батьків за допомогою міжнародного опитувальника «PedsQL™ 4.0» (Pediatrics Quality of Life Inventory), який є одним із найпопулярніших опитувальників у світі, зарекомендував себе як простий, надійний, чутливий метод вивчення якості життя здорових і хворих дітей різного віку (2–17 років). Опитувальник має загальні шкали, але є окрема версія «PedsQL™4.0 Generic Core Scales», яка описує фізичне, емоційне, соціальне та рольове функціонування.

**Результати.** Встановлено, що показники фізичного, емоціонального, соціального та шкільного функціонування і, як наслідок, показники психосоціального функціонування та загальний показник оцінки якості життя вірогідно знижені в дітей із поєднаними ФД і СПК порівняно з контрольною групою.

**Висновки.** Вивчення стану якості життя є важливим компонентом комплексної оцінки загального стану дитини з поєднаними ФД та СПК, який дає змогу попередити розвиток цих розладів, підвищити якість життя, скоротити час і кошти на обстеження та оптимізувати терапію.

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:** функціональна диспепсія, синдром подразненого кишечника, діти, якість життя, Pediatrics Quality of Life Inventory, PedsQL™4.0 Generic Core Scales.

## Assessment of quality of life in children with a combination of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome

**O.Yu. Belousova<sup>1</sup>, T.V. Zimnytska<sup>2</sup>, L.V. Kazaryan<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education, Ukraine

<sup>2</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

The prevalence of functional gastrointestinal disorders (FGID) in children ranges from 19% to 40%, depending on age. The combination of functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS) is detected in 15–44.6% of patients with FGID. Their course is characterized by more pronounced clinical symptoms: abdominal pain, which is combined with flatulence, nausea, difficulty in defecation or diarrhea, impaired stool consistency, feeling of incomplete bowel movement and deterioration in quality of life.

**Purpose** — to assess the quality of life in children with a combination of FD and IBS to optimize therapy.

**Materials and methods.** The study included 44 children with a combination FD and IBS aged 6 to 18 years (the main group). The control group consisted of 30 practically healthy children of the same age.

Diagnoses of FD and IBS were made on the basis of clinical symptoms according to the Rome criteria IV (2016). A survey of children and their parents was conducted using the international questionnaire PedsQL™ 4.0 (Pediatrics Quality of Life Inventory), which is one of the most popular questionnaires in the world, has proven to be a simple, reliable, sensitive method for studying the quality of life of healthy and sick children of different ages (2–17 years). The questionnaire has general scales, but there is a separate version of the PedsQL™4.0 Generic Core Scales, which describes physical, emotional, social, and role functioning.

**Results.** It was established that indicators of physical, emotional, social and school functioning and, as a result, indicators of psychosocial functioning and the overall quality of life assessment are significantly reduced in children with combined FD and IBS compared to the control group.

**Conclusions.** Quality of life studies are an important component of a comprehensive assessment of the overall condition of a child with comorbid FD and IBS to prevent the development of these disorders, to improve quality of life, to reduce the time and cost of assessment, and to optimize therapy.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The Local Ethic Committee of the institution specified in the work adopted the study protocol. Informed consent of the children's parents was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, children, quality of life, Pediatrics Quality of Life Inventory, PedsQL™4.0 Generic Core Scales.

## Вступ

Поширеність функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГР) у дітей коливається в межах від 19% до 40% [1,11,16]. Особливу увагу на сьогодні надають їх поєднаному перебігу, що знайшло відображення в Римських критеріях IV (2016) як «оверлап-синдром» [7]. Поєднання функціональної диспепсії (ФД) і синдрому подразненого кишечника (СПК) виявляється у 15–44,6% хворих на ФГР [2,12,18].

Вважається, що такий перебіг ФГІЗ характеризується більш тяжкими клінічними проявами [3]. Пацієнти скаржаться на більш виражений абдомінальний біль, який поєднується з метеоризмом, нудотою, ускладненням дефекації або діареєю, порушенням консистенції випорожнення, відчуттям неповного випорожнення [4,5,17]. Наявність таких симптомів неминуче призводить не тільки до більш вираженого порушення фізичного стану, але й до хронічного емоційного стресу, розладів сну [8,9,13,14]. Для об'єктивного аналізу наслідків хвороби дитини слід проводити оцінку якості життя, яка дає змогу виявляти проблеми в різних її сферах. Дослідження якості життя в педіатричній практиці є важливим інструментом, що допомагає оцінити загальний стан здоров'я дитини з урахуванням її психоемоційного сприйняття хвороби; виявити ступінь впливу захворювання на соціальне та освітнє функціонування і обрати найбільш раціональний підхід у лікуванні, контролювати ефективність терапії [10].

**Мета** дослідження — оцінити якість життя в дітей із поєднанням ФД і СПК для оптимізації терапії.

## Матеріали та методи дослідження

Під наглядом перебувало 44 дитини з поєднаними симптомами ФД і СПК (основна група дослідження). Контрольну групу становили 30 практично здорових дітей. Діагноз ФД і СПК встановлено на підставі клінічних симптомів відповідно до Римських критеріїв IV (2016) [6].

Оцінку якості життя проведено за допомогою міжнародного опитувальника PedsQL™ 4.0 (Pediatrics Quality of Life Inventory), PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales, так званих загальних основних шкал. Цей опитувальник розроблено професором Дж. Варні (Центр результатів дитячого здоров'я, Дитяча лікарня і

Центр здоров'я дітей, Сан-Дієго, Каліфорнія, США) [15].

Опитувальник складався з 23 питань, об'єднаних у такі шкали: фізичне функціонування (ФФ) — 8 питань; емоційне функціонування (ЕФ) — 5 питань; соціальне функціонування (СФ) — 5 питань; шкільне функціонування (ШФ) — 5 питань. Згідно з інструкцією, для оцінювання ФФ потрібно відповісти на такі запитання: чи мали діти проблеми, пов'язані з фізичною активністю, наявністю больового синдрому. Під час оцінювання ЕФ ставили запитання: чи є в дітей занепокоєння, сумний настрій, відчуття страху. СФ вивчали за допомогою запитань щодо проблем зі спілкуванням з однолітками. Для оцінювання ШФ діти відповідали на запитання стосовно труднощів під час навчання, частоти пропусків занять через хворобу. Кожному запитанню в опитувальнику відповідало 5 варіантів відповіді за шкалою Лайкерта: 0 — «ніколи», 1 — «майже ніколи», 2 — «іноді», 3 — «часто», 4 — «майже завжди». За кожною шкалою визначали бали, за кількістю яких оцінювали якість життя дитини. Опитування дітей та їхніх батьків проводили паралельно. Для дітей молодшої вікової групи використовували спеціальні форми, у яких запитання ставили в зрозумілій дитині формі. Визначали також показник психосоціального функціонування (ПСФ) — середнє арифметичне показників ЕФ, СФ і ШФ, а також загальний показник оцінки якості життя (середнє арифметичне показників ФФ, ЕФ, СФ і ШФ).

Обробку статистичних даних проведено за допомогою пакету прикладних програм «SPSS 19.0». Статистичний аналіз проведено з використанням якісних та кількісних змінних у вигляді середнього та стандартної похибки ( $M \pm m$ ). Для порівняння кількісних показників у незалежних вибірках застосовано t-критерій Стьюдента.

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

## Результати дослідження та їх обговорення

Основною скаргою дітей, які взяли участь у дослідженні, був абдомінальний біль, що локалізувався в епігастральній ділянці (54,5%) і навколо пупка (22,73%). Крім того, діти від-



Таблиця

**Показники якості життя в дітей з поєднанням функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника,  $M \pm m$**

Показник оцінки якості життя	Опитування дітей		Опитування батьків	
	основна група	контрольна група	основна група	контрольна група
<i>Вік 5–7 років</i>				
Фізичне функціонування	69,79±0,77*	88,75±0,76	70,98±0,97**	87,18±0,90
Емоціональне функціонування	62,86±2,47*.*	76,00±2,80	70,00±1,33**	84,00±1,30
Соціальне функціонування	62,86±1,75*	75,00±2,05	66,43±2,07**	84,00±1,30
Шкільне функціонування	60,00±1,89*	76,00±2,03	64,29±1,75**	82,5±2,08
Психосоціальне функціонування	61,9±1,39*.*	75,7±0,59	69,9±1,66**	84,3±1,70
Загальний показник	65,77±0,58*.*	82,2±1,21	68,9±0,69**	85,76±0,59
<i>Вік 8–12 років</i>				
Фізичне функціонування	66,91±1,12*	89,36±0,76	65,99±1,7**	87,50±1,04
Емоціональне функціонування	55,59±1,37**.*	77,00±2,28	64,41±1,8**	82,50±1,84
Соціальне функціонування	57,06±1,8**.*	78,00±2,18	65,88±2,43**	80,00±2,05
Шкільне функціонування	60,88±1,95**.*	79,00±1,64	68,29±1,93**	79,00±1,64
Психосоціальне функціонування	57,80±1,15**.*	77,6±1,79	66,27±1,56*	80,5±1,51
Загальний показник	62,33±1,30**	83,5±1,24	66,13±1,28*	85,75±1,9
<i>Вік 13–17 років</i>				
Фізичне функціонування	75,94±1,74**	81,24±1,19	76,71±1,66**	84,69±1,29
Емоціональне функціонування	68,00±1,88**	76,00±3,14	74,00±1,27	78,5±2,65
Соціальне функціонування	64,25±1,35**.*	77,50±1,56	71,25±1,19***	78,5±1,9
Шкільне функціонування	61,00±1,88**.*	75,00±1,18	69,5±1,95***	79,5±1,07
Психосоціальне функціонування	64,04±1,35**.*	80,34±1,59	71,5±1,24***	78,83±1,44
Загальний показник	69,9±1,32**.*	80,34±1,59	74,25±1,11***	80,04±1,59

Примітки: \* — відмінність ( $p < 0,001$ ) показників у дітей основної та контрольної груп; \*\* — відмінність ( $p < 0,01$ ) показників у дітей основної та контрольної груп; \*\*\* — відмінність ( $p < 0,05$ ) показників у дітей основної та контрольної груп; # — відмінність ( $p < 0,05$ ) показників в основній групі під час опитування батьків і дітей.

чували кишковий біль у лівій (52,7%) і правій (6,8%) здухвинних ділянках, у 40,5% біль локалізувався з обох боків. Серед диспептичних симптомів у дітей спостерігалися відчуття переповненості в шлунку (18,2%), відчуття раннього насичування (20,5%), нудота (31,8%), здуття живота (25%). Порушення випорожнення у вигляді діареї відмічалось у 27,3% дітей, закреп — у 61,3%, чергування закрепу та діареї — у 11,3%. Крім того, обстежені діти вказували на широкий спектр скарг, які характеризували порушення загального самопочуття: головний біль — 18%, порушення сну — 40,9%, швидку втомлюваність — 66%, часті зміни настрою — 47,7%.

Зіставлення скарг із Римськими критеріями IV (2016) дало змогу встановити різні клінічні варіанти поєданого перебігу ФД і СПК. Найчастіше зустрічалися поєднання синдрому епігастрального болю (СЕБ) із СПК із переважанням закрепу (СПК-З) — 36,8% і постпрандіального дистрес-синдрому (ППДС) із СПК-З — 22,7%. Поєднаний перебіг СЕБ із СПК із переважанням діареї (СПК-Д) зустрічався у 18,8% дітей, а ППДС із СПК-Д — у 9,4%. Поєднання СЕБ і змішаного варіанту

СПК (СПК-М) зустрічалось у 9,4% пацієнтів, а поєднання ППДС із СПК-М — у 2,27% дітей.

Оцінено якість життя в дітей із поєднанням ФД і СПК (табл.). Середні показники ФФ у дітей із поєднанням ФД і СПК були вірогідно зниженими порівняно з контрольною групою, як за дитячою, так і за батьківською версією опитування ( $p < 0,01$ ), що можна пояснити наявністю абдомінального болю та диспепсичних розладів.

За даними таблиці, психосоціальна сфера життя в дітей з поєднанням ФД і СПК також була порушена, про що свідчать вірогідно нижчі показники ЕФ, СФ та ШФ у дітей порівняно з показниками в контрольній групі незалежно від віку ( $p < 0,01$ ). Середній показник ПСФ і загальний показник оцінки якості життя були також вірогідно зниженими в основній групі.

Аналіз результатів опитування дітей та батьків дав змогу виявити розбіжності в оцінюванні психосоціальної сфери життя. Середні показники ЕФ, СФ, і ШФ за дитячою версією в основній групі були нижчими, ніж за батьківською. Середній показник ПСФ за дитячою версією був нижчим, ніж за батьківською ( $p < 0,05$ ).

Незважаючи на те, що ФГІЗ не супроводжуються ушкодженням слизової шлунково-кишкового тракту, наявність больового синдрому та диспептичних розладів призводили до зниження ФФ дитини. У відповідях на запитання в анкетах діти вказували на те, що через хворобу мають проблеми під час тривалої ходьби, бігу, занять спортом, хатніми справами. Порушення ЕФ характеризувалося наявністю відчуття страху в дітей, занепокоєння, що з ними щось трапиться через хворобу. Відповіді в анкетах свідчили про те, що діти часто почувалися сумними або розлюченими. У значної кількості пацієнтів відмічалася порушення сну. Розлади шлунково-кишкового тракту ускладнювали спілкування хворих дітей із друзями та однокласниками. Результати анкетування вказували на те, що з дітьми відмовлялися товаришувати, їх дразнили. Певні труднощі в спілкуванні виникали через те, що вони не завжди встигали в іграх та інших видах діяльності за однолітками. У шкільному житті хворі діти також зазнавали труднощів. Їм складно було сконцентрувати увагу під час класних занять; вони не встигали за програмою; доводилося пропускати заняття через погане самопочуття. Отже, оцінка ПСФ і загальна оцінка якості життя в дітей з поєдна-

ними ФД і СПК була нижчою, ніж у здорових дітей.

За результатами опитування батьків та дітей виявлено розбіжності в оцінюванні якості життя в психосоціальній сфері. Діти, хворі на поєднані ФД і СПК, нижче оцінювали власний емоціональний стан, ніж батьки. У родині не завжди були обізнані щодо поганих взаємин дітей з однолітками і труднощів під час навчання в школі.

## Висновки

У дітей з поєднанням ФД і СПК показники ФФ, ПСФ і загальний показник оцінки якості життя нижчий, ніж у здорових дітей.

Показники ПСФ і СФ, за результатами опитування дітей із поєднаними ФД і СПК, нижчі, ніж за результатами опитування їхніх батьків.

Отже, оцінка якості життя є важливим компонентом комплексного обстеження дитини і дає змогу виявити численні проблеми, які слід враховувати під час лікування дітей з поєднаними ФГІР. Особливу увагу необхідно надавати нормалізації емоціонального стану дітей, що значно підвищить ефективність терапії та дасть змогу оптимізувати терапію.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Alkhuzaei H, Almatrafi MA, Alqahtani W et al. (2022, Dec 05). Patterns of Functional Gastrointestinal Disorders Among Children in Makkah City: A Single Institutional Experience. *Cureus*. 14 (12): e32224. doi: 10.7759/cureus.32224.
- Barberio B, Yiannakou Y, Houghton LA et al. (2022). Overlap of Rome IV Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia and Effect on Natural History: A Longitudinal Follow-up Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 20 (2): E89-E101. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.04.011>.
- Bouchoucha M, Deutsch D, Uong P, Mary F, Sabate J-M, Benamouzig R. (2021). Characteristics of patients with overlap functional gastrointestinal disorders. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 36: 2171–2179. <https://doi.org/10.1111/jgh.15438>.
- Chen F. (2017). Management of Overlap Syndrome between Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome by Western and Traditional Chinese Medicine. *Yangtze Medicine*. 1: 117–126. doi: 10.4236/ym.2017.12012.
- Choi YJ, Kim N, Yoon H, Shin CM et al. (2017, Sep). Overlap between irritable bowel syndrome and functional dyspepsia including subtype analyses. *J Gastroenterol Hepatol*. 32 (9): 1553–1561. doi: 10.1111/jgh.13756. PMID: 28160607.
- Drossman DA, Hasler WL. (2016). Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 150 (6): 1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
- Edwards T, Friesen C, Schurman JV. (2018). Classification of pediatric functional gastrointestinal disorders related to abdominal pain using Rome III vs. Rome IV criteria. *BMC Gastroenterology*. 18: 41. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0769-z>.
- Fediv OI. (2019). Overlap-syndrom u funktsionalnii gastroenterologii. *Hastroenterologii. Hepatologii. Koloproktologii. Tematychnyi nomer*. 1: 51]. URL: <https://health-ua.com/article/41201-O>.
- Friesen CA, Schurman JV. (2018). The challenges of evolving Rome criteria for functional dyspepsia. *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 3: 9. <http://dx.doi.org/10.21037/tgh.2018.09.08>.
- Herasymchuk PO, Fira DB, Pavlyshyn AV. (2021). Otsinka yakosti zhyttia, poviazanoi iz zdoroviam. *Visnyk medychnykh i biolohichnykh doslidzhen*. 1 (7): 112–122]. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.1.11882.
- Ibrahim ATA, Hamdy AM, Elhodhod MA. (2020, Mar). Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders among School-aged Children and adolescents, A Multicenter Study. *QJM: An International Journal of Medicine*. 113; 1 (Suppl 1).
- Jones MP, Shah A, Walker MM, Koloski NA, Holtmann G, Talley NJ. (2022). Overlap of heartburn, functional dyspepsia, and irritable bowel syndrome in a population sample: Prevalence, temporal stability, and associated comorbidities.

- Neurogastroenterology & Motility. 34: e14349. doi: 10.1111/nmo.14349.
13. Lei W-Y, Chang W-C, Wen S-H, Wong M-W et al. (2019, Apr). Impact of concomitant dyspepsia and irritable bowel syndrome on symptom burden in patients with gastroesophageal reflux disease. *Journal of the Formosan Medical Association*. 118; 4: 797–806.
14. Stoieva TV, Platonova OM, Dzhagiashvili OV. (2020). Overlapping Influence the Psychoemotional Profile among Children with Functional Gastrointestinal Disorders. *Int J Fam Med Prim Care*. 1 (5): 1025.
15. Varni JW. (2014). *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research*. Springer Netherlands: 4563–4563.
16. Vernon–Roberts A, Alexander I, Day AS. (2021). Systematic Review of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders (Rome IV Criteria). *Journal of Clinical Medicine*. 10 (21): 5087. <https://doi.org/10.3390/jcm10215087>.
17. Von Wulffen M, Talley NJ, Hammer J, McMaster J et al. (2019). Overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia in the clinical setting: prevalence and risk factors. *Digestive Diseases and Sciences*. 64 (2): 480–486. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5343-6>.
18. Zhuravlova LV. (2018). Syndrom «perekhresta» pry funktsionalnykh hastrointestynalnykh rozladakh: kompleksnyi pidkhid do likuvannia. *Praktykuiuchy likar*. 7: 4.

#### Відомості про авторів:

**Белоусова Ольга Юріївна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії та дитячої гастроентерології Харківської МАПО. Адреса: м. Харків, вул. Амосова, 58; тел./факс: (057) 725-03-58. <https://orcid.org/0000-0003-4983-1713>.

**Зімницька Тетяна Василівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: м Харків, просп. Ювілейний, 52а; тел./факс: (0572) 62-41-17. <https://orcid.org/0000-0002-9381-4075>.

**Казарян Лариса Володимирівна** — аспірант каф. педіатрії та дитячої гастроентерології Харківської МАПО. Адреса: м. Харків, вул. Амосова, 58. <https://orcid.org/0000-0002-4286-5606>.

Стаття надійшла до редакції 26.11.2022 р., прийнята до друку 07.02.2023 р.



УДК 612.661+616.692:577.175.6: 613.72

**Л.І. Рак, Д.А. Кашкалда, М.Л. Водолажський**

## Рівень гормонів у підлітків із фізіологічним і патологічним перебігом пубертатного періоду за різної інтенсивності фізичної активності

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 1(129): 28-34. doi 10.15574/SP.2023.129.28

**For citation:** Rak LI, Kashkalda DA, Vodolazhskiy ML. (2023). Hormone levels in adolescents with physiological and pathological course of puberty at different intensity of physical activity. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(129): 28-34. doi 10.15574/SP.2023.129.28.

Наукові дані свідчать про глобальну пандемію рухової інертності підлітків, яка призводить до розвитку низки хронічних захворювань. Водночас регулярні фізичні вправи сприятливо впливають на ріст і статевий розвиток дітей і підлітків.

**Мета** — оцінити вплив фізичної активності (ФА) на гормональний спектр крові підлітків із фізіологічним і патологічним перебігом пубертатного періоду.

**Матеріали та методи.** Обстежено 55 хлопчиків і 46 дівчаток віком 11–17 років. Визначено концентрацію загального тестостерону, естрадіолу, кортизолу, пролактину імуноферментним методом, вміст серотоніну — флуорометричним методом. ФА підлітків оцінено за допомогою IPAQ (Міжнародний опитувальник із фізичної активності).

Залежно від перебігу пубертатного періоду підлітки поділені на дві групи: 1-ша група — діти з фізіологічним статевим розвитком; 2-га — діти з патологічним перебігом пубертату (хлопчики із затримкою статевого розвитку та дівчатка з розладами менструальної функції). За рівнем ФА підлітки поділені на дві групи: з низьким (<7 балів) і високим рівнем (>9 балів) рухової активності.

**Результати.** Встановлено, що у хлопчиків із фізіологічним перебігом пубертату висока ФА порівняно з низькою активністю призводить до збільшення концентрації тестостерону, позитивно впливає на фізичний розвиток. За патологічного перебігу пубертату висока ФА, навпаки, знижує вміст тестостерону і, можливо, погіршує статевий розвиток хлопчиків.

У дівчаток висока ФА на тлі фізіологічного перебігу пубертату призводить до збільшення вмісту серотоніну — показника стрес-лімітуючої системи. За патологічного перебігу пубертатного періоду висока ФА виявляє позитивний ефект, знижуючи рівень тестостерону і пролактину, порівняно з низькою активністю, що може сприяти нормалізації менструальної функції, а також зниженню стресових ситуацій.

**Висновки.** Фізична активність у підлітків має й надалі стимулюватися з огляду на її позитивний вплив на гормональний спектр крові. Однак слід враховувати гендерні відмінності, статус статевого розвитку та різні механізми адаптації дівчаток і хлопчиків до ФА. Дуже важливо визначити оптимальний рівень ФА, що забезпечує потреби дітей і підлітків, який сприятливо впливав би як на фізичний, так і на психоемоційний розвиток.

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:** підлітки, фізіологічний та патологічний перебіг пубертату, фізична активність, гормональний спектр крові.

### Hormone levels in adolescents with physiological and pathological course of puberty at different intensity of physical activity

**L.I. Rak, D.A. Kashkalda, M.L. Vodolazhskiy**

SI «Institute of Children and Adolescents Healthcare of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Scientific evidence suggests a global pandemic of motor inactivity in adolescents that contributes to a number of chronic diseases. At the same time, regular physical activity has a favorable effect on the growth and sexual development of children and adolescents.

**Purpose** — to evaluate the influence of physical activity (PA) on the hormonal blood spectrum of adolescents with physiological and pathological course of puberty.

**Materials and methods.** We examined 55 boys and 46 girls aged 11–17 years old. Concentration of total testosterone, estradiol, cortisol, prolactin was determined by enzyme immunoassay, serotonin content was determined by fluorometric method. PA was studied using the questionnaire of IPAQ (International Physical Activity Questionnaire).

Depending on the course of pubertal period adolescents were divided into 2 groups: the Group 1 — with physiological course of puberty; the Group 2 — with pathological course of puberty (boys with delayed puberty and girls with menstrual disorders). Adolescents were divided into 2 groups according to their PA level: low (<7 points) and high (>9 points) levels of PA.

**Results.** It was found that in boys with a physiological course of puberty high PA compared with low activity leads to an increase in testosterone concentration and has a positive effect on physical development. High PA, on the contrary, decreases the content of testosterone in the pathological course of puberty and possibly aggravates puberty in boys.

In girls high PA against the physiological course of puberty leads to an increase in serotonin, an indicator of the stress-limiting system. In the pathological course of puberty high PA has a positive effect, reducing the levels of testosterone and prolactin compared with low activity, which may contribute to the normalization of menstrual function, as well as reducing stress levels.

**Conclusions.** Physical activity in adolescents should continue to be encouraged, given its positive effect on the hormonal blood spectrum. However, gender differences, pubertal development status and different mechanisms of adaptation to PA of girls and boys should be taken into account. It is very important to determine the optimal level of PA to meet the needs of children and adolescents, which would have a beneficial effect on both physical and psycho-emotional development.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** adolescents, physiological and pathological puberty, physical activity, hormonal blood spectrum.

## Вступ

**С**татеве дозрівання може бути стресовим і тривожним для підлітків, оскільки воно є періодом значних гормональних, емоційних і фізичних змін в організмі. Перебіг статевого розвитку залежить від багатьох ендогенних та екзогенних факторів, несприятливий вплив яких призводить до порушення гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі та формування патології репродуктивної системи [3,9].

Важливу роль зміцнення здоров'я та емоційного благополуччя підлітків відіграє фізична активність (ФА), яка чинить сприятливий вплив на зростання й статевий розвиток [6]. Регулярні фізичні вправи тісно пов'язані зі зниженням рівня смертності від серцево-судинних захворювань, сприяють зниженню артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, маси тіла та жирової маси, зниженню рівня холестерину та сприятливому профілю ліпопротеїнів плазми крові [18,30]. Все частіше зустрічаються наукові роботи, що свідчать про позитивний зв'язок між ФА та психічним здоров'ям. Регулярна рухова активність сприяє зміцненню тіла та розуму, зниженню симптомів тривожності та депресії, формуванню позитивного фізичного самосприйняття, впевненості в собі, дружнім стосункам з однолітками [32]. Рухова активність є фактором, що захищає підлітків від невдоволеності власним тілом. У недавньому кроссекційному дослідженні J. Murphy та співавт. (2020) [22] встановлено, що ірландські підлітки, які займаються спортом, мають вищий рівень добробуту та нижчі симптоми тривожності та депресії.

Незважаючи на зростання доказів користі ФА, продовжують накопичуватися наукові дані, що свідчать про глобальну пандемію рухової інертності, яка призводить до розвитку низки хронічних захворювань і відповідає майже за 9% передчасної смертності [10].

Понад 80% підлітків шкільного віку в усьому світі фізично не активні. Причому час, який діти віком від 7 до 15 років проводять у сидячому положенні, збільшився на 25% [14]. Не дивно, що неактивні підлітки нерідко стають неактивними дорослими [14].

Дотепер не до кінця вивчено вплив рухової активності на нейроендокринний контроль гіпофіза в період статевого розвитку дитини, оскільки безліч детермінант впливають на адаптивні гіпоталамо-гіпофізарні секреторні відповіді на

фізичне навантаження, а саме: інтенсивність і тривалість рухової активності, харчування та енергетичний баланс, стать, вік, статус статевого дозрівання, фізичний розвиток [25]. Залишаються не з'ясованими питання, пов'язані з впливом ФА на гормональний статус дітей шкільного віку з фізіологічним і патологічним перебігом пубертатного періоду.

**Мета** дослідження — оцінити вплив ФА на гормональний спектр крові підлітків із фізіологічним і патологічним перебігом пубертатного періоду.

## Матеріали та методи дослідження

Обстежено 101 підлітка (57 хлопчиків і 44 дівчинки) віком 11–17 років. У сироватці крові визначено концентрацію загального тестостерону, естрадіолу, кортизолу, пролактину імуноферментним методом (реактиви фірми «Бест Діагностік», Україна), у цілісній крові виміряно вміст серотоніну флуориметричним методом [15]. Оцінено статевий розвиток хлопчиків [24]. ФА підлітків досліджено за допомогою анкети IPAQ (Міжнародний опитувальник із фізичної активності) [21]. Враховано тривалість фізичних вправ різної інтенсивності (ходьба, ранкова зарядка, уроки фізичної культури в школі, тренування в спортивних секціях) протягом доби. ФА оцінено за 7 діб. Усіх пацієнтів оглянуто педіатром, ендокринологом і гінекологом.

Залежно від перебігу пубертатного періоду підлітків поділено на дві групи: 1-ша — діти з фізіологічним статевим розвитком (35 хлопчиків і 28 дівчаток); 2-га — діти з патологічним перебігом пубертату (20 хлопчиків із затримкою статевого розвитку (ЗПР) і 18 дівчаток із розладами менструальної функції (РМФ): пубертатна маткова кровотеча, олігоменорея та вторинна аменорея).

У дівчаток із фізіологічним перебігом пубертатного періоду забір крові здійснено на 5–7-му добу менструального циклу. За рівнем ФА підлітків поділено на дві групи: з низьким (<7 балів) і високим рівнем (>9 балів) рухової активності.

Статистичну обробку результатів проведено за допомогою пакетів програм «Excel» і «Statgraphics Plus 5.1». Для оцінки достовірності відмінностей використано критерій Вілкоксона–Манна–Уїтні. Кореляційний аналіз проведено за допомогою коефіцієнта Пірсона (r). Дані подано у вигляді середніх значень (M),

Таблиця 1

Рівень гормонів у підлітків із фізіологічним і патологічним перебігом пубертатного періоду

Показник	Група	Хлопчики		Дівчатка	
		M±m	Me	M±m	Me
Естрадіол, нмоль/л	1-ша	0,19±0,02	0,18	0,26±0,05	0,22
	2-га	0,12±0,01	0,10*	0,20±0,05	0,13
Тестостерон, нмоль/л	1-ша	25,21±1,85	25,08	1,55±0,19	1,35
	2-га	11,97±2,52	8,62*	2,23±0,25	2,16*
Кортизол, нмоль/л	1-ша	375,10±25,03	367,40	318,70±24,98	328,20
	2-га	417,14±46,25	386,00	391,41±29,23	377,95*
Пролактин, мМЕ/л	1-ша	320,62±44,43	301,80	479,43±51,49	504,70
	2-га	347,48±48,24	273,60	400,32±65,47	373,00
Серотонін, мкмоль/л	1-ша	1,09±0,13	0,88	1,01±0,14	0,86
	2-га	0,92±0,12	0,86	0,78±0,13	0,62

Примітка: \* —  $p < 0,05$  порівняно з фізіологічним перебігом пубертату.

стандартної помилки (m) і медіани (Me). Статистичну значущість прийнято при  $p \leq 0,05$ .

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом для всіх учасників. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів і батьків дітей.

### Результати дослідження та їх обговорення

Статеві особливості гормонального статусу підлітків залежно від перебігу пубертатного періоду наведено в таблиці 1. Встановлено, що в хлопчиків із патологічним перебігом статевих розв'язок відзначалося достовірне зниження концентрації естрадіолу (на 44,4%,  $p < 0,01$ ) і тестостерону (на 65,6%,  $p < 0,001$ ) порівняно з фізіологічним перебігом пубертату. На підставі змін рівня статевих гормонів у хлопчиків із патологічним перебігом пубертатного періоду підтверджено діагноз ЗСР [24].

У дівчаток із патологічним перебігом пубертатного періоду концентрація тестостерону, навпаки, достовірно збільшувалася на 60,0% щодо фізіологічного пубертату ( $p < 0,05$ ). Відомо, що підвищений рівень тестостерону перешкоджає дозріванню яйцеклітини, спостерігається при РМФ, гіперплазії ендометрію, безплідності, полікістозі яєчників, пов'язаний з порушеннями обміну речовин [1,16].

Доведено, що на менструальну функцію негативно впливає стрес [11]. У пацієнток із патологічним перебігом пубертату реєструвалося достовірне збільшення (на 15%,  $p < 0,05$ ) рівня кортизолу, одного з основних біологічних маркерів стресу та показника стрес-реалізуючої системи [4]. У деяких роботах у дівчаток-підлітків з олігоменореєю та вторинною аменореєю

підкреслюється коморбідність виникнення психологічних порушень з РМФ, показано взаємозв'язок стрес-регулюючих гормонів із психологічними особливостями [23].

Відомо, що рівень ФА знижується в підлітковому віці [7]. Нашими дослідженнями встановлено, що 45% підлітків незалежно від статі мали низьку ФА. Нами проведено порівняльну характеристику впливу рухової активності різної інтенсивності на гормональний спектр крові підлітків залежно від статі та перебігу пубертатного періоду.

У хлопчиків (табл. 2) за фізіологічного перебігу статевих розв'язок та високої ФА реєструвалося достовірне збільшення вмісту тестостерону (на 14,0%) порівняно з низькою руховою активністю ( $p < 0,008$ ). Аналогічні результати спостерігалися в юнаків віком 16–17 років на градуваний протокол фізичних вправ, коли підлітки перебували на V стадії статевих розв'язок за Таннером [13], а також за фізичних навантажень у спортсменів [25].

Інша картина спостерігалася в підлітків із патологічним перебігом пубертатного періоду. За високої ФА вміст чоловічого статевих гормону, навпаки, був зниженим (на 59,4%) порівняно з низькою активністю ( $p < 0,05$ ). Відомо, що у фізичному та статевому дозріванні хлопчиків ключову роль відіграє тестостерон, концентрація якого поступово збільшується, доки не досягне рівня дорослих. Значна кількість доклінічних даних переконливо доводить, що андрогени є потенційними кандидатами, які роблять внесок у біологічну основу регулювання фізичної активності чоловіків. Тестостерон може впливати як на мотивацію, так і на здатність брати участь у фізичній діяльності [2]. Імовірно, низький рівень чоловічого гор-



**Рівень гормонів у хлопчиків із фізіологічним і патологічним перебігом пубертату з урахуванням їхньої фізичної активності**

Таблиця 2

Показник	Пубертат	Фізіологічний		Патологічний	
	ФА	М±м	Ме	М±м	Ме
Естрадіол, нмоль/л	низька	0,19±0,03	0,16	0,14±0,02	0,17
	висока	0,19±0,03	0,18	0,12±0,02	0,08**
Тестостерон, нмоль/л	низька	20,17±3,20	23,70	17,60±4,53	14,46
	висока	28,61±2,26	27,00*	8,14±2,29	5,87*,**
Кортизол, нмоль/л	низька	364,22±26,31	352,05	471,08±125,28	410,40
	висока	403,47±46,48	406,95	384,78±12,77	386,00
Пролактин, мМЕ/л	низька	334,03±52,33	342,55	437,53±128,64	319,50
	висока	302,75±82,18	225,90	305,92±38,27	273,60
Серотонін, мкмоль/л	низька	1,06±0,19	0,88	0,62±0,12	0,50
	висока	1,18±0,21	0,99	1,12±0,17	1,35*

Примітки: \* —  $p < 0,05$  порівняно з низькою ФА; \*\* —  $p < 0,05$  порівняно з фізіологічним перебігом пубертату.

**Рівень гормонів у дівчаток із фізіологічним і патологічним перебігом пубертату з урахуванням їхньої фізичної активності**

Таблиця 3

Показник	Пубертат	Фізіологічний		Патологічний	
	ФА	М±м	Ме	М±м	Ме
Естрадіол, нмоль/л	низька	0,23±0,07	0,18	0,19±0,04	0,16
	висока	0,20±0,03	0,24	0,15±0,04	0,12
Тестостерон, нмоль/л	низька	1,77±0,29	1,62	2,89±0,27	2,60**
	висока	1,38±0,25	1,19	1,52±0,26	1,36*
Кортизол, нмоль/л	низька	381,44±38,95	357,40	373,5±40,82	380,70
	висока	384,75±85,86	311,70	395,74±47,86	377,95
Пролактин, мМЕ/л	низька	476,76±75,51	540,10	574,14±97,42	513,70
	висока	481,65±76,94	466,50	290,45±52,44	343,00*,**
Серотонін, мкмоль/л	низька	0,72±0,12	0,67	0,72±0,18	0,62
	висока	1,39±0,25	1,17*	0,84±0,20	0,62**

Примітки: \* —  $p < 0,05$  порівняно з низькою ФА; \*\* —  $p < 0,05$  порівняно з фізіологічним перебігом пубертату.

мона в хлопчиків із ЗСР негативно впливає на їхню рухову активність.

Слід зазначити, що в осіб чоловічої статі з патологічним перебігом статевого дозрівання за високої ФА концентрація серотоніну збільшувалася в 2,7 раза порівняно з низькою ФА ( $p < 0,05$ ). Відомо, що фізичні вправи впливають на нейробіологічну систему організму, завдяки підвищенню рівня серотоніну в крові, що позитивно впливає на настрій. Серотонін називають «гормоном щастя» [20,31]. Цей нейромедіатор є також показником стрес-лімітуючої системи. Серотонін обмежує збудження адренергічних центрів і в такий спосіб лімітує розвиток стрес-реакції [5]. Враховуючи вищезазначене, можна припустити, що збільшений рівень серотоніну у хлопчиків за патологічного перебігу пубертатного періоду на тлі високої ФА є компенсаторно-пристосувальною реакцією на стресовий стан і сприяє формуванню позитивного настрою та фізичного самосприйняття в цих умовах.

Зміни концентрації серотоніну спостерігалися і в дівчаток (табл. 3). Так, за фізіологічного

перебігу пубертату за високої ФА реєструвалося достовірне збільшення (в 1,7 раза) цього показника порівняно з низькою активністю ( $p < 0,01$ ). Причому значення показника були достовірно вищими порівняно з аналогічною групою дівчаток за патологічного перебігу пубертатного періоду (в 1,9 раза,  $p < 0,01$ ). Виявлені зміни узгоджуються з науковими дослідженнями, в яких показано, що фізичні вправи підвищують концентрацію серотоніну в крові осіб жіночої статі та позитивно впливають на настрій, успішність, дівчатка рідше страждають від емоційних і поведінкових проблем [2].

Під час оцінювання гормонального статусу в дівчаток із низькою ФА на тлі патологічного перебігу пубертатного періоду відмічався підвищений рівень тестостерону (в 1,6 раза) порівняно з аналогічною ФА дівчаток із фізіологічним пубертатом ( $p < 0,05$ ). Водночас за патологічного перебігу пубертатного періоду висока ФА призводила до зниження вмісту тестостерону (майже в 1,5 раза) порівняно з низькою руховою активністю ( $p < 0,001$ ).

Відомо, що в спортсменок інтенсивні фізичні вправи збільшують синтез андрогенів [25]. У наших дослідженнях висока ФА сприяла зниженню концентрації тестостерону, значення якого були ідентичними показникам в аналогічній групі дівчат із фізіологічним пубертатом.

Доведено, що залежно від інтенсивності та тривалості фізичні вправи можуть впливати на рівень пролактину, одного з найбільш багатогранних гормонів [8]. Звертає увагу (табл. 3), що в дівчаток із патологічним перебігом пубертатного періоду за високої ФА знижується концентрація пролактину (на 33,2%) порівняно з низькою ФА ( $p < 0,05$ ). Отримані дані узгоджуються з науковими дослідженнями, які показують, що фізичні вправи можуть призводити до зниження секреції гормону [28]. Вважають також, що пролактин відіграє ключову роль у модуляції реакції на стрес і регуляції емоцій [17]. Виявлені зміни свідчать про позитивний вплив ФА на вміст пролактину в крові дівчаток із патологічним перебігом пубертатного періоду, що може сприяти зниженню стресової реакції та поліпшенню адаптації до фізичних навантажень.

Вплив ФА на гормональний спектр крові підлітків підтверджено під час кореляційного аналізу. У хлопчиків на тлі фізіологічного перебігу пубертату простежено прямий зв'язок рівня тестостерону з ФА ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,03$ ) і кортизолом ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,003$ ), що свідчить про хорошу адаптацію організму до фізичного навантаження. За патологічного перебігу пубертатного періоду відмічено негативний кореляційний взаємозв'язок рівня ФА лише з одним гормоном — естрадіолом ( $r = -0,56$ ;  $p < 0,03$ ). При цьому спектр взаємовідносин між гормонами розширюється. Виявлено позитивну залежність концентрації пролактину з естрадіолом ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,03$ ) і кортизолом ( $r = 0,70$ ;  $p < 0,05$ ), тестостерону з естрадіолом ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,03$ ) і кортизолом ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,009$ ), що свідчить про активацію стрес-реалізуючих гормонів та їхній вплив на рівень статевих стероїдів у регуляції статевого дозрівання [29].

У дівчаток простежено інший характер кореляційних взаємозв'язків між ФА та концентрацією гормонів. На відміну від хлопчиків, за фізіологічного статевого розвитку в них кореляційних зв'язків не виявлено. За патологічного перебігу пубертату виявлено множинні зв'язки, що підкреслюють вплив ФА на гормональний

спектр крові пацієнток. Встановлено негативні кореляційні зв'язки високої щільності рівня ФА з пролактином ( $r = -0,84$ ;  $p < 0,004$ ), кортизолом ( $r = -0,81$ ;  $p < 0,008$ ) і тестостероном ( $r = -0,72$ ;  $p < 0,02$ ) і позитивний зв'язок із концентрацією серотоніну ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,05$ ).

Також виявлено досить сильні кореляційні взаємозв'язки безпосередньо між гормонами. Зокрема, зареєстровано позитивний зв'язок вмісту пролактину з кортизолом ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,01$ ) і тестостероном ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,02$ ), а негативний — з рівнем серотоніну ( $r = -0,84$ ;  $p < 0,004$ ); а це відображає, на наш погляд, роль стресових гормонів у формуванні гіперпролактинемії [27] та гіперандрогенії [1] за менструальної дисфункції. Відзначено негативний зв'язок концентрації серотоніну з рівнем кортизолу ( $r = -0,65$ ;  $p < 0,05$ ) і тестостерону ( $r = -0,71$ ;  $p < 0,03$ ), що не суперечить результатам наукових досліджень [19] і свідчить про суттєву роль нейротрансмітерів у регуляції стресу.

Виявлений досить широкий спектр кореляційних взаємовідносин у дівчат-підлітків із патологічним перебігом пубертату свідчить про позитивний ефект ФА на гормональний спектр крові пацієнток. Причому, чим вища рухова активність дівчаток, тим нижчий рівень чоловічого статевого гормону і показники стрес-реалізуючих систем (пролактин, кортизол), але вища концентрація серотоніну — показник стрес-лімітуючої системи.

Також підкреслюється вплив стрес-реалізуючих систем на формування РМФ. Звертає увагу важлива роль серотонінергічної системи як у регуляції стресу [26], так і в адаптивних реакціях до фізичного навантаження [20]. Розглянуті тут дані узгоджуються з даними про те, що фізичні вправи підвищують стійкість до стресу, викликаючи нейропластичність у різних ділянках центральної серотонінергічної системи шляхом збільшення синтезу, концентрації та метаболізму серотоніну в мозку [2]. Рухова активність знижує частоту психічних розладів, пов'язаних зі стресом, і діє як антидепресант [12].

### Висновки

Встановлено, що зміни гормонального спектра крові підлітків мають статеві особливості й залежать від перебігу статевого дозрівання та інтенсивності ФА. За патологічного перебігу пубертатного періоду у хлопчиків реєструється зниження концентрації статевих гормонів

порівняно з фізіологічним пубертатом, що підтверджує затримку статевого розвитку. У дівчаток збільшується концентрація тестостерону та кортизолу, що проявляється РМФ та, очевидно, наявністю емоційного стресу.

У хлопчиків із фізіологічним статевим розвитком висока ФА порівняно з низькою активністю призводить до збільшення концентрації тестостерону, позитивно впливає на фізичний розвиток і свідчить про хорошу адаптацію організму підлітків до фізичних вправ. За патологічного перебігу пубертату висока ФА, навпаки, знижує вміст тестостерону і, можливо, уповільнює статевий розвиток хлопчиків.

У дівчат висока ФА на тлі фізіологічного пубертату призводить до збільшення вмісту серотоніну — показника стрес-лімітуючої системи. За патологічного перебігу пубертатного періоду висока ФА має позитивний ефект, знижуючи рівні тестостерону та пролактину, порівняно з низькою активністю, що може сприяти нормалі-

зації менструальної функції, а також зниженню стресових ситуацій.

Отримані дані підтверджує проведений кореляційний аналіз. Виявлені кореляційні взаємодієносини в хлопчиків і дівчат із патологічним перебігом пубертату свідчать про роль стрес-залежних гормонів у механізмах регуляції статевого дозрівання, а також підкреслюють вплив ФА на гормональний статус підлітків, особливо осіб жіночої статі.

**Перспективи подальших досліджень.** Надалі слід провести додаткові дослідження щодо з'ясування впливу ФА на гормональний спектр крові хлопчиків і дівчаток із порушеннями статевого розвитку, враховуючи хронологічний вік і масу тіла підлітка для розроблення ефективніших заходів щодо стимулювання фізичної активності та диференційованого підходу до вибору фізичних навантажень.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. ACOG. (2019, Oct). Screening and Management of the Hyperandrogenic Adolescent: ACOG Committee Opinion, Number 789. *Obstet Gynecol.* 134 (4): 106–114. doi: 10.1097/AOG.0000000000003475.
2. Alghadir AH, Gabr SA, Iqbal ZA. (2020). Effect of Gender, Physical Activity and Stress-Related Hormones on Adolescent's Academic Achievements. *Int. J. Environ Res. Public Health.* 17 (11): 41–43. doi: 10.3390/ijerph17114143.
3. Arain M, Haque M, Johal L et al. (2013). Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 9: 449–461. doi: 10.2147/NDT.S39776.
4. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M et al. (2017). Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J. Biol. Psychiatry.* 18 (3): 162–214. doi: 10.1080/15622975.2016.1190867.
5. Buuse M, Hale MW. (2019). Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology. *Handbook of Stress Series.* 3: 115–123.
6. Campos C. (2021). Physical activity and adolescent sexual maturity: a systematic review. *Cien Saude Colet.* 26 (5): 1823–1832. doi: 10.1590/1413-81232021265.17622019.
7. Damjanovic V, Salcin L, Zenic N et al. (2019). Identifying Predictors of Changes in Physical Activity Level in Adolescence: A Prospective Analysis in Bosnia and Herzegovina. *Int J Environ Res Public Health.* 16 (14): 2573. Published online. doi: 10.3390/ijerph16142573.
8. Dey M, Samiran M, Chatterjee S, Borman AS. (2014). Effect of Regular Exercise on Prolactin Secretion: A Pilot Study. *IOSR Journal of Sports and Physical Education (IOSR-JSPE).* 1 (7): 2347–6745.
9. Dziombac VB, Makarchuk OM. (2017). Characteristics features of puberty in adolescent girls from the Precarpathian region and the main factors of reproductive potential decline. *Health of Women.* 6: 93–96. [Дзьомбак ВБ, Макачук ОМ. (2017). Характеристика перебігу пубертатного періоду у дівчаток-підлітків Прикарпатського регіону та основні чинники зниження репродуктивного потенціалу. *Здоров'я жінчини.* 6: 93–96]. doi: 10.15574/HW.2017.122.93.
10. Faigenbaum AD, MacDonald JP, Carvalho C et al. (2020). The pediatric inactivity triad: a triple jeopardy for modern day youth. *ACSMS Health & Fitness Journal.* 24: 10–17. doi: 10.1249/FIT.0000000000000584.
11. Gajapriya M, Jothipriya A, Gayathri R. (2019). Impact of stress on menstrual cycle. *Devi Drug Invention Today.* 12 (7): 1547–1549.
12. Greenwood BN, Fleshner M. (2011). Exercise, stress resistance, and central serotonergic systems. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 39 (3): 140–149. doi: 10.1097/JES.0b013e31821f7e45.
13. Hackney A, Viru M, VanBruggen M et al. (2011). Comparison of the hormonal responses to exhaustive incremental exercise in adolescent and young adult males. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 55: 213–218. doi: 10.1590/s0004-27302011000300006.
14. Janssen X, Mann KD, Basterfield L et al. (2016). Development of sedentary behavior across childhood and adolescence: longitudinal analysis of the Gateshead Millennium Study. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 13: 88. doi: 10.1186/s12966-016-0413-7.
15. Kulinskij VI, Kostyukovskaya AS. (1969). Opredelenie serotoninina v cel'noj krvi cheloveka i laboratornyh zhivotnyh. *Laboratornoe delo.* 7: 390–394. [Кулинский ВИ, Костюковская АС. (1969). Определение серотонина в цельной крови человека и лабораторных животных. *Лабораторное дело.* 7: 390–394].
16. Levenets SA, Verkhoshanova OH, Udovikova NA, Kashkald DA. (2017). Conventional stimulation and regulation therapy: its efficiency in adolescent girls with hypomenstrual syndrome. *Health of Women.* 3 (119): 37–40. [Левенець СО, Верхошанова ОВ, Удовікова НО, Кашкалда ДА. (2017). Ефективність загальностимулювальної регулювальної терапії у дівчаток-підлітків із гіпоменструальним синдромом. *Здоров'я жінчини.* 3 (119): 37–40]. doi: 10.15574/HW.2017.119.37.
17. Levine S, Muneeyirci-Delale O. (2018). Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. *Obstet Gynecol Int, Article ID 9253083,* 6 pages. doi: 10.1155/2018/9253083.
18. Matraguna N, Bichir-Thoreac L, Cojocari S. (2019). Contribution of behavioral risk factors in the implementation of arterial hypertension in children. *Modern pediatrics. Ukraine.* 5 (101): 49–56. [Мэтрэгунэ НГ, Бикир ЛИ, Кожокарь СВ. (2019). Влияние поведенческих факторов риска на развитие артериальной гипертензии у детей. *Modern pediatrics. Ukraine.* 5 (101): 49–56]. doi: 10.15574/SP.2019.101.49.
19. McHenry J, Carrier N, Hull E, Kabbaj M. (2014). Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and

- antidepressant effects. *Front Neuroendocrinol.* 35 (1): 42–57. doi: 10.1016/j.yfrne.2013.09.001.
20. Melancon MO, Lorrain D, Dionne IJ. (2014). Changes in markers of brain serotonin activity in response to chronic exercise in senior men. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 39: 1250–1256. doi: 10.1139/apnm-2014-0092.
21. Mindell JS, Coombs N, Stamatakis E. (2014). Measuring physical activity in children and adolescents for dietary surveys: practicalities, problems and pitfalls. *Proceedings of the Nutrition Society.* 73 (2): 218–225. doi: 10.1017/S0029665113003820.
22. Murphy J, Sweeney MR, McGrane B. (2020). Physical activity and sports participation in Irish adolescents and associations with anxiety, depression and mental wellbeing. Findings from the Physical Activity and Wellbeing (Paws) study. *Physical Activity and Health.* 4 (1): 107–119. doi: 10.5334/paah.58.
23. Nachetova TA, Belyaeva EA, Udovikova NA, Kashkald DA. (2018). Psychological features of adolescent girls with oligomenorrhea and secondary amenorrhea and their dependence on stress-releasing hormones level. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology.* 12 (1): 59–63. [Начетова ТА, Беляева ЕЭ, Удовикова НА, Кашкалда ДА. (2018). Психологические особенности девочек-подростков с олигоменореей и вторичной аменореей и их зависимость от уровней стресс-реализующих гормонов. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології.* 12 (1): 59–63].
24. Parkhomenko LK, Strashok LA, Zavelya EM et al. (2020). Assessment of physical and sexual development of adolescents in the practice of a family doctor. *Shidnoevr. z. vnutr. simejnoi med.* 1: 4–12. [Пархоменко ЛК, Страшок ЛА, Завеля ЕМ та інш. (2020). Оцінка фізичного та статевого розвитку підлітків в практиці сімейного лікаря. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини.* 1: 4–12]. doi: 10.15407/internalmed2020.01.004.
25. Richmond EJ, Rogol AD. (2016). Endocrine Responses to Exercise in the Developing Child and Adolescent. *Frontiers of Hormone Research.* 47: 58–67. doi: 10.1159/000445157.
26. Steinberg AL, Rubin-Falcone H, Galfalvy H, Kaufman J. (2019). Cortisol Stress Response and in Vivo PET Imaging of Human Brain Serotonin 1A Receptor Binding. *Int. J. Neuropsychopharmacology.* 22 (5): 329–338. doi: 10.1093/ijnp/pyz009.
27. Torner L. (2016). Actions of Prolactin in the Brain: From Physiological Adaptations to Stress and Neurogenesis to Psychopathology *Front Endocrinol (Lausanne).* 7 (25): 1–14. doi: 10.3389/fendo.2016.00025.
28. Tworoger SS, Sorensen B, Chubak J et al. (2007). Effect of 12 month randomized clinical trial of exercise on serum prolactin concentration in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 16(5): 895–899. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0701.
29. Yarbeygi H, Panahi Y, Sahraei H et al. (2017). The impact of stress on body function: A review *EXCLI J.* 16: 1057–1072. doi: 10.17179/excli-480.
30. Ybarra M, Daniele PK, Barnett TA et al. (2021). Promoting healthy lifestyle behaviours in youth: Findings from a novel intervention for children at risk of cardiovascular disease. *Paediatr. Child Health.* 26 (8): 478–485. doi: 10.1093/pch/pxab033.
31. Zimmer P, Stritt C, Bloch W et al. (2016). The effects of different aerobic exercise intensities on serum serotonin concentrations and their association with Stroop task performance: a randomized controlled trial. *Eur J Appl Physiol.* 116 (10): 2025–2034. doi: 10.1007/s00421-016-3456-1.
32. Zou J. (2022). An Empirical Analysis of the Effects of Physical Exercise on Adolescent Mental Health and Its Mediating Mechanisms. *Journal of Environmental and Public Health.* 6: 1–11. doi: 10.1155/2022/2482884.

#### Відомості про авторів:

**Рак Лариса Іванівна** — д.мед.н., зав. відділення педіатрії і реабілітації ДУ «ІОЗДП НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. ResearcherID Web of Science: GFX-0028-2022. <https://orcid.org/0000-0001-9955-2638>.

**Кашкалда Діна Андріївна** — к.біол.н., ст.н.с., пров.н.с. лабораторії вікової ендокринології й обміну речовин ДУ «ІОЗДП НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. ResearcherID Web of Science: FCW-2121-2022. <https://orcid.org/0000-0002-3683-3915>.

**Водолажський Максим Леонідович** — к.мед.н., заст. директора ДУ «ІОЗДП НАМН України» з науково-організаційної роботи. Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. ResearcherID Web of Science: AEM-6137-2022. <https://orcid.org/0000-0003-3806-6024>.

Стаття надійшла до редакції 03.12.2022 р., прийнята до друку 07.02.2023 р.



УДК 616.33/.34:579.835.1]-036.1-08-053.2:616

**Т.В. Сорокман, І.О. Сокольник, В.Г. Остапчук**

## Патоморфоз хронічного гастродуоденіту в дітей на тлі дефіциту селену

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 1(129): 35-40. doi 10.15574/SP.2023.129.35

**For citation:** Sorokman TV, Sokolnyk IO, Ostapchuk VG. (2023). Pathomorphosis of chronic gastroduodenitis in children against the background of selenium deficiency. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(129): 35-40. doi 10.15574/SP.2023.129.35.

**Мета** — дослідити клінічно-параклінічні особливості перебігу хронічних гастродуоденітів (ХГД) у дітей на тлі дефіциту селену.

**Матеріал та методи.** Проведено комплексне клінічно-лабораторне обстеження 63 дітей (основна група) віком від 7 до 18 років із ХГД і 20 здорових дітей (група порівняння) відповідного віку. Кількісне визначення селену у плазмі крові здійснювали за допомогою мас-спектрометрії з індуктивно зв'язаною плазмою (МС-ІСП) на спектрометрі «Optima 2000 DV» («Perkin Elmer», США).

**Результати.** Середній рівень селену в плазмі крові дітей із запаленням слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) становив  $73,45 \pm 4,21$  мкг/л, у дітей групи порівняння —  $85,42 \pm 5,44$  мкг/л ( $p < 0,05$ ). У 14 осіб концентрація селену була в межах норми, у 49 пацієнтів — вірогідно зниженою, у 9 осіб — найнижчою ( $57,2 \pm 3,5$  нг/мл). Виявлено залежність від стадії та тривалості захворювання. Визначили пряму вірогідну кореляцію між ступенем активності запалення та вмістом селену в плазмі крові дітей. У цих дітей у 3 рази рідше реєстрували помірну еритему та у 4,6 рази частіше виражену ступінь еритеми, у 4 (8,1%) осіб виявили атрофію слизової оболонки шлунка і/або ДПК, частіше реєстрували субатрофію (16,3%), у 36,7% діагностували другий ступінь зернистості. У кожного п'ятого пацієнта виникав пангастрит, а також частіше діагностували ерозії. Характерним був нічний та «голодний» біль (22,4%), тоді як у дітей із ХГД та нормальним вмістом селену біль виникав після вживання їжі (78,5%) або не був пов'язаний з їдою.

**Висновки.** У 77,7% дітей ХГД перебігає на тлі дефіциту селену в плазмі крові. Встановлено пряму кореляційну залежність між концентрацією селену в плазмі крові хворих дітей та стадією й активністю гастродуоденіту. Чим триваліший перебіг хвороби, тим нижчі показники селену в плазмі крові дітей. Спостерігається патоморфоз ХГД у дітей на тлі дефіциту селену: частіше трапляється нічний та «голодний» біль, дифузне ураження слизової оболонки з ерозіями та субатрофією, тривалий перебіг із високою активністю запалення. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, хронічний гастродуоденіт, селен, патоморфоз.

### Pathomorphosis of chronic gastroduodenitis in children against the background of selenium deficiency

**T.V. Sorokman, I.O. Sokolnyk, V.G. Ostapchuk**

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

**Purpose** — to investigate the clinical and paraclinical features of the course of chronic gastroduodenitis (CGD) in children against the background of selenium deficiency.

**Materials and methods.** Clinical and laboratory examination of 63 children (main group) aged from 7 to 18 years old, patients with CGD and 20 healthy children (comparison group) of the appropriate age was carried out.

Quantitative determination of selenium in blood plasma was carried out using inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) on an Optima 2000 DV spectrometer (Perkin Elmer, USA).

**Results.** The average level of selenium in the blood plasma of children with inflammation of the gastric mucosa and duodenum was  $73.45 \pm 4.21$   $\mu\text{g/l}$ , in children of the comparison group —  $85.42 \pm 5.44$   $\mu\text{g/l}$  ( $p < 0.05$ ). 14 children had a selenium concentration within the normal range, and 49 patients had a significantly reduced selenium level ( $p < 0.05$ ), while 9 had the lowest level and was  $57.2 \pm 3.5$  ng/ml. Moderate erythema was recorded 3 times less often and a pronounced degree of erythema was recorded 4.6 times more often, in 4 people (8.1%) atrophy of the mucous membrane of the stomach and/or duodenum was detected, subatrophy was more often recorded (16.3%), 36.7% were diagnosed with the second degree of granularity. Was typical had nocturnal and «hungry» pain (22.4%).

**Conclusions.** In the vast majority of children (77.7%), CGD occurs against the background of selenium deficiency in blood plasma. A direct correlation between the concentration of selenium in the blood plasma of sick children and the stage and activity of gastroduodenitis was established. The longer the course of the disease, the lower the levels of selenium in children's blood plasma. There is a pathomorphosis of CGD in children against the background of selenium deficiency: night and «hungry» pain, diffuse damage to the mucous membrane with erosions and subatrophy, a long course with high inflammatory activity are more common.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** children, chronic gastroduodenitis, selenium, pathomorphosis.

Останнім часом в Україні та країнах Європи відзначається неконтрольоване збільшення частоти органічних і функціональних захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) у дорослих та дітей [20,24]. Серед функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у дітей лідируючу позицію посідає функціональна диспепсія [2,14], тоді як серед органічних — хронічні гастрити та гастродуоденіти [3,5]. На сьогодні досягнуто значних успіхів у вивченні патогенезу хронічних запальних процесів у слизовій оболонці шлунка та ДПК, їхній діагностиці і лікуванні. Однак це не знизило рівня їхньої поширеності в дітей, що викликає занепокоєння педіатрів і дитячих гастроентерологів [4]. В останнє десятиріччя привертає увагу відсутність типового клінічного перебігу захворювання, збільшення частоти поширених і деструктивних змін гастродуоденальної ділянки, розвиток вогнищевої атрофії слизової оболонки шлунка і ДПК та зростання частоти гіпоацидних станів [22]. Це спонукає до вивчення всіх етіопатогенетичних складових хронічного запального процесу. Зокрема, недостатньо вивчено роль есенціальних мікроелементів у розвитку та перебігу хронічного гастриту та гастродуоденіту. Окремі дослідження вказують на важливу роль мікроелементного статусу організму людини у функціонуванні всіх органів і систем [9]. Порушення гомеостазу мікроелементів в організмі дітей відіграють істотну роль в етіології, патогенезі та терапії низки захворювань. Відомо, що провокуючими факторами розвитку хронічної гастродуоденальної патології в дітей є зміна характеру харчування (раннє переведення на штучне вигодовування; недостатність свіжих овочів і фруктів, макро- і мікроелементів, харчових волокон, які виконують роль ентеросорбентів; збільшення в раціоні рафінованих білків і вуглеводів; вживання значної кількості жирів і консервованої продукції, що містить пестициди, металоорганічні сполуки, токсини, антибіотики, гормони). За результатами вивчення стану оксидантно-прооксидантного гомеостазу у хворих на хронічні запальні захворювання гастродуоденальної ділянки відзначено, що окислювально-відновні процеси в біомембранах зазнають значних змін [18,23]. Протягом останніх кількох десятиків років підвищується інтерес дослідників до селену як одного з ключових мікроелементів у забезпеченні функціонування ферментативної

антиоксидантної системи організму людини [11]. Однак досліджень вмісту селену в плазмі крові дітей із хронічною запальною патологією гастродуоденальної ділянки практично немає.

**Мета** дослідження — навести клінічно-параклінічні особливості перебігу хронічних гастродуоденітів (ХГД) у дітей на тлі дефіциту селену.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено комплексне клінічно-лабораторне обстеження 63 дітей (основна група) віком від 7 до 18 років із ХГД, які перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», і 20 здорових дітей (група порівняння) відповідного віку. Верифікацію клінічного діагнозу виконано відповідно до протоколу діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей [10] з використанням Хьюстенської модифікації Сіднейської класифікації хронічних гастритів (1996).

Критеріями вилучення з дослідження були: інші тяжкі соматичні захворювання; метаболічні і/або ендокринні порушення; порушення зросту та маси тіла; генетичні синдроми; гострі інфекційні або запальні захворювання кишечника протягом останніх трьох місяців, що передували дослідженню. Жодний із випробовуваних не застосовував селеновмісних середників, усі діти були на стандартній дієті.

Збір крові виконано в процедурному кабінеті з ліктьової вени вранці натщесерце в обсязі не менше 5 мл у звичайну скляну пробірку без використання активатора згортання. Після центрифугування плазму переносили в пробірки і до аналізу зберігали за температури  $-70^{\circ}\text{C}$ . Кількісне визначення селену у плазмі крові здійснювали за допомогою мас-спектрометрії з індуктивно зв'язаною плазмою (МС-ІСП) на спектрометрі «Optima 2000 DV» («Perkin Elmer», США). Концентрацію хімічних елементів оцінено у мкг/л.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено загальноприйнятими методами. У роботі використано Excel пакетами аналізу даних описової статистики. Для оцінки різниці величин, виражених у відсотках, застосовано критерії кутового перетворення Фішера для порівняння середніх величин — t-критерій Стьюдента.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комі-

Таблиця 1

Розподіл обстежених дітей залежно від віку і тривалості захворювання, %

Тривалість захворювання	Група дітей за віком		
	7–10 років (n=15)	11–14 років (n=21)	15–18 років (n=27)
До 1 року, n=23	17,4	47,8	34,7
До 2 років, n=19	26,3	26,3	47,3
Понад 2 роки, n=21	28,5	23,8	47,6

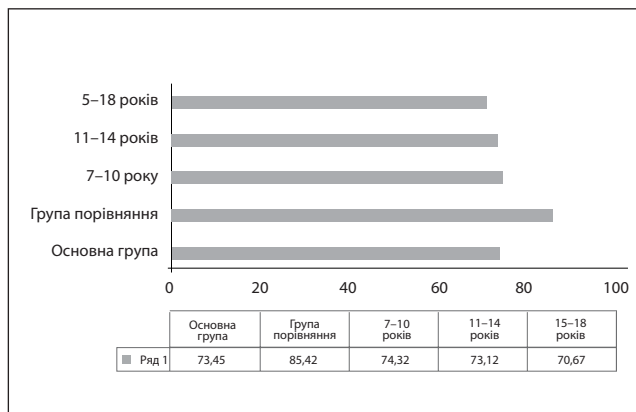


Рис. 1. Середній рівень селену в плазмі крові дітей, мкг/л

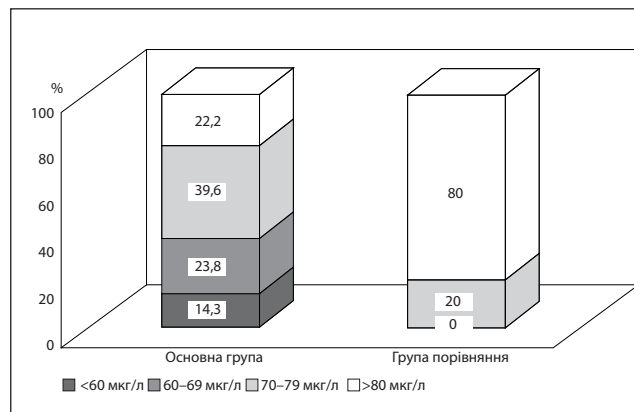


Рис. 2. Частотний розподіл концентрації селену в плазмі крові дітей

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

### Результати дослідження та їх обговорення

Розподіл обстежених дітей залежно від віку і тривалості захворювання наведено в таблиці 1.

Середній рівень селену в плазмі крові дітей із запаленням слизової оболонки шлунка і ДПК становив  $73,45 \pm 4,21$  мкг/л, у дітей групи порівняння —  $85,42 \pm 5,44$  мкг/л;  $p < 0,05$  (рис. 1). Не виявлено гендерної та вікової різниці в показниках селену в плазмі крові. У переважної більшості (77,7%) хворих на ХГД дітей відмічалася вірогідне зниження вмісту селену в плазмі крові, тоді як у дітей групи порівняння зниження рівня селену спостерігалася лише у 20%.

Однак рівень селену в плазмі крові дітей може відхилятися в бік вищих або нижчих концентрацій, що, за нашими дослідженнями,

визначає різне напруження дефіциту мікроелемента. Детальніший аналіз показав, що серед дітей із ХГД у 14 осіб концентрація селену була в межах норми, а у 49 пацієнтів — вірогідно зниженою ( $p < 0,05$ ), при цьому у 9 осіб — найнижчою і становила  $57,2 \pm 3,5$  нг/мл (рис. 2).

Аналіз вмісту селену в плазмі крові дітей із ХГД виявив залежність від стадії ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,05$ ) і тривалості ( $r = -0,54$ ,  $p < 0,05$ ) захворювання. Динаміку концентрації селену в плазмі крові дітей залежно від стадії і тривалості захворювання наведено на рис. 3.

У дітей, хворих на ХГД, рівень селену вирізнявся залежно від ступеня активності запалення слизової оболонки (рис. 4). Визначено пряму вірогідну кореляцію між ступенем активності запалення та вмістом селену в плазмі крові дітей ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,05$ ).

Аналіз ендоскопічних змін слизової оболонки шлунка та ДПК встановив ряд особливостей

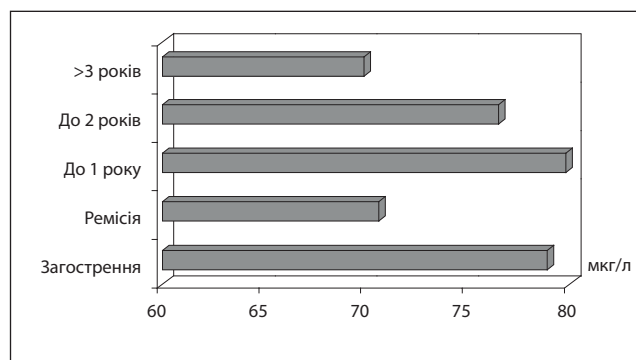


Рис. 3. Концентрація селену в плазмі крові дітей залежно від стадії і тривалості захворювання

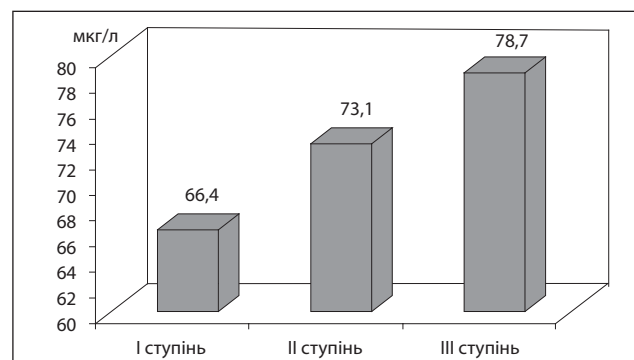


Рис. 4. Концентрація селену в плазмі крові хворих дітей залежно від активності запалення слизової оболонки

Таблиця 2

Ендоскопічні ознаки ураження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки в дітей залежно від вмісту селену в плазмі крові

Ендоскопічна ознака		Хворі діти зі зниженим вмістом селену (n=49)		Хворі діти з нормальним вмістом селену (n=14)	
		абс.	%	абс.	%
Еритема	відсутня	0	0	0	0
	1-й ступінь	3	6,1	1	7,1
	2-й ступінь	10	20,4	13	92,9*
	3-й ступінь	3	6,1	—	—
Атрофія	відсутня	31	63,2	12	85,7*
	субатрофія	8	16,3	—	—
	гіпертрофія	6	12,2	2	16,6
	атрофія	4	8,2	—	—
Зернистість	відсутня	16	32,7	10	71,4*
	1-й ступінь	15	30,6	4	28,5
	2-й ступінь	18	36,7*	—	—
	3-й ступінь	—	—	—	—
Гіперплазія	відсутня	39	79,6	11	78,5
	1-й ступінь	7	14,2	3	21,4
	2-й ступінь	3	6,1	—	—
Ерозії	поодинокі	4	8,2	—	—
	множинні	2	4,1	—	—
Локалізація	антрум	27	55,1	9	64,2
	тіло	12	24,5	5	35,7
	пангастрит	10	20,4*	—	—

Примітка: \* — різниця вірогідна,  $p < 0,05$ .

(табл. 2). У дітей, хворих на ХГД зі зниженим вмістом селену, у 3 рази рідше реєструвалася помірна еритема, у 4,6 раза частіше — виражений ступінь еритеми, у 4 (8,1%) осіб відмічалася атрофія слизової оболонки шлунка і/або ДПК, частіше реєструвалася субатрофія — у 8 (16,3%) дітей, у 36,7% (n=18) діагностувався другий ступінь зернистості. У кожного п'ятого пацієнта виникав пангастрит, а також частіше діагностувалися ерозії.

У переважної більшості пацієнтів як із ХГД і зниженим вмістом селену, так і з ХГД з нормальним вмістом селену в плазмі крові реєструвався больовий синдром — у 41 (83,6%) із 49 осіб. У решти пацієнтів болю не було. Зокрема, біль відзначався у 100% дітей вікової категорії 7–10 років, тоді як у дітей старшої вікової групи у 16,3% спостерігався безбольовий варіант перебігу ХГД.

Виявлено гендерну різницю щодо больового синдрому в дітей, хворих на ХГД, вікової групи 15–18 років. Зокрема, безбольовий варіант відмічався у 8 юнаків, тоді як у всіх дівчат біль був основним симптомом хвороби.

Порівняльну характеристику больового синдрому наведено в таблиці 3.

Місця локалізації болю в дітей, хворих на ХГД, розподілилися таким чином: на першому місці біль відзначався в пілородуоденальній ділянці (у 38 (87,8%) із 41 дитини), на друго-

му місці — в епігастральній ділянці (4 (9,7%) дітей). За характером у переважної більшості (35 (85,4%) дітей) біль був ниючим, у решти 6 (14,6%) — нападopodobним. При цьому в дітей із ХГД на тлі зниженого вмісту селену траплявся нічний і «голодний» біль (22,4%), тоді як у дітей із ХГД і нормальним вмістом селену біль виникав після вживання їжі (78,5%) або не був пов'язаний з їдою.

Печія відмічалася в половини дітей, хворих на ХГД зі зниженим рівнем селену, зниження апетиту — у 21 (42,8%) дитини. Частина (36 (73,4%) із 49) дітей скаржилися на наявність ознак кишкової диспепсії. Зокрема, діти вікової групи 7–10 років частіше скаржилися на нестійкі випорожнення (53,3%), тоді як діти старшої вікової підгрупи — на наявність закрепів (66,6%). Провідним симптомом астеновегетативного синдрому була емоційна лабільність, яка траплялася у 95,1% дітей.

Особливості перебігу ХГД у дитячому віці пов'язані з наявністю критичних періодів, що зачіпають формування ШКТ унаслідок нерівномірного росту та системно-органної дезінтеграції на тлі інтенсивних морфофункціональних змін, незрілості ферментних систем нейроендокринної системи організму [13,19]. Особлива увага приділяється вивченню впливу есенціальних мікроелементів на здоров'я людини, зокрема дітей і підлітків [6,7,21]. З одного боку, від



Таблиця 3

## Характеристика больового синдрому в дітей, які були під спостереженням

Показник	Хворі діти зі зниженим вмістом селену (n=49)	Хворі діти з нормальним вмістом селену (n=14)
<i>Локалізація</i>		
Епігастральна ділянка	4	2
Пілородуоденальна ділянка	38	9
Мезогастральна Ділянка	—	2
Відсутність болю	8	1
<i>Характер</i>		
Ніючий	35	13
Нападоподібний	6	—
<i>Зв'язок із вживанням їжі</i>		
«Голодний»	8	—
Після вживання їжі	30	11
Нічний	3	—
Не пов'язаний із вживанням їжі	11	2

стану слизової травного тракту залежить всмоктування та засвоєння, а також часткова екскреція мікроелементів, з іншого — самі мікроелементи беруть активну участь у формуванні та функціонуванні ШКТ. Проведені нами дослідження встановили дефіцит есенціального мікроелемента селену в плазмі крові дітей, хворих на ХГД. Вірогідно вищий рівень селену у фазу загострення очевидно непрямо відтворює потребу організму в захисних факторах, які володіють антиоксидантним захистом [1,16,17]. Зниження концентрації селену в пацієнтів із тривалим перебігом ХГД, мабуть, пов'язане з виснаженням селенових депо. Очевидно, у разі активного запалення слизової оболонки гастроудоденальної ділянки спостерігається висока потреба в антиоксидантному захисті, для чого відбувається мобілізація селену як кофактора антиоксидантної системи [8,12,15,25]. З цим пов'язаний той факт, що в третини дітей у фазі ремісії ХГД на тлі дефіциту селену зберігається синдром кишкової диспепсії. Зміни, що зберігаються у фазі ремісії ХГД, з боку мікроелементного статусу у вигляді зниження рівня селену, а можливо, й інших мікроелементів, можуть бути розцінені як фактори, що впливають на збе-

реження комплексу клініко-функціональних змін у фазі ремісії основного захворювання.

Отже, ХГД — це поліетіологічне захворювання, яке потребує детального і поглибленого вивчення питань етіології, патогенезу та клінічного перебігу.

## Висновки

У переважної більшості (77,7%) дітей ХГД перебігає на тлі дефіциту селену в плазмі крові.

Встановлено пряму кореляційну залежність між концентрацією селену в плазмі крові хворих дітей та стадією й активністю гастроудоденіту. Чим триваліший перебіг хвороби, тим нижчі показники селену в плазмі крові дітей.

Відмічено патоморфоз ХГД у дітей на тлі дефіциту селену: частіше трапляється нічний та «голодний» біль, дифузне ураження слизової оболонки з ерозіями та субатрофією, тривалий перебіг із високою активністю запалення.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Фінансування.** Ці дослідження не отримали конкретного гранту від жодного фінансового агентства в державному, комерційному або некомерційному секторах.

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Adadi P, Barakova NV, Muravyov KY, Krivoschapkina EF. (2019). Designing selenium functional foods and beverages: A review. Food Res Int. 120: 708–725. doi: 10.1016/j.foodres.2018.11.029.
- Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, Sperber AD, Whitehead WE, Simrén M. (2018). The Prevalence and Impact of Overlapping Rome IV-Diagnosed Functional Gastrointestinal Disorders on Somatization, Quality of Life, and Healthcare Utilization: A Cross-Sectional General Population Study in Three Countries. Am J Gastroenterol. 113 (1): 86–96. doi: 10.1038/ajg.2017.421.
- Babich VL, Shevchenko OO. (2021). The main clinical manifestations of chronic gastroduodenitis in school-aged children. Novyny i perspektyvy medychnoyi nauky. Zb. mat. XXI konf. stud. ta mol. uchenykh. Pid red. Tverdokhliba IV, Bondarenko NS. MOZ Ukrayiny, Dnipro: 77. [Бабиш ВЛ, Шев-

- ченко ОО. (2021). Основні клінічні прояви хронічного гастродуоденіту в дітей шкільного віку. Новини і перспективи медичної науки. Зб. мат. XXI конф. студ. та мол. учених. Під ред. Твердохліба ІВ, Бондаренко НС. МОЗ України, Дніпро: 77].
4. Bogatu SI, Yaremenko II, Lyubchenko OA, Selivanska IO. (2019). Stomatoprotective effect of antidysbiotic agents in patients with gastroduodenitis. *Odes'kyi medychnyy zhurnal*. 1: 34–38. [Богату СІ, Яременко ІІ, Любченко ОА, Селіванська ІО. (2019). Стоматопротекторна дія антидисбіотичних засобів у хворих на гастродуоденіт. *Одеський медичний журнал*. 1: 34–38.
5. Bogatu SI. (2017). Combined pathology: periodontal and gastroduodenal diseases (literature review). *Innovations in dentistry*. 3–4: 40–46. [Богату СІ. (2017). Поєднана патологія: захворювання пародонта та гастродуоденальної зони (огляд літератури). *Інновації в стоматології*. 3–4: 40–46].
6. Hamdan HZ, Hamdan SZ, Adam I. (2022). Association of Selenium Levels with Gestational Diabetes Mellitus: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 23; 14 (19): 3941. doi: 10.3390/nu14193941.
7. Hubalewska-Dydejczyk A, Duntas L, Gilis-Januszewska A. (2020). Pregnancy, thyroid, and the potential use of selenium. *Hormones (Athens)*. 19 (1): 47–53. doi: 10.1007/s42000-019-00144-2.
8. Kieliszek M. (2019). Selenium(-)fascinating microelement, properties and sources in food. *Molecules*. 24: 1298. doi: 10.3390/molecules24071298.
9. Marushko YuV, Asonov AO. (2015). Clinical significance of zinc deficiency in children with chronic gastroduodenitis associated with *Helicobacter pylori*. *Dytyachyy likar*. 3–4 (40–41): 5–8. [Марушко ЮВ, Асонов АО. (2015). Клінічне значення дефіциту цинку у дітей із хронічним гастродуоденітом, асоційованим із *Helicobacter pylori*. *Дитячий лікар*. 3–4 (40–41): 5–8].
10. Ministry of Health of Ukraine. (2013). On approval of unified clinical protocols for medical care for children with diseases of the digestive organs. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated January 29 № 59. [МОЗ України. (2013). Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення. Наказ МОЗ України від 29.01.2013 № 59]. URL: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20130129\\_0059.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130129_0059.html).
11. Mojadadi A, Au A, Salah W, Witting P, Ahmad G. (2021). Role for Selenium in Metabolic Homeostasis and Human Reproduction. *Nutrients*. 18; 13 (9): 3256. doi: 10.3390/nu13093256.
12. Morán-Serradilla C, Angulo-Elizari E, Henriquez-Figueroa A, Sanmartín C, Sharma AK, Plano D. (2022). Seleno-Metabolites and Their Precursors: A New Dawn for Several Illnesses? *Metabolites*. 16; 12 (9): 874. doi:10.3390/metabo12090874.
13. Nekhaienko M. (2018). Clinicalendoscopic characteristic of chronic gastroduodenitis in adolesc *Sovremennaya pediatriya*. 2 (90): 52–58. [Нехаєнко М. (2018). Клініко-ендоскопічна характеристика хронічного гастродуоденіту у підлітків. *Сучасна педіатрія*. 2 (90): 52–58]. doi: 10.15574/SP.2018.90.52.
14. Oliva S, Dias JA, Rea F et al. (2022). Characterization of Eosinophilic Esophagitis From the European Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry (pEEr) of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 75 (3): 325–333. doi: 10.1097/MPG.0000000000003530.
15. Qiao, L, Zhang, X, Pi S et al. (2022). Dietary supplementation with biogenic selenium nanoparticles alleviate oxidative stress-induced intestinal barrier dysfunction. *NPJ Sci Food*. 6 (30): 33. <https://doi.org/10.1038/s41538-022-00145-3>.
16. Saikiran G, Mitra P, Sharma S, Kumar PK, Sharma P. (2022). Selenium, oxidative stress and inflammatory markers in handicraft workers occupationally exposed to lead. *Arch Environ Occup Health*. 77 (7): 561–567. doi: 10.1080/19338244.2021.1968780.
17. Santesmasses D, Mariotti M, Gladyshev VN. (2020). Bioinformatics of Selenoproteins. *Antioxid Redox Signal*. 1; 33 (7): 525–536. doi: 10.1089/ars.2020.8044.
18. Sokolnyk SV. (2015). Lipid peroxidation and the system of antioxidant defenses in children with chronic *helicobacter*-associated gastroduodenitis. *Clin. and experim. pathol*. 14; 2 (52): 201–203. [Сокольник СВ. (2015). Перекисне окиснення ліпідів та система антиоксидантного захисту у дітей, хворих на хронічний гелікобактер-асоційований гастродуоденіт. *Клінічна та експериментальна патологія*. 14; 2 (52): 201–203].
19. Sorokman TV, Kolesnik DI, Popelyuk NO. (2022). Chronic gastroduodenitis in children associated with *Helicobacter pylori* in combination with giardiasis. *Zdorov'ya dytyny*. 17 (1): 23–27. [Сорокман ТВ, Колесник ДІ, Попелюк НО. (2022). Хронічний гастродуоденіт у дітей, асоційований із *Helicobacter pylori*, в поєднанні з лямбліозом. *Здоров'я дитини*. 17 (1): 23–27]. doi: 10.1017/S0950268818002637.
20. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA et al. (2021). Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 160 (1): 99–114.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
21. Stoffaneller R, Morse N. (2015). A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East. *Nutrients*. 7 (3): 1494–1537. <https://doi.org/10.3390/nu7031494>.
22. Tyazhka OV, Bo brova VI, Koshova AO. (2011). Chronic gastroduodenitis in children: features of morphogenesis. *Pediatrics, akusherstvo ta hinekolohiya*. 5: 17–20. [Тяжка ОВ, Боброва ВІ, Кошова АО. (2011). Хронічний гастродуоденіт у дітей: особливості морфогенезу. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 5: 17–20].
23. Tyazhka OV, Zagorodnya YM. (2016). State and especially the functioning of lipid peroxidation and antioxidant blood of children of different age. *Perinatologiya i pediatriya*. 2 (66): 101–105. [Тяжка ОВ, Загородня ЯМ. (2016). Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у дітей різного віку. *Перинатологія і педіатрія*. 2 (66): 101–105]. doi: 10.15574/PP.2016.66.101.
24. Wauters L, Burns G, Ceulemans M et al. (2020). Duodenal inflammation: an emerging target for functional dyspepsia? *Expert Opin Ther Targets*. 24 (6): 511–523. doi: 10.1080/14728222.2020.1752181.
25. Ye R, Huang J, Wang Z, Chen Y, Dong Y. (2022). The Role and Mechanism of Essential Selenoproteins for Homeostasis. *Antioxidants (Basel)*. 15; 11 (5): 973. doi: 10.3390/antiox11050973.

#### Відомості про авторів:

**Сорокман Таміла Василівна** — д. мед. н., проф. каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, просп. Незалежності, 98. <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.

**Сокольник Ірина Сергіївна** — студентка V курсу Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, просп. Незалежності, 98. <https://orcid.org/0000-0002-7632-885X>.

**Остапчук Валентина Григорівна** — к. мед. н., асистент каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, просп. Незалежності, 98. <https://orcid.org/0000-0002-2595-4770>

Стаття надійшла до редакції 28.11.2022 р., прийнята до друку 07.02.2023 р.

УДК 613.28-053.2:612.39

**А.О. Писарєв<sup>1</sup>, Ю.В. Марушко<sup>1</sup>, Т.В. Куріліна<sup>2</sup>, Т.В. Марушко<sup>2</sup>**

## **Застосування кетогенної дієти в педіатрії: спектр можливостей**

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 1(129): 41-50. doi 10.15574/SP.2023.129.41

**For citation:** Pysariev AO, Marushko YV, Kurilina TV, Marushko TV. (2023). Application of the ketogenic diet in pediatrics: a range of possibilities. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(129): 41-50. doi 10.15574/SP.2023.129.41.

**Мета** — описати можливості застосування кетогенної дієти (КД) у педіатричній популяції з лікувальною метою при рефрактерному судомному синдромі, вроджених порушеннях метаболізму.

Коротко висвітлено історичні аспекти розвитку спеціального медичного харчування для досягнення стійкого кетозу в дітей для лікування судом різного генезу; наведено розвиток доказової бази щодо ефективності КД в дітей. Проведено огляд сучасних даних щодо багатфакторних механізмів нейропротективних ефектів КД. Зокрема, розглянуто окремі шляхи модулювання фундаментальних біохімічних шляхів, пресинаптичні та постсинаптичні зміни везикулярного транспортування і вивільнення в синапсах ексайтотоксичних і гальмівних субстратів. Описано чотири типи КД за розподіленням білків, жирів і вуглеводів: класична, модифікована дієта Аткинса, КД із середньоланцюговими тригліцеридами та дієта з низьким глікемічним індексом. Розглянуто показання і протипоказання для призначення медичної КД-терапії. Окреслено найвідповідніші до типу КД вікові періоди дитинства для досягнення максимальної ефективності. Детально описано основні цілі етапів підготовки дитини та родини до початку дієтичного лікування, принципи ініціації КД, лабораторно-інструментального моніторингу та припинення КД-терапії. Особливу увагу приділено питанню консультування дитини перед початком КД, основним крокам щодо розрахування частки макронутрієнтів і принципам складення щоденного харчування. Розібрано можливості призначення медичної КД-терапії поза рефрактерних судом, зокрема, при синдромі дефіциту глюкозотрансферази 1, дефіциті піруватдегідрогенази, мітохондріальних розладах, серцевій недостатності, травмах мозку. Представлено наявні спеціальні продукти для медичних цілей (клінічне харчування) для організації медичної КД-терапії в педіатричних пацієнтів, особливо перших років життя.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** кетогенна дієта, діти, механізми дії, рефрактерні судоми, метаболічні порушення, показання, принципи призначення.

### **Application of the ketogenic diet in pediatrics: a range of possibilities**

**A.O. Pysariev<sup>1</sup>, Y.V. Marushko<sup>1</sup>, T.V. Kurilina<sup>2</sup>, T.V. Marushko<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

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

**Purpose** — to describe the possibilities of using a ketogenic diet (KD) in the pediatric population for therapeutic purposes in refractory seizure syndrome and congenital metabolic disorders.

The historical aspects of the development of special medical nutrition to achieve stable ketosis in children for the treatment of seizures of various genesis are briefly highlighted; the development of the evidence base for the effectiveness of the KD in children is presented. A review of current data on the multifactorial mechanisms of neuroprotective effects of KD is carried out. In particular, individual ways of modulating fundamental biochemical pathways, presynaptic and postsynaptic changes in vesicular transport and release of excitotoxic and inhibitory substrates at synapses are considered. Four types of diets are described according to the distribution of proteins, fats, and carbohydrates: the classic, modified Atkins diet, medium-chain triglyceride diet, and low glycemic index diet. The indications and contraindications for the appointment of medical ketogenic dietary therapy are considered. The most appropriate age periods of childhood for the type of KD are outlined to achieve maximum effectiveness. The authors describe in detail the main objectives of the stages of preparation of the child and family for the start of dietary treatment, the principles of initiation of KD, laboratory and instrumental monitoring and discontinuation of ketogenic dietary therapy. Particular attention is paid to the issue of counseling a child before starting a KD, the main steps in calculating the proportion of macronutrients and the principles of daily nutrition. The possibilities of prescribing medical ketogenic dietary therapy outside of refractory seizures, in particular, in glucose transaminase 1 deficiency syndrome, pyruvate dehydrogenase deficiency, mitochondrial disorders, heart failure, and brain injury, are analyzed. Available special products for medical purposes (clinical nutrition) for the organization of medical ketogenic therapy in pediatric patients, especially in the first years of life, are presented.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** children, ketogenic diet, refractory seizure, metabolic disorders; indications; principles of appointment.

### **Вступ**

**Е**нергетична недостатність на тлі захворювань, що перебігають з явищами біоенергетичної дисрегуляції на рівні клітинного або мітохондріального метаболізму, на сьогодні вважається ключовим механізмом загибелі клітин, особливо тих, у яких основними для функціонування є аеробні гліколітичні

шляхи. У цьому зв'язку спостерігається підвищення інтересу та зростання кількості досліджень щодо ролі кетогенної дієти (КД) при неепілептичних станах у педіатричній популяції, як можливого шляху для компенсації метаболічних розладів [16,22]. Протягом останніх років з'явився новий термін «нейрокетотерапія», що, після сторічного періоду застосування КД для лікування рефрактерних судом,

свідчить про значне розширення спектра показань до використання цього виду медичної дієтичної терапії на тлі глибоких досліджень біології кетонових тіл [16,46].

Медична КД-терапія належить до класу медичної біоенергетичної терапії, мета якої полягає в індукції помірному кетозу ( $\geq 0,5$  ммоль/л), що є безпечним і корисним при широкому спектрі неепілептичних станів, які дуже часто не мають ефективного фармакологічного лікування [19,36].

Всебічні зміни метаболізму при КД-терапії дають змогу модулювати фундаментальні біохімічні шляхи, стимулюють мітохондріальний біогенез, змінюють метаболічний контроль везикулярного транспортування та вивільнення в синапсах ексайтотоксичних і гальмівних субстратів та ензимів, що є підґрунтям для її застосування в педіатричній популяції при багатьох метаболічних захворюваннях і станах, що супроводжуються порушенням метаболічних обмінних шляхів [5–7,10,19,29].

**Мета** дослідження — описати можливості застосування КД у педіатричній популяції з лікувальною метою при рефрактерному судомному синдромі, вроджених порушеннях метаболізму.

Пошук інформації для висвітлення питання застосування КД-терапії в педіатричній популяції проведено за ключовими словами в таких базах даних: Scopus, Web of Science, EMBASE, PubMed, Cochrane Library, PubMed Central, UpToDate, MEDLINE, NCBI Datasets, BioMed Central, Free Medical Journals, Google Scholar, Medknow, PLoS Medicine, Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського.

**Історична довідка.** Відомості про лікування голодуванням хворих із судомами сягають корінням у часи Стародавньої Греції та датовані 500 роком до нашої ери, що знайшло відображення в роботі Гіппократа «Про священну хворобу» [29,45].

Після відкриття препаратів броду та фенобарбіталу, разом із керованим кетозом, у царині лікування судомного синдрому та епілепсії виник ефективний терапевтичний трикутник. Уперше про ефективність періодичного голодування з обмеженням калорій у 6 пацієнтів із рефрактерними судомами повідомили у 1911 р. французькі лікарі G. Guelpa та A. Marie. У 1920–1921 рр. з'явилося відразу декілька повідомлень про ефективність лікувального го-

лодування в пацієнтів із судомним синдромом, було встановлено, що кетони в нормі формуються в організмі при голодуванні. Лікар-педіатр M. Peterman у 1925 р. сформулював принципи класичної КД (ККД) та довів її високу ефективність серед дітей [29,45].

Широке застосування КД майже припинилося після відкриття фенітоїну у 1938 р., а розвиток поглядів на здорове харчування з низьким вмістом жирів і холестерину відіграв значну роль у тому, що даний підхід у лікуванні епілепсії був майже забутий. Поштовхом для відродження КД як лікування при рефрактерних судомих стала особиста історія ефективності дієти в Чарлі Абрахамса, сина американського режисера, який у 1994 р. створив Charlie Foundation, а у 1997 р. зняв правдивий фільм «Головне — не пошкодити» («First do no harm»), головну роль у якому зіграла Меріл Стріп [45].

На сьогодні накопичена значна кількість досліджень, у яких КД розглядається як складова медичної нутритивної (дієтичної) терапії при широкому спектрі захворювань та у звичайному житті [6,12,19,29,30,35]. Про підвищення інтересу до КД свідчить збільшення кількості цитувань робіт щодо медичної КД у ресурсі PubMed — від поодиноких робіт у 90-х роках ХХ ст. до 2724 статей у 2019 р. Зростає якість дизайну досліджень ефективності КД. Так, у 2003 р., за даними Cochrane Library, не було рандомізованих клінічних досліджень (РКД) щодо ефективності застосування КД при судомних станах; у 2012 р. проведено 4 РКД з 5 публікацій; у 2018 р. — 11 РКД з 15 публікацій; у 2020 р. — 13 РКД з 17 публікацій. Підсумки досліджень щодо ефективності, безпечності та можливості застосування КД при станах позасудомного синдрому та рефрактерної до лікування епілепсії представлено на глобальних симпозіумах із медичної КД-терапії [2].

**Можливі механізми дії кетогенної дієти.** Механізми дії КД багатофакторні та на сьогодні все ще вивчаються. Основними кетоновими тілами, які визначаються тест-системами, є бета-гідроксибутират та ацетоацетат. Концентрація ацетону під час розвитку кетозу відносно невисока. Кетонові тіла утворюються завдяки безпосередньому окисленню жирних кислот за відсутності достатньої кількості глюкози.

Кетонові тіла зв'язуються з рецепторами інгібіторного нейротрансмітера гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), спричиняючи їх потен-



ціацію та накопичення гальмівного субстрату [6]. Іншим механізмом є вплив на нейрональні роз'єднувальні білки, пов'язані з активацією численних генів енергетичного метаболізму та мітохондріального біогенезу з утворенням активних форм кисню і виробленням енергії [21]. При стані кетозу відбувається альтерація іонних каналів завдяки блокуванню AMPA-рецепторів (рецептори  $\alpha$ -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти). Ці інотропні рецептори глутамату, ексайтотоксичного трансмітеру в синапсах, блокуються декановою кислотою, що змінює потенціал дії іонних каналів і зменшує збудливість. Деактивація та десенситизація іонних каналів також розвивається через зв'язування трансмембранних AMPA-рецептор-регулюючих білків з AMPA-рецепторами. Гальмується m-TOR шлях, спрямований на ріст клітин, їхню проліферацію та виживання, що зменшує пластичність синапсів і пригнічує ініціацію судом. Додатково поліненасичені жирні кислоти, які надходять у значній кількості при КД, викликають гальмування роботи потенціалзалежних натрієвих каналів і зниження збудливості [9,16,20,21].

Недавніми фундаментальними дослідженнями М. Mugan та співавт. (2020) і А. Dabek та співавт. (2020) доведено, що в пацієнтів з епілептичними синдромами при КД спостерігається **дві головні епігенетичні** метаболічні зміни: відновлення ДНК-метиляції та ацетиляції гістонів завдяки пригніченню I класу гістон-деацетилази кетоновими тілами [7,24]. Отже, КД-терапія може бути розглянута як хворобомодифікуюче лікування [20].

За даними С.А. Olson та співавт. (2018), під дією КД модулюються метаболічні патогенетичні шляхи завдяки зміні кишкової мікрофлори зі зменшенням  $\alpha$ -різноманіття та збільшенням корисних бактерій *Akkermansia muciniphila* та *Parabacteroides spp.*, що призводить до змін у метаболічній просвіту товстої кишки зі зменшенням ГАМК. Це збільшує вміст ГАМК/глутамату в мозку зі зменшенням ГАМК у крові [27]. Ефективність маніпуляцій складом кишкової мікробіоти за допомогою КД підтверджена в нових дослідженнях Ch. Mu та співавт. (2022) у дітей із синдромом інфантильних спазмів (синдром Веста). Посилення мітохондріальної біоенергетики гіпокампу при КД може бути новою стратегією лікування подібних розладів [23].

Пресинаптично кетонові тіла можуть гальмувати везикулярні транспортери глутама-

ту, знижуючи тим самим кількість глутамату, який поглинається везикулами, та зменшуючи кількість глутамату, що вивільнюється при синаптичній трансмісії. Водночас кетонові тіла збільшують АТФ-продукцію, підвищуючи здатність мембран швидко реполяризуватися після стимуляції  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази, обмежуючи кількість вивільненого нейротрансмітера. Постсинаптично подібні мітохондріальні зміни здійснюють нейропротекцію та послаблюють збудливість клітин [4,20,36].

Концепція створення препаратів, які модифікують пошкоджений енергетичний обмін у клітинах, зокрема нервової системи, спрямована на пошук речовин, які впливають на іонні канали в клітинній мембрані нейронів і/або месенджери сигналів у синаптичній щілині центральної нервової системи [32]. Цей підхід ґрунтується на розумінні, що компоненти клітинного метаболізму, особливо ті, що беруть участь у процесах енергетичного обміну, визначають збудливість нейронів [33]. У межах цієї концепції метаболічні зміни, які виникають у головному мозку під впливом КД, мають протисудомну дію. Особливо цікавим є питання, чи зможуть дослідники внаслідок подальших розробок створити таблетку (або розчин), яка повторює результати КД [2,4,15,17,32,35].

**Показання до кетогенної дієти.** Традиційно медична КД-терапія призначається дітям при тяжких формах симптоматичного судомного синдрому різного генезу та епілепсії, при непереносимості або тяжких побічних ефектах фармакологічної протиепілептичної терапії. Основним показанням є фармакологічно-резистентний судомний синдром та епілепсія — стани, за яких немає періодів, вільних від нападів, у разі адекватного лікування правильно встановленого діагнозу за умов використання оптимальних схем призначення протисудомних препаратів [19,20]. Ефективність КД-терапії визначається як зниження на >50% частоти судом у понад 50% пацієнтів.

Епілептичними синдромами, для яких доведена висока ефективність призначення медичної КД-терапії за Е. Kossoff та співавт. (2018), вважаються: синдроми Angelman, Dravet, Doose, Ohtahara, порушення НАДН-дегідрогеназного комплексу (НАДН-убіхінон-оксидоредуктаза), фебрильний інфекційний епілептичний синдром (FIRES), інфантильні спазми [19,20]. При вищенаведених станах позитивний ефект спостерігається у понад 70% пацієнтів.

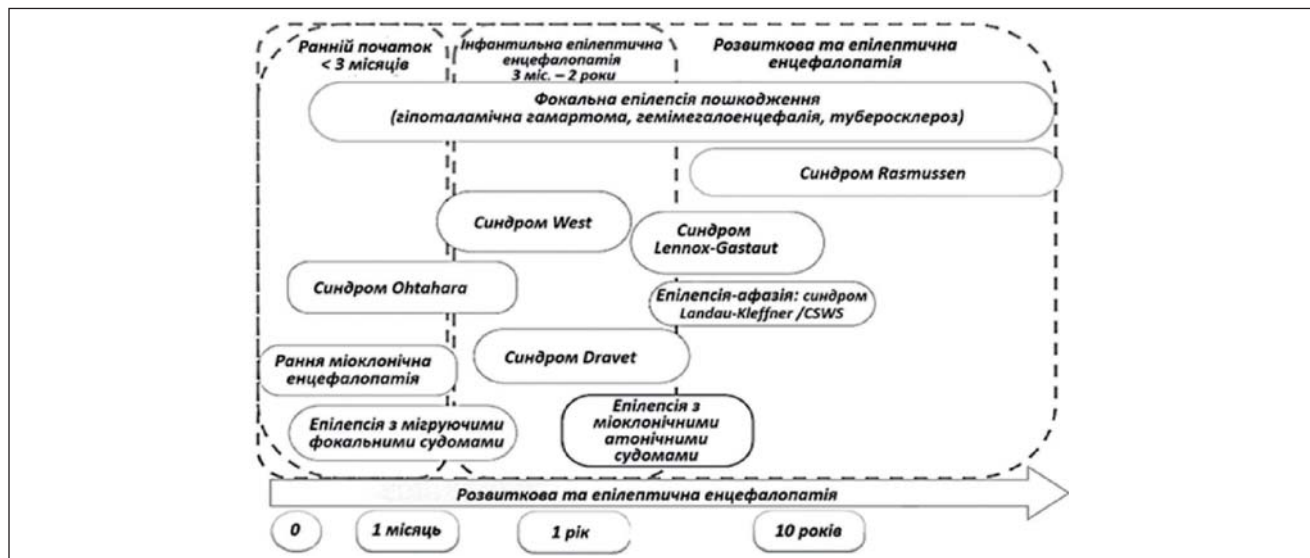


Рис. 1. Вікові межі розвитку епілептичних синдромів у дітей (адаптовані за I.E. Scheffer та співавт. (2017); M.M. Villaluz та співавт. (2018) [35,44])

Ранній початок, швидке прогресування з високим ступенем когнітивних і поведінкових розладів, висока частота розвитку коморбідних станів та фармакологічної резистентності епілептичних синдромів у немовлят та дітей раннього віку обумовлюють доцільність призначення КД-терапії саме цій категорії пацієнтів (рис. 1) [35,44].

Існує додатковий перелік станів, при яких КД також має позитивний ефект на судомну активність. Це — дефіцит аденозил-сукцинатліази, глікогеноз тип V McArdle, кортикальні мальформації, CDKL-5 енцефалопатія (cyclin dependent kinase like 5), хвороба Lafora, синдром Landau—Kleffner, синдром Lennox—Gastaut, дефіцит фосфофруктокінази, синдром Rett, підгострий склерозуючий паненцефаліт та інші [9,22,25].

Класична медична КД-терапія вважається «золотим стандартом» лікування двох розладів метаболізму: дефіциту транспортера глюкози 1 (GLUT-1) і дефіциту піруватдегідрогенази [9,19,38,39,41].

Медична КД-терапія широко використовується в контексті вроджених порушень метаболізму, зокрема, при синдромі дефіциту бурштинової напівальдегіддегідрогенази, некотичної гіпергліцинемії та мітохондріальних цитопатій. Ефективність КД при таких станах безумовна завдяки тому, що організм має змогу перебудувати обмін речовин для обходу дефектного шляху [5,9,30,46,49]. КД успішно використовується для лікування таких станів завдяки сприятливому впливу на додаткові ключові

ферменти та субстрати з відновленням порушеної біоенергетики клітин і поліпшенням окисно-відновного гомеостазу.

Кетогенна дієта може бути потенційним терапевтичним варіантом для пацієнтів із гострими неврологічними станами — гострою ішемією або травмою головного мозку в педіатричних відділеннях інтенсивної терапії. Механізми ураження включають знижену здатність мозку використовувати глюкозу під час окислювального стресу, а кетони, будучи більш енергоефективними, мають тенденцію поліпшувати клітинний метаболізм, зменшувати апоптоз і утворення вільних радикалів, а також сприяти покращенню церебрального кровотоку, надаючи нейропротекторну дію [10].

Мітохондріальні захворювання не мають фармакологічної лікувальної терапії, причому при цій патології уражуються переважно органи, залежні від аеробного метаболізму завдяки патологічній дисфункції дихального ланцюга мітохондрій [28,49]. Кетогенна медична терапія при мітохондріальних захворюваннях завдяки дослідженням останніх років входить до переліку ефективних варіантів лікування. Крім того, КД є добре відомим, безпечним і ефективним засобом лікування судомного синдрому — частого симптому при мітохондріальних цитопатіях [30,49]. За даними L. Huang та співавт. (2022), особлива ефективність КД-терапії відмічається при мітохондріальних розладах комплексу I (НАДН-дегідрогеназний комплекс) [12].

Особливо перспективним є застосування КД-терапії в дітей з онкологічними захворю-

ваннями [3,37]. Ракові клітини перепрограмовують власний метаболізм, щоб підтримувати швидкий ріст і проліферацію клітин. Порушення регуляції метаболізму в разі застосування КД відіграє певну роль у рості при різних типах раку [13]. Відповідно до ефекту Warburg, злоякісні клітини надзвичайно залежні від аеробного гліколізу, як джерела енергії, з утворенням лактату. Звичайні клітини можуть засвоювати кетонні тіла та підтримувати енергетичний метаболізм, а ракові клітини на це не здатні. КД сприяє гальмуванню розмноження ракових клітин, зниженню субстратів для макромолекулярного синтезу, має потенційні антиангіогенні та антипроліферативні ефекти [3].

Призначення КД при серцевій недостатності ґрунтується на тому, що в нормальних умовах основним джерелом енергії для міокардіоцитів на 60–90% є окислення жирних кислот та на 10–30% — глюкози. При гемодинамічному стресі шлуночки серця виділяють В-натрійуретичний пептид (BNP) для стимуляції вивільнення вільних жирних кислот із жирової тканини і кетогенезу в печінці, щоб забезпечити тканину серцевого м'яза додатковим джерелом енергії. Утворення кетонових тіл при КД поліпшує надходження енергії до серця та знижує патологічне ремодулювання мітохондріального обміну і розвиток інтрацелюлярного лактатацидозу міокардіоцитів [11,47].

Застосування КД поза медичною сферою охоплює широке коло щоденної діяльності людини [3]. Високий ступінь ефективності КД доведений у спортсменів, в осіб, задіяних у космічній та військовій галузях.

**Протипоказання до кетогенної дієти.** Абсолютними протипоказаннями до застосування КД є первинний дефіцит карнітину, дефіцити ензимів окислення жирів, неможливість підтримувати адекватне харчування, ідентифіковані методами нейровізуалізації хірургічні причини судом, дефіцит піруваткарбоксилази та порфірія. Призначення КД при розладах транспортування або окислення жирних кислот може призводити до руйнівної метаболічної кризи [19,20].

**Види кетогенної дієти.** Така дієта визначається як харчування з високим вмістом жирів, низьким рівнем вуглеводів і адекватною кількістю білка.

Розрізняють чотири основні форми КД: класична (ККД), модифікована дієта Аткинса

(МДА), КД із середньоланцюговими тригліцеридами (МСТ КД) і дієта з низьким глікемічним індексом (LGI КД). Розподілення за видами КД базується на визначенні кетогенного співвідношення (індексу), тобто співвідношення кетогенної складової (жири) до антикетогенного потенціалу (білки та вуглеводи) [19,29,42,43].

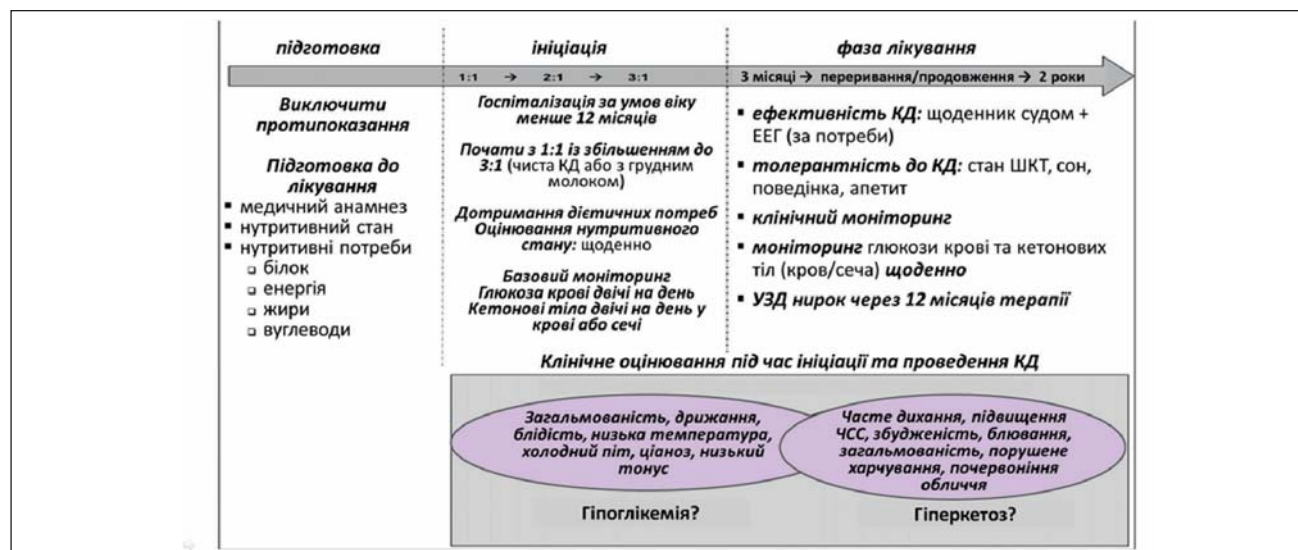
Знадобилося досить багато часу, щоб визначитися, який тип КД доцільніше використовувати в різних вікових групах пацієнтів [15]. У 60-х роках ХІХ ст. вважалося, що КД не ефективна в дітей першого року життя. Вже у 2001 р. Douglas Nordli довів безпечність та ефективність КД у немовлят із рефрактерними судомами: після 3 місяців застосування КД 39% дітей позитивно відповіли на неї зі зменшенням судом на >50%, а 18% досягли повного контролю над судомами [26].

Кетогенна терапія може застосовуватися в новонароджених і немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, але мають тяжкі судоми — епілепсію [15,23,42]. Для досягнення кетозу при збереженому грудному вигодовуванні починають зі співвідношення 1:1, для цього застосовують зареєстровані в Україні спеціалізовані кетогенні продукти 3:1 або 4:1, які змішують із традиційною формулою (кетогенний індекс — 0,4:1) або грудним молоком. Співвідношення щоденно збільшують для отримання бажаного рівня кетонів. Для підвищення комплаєнсу щодо дотримання дієтичних рекомендацій у підлітків та юнаків частіше застосовують МДА або LGI КД.

**Класична кетогенна дієта** є найсуворішою та потребує дотримання кетогенного співвідношення жирів до білка з вуглеводами, як 4:1 або 3:1. При ККД кількість надходження жирів становить 87–90% від добової потреби в енергії, вуглеводи дуже обмежені, а кількість білка ретельно контролюється [8,19,42].

У немовлят і дітей раннього віку, підлітків частіше використовують співвідношення 3:1 через необхідність споживання значної кількості білків. Дослідженнями встановлено, що серед дітей старшого віку та юнаків через 1 рік застосування ККД 45% пацієнтів відмовилися від неї переважно у зв'язку із суворими обмеженнями раціону.

**Модифікована дієта Аткинса** розроблена для забезпечення більшої прихильності до дієтичного лікування, більшої можливості вибору продуктів харчування, а також для зменшен-



**Рис. 2.** Алгоритм підготовки, початку та проведення медичної кетогенної дієтичної терапії (адаптовано за E. van der Louw та співавт. (2016) [42]; E.H. Kossoff та співавт. (2018) [19])

ня участі лікарів у підготовці та моніторингу перед початком дієти [18,19]. МДА призначається без попереднього голодування в амбулаторних умовах та обмежується розрахунком потрібної кількості складових їжі в грамах. Співвідношення жирів до білків з вуглеводами при МДА становить 1:1 (65% жирів, 25% білка, 10% вуглеводів).

Цей вид дієти є оптимальним, але достатньо ефективним рішенням для вікової групи пацієнтів, які відмовляються дотримуватися жорсткої дієти. Ранніми дослідженнями E. Kossoff та співавт. (2006) доведено, що 65% дітей віком 3–16 років мали >50% редукції судом, 35% мали >90% поліпшення, а 4 дітей протягом більше ніж 6 місяців зовсім не мали судом [18]. Порівняння МДА та ККД не виявило різниці в ступені редукції судом [31].

**Кетогенна дієта із середньоланцюговими тригліцидами.** МСТ КД вперше запропонована Peter Richard Huttenlocher у 1971 р., а у 2008 р. модифікована Elizabeth G. Neal з таким складом макроелементів: жири — 73% (з них 30–60% МСТ), білки — 10%, вуглеводи — 15–19% [29]. МСТ продукують більшу кількість кетонів на грам, ніж довголанцюгові тригліциди, при цьому високий кетогенний потенціал призводить до зниження споживання жирних кислот на користь високого споживання білків і вуглеводів. Ефективність дієти обумовлена тим, що МСТ ефективніше абсорбуються і транспортуються безпосередньо до клітин печінки, не потребують карнітину для перенесення в мітохондрії клітин для окислення. Крім того,

МСТ проходять через гематоенцефалічний бар'єр і безпосередньо беруть участь в енергетичному метаболізмі нейронів та астроцитів [29].

Характерною рисою цього виду КД є необхідність ретельного розрахунку частки добової енергії, що припадає на довголанцюгові тригліциди та МСТ, білки та вуглеводи. МСТКД більш смачна, тому більш пристосована для дітей шкільного віку, підлітків та юнаків.

**Кетогенна дієта з низьким глікемічним індексом** уперше запропонована у 2005 р. [29,31]. Характерним для неї є високий вміст жирів (60%), високий вміст білка (20–30%), а також до 10% вуглеводів із низьким глікемічним індексом (<50), без обмеження рідини та калорій. Кетогенне співвідношення становить 1:0,6, що обумовлює менший ступінь кетозу, але кращу переносимість і прихильність педіатричних пацієнтів.

**Практичне впровадження дієтичної терапії** передбачає три фази: додієтичне консультування та планування; початок та базовий моніторинг; довготривалий медичний супровід під час дієтичної терапії (рис. 2) [19,40,42].

До призначення КД проводять **пре-КД-консультування (перша фаза)**, яке передбачає 8 послідовних дій: отримання антропометричних даних та оцінювання енергетичних потреб (ккал/добу); визначення кетогенного співвідношення; визначення добової потреби в білках; розрахування кількості жирів на добу; розрахування кількості вуглеводів на добу; розроблення щоденного плану харчування; формування



складу продуктів або застосування екзогенних кетогенних продуктів; розроблення графіка переходу [19,40,42].

Есенціальний базовий моніторинг до початку КД передбачає: розгорнутий аналіз крові, нирковий профіль (натрій, калій, сечовина, креатинін, бікарбонати та альбумін), печінковий профіль, кальцій, фосфати, магній, глюкоза, вітамін D, ліпідний профіль, вільний карнітин та ацилкарнітин, сеча (співвідношення «кальцій : креатинін», гематурія, органічні кислоти) [19,42].

Створення щоденного плану харчування залежить від добової потреби в енергії і звичайної кількості прийомів їжі та перекусів. Для кожного інгредієнта розраховують кількість у грамах на кожний прийом харчування. Потім створюють меню відповідно до вподобань дитини. Створювати меню з обчисленням кількості макронутрієнтів у рецептах можна як вручну, так і за допомогою програмного забезпечення, наприклад, Electronic Ketogenic Manager (ЕКМ). У 1996 р. Фонд Чарлі випустив програму «KetoDietCalculator», щоб допомогти фахівцям і особам, які доглядають за пацієнтами, керувати дієтичними методами лікування. Ця онлайн-база даних розраховує плани харчування для будь-якого віку (<http://www.ketodietcalculator.org>).

**Пероральні екзогенні кетогенні продукти** — це стратегії збільшення кетонових тіл у сироватці крові [29,34,46]. Завдяки спеціальним продуктам для медичних цілей можна або повністю замінювати прийоми їжі, або підвищувати жирову складову звичайної їжі. Наприклад, для модифікації звичайних продуктів харчування застосовують зареєстрований в Україні лікувальний гіперкалорійний модуль Liquigen<sup>+</sup>, внесений до європейського переліку спеціалізованих продуктів для проведення КД і дозволений до застосування від народження. Завдяки складу (жирова емульсія з 50% МСТ) Liquigen<sup>+</sup> можна додавати до харчування, сприяючи утворенню бажаного рівня кетонів. Зручними для застосування в немовлят та дітей раннього віку є спеціальні продукти для медичних цілей (клінічне харчування), які містять формулу з визначеним кетогенним індексом (4:1, 3:1), є нутритивно повними та можуть бути єдиним джерелом харчування.

**Друга фаза** — початок КД [19,20,42]. Кетогенне співвідношення наращують шляхом змен-

шення кількості споживання молока, фруктового соку або продуктів із високим вмістом вуглеводів. Залежно від бажання родини і/або лікарів, КД починають удома або в лікарні. Моніторинг рівня глюкози та кетонових тіл проводять двічі на добу.

**Третя фаза** передбачає декілька періодів. *Протягом перших 3 місяців* регулярно оцінюють нутритивний стан, застосовують адекватну гідратацію та додаткові мікроелементи. Якщо не був обраний максимальний кетогенний коефіцієнт (4:1), визначають тяжкість судом для можливого збільшення співвідношення жирів до білків і вуглеводів. *Після тримісячного періоду* застосування КД-терапії приймають рішення про ефективність і доцільність її продовження.

**Довготривале спостереження.** Якщо КД є ефективною і прийнято рішення щодо її довготривалого застосування, проводять моніторинг стану дитини з інтервалами в 1, 3, 6, 12, 18 і 24 місяці для контролю судом і метаболічних ускладнень спеціалізованою мультидисциплінарною командою [41]. У дітей з редукцією судом >50% рішення про припинення КД приймають приблизно через 2 роки. Однак, за умов повного контролю над судомами (наприклад зниження частоти нападів >90%) і незначних побічних ефектів, дієту вважають корисною упродовж 6–12 років. Протягом періоду дієтичного харчування проводять моніторинг маси тіла та зросту, перераховують потребу в макронутрієнтах, переглядають призначення вітамінів і специфічних додатків. Спостереження з лабораторним контролем, антропометрією та перерахунком потреб проводять принаймні щонайменше 3 місяці протягом першого року КД-терапії [19,29,42].

**Припинення кетогенної дієти.** За останніми даними, якщо КД є ефективною, то це виявляється швидко, і 75% дітей реагують на неї протягом 14 днів [17]. Якщо судоми посилюються протягом більше ніж кількох днів застосування КД, подібно до протисудомних засобів, дієту можна припинити. Хоча дієту можна припинити різко в надзвичайних ситуаціях, зазвичай у відділенні інтенсивної терапії, однак частіше її слід повільно скорочувати шляхом поступового зниження кетогенного співвідношення від 4:1 до 3:1 і до 2:1 щоденно, щотижня або щомісяця, залежно від індивідуальної відповіді судомного синдрому. Коли кетоз сечі буде втрачений, можна знову вводити продукти з висо-

ким вмістом вуглеводів. У разі другого методу припинення КД можна замінювати кетогенні страви звичайними протягом обраного періоду. Протягом цього періоду потрібно продовжувати вживати харчові добавки, призначені при дієтичному лікуванні. Якщо судоми посилюються, КД можна збільшити до раніше ефективної форми [17,19,20].

**Саплементация.** Підвищення бета-окислення жирних кислот, притаманне КД, призводить до метаболічного ацидозу, який часто розвивається, якщо пацієнти голодують для досягнення кетозу. З цієї причини потрібний адекватний рівень бікарбонатів (загалом  $>17$  ммоль/л) шляхом призначення натрію бікарбонату або калію цитрату [19,20,42].

Бета-окислення жирних кислот у мітохондріях є основою адекватного транспортування довголанцюгових жирних кислот через мітохондріальну мембрану за допомогою карнітину. Довголанцюгові жирні кислоти транспортуються через мітохондріальну мембрану за допомогою карнітину, якому сприяє карнітин-пальмітоїлтрансфераза I і II і карнітинтрансфераза. Потрапляючи в мітохондрії, жирні кислоти бета-окислюються до двовуглецевих одиниць ацетилкоферменту А, який потім входить до циклу трикарбонових кислот Кребса і використовується для отримання енергії. Вроджена метаболічна помилка в будь-якій точці цього шляху може призводити до нищівної катаболічної кризи (тобто коми, смерті) у пацієнта, який застосовує КД. Саплементация карнітину є обов'язковою та суворо рекомендована при рівні  $<30$  мкмоль/л або в разі виникнення симптоматики (загальмованості, слабкості та гастроінтестинальних симптомів) [19,20,42].

Рекомендують застосовувати низьковуглеводні мультивітаміни, вітамін D, кальцію карбонат, фосфор (які призначаються окремо для уникнення хелатції кальцію), а також проводити контроль рівня натрію з додатковим його вживанням.

**Негативні ефекти.** На початку дієти через низький рівень глюкози можливе виникнення побічної реакції «кетогрип»: головний біль, слабкість, дратівливість, закріп, нудота та блювання. Ретельний моніторинг слід проводити в разі **довготривалих небажаних подій** [1,19]:

- ниркові ускладнення: камені в нирках протягом періоду спостереження 2 місяці — 2,5 року; гіперкальціурія, сечова кислота, низь-

ка екскреція сечового цитрату поряд із низьким надходженням рідини — формування каменів;

- зміни складу мінералів кісткової тканини: денситометрія, незважаючи на саплементацию вітаміну D і кальцію — зменшення мінеральної щільності кісток і хребта;

- зміни спектра ліпідів крові: значне підвищення рівня холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, дуже низької щільності, тригліцеридів і тотального рівня аполіпопротеїнів В поряд зі зниженням рівня ліпопротеїдів високої щільності після 6–24 місяців КД-терапії; однак не встановлено пошкодження судинної функції (каротидна товщина інтима-медіа, індекс ригідності каротид, еластичність аорти);

- неадекватне надходження мікронутрієнтів: зниження плазматичного вмісту селену, магнію, фосфору та фолатів.

## Висновки

Медична КД-терапія є стратегією лікування тяжкого судомного синдрому високого ступеня доказовості, яка викликає широкий спектр фізіологічних змін як на системному, так і на клітинному рівнях. Крім судом, КД має широкий терапевтичний потенціал при багатьох вроджених порушеннях метаболізму, зокрема, є першочерговим вибором у лікуванні синдрому дефіциту транспортера глюкози 1 і дефіциту піруватдегідрогенази.

Варіанти КД-терапії є безпечними та ефективними в педіатричних пацієнтів різного віку. Найбільшу ефективність має ККД — 4:1, у дітей раннього віку — 3:1.

Перед початком дієтичної терапії слід виключити вроджені порушення метаболізму, які можуть призводити до тяжкої метаболічної кризи (порушення мітохондріального транспортування жирних кислот, бета-окислення, мітохондріальні цитопатії).

Підготовка до початку КД з повним клініко-біохімічним та інструментальним обстеженням, ретельним розрахуванням кількості макронутрієнтів відповідно до обраного кетогенного індексу та створенням плану переходу є обов'язковою.

Жорстке дотримання ККД, відсутність високих смакових якостей і можливі небажані ефекти обмежують її використання, особливо в дітей шкільного віку та юнаків. Ретельне планування, гнучкий підхід до вибору оптимального кетогенного співвідношення та моніторинг

членами досвідченої мультидисциплінарної команди дадуть змогу забезпечити ефективну програму КД.

Кетогенна дієта має великий клінічний потенціал, який ще належить дослідити в майбутніх дослідженнях. Подальше вивчення патогенетич-

них механізмів дії кетонових тіл на їхню терапевтичну мету дасть змогу оптимізувати стратегію застосування медичної КД-терапії для певного кола станів і підвищити її ефективність.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Acharya P, Acharya C, Thongprayoon C, Hansrivijit P, Kanduri SR, Kowuru K et al. (2021). Incidence and Characteristics of Kidney Stones in Patients on Ketogenic Diet: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diseases*. 9 (2): 39. doi: 10.3390/diseases9020039.
- Auvin S. (2021). New developments for dietary treatment of epilepsy after a century of history for the ketogenic diet. *Brain Commun*. 3 (4): fcab234. doi: 10.1093/braincomms/fcab234.
- Branco AF, Ferreira A, Simões RF, Magalhães-Novais S, Zehowski C, Cope E et al. (2016). Ketogenic diets: from cancer to mitochondrial diseases and beyond. *Eur J Clin Invest*. 46 (3): 285–298. doi: 10.1111/eci.12591.
- Cervenka M, Pascual JM, Rho JM, Thiele E, Yellen G, Whittemore V, Hartman AL. (2021). Metabolism-based therapies for epilepsy: new directions for future cures. *Ann Clin Transl Neurol*. 8 (8): 1730–1737. doi: 10.1002/acn3.51423.
- Chida R, Shimura M, Nishimata S, Kashiwagi Y, Kawashima H. (2018). Efficacy of ketogenic diet for pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Pediatr Int*. 60: 1041–1042. doi: 10.1111/ped.13700.
- Clanton RM, Wu G, Akabani G, Aramayo R. (2017). Control of seizures by ketogenic diet-induced modulation of metabolic pathways. *Amino Acids*. 49: 1–20. doi: 10.1007/s00726-016-2336-7.
- Dąbek A, Wojtala M, Pirola L, Balcerzyk A. (2020). Modulation of Cellular Biochemistry, Epigenetics and Metabolomics by Ketone Bodies. Implications of the Ketogenic Diet in the Physiology of the Organism and Pathological States. *Nutrients*. 12 (3): 788. doi: 10.3390/nu12030788.
- Falsaperla R, D'Angelo G, Praticò AD, Mauceri L, Barbagallo M, Pavone P et al. (2020). Ketogenic diet for infants with epilepsy: A literature review. *Epilepsy & behavior*. 112: 107361. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107361.
- Gavrilovici C, Rho JM. (2021). Metabolic epilepsies amenable to ketogenic therapies: Indications, contraindications, and underlying mechanisms. *J Inher Metab Dis*. 44 (1): 42–53. doi: 10.1002/jimd.12283.
- Greco T, Glenn TC, Hovda DA, Prins ML. (2016). Ketogenic diet decreases oxidative stress and improves mitochondrial respiratory complex activity. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 36 (9): 1603–1613. doi: 10.1177/0271678X15610584.
- Guo Y, Liu X, Li T, Zhao J, Yang Y, Yao Y et al. (2022). Alternate-day ketogenic diet feeding protects against heart failure through preservation of ketogenesis in the liver. *Oxid Med Cell Longev*. 2022: 4253651. doi: 10.1155/2022/4253651.
- Huang L, Li H, Zhong J, Yang L, Chen G, Wang D et al. (2022). Efficacy and Safety of the Ketogenic Diet for Mitochondrial Disease with Epilepsy: A Prospective, Open-labeled, Controlled Study. *Front Neurol*. 13: 880944. doi: 10.3389/fneur.2022.880944.
- Hwang CY, Choe W, Yoon KS, Ha J, Kim SS, Yeo EJ, Kang I. (2022). Molecular Mechanisms for Ketone Body Metabolism, Signaling Functions, and Therapeutic Potential in Cancer. *Nutrients*. 14 (22): 4932. doi: 10.3390/nu14224932.
- Ismayilova N, Leung M-A, Kumar R, Smith M, Williams RE. (2018). Ketogenic diet therapy in infants less than two years of age for medically refractory epilepsy. *Seizure*. 57: 5–7. doi: 10.1016/j.seizure.2018.02.014.
- Kim SH, Shaw A, Blackford R, Lowman W, Laux LC, Millichap JJ, Nordli DR. (2019). The ketogenic diet in children 3 years of age or younger: a 10-year single-center experience. *Sci Rep*. 9 (1): 8736. doi: 10.1038/s41598-019-45147-6.
- Koppel SJ, Swerdlow RH. (2018). Neuroketotherapeutics: A modern review of a century-old therapy. *Neurochem Int*. 117: 114–125. doi: 10.1016/j.neuint.2017.05.019.
- Kossoff E, Cervenka M. (2020). Ketogenic Dietary Therapy Controversies for Its Second Century. *Epilepsy Currents*. 20 (3): 125–129. doi: 10.1177/1535759719890337.
- Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP. (2006). A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 47: 421–424. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00438.x.
- Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Bergqvist C, Blackford AG et al. (2018). Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia open*. 3 (2): 175–192. doi: 10.1002/epi4.12225.
- Lambert B, Neal E. (2020). A guide for the practical implementation of the Classical Ketogenic Diet for the dietary management of epilepsy and neurometabolic disease. *Vitaflo International Ltd.*: 23. URL: [www.nestlehealthscience.com/Vitaflo/VIA](http://www.nestlehealthscience.com/Vitaflo/VIA).
- Lima PA, Sampaio LP, Damasceno NR. (2014). Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. *Clinics*. 69: 699–705. doi: 10.6061/clinics/2014(10)09.
- Løkken N, Hansen KK, Storgaard JH, Ørngreen MC, Quinlivan R, Vissing J. (2020). Titrating a modified ketogenic diet for patients with McArdle disease: A pilot study. *Journal of inherited metabolic disease*. 43 (4): 778–786. doi: 10.1002/jimd.12223.
- Mu Ch, Tompkins ThA, Rho JM, Scantlebury MH, Shearer J. (2022). Gut-based manipulations spur hippocampal mitochondrial bioenergetics in a model of pediatric epilepsy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease*. 1868 (9): 166446. doi: 10.1016/j.bbdis.2022.166446.
- Murugan M, Boison D. (2020). Ketogenic diet, neuroprotection, and antiepileptogenesis. *Epilepsy Res*. 167: 106444. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2020.106444.
- Nangia S, Caraballo RH, Kang HC, Nordli DR, Scheffer IE. (2012). Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes? *Epilepsy research*. 100 (3): 252–257. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2012.01.015.

26. Nordli DR Jr, Kuroda MM, Carroll J, Koenigsberger DY, Hirsch LJ, Bruner HJ, Seidel WT, De Vivo D. (2001). Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics*. 108 (1): 129–133. doi: 10.1542/peds.108.1.129.
27. Olson CA, Vuong HE, Yano JM, Liang QY, Nusbaum DJ, Hsiao EY. (2018). The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell*. 173 (7): 1728–1741.e13. doi: 10.1016/j.cell.2018.04.027.
28. Parikh S, Goldstein A, Karaa A, Koenig MK, Anselm I, Brunel-Guitton C 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): 10.1038/gim.2017.107. doi: 10.1038/gim.2017.107.
29. Poff AM, Rho JM, D'Agostino DP. (2019). Ketone Administration for Seizure Disorders: History and Rationale for Ketone Esters and Metabolic Alternatives. *Front. Neurosci*. 13: 1041. doi: 10.3389/fnins.2019.01041.
30. Qu C, Keijer J, Adjubo-Hermans MJW, van de Wal M, Schirris T, van Karnebeek C et al. (2021). The ketogenic diet as a therapeutic intervention strategy in mitochondrial disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 138: 106050. doi: 10.1016/j.biocel.2021.106050.
31. Rezaei S, Abdurahman AA, Saghaizadeh A, Badv RS, Mahmoudi M. (2019). Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Nutritional neuroscience*. 22 (5): 317–334. doi: 10.1080/1028415X.2017.1387721.
32. Rho JM, Boison D. (2022). The metabolic basis of epilepsy. *Nature reviews. Neurology*. 18(6): 333–347. doi: 10.1038/s41582-022-00651-8.
33. Rogawski MA, Löscher W, Rho JM. (2016). Mechanisms of Action of Antiseizure Drugs and the Ketogenic Diet. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 6 (5): a022780. doi: 10.1101/cshperspect.a022780.
34. Saris CGJ, Timmers S. (2022). Ketogenic diets and Ketone supplementation: A strategy for therapeutic intervention. *Front Nutr*. 9: 947567. doi: 10.3389/fnut.2022.947567.
35. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L et al. (2017). ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 58 (4): 512–521. doi: 10.1111/epi.13709.
36. Simeone TA, Simeone KA, Rho JM. (2017). Ketone Bodies as Anti-Seizure Agents. *Neurochem Res*. 42 (7): 2011–2018. doi: 10.1007/s11064-017-2253-5.
37. Smith KA, Hendricks BK, DiDomenico JD, Conway BN, Smith TL, Azadi A, Fonkem E. (2022). Ketogenic Metabolic Therapy for Glioma. *Cureus*. 14 (6): e26457. doi: 10.7759/cureus.26457.
38. Sofou K, Dahlin M, Hallböök T, Lindefeldt M, Viggedal G, Darin N. (2017). Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short- and long-term outcomes. *J Inher Metab Dis*. 40: 237–245. doi: 10.1007/s10545-016-0011-5.
39. Sourbron J, Thevissen K, Lagae L. (2021). The Ketogenic Diet Revisited: Beyond Ketones. *Front Neurol*. 12: 720073. doi: 10.3389/fneur.2021.720073.
40. Tozzi R, Cipriani F, Masi D, Basciani S, Watanabe M, Lubrano C et al. (2022). Ketone Bodies and SIRT1, Synergic Epigenetic Regulators for Metabolic Health: A Narrative Review. *Nutrients*. 14 (15): 3145. doi: 10.3390/nu14153145.
41. Tumienė B, Del Toro Riera M, Grikinienė J, Samaitienė-Alekniene R, Praninskienė R, Monavari AA, Sykut-Cegielska J. (2022). Multidisciplinary Care of Patients with Inherited Metabolic Diseases and Epilepsy: Current Perspectives. *eCollection 2022. J Multidiscip Healthc*. 15: 553–566. doi: 10.2147/JMDH.S251863.
42. Van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimmon G, Dority L et al. (2016). Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *EJPN*. 20 (6): 798–809. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.07.009.
43. Verrotti A, Iapadre G, Di Francesco L, Zagaroli L, Farello G. (2020). Diet in the Treatment of Epilepsy: What We Know So Far. *Nutrients*. 12 (9): 2645. doi: 10.3390/nu12092645.
44. Villaluz MM, Lomax LB, Jadhav T, Cross JH, Scheffer IE. (2018). The ketogenic diet is effective for refractory epilepsy associated with acquired structural epileptic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol*. 60: 718–723. doi: 10.1111/dmcn.13687.
45. Wheless JW. (2008). History of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 49 (8): 3–5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01821.x.
46. Yang H, Shan W, Zhu F, Wu J, Wang Q. (2019). Ketone Bodies in Neurological Diseases: Focus on Neuroprotection and Underlying Mechanisms. *Front Neurol*. 10: 585. doi: 10.3389/fneur.2019.00585.
47. Yurista SR, Nguyen CT, Rosenzweig A, de Boer RA, Westenbrink BD. (2021). Ketone bodies for the failing heart: Fuels that can fix the engine? *Trends Endocrinol Metab*. 32: 814–826. doi: 10.1016/j.tem.2021.07.006.
48. Zhu H, Bi D, Zhang Y, Kong C, Du J, Wu X, Wei Q, Qin H. (2022). Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations. *Signal transduction & targeted therapy*. 7 (1): 11. doi: 10.1038/s41392-021-00831-w.
49. Zweers H, van Wegberg AMJ, Janssen MCH, Wortmann SB. (2021). Ketogenic diet for mitochondrial disease: A systematic review on efficacy and safety. *Orphanet J Rare Dis*. 16: 295. doi: 10.1186/s13023-021-01927-w.

#### Відомості про авторів:

**Писарев Андрій Олександрович** — д.мед.н., ст.н.с., проф. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-9978-8031>.

**Марушко Юрій Володимирович** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13. <http://orcid.org/0000000180669369>.

**Куріліна Тетяна Валеріївна** — д.мед.н., проф., каф. педіатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3828-2173>.

**Марушко Тетяна Вікторіївна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-0442-2695>.

Стаття надійшла до редакції 30.11.2022 р., прийнята до друку 07.02.2023 р.



УДК 616.91/93-053.37:614.212:004

**С.О. Мокія—Сербіна, Т.К. Мавропуло, Т.В. Литвинова**

## Лихоманка в дітей до 5 років: наскільки є безпечним домашнє телеконсультування

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 1(129): 51-58. doi 10.15574/SP.2023.129.51

**For citation:** Mokia-Serbina SO, Mavropulo TK, Lytvynova TV. (2023). Fever in children under 5 years of age: how safe is home teleconsultation. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(129): 51-58. doi 10.15574/SP.2023.129.51.

Домашнє телеконсультування в амбулаторній педіатричній практиці набуло значного поширення в багатьох країнах світу незалежно від економічного становища. Кожна країна має власний досвід практичної реалізації домашнього телеконсультування в наданні медичної допомоги пацієнтам, проте підвищення її ефективності залишається актуальним.

**Мета** — висвітлити питання підвищення ефективності та безпечності домашнього телеконсультування дітей до 5 років із лихоманкою.

**Матеріали та методи.** За словами «домашнє телеконсультування», «телемедичне консультування», «телемедичне сортування», «діти», «лихоманка» здійснено пошук інформації з використанням баз даних «Pub Med Central». Для визначення рекомендацій взято до уваги дані чинних в Україні нормативно-правових актів:

**Результати.** Дослідження останніх років доводять, що нові форми спілкування між лікарем і пацієнтом, його батьками або опікунами створюють як додаткові можливості, так і ризики стосовно різних аспектів якості надання медичної допомоги. На якість домашнього телеконсультування дітей до 5 років впливають відсутність стандартів/сценаріїв телеконсультування при конкретній патології; відсутність відповідної професійної підготовки лікарів. У статті наведено заходи щодо поліпшення домашнього телеконсультування: застосування сценаріїв телесортування (протокол/стандарт NICE для дітей до 5 років із лихоманкою) з використанням системи «світлофора», симптомів тривоги («червоних прапорців»), за допомогою яких можна передбачати ризик серйозних захворювань; урахування доступності медичної допомоги для сім'ї та особливостей поведінки батьків. Для підвищення безпеки пацієнтів рекомендовано використовувати «захисну сітку». Обґрунтовано необхідність професійної підготовки медичних працівників із питань телемедичного консультування.

**Висновки.** Впровадження послуг домашнього телеконсультування в амбулаторну педіатричну практику в ситуаціях, коли стан дитини оцінюється медичним працівником, який не може її оглянути, оскільки дитина географічно віддалена, сприятиме більш швидкій розстановці пріоритетів для надання первинної медичної допомоги. У сучасних умовах керівництва «Лихоманка до 5 років: оцінка та початкове лікування», «Інструмент дистанційної клінічної оцінки дитини» щодо оцінки та початкового лікування лихоманки в дітей до 5 років є клінічним сценарієм, який відповідає вимогам домашнього телеконсультування. Запровадження провідного міжнародного досвіду в організації домашнього телеконсультування дітей до 5 років є підставою для удосконалення програм безперервного професійного розвитку педіатрів і лікарів загальної практики — сімейних лікарів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** домашнє телеконсультування, телемедичне сортування, діти, лихоманка.

### Fever in children under 5 years of age: how safe is home teleconsultation

**S.O. Mokia—Serbina, T.K. Mavropulo, T.V. Lytvynova**

Dnipro State Medical University, Ukraine

The use of home teleconsultation in outpatient pediatric practice has become widespread in many countries over the world, regardless of their economic situation. Each country has its own experience in the practical implementation of home teleconsultation in medical care for patients, but the issue of increasing its effectiveness remains topical.

**Purpose** — to consider the issue of improving the efficiency and safety of home teleconsultation for children under 5 years old with fever.

**Materials and methods.** The terms «home teleconsultation», «telemedicine sorting», «children», «fever» were searched using Pub Med Central databases. The data of the regulatory and legal protocols in Ukraine were taken into account while determining the recommendations.

**Results.** Research in recent years proves that new forms of communication between a doctor and a patient, his parents or guardians create both additional opportunities and risks regarding various aspects of the quality of medical care. According to the data of literary sources, conclusions were made that the quality of home teleconsultation for children under 5 years of age is affected by: social and ethical features of communication with children and their parents; lack of standards/scenarios for telephone consultation for a specific pathology; lack of appropriate professional training of doctors. The article provides measures to improve home teleconsultation: the use of telesorting scenarios (NICE protocol/standard for children under 5 years with fever) using a «traffic light system», alarm symptoms («red flags») to predict the risk of serious illness and taking into account the availability of the use of the «safety net». There is a well-founded need for professional training of medical workers in the field of telemedical consultation.

**Conclusions.** The implementation of home teleconsultation services in outpatient pediatric practice in situations where a child's condition is assessed by a medical professional who cannot examine him because the child is geographically distant will contribute to a faster setting of priorities for the provision of primary medical care. In today's environment, the NICE (2021) protocol/standard for the assessment and initial treatment of fever in children under 5 years of age is a clinical scenario that meets the requirements for home teleconsultation. The introduction of the leading international experience of organizing home teleconsultation for children under 5 years of age is the basis for improving programs of continuous professional experience of medical workers who provide assistance to children.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** home teleconsultation, telemedical sorting, children, fever.

Всесвітня організація охорони здоров'я визначає телемедицину «як надання медичних послуг, якщо відстань є критичним фактором, усіма медичними працівниками, які застосовують інформаційно-комунікаційні технології для обміну інформацією, необхідною для діагностики, лікування та профілактики захворювань і травм, досліджень та оцінки, а також для продовження освіти постачальників медичних послуг в інтересах поліпшення здоров'я окремих людей та громад» [31]. Згідно з наказом Міністерством охорони здоров'я України від 19.10.2015 № 681 «Про затвердження нормативних документів щодо застосування телемедицини в сфері здоров'я» телемедицину визначено «як комплекс дій, технологій та заходів, що застосовуються при наданні медичної допомоги з використанням засобів дистанційного зв'язку у вигляді обміну електронними повідомленнями. Головною метою телемедицини є поліпшення здоров'я населення шляхом забезпечення рівного доступу до медичних послуг належної якості». Основними складовими телемедицини є телемедичне консультування, телемедичний консилиум, телеметрія та домашнє телеконсультування [19,29].

Домашнє телеконсультування використовується в тому разі, коли стан дитини оцінюється медичним працівником, який не може її оглянути, оскільки дитина географічно віддалена від оцінювача. Домашнє телеконсультування проводиться в разі самостійного звернення родичів або опікунів, може відбуватися в межах робочого часу або поза його межами за допомогою телезв'язку, відеозв'язку, інтернет-мережі [17,19,29].

Домашнє телеконсультування надається дітям в Україні близько 5 років. Останніми роками у зв'язку з пандемічними обмеженнями на планові медичні послуги та орієнтації Міністерства охорони здоров'я України на збільшення частки медичної допомоги, що надається дистанційно з використанням телемедицини, значно збільшилася кількість домашніх телеконсультувань в амбулаторній педіатричній практиці [3,14]. Доведено численні переваги педіатричних телемедичних втручань: можливість дистанційної діагностики і тривалого спостереження за пацієнтами з хронічними захворюваннями та моніторингу їхньої терапії; можливість ініціації невідкладної допомоги; надання порад батькам дітей, які живуть у віддалених районах,

тому відчувають труднощі з доступом до лікарні або педіатрів первинної ланки; зменшення кількості візитів до лікарні; зменшення стресу, пов'язаного з відвідуванням лікарні; зменшення пропусків школи; зниження витрат на обслуговування пацієнтів. Завдяки використанню телемедицини лікарі можуть безпечно спостерігати за дітьми в спокійній та комфортній обстановці, оцінюючи їхній клінічний стан без впливу додаткових стресових факторів [10,27].

Перешкоди для використання телемедицини передбачають насамперед технологічні труднощі (необхідність інтеграції телемедичних послуг у робочі процеси, нормативні проблеми, витрати на обладнання та забезпечення персонального підключення, а для користувачів — необхідність мінімального діапазону інтернету та наявність комп'ютера, планшета або смартфона, щоб мати змогу користуватися цією послугою) [10]. Так, визначені в Порядку організації медичної допомоги на первинному, вторинному (спеціалізованому), третинному (високоспеціалізованому) рівнях із застосуванням телемедицини, затвердженому наказом Міністерства охорони здоров'я України від 19.10.2015 № 681, засади функціонування Порталів телемедицини, які мають бути створені закладами охорони здоров'я державної, комунальної та приватної форми власності, у тому числі для цілей надання домашнього телеконсультування, мають забезпечувати ідентифікацію користувачів та цілісність даних, захист персональних даних тощо [29]. Результати онлайн-анкетування 1108 лікарів первинної ланки в Україні показали, що 94% із них мають персональний комп'ютер на робочому місці, а 90% — доступ до інтернет-мережі з комп'ютера на власному робочому місці постійно або протягом більшості часу [18].

Слід зазначити, що дослідження останніх років доводять, що нові форми спілкування між лікарем і пацієнтом, його батьками або опікунами створюють як додаткові можливості, так і ризики стосовно різних аспектів якості надання медичної допомоги. Дослідження, проведені N.J. Rademacher, G. Cole та співавт. (2019), показали, що близько 80% телемедичних контактів між лікарями та пацієнтами можуть проводитися належним чином без необхідності особистого візиту до відділення невідкладної допомоги [25]. За даними досліджень В.М. Богомаз, А.Д. Барзилович (2020), проведених в Україні (електронне анкетування лікарів п'яти підрозділів у двох багатопрофільних медичних

центрах, що надавали первинну і вторинну допомогу дітям у місті Києві), позитивну оцінку своєму досвіду дистанційних консультацій дали 58% лікарів, 37% не сформували власної думки. При цьому 71% респондентів сприйняли роботу як складнішу, ніж на традиційному лікарському прийомі, 49% лікарів визначили дистанційне консультування як таке, що підвищувало рівень їхнього стресу на роботі, а 14% респондентів зазначили, що дистанційна робота погіршувала їхню зосередженість упродовж консультацій. 78% лікарів вважали, що ризик дати неправильну пораду стосовно лікування при дистанційному консультуванні вищий, ніж при традиційному. Автори заявили про доцільність програм постійної освіти та безперервного професійного розвитку лікарів стосовно технічних, етичних і психологічних аспектів дистанційного консультування [3]. Автори статті наголосили, що, за оцінкою лікарів, можливості первинної онлайн-консультації суттєво обмежені: «первинне телеконсультування можливе для вирішення питання, наскільки терміново потрібен очний візит» [3].

Результати досліджень, проведених у різних країнах, показали, що клініцисти можуть встановлювати відповідні діагнози та надавати рекомендації за допомогою засобів телемедицини, незважаючи на обмеження клінічного обстеження, і при первинному онлайн-консультуванні. У разі зростання складнощів у наданні первинної медичної допомоги дітям лікарі стикаються з новими проблемами, а також із можливостями для забезпечення безпечної допомоги [7]. За даними R.D.S.G. Severini, P.C. Oliveira та співавт. (2022), послуги телемедицини слід обережно використовувати при гострих захворюваннях, наприклад інфекційних, в екстрених випадках. Стосовно дітей з лихоманкою автори зазначили, що дистанційні консультації можуть допомогти зібрати анамнез перед амбулаторним візитом, встановити попередній діагноз і провести моніторинг певних параметрів. Однак необхідно мати достатню кваліфікацію, щоб швидко зрозуміти, чи погіршується стан пацієнта, чи потребує хворий термінового амбулаторного або стаціонарного візиту для клінічного огляду, і що лікування пацієнта повинно бути комплексним, з урахуванням результатів і традиційних, і дистанційних візитів [27]. Автори нещодавно опублікованого дослідження (E. Chiappini, A. Vitale та співавт., 2022) вказали, що ефективне лікування лихоманки має включати оцінку

наявності та дистанційний моніторинг комплексу показників (колір, температура тіла, відсутність реакції на подразники, головний біль тощо) [4]. Але, як свідчать фактичні дані, складність у наданні медичної допомоги дітям до 5 років і недостатність відповідної підготовки лікарів (насамперед незнання конкретних клінічних сценаріїв дистанційного консультування) обумовлюють ризики домашнього телеконсультування, що впливають на якість надання медичної допомоги.

**Мета** дослідження — висвітлити питання підвищення ефективності та безпечності домашнього телеконсультування дітей до 5 років із лихоманкою.

### Матеріали та методи дослідження

За словами «домашнє телеконсультування», «телемедичне сортування», «діти», «лихоманка» здійснено пошук інформації з використанням баз даних «Pub Med Central». Для визначення рекомендацій взято до уваги дані чинних в Україні нормативно-правових актів.

### Результати дослідження та їх обговорення

На сьогодні лихоманка є одним із найбільш тривожних симптомів для батьків і опікунів, враховуючи ймовірність потенційно серйозного та смертельного захворювання дитини до 5 років. Звернення по медичну допомогу при першому початковому епізоді лихоманки є частим, оскільки сучасні наукові знання вказують на те, що в деяких клінічних ситуаціях чим раніше діагностується патологія, тим кращим є прогноз [12,28]. Значна кількість пацієнтів щодня звертається в пошуках допомоги, що перевантажує медичну систему. Тому важливо визначити пріоритетність догляду за тими пацієнтами, для яких затримка в обстеженні та направленні до відповідних медичних закладів та початку лікування може призвести до зростання рівня захворюваності та смертності (провести сортування) [12,28]. Це є доволі складним завданням для домашнього телеконсультування. Причин тому декілька: недостатність реєстрації окремих життєво важливих ознак для ідентифікації критично хворих пацієнтів; можливість швидкого погіршення стану; варіабельність клінічних параметрів у дітей різних вікових груп; проблеми із залученням батьків для оцінки параметра [5,9,23]. Наприклад, дистанційна оцінка такого життєво важливого показника, як частота серцевих скорочень, за допомогою телеконсультатції дуже складна. Деякі системи скринінгу

включають у свою класифікацію загальне враження батьків щодо дитини («дитина погано виглядає») [27]. Тож, необхідним є залучення певного алгоритму оцінки дитини.

Основою домашнього телеконсультування є телесортування. У процесі телесортування використовується обмежена кількість клінічних симптомів, обраних на основі їхньої чутливості, специфічності для виявлення конкретного захворювання або патологічного стану [14].

Першою складовою телесортування є робота оцінки загальної тяжкості дитини, що можна використати для телеконсультації (ідентифікація симптомів тривоги або «червоних прапорців»).

На сьогодні запропоновані різні інструменти універсального педіатричного сортування, серед них — «педіатричний трикутник оцінки». Це швидкий інструмент, який дає змогу лікарям оцінити загальний стан хворої дитини та встановити тяжкість клінічної картини, визначити вид невідкладного втручання. Цей трикутник входить до курсів життєзабезпечення, таких як Advanced Pediatric Life Support (APLS), Pediatric Advanced Life Support (PALS) [28]. Оцінка дитини за педіатричним трикутником займає від 30 до 60 секунд і не потребує жодних пристроїв, лише візуальні та слухові оцінки. Трьома компонентами оцінки є зовнішній вигляд, робота дихання і кровообіг шкіри. Разом вони відображають загальний стан оксигенації, вентиляції, перфузії та функції нервової системи дитини [9]. Логічно, що ці параметри можуть входити до системи дистанційної оцінки стану дитини. «Педіатричний трикутник оцінки» має потенціал бути оптимальним інструментом скринінгу, оскільки його можна легко та швидко застосовувати для розподілу стабільних і нестабільних пацієнтів на різних рівнях догляду, комбінація трьох компонентів «педіатричного трикутника» формує загальне враження клініциста щодо фізіологічного стану дитини, класифікуючи пацієнтів як тих, що потребують невідкладного лікування або не потребують. Такі ознаки, як «ціанотичний або сірий колір шкіри»; «дитина не може прокинутися»; «занепокоєння щодо характеру плачу»; «хрипляче дихання», можуть входити до педіатричної дистанційної оцінки [28].

Наступною складовою телесортування є системи для визначення пріоритетів початкового лікування або визначення алгоритму надання первинної медичної допомоги за правилом

«світлофора». Виявлені клінічні ознаки сортується на три зони. Основним (першочерговим) у процесі телесортування є рішення направляти пацієнта до відділення невідкладної допомоги («червона зона») або ні; вторинні рішення — необхідність огляду дитини педіатром («жовта зона») чи лише подальше спостереження або ж надання рекомендацій без зустрічі («зелена зона») [14,17,27]. Кольорові шкали можуть мати три (система «світлофора») або п'ять рівнів. П'ятирівневі системи сортування рекомендовані національними та міжнародними товариствами для екстреного сортування [6].

Ще одним важливим компонентом сортування є підхід до оцінки дитини з конкретним патологічним станом. Відповідно до публікації Н. Simon Junior, M.C. Pedreira та співавт. (2022) при обстеженні дітей до 5 років із лихоманкою важливі три параметри: оцінка загального стану, вікова група і температура тіла [27].

Дитину з порушенням загального стану слід відносити до групи високого ризику тяжкого бактеріального захворювання. У немовлят до 2 місяців із температурою тіла  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ризик тяжкої бактеріальної інфекції (менінгіт, інфекція сечовивідних шляхів, пневмонія, бактеріємія) становить 8–13%. У цих немовлят потрібно проводити лабораторне дослідження етіології лихоманки і призначати відповідне лікування. Частота тяжкої бактеріальної інфекції в дітей від 3 до 36 місяців із лихоманкою коливається в межах 2–5%, але є певні групи, у яких цей ризик вищий: наприклад, діти віком до 6 місяців, діти до 2 років із температурою тіла  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  без видимого джерела інфекції [2,11,21,22,27].

Симптоми, поєднані з лихоманкою, можуть вказувати на серйозні та конкретні захворювання, при яких діти потребують огляду лікаря та лікування: менінгококцемія (висипання, що не бліде, пурпура понад 2 мм у діаметрі, час заповнення капілярів шкіри  $\geq 3$  с, дитина погано виглядає); бактеріальний менінгіт (ригідність шиї, вибухання тім'ячка, знижений рівень свідомості, судоми, епілептичний статус); герпетичний енцефаліт (вогнищеві неврологічні ознаки, фокальні судоми, знижений рівень свідомості); пневмонія (тахіпноє  $>60$  вдихів/хвилину у віці 0–5 місяців,  $>50$  вдихів/хвилину у віці 6–12 місяців;  $>40$  вдихів/хвилину у віці від 12 місяців, розширення крил носа, втягування поступливих місць грудної клітки, ціаноз). Крім того, у дітей з лихоманкою, яка триває понад 5 діб, є ризик хвороби Кавасакі [11,17].



Звісно, збір інформації під час домашнього телеконсультування є найважливішим компонентом діагностичного процесу, а в педіатрії це може бути складним завданням при дистанційному спілкуванні особливо з батьками дитини до 5 років. Ризики помилок можуть обумовлюватися такими фактами: відсутністю особистого контакту з дитиною, яка зазвичай не в змозі відповісти на запитання; труднощами в спілкуванні з батьками або опікунами дитини, які надають неповну, оманливу або невірну інформацію; неспецифічним характером багатьох дитячих захворювань; швидкістю погіршення стану дітей, що змушує оцінювачів залежати від осіб, які доглядають за дитиною, їхньою здатністю інтерпретувати симптоми. Тож, в екстрених ситуаціях рішення часто ґрунтуються переважно на інтуїції, а також залежать від контекстуальних факторів і рівня досвіду батьків [11,13,26,27,30].

Під час телесортування слід враховувати не тільки медичні фактори, але й епідеміологічну обстановку, наявність контактів з іншими людьми, які мають серйозні інфекційні захворювання, або нещодавні поїздки до районів із високим ризиком розвитку ендемічних інфекційних захворювань, соціально-побутові умови сім'ї, когнітивні та емоційні можливості батьків, високий рівень занепокоєння батьків поточною хворобою, що змушує їх неодноразово звертатися по медичну допомогу [21].

Під час надання інформації щодо симптомів тривоги доцільно використовувати практику під назвою «safety-netting» («захисна сітка»). Ця практика є методом консультації батьків із повідомленням про невизначеність перебігу захворювання, наданням інформації щодо симптомів тривоги та планування подальших зустрічей для забезпечення своєчасної повторної оцінки стану пацієнта, тому її слід використовувати за наявності сумнівів щодо правильності оцінки стану дитини [1,15,21]. «Safety-netting» може бути рекомендована як під час, так і після контакту лікаря з пацієнтами-батьками (очного або заочного).

Для домашнього телеконсультування при лихоманці в дітей до 5 років запропоновані керівництва Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги (The National Institute for Health and Care Excellence) «Лихоманка до 5 років: оцінка та початкове лікування», Національної служби охорони здоров'я (National Health Service) «Інструмент дистанційної клінічної оцінки дитини» Великої Британії (табл.) [21,24].

У цих керівництвах є всі вищезначені складові домашнього телеконсультування. Використаний «Педіатричний трикутник». Зазначена необхідність отримання інформації щодо порушення відповіді дитини на соціальні сигнали, зміни характеру крику дитини, аномальні звуки дихання, хрипи, роздування крил носа, втягування поступливих місць грудної клітки, зміни кольору шкіри тощо. Медичні працівники, які проводять дистанційне обстеження дитини з лихоманкою, повинні визначити ризик серйозних захворювань шляхом використання системи «світлофора». Дітей, у яких симптоми свідчать про хворобу, що безпосередньо загрожує життю (бліда/плямиста/попеляста/синя шкіра, губи або язик, відсутність реакції на соціальні сигнали, не прокидається або, якщо збуджений, не спить, слабкий, пронизливий або безперервний крик, частота дихання (ЧД) понад 60 вдихів/хвилину, сильне втягування поступливих місць грудної клітки), слід негайно направити для екстреної медичної допомоги найбільш відповідним транспортним засобом. Діти з будь-якими «червоними» ознаками, але які не вважають такими, що мають хворобу, яка безпосередньо загрожує життю, мають терміново бути оглянуті педіатром протягом 2 год. Діти з «жовтими» ознаками, але без «червоних» мають бути оцінені педіатром віч-на-віч. Терміновість цієї оцінки має визначатися клінічним судженням медичного працівника, який проводить дистанційну оцінку. За дітьми з «зеленими» ознаками і без «жовтих» або «червоних» ознак можна доглядати вдома з відповідними порадами для батьків або опікунів, включаючи елементи «safety-netting» (коли звертатися по додаткову допомогу до медичних служб).

У дітей із «зеленими» ознаками можна розглянути застосування парацетамолу або ібупрофену (якщо діти страждають від лихоманки), також слід рекомендувати батькам, які доглядають за дитиною з лихоманкою вдома, регулярно пропонувати дитині рідину (якщо дитина годується груддю, найбільш підходящою рідиною є грудне молоко), навчити батьків, як виявити ознаки зневоднення (западання тім'ячка, сухість у роті, запалі очі, відсутність сліз, поганий загальний вигляд).

У керівництвах зазначена інформація, яка може характеризувати загальний стан дитини, вікову групу і температуру тіла, та розглянуті симптоми ризику важкого бактеріального захворювання. Зазначається також необхідність

Таблиця

Інструмент дистанційної клінічної оцінки дитини з лихоманкою [21, 24]

Клінічні дані	Зелений колір — низький ризик	Жовтий колір — середній ризик (потрібний огляд дитини; якщо неможливо забезпечити своєчасний клінічний огляд, зверніться по невідкладну допомогу)	Червоний колір — високий ризик (негайно зверніться до лікарні по невідкладну допомогу)
Вік			Дитина до 3 місяців із температурою тіла $\geq 38^{\circ}$ <sup>1</sup>
Колір шкіри/активність	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нормальний колір шкіри, губ і язика</li> <li>• Нормально реагує на соціальні сигнали</li> <li>• Адекватна/посміхається</li> <li>• Не спить або швидко прокидається</li> <li>• Сильний нормальний плач/не плаче</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Блідість шкіри губ або язика</li> <li>• Знижена реакція на соціальні сигнали, відсутність посмішки</li> <li>• Прокидається лише після тривалої стимуляції</li> <li>• Немовля (до 1 року) відмовляється від їжі, має знижений апетит<sup>2</sup></li> </ul>	<p>Ціанотичний або сірий колір шкіри (бліда/плямиста/попеляста/синя шкіра, губи або язик)</p> <p>Дитина не прокидається або, якщо пробуджена, залишається пасивною</p> <p>Клінічне занепокоєння щодо характеру плачу (слабкий, пронизливий або монотонний, стогін/кряхтіння)</p> <p>Відсутність відповіді на соціальні сигнали (на стимуляцію)<sup>2</sup></p> <p>Дитина виглядає хворою<sup>2</sup></p>
Дихальна система	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Жодних симптомів «жовтого» або «червоного кольору»</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЧД 50–60 вдихів/хвилину у віці &lt; 12 місяців<sup>1</sup></li> <li>• ЧД 40–50 вдихів/хвилину у віці 1–5 років<sup>1</sup></li> <li>• ЧД 25–30 вдихів/хвилину у віці 6–11 років<sup>1</sup></li> <li>• ЧД 20–25 вдихів/хвилину у віці <math>\geq 12</math> років<sup>1</sup></li> <li>• Легкий/помірний респіраторний дистрес, роздування крил носа</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хрипляче дихання або сильний респіраторний дистрес (утруднене дихання, втягнення поступливих місць грудної клітки)</li> <li>• ЧД &gt;60 вдихів/хвилину у віці &lt; 12 місяців<sup>1</sup></li> <li>• ЧД &gt;50 вдихів/хвилину у віці 1–5 років<sup>1</sup></li> <li>• ЧД &gt;30 вдихів/хвилину у віці 6–11 років<sup>1</sup></li> <li>• ЧД &gt;25 вдихів/хвилину, якщо вік <math>\geq 12</math> років<sup>1</sup></li> </ul>
Кровообіг/зволоження шкіри	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Відсутність симптомів «жовтого» або «червоного кольору»</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Холодні руки та ноги за відсутності лихоманки<sup>1</sup></li> <li>• Зменшення виділення сечі</li> <li>• Непереносимість рідини<sup>1</sup></li> </ul>	
Інше	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Відсутність симптомів «жовтого» або «червоного кольору»</li> <li>• Нормальна шкіра та очі, вологі слизові оболонки<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лихоманка протягом <math>\geq 5</math> днів</li> <li>• Озноб<sup>2</sup></li> <li>• Набряк кінцівок або суглобів<sup>1</sup></li> <li>• Дитина не використовує кінцівки<sup>1</sup></li> <li>• Опухле око<sup>1</sup></li> <li>• Нове утворення на шкірі <math>\geq 2</math> см<sup>1</sup></li> <li>• Симптоми вказують на інфекцію сечовивідних шляхів<sup>1</sup></li> <li>• Симптоми вказують на целюліт<sup>1</sup></li> <li>• Симптоми вказують на скарлатину<sup>1</sup></li> <li>• Вік 3–6 місяців за температури <math>\geq 39^{\circ}</math> без чіткого вогнища інфекції</li> <li>• Потрібна додаткова підтримка батьків/опікунів<sup>1</sup></li> <li>• Низький поріг для необхідності огляду — якщо є значне хронічне захворювання, супутні захворювання<sup>1</sup></li> <li>• Нещодавнє повернення (останні 3 місяці) з ендемічного за малярією району<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вік 0–3 місяці за температури <math>\geq 38^{\circ}</math></li> <li>• Судоми</li> <li>• Заціпеніння<sup>1</sup></li> <li>• Висипання, що не бліднуть <ul style="list-style-type: none"> <li>• знижений тургор<sup>2</sup></li> <li>• випнуте тім'ячко<sup>2</sup></li> </ul> </li> </ul>

Примітки: 1 — симптоми зазначені тільки в «Clinical support tool for remote clinical assessment: Fever pathway, 2020»; 2 — симптоми, зазначені тільки в «Fever in under 5s: assessment and initial management NICE guideline [NG143], 2019».

додаткової підтримки батьків або опікунів (перехід у «жовту зону»).

### Висновки

Пріоритетним напрямом удосконалення медичної допомоги при домашньому телеконсультуванні є телесортування для забезпечення оцінки стану дитини та направлення її до реанімаційного відділення або на консультацію до педіатра. Усе це потребує від лікарів первинної медичної допомоги грамотності, здатності отримувати та розуміти інформацію, оперативності в прийнятті рішень щодо здоров'я дитини. У період пандемії або після неї домашнє телеконсультування можна використовувати для дистанційної допомоги, дотримуючись інструкцій, відповідних для кожного клінічного стану.

Лихоманка в дітей до 5 років є однією з основних скарг батьків або опікунів. Суб'єктивне виявлення лихоманки та повідомлення про це батьками або опікунами слід вважати обґрунтованим, і таку інформацію медичні працівники мають сприймати серйозно. Впровадження послуг домашнього телеконсультування в амбулаторну педіатричну практику в ситуаціях, коли стан дитини оцінюється медичним працівником, який не може її оглянути, оскільки дитина

на географічно віддалена, сприятиме швидшій розстановці пріоритетів для надання первинної медичної допомоги. У сучасних умовах керівництва «Лихоманка до 5 років: оцінка та початкове лікування», «Інструмент дистанційної клінічної оцінки дитини» щодо оцінки та початкового лікування лихоманки в дітей до 5 років є клінічним сценарієм, який відповідає вимогам проведення домашнього телеконсультування. Зaproвадження провідного міжнародного досвіду при організації домашнього телеконсультування дітей до 5 років є підставою для удосконалення програм безперервного професійного досвіду педіатрів і лікарів загальної практики — сімейних лікарів. Перспективним є вивчення стану домашнього телеконсультування дітей в Україні і проведення наукових досліджень у цій сфері з розробкою на їхній підставі стандартів для впровадження в повсякденну практику лікарів. Необхідні ретельні дослідження конкретних практик надання послуг домашнього консультування, щоб розробити науково-обґрунтовані рекомендації щодо віртуального догляду за педіатричними захворюваннями.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості в підготовці цієї статті.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Almond S, Mant D, Thompson M. (2009). Diagnostic safety-netting. Br J Gen Pract. 59 (568): 872–874. doi: 10.3399/bjgp09X472971.
- Biondi E, Evans R, Mischler M, Bendel–Stenzel M, Horstmann S, Lee V, Aldag J, Gigliotti F. (2013, Dec). Epidemiology of bacteremia in febrile infants in the United States. Pediatrics. 132 (6): 990–996. doi: 10.1542/peds.2013-1759.
- Bohomaz VM, Barzylovych AD. (2020). Samootsinka likariamy dosvidu dystantsiinoho konsultuvannia patsientiv. Ukrainyskyi medychnyi chasopys. 5 (139): 8–11. [Богомаз ВМ, Барзилович АД. (2020). Самооцінка лікарями досвіду дистанційного консультування пацієнтів. Український медичний часопис. 5 (139): 8–11]. doi: 10.32471/umj.1680-3051.139.187521.
- Chiappini E, Vitale A, Badolati R, Becherucci P, Careddu D, Di Mauro A, Doria M, Staiano A. (2022, Apr 26). The Effective Management of Fever in Pediatrics and Insights on Remote Management: Experts' Consensus Using a Delphi Approach. Front Pediatr. 10: 834673. doi: 10.3389/fped.2022.834673.
- Christ M, Grossmann F, Winter D, Bingisser R, Platz E. (2010, Dec). Modern triage in the emergency department. Dtsch Arztebl Int. 107(50):892–898. doi: 10.3238/arztebl.2010.0892.
- Christ M, Grossmann F, Winter D, Bingisser R, Platz E. (2010, Dec). Modern triage in the emergency department. Dtsch Arztebl Int. 107 (50): 892–898. doi: 10.3238/arztebl.2010.0892.
- Dadlez NM, Adelman J, Bundy DG, Singh H, Applebaum JR, Rinke ML. (2020, May 12). Contributing Factors for Pediatric Ambulatory Diagnostic Process Errors: Project RedDE. Pediatr Qual Saf. 5 (3): e299. doi: 10.1097/pq9.0000000000000299.
- Dieckmann RA, Brownstein D, Gausche–Hill M. (2010, Apr). The pediatric assessment triangle: a novel approach for the rapid evaluation of children. Pediatr Emerg Care. 26 (4): 312–315. doi: 10.1097/PEC.0b013e3181d6db.
- Fernandez A, Benito J, Mintegi S. (2017, Nov–Dec). Is this child sick? Usefulness of the Pediatric Assessment Triangle in emergency settings. J Pediatr (Rio J). 93 (1): 60–67. doi: 10.1016/j.jped.2017.07.002.
- Fiks AG, Kelly MK, Nwokeji U, Ramachandran J, Ray KN, Gozal D. (2022, Aug 6). A Pediatric Telemedicine Research Agenda: Another Important Task for Pediatric Chairs. J Pediatr. S0022–3476(22)00681–3. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.07.048.
- Gomez B, Mintegi S, Bressan S, Da Dalt L, Gervais A, Lacroix L, European Group for Validation of the Step-by-Step Approach. (2016, Aug). Validation of the «Step-by-Step» Approach in the Management of Young Febrile Infants. Pediatrics. 138 (2): e20154381. doi: 10.1542/peds.2015-4381.
- Gomide AC, Silva RM, Capanema FD, Gonçalves LA, Rocha RL. (2014). Como os pais lidam com a febre infantil: influência das crenças, conhecimento e fontes informação no cuidado e manejo da febre na criança – revisão sistemática da literatura. Rev Med Minas Gerais. 24 (2): 175–180.
- Haimi M, Brammli–Greenberg S, Baron–Epel O, Waisman Y. (2020, Apr 3). Assessing patient safety in a pediatric telemedicine setting: a multi-methods

- study. BMC Med Inform Decis Mak. 20 (1): 63. doi: 10.1186/s12911-020-1074-7.
14. Haynes S, Marcin J. (2022, Apr). Pediatric Telemedicine: Lessons Learned During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic and Opportunities for Growth Advances in Pediatrics. PMID: PMC8979775.
15. Haynes SC, Kamerman-Kretzmer R, Khan SS, Crossen S, Lieng MK, Marcin JP et al. (2022, Jan). Telemedicine use for pediatric asthma care: a mixed methods study. J Asthma. 3: 1–10. doi: 10.1080/02770903.2021.2019265.
16. Lakshin G, Banek S, Keese D, Rolle U, Schmedding A. (2021, Mar). Telemedicine in the pediatric surgery in Germany during the COVID-19 pandemic. Pediatr Surg Int. 37 (3): 389–395. doi: 10.1007/s00383-020-04822-w.
17. Mavropulo TK, Mokiia-Serbina SO. (2022). Telefonni konsultatsii pediatrichnykh patsientiv – naskilky tse bezpechno? Zdorovia dytyny. 3 (11): 39–50. [Мавропуло ТК, Мокія-Сербіна СО. (2022). Телефонні консультації педіатричних пацієнтів – наскільки це безпечно? Здоров'я дитини. 3 (11): 39–50]. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.3.2022.1511>.
18. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. (2019). Rezultaty opytuvannia likariv pervynnoi lanky u piaty oblastiakh. [Міністерство охорони здоров'я України. (2019). Результати опитування лікарів первинної ланки у п'яти областях]. URL: [https://moz.gov.ua/uploads/2/14077-telemedicina\\_2019\\_05\\_27\\_ukr.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/2/14077-telemedicina_2019_05_27_ukr.pdf).
19. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. (2022). Polozhennia pro kabinet telemedytsyny zakladu okhorony zdorovia. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy 19.10.2015 No. 681. Iz zminamy, vnesenymy zghidno z Nakazom Ministerstva okhorony zdorovia No. 218 vid 03.02.2022. [МОЗ України. (2022). Про затвердження нормативних документів щодо застосування телемедицини у сфері охорони здоров'я. Наказ МОЗ України від 19.10.2015 № 681]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/r1400-15#Text>.
20. Mintegi S, Bressan S, Gomez B, Da Dalt L, Blázquez D, Olaciregui I et al. (2014, Oct). Accuracy of a sequential approach to identify young febrile infants at low risk for invasive bacterial infection. Emerg Med J. 31 (e1): e19–24. doi: 10.1136/emmermed-2013-202449.
21. NICE. (2021). Fever in under 5s: assessment and initial management NICE guideline [NG143]. Published: 07 November 2019. Last updated: 26 November 2021. NICE guideline published. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng143>.
22. Nigrovic LE, Mahajan PV, Blumberg SM, Browne LR, Linakis JG, Ruddy RM et al. (2017, Jul). The Yale Observation Scale Score and the Risk of Serious Bacterial Infections in Febrile Infants. Pediatrics. 140 (1): e20170695. doi: 10.1542/peds.2017-0695.
23. Oldroyd C, Day A. (2011, Jul). The use of pediatric early warning scores in the emergency department. J Emerg Nurs. 37 (4): 374–376; quiz 424. doi: 10.1016/j.jen.2011.03.007.
24. Puls reference. (2020). Clinical support tool for remote clinical assessment. Fever pathway 2020. URL: <https://www.pulsetoday.co.uk/covid-19-primary-care-resources/guides/11-primary-care-pathways-for-remotely-assessing-children/>.
25. Rademacher NJ, Cole G, Psoter KJ, Kelen G, Fan JWZ, Gordon D, Razzak J. (2019, May 8). Use of Telemedicine to Screen Patients in the Emergency Department: Matched Cohort Study Evaluating Efficiency and Patient Safety of Telemedicine. JMIR Med Inform. 7 (2): e11233. doi: 10.2196/11233.
26. Rees P, Edwards A, Powell C, Hibbert P, Williams H, Makeham M et al. (2017, Jan 17). Patient Safety Incidents Involving Sick Children in Primary Care in England and Wales: A Mixed Methods Analysis. PLoS Med. 14 (1): e1002217. doi: 10.1371/journal.pmed.1002217.
27. Severini RDSG, Oliveira PC, Couto TB, Simon Junior H, Andrade APM, Nanbu DY, Farhat SCL, Schvartsman C. (2022, Mar-Apr). Fast, cheap and feasible: Implementation of pediatric telemedicine in a public hospital during the Covid-19 pandemic. J Pediatr (Rio J). 98 (2): 183–189. doi: 10.1016/j.jpmed.2021.05.007.
28. Simon Junior H, Pedreira MC, Barbosa SMM, Fernandes TF, Escobar AMU. (2022, Aug 8). Clinical management of fever in children in Brazil: practical recommendations from an expert panel. Einstein (Sao Paulo). 20: eRW6045. doi: 10.31744/einstein\_journal/2022RW6045.
29. Telemed24. (2020). Poriadok orhanizatsii medychnoi dopomohy na pervynnomu, vtorynnomu, tretynnomu rivniakh izzastosuvanniam temedytsyny (internet-resurs). [Telemed24. (2020). Порядок організації медичної допомоги на первинному, вторинному, третинному рівнях із застосуванням телемедицини (інтернет-ресурс)]. URL: <https://telemed24.ua/articles/poryadok-organizacii-meddopomogy-iz-zastosuvanniam-telemedycyny>.
30. Waisman Y. (2016). Telemedicine in pediatric emergency care: an overview and description of a novel Service in Israel. J Intensive & Crit Care. 2: 2. doi: 10.21767/2471-8505.100026.
31. WHO. (1997). A health telematics policy in support of WHO's Health-for-all strategy for global health development: report of the WHO Group Consultation on Health Telematics. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63857>.

#### Відомості про авторів:

**Мокія-Сербіна Світлана Олексіївна** — д.мед.н., проф. каф. педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики Дніпровського ДМУ.

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

**Мавропуло Тетяна Карлівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії 3 та неонатології Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. Вернадського, 9.

**Литвинова Тетяна Валеріївна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Кривий Ріг, вул. С. Колачевського, 55.

Стаття надійшла до редакції 02.12.2022 р., прийнята до друку 07.02.2023 р.



УДК 614.253.8:616.314.17-084-053.2

**А.А. Мальська<sup>1</sup>, Р.Ю. Дуб<sup>2</sup>, З.Р. Пришко<sup>1</sup>, Г.М. Солонько<sup>1</sup>**

## Роль педіатра у формуванні зубощелепної системи та збереженні стоматологічного здоров'я дітей

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна<sup>2</sup>КНП ЛОР «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 1(129): 59-64. doi 10.15574/SP.2023.129.59

**For citation:** Malska AA, Dub Rlu, Pryshko ZR, Solonko HM. (2023). The role of the pediatrician in the formation of the dentition and in the preservation of children's dental health. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(129): 59-64. doi 10.15574/SP.2023.129.59.

**Мета** — проаналізувати роль педіатра у формуванні зубощелепної системи та збереженні стоматологічного здоров'я в дітей, здійснивши огляд світових досліджень на цю тему. Проаналізовано дані наукової літератури щодо обізнаності педіатрів у профілактиці захворювань здоров'я ротової порожнини дітей та вчасності скерування до дитячого стоматолога.

Відомо, що нелікований карієс негативно впливає на загальне самопочуття і благополуччя дитини, спричиняючи біль, порушуючи можливість кусати та жувати, а відтак — і на набір маси тіла та ріст, самооцінку та комунікативні навички. Хронічний біль і дискомфорт, спричинений карієсом зубів, також негативно впливає на когнітивний розвиток та пов'язаний із пропусками школи та браком концентрації. Оскільки найменші діти відвідують педіатра значно частіше за стоматолога, дуже важливо, щоб педіатри володіли відповідними знаннями щодо розвитку та прогресування карієсу, принципів його профілактики, способів збереження та поліпшення здоров'я ротової порожнини дитини. Співпраця дитячого стоматолога, батьків та педіатра — це тристоронній процес заради здоров'я ротової порожнини дитини.

Більшість досліджень показали недостатній рівень знань педіатрів щодо карієсу, шляхів його передачі, а також те, що педіатри мають обмежені знання та розуміння стосовно початкових клінічних ознак карієсу, рекомендованого віку для першого візиту до стоматолога, етіології карієсу та рекомендацій стосовно застосування фторвмісних паст.

Відтак важливо поліпшувати знання та практичні навички щодо збереження здоров'я ротової порожнини дітей у практиці педіатра.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** педіатр, стоматолог, карієс, діти.

### The role of the pediatrician in the formation of the dentition and in the preservation of children's dental health

**A.A. Malska<sup>1</sup>, R.Iu. Dub<sup>2</sup>, Z.R. Pryshko<sup>1</sup>, H.M. Solonko<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine<sup>2</sup>CNE «Lviv Regional Children's Clinical Hospital «OKHMATDYT», Ukraine

**Purpose** — to analyze the role of the pediatrician in the formation of the dentition and the preservation of dental health in children, reviewing world research on this topic. The data of scientific literature on the awareness of pediatricians in the prevention of children's oral health diseases and timely referral to a pediatric dentist are analyzed.

Untreated tooth decay is known to negatively affect a child's overall health and well-being, causing pain, impairing the ability to bite and chew, and thus affecting weight gain and growth, self-esteem, and communication skills. Chronic pain and discomfort caused by dental caries also negatively affects cognitive development and is associated with school absenteeism and lack of concentration. Since the youngest children visit pediatricians much more often than dentists, it is very important that pediatricians have the appropriate knowledge of the development and progression of caries, the principles of its prevention, and ways to maintain and improve the child's oral health. The cooperation of a pediatric dentist, parents and pediatrician is a three-way process for the sake of a child's oral health.

Most studies have shown that pediatricians have insufficient knowledge of caries and its transmission, and that pediatricians have limited knowledge and understanding of the initial clinical signs of caries, the recommended age for the first visit to the dentist, the etiology of caries, and recommendations for the use of fluoride toothpastes.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** pediatrician, dentist, caries, children.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає зубний карієс як надзвичайно важливу міжпрофесійну проблему серед лікарів первинної ланки. Важливу роль у збереженні здоров'я ротової порожнини відведено саме педіатрам. Доведено, що 60–90% дітей у світі мають карієс, який зустрічається значно частіше за таке захворювання, як, наприклад, бронхіальна астма. Карієс є прогресуючим захворюванням, якому можна запобігти, однак якщо його не лікувати, він стане суттєвою проблемою загального здоров'я організму дитини [16].

За даними глобального дослідження тягря хвороб, захворювання ротової порожнини діагностуються в понад половини населення світу [8].

У програмі «Глобальні цілі стоматологічного здоров'я на XXI століття» ВООЗ закликала «сприяти стоматологічному здоров'ю та мінімізувати вплив стоматологічних захворювань на загальне здоров'я і психосоціальний розвиток; мінімізувати вплив стоматологічних проявів загальносоматичних захворювань в окремих осіб та суспільства в цілому; використовувати ці прояви для ранньої діагностики,



**Рис. 1.** Ранній дитячий карієс у дитини віком 3 роки. Зруйновані коронки різців і молярів



**Рис. 2.** Тяжкий ранній дитячий карієс у дитини віком 1 рік 8 місяців. Прорізування тимчасових зубів ще не завершене



**Рис. 3.** Ранній дитячий карієс у дитини віком 4 роки. Уражені всі прорізані зуби

профілактики та ефективного лікування системних захворювань» [18].

В Україні серед хвороб органів ротової порожнини преvalюють ураження твердих тканин зубів і пародонту у вагітних та дітей. Поширеність карієсу в дітей досягає 72,3%, гінгівіту — 70–95%, пародонтиту — 4,1–16,4% [21].

**Мета** дослідження — визначити роль педіатрів у забезпеченні стану здоров'я ротової

порожнини дітей; виявити рівень знань цих лікарів у стоматології.

Карієс визначається як інфекційне контактне захворювання, збудником, якого є переважно *Streptococcus mutans*. Цей патологічний процес розвивається після прорізування зубів і характеризується демінералізацією та руйнуванням твердих тканин зубів із наступним утворенням дефекту у вигляді каріозної порожнини.

Розрізняють вертикальний і горизонтальний шляхи передачі карієсу. Вертикальним називається шлях передачі, коли збудник потрапляє в організм дитини від батьків через слину, а горизонтальним — коли збудник потрапляє від інших членів родини, якщо між ними відбувається обмін слиною.

Виділяють основні детермінанти інфікування карієсом у дітей:

- Не санована ротова порожнина в батьків.
- Попереднє переживання їжі.
- Користування загальним посудом.
- Облизування соски.
- Поцілунки.
- Страх перед лікуванням зубів у батьків.
- Куріння.
- Харчові звички в родині.

Вчені виділяють такий термін, як ранній дитячий карієс, або пляшечковий карієс [6]. Під цим терміном розуміють дієт-індуковане захворювання, яке характеризується раннім початком і швидким прогресуванням та визначається наявністю в дитини віком від 1 року до 6 років одного і більше тимчасових зубів, уражених карієсом (рис. 1–3).

До причин розвитку пляшечкового карієсу належать вживання підсолоджених напоїв або молочних сумішей з пляшечки вночі, нічне грудне вигодовування після першого року життя, нерегулярне або відсутнє чищення зубів дитині, особливо на ніч, а також відсутність звернень до дитячого стоматолога на контрольні огляди.

За даними ВООЗ, ранній дитячий карієс є причиною понад 20% усіх звернень до стоматолога по невідкладну допомогу. Ці візити були першим контактом дитини зі стоматологом у понад половини (50%) пацієнтів віком до 4 років.

Найпоширенішою причиною відмови від стоматологічної допомоги є те, що батькам іноді складно зрозуміти необхідність лікування тимчасових зубів, оскільки серед населення поширена думка, що тимчасові зуби не потрібно лікувати, а діти майже завжди не мають бажан-

ня співпрацювати зі стоматологом, відтак часто необхідною є загальна анестезія або седація.

Відомо, що нелікований карієс негативно впливає на загальне самопочуття та благополуччя дитини, оскільки спричиняє біль, порушує можливість кусати та жувати, відтак негативно впливає на набір маси тіла та ріст, самооцінку та комунікативні навички. Хронічний біль і дискомфорт, спричинений карієсом зубів, негативно впливає на когнітивний розвиток і пов'язаний із пропусками школи та браком концентрації.

Оскільки наймолодші діти відвідують педіатра значно частіше за стоматолога, дуже важливо, щоб педіатри володіли відповідними знаннями щодо розвитку та прогресування карієсу, принципів його профілактики, способів збереження та поліпшення здоров'я ротової порожнини дитини. Співпраця дитячого стоматолога, батьків та педіатра — це тристоронній процес заради здоров'я ротової порожнини дитини.

Педіатрові відводиться значна роль у профілактиці раннього карієсу молочних зубів, саме педіатр повинен надати рекомендації щодо вигодовування на першому році життя, пам'ятати про особливості лікування соматичних захворювань, зокрема, про те, що антигістамінні препарати зменшують саливацію, цукровмісні сиропи підвищують розчинність емалі, а незадовільна гігієна ротової порожнини під час хвороби створює ідеальні умови для розвитку карієсу. Саме педіатр повинен вчасно скеровувати на консультацію до дитячого стоматолога та мотивувати батьків дитини до стоматологічного лікування.

Відтак важливо поліпшувати знання та практичні навички педіатра щодо збереження здоров'я ротової порожнини дітей [19].

Під егідою ВООЗ у 2000 та 2020 рр. проведено глобальні дослідження щодо ролі педіатра у збереженні стоматологічного здоров'я дітей, а також стосовно рівня знань і активності педіатра в цьому питанні.

У 2020 р. у журналі «BMC Oral Health» австралійські науковці опублікували мультицентрове дослідження на тему: «Необхідні знання та їх практичне застосування щодо збереження здоров'я ротової порожнини у дітей». Але, незважаючи на спроби залучити лікарів первинної ланки до формування здоров'я ротової порожнини, дослідження свідчать, що усвідомлення необхідності скринінгу патології ротової порожнини залишається на недостатньому рівні.

Проведено систематизований літературний огляд 42 наукових статей, зокрема, дослідження виконано у 19 країнах. Зроблено такі висновки: карієс зубів є значною проблемою у сфері громадського здоров'я і однією з найчастіших хронічних патологій, що уражують дітей; педіатри та сімейні лікарі відіграють вагомий роль у забезпеченні стану здоров'я ротової порожнини дітей; знання щодо орального здоров'я серед педіатрів є недостатніми з численними прогалинами у ключових сферах, у тому числі щодо термінів первинного скерування на консультацію до стоматолога, діагностики карієсу та можливості оцінки ризиків його розвитку [14].

У 2009 р. у США проведено національне дослідження щодо ролі педіатра в збереженні здоров'я дитини [16]. С. W. Lewis та співавт. виявили, що педіатри потребують адекватного навчання щодо забезпечення стану здоров'я ротової порожнини дітей у медичних університетах, під час резидентури та на спеціалізованих курсах. Автори рекомендували додати навчальний модуль щодо стоматологічного здоров'я та догляду за зубами до циклу лекцій та практичних занять щодо обстеження дітей. Лікарі-стоматологи, які мали б проводити навчання, повинні допомогти правильно опанувати практичні навички щодо зубощелепної системи, стимулювати майбутню міжфахову співпрацю та пропагувати скерування дітей до стоматолога.

Також автори наголосили, що доцільним є розроблення сучасних рекомендацій щодо профілактики карієсу для розширення знань і поліпшення ролі педіатрів у профілактиці карієсу, незважаючи на те, що вони не зможуть повноцінно замінити ту послугу, яку надають стоматологи.

Науковці зазначили, що педіатри потребують більших ресурсів, аби бути успішно залученими до профілактики карієсу та здоров'я зубів у дітей. Проте брак часу та лікарів ускладнюють процес надання необхідної інформації щодо здоров'я зубів, якої насправді потребують діти та батьки під час візиту до педіатрів.

S. A. Dumas та співавт. у 2013 р. повідомили, що тільки два дослідження проведено з використанням методів спостереження для оцінювання навичок педіатрів щодо діагностування раннього карієсу [7].

S. A. Dumas та співавт. визначали вміння педіатрів ідентифікувати видимий наліт, результати потім порівнювали із заключеннями обстежень, що проводили гігієністи. Виявлено, що



педіатри (n=28) діагностували видимий наліт лише у 39% дітей (n=118).

Також лікарі-стоматологи США провели превентивний огляд ротової порожнини у 1288 дітей для визначення оптимальних термінів скерування до стоматолога, але результати показали вкрай низькі рівні скерування дітей на консультацію до стоматолога [17].

Дослідження у США та Індії показали, що педіатри відіграють важливу роль у виявленні дентальних проблем, тому повинні консультувати дітей та батьків щодо профілактики карієсу [1,5,9,15].

Національне дослідження у США засвідчило, що 90% педіатрів погоджуються з тим, що вони повинні оглядати стан зубів, проте тільки половина (54%) відзначила, що оглядає зуби дітей віком 0–3 роки [16].

В Австралії педіатри повідомили, що проводять загальні огляди, у тому числі обстеження грудної клітки (71%) і серця (77%), проте лише 40% з них рутинно проводять огляд ротової порожнини [14].

А. Karasz та співавт. зробили висновок, що більшість педіатрів знають, що необхідно скерувати дітей першого року життя до стоматолога, однак лише кілька це зробило [13].

Недостатнє скерування до стоматологів виявлено в більшості проведених досліджень. Дослідження у США показали, що серед дітей першого року життя скеровано до стоматолога лише 8–45% [10].

М. Virđi та співавт. доповіли, що лише 2/3 педіатрів обстежують ротову порожнину дітей та лише тоді, коли пацієнти (їхні батьки) вказують, що мають проблеми із зубами [20].

М. D. Indira та співавт. зробили висновок, що лише 11% педіатрів рутинно радять батькам дитини першого року життя відвідати з нею дитячого стоматолога [11].

V. Dickson–Swift та співавт. у 2020 р. опублікували дослідження щодо знань і практичних навичок педіатрів стосовно здоров'я ротової порожнини дітей та зробили висновок, що педіатри мають обмежені знання про початкові клінічні ознаки карієсу, рекомендований вік для першого візиту до стоматолога, етіологію карієсу та рекомендоване застосування фторвмісних паст. Така ситуація спричинена недостатньою освітою та підготовкою, обмеженням часу під час візиту та труднощами скерування, пов'язаними з нюансами медичної страховки. Необхід-

ним є розроблення валідного інструменту для оцінки знань і практичних навичок педіатрів у цьому питанні. Автори наголосили, що їхнє дослідження є відправною точкою для подальших досліджень [4].

З метою поліпшення стану зубощелепної системи та здоров'я ротової порожнини дитячої стоматології надають педіатрам певні рекомендації.

Клінічне обстеження пацієнта слід розпочинати з огляду ротової порожнини, однак це залежить від віку пацієнта, оскільки в педіатрії лікар завжди повинен підлаштовуватися під пацієнта. Під час огляду ротової порожнини дитини необхідно звертати увагу не лише на слизову оболонку ротоглотки, язика, мигдаликів, але й на стан зубів і тканин пародонту. Педіатрам важливо знати ключові анатомо-фізіологічні особливості твердих і м'яких тканин ротової порожнини, розуміти значення дотримання гігієни ротової порожнини для збереження здоров'я дитини, вміти своєчасно розпізнати патологію зубощелепної системи, вчасно скерувати до дитячого стоматолога для призначення адекватного лікування.

На консультацію до дитячого стоматолога педіатри повинні скерувати дитину протягом 6 місяців після прорізування першого зуба, але не пізніше першого року життя, а також мотивувати батьків дитини до стоматологічного лікування.

Профілактична робота педіатра з дітьми та їхніми батьками щодо збереження стоматологічного здоров'я передбачає діяльність за трьома основними напрямками:

- раціональне харчування;
- гігієна порожнини рота;
- регулярне застосування зубних паст із фтором.

Для збереження стоматологічного здоров'я найважливішими є обмеження кількості легкозасвоюваних вуглеводів та збалансоване харчування усієї родини. Частота вживання їжі корелює з розвитком карієсу. Солодкі напої, молоко зі смаком та напої з високим вмістом вуглеводів можуть підвищувати ризик виникнення карієсу. Цукерки, родзинки, що прилипають до поверхні зубів, ще довго впливають на зубну емаль. Бактерії ротової порожнини використовують цей цукор як їжу та спричиняють підвищення рН у ротовій порожнині. Будь-яка їжа або напій, що містить вуглеводи та вживається протя-



гом тривалого часу чи з більшою частотою, має подібний ефект.

Важливу роль відграє гігієна порожнини рота. Головні вимоги — правильно чистити зуби і доглядати за порожниною рота, робити це регулярно та виконувати догляд упродовж дня.

Фтор — найефективніший у профілактиці карієсу та абсолютно безпечний за умови його правильного застосування. Регулярне використання зубних паст із вмістом фтору є необхідним для профілактики зубного карієсу як у дітей, так і в дорослих. Частота призначення фторвмісних паст різниться в проведених дослідженнях. Однак загальний рівень і частота призначень визначаються як низькі.

За дослідженнями С.W. Lewis та співавт., ще у 2009 р. 20% педіатрів погоджувалися з тим, що мають рекомендувати застосування фтормісних паст, але лише 4% педіатрів це робили [16].

За останні 6 років ці цифри зросли незначно — до 12% у США для дітей віком 3–6 років [22].

Натомість майже 90% педіатрів в Італії (2006) та лише 7% у Бельгії (2008) призначали фторвмісні пасти [2,3].

S. Jullien та співавт. у дослідженні «Профілактика карієсу фтором у дітей до 5 років», опублікованому у «BMC Pediatr» (2021) зробили висновок, що фторування води, яке широко впроваджується в усьому світі протягом кількох десятиліть, знижує поширеність карієсу зубів. Фторування солі або молока також ефективні для запобігання карієсу зубів у дітей. Докази впливу пероральних добавок фтору для профілактики карієсу обмежені та суперечливі. Застосування фторвмісних зубних паст незмінно доведене як ефективне для профілактики карієсу. Докази впливу різних рівнів концентрації фтору в зубних пастах більш обмежені.

Фториди для місцевого застосування (гелі та лаки) ефективні для профілактики карієсу зубів і переважно рекомендовані дітям із високим ризиком розвитку карієсу. Вживання доба-

вок фтору в ранньому дитинстві та рівень фтору 0,7 ppm у питній воді пов'язаний з ризиком розвитку флюорозу зубів від незначних до тяжких форм, які викликають естетичні проблеми [12].

Застосовувати фторвмісні пасти рекомендовано одразу після прорізування першого зуба. Кількість пасти для дітей віком до 3 років має бути розміром із рисове зерно, а від 3 років — розміром із горошину.

Під час рутинних консультацій у педіатра батькам слід наголошувати, щоб не привчали дітей до нічного пиття з пляшечки, а скорочували до мінімуму кількість цукру в напоях, вночі замість суміші в пляшечку наливали лише кип'ячену воду, не зловживали соками, особливо консервованими. Згідно з останніми рекомендаціями Американської академії педіатрії, не варто давати сік дітям першого року життя, слід припиняти пиття з пляшечки, щойно діти навчилися пити з горнятка.

### Висновки

Педіатрам слід спрямовувати власну діяльність на профілактику захворювань і підвищення якості життя пацієнтів, розуміти важливість навчання батьків та дітей основам правильного догляду за ротовою порожниною, збереження і зміцнення стоматологічного здоров'я.

Співпраця дитячого стоматолога і педіатра забезпечить: створення повноцінних умов для дозрівання тимчасових зубів, усунення факторів ризику розвитку карієсу та зубощелепних аномалій.

Вчасне проведення профілактичних заходів та лікування, корегування харчування та гігієнічний догляд за ротовою порожниною, сприяння повноцінному функціонуванню тимчасових зубів до їхньої фізіологічної зміни сприятиме поліпшенню стоматологічного і соціального здоров'я та якості життя дитини.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Apresov D, Rainchuso L, Dominick C, Boyd L. (2016). Attitudes and practices among medical providers regarding oral health assessments in young children. J Calif Dent Assoc. 44 (11): 689–697.
2. Bottenberg P, Van Melckebeke L, Louckx F, Vandenplas Y. (2008). Knowledge of Flemish paediatricians about children's oral health results of a survey. Acta Paediatr. 97 (7): 959–963.
3. Di Giuseppe G, Nobile CG, Marinelli A, Angelillo IF. (2006). Knowledge, attitude and practices of pediatricians regarding the prevention of oral diseases in Italy. BMC Public Health. 6: 176.
4. Dickson–Swift V, Kenny A, Gussy M et al. (2020). The knowledge and practice of pediatricians in children's oral health: a scoping review. BMC Oral Health. 211.

5. Dima S, Chang WJ, Chen JW, Teng NC. (2018). Early childhood caries-related knowledge, attitude, and practice: discordance between pediatricians and dentists toward medical office-based prevention in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health*. 15 (6): 1067.
6. Drury TF, Horowitz AM, Ismail AI, Maertens MP, Rozier RG, Selwitz RH. (1999). Diagnosing and reporting early childhood caries for research purposes. A report of a workshop sponsored by the National Institute of Dental and Craniofacial Research, the Health Resources and Services Administration, and the Health Care Financing Administration. *J Public Health Dent*. 59 (3): 192–197. doi: 10.1111/j.1752-7325.1999.tb03268.x. PMID: 10649591.
7. Dumas SA, Weaver KE, Park SY, Polk DE, Weyant RJ, Bogen DL. (2013, Jul). Accuracy of visible plaque identification by pediatric clinicians during well-child care. *Clin Pediatr (Phila)*. 52 (7): 645–651. doi: 10.1177/0009922813483876. Epub 2013 Apr 9. PMID: 23572449; PMCID: PMC4079698.
8. GBD. (2016). Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 390 (10100): 1211–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2. Erratum in: *Lancet*. 2017 Oct 28. 390 (10106): e38. PMID: 28919117; PMCID: PMC5605509.
9. Hadjipanayis A, Grossman Z, del Torso S, Michailidou K, Van Esso D, Cauwels R. (2018). Oral health training, knowledge, attitudes and practices of primary care paediatricians: a European survey. *Eur J Pediatr*. 177 (5): 675–681.
10. Hinze ES, Casamassimo PS, Seale NS, McIlroy M, Kerins CA, McWhorter AG. (2014). Relative value of oral health in well-child care: a survey of pediatricians in Texas and Ohio. *J Dent Child*. 81 (2): 84–90.
11. Indira MD, Dhull KS, Nandlal B. (2015). Knowledge, attitude and practice toward infant Oral healthcare among the pediatricians of Mysore: a questionnaire survey. *Int J Clin Pediatr Dent*. 8 (3): 211–214.
12. Jullien S. (2021, Sep 8). Prophylaxis of caries with fluoride for children under five years. *BMC Pediatr*. 21 (1): 351. doi: 10.1186/s12887-021-02702-3. PMID: 34496756; PMCID: PMC8424787.
13. Karasz A, Patel V, Ranasinghe S, Chaudhuri K, McKee D. (2014). Preventing caries in young children of immigrant Bangladeshi families in New York: perspectives of mothers and paediatricians. *Community Dent Health*. 31 (2): 80–84.
14. Koirala A, O'Connor E, Widmer R, Kilpatrick N, Goldfeld S. (2019). Oral health care: the experience of Australian paediatricians. *J Paediatr Child Health*. 55 (11): 1374–1380.
15. Kumar P, Kumar P, Dixit A, Gupta V, Singh H, Sargaiyan V. (2014). Cross-sectional evaluation of awareness of prevention of dental caries among general pediatricians in Ghaziabad district, India. *Ann Med Health Sci Res*. 4 (3): S302–S306.
16. Lewis CW, Boulter S, Keels MA, Kroi DM, Mouradian WE, O'Connor KG, Quinonez RB. (2009, Nov-Dec). Oral health and pediatricians: results of a national survey. *Acad Pediatr*. 9 (6): 457–461. doi: 10.1016/j.acap.2009.09.016. PMID: 19945080.
17. Murthy GA, Mohandas U. (2010). The knowledge, attitude and practice in prevention of dental caries amongst pediatricians in Bangalore: a cross — sectional study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 28: 100–103.
18. Petersen PE. (2009, Feb). Global policy for improvement of oral health in the 21<sup>st</sup> century — implications to oral health research of World Health Assembly 2007, World Health Organization. *Community Dent Oral Epidemiol*. 37 (1): 1–8. doi: 10.1111/j.1600-0528.2008.00448.x. Epub 2008 Nov 12. PMID: 19046331.
19. Section On Oral Health. (2014, Dec). Maintaining and improving the oral health of young children. *Pediatrics*. 134 (6): 1224–1229. doi: 10.1542/peds.2014-2984. PMID: 25422016.
20. Virdi M, Kaur M, Mittal S. (2010). Pediatricians take on oral health care of children. *Int J Pediatr Neonatol*. 13: 1.
21. Voronenko Yu V, Mazur IP, Pavlenko OV. (2019). Stomatologichna dopomoha v Ukraini: analiz osnovnykh pokaznykiv diialnosti za 2018 rik. *Dovidnyk. Kropyvnytskyi: Polium*: 176. [Вороненко ЮВ, Мазур ІП, Павленко ОВ. (2019). Стоматологічна допомога в Україні: аналіз основних показників діяльності за 2018 рік. Довідник. Кропивницький: Поліум: 176].
22. Weatherspoon DJ, Horowitz AM, Kleinman DV. (2016). Maryland physicians' knowledge, opinions, and practices related to dental caries etiology and prevention in children. *Pediatr Dent*. 38 (1): 61–67.

#### Відомості про авторів:

**Мальська Андріана Андріївна** — к. мед. н., доц. каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського НМУ імені Д. Галицького.

Адреса: м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а; тел. +38 (032) 260-01-88. <https://orcid.org/0000-0003-3484-153X>.

**Дуб Роксоляна Юріївна** — лікар педіатр КНП ЛОР «ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31.

**Пришко Зоряна Романівна** — к. мед. н., доц. кафедри стоматології дитячого віку Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. М. Пекарська, 69 <https://orcid.org/0000-0003-1645-7024>.

**Солонько Галина Миронівна** — к. мед. н., доц. каф. стоматології дитячого віку Львівського НМУ імені Д. Галицького, експерт МОЗ з питань дитячої стоматології, обласний дитячий стоматолог ДООЗ ЛОДА. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69 а. <https://orcid.org/0000-0001-8395-9097>.

Стаття надійшла до редакції 14.11.2022 р., прийнята до друку 07.02.2023 р.

УДК 616.5-002-056.7:615.454.1]-053.2

**О.М. Мочульська, Т.В. Гаріян, І.М. Горішний, Н.М. Ярема**

## **Застосування емолієнтів при atopічному дерматиті в дітей (огляд літератури)**

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 1(129): 65-71. doi 10.15574/SP.2023.129.65

**For citation:** Mochulska OM, Hariyan TV, Horishnyi IM, Yarema NM. (2023). Using of emollients in children with atopic dermatitis (literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 1(129): 65-71. doi: 10.15574/SP.2023.129.65.

Сучасна зовнішня фармакотерапія atopічного дерматиту в дітей має бути етіопатогенетичною і впливати на механізми формування алергічного запалення. Зовнішня терапія atopічного дерматиту в дітей полягає в місцевому застосуванні емолієнтів, глюкокортикостероїдів, антилейкотрієнових, антигістамінних препаратів, топічних інгібіторів кальциневрину, у разі ускладнених форм — протибактерійних, протигрибкових, протівірусних препаратів поряд із доглядом за шкірою. Усунення сухості шкіри — найважливіша складова зовнішньої терапії atopічного дерматиту. Емолієнти є основними засобами базової зовнішньої терапії atopічного дерматиту, які виконують роль відновлення та захисту рогового шару епідермісу, підтримуючи гідро-ліпідний баланс і попереджуючи трансепідермальну втрату води, зменшують сухість, свербіж і лущення, володіють глюкокортикоїд-зберігаючим ефектом, використовуються для досягнення і підтримки контролю над симптомами захворювання. Емолієнти містять ліпіди і діють через оклюзію, захоплення природної вологи в шкірі, і/або завдяки властивостям зволожувального компонента, який витягує воду з дерми в епідерміс. Емолієнти слід поєднувати з місцевою та системною терапією atopічного дерматиту в дітей за будь-якого ступеня тяжкості, застосовувати самостійно в період ремісії, збільшуючи тривалість останньої і попереджуючи рецидиви.

**Мета** — підвищити поінформованість лікарів і пацієнтів щодо сучасних особливостей застосування емолієнтів при atopічному дерматиті в дітей.

Застосування емолієнтів спільно з гідратацією і очищенням шкіри сприяє відновленню та збереженню бар'єрної функції шкіри, зменшує сприйнятливість до подразників і алергенів. Емолієнти пом'якшують, згладжують і регідратують шкіру, що дає змогу зменшити неприємні відчуття, сухість, свербіж, запалення при atopічному дерматиті в дітей. Великий спектр лікарських форм емолієнтів, у тому числі очищувальні засоби для миття (гелі, пінки/муси, мила, розчини), а також засоби, що не змиваються (лосьйони, креми, мазі, емульсії), робить цю групу препаратів доступними для великої кількості пацієнтів із різними клінічними ситуаціями. Емолієнти можуть застосовуватися самостійно, а також як ад'ювантна терапія з іншими топічними або системними засобами при atopічному дерматиті в дітей. Ефективне застосування емолієнтів поліпшує стан шкіри, позитивно впливає на якість життя.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** емолієнти, діти, алергія, шкіра, atopічний дерматит.

### **Using of emollients in children with atopic dermatitis (literature review)**

**O.M. Mochulska, T.V. Hariyan, I.M. Horishnyi, N.M. Yarema**

I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Modern external pharmacotherapy of atopic dermatitis in children should be etiopathogenetic and effects on the mechanisms of formation of allergic inflammation. External therapy of atopic dermatitis in children consists in the local application of emollients, glucocorticosteroids, antileukotriene, antihistamine medications, topical calcineurin inhibitors, in the case of complicated forms — antibacterial, antifungal, antiviral medications along with skin care. Eliminating dryness of the skin is the most important part of the external therapy of atopic dermatitis. Emollients are the main agents of the basic external therapy of atopic dermatitis, which perform the role of restoring and protecting the stratum corneum of the epidermis, maintaining hydro-lipid balance and preventing transepidermal water loss, reduce dryness, itching and peeling, have a glucocorticoid-saving effect, are used to achieve and maintain control over the symptoms of the disease. Emollients contain lipids and work through occlusion, trapping natural moisture in the skin, and/or through the properties of a humectant component that draws water from the dermis into the epidermis. Emollients are combined with local and systemic therapy of atopic dermatitis of any degree of severity, it should be used independently in the period of remission, increasing the duration of remission and preventing relapses.

**Purpose** — to increase the awareness of doctors and patients about the current features of the use of emollients in atopic dermatitis in children. The use of emollients together with hydration and cleaning of the skin contributes to the restoration and preservation of a skin barrier function, reduces susceptibility to irritants and allergens. Emollients soften, smooth and rehydrate the skin, which helps to reduce unpleasant sensations, dryness, itching, inflammation at atopic dermatitis in children. A wide range of dosage forms of emollients, including cleansing agents for washing (gels, foams/mousses, soaps, solutions), as well as non-rinsable agents (lotions, creams, ointments, oils, emulsions), makes this group of medications available for a large number of patients with various clinical situations. Emollients can be used independently, as well as as adjuvant therapy with other topical or systemic agents at atopic dermatitis in children. The effective use of emollients improves the condition of the skin and has a positive effect on the quality of life.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** emollients, children, allergy, skin, atopic dermatitis.

### **Вступ**

**А**топічний дерматит (АД) — хронічне алергічне захворювання шкіри, яке зазвичай у ранньому дитячому віці розвивається в осіб із генетичною схильністю до atopії, характеризується рецидивним перебігом, типовим висипанням із віковими особливостями локалізації та морфології вогнищ

запалення [1,7–9], підвищенням рівня IgE у сироватці крові і гіперчутливістю до специфічних (алергенних) і неспецифічних (не алергенних) подразників. АД є надзвичайно поширеним захворюванням, яке уражує близько  $1/5$  населення у світі. АД частіше виникає в дітей (3,1–15,6%), ніж у дорослих (2,0–10,0%) [1,2,8].

Сучасна зовнішня фармакотерапія АД в дітей має бути етіопатогенетичною і впливати на



Рис. 1. Покроковий алгоритм лікування atopічного дерматиту [8,9]

механізми формування алергічного запалення, тому проблема пошуку шляхів удосконалення лікування дітей з АД ще довго залишатиметься актуальною. Відповідно до міжнародних програмних документів World Allergy Organization (WAO), International Consensus Conference on Atopic Dermatitis (ICCAD), European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI), Practical Allergology Consensus Report (PRACTALL) щодо лікування АД провідне місце посідає зовнішня терапія, яка потребує індивідуального підходу і щоденного спостереження за станом шкіри [1,7–9]. Зовнішня терапія АД в дітей (рис. 1) полягає в місцевому застосуванні емолієнтів, глюкокортикостероїдів, антилейкотрієнових, антигістамінних препаратів, топічних інгібіторів кальциневрину, у разі ускладнених форм — протибактерійних, протигрибкових, противірусних препаратів поряд із доглядом за шкірою [1–3,8,9]. Відповідно до фази дермального синдрому зовнішня терапія насамперед спрямована на: ліквідацію сухості шкіри; підвищення бар'єрної функції шкіри, відновлення водно-ліпідної плівки епідермісу, зменшення та усунення ознак запалення шкіри і пов'язаних із ним симптомів; елімінацію біологічно активних речовин і деструктивних субстанцій; лікування та профілактику вторинної інфекції [1–3,7].

Ефективність застосування емолієнтів при АД доведена, вони визнані ключовим елементом лікування цієї патології. Емолієнти використовуються для відновлення бар'єрної функції шкіри, зменшення свербіжів і збільшення гідратації рогового шару. За легкого перебігу АД іноді достатньо простих емолієнтів без додаткових інгредієнтів, для того щоб усунути симптоми й контролювати перебіг; за середньотяжкого і тяжкого — корисні емолієнти з дода-

ванням активних інгредієнтів, наприклад зволожувальних речовин [2–5,8,9].

Зовнішня терапія АД в дітей потребує індивідуального підходу і щоденного спостереження за станом шкіри. Лікарські форми для зовнішньої терапії АД слід застосовувати диференційовано — залежно від гостроти та динаміки запалення шкіри. Лікування зазвичай починають із застосування речовин низької концентрації, що діють поверхнево (розчини, аерозолі, лосьйони, збовтувані суміші, гелі), потім використовують форми глибокої дії (креми, мазі, олії) із поступовим збільшенням їхньої концентрації [5,10,11]. Вибір препарату визначають стадією хвороби, фазою запалення і ступенем вираженості шкірних проявів АД [5,10,11,12]. Перед застосуванням зовнішніх лікарських засобів очищають шкіру від гною, кірок, лусочок, залишків використаних препаратів, що подразнюють шкіру. Очищення шкіри сприяє тіснішому контакту з нею лікарських речовин і дає змогу досягти бажаного терапевтичного ефекту [5,10,11,13].

**Мета** роботи — підвищити поінформованість лікарів і пацієнтів щодо сучасних особливостей застосування емолієнтів при atopічному дерматиті в дітей.

Суша шкіра є одним з основних симптомів АД в дітей. Генетично обумовлені аномалії шкірного бар'єра спричиняють проникнення алергенів крізь шкіру з підвищеною схильністю до подразнення з подальшим її запаленням. Нестача філагрину в шкірі є найкраще вивченим порушенням, яке призводить до дефіциту дрібних молекул, які зв'язують воду в результаті фізіологічного катаболізму філагрину. Через нестачу філагрину формується дефіцит міжклітинних ліпідів у роговому шарі епітелію та неадекватне співвідношення його молекулярних складників (холестерин, жирні кислоти, кераміди). За таких умов



значно зростають трансепідермальні втрати води, спричиняючи епідермальні мікротріщини, розвивається сухість шкіри з лущенням. Руйнування бар'єра призводить до втрати захисної функції шкіри, запалення, і важливим проміжним кроком є порушення балансу між протеазою і антипротеазою [5,11,12,14].

Усунення сухості шкіри — найважливіша складова терапії АД. З цією метою застосовують емолієнти — лікувальні гелі для душу, мило, пінки/муси, розчини, індиферентні лосьйони, креми, мазі, олії, емульсії, здатні не лише очищати, але й підживлювати верхні шари шкіри, поліпшувати її еластичність, підвищувати регенераторні та захисні властивості [2,5,8,9]. Емолієнти є основними засобами базової зовнішньої терапії АД, які виконують роль відновлення та захисту рогового шару епідермісу, підтримуючи гідро-ліпідний баланс і попереджуючи трансепідермальну втрату води, зменшують сухість, свербіж і лущення, володіють глюкокортикоїд-зберігаючим ефектом, використовуються для досягнення і підтримки контролю над симптомами захворювання [2,3,5,6,8,9].

Емолієнти та зволожувальні засоби мають певні відмінності:

1) емолієнти — це ліпіди, які закупорюють поверхню шкіри, запобігаючи втраті води з рогового шару;

2) зволожувальні засоби — ліпідні емульсії, що активно зволожують шкіру за допомогою аплікації зволожувальної речовини на поверхню шкіри (часто гліцерин або сечовина).

Склад емолієнтів варіює, але більшість із них містять певну кількість ліпідів. Ліпіди — це широкий термін, що охоплює жири, воски та олії. Більшість тваринних жирів наразі використовуються рідко, винятком є лише ланолін. Віск представлений у складі як бджолиний віск. Найбільш широко застосовуваним ліпідом є рослинні олії, а також синтетичні олії, такі як полісілоксан. Ліпіди комбінуються з низкою інших речовин для виробництва величезної кількості різних за складом і комбінацією емолієнтів. Основними речовинами, що застосовуються при сухості шкіри, є гідрофільні та гідрофобні плівкоутворювачі разом зі зволожувальними засобами — гігроскопічними агентами (гліцерин, сечовина) [1,6,10,12,13].

Різноманітність емолієнтів можна уявити як лінійну множину, де на одному кінці

знаходяться жирні, воскові (з високим вмістом ліпідів), а на іншому — менш жирні, з високим вмістом води (з низьким вмістом ліпідів) препарати. Прості емолієнти базуються на ліпідах із різним вмістом води, разом зі стабілізаторами та консервантами. Складніші емолієнти також містять зволожувальні інгредієнти і продукуються в такому вигляді, щоб надати засобові додаткових властивостей, наприклад впливати на рівень всмоктування або проникності шкіри.

Єдиної класифікації емолієнтів немає, хоча якщо взяти за основу їхній термінологічний поділ, то можна умовно виокремити такі групи [5,10,12,14].

За походженням:

1) гідрофобні емолієнти (ліпідного походження);

2) гідрофільні емолієнти (водного походження);

3) змішаного походження, або амфіфільні (водно-ліпідні): з масовою часткою жирних компонентів до 50,0% умовно вважаються «легкими», понад 50,0% — «тяжкими».

За технологією виробництва:

1) технологія змішування «вода в олії» або «олія у воді» або технологія традиційних емульсій;

2) технологія дермамембранної структури або технологія ламінарних емульсій;

3) технологія мікросом/ліпосом;

4) нанотехнології з використанням наночастинок розміром не більше  $10^{-9}$ м;

5) інші технології.

За походження та механізмом дії:

1) ліпіди (мінеральна або рослинна олія, білий вазелін, рідкий парафін, ланолін, їх похідні);

2) фізіологічні ліпіди та ліпоїди (цераміди, холестерол, сквален, тригліцериди, фосfolіпіди, вищі жирні кислоти);

3) регідрантанти (гліцерин, сечовина, моно- та олігосахариди, компоненти натурального зволожувального фактора);

4) протисвербіжні компоненти (гліцин, бісабол, агоністи ендоканабіоїдних рецепторів);

5) репаративні та метаболотропні компоненти (декспантенол, метилурацил).

За складом натуральності інгредієнтів відповідно до європейської сертифікаційної системи «ECOCERT і COSMEBIO»:

1) натуральні (50,0% інгредієнтів мають природне або природне походження, яких 5,0% мають бути сертифіковані як органічні);

2) органічні (95,0% інгредієнтів природного походження, з яких 10,0% сертифіковані як органічні). В органічних емолієнтах не можуть застосовуватися: синтетичні барвники та силікони, гліцерин, карбомери, парабени, солі амонію. Можливе застосування незначної кількості мінеральних олій та продуктів нафтохімії [14,15]. Як уже зазначалося, традиційні технології емульсій «вода в олії» або «олія у воді», які вже багато років використовуються в косметології, недосконалі.

За формою випуску:

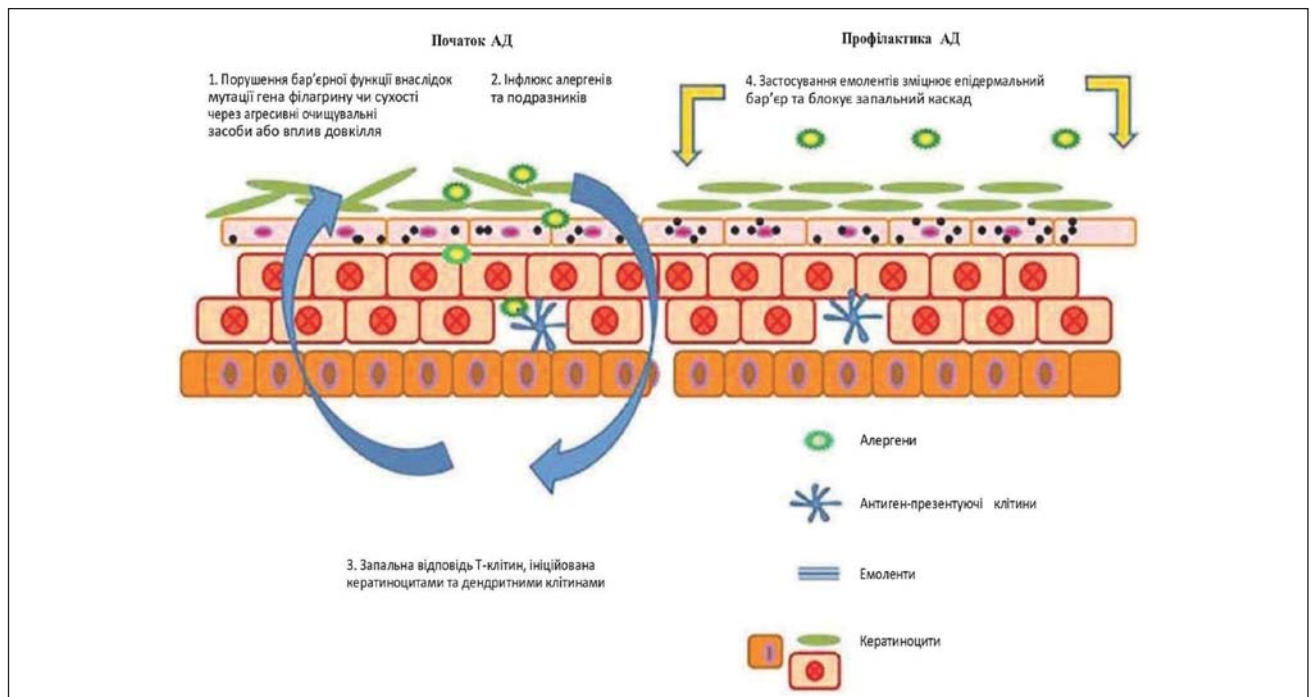
- 1) гелі;
- 2) пінки/муси;
- 3) мила;
- 4) розчини;
- 5) лосьйони;
- 6) креми;
- 7) мазі;
- 8) олії;
- 9) емульсії.

Емолієнти застосовуються для зволоження шкіри шляхом збільшення кількості води, що утримується в роговому шарі. Залежно від складових емолієнтів вони діють або шляхом оклюзії — «захоплення» вологи в товщі шкіри, сповільнюючи випаровування води, або «активним» шляхом витягування води в роговий шар із дерми (рис. 2). Оклюзія найбільш ефективна, якщо застосовуються жирні (герметизуючі) речовини, такі як олії, вазелін. Оклюзійний ефект «захоплює» воду в роговому шарі, запобігаючи трансепідермальним втратам води шляхом випаровування, і тим самим імітує ефект природних емолієнтів, таких як шкірний жир та природний зволожувальний фактор. Інший механізм дії впливає на активний рух води з дерми в епідерміс. Емолієнти, які чинять такий ефект, містять речовини, відомі як зволожувачі, наприклад сечовина і гліцерин. Вони мають низьку молекулярну масу та водорозчинні властивості, а коли проникають в епідерміс, витягують воду з дерми. Деякі креми та лосьйони-емолієнти містять суміш оклюзійних і зволожувальних речовин: зволожувач переміщує воду в епідерміс, а оклюзійний елемент забезпечує те, що вода залишається в епідермісі як у пастці [5,11,12,14,16]. Крім здатності утримувати воду в епідермісі, емолієнти мають

інші корисні властивості, такі як ексфоліативна і протизапальна дія. Оскільки емолієнти збільшують кількість води в роговому шарі і зменшують сухість шкіри, тому мають протисвербіжні властивості. У разі нанесення на шкіру емолієнт затримує воду і призводить до регідратації корнеоцитів. Проникаючи крізь роговий шар, емолієнт імітує природні ліпіди, важливі для забезпечення бар'єрної функції шкіри. Емолієнти прискорюють регенерацію бар'єрної функції шкіри після її порушення, при цьому чим вищий вміст ліпідів в емолієнті, тим швидше відновиться бар'єрна функція. Емолієнти пом'якшують шкіру, сприяють відновленню порушеної бар'єрної функції епідермісу, зменшують свербіж при сухій шкірі, підвищують ефективність місцевого застосування кортикостероїдів і поліпшують дію стероїдів. Емолієнти відновлюють природний шкірний жир, якого при АД не вистачає і який необхідний як для запобігання проникненню через шкіру подразнювальних речовин, інфекційних факторів та алергенів, так і втраті вологи [5,11,12,14].

Емолієнти мають низьку різних фармакологічних форм: засоби для вмивання і ванни (гелі, пінки/муси, мила, розчини), препарати для місцевого застосування (лосьйони, креми, мазі, олії, емульсії) [5,11,12,14].

Емолієнти, які застосовуються для вмивання і ванни (гелі, пінки/муси, мила, розчини, олії) можна додавати у воду для ванни і не змивати зі шкіри або застосовувати як замітники мила під час прийняття душу, які мають очищувальні властивості, і змивати зі шкіри. Всі вони не піняться, багато з них не мають запаху. Емолієнти для вмивання і ванни допомагають уникнути висувальних ефектів води, залишаючи шар олії на шкірі після купання. Деякі олії для ванни мають протисвербіжні (лауромакроголі) або антисептичні компоненти (бензалконію хлорид, хлоргексидину гідрохлорид, триклозан). Антимікробні, антифунгіцидні, протівірусні компоненти в складі емолієнтів не можна рутинно використовувати як засіб для догляду за шкірою. Емолієнти як добавки до ванни можна використовувати в душі, засіб слід наносити на вологу шкіру і змити. Альтернативою оліям для ванн може бути розчинення емолієнта на мазевій основі в гарячій воді з наступним енергійним перемішуванням води у ванній, щоб забезпечити розмішування ліпиду. Емолієнти для вмивання і ванни слід використовувати



**Рис. 2.** Порушення бар'єрної функції шкіри та вплив на неї зволожувальних засобів (емоліентів) при atopічному дерматиті [2,5]

як мило, наносити на тіло за допомогою рук або губки, а потім змивати, щоб забезпечити видалення органічної речовини і поліпшення ліпідного покриття шкіри [5,8,9,11,12,14].

Під час купання дітям із сухою atopічною шкірою рекомендують уникати:

1) мила та ванни з бульбашками — може порушити бар'єрну функцію шкіри через емульгацію ліпідів;

2) надмірно гарячої води — збільшує втрати води через шкіру шляхом випаровування, розчиняє поверхневий природний зволожувальний фактор;

3) сильного розтирання рушником після ванни — може порушити бар'єрну функцію шкіри і призвести до посилення подразнення;

4) залишатися у ванні довше 15 хв — розмочування шкіри може порушувати її бар'єрну функцію.

Протягом кількох хвилин після ванни або душу дитина має застосовувати емоліент, щоб шкіра увібрала вологу. Дітям не слід носити синтетичний та шерстяний одяг безпосередньо на тілі, а гігієнічні водні процедури мають бути щоденними, після чого необхідно користуватися зволожувальними і лікувальними засобами для шкіри [2,3,8,9].

Топічні емолієнти, які не змиваються (мазі, креми, лосьйони, гелі, муси, спреї, олії, емульсії). Мазі-емолієнти — найжирніші препарати,

що складаються з парафінів, рослинних олій, тваринних жирів або синтетичних олій. Креми-емолієнти як олійно-водні емульсії містять більше водорозчинних компонентів, а їхня менш жирна консистенція часто робить їх більш прийнятними в косметичному плані. Лосьйони-емолієнти містять ще більше води, ніж креми, що забезпечує простіше застосування, але вони є менш ефективними за креми. Спреї-емолієнти містять ліпіди, такі як білий м'який парафін, рідкий парафін і фракціонована кокосова олія, також у них додають пропеленти (бутан, ізобутан), щоб забезпечити поширення препарату з пляшки у формі спрею над шкірою. Гелі-емолієнти — олійно-водні препарати, однак те, як вони емульгують, відрізняється від звичайних кремів і лосьйонів. Гельотворювальний агент карбомер утримує олію і воду разом, поки вона знаходиться в посудині, надає засобові типову желеподібну консистенцію. У разі нанесення на шкіру гельотворювальний агент розчиняється і дає змогу розділити олію і воду, завдяки цьому засіб залишається на шкірі довше і не змивається. Пінки-емолієнти створені таким чином, що дуже швидко всмоктуються в шкіру, тож шкіра стає нежирною майже одразу. Олії-емолієнти для ванн, які зазвичай є брендовими засобами, додаються у воду в кількості, зазначеній виробником. Емульсії містять у своєму складі стабілізатори та емульгатори, щоб зберегти

свої властивості, тому можуть викликати певні постефекти [3,6,8–10,12].

На консистенцію емолієнта впливає: температура навколишнього середовища, тип ліпиду в емолієнті, наприклад віск або олія, співвідношення ліпідів і води в засобі, інші інгредієнти, спосіб формування препарату або змішування інгредієнтів під час виготовлення.

В Україні для догляду за шкірою представлені різні засоби гіпоалергенних лікувально-косметичних серій: «Ля Рош-Посей» (La Roche-Posay), «Емоліум» (Emolium), «Еуцерін» (Eucerin), «Урьяж» (Uriage), «Авен» (Avene), «А-Дерма» (A-Derma), «Топікрем» (Topicrem), «Вічі» (Vichy), «Ойлатум» (Oilatum), «Мустела Стел Атопія» (Mustela), «Фрезідерм» (FrezyDerm), «Біодерма» (Bioderma), «Атопик» (Atopic), «Ліпобейз» (LipoBase), «СенсаДерм» (SensaDerm), «АфлоДерм» (AfloDerm) [2,3,5,9].

Тривалість і кратність застосування емолієнтів при АД у дітей не обмежена, визначається індивідуальною потребою дитини [8,9]. Не існує доказової бази щодо частоти застосування емолієнтів і найбільш прийнятних методів застосування. Максимальна тривалість їхньої дії становить 6 годин, тому аплікації зволожувальних засобів мають бути частими. Емолієнти слід призначати в адекватних кількостях, використовувати довільно і часто, наприклад пом'якшувальний крем/мазь — мінімум 250 г на тиждень. Потрібно рекомендувати пацієнтам застосовувати емолієнти рясно і часто, принаймні 2–4 рази на добу. Особливо важливо використовувати емолієнти під час або після купання. Емолієнти слід наносити легенько по ходу росту волосся на шкіру, щоб запобігти накопиченню біля коренів, оскільки це може викликати фолікуліт. Ємність з емолієнтом може забруднюватися бактеріями, тому варто користуватися дозаторами, ложечками або шпателем при нанесенні на шкіру. Засіб не слід набирати пальцями та ділитися ним з іншими [5,11,12,14].

Емолієнти необхідно поєднувати з місцевою та системною терапією АД у дітей за будь-якого ступеня тяжкості і застосовувати самостійно в період ремісії, збільшуючи тривалість останньої і попереджуючи рецидиви [2,3,5,9,11,12,14]. Порядок застосування емолієнтів і топічних лікарських засобів, коли вони одночасно входять до схеми лікування, також не підкріплений

відповідними доказами. Виробники загалом не пропонують рекомендацій щодо того, як застосовувати емолієнт стосовно інших лікувальних топічних засобів. Міжнародне товариство дерматології (International Society of Dermatology), Товариство дитячої дерматології (Society for Pediatric Dermatology), Американська академія дерматології (American Academy of Dermatology) Європейська академія дерматології та венерології (European Academy of Dermatology and Venereology) рекомендують почекати між нанесенням різних лікувальних засобів на шкіру дітей при лікуванні АД [5,11,12,14–16].

Емолієнти можна використовувати самостійно без інших лікувальних засобів. У такому разі вони полегшують симптоми, поліпшують вигляд шкіри і створюють більш комфортне самопочуття. Якщо єдина проблема шкіри полягає в її сухості, емолієнтів буде достатньо для того, щоб вирішити цю проблему. Емолієнти можна розглядати як ад'ювантну терапію, тобто таку, яку найкраще використовувати разом з іншими топічними або системними засобами. На основі доказових рекомендацій слід виступати за призначення емолієнтів у базисній терапії АД. Регулярне застосування емолієнтів забезпечує коротко- і довгостроковий ефект зниження потреби в топічних лікарських засобах при АД [5,8,9,11,12,14].

## Висновки

Шкіра є органом-мішенню при АД у дітей, зовнішня терапія, зокрема догляд за шкірою, дуже важлива. Шкіра є саморегенеруючим органом, який може сам зцілюватися за умови гарного догляду. Застосування емолієнтів спільно з гідратацією і очищенням шкіри сприяє відновленню та збереженню бар'єрної функції шкіри, зменшує сприйнятливості до подразників і алергенів. Емолієнти пом'якшують, згладжують і регідратують шкіру, що дає змогу зменшити неприємні відчуття, сухість, свербіж, запалення при АД у дітей. Емолієнти містять ліпіди і діють через оклюзію, захоплення природної вологи в шкірі, і/або завдяки властивостям зволожувального компонента, який витягує воду з дерми в епідерміс.

Великий спектр лікарських форм емолієнтів, у тому числі очищувальні засоби для миття (гелі, пінки/муси, мила, розчини), а також засоби, що не змиваються (лосьйони, креми, мазі, олії, емульсії), робить цю групу препаратів



доступними для значної кількості пацієнтів із різними клінічними ситуаціями. Емолієнти мають хороший профіль безпеки, є доступними та простими у використанні. Емолієнти можна застосовувати самостійно, а також як ад'ювантну терапію з іншими топічними або системними засобами при АД у дітей. Ефективне

використання емолієнтів поліпшує стан шкіри, позитивно впливає на якість життя при АД у дітей.

Наведені в тексті препарати виключно для інформування читачів, не з метою реклами.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bellemere G, Boyer G, Belilovsky CDe, Baudouin C. (2019). Prevention of atopic dermatitis using emollients for 6 months – Follow-up for 24 months. *Journal of Investigative Dermatology*. 139 (5): 97. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.03.639>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X19308309>.
2. Butala S, Paller AS. (2022). Optimizing topical management of atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 128 (5): 488–504. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.03.004>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120622001788>.
3. Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, Montgomery AA, Thomas KS, Brown SJ, Ridd MJ et al. (2020). Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *The Lancet*. 395 (10228): 962–972. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32984-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32984-8). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673619329848>.
4. Cheng BT, Patel MS, Xu M, Tilley CC, Zee PC, Paller AS, Fishbein AB. (2022). Timing of itch among children with atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 128 (5): 603–605. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.01.042>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120622000898>.
5. Elias PM. (2022). Optimizing emollient therapy for skin barrier repair in atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 128 (5): 505–511. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.01.012>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120622000151>.
6. Leung DY, Paller AS, Guttman-Yassky E. (2022). New therapies for atopic dermatitis: How will they impact skin care? *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 128 (4): 344–345. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.01.023>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120622000448>.
7. Mochulska OM, Boyarchuk OR, Kinash MI, Vorontsova TO, Volyanska LA. (2021). Effects of vitamins A, E, D, disorders of their metabolism and assessment of vitamin levels in children. *Modern pediatrics. Ukraine*. 2 (114): 58–66. [Мочульська ОМ, Боярчук ОР, Кінаш МІ, Воронцова ТО, Волянська ЛА. (2021). Ефекти вітамінів А, Е, D, порушення їх обміну та оцінка рівня вітамінної забезпеченості в дітей. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2 (114): 58–66]. <https://doi.org/10.15574/SP.2021.114.58>. URL: <https://med-expert.com.ua/journals/ua/efekti-vitaminiv-e-d-porushennja-ih-obminu-ta-ocinka-rivnja-vitaminnoi-zabezpechenosti-v-ditej-ogljad-literaturi/>.
8. Mochulska OM, Kosovska TM. (2021). Systemic therapy of allergic dermatoses in children (literature review). *Modern pediatrics. Ukraine*. 1 (113): 62–67. [Мочульська ОМ, Косовська ТМ. (2021). Системна терапія алергодерматозів у дітей (огляд літератури). *Сучасна педіатрія. Україна*. 1 (113): 62–67]. <https://doi.org/10.15574/SP.2021.113.62>. URL: <https://med-expert.com.ua/journals/ua/sistemna-terapija-alergodermatoziv-u-ditej-ogljad-literaturi/>.
9. Mochulska OM. (2020). External therapy of allergic dermatoses in children (literature review). *Ukrainian journal Perinatology and Pediatrics*. 4 (84): 41–47. [Мочульська ОМ. (2020). Зовнішня терапія алергодерматозів у дітей (огляд літератури). *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*. 4 (84): 41–47]. <https://doi.org/10.15574/PP.2020.84.41>. URL: <https://med-expert.com.ua/journals/ua/zovnishnja-terapija-alergodermatoziv-u-ditej-ogljad-literaturi/>.
10. Nadeau K, Sindher S, Berdyshev E, Shojinaga M, Alkotob S, Alonzi S, Varadharajulu S, Chandra S, Chinthrajah S, Brough H, Chan S, Lack G, Leung D. (2020). Skin TEWL results show significant improvements with Trilipid emollient compared to controls in infants and young children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 145 (2): 240. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.136>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009167491931838X>.
11. Paller AS, Guttman-Yassky E, Schuttelaar ML, Irvine AD, Antila M, Baselga E, Kataoka Y, Bruin-Weller MS, Marcoux D, Abramova A, Rizova E, Liu C, Zhang A. (2022). Disease characteristics, comorbidities, treatment patterns and quality of life impact in children <12 years old with atopic dermatitis: Interim results from the PEDISTAD Real-World Registry. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 87 (5): 1104–1108. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.01.018>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962222000925>.
12. Perrett KP, Peters RL. (2020). Emollients for prevention of atopic dermatitis in infancy. *The Lancet*. 395 (10228): 923–924. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33174-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33174-5). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673619331745>.
13. Prasannanjaneyulu V, Nene S, Jain H, Nooreen R, Otavi S, Chitlangya P, Srivastava S. (2022). Old drugs, new tricks: Emerging role of drug repurposing in the management of atopic dermatitis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 65: 12–26. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2022.04.007>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610122000296>.
14. Ridd MJ, Santer M, MacNeill SJ, Sanderson E, Wells S et al. (2022). Effectiveness and safety of lotion, cream, gel, and ointment emollients for childhood eczema: a pragmatic, randomised, phase 4, superiority trial. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 6 (8): 522–532. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00146-8](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00146-8). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352464222001468>.
15. Skjerven HO, Rehnbinder EM, Vettukattil R, Le-Blanc M, Granum B, Haugen G, Hedlin G et al. (2020). Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *The Lancet*. 395 (10228): 951–961. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32983-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32983-6). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673619329836>.
16. Young TK, Glick AF, Yin HS, Kolla AM, Velazquez JJ, Nicholson J, Oza VS. (2021). Management of Pediatric Atopic Dermatitis by Primary Care Providers: A Systematic Review. *Academic Pediatrics*. 21 (8): 1318–1327. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2021.07.008>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876285921003612>.

## Відомості про авторів:

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

**Гаріян Тетяна Вікторівна** — к. мед. н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І. Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Воли, 1. <https://orcid.org/0000-0002-9882-9831>.

**Горішний Ігор Мирославович** — к. мед. н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І. Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Воли, 1. <https://orcid.org/0000-0002-7109-4652>.

**Ярема Наталя Михайлівна** — к. мед. н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І. Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Воли, 1. <https://orcid.org/0000-0003-2458-8454>.

Стаття надійшла до редакції 02.12.2022 р., прийнята до друку 07.02.2023 р.

УДК 616.379-006.443:616.988.23 + 61.921.5-08-053.2

**О.І. Дорош<sup>1,2</sup>, О.А. Петрончак<sup>3</sup>, Ю.С. Масинник<sup>4</sup>,  
Р.В. Гулей<sup>3</sup>, А.П. Дудаш<sup>3</sup>, Н.О. Феш<sup>3</sup>,  
С.М. Тимчишин<sup>1</sup>, Г.О. Литвин<sup>2</sup>**

## **Лангергансоклітинний гістіоцитоз у дитини з мультисистемним ураженням, інфікованої поліомієлітом та SARS-CoV-2: особливості діагностики та перебігу хвороби. Клінічний випадок**

<sup>1</sup>КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», Україна

<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

<sup>3</sup>ТОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія», м. Львів, Україна

<sup>4</sup>Центр медичних інновацій «NOVO», м. Львів, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 1(129): 72-86. doi 10.15574/SP.2023.129.72

**For citation:** Dorosh OI, Petronchak OA, Masynnyk YuS, Guley RV et al. (2023). Langerhans cell histiocytosis in a child with multisystemic lesions associated with infected poliomyelitis and SARS-CoV-2, features of diagnostics. Clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(129): 72-86. doi 10.15574/SP.2023.129.72.

Лангергансоклітинний гістіоцитоз (ЛКГ) — рідкісне захворювання, морфологічною основою якого є клональна проліферація патологічних клітин Лангерганса. Клінічні прояви ЛКГ коливаються від локалізованих форм із доброякісним перебігом та спонтанним одужанням до мультисистемного ураження з тяжким перебігом і летальним кінцем. До патологічного процесу можуть залучатися будь-які органи та системи в різному поєднанні (моно- і мультисистемне ураження). Зазвичай погана відповідь на стандартну терапію та несприятливий прогноз характерні для пацієнтів із мультисистемною формою ЛКГ та залученням органів ризику (печінки, селезінки, кісткового мозку). Ураження шкіри є класичною ознакою ЛКГ.

**Мета** — описати складність і тривалість діагностики ЛКГ з мультисистемним ураженням у хлопчика віком 2 роки 2 місяці, інфікованого поліомієлітом та коронавірусом.

**Клінічний випадок.** Перші клінічні прояви ЛКГ у дитини дебютували із екзематозно-себорейного висипання на волосистій частині голови з поширенням на кінцівки, тулуб. Дитину лікували від токсикодермії, геморагічного васкуліту за місцем проживання впродовж 6 міс. Хлопчик втратив 1,5 кг у масі тіла за 1 міс. На момент госпіталізації виявлено себорейно-екзематозні висипання на шкірі з геморагічним компонентом, трофічно-запальні зміни нігтів рук, ознаки білково-енергетичної недостатності, стоматит, гінгівіт, гепатоспленомегалія, полісерозит, нецукровий діабет, остеолітичні вогнища лобних кісток. За результатами аналізів: анемія, тромбоцитопенія, гіпопротеїн- та гіпоальбумінемія, коагулологічні розлади. У пацієнта спостерігалася поява нижнього млявого парапарезу, м'язова гіпотонія, дитина перестала утримувати голову, не могла сидіти. У хлопчика діагностовано ряд інфекційних ускладнень, в т.ч. поліомієліт (дериват вакцинного поліовірусу типу 2 (VDPV2)), коронавірусну хворобу 19 (COVID-19). Дитина отримала цитостатичну терапію LCH III з позитивним клінічним ефектом.

Зважаючи на низьке охоплення дитячого населення в Україні щепленнями, за наявності паралічів або парезів у дітей слід обов'язково проводити лабораторне обстеження на наявність поліовірусів у фекаліях. Медичній спільноті слід пропагувати необхідність проведення обов'язкових профілактичних щеплень у дітей.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** лангергансоклітинний гістіоцитоз, поліомієліт, коронавірусна інфекція (SARS-CoV-2/COVID-19), цитостатична терапія, діти.

## **Langerhans cell histiocytosis in a child with multisystemic lesions associated with infected poliomyelitis and SARS-CoV-2, features of diagnostics. Clinical case**

**O.I. Dorosh<sup>1,2</sup>, O.A. Petronchak<sup>3</sup>, Yu.S. Masynnyk<sup>4</sup>, R.V. Guley<sup>3</sup>, A.P. Dudash<sup>3</sup>, N.O. Fesh<sup>3</sup>, S.M. Tymchyshyn<sup>1</sup>, H.O. Lytvyn<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>CNE of Lviv Regional Council «Western Ukrainian Specialized Pediatric Medical Centre»

<sup>2</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

<sup>3</sup>PLC «Western Histology Laboratory», Lviv, Ukraine

<sup>4</sup>Center for Medical Innovations NOVO, Lviv, Ukraine

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is an abnormal clonal proliferation of Langerhans cells. The prognosis varies depending on the form of the disease and organ damage. Any organs and systems can be involved in the pathological process in various combinations. A poor response to standard therapy and an unfavorable prognosis are characteristic of patients with a multisystem form of LCH and involvement of organs at risk. Skin lesions are a classic sign of LCH.

**Purpose** — to describe the complexity and duration of diagnosis of LCH with multisystem damage in a boy aged 2 years and 2 months, infected with poliomyelitis and coronavirus.

**Clinical case.** The first clinical manifestations of LCH in the child debuted with an eczematous-seborrheic rash on the scalp with spread to the limbs and trunk. The child was treated for toxicoderma, hemorrhagic vasculitis at the place of residence for 6 months. The boy lost 1.5 kg

of body weight in 1 month. At the time of hospitalization, seborrheic-eczematous rashes on the skin with a hemorrhagic component, trophic-inflammatory changes in the nails of the hands, signs of protein-energy deficiency, stomatitis, gingivitis, hepatosplenomegaly, polyserositis, diabetes insipidus, osteolytic foci of the frontal bones were found. Results of the tests: anemia, thrombocytopenia, hypoproteinemia and hypoalbuminemia, coagulation disorders. The patient had the onset of lower flaccid paraparesis, muscle hypotonia. The boy was diagnosed with a number of infectious complications, including poliomyelitis (a derivative of vaccine poliovirus type 2), COVID-19. The child received LCH-III cytostatic therapy with a positive effect.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** Langerhans cell histiocytosis, poliomyelitis, COVID-19, cytostatic therapy, children.

## Вступ

**Л**ангергансоклітинний гістіоцитоз (ЛКГ) — це рідкісне захворювання дитячого віку з почасти тривалою і складною діагностикою з широким спектром клінічних проявів [2,13,16,19,24–26,30,31,35,43]. Місця ураження при ЛКГ дуже різноманітні, починаючи від одностистемного захворювання шкіри [46,57] або кісток до мультисистемного захворювання, потенційно з ураженням органів ризику (печінка, селезінка та кістковий мозок), що підвищує ризик смертності [2,3,16,19,25,28]. Пацієнти з ЛКГ часто мають шкірні її ознаки, які іноді можуть нагадувати екзему або себореїний дерматит, причому найпоширенішим місцем ураження є шкірні зміни на волосистій частині голови [29,46,55]. ЛКГ може обмежуватися лише шкірою і зникнути спонтанно або за допомогою хіміотерапії. Саме дерматологічні ознаки в 53% хворих є проявом мультисистемного захворювання з потенційною загрозою життю [61]. Нерідко ЛКГ з обмеженим ураженням шкіри може бути не діагностованим і тривало лікуватися сімейним лікарем або дерматологом [57]. При ЛКГ можливе ураження нервової системи [5,16,28,39,41,48,53,56,63,71]. Діти зі злоякісними новоутвореннями, у тому числі з ЛКГ, дуже сприйнятливі до інфекцій бактеріальних, грибкових і вірусних внаслідок порушення імунної системи, змін у природних бар'єрах організму, інтенсивної хіміотерапії та наявності центральних венозних катетерів [10,12,15,40,47,60,62,65]. Онкологічні пацієнти також можуть інфікуватися коронавірусом 2 (SARS-CoV-2). Це захворювання наразі залишається серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі, починаючи з 2019 р. [10,62,65]. Кілька років тому Україну охопила епідемія кору. Інфекція забрала життя в декількох дітей із лейкемією [40]. Крім того, у нашій країні з'явилися випадки давно забутої хвороби — поліомієліту. Через низьку імунізацію діти в Україні, на жаль, чутливі до вірусу поліомієліту.

У жовтні 2021 року на Рівненщині зафіксували перший випадок поліомієліту. За результатами досліджень у Регіональній референс-лабораторії м. Гельсінкі, півторарічна дівчинка інфікувалася дериватом вакцинного поліовірусу типу 2 (VDPV2) [9]. Ще один випадок захворювання на поліомієліт на початку цього року зафіксовано в Комунальному некомерційному підприємстві Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» (КНП ЛОР «ЗУСДМЦ»). Хворою виявилася дитина з ендемічного регіону — Закарпатської області.

**Мета** дослідження — описати складність і тривалість діагностики ЛКГ з мультисистемним ураженням у хлопчика віком 2 роки 2 місяці, інфікованого поліомієлітом та коронавірусом.

## Клінічний випадок

Хлопчик, віком 2 роки 2 місяці, госпіталізований до КНП ЛОР «ЗУСДМЦ» у грудні 2021 року зі скаргами матері на висипання та інтенсивний свербіж шкіри голови, тулуба та кінцівок. З анамнезу відомо, що в березні 2021 року в загальному аналізі крові дитини виявлено зниження гемоглобіну до 65 г/л. Пацієнтові призначено феротерапію з позитивним ефектом. У квітні 2021 року хворів на ангіну та стоматит. Із початку травня 2021 року вперше з'явилися себорейні висипання волосистої частини голови (рис. 1 а, б), згодом у серпні 2021 року — на верхніх третинах верхніх кінцівок (рис. 2 а) і гіперемія долонь (рис. 2 б). У жовтні 2021 року дерматит поширився на тулуб. Збільшився в об'ємі живіт (рис. 3 а, б, в, г).

У листопаді 2021 року за місцем проживання діагностовано алерготоксикодермію. Другим конкурентним діагнозом був геморагічний васкуліт. Під час стаціонарного лікування отримувал реосорбілакт, рибоксин, трентал, дипіридабол, метипред, L-цет, гепарин, гепаринову мазь. Без поліпшення стану виписаний

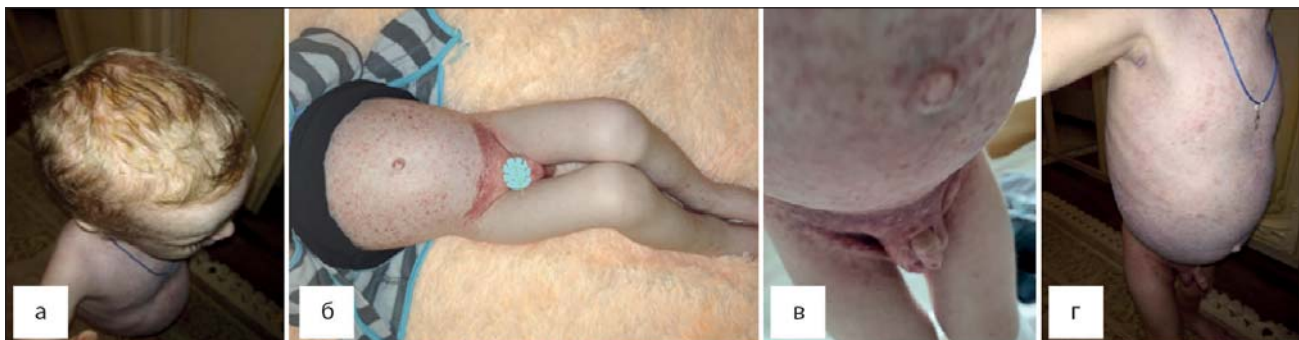




**Рис. 1.** Дебют лангергансоклітинного гістіоцитозу. Перші себорейні висипи (а, б) на волосистій частині голови (травень 2021 року)



**Рис. 2.** Поступовий прогрес лангергансоклітинного гістіоцитозу на верхню третину верхніх кінцівок (а); гіперемія долонь (б) (серпень 2021 року)



**Рис. 3.** Поширення дерматиту (а, б, в, г) на тулуб; збільшення об'єму живота (жовтень 2021 року)

зі стаціонару. Впродовж місяця дитина втратила у масі тіла 1,5 кг. Самостійно звернувся до КНП ЛОР «ЗУСДМЦ» для обстеження та лікування.

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

**Анамнез життя:** дитина від першої нормальної вагітності, маса тіла при народженні — 3720 г. Розвивався добре, часто не хворів. Профілактичні щеплення — у пологовому будинку вакцинований проти туберкульозу (БЦЖ) і проти гепатиту В, інших щеплень не

отримав. Спадковий анамнез: не обтяжений. Стан на момент госпіталізації тяжкий за рахунок проявів інтоксикаційного синдрому, інтенсивного свербіжу та неспокою, без підвищення температури тіла. На шкірі волосистої частини голови — ділянки себорейного дерматиту на гіперемованому тлі, на вушних раковинах — екскоріації, ознаки себорейно-екзематозного дерматиту з геморагічним компонентом (рис. 4 а, б, в, г).

**Пальпаторно** — дефект лобної кістки над верхнім краєм орбіти зліва до 3,0 см у діаметрі. На шкірі тулуба й кінцівок — виражена сухість із ділянками лущення, гіперпігментації та





**Рис. 4.** Шкіра волосистої частини голови з ділянками себорейного дерматиту на гіперемованому тілі, на вушних раковинах екскоріації, ознаки себорейно-екзематозного дерматиту з геморагічним компонентом (а, б, в, г, д) на момент госпіталізації (грудень 2021 року)

екскоріації на тілі гіперемії. На пальцях рук — ознаки грибового ураження, на долонях і стопах — лінійні тріщини з ділянками мокнуття, на кінцевих фалангах — потовщення жовтого кольору. Трофічно-запальні зміни нігтів обох рук (рис. 5 а, б, в, г, д). У зоні підгузка виражена гіперемія шкіри, яка поширюється на стегна і нижню частину живота (рис. 4 д).

Також на шкірі візуалізувалися поодинокі висипання геморагічного характеру. Підшкірно-жирова клітковина розвинена недостатньо. Слизова оболонка ротової порожнини тотально гіперемована, з проявами афтозного стоматиту, гінгівіту. Периферичні лімфовузли не пальпувалися. Дихання носом вільне. Над легенями — жорстке дихання, ослаблене в нижніх відділах легень. Тони серця приглушені, ритмічні, тахікардія. Живіт збільшений в об'ємі, здутий. Печінка — +3 см із-під краю реберної дуги, селезінка — +4 см із-під краю реберної дуги. Сечовипускання вільне. Випорожнення — у нормі. Діурез: поліурія (до 2–3 л за добу). Також відзначено полідипсію — випивав за добу

до 2,5–3 л рідини. Менінгеальні симптоми та вогнищева неврологічна симптоматика відсутні. Через дві доби доєдналася діарея. Аналіз калу на виявлення антигенів рота- та аденовірусів показав негативний результат, посів калу на патогенну кишкову флору не дав росту. Загальний аналіз крові: еритроцити —  $4,76 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобін — 103 г/л, лейкоцити —  $6,81 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоцитарна формула: базофільні — 1%, еозинофільні — 0%, паличкоядерні — 5%, сегментоядерні — 32%, лімфоцити — 47%, моноцити — 15%, тромбоцити —  $112 \times 10^9/\text{л}$ , швидкість осідання еритроцитів — 34 мм/год. Загальний аналіз сечі: питома вага — 1002, колір солом'яно-жовтий, прозора, слабо кисла, білка не виявлений, епітелій поодинокий, лейкоцити 4–6–8 у полі зору (п/з), слиз зрідка, кристали оксалатів зрідка. Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін — 13,6 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — 7,0 МО/л, аспартатамінотрансфераза — 9,0 МО/л, гаммаглутамінтранспептидаза — 240,0 МО/л, С-реактивний білок — <6,0 мг/л, гіпопротеїн- і гіпоальбумінемія: загальний

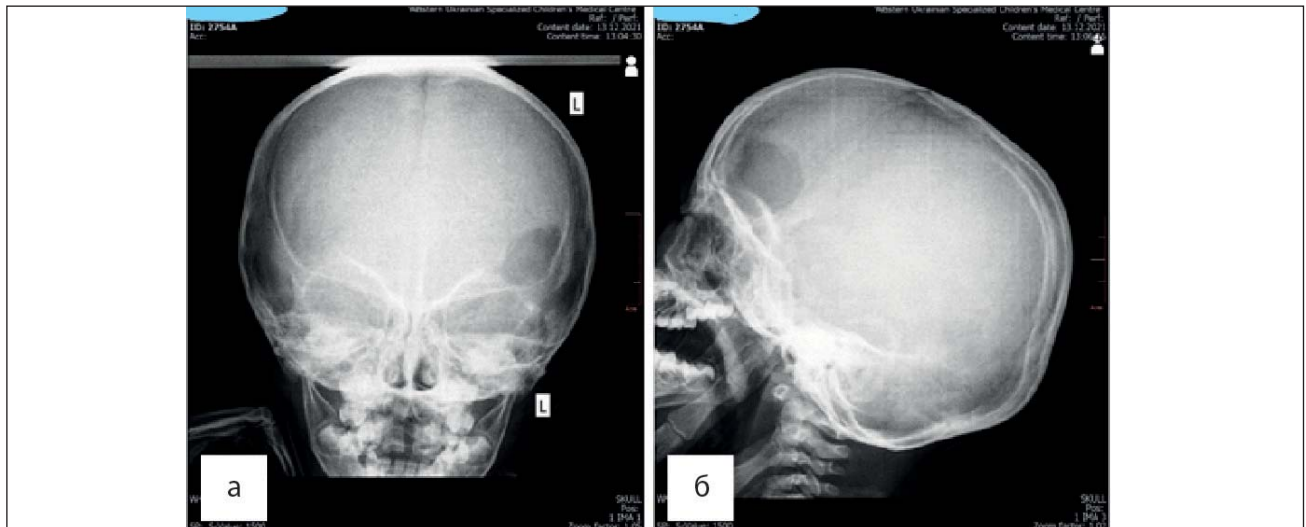


**Рис. 5 (а, б, в, г, д).** Зміни на кистях і стопах: на пальцях рук ознаки грибкового ураження, на долонях і стопах — лінійні тріщини з ділянками мокнуща, на кінцевих фалангах — потовщення жовтого кольору, трофічно-запальні зміни нігтів обох рук

білок — 41,1 г/л, альбумін — 28,5 г/л, знижене значення сироваткового заліза — 4,3 мкмоль/л, лактатдегідрогеназа — 144,0 МО/л, ціанокобаламін (вітамін В<sub>12</sub>) — 224,0 нг/мл, 25(ОН)D — 11,52 нг/мл, пряма проба Кумбса негативна. У коагулограмі — активований частковий тромбoplastиновий час — 28,4 с, протромбіновий час — 19,8 с, протромбіновий індекс — 64%, фібриноген — 7,38 г/л, етаноловий тест негативний. Рентгенографія черепа у двох проєкціях: у нижніх відділах лобної кістки зліва, безпосередньо над верхнім краєм орбіти, візуалізується округлої форми остеолітична ділянка з чіткими дещо нерівними контурами, розміром 32×27 мм (рис. 6 а, б). Перифокально кісткова тканина не змінена. Ультразвукове дослідження виявило гепатоспленомегалію, асцит, випіт у плевральних синусах білатерально, сепарацію листків перикарда по задньому контуру.

Комп'ютерна томографія голови, грудної, черевної порожнини та порожнини малого таза виявила ознаки деструкції луски лобної кістки справа з кістковим дефектом (рис. 7 а, б, в), дрібно-не остеолітичне вогнище лобної кістки справа, двобічний гідроторакс із реактивними змінами прилеглої паренхіми правої легені, спленоме-

галію, вогнище паренхіми селезінки, пахову лімфаденопатію, уретероектазію справа, асцит. Вірусологічне дослідження крові: герпесвірус (½ тип) IgG — 290,56 МО/мл, герпесвірус (1 і 2 типу) IgM — не виявлені, герпесвірус 3-й тип (Varicella Zoster) IgG — 1,282, герпесвірус 3-й тип (Varicella Zoster) IgM — 0,129, герпес вірус 6-й тип IgG — 1,493, кір IgG — 1,1 сумнівний, кір IgM — 0,2 негативний, парвовірус В19 — IgG, білок VP1+ позитивний, білок VLP сумнівний, білок VP2 сумнівний, білок NS1 — негативний, парвовірус В19 — IgM, білок VP1 — негативний, білок VLP+ — позитивний, білок VP2 — негативний, білок NS1 — негативний; Treponema Pallidum Ig A, M, G — не виявлено, цитомегаловірус IgG — 111,86, цитомегаловірус IgM — не виявлено; HBV DNA (якісне визначення) — не виявлено, HCV DNA (якісне визначення) — не виявлено; герпесвірус (1, 2, 3, 6-й типи) полімеразноланцюгова реакція (ПЛР) кров — не виявлено; вірус Епштейн–Барр, цитомегаловірус ПЛР кров — не виявлено; Епштейн–Барр IgG — EBNA — 58,189, COVID-19 IgG — 8,9, COVID-19 IgM — 0,59; ВІЛ (СНІД) імуноферментний аналіз — негативний.



**Рис. 6.** Рентгенографія черепа у двох проекціях: у нижніх відділах лобної кістки зліва (а), безпосередньо над верхнім краєм орбіти, візуалізується округлої форми остеолітична ділянка з чіткими дещо нерівними контурами (б)



**Рис. 7.** Комп'ютерна томографія голови: ознаки деструкції луски лобної кістки справа з кістковим дефектом (а, б, в); дрібне остеолітичне вогнище лобної кістки справа (в)

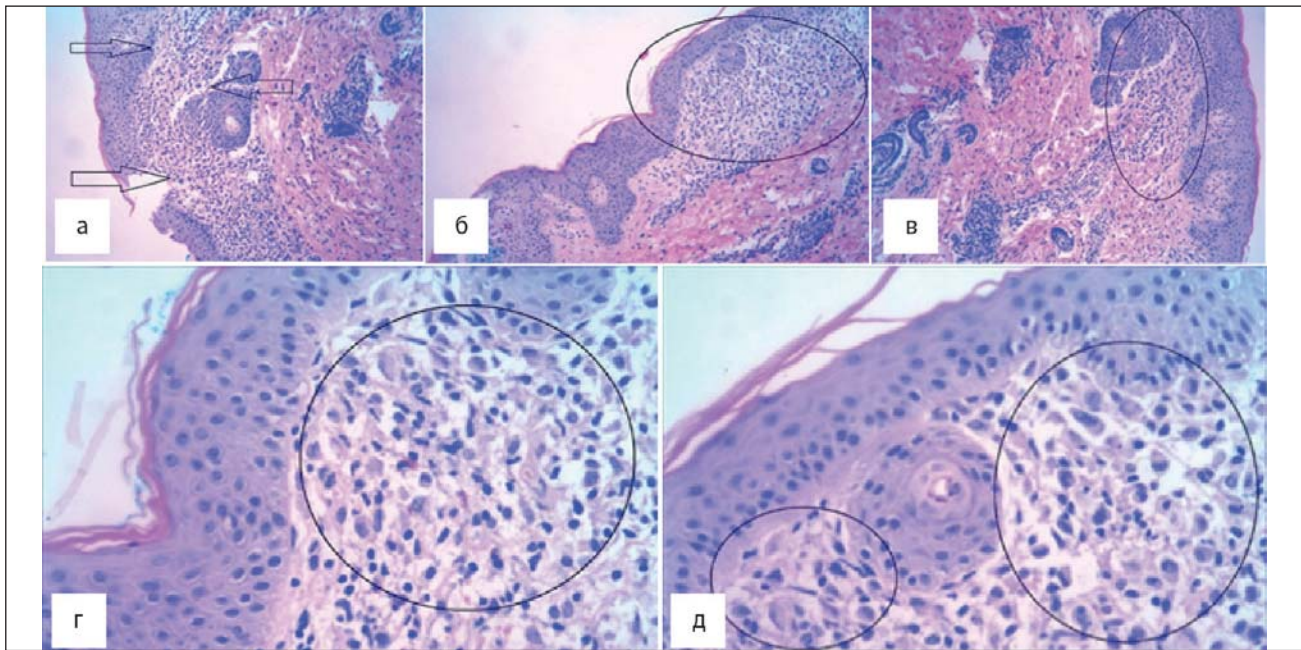
Ініціально дитина консультована низкою спеціалістів. *Невролог*: вогнищеві неврологічної симптоматики на час огляду не виявлено. *Офтальмолог*: рухи очних яблук у повному об'ємі. Кон'юнктива очей бліда. Очне дно: диски зорових нервів блідо-рожеві, межі чіткі, артеріоли звичайного калібру, венули дещо розширені, макулярні ділянки без особливостей. *Оториноларинголог*: двобічний гнійний середній і зовнішній отит. Атопічний дерматит шкіри слухових ходів. Рекомендовано: ціпрофарм у ніс та вуха 3–4 рази/добу, протягом 7–10 діб. *Ендокринолог*: нецукровий діабет на ґрунті ЛКГ. Рекомендовано магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку. Назальний спрей Уропрес 1 раз на добу. Запідозрено мультисистемну форму ЛКГ. Проведено біопсію шкіри, нігтьової фаланги, аспіраційну та трепанаційну біопсію кісткового мозку. Мієлограма в нормі.

За тяжкістю стану хворому до одержання результатів патогістологічного (ПГД) та імуногістохімічного дослідження (ІГХД) призначено

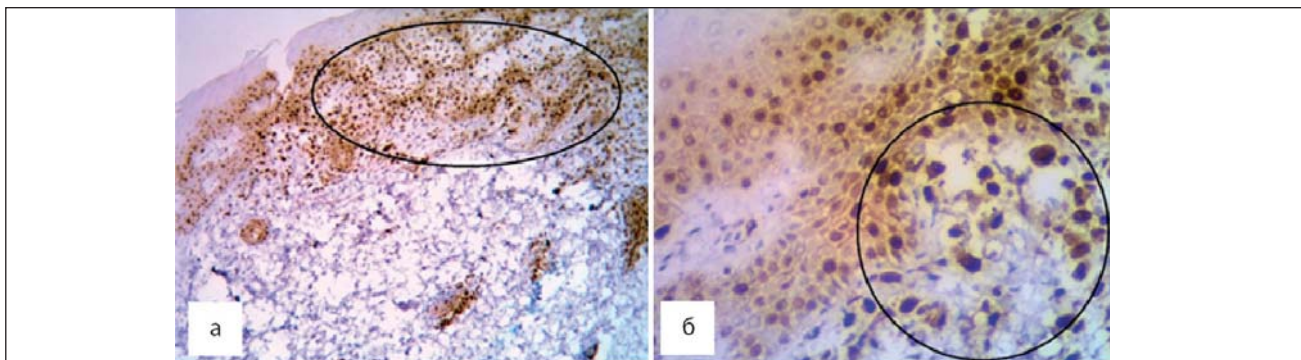
корегувальне стабілізуюче лікування без цитостатиків: преднізолон, антибактеріальну, противірусну терапію, людський внутрішньовенний імуноглобулін — біовен 10% (0,4 г/кг), інфузійну детоксикаційну терапію, корекцію анемії — введення еритромаси, тромбоцитопенії — тромбоконцентрату, гіпопротеїн- та гіпоальбумінемії — введення свіжозамороженої плазми, розчину альбуміну 10%, преднізолону за протоколом LCH-III, профілактика пневмоцистної пневмонії — бісептол, селективна деконтамінація кишечника — ніфуроксазид, місцеву терапію специфічного дерматиту, призначену дерматологом. Під час лікування знижувалася маса тіла, тому налагоджено парентеральне харчування, посилена ентеральна підтримка збалансованими сумішами.

Отримано медичний висновок *патогістолога*. Патогістологічна морфологія (епідерміс із гіперкератозом і папіломатозом; у дермі, переважно в сосочковому шарі, визначаються фокальні лімфогістіоцитарні інфільтрати та групи клітин із витягнутими («неправильними»)

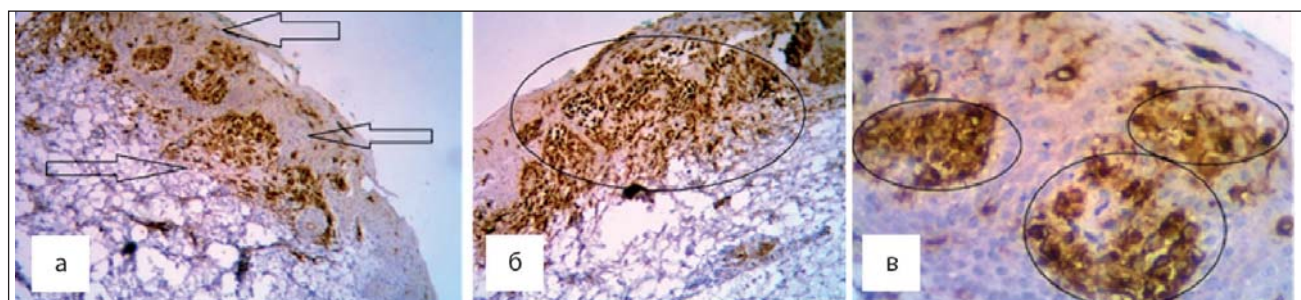




**Рис. 8.** Епідерміс із гіперкератозом і папіломатозом. У дермі, переважно в сосочковому шарі, визначаються лімфогістіоцитарні інфільтрати та групи клітин із витягнутими («неправильними») гіперхромними ядрами зі складками, значною еозинофільною цитоплазмою та нечіткими ядерцями. Гематоксилін-еозин. Збільшення  $\times 10$  (а, б, в); збільшення  $\times 40$  (г, д)



**Рис. 9.** Імуногістохімічне дослідження: Cyclin D1 (Clone EP12, Dako) позитивна реакція в пухлинних клітинах. Збільшення  $\times 10$  (а); збільшення  $\times 40$  (б)

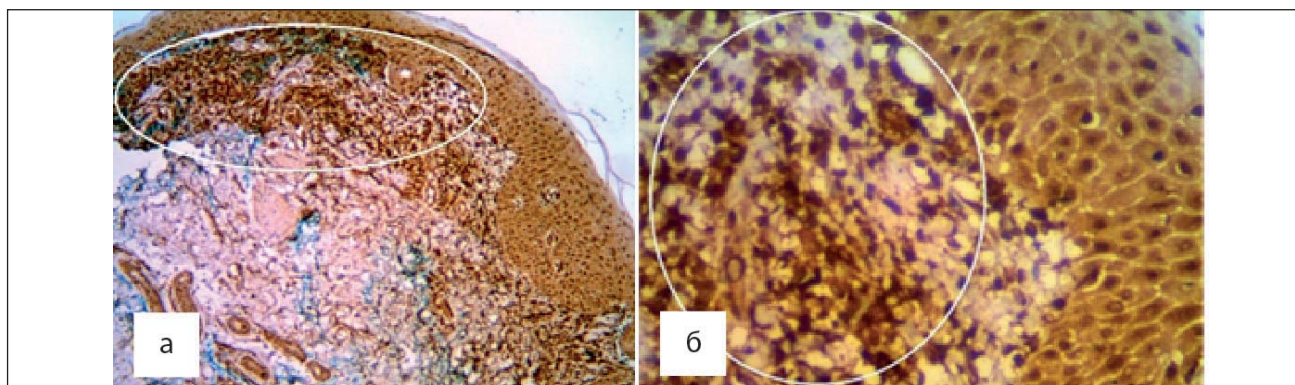


**Рис. 10.** Імуногістохімічне дослідження: CD1a Ab-5 (Clone O10, Thermo scientific) позитивна реакція в пухлинних клітинах. Збільшення  $\times 10$  (а, б); Збільшення  $\times 40$  (в)

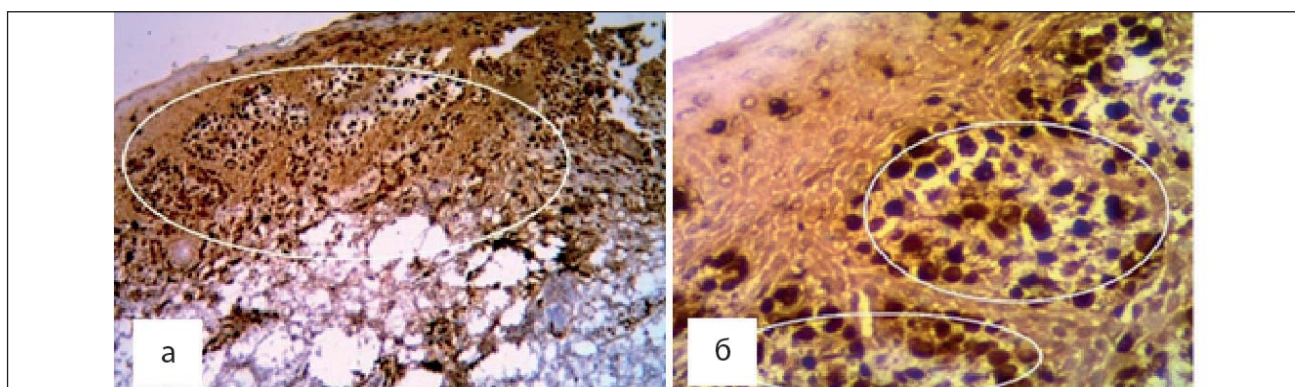
гіперхромними ядрами зі складками, значною еозинофільною цитоплазмою та нечіткими ядерцями; краї резекції, марковані «Mark-It» blue (Thermo scientific) — без ознак патологічного процесу (рис. 8 а, б, в, г, д) та імунофенотип шкіри (позитивна реакція в пухлинних клітинах: Cyclin D1 (Clone EP12, Dako) (рис. 9 а, б), CD1a Ab-5 (Clone O10, Thermo scientific) (рис. 10 а, б, в), CD68 (Clone Ab-4. Thermo

scientific) (рис. 11 а, б), S100 (Ab-1, Thermo scientific) (рис. 12 а, б), CD4 (Clone 4B12, Thermo scientific), Fascin (Clone 55K-2, Diagnostic Biosystems) (рис. 13 а, б); вогнищево позитивна реакція в пухлинних клітинах: Monoclonal Antibody (cocktail of clones 2B11 & PD7/26, Master diagnostica); негативна реакція в пухлинних клітинах: CD 20 (Ab-1, Thermo scientific), CD21 (Clone 2G9, Master diagnostica),

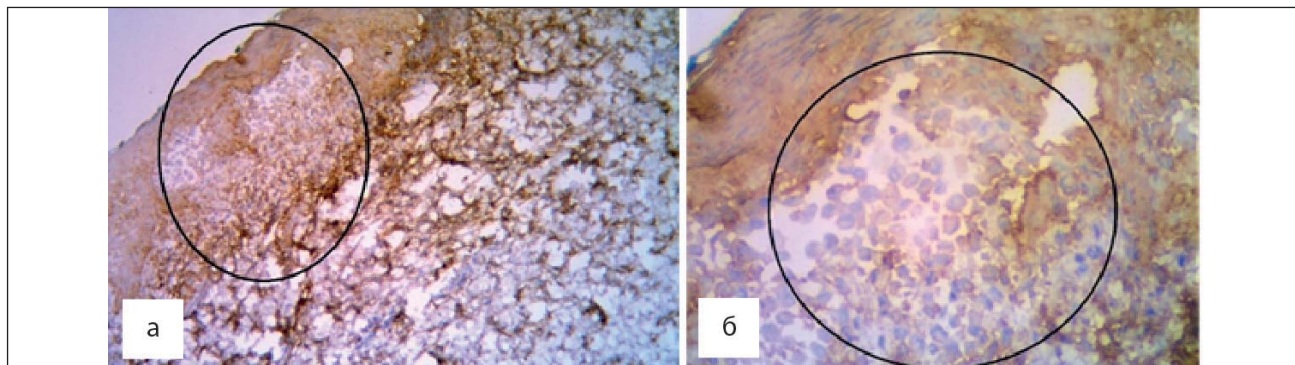




**Рис. 11.** Імуногістохімічне дослідження: CD68 (Clone Ab-4, Thermo scientific) позитивна реакція в пухлинних клітинах. Збільшення  $\times 10$  (а); збільшення  $\times 40$  (б)



**Рис. 12.** Імуногістохімічне дослідження: S100 (Ab-1, Thermo scientific) позитивна реакція в пухлинних клітинах. Збільшення  $\times 10$  (а); збільшення  $\times 40$  (б)



**Рис. 13.** Імуногістохімічне дослідження: Fascin (Clone 55K-2, Diagnostic Biosystems) позитивна реакція в пухлинних клітинах. Збільшення  $\times 10$  (а); збільшення  $\times 40$  (б)

CD3 (EP41, Master Diagnostica); CD 30 Ab-1 (Clone Ber-H2, Thermo scientific) відповідає ЛКГ. Імуногістохімічних ознак ураження кісткового мозку ЛКГ не виявлено. ПГД та ІГХД нігтьової пластинки не підтвердили ураження ЛКГ. Отже, у дитини діагностовано ЛКГ, дисеміновану форму з ураженням шкіри, кісток черепа, печінки, кісткового мозку з порушенням функції, селезінки, гіперпластичний гінгівіт, цукровий діабет.

Саме в добу отримання результатів ПГД і ІГХД (14-та доба перебування у стаціонарі КНП ЛОР «ЗУСДМЦ») з'явився нижній парапарез, м'язова гіпотонія, дитина перестала

тримати голову, не могла сидіти. Проведено диференційну діагностику між специфічним ураженням центральної та периферичної нервової системи внаслідок прогресування ЛКГ і можливим поліомієлітом, оскільки дитина була з ендемічного регіону та не отримувала щеплень від поліомієліту через переконання батьків. Консультація невролога: гострий млявий нижній парапарез. Рекомендовано провести аналіз калу на поліомієліт, електроміографію з верхніх і нижніх кінцівок, ехоенцефалографію, МРТ грудного і поперекового відділів хребта. Консультація інфекціоніста — дослідження ліквору на ентеровіруси. Взято зразки фекалій

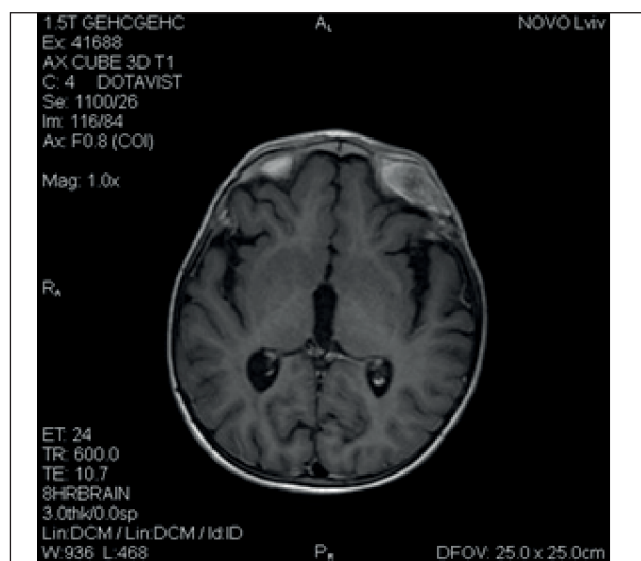


Рис. 14. Магнітно-резонансна томографія голови: потовщення, гетерогенне накопичення контрасту лобної кістки зліва

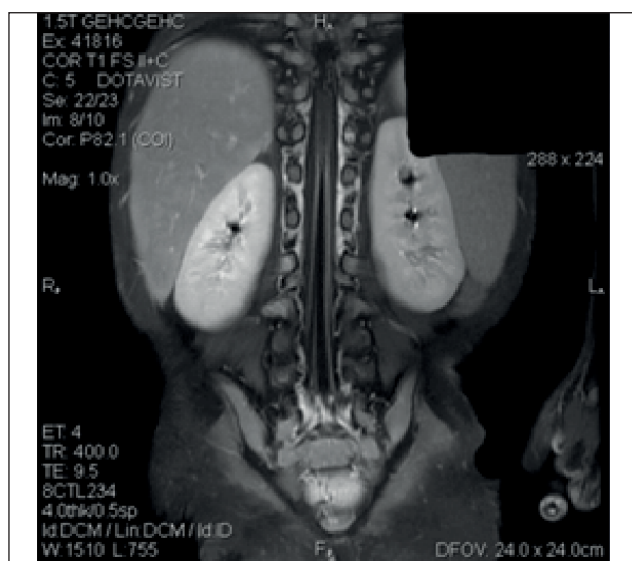


Рис. 15. Магнітно-резонансна томографія хребта: патологічне накопичення контрасту нервовими корінцями

на вірусологічне дослідження. МРТ головного мозку з внутрішньовенним контрастом: підвищення інтенсивності МР-сигналу у FLAIR/DWI, диплоє кісток мозкового черепа практично на всій протяжності. Мінімальні субдуральні гігрови на рівні лобних кісток (рис. 14). МРТ хребта з внутрішньовенним контрастом: накопичення контрасту корінцями кінського хвоста (рис. 15), імовірно запального генезу. Електроміографія: ознаки вираженої аксонально-дем'єлінізуючої нейропатії, Ехоенцефалографія: М-ехо деструкторний, не зміщений III шлуночок 5–7 мм, ехопульсації сповільнені, S=D. Бокові шлуночки погано візуалізуються. Аналіз ліквору: ліквор прозорий, білок 0,099 г/л, цитоз  $1 \times 10^6$ /л, цитоспін — лімфоцити, моноцити, патологічного субстрату не виявлено. Серологічне дослідження ліквору не виявило РНК ентеровірусів. Повторна консультація інфекціоніста: РНК ентеровірусів у лікворі не виявлено. Клінічних і лабораторних ознак поліомієліту не виявлено.

Хлопчик розпочав хіміотерапію LCH III для групи високого ризику, введення вінбластину (за тиждень із моменту виникнення парезу). Неврологом призначено агвантар, нейромідин, АТФ-лонг. За 11 діб отримано результат вірусологічного дослідження фекалій: 1-ша проба калу — фекалії: дві проби на культурах клітин, рекомендованих Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) — позитивний результат R+L+R. Зразки відправлено на подальше дослідження до ВООЗ. При вірусологічному до-

слідженні 2-ї проби на культурі клітин отримано негативний результат.

Під час лікування у відділенні гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «ЗУСДМЦ» дитина неодноразово мала підвищену температуру тіла до високофебрильних цифр. Виконувалися посіви крові на стерильність (виявлялася бактеріємія *St. haemolyticus*, *Acinetobacter lwoffii*), кандидоз (*Candida albicans*) ротоглотки, вторинне інфікування шкірних змін і нігтів, з ефектом призначалася антибактерійна та протигрибкова терапія відповідно до чутливості. Через епідеміологічну ситуацію в Україні, зумовлену пандемією COVID-19, при кожному епізоді гіпертермії проводилися неодноразово Сіто тести на антиген і ПЛР до SARS-CoV-2, які були негативними. Після 3-го введення вінбластину в протоколі індукції № 1 спостерігалася повторно гіпертермія. Клінічно спостерігалася позитивна динаміка перебігу основного ОГЗ: висипання на шкірі суттєво зменшилися, рани на долонях і стопах — у стадії загоювання, почав тримати голову, гепатолієнальний синдром і нижній м'який парепарез утримувався. На підставі позитивного Сіто тесту на антиген і ПЛР до SARS-CoV-2 діагностовано COVID-19. Пацієнтові введено людський внутрішньовенно імуноглобулін — біовен 10% (0,4 г/кг) для корекції вторинного гіпоімунного стану. Саме в час діагностування COVID-19 отримано результати обстеження з Референс-лабораторії ВООЗ, які підтвердили позитивний результат на поліомієліт, виявлено дериват вакцинного



поліовірусу типу 2 (VDPV2). Слід зазначити, що перебіг коронавірусної інфекції в дитини з ЛКГ був нетяжким, ознак пневмонії не було, гіпертермія до фебрильних цифр протягом 2 діб. Однак позитивний результат ПЛР-тесту до SARS-CoV-2 утримувався тривало. За 1 місяць після отримання негативного результату ПЛР дослідження до SARS-CoV-2 дитина відновила подальшу цитостатичну терапію за програмою LCH III для групи високого ризику з позитивним клінічним ефектом, без ускладнень. На час написання публікації дитина продовжує підтримувальну хіміотерапію. Клінічно прояви специфічного дерматиту повністю регресували (рис. 16), нормалізувалися розміри печінки та селезінки, остеолітичні вогнища в кістках черепа в стадії осифікації. У неврологічному статусі: тримає голову, сидить, проте утримується нижній млявий парепарез, самостійно не ходить, не стоїть, інтелектуально розвивається добре.

### Обговорення

Лангергансоклітинний гістіоцитоз — це рідкісне гетерогенне захворювання, морфологічним і патофізіологічним субстратом якого є проліферуючі клітини Лангерганса. Крім цих клітин, інфільтрат у вогнищах ураження містить лімфоцити, еозинофіли, моноцити, макрофаги [2,13,16,19,24–26,30,31,43]. Хвороба зустрічається переважно в дітей і немовлят чоловічої статі [16,24]. Щорічна захворюваність становить 5–9 випадків на 1 млн дитячого населення віком до 15 років [16,18,24]. При ЛКГ будь-який орган або система людського організму можуть бути задіяними в патологічному процесі [1,2,13,14,16,19,28,30,31]. Із найчастіших уражень при цій патології реєструються скелетні (80% випадків) [16,45,50,70], шкірні (33%) [29,46,55,57] і гіпофізу (25%) [36,56,63,71]. Іншими залученими органами є печінка, селезінка, кровотворна система та легені (по 15%), лімфатичні вузли (5–10%) та центральна нервова система, не враховуючи гіпофіз, (2–4%) [6,8,23,25,41]. Процес захворювання може локалізуватися в будь-якій кістці, але найчастіше це стосується кісток черепа, стегнових і плечової кісток, а також хребта [16,45,50,70]. Зміни в ділянці очниці можуть призвести до екзофтальму [5,68]. Розростання патологічного субстрату в кістках хребта може викликати компресію хребців, тим самим провокувати виражений



**Рис. 16.** Повна регресія дерматологічних проявів лангергансоклітинного гістіоцитозу в дитини на тлі підтримувальної хіміотерапії (жовтень 2022 року)

біль, порушення ходи, патологічний перелом хребта [3,53]. Виявити вогнища остеолізу при ЛКГ дає змогу рентгенологічне дослідження кісткової системи, тому воно є обов'язковим за наявності всіх симптомів, що вказують на це. Найпоширенішими ураженнями є екзематозно-еритематозне висипання з геморагічним компонентом, мацерація та мокнуття в складках шкіри. Односистемне ураження шкіри зустрічається в близько 5% осіб [16,29,46,55,57]. У лікуванні дітей зі шкірним висипанням екзематозного характеру дерматологи часто пропонують місцеві стероїди, але їхня ефективність не доведена при ЛКГ. У більшості пацієнтів ізольована шкірна форма ЛКГ верифікується часто із запізненням після невдалого лікування екземи місцевими стероїдами [29]. Схожа ситуація була в описаному нами випадку, оскільки впродовж 6 місяців пацієнта безуспішно лікували від токсикоалергічного дерматиту, геморагічного васкуліту. У багатьох дітей із ЛКГ першим симптомом є ураження шлунково-кишкового тракту, які можуть проявлятися дисфагією, нудотою та блюванням, ентероколітом [43]. При ураженні кісткового мозку та його дисфункції виявляють нейтропенію, анемію, тромбоцитопенію [2,14,16,19]. У частини осіб можуть розвинути симптоми дихальної недостатності

внаслідок інтрамедулярної інфільтрації легень, збільшення печінки з асцитом і збільшенням селезінки [6,8,19]. Не винятком при ЛКГ може бути й ураження нервової системи [5,23,41]. Можливим є розвиток нецукрового діабету при ЛКГ через ураження задньої частини гіпофіза. Частота нецукрового діабету коливається в широких межах від 5,0% до 50,0% [36,63,71]. Клінічний перебіг може видозмінюватися від самообмежувального захворювання до швидко прогресуючого, що може спричинити смерть. У 30–40% пацієнтів розвиваються стійкі несприятливі наслідки. В осіб віком до 1 року перебіг ЛКГ агресивний, зі швидкою дисемінацією, з ураженням багатьох органів та їхньою дисфункцією з украй несприятливим прогнозом [25]. На додаток до клінічних і рентгенологічних ознак, діагностика ЛКГ завжди повинна базуватися на гістологічному та імуногістохімічному дослідженнях тканини ураження, яку слід забрати з найбільш легкодоступного, але репрезентативного ураження. Для клітин Лангерганса характерні імуногістохімічні характеристики, які включають визначення поверхневих CD1a, S100, Cyclin D1, CD68 [1,18,26,31].

Варіанти лікування відрізняються залежно від ступеня захворювання та тяжкості на момент діагностики. Відсутність повних знань про патогенез захворювання унеможливає проведення ефективного та раціонального терапевтичного методу. Проте деякі загальні принципи можна встановити з клінічних спостережень. Відомо, що пацієнти з ураженням одного органа (частіше це кістка, шкіра) мають сприятливий прогноз із хорошими шансами на тривалу ремісію. За наявності одного кісткового вогнища в частини осіб ефективним може бути лише хірургічне лікування [20]. Для лікування мультисистемного ЛКГ використовується системна хіміотерапія, а в окремих випадках — низькі дози променевої терапії для окремих вогнищ захворювання. У лікуванні дітей з нецукровим діабетом необхідна замісна терапія вазопресином [36,56].

Адекватне підтримувальне та супровідне лікування хворих на онкогематологічні захворювання (ОГЗ), у тому числі на ЛКГ, є дуже важливим терапевтичним елементом, оскільки в пацієнтів часто розвиваються вторинні інфекції. Схильність осіб з ОГЗ до різноманітних інфекційних ускладнень є добре відомим фактом. Причиною є як зниження імунітету вна-

слідок основного захворювання, зміни у природних бар'єрах організму, так і застосування імуносупресивної цитостатичної та радіотерапії, наявність центральних венозних катетерів, наявність «вхідних воріт» через вторинне інфікування шкіри і слизових оболонок. Бактеріальні, грибові й вірусні інфекції в пацієнтів зі зловиясними гематологічними та онкологічними розладами, реципієнтів після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) є серйозними, можуть співіснувати та бути небезпечними ускладненнями для життя [12,60]. Починаючи з 1988 р. вдалося на 99% приборкати поширення небезпечного захворювання — поліомієліту. Вірус є ендемічним для Пакистану та Афганістану. Для України тема профілактики поліомієліту є актуальною, оскільки наша країна досі залишається в переліку 17 країн світу, де існує ризик спалаху поліомієліту через низький рівень охоплення щепленнями. Поліомієліт зазвичай уражує дітей віком до 5 років. Однак він може паралізувати або навіть забрати життя дитини будь-якого віку, якщо вона не пройшла повний курс вакцинації. Ліків від поліомієліту не існує, однак його можна попередити за допомогою імунізації. Також є описані випадки ураження периферичної нервової системи у хворих на ЛКГ [17,39,48,54]. При клінічному розборі ми взяли до уваги відсутність щеплень проти поліомієліту та місце проживання пацієнта. Прийнято рішення виключити поліомієліт. Поліомієліт — це високо контагіозне інфекційне захворювання, інкубаційний період якого може тривати аж до 35 днів.

Прояви хвороби можуть бути різними. Безсимптомний перебіг (у понад 70% хворих) робить її особливо небезпечною. Упродовж кількох днів можливі гриппоподібні симптоми (один або кілька з них) — лихоманка, головний біль, біль у животі й горлі, нудота і блювання. За такої форми хвороби, яка виникає у 25% випадків, вірус поширюється найактивніше, залишаючись непомітним через схожість із симптомами грипу. У пацієнтів також можливі сильний біль в уражених м'язах і рухові розлади аж до повного паралічу, який може розвинути за кілька годин. Параліч може вразити ноги, руки, плечі, груди, живіт, обличчя. Ураження дихальних м'язів часто призводить до смерті. У разі одужання після поліомієліту функція вражених хворобою нервів і м'язів не відновлюється. Нечасто при ураженні поліовірусом централь-



ної нервової системи симптомом буває менінгіт. Близько 5% хворих помирають, переважно через порушення дихання при паралічі дихальної мускулатури. В 1 з 200 хворих розвиваються деформації хребта і кінцівок, що стає причиною інвалідності. Інші небезпечні ускладнення поліомієліту — це пневмонія, міокардит, тяжкі шлунково-кишкові розлади з кровотечею, перфорацією, виразками, кишковою непрохідністю [27,49].

Враховуючи останню пандемію COVID-19, пацієнти з ОГЗ можуть інфікуватися коронавірусом 2 (SARS-CoV-2). Це захворювання наразі залишається серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі, починаючи з 2019 р. У грудні 2019 р. у місті Ухань провінції Хубей Центрального Китаю в місцевих жителів почали реєструвати перші випадки пневмонії невідомого походження. Спалах хвороби був викликаний новим коронавірусом 2019 nCoV [51,66]. 11 березня 2020 року ВООЗ оголосила SARS-CoV-2/COVID-19 пандемією [66]. Відтоді SARS-CoV-2/COVID-19 поширився по всьому світу, спричинивши мільйони смертей [11]. Клініка звичайної коронавірусної інфекції неспецифічна. Вона подібна до такої при захворюваннях, викликаних респіраторно-синцитіальним вірусом, вірусами парагрипу, риновірусами тощо. Можливі біль у горлі під час ковтання, чхання, загальне нездужання, головний біль, тобто симптоми, характерні й для інших гострих респіраторних вірусних інфекцій. Вірус також є причиною риніту, синуситів, фарингіту, спричиняє ураження не тільки верхніх, але й нижніх відділів дихальних шляхів, що проявляється кашлем, болем у грудній клітці при диханні, свистячими хрипами, задишкою. Окрім того, майже у 25% випадків кашель свідчить про поширення запального процесу в нижні відділи дихальних шляхів. Описано випадки спалаху коронавірусної інфекції з проявами ураження лише травного тракту за типом гострого гастроентериту. Пацієнти, у яких діагностовано ОГЗ і/або які перенесли ТГСК також значно постраждали під час пандемії від COVID-19 із початковим різким рівнем смертності [37,38,52]. Хоча порівняно з дорослими, у дітей симптоми хвороби проявляються легше, а у частини з них хвороба перебігає безсимптомно. Для більшості дітей, хворих на ОГЗ, інфекція SARS-CoV-2 не призводить до тяжкого, небезпечного для життя перебігу, але може бути причиною вимушеної тривалої

перерви в протокольній хіміотерапії [62]. Описаний нами пацієнт перехворів на COVID-19 у легкій формі з гіпертермією протягом 2 діб і без ознак пневмонії, але з тривалою віремією впродовж одного місяця. Тривале вірусоносійство SARS-CoV-2 є частим проявом COVID-19 у пацієнтів з ОГЗ [4]. Цитостатична терапія через віремію SARS-CoV-2 нами була відтермінована. Ми очікували негативного результату ПЛР тесту на SARS-CoV-2. На сьогодні доступні чіткі рекомендації щодо ведення хворих з ОГЗ, розроблені European Conference on Infections in Leukaemia. Вчені вважають, що в лікуванні пацієнтів з активними ОГЗ і безсимптомною інфекцією SARS-CoV-2 відкладати хіміотерапію не є доцільним, але рішення має зважити індивідуальні ризики та переваги, враховуючи тип основного захворювання, тип хіміотерапії або біологічних агентів, які необхідно ввести, інтенсивність лікування та очікуваний профіль токсичності лікування [33,34,59]. З іншого боку, лікування нехіміотерапевтичними цільовими таргетними препаратами не слід припиняти навіть у пацієнтів із COVID-19 [7,21]. Відкладати клітинну терапію, таку як ТГСК або Т-клітинна терапія рецептором химерного антигена (Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy (CAR-T)), рекомендують у разі інфекції SARS-CoV-2, а також за стійкого позитивного результату після епізоду COVID-19, оскільки всі ці стани показують високу схильність до прогресування інфекції дихальних шляхів і, своєю чергою, підвищують смертність [37,38,59,67]. Враховуючи, що тривале виділення вірусу спостерігалось в пацієнтів з ОГЗ після COVID-19 [4], рекомендують отримати негативний результат на SARS-CoV-2 у мазку з носоглотки перед продовженням лікування і/або під час звернення до денного стаціонару чи лікарні, щоб уникнути внутрішніх лікарняних інфекцій. Крім того, під час піку пандемії доцільно переглянути план терапії ОГЗ, щоб зменшити кількість візитів до лікарні [64], використовуючи такі підходи, як телемедицина або застосування еритропоєтину, щоб зменшити випадки переливання крові в деяких пацієнтів [58]. За результатами A.W. Zhang (2022), інтенсивне використання гранулоцитарних факторів росту (G-CSF) для скорочення нейтропенії у хворих з ОГЗ не рекомендується через ризик найгіршого результату при COVID-19 [69].

## Висновки

Ураження шкіри при ЛКГ можуть бути помилково діагностовані як інші поширені дитячі дерматози. У разі відсутності терапевтичного ефекту екзематозно-себорейних висипань на шкірі в дітей впродовж мінімум одного місяця слід проводити біопсію шкіри, аби не пропустити ЛКГ чи інше неопластичне захворювання. Комплексна оцінка стадії ЛКГ є важливим елементом діагностики. Ми сподіваємося, що описаний клінічний випадок допоможе практикуючим лікарям діагностувати ЛКГ на ранніх стадіях захворювання та ефективно надавати фахову медичну допомогу цим пацієнтами. В осіб із ЛКГ унаслідок виникнення вторинного імунodefіцитного стану зростає частота розвитку комбінованих бактеріальних, грибкових і вірусних інфекцій. Через схожість клінічного перебігу ОГЗ з ураженням нервової системи класичні симптоми поліомієліту можуть бути причиною діагностичних помилок. Зважаючи на низьке охоплення дитячого населення щепленнями в

Україні, слід обов'язково за наявності паралічів або парезів у дітей проводити лабораторне обстеження на наявність поліовірусів у фекаліях. Результати нашого дослідження свідчать про те, що пацієнти з дисемінованою формою ЛКГ можуть мати нетяжкий перебіг COVID-19.

Вакцинація є простим, безпечним і ефективним способом захисту дітей від інфекційних захворювань до того, як вони з ними контактують. Імунізація щороку рятує мільйони дитячих життів і знижує ризик захворювання, працюючи з природним захистом організму для створення захисту. Медичній спільноті України слід пропагувати, у тому числі через засоби масової інформації, необхідність проведення обов'язкових профілактичних щеплень відповідно до міжнародних рекомендацій, оскільки ігнорування таких заходів створює суттєву загрозу для здоров'я нещеплених осіб, у яких можуть розвинути неоправдані процеси аж до смерті пацієнта.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abdull Gaffar B, Awadhi F. (2020). Oral manifestations of Langerhans cell histiocytosis with unusual histomorphologic features. *Ann Diagn Pathol.* 47: 151536. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151536.
2. Ahuja A, Uppe A, Nair G. (2018). Multisystem Involvement of Langerhans Cell Histiocytosis. *J Assoc Physicians India.* 66 (4): 75–76.
3. Aricò M, Astigarraga I, Braier J, Donadieu J, Gadner H, Glogova E et al. (2015). Lack of bone lesions at diagnosis is associated with inferior outcome in multisystem langerhans cell histiocytosis of childhood. *Br. J. Haematol.* 169: 241–248. doi: 10.1111/bjh.13271.
4. Aydiello T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, van de Guchte A, Khan Z, Obla A et al. (2020). Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. *N Engl J Med.* 383: 2586–2588.
5. Baillet A, Grange L, Lafaix PA, Gaudin P, Juvin R. (2007). Radiculopathy as a manifestation of Langerhans' cell histiocytosis. *Joint Bone Spine.* 74 (2): 190–193. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.05.013.
6. Bano S, Chaudhary V, Narula MK, Anand R, Venkatesan B, Mandal S, Majumdar K. (2014). Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in children: a spectrum of radiologic findings. *Eur J Radiol.* 83 (1): 47–56. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.04.044.
7. Barbui T, Iurlo A, Masciulli A, Carobbio A, Ghirardi A, Rossi G et al. (2021). Long-term follow-up of recovered MPN patients with COVID-19. *Blood Cancer J.* 11: 115.
8. Barclay M, Devaney R, Bhatt JM. (2020). Paediatric pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Breathe (Sheff).* 16 (2): 200003. doi: 10.1183/20734735.0003-2020.
9. Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine. (2022). In 2021 the level of vaccination coverage of children against poliomyelitis was 80%. URL: <https://phc.org.ua/news/u-2021-roci-riven-okhoplennya-scheplennyami-ditey-proti-poliomielitu-buv-80>.
10. Cesaro S, Ljungman P, Mikulska M, Hirsch HH, von Lilienfeld-Toal M, Cordonnier C et al. (2022). Recommendations for the management of COVID-19 in patients with haematological malignancies or haematopoietic cell transplantation, from the 2021 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 9). *Leukemia.* 36: 1467–1480. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01578-1>.
11. Coronavirus Pandemic (COVID-19). (2022). Coronavirus country by country. URL: <https://ourworldindata.org/coronavirus#coronavirus-country-profiles>.
12. Czyzewski K, Galazka P, Zalas-Wieczek P, Gryniowicz-Kwiatkowska O, Gietka A, Semczuk K et al. (2019). Infectious complications in children with malignant bone tumors: a multicenter nationwide study. *Infect Drug Resist.* 12: 1471–1480. doi: 10.2147/IDR.S199657.
13. Dhar S, Srinivas SM, Dhar S, Basu S, Banerjee R, Malakar R et al. (2020). Langerhans cell histiocytosis in children: A retrospective case series of 126 cases. *Pediatr Dermatol.* 37 (6): 1085–1089. doi: 10.1111/pde.14389.
14. Donadieu J, Héritier S. (2017). Child Langerhans cell histiocytosis. *Presse Med.* 46 (1): 85–95. doi: 10.1016/j.lpm.2016.09.013.
15. Dorosh O, Masynnyk J, Tsymbalyuk-Voloshyn I. (2021). Features of the Course of Herpes Encephalitis in a Child with Acute Lymphoblastic Leukemia in Remission. Abstract Number: 543. Conference: 53rd Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP 2021). Honolulu, Hawaii, USA. *Pediatric Blood & Cancer Journal (PBC).* 68 (S5): 452–453.
16. Dorosh OI, Tsymbalyuk-Voloshyn IP, Polishchuk RS, Dubey LY, Vorobel OI, Kozlova OI et al. (2014). Langerhans

- Cells Histiocytosis: Features of Clinical and Laboratory Manifestations and the Course of the Disease. *Zdorov'e rebenka*. 5 (56): 40–49. URL: <https://doaj.org/article/000c9c2670064f36962ba9e0407b25d5>.
17. Efremova EV, Vasil'chev AV, Shutov AM, Podusov AS, Troshina Yu, Timofeev AA. (2019). Case of Gullian-Barre Syndrome in a Patient with Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Arkhiv vnutrennei meditsyny*. 9 (5): 399–402. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-399-402.
  18. Emile JF, Abila O, Fraïtag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J et al. (2016). Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 127: 2672–2681. doi: 10.1182/blood-2016-01-690636.
  19. Gadner H, Minkov M, Grois N, Potschger U, Thiem E, Arico M et al. (2013). Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 121: 5006–5014.
  20. Gargano F, Welch JJ, Klinge PM, Sullivan SR, Taylor HO. (2019). Langerhans Cell Histiocytosis in the Pediatric Population: Treatment of Isolated Craniofacial Lesions. *J Craniofac Surg*. 30 (4): 1191–1193. doi: 10.1097/SCS.00000000000005249.
  21. Glenthøj A, Jakobsen LH, Sengeløv H, Ahmad SA, Qvist K, Rewes A et al. (2021). SARS-CoV-2 infection among patients with haematological disorders: severity and one-month outcome in 66 Danish patients in a nationwide cohort study. *Eur J Haematol*. 106: 72–81.
  22. Gómez-De Lara JL, Rodríguez-Paz CA. (2021). Historical, clinical and epidemiological aspects of poliomyelitis in Mexico (1946–1960). *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 59 (6): 585–590.
  23. Grois N, Prayer D, Prosch H et al. (2005). Neuropathology of CNS disease in Langerhans cell histiocytosis. *Brain*. 128 (4): 829–838. doi: 10.1093/brain/awh403.
  24. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, Bellec S, Thomas C, Clavel J. (2008). Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000–2004. *Pediatr. Blood Cancer*. 51: 71–75. doi: 10.1002/pbc.21498.
  25. Han D, Li F, Yahya WH, Ge R, Zhao Y, Liu B, Zhou Y, Wen Z. (2022). Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Younger Infants First Presenting in Skin. *J Pers Med*. 12 (7): 1024. doi: 10.3390/jpm12071024.
  26. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V, Jubran R et al. (2013). Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Euro Histio Network. Pediatr Blood Cancer*. 60 (2): 175–184. doi: 10.1002/pbc.24367.
  27. Jones KM, Balalla S, Theadom A, Jackman G, Feigin VL. (2017). A systematic review of the worldwide prevalence of survivors of poliomyelitis reported in 31 studies. *BMJ Open*. 7 (7): e015470. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015470.
  28. Kalra A, Kalra K, Agarwal MC, Bhatia R. (1986). Hand Schuller Christian disease with multiple pareses. *Indian Pediatr*. 23 (7): 566–567.
  29. Krafchik B, Pope E, Walsh SRA. (2005). Histiocytosis of the skin in children and adults. In: Weitzman S, Egeler M, editors. *Histiocytic disorders of children and adults*. Cambridge: UK: Cambridge University Press: 130–153.
  30. Krooks J, Minkov M, Weatherall A. (2018). Langerhans cell histiocytosis in children: Diagnosis, differential diagnosis, treatment, sequelae, and standardized follow-up. *J. Am. Acad. Dermatol*. 78: 1047–1056. doi: 10.1016/j.jaad.2017.05.060.
  31. Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. (2018). Langerhans cell histiocytosis in children: History, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis. *J Am Acad Dermatol*. 78 (6): 1035–1044. doi: 10.1016/j.jaad.2017.05.059.
  32. Krüger L, Schmitt E. (1995). Solitary involvement of the fourth thoracic vertebral body with eosinophilic granuloma and development of incomplete paraparesis. *Eur Spine J*. 4 (5): 313–316. doi: 10.1007/BF00301042.
  33. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR et al. (2020). Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC-19): a cohort study. *Lancet*. 395: 1907–1918.
  34. Lee LW, Cazier J-B, Starkey T, Briggs SEW, Arnold R, Bisht V et al. (2020). COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 21: 1309–1316.
  35. Leonidas JC, Gueffuat M, Valderrama E. (2003). Langerhans' cell histiocytosis. *Lancet*. 361: 1293–1295. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12990-X.
  36. Liu W, Wang L, Liu M, Li G. (2016). Pituitary Morphology and Function in 43 Children with Central Diabetes Insipidus. *Int J Endocrinol*. 2016: 6365830. doi: 10.1155/2016/6365830. Epub 2016 Mar 29.
  37. Ljungman P, de la Camara R, Mikulska M, Tridello G, Aguado B, Zahrani MA et al. (2021). COVID-19 and stem cell transplantation; results from an EBMT and GETH multicenter prospective survey. *Leukemia*. 35: 2885–2894.
  38. Ljungman P, Mikulska M, de la Camara R, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S et al. (2020). The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. *Bone Marrow Transpl*. 55: 2071–2076.
  39. Lü GH, Li J, Wang XB, Wang B, Phan K. (2014). Surgical treatment based on pedicle screw instrumentation for thoracic or lumbar spinal Langerhans cell histiocytosis complicated with neurologic deficit in children. *Spine J*. 14 (5): 768–776. doi: 10.1016/j.spinee.2013.06.104.
  40. Lytvyn H, Basa N, Stasiv M, Troyanovska O, Dorosh O. (2020). Difficulties in diagnosing of measles inclusion body encephalitis in a child with acute lymphoblastic leukemia. *IDCases*. 21: e00877. SOURCE-WORK-ID: doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00877.
  41. McClain KL, Picarsic J, Chakraborty R, Zinn D, Lin H, Abhyankar H et al. (2018). CNS Langerhans cell histiocytosis: Common hematopoietic origin for LCH-associated neurodegeneration and mass lesions. *Cancer*. 124 (12): 2607–2620. doi: 10.1002/cncr.31348.
  42. McKenzie S, Vecerek N, Kang Y, Knowles B, Hogeling M. (2019). A neonatal pustule: Langerhans cell histiocytosis. *Dermatol Online J*. 25 (8): 13030/qt6hr0w31v.
  43. Minkov M, Potschger U, Thacker N, Astigarraga I, Braier J, Donadieu J et al. (2021). Additive Prognostic Impact of Gastrointestinal Involvement in Severe Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis. *J Pediatr*. 237: 65–70.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.06.016.
  44. Möhn N, Skripuletz T, Stangel M. (2018). Neurological complications of infections with (novel) enteroviruses. *Nervenarzt*. 89 (12): 1320–1331. doi: 10.1007/s00115-018-0619-9.
  45. Morimoto A, Shioda Y, Sakamoto K, Imamura T, Imashuku S. (2022). Bone lesions of Langerhans cell histiocytosis triggered by trauma in children. *Japan LCH Study Group. Pediatr Int*. 64 (1): e15199. doi: 10.1111/ped.15199.
  46. Munn S, Chu AC. (1998). Langerhans cell histiocytosis of the skin. *Hematol Oncol Clin North Am*. 12: 269–286.
  47. Navaeian A, Mahmoudi S, Pourakbari B, Bakhtiari M, Khodabandeh M, Abdolsalehi MR, Sharari AS, Mamishi S. (2021). COVID-19 infection in children with underlying malignancies in Iran. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 33 (1): 79–84. doi: 10.1515/jbcpp-2021-0057.



48. Nemet AY, Danks J, Grigg J. (2008). A 7<sup>th</sup> nerve palsy in a child with Langerhans histiocytosis. *Orbit*. 27 (2): 123–125. doi: 10.1080/01676830701375785.
49. Odoom JK, Obodai E, Boateng G, Diamenu S, Attiku K, Avevor P et al. (2021). Detection of vaccine-derived poliovirus circulation by environmental surveillance in the absence of clinical cases. *Hum Vaccin Immunother*. 17 (7): 2117–2124. doi: 10.1080/21645515.2020.1852009.
50. Padmanaban K, Kamalakaran A, Raghavan P, Palani T, Rajiah D. (2022). Langerhans Cell Histiocytosis of the Mandible. *Cureus*. 14 (8): e28222. doi: 10.7759/cureus.28222.
51. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F et al. (2020). COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 288: 192–206.
52. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, Bruna R, Cavo M, Merli F et al. (2020). Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol*. 7: e737–745.
53. Peng XS, Pan T, Chen LY, Huang G, Wang J. (2009). Langerhans' cell histiocytosis of the spine in children with soft tissue extension and chemotherapy. *Int Orthop*. 33 (3): 731–736. doi: 10.1007/s00264-008-0529-8.
54. Puri I, Garg D, Srivastava AK, Singh L, Shukla G, Goyal V. (2019). Langerhans Cell Histiocytosis Presenting With Late-Onset Sporadic Ataxia. *Mov Disord Clin Pract*. 6 (8): 716–718. doi: 10.1002/mdc3.12830.
55. Ren FL, Skipper DC, Elbendary A, Tan Q, Elston DM. (2020). Cutaneous manifestations of Langerhans cell histiocytosis in children: a retrospective cohort study of 43 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 34 (10): e640–e642. doi: 10.1111/jdv.16509.
56. Sakamoto K, Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Imashuku S. (2019). Central diabetes insipidus in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis: Results from the JLSG-96/02 studies. *Japan LCH Study Group (JLSG). Pediatr Blood Cancer*. 66 (1): e27454. doi: 10.1002/pbc.27454.
57. Simko SJ, Garmez B, Abhyankar H, Lupo PJ, Chakraborty R, Lim KP et al. (2014). Differentiating skin-limited and multisystem Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr*. 165 (5): 990–996. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.07.063.
58. Spicer J, Chamberlain C, Papa S. (2020). Provision of cancer care during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Clin Oncol*. 17: 329–331.
59. Styczynski J, Cesaro S, von Lilienfeld-Toal M, Marchesi F, Gil L, Mikulska M et al. (2022). Current attitude to deferral of cellular therapy or nontransplant chemotherapy due to SARS-CoV-2 asymptomatic infection: Survey of Infectious Diseases Working Party EBMT. *Transpl Infect Dis*. 24: e13773. <https://doi.org/10.1111/tid.13773>.
60. Styczynski J, Czyzewski K, Wysocki M et al. (2016). Increased risk of infections and infection-related mortality in children undergoing haematopoietic stem cell transplantation compared to conventional anticancer therapy: a multicentre nationwide study. *Clin Microbiol Infect*. 22 (2): 179 e171–179 e110. doi: 10.1016/j.cmi.2015.10.017.
61. Titgemeyer C, Grois N, Minkov M, Flucher-Wolfram B, Gatterer-Menz I, Gadner H. (2001). Pattern and course of single-system disease in Langerhans cell histiocytosis data from the DAL-HX 83- and 90-study. *Med Pediatr Oncol*. 37: 108–114.
62. Troyanovska O, Dorosh O, Lytvyn H, Tsybalyuk I, Vorobel O, Stepanyuk O et al. (2022). Characteristics of COVID-19 in pediatric patients with hematological malignancies. *Acta Haematologica Polonica*. 53 (4): 273–276. doi: 10.5603/AHPa.2022.0035.
63. Vaiani E, Felizzia G, Lubieniecki F, Braier J, Belgorosky A. (2021). Paediatric Langerhans Cell Histiocytosis Disease: Long-Term Sequelae in the Hypothalamic Endocrine System. *Horm Res Paediatr*. 94 (1–2): 9–17. doi: 10.1159/000517040.
64. Wang J-G, Zhong Z-J, Mo Y-F, Wang L-C, Chen R. (2021). Epidemiological features of coronavirus disease 2019 in children: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharm Sci*. 25: 1146–1157.
65. Węclawek-Tompol J, Zakrzewska Z, Gryniewicz-Kwiatkowska O, Pierlejewski F, Bień E, Zaucha-Prażmo A et al. (2021). COVID-19 in pediatric cancer patients is associated with treatment interruptions but not with short-term mortality: a Polish national study. *J Hematol Oncol*. 14(1): 163. doi: 10.1186/s13045-021-01181-4.
66. WHO. (2022). WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic. URL: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>.
67. Wood WA, Neuberg DS, Thompson JC, Tallman MS, Sekeres MA, Sehn LH et al. (2020). Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a report from the ASH Research Collaborative Data Hub. *Blood Adv*. 4: 5966–5975.
68. Wu C, Li K, Hei Y, Lan P, Mu X. (2019). MR imaging features of orbital Langerhans cell Histiocytosis. *BMC Ophthalmol*. 19 (1): 263. doi: 10.1186/s12886-019-1269-9.
69. Zhang AW, Morjaria S, Kaltsas A, Hohl TM, Parameswaran R, Patel D et al. (2022). The effect of neutropenia and filgrastim (G-CSF) in cancer patients with COVID-19 infection. *Clin Infect Dis*. 74: 567–574. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab534>.
70. Zhang XH, Zhang J, Chen ZH, Sai K, Chen YS, Wang J, Ke C, Guo CC, Chen ZP, Mou YG. (2017). Langerhans cell histiocytosis of skull: a retrospective study of 18 cases. *Ann Palliat Med*. 6 (2): 159–164. doi: 10.21037/apm.2016.11.04.
71. Zhou W, Rao J, Li C. (2019). Isolated Langerhans cell histiocytosis in the hypothalamic-pituitary region: a case report. *BMC Endocr Disord*. 19 (1): 143. doi: 10.1186/s12902-019-0474-0.

#### Відомості про авторів:

**Дорощ Ольга Ігорівна** — к. мед. н., лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27; асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. Scopus Author ID: 23027201900. Web of Science Researcher ID AAT-5967-2020. <https://orcid.org/0000-0002-5919-9371>.

**Петрончак Орест Атанасович** — лікар-патологоанатом, ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 73. <https://orcid.org/0000-0001-7703-3036>.

**Масинник Юстина Степанівна** — лікар-радіолог Центру медичних інновацій "NOVO". Адреса: м. Львів, вул. Орлика, 4. <https://orcid.org/0000-0001-9801-4926>.

**Гулей Роман Володимирович** — лікар-патологоанатом, директор ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 73. <https://orcid.org/0000-0002-7503-5027>.

**Дудаш Андрій Петрович** — лікар-патологоанатом, ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 73. <https://orcid.org/0000-0002-7934-8995>.

**Феш Наталія Олексіївна** — лікар-патологоанатом, зав. імуногістохімічної лабораторії ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 73. <https://orcid.org/0000-0001-1833-9881>.

**Тимчишин Соломія Михайлівна** — лікар імунолог-дерматолог дитячий відділення педіатрії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-6737-1522>.

**Литвин Галина Орестівна** — д. мед. н., зав. каф. дитячих інфекційних хвороб Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. Scopus Author ID: 57217251483. <https://orcid.org/0000-0002-6902-1024>.

Стаття надійшла до редакції 30.11.2022 р., прийнята до друку 07.02.2023 р.



УДК 616.71-002.2:616-053.35

**Г.І. Мантак, О.А. Моравська, І.І. Андрікевич, Л.О. Ющенко, В.С. Олійник**

## Педіатричні аспекти гострого гематогенного остеомієліту в дитини раннього віку: клінічний випадок

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 1(129): 87-94. doi 10.15574/SP.2023.129.87

**For citation:** Mantak GI, Moravska OA, Andrikevych II, Yushchenko LO, Oliinik VS. (2023). Pediatric aspects of acute hematogenous osteomyelitis in a child of early age: a clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(129): 87-94. doi 10.15574/SP.2023.129.87.

Гострий гематогенний остеомієліт є однією з поширених бактеріальних інфекцій у дітей раннього віку, що супроводжується слабо вираженими ознаками на початковому етапі діагностики. Початок захворювання зазвичай гострий з лихоманкою, інтоксикаційним синдромом, вогнищевими ознаками запалення кісток і обмеженням функції кінцівок.

**Мета** — на підставі клінічного спостереження показати особливості діагностики та лікування гострого гематогенного остеомієліту в дитини раннього віку.

**Клінічний випадок.** Наведено клінічний випадок дитини раннього віку з гострим гематогенним остеомієлітом, госпіталізованої зі скаргами на підвищення температури тіла до 40°C, неспокій, припухлість і гіперемію нижньої частини правого стегна та правого колінного суглоба, порушення рухів у правій ніжці. Загальний стан дитини на момент госпіталізації був тяжким за рахунок інтоксикаційного, гіпертермічного синдромів і локальних змін у правій нижній кінцівці, яка була у вимушеному положенні, пронації. Активні рухи у правій ніжці не відмічалися, пасивні — були болючими. Ротаційні рухи в правій ніжці можливі, але болючі. М'які тканини в ділянці правого кульшового та колінного суглобів, а також стегна були не змінені за кольором, відмічався їхній набряк.

**Висновки.** Симптоми гострого гематогенного остеомієліту в дітей раннього віку часто неспецифічні. На перший план у дітей цієї вікової групи виходять симптоми інтоксикаційного синдрому та локальні зміни у вигляді порушення рухів у кінцівці. Під час огляду можна виявити біль, чітко локалізований з чутливістю над інфікованою кісткою; можливий набряк. Зміни в загальному аналізі крові є слабо вираженими, тоді як визначення С-реактивного білка, проведене під час початкової оцінки, може слугувати базовим значенням для послідовного моніторингу.

На початку захворювання чутливість звичайної рентгенографії є низькою, рентгенологічні зміни з'являються лише на 7–21-шу добу після інфікування.

Емпіричну антимікробну терапію, спрямовану на *Staphylococcus aureus*, слід призначати одразу після виявлення клінічних ознак гострого гематогенного остеомієліту, ще до отримання результатів додаткових методів дослідження.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти раннього віку, гострий гематогенний остеомієліт.

### Pediatric aspects of acute hematogenous osteomyelitis in a child of early age: a clinical case

**G.I. Mantak, O.A. Moravska, I.I. Andrikevych, L.O. Yushchenko, V.S. Oliinik**

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Acute hematogenous osteomyelitis is one of the common bacterial infections in children of early age, which is accompanied by mild symptoms at the initial stage of diagnosis. The onset of the disease is usually acute with fever, intoxication syndrome, focal signs of bone inflammation and limitation of limb function.

**Purpose** — to show the features of diagnosis and treatment of acute hematogenous osteomyelitis in an infant based on clinical observation.

**Clinical case.** The clinical case of a child of early age with acute hematogenous osteomyelitis, who was hospitalized with complaints of an increase in body temperature up to 40°C, restlessness, swelling and hyperemia of the lower part of the right thigh and right knee joint, and movement disorders in the right leg, was presented. The general condition of the child upon admission is severe due to intoxication, hyperthermic syndromes and local changes in the right lower limb, which was in a forced position, pronation. There were no active movements in the right leg, passives ones were painful. Rotational movements in the right leg are possible, but painful. The soft tissues in the area of the right hip and knee joints, as well as the thighs, were not changed in color, their swelling was noted.

**Conclusions.** Symptoms of acute hematogenous osteomyelitis in young children are often nonspecific. Intoxication syndrome symptoms and local changes as movement disorders in the limb in children of this age group dominate. Pain can be detected during the examination, which is clearly localized with sensitivity over the infected bone; edema may be present. Changes of complete blood count are mild, while the determination of C-reactive protein during the initial evaluation can serve as a baseline value for sequential monitoring.

The sensitivity of X-ray examination at the beginning of the disease is low, radiological changes appear only 7–21 days after infection.

Empiric antimicrobial therapy aimed at *Staphylococcus aureus* should be prescribed immediately after the detection of acute hematogenous osteomyelitis clinical signs even before receiving results of additional research methods.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** children of early age, acute hematogenous osteomyelitis.

## Вступ

**О**стеомієліт є однією з найпоширеніших інвазивних бактеріальних інфекцій у дітей, що призводить до госпіталізації та тривалого застосування антибіотиків [6].

Гематогенний остеомієліт частіше зустрічається в дітей. Захворюваність на остеомієліт коливається в межах від 1,2 до 13 випадків на 100 тис. дітей на рік. Хлопчики хворіють майже вдвічі частіше за дівчаток. Більшість випадків зустрічається в дітей віком до 5 років, а 25% — у дітей віком до 2 років. Проте остеомієліт рідко зустрічається в немовлят (віком до 4 місяців) без основних факторів ризику [3].

Фактори ризику остеомієліту в новонароджених включають ускладнені пологи, недоношеність, інфекційні ураження шкіри, центральний венозний катетер та аномалії сечовивідних шляхів. Фактори ризику розвитку остеомієліту в немовлят і дітей старшого віку включають серпоподібноклітинну анемію, імунodefіцит, сепсис, незначну травму із супутньою бактеріємією та наявність постійного судинного катетера (у тому числі катетера для гемодіалізу). Початкові симптоми гематогенного остеомієліту можуть бути неспецифічними в дітей будь-якого віку (наприклад, нездужання, субфебрильна температура). Як тільки інфекція проникає в кістку, симптоми зазвичай більш локалізовані; рідше в дітей спостерігається септичний шок [12].

Початок гематогенного остеомієліту зазвичай гострий з лихоманкою, інтоксикаційним синдромом (дратівливістю, зниженням апетиту або активності), вогнищевими ознаками запалення кісток (підвищення місцевої температури, набряк, точкова чутливість) і обмеженням функції (наприклад, кульгавість, обмежена рухливість кінцівок) [3].

Ускладнення остеомієліту включають поширення інфекції на м'які тканини, септичний артрит, аномальний ріст кістки, субперіостальний або внутрішньокістковий абсцес, патологічний перелом, девіталізовану кістку, хронічний остеомієліт і венозний тромбоз [10].

За останнє десятиліття підвищення мікробної вірулентності, зниження чутливості до антибіотиків, прогрес у молекулярній мікробіології та методах візуалізації призвели до змін у діагностиці та клінічному лікуванні дітей із підозрою на остеомієліт.

Отже, гострий гематогенний остеомієліт (ГГО) залишається актуальною патологією, яка потребує участі дитячих інфекціоністів, педіатрів, дитячих хірургів та інших суміжних спеціалістів.

**Мета** дослідження — на підставі клінічного спостереження навести особливості діагностики та лікування ГГО в дитини раннього віку.

## Клінічний випадок

Хлопчик, віком 5 місяців, госпіталізований 07.04.2022 до педіатричного відділення № 1 Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради» зі скаргами на підвищення температури тіла до 40°C, неспокій, припухлість і гіперемію нижньої частини правого стегна та правого колінного суглоба, порушення рухів у правій ніжці.

З анамнезу хвороби відомо, що захворів гостро за 2 доби до госпіталізації у стаціонар 05.04.2022, коли з'явилися вищевказані скарги. Батьки дитини звернулися до сімейного лікаря, який встановив діагноз вірусної інфекції. Хлопчик на догоспітальному етапі отримував нурофен, парацетамол. Стан не поліпшився, що і стало причиною звернення до стаціонару.

З анамнезу життя відомо, що хлопчик народився від першої вагітності з нормальним перебігом, перших пологів у термін 39–40 тижнів, шляхом кесаревого розтину з масою тіла 3710 г. У III триместрі вагітності після скринінгових методів дослідження внутрішньоутробно встановлено діагноз — «Гідронефроз лівої нирки». При народженні (у пологовому будинку) діагностовано гострий пієлонефрит.

Туберкульоз, венеричні захворювання, гепатити в сім'ї не виявлені. Щеплення виконано з порушенням календаря щеплень — проведено лише одну вакцинацію проти гепатиту В у першу добу життя в пологовому будинку. Інших щеплень не проведено.

У батька дитини діагностовано гідронефроз правої нирки, унаслідок чого батька прооперовано, на даний момент захворювання перебуває в стадії компенсації.

Епідеміологічний анамнез — без особливостей.

У 2-місячному віці дитини (за 3 місяці до цього захворювання) батько дитини переніс лабораторно підтверджену коронавірусну інфекцію. При цьому ні в дитини, ні в матері

Таблиця 1

Показники загального аналізу крові

Показник	07.04.2022	11.04.2022	21.04.2022	24.04.2022
WBC, 10 <sup>9</sup> /л	10,5	5,42	8,86	9,6
LYM, %	38	64,8	30	62,9
MID, %	6	7,6	23,4	11,6
GRA, %	56	27,6	46,6	25,5
RBC, 10 <sup>12</sup> /л	3,53	4,05	4,44	3,88
HGB, г/л	99	101	108	100
PLT, 10 <sup>9</sup> /л	262	246	418	457
ESR, мм/год	19	7	15	10

Примітки: WBC — white blood cells (лейкоцити); LYM — lymphocytes (лімфоцити); MID — mixed cells (сумарне значення інших типів лейкоцитів: моноцитів, базофілів, еозинофілів); GRA — granulocytes (гранулоцити); RBC — red blood cells (еритроцити); HGB — hemoglobin (гемоглобін); PLT — platelets (тромбоцити); ESR — erythrocyte sedimentation rate (швидкість осідання еритроцитів).

Таблиця 2

Показники біохімічного аналізу крові

Дата	Загальний білок, г/л	Білірубін, мкмоль/л			Аланінамінотрансфераза, U/l	Аспартатамінотрансфераза, U/l	Креатинін, ммоль/л	Сечовина, ммоль/л
		загальний	прямий	непрямий				
08.04.2022	56	17,2	0	17,2	40,2	36,9	26,8	2,3
24.04.2022	61	9,2	0	9,2	25,3	38,1	32,6	3,05

дитини жодних симптомів коронавірусної інфекції не виявлено.

Відомо, що за 4–5 діб до появи вищевказаних симптомів у дитини відмічено прорізування нижнього центрального різця.

У приймальному відділенні встановлено діагноз — «Вірусна інфекція, не уточнена».

Загальний стан дитини на момент госпіталізації тяжкий за рахунок інтоксикаційного, гіпертермічного синдромів і локальних змін у правій нижній кінцівці. Шкіра чиста, бліда. Слизова оболонка стінок зіву гіперемована. Язик обкладений біля кореня білим нальотом. Носове дихання вільне. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Велике тім'ячко — 1,5×1,5 см, на рівні кісток черепа.

Частота дихання — 32 за хвилину. Грудна клітка правильної форми, перкуторно — ясний легеневиий звук, аускультативно — везикулярне дихання. Сатурація кисню становила 97–99%. Частота серцевих скорочень — 130 ударів за хвилину. Верхівковий поштовх локалізований, тони серця ритмічні та звучні. Живіт м'який при пальпації, доступний глибокій пальпації, не болючий. Печінка виступає з-під краю реберної дуги на 1,5 см. Селезінка не пальпується. Фізіологічні відправлення не порушені. Пато-

логічних змін із боку нервової та ендокринної системи не виявлено. Маса тіла на момент госпіталізації — 7500 г.

Status localis: права нижня кінцівка знаходиться у вимушеному положенні, пронації. Активні рухи у правій ніжці не відмічаються, а пасивні — болючі (викликають у дитини хворобливу гримасу, плач). Ротаційні рухи в правій ніжці можливі, але болючі. М'які тканини в ділянці правого кульшового та колінного суглобів, а також стегна не змінені за кольором, відмічається їхній набряк. Об'єм стегон: зліва — 24 см, справа — 24,7 см.

За перші 2 доби перебування дитини в стаціонарі загальний стан погіршувався за рахунок приєднання катаральних симптомів, кашлю та наростання змін із боку правої нижньої кінцівки у вигляді відсутності рухів і наростання набряку (справа — до 25 см).

План обстеження та лікування дитини, згідно з принципами біоетики, погоджено з батьками, які підписали інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболювання.

У загальному аналізі крові на момент госпіталізації — відносний нейтрофілоз, підвищення швидкості осідання еритроцитів

Таблиця 3

Результати ультразвукового дослідження кульшових і колінних суглобів

Дата	Результат
07.04.2022	Вільної рідини в кульшових і колінних суглобах не виявлено. У верхній третині правого стегна — підшкірно лімфатичні вузли діаметром до 6 мм. Відшарування окістя по ходу стегнової кістки та патологічних утворень не виявлено
08.04.2022	Вільна рідина в правому кульшовому суглобі до 3 мм. У лівому кульшовому та колінних суглобах рідини не виявлено
11.04.2022	Вільна рідина в правому кульшовому суглобі 2,3 мм, у лівому — не виявлено
13.04.2022	Вільна рідина в правому кульшовому суглобі до 1 мм, у лівому — не виявлено
18.04.2022	Вільна рідина в правому кульшовому суглобі до 0,8 мм, у лівому — не виявлено

і зниження гемоглобіну (табл. 1). Загальний аналіз сечі від 07.04.2022 — без особливостей. Біохімічні показники крові від 08.04.2022 — у межах норми: калій — 3,72 ммоль/л, натрій — 136 ммоль/л, хлор — 105 ммоль/л (табл. 2). С-реактивний білок (СРБ) підвищений — 28,65 г/л. Результат посіву крові (від 10.04.2022) негативний.

Хлопчика обстежено на предмет коронавірусної інфекції. Швидкий антиген-тест і полімеразна ланцюгова реакція на момент госпіталізації були негативними, тоді як антитіла IgG до COVID-19 (SARS-CoV-2) становили 6,329 (результат позитивний — >1,1).

За результатами ультразвукового дослідження (УЗД) кульшових і колінних суглобів виявлено накопичення рідини в правому кульшовому суглобі (табл. 3).

За даними нейросонографії від 08.04.2022 змін не виявлено. Шлуночкова система мозку не змінена. Міжпівкульова щілина незначно розширена — 5 мм. Бічні шлуночки не розширені: лівий — 3,8 мм, правий — 3,2 мм. Субарахноїдальний простір не розширений — 2 мм. III шлуночок — 4,6 мм. Отвір Монро — 1,3 мм. Пульсація базальних судин мозку звичайна.

Під час ехокардіографії від 08.04.2022 відмічено звичайну кінетику клапанів. Дилатації порожнин немає. Лівий шлуночок: кінцево-діастолічний розмір — 23 мм, кінцево-систолічний розмір — 14 мм, фракція викиду — 73%. Задня стінка лівого шлуночка — 4,9 мм. Міжшлуночкова перетинка — 4,9 мм. Аорта: діаметр — 14 мм, тиск — 5,5 ммНq, у нижхідній частині — 5,5 ммНq. Легенева артерія: стовбур — 12 мм, ліва гілка — 6 мм, права гілка — 6 мм. Тиск у легеневій артерії — 5,7 ммНq, не підвищений. Ліве передсердя — 14 мм, не розширене. Аномалія прикріплення хорди — верхівкова хорда. Відкритий овальний отвір — 1,4 мм.

За результатами УЗД органів черевної порожнини від 08.04.2022 виявлено, що печінка не збільшена, однорідна, ехогенність звичайна, паренхіма не ущільнена. Судинна система не змінена. Жовчний міхур правильної форми, розміром 26×7 мм, не збільшений, стінка не ущільнена, порожнина ехонегативна. Підшлункова залоза не збільшена, розміром 8×8×7 мм, ехогенність не підвищена. Селезінка в розмірах незначно збільшена, розміром 62×33 мм, однорідна. Сечовий міхур правильної форми, порожнина ехонегативна. Нирки: права в розмірах не збільшена, 55×27 мм, ехогенність не підвищена, чашково-мискова система не розширена, не деформована. Миска — 2 мм. Ліва нирка в розмірах помірно збільшена — 65×31 мм, ехогенність не підвищена, чашково-мискова система розширена, не деформована. Миска — 18,3 мм.

За результатами УЗД органів грудної клітки від 08.04.2022: справа та зліва незначне посилення ехосигналів від легеневих полів. Вільної рідини не виявлено.

На рентгенограмі органів грудної клітки від 22.04.2022 змін не виявлено.

За результатами електрокардіографії від 13.04.2022: ритм синусний, правильний. Відзначено ознаки обмінних змін у міокарді.

На рентгенографії кульшових суглобів та верхньої частини стегон від 07.04.2022 кістково-дегенеративних змін не виявлено (рис. 1). Після повторного проведення 25.04.2022: на рентгенографії кульшових суглобів із захопленням верхніх  $\frac{2}{3}$  стегон у прямій проєкції та в положенні Лауенштейном простежено рентгенологічні ознаки деструктивних змін проксимального метафізу правої стегнової кістки (контур нерівний, нечіткий). Точка окостеніння голівки стегнової кістки справа негомогенна. Периартикулярні м'які тканини справа мають більшу інтенсивність, ніж зліва. Медичний



висновок: рентгенологічна картина деструктивних змін епіметафізу правого стегна (рис. 2).

Хлопчика консультовано суміжними спеціалістами. Оториноларинголог (08.04.2022) патології не виявив; кардіолог (14.04.2022) встановив діагноз вторинної кардіоміопатії, констатував відкритий овальний отвір 1,4 мм, малі серцеві аномалії (аномалія прикріплення хорди); імунолог (12.04.2022) рекомендував визначати IgA, IgM, IgG у плановому порядку та проводити вакцинацію відповідно до календаря щеплень інактивованими вакцинами в період одужання. Проведено динамічне спостереження дитячими хірургами та ортопедами.

Гіпертермія утримувалася протягом 5 діб перебування в стаціонарі (максимально — до 38,8°C) до 12.04.2022, після 6-ї доби перебування дитини в стаціонарі (13.04.2022) у правій ніжці почали з'являтися незначні активні рухи.

На основі скарг, даних об'єктивного обстеження, результатів додаткових лабораторних та інструментальних методів дослідження встановлено діагноз — «Гострий гематогенний остеомієліт проксимального відділу правого стегна, локальна форма. Правобічний коксит. Дефіцитна анемія I ст. Вірусна інфекція неуточнена. Вторинна кардіоміопатія, відкритий овальний отвір — 1,4 мм, малі серцеві аномалії (аномалія прикріплення хорди). Вроджена вада розвитку сечовидільної системи: гідронефроз лівої нирки».

Призначено антибіотикотерапію (парентеральне введення двох антибіотиків: цефотаксим — 100 мг/кг/добу, лінкоміцин — 10–20 мг/кг/добу); інфузійну терапію в об'ємі 300 мл для детоксикації, фіксацію кінцівки за допомогою стремен і симптоматичну терапію. Таке лікування виявилось ефективним, що дало змогу виписати дитину на 18-ту добу госпіталізації з рекомендаціями динамічного спостереження в сімейного лікаря, хірурга за місцем проживання, застосування шини Шнейдерова на 6 місяців (відвідний апарат), контрольного проведення рентгенографії кульшових суглобів і верхньої частини стегон, загального аналізу крові.

### Обговорення

Початкові симптоми гематогенного остеомієліту в дітей раннього віку часто неспецифічні та слабо виражені. Маленькі діти, які мало рухаються, можуть відмовлятися сидіти або повзати, ставати дратівливими, коли їх бе-



Рис. 1. Рентгенографія кульшових суглобів і верхньої частини стегон від 07.04.2022

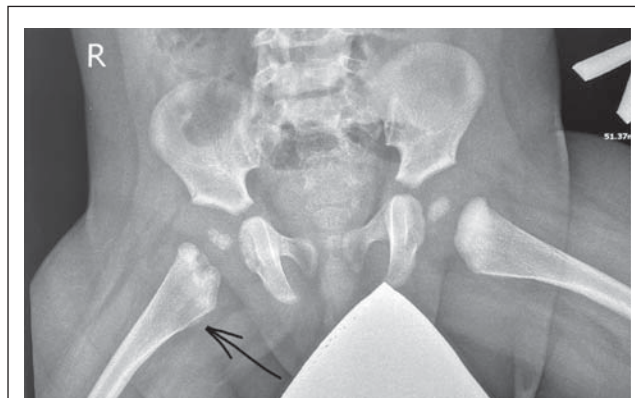


Рис. 2. Рентгенографія кульшових суглобів і верхньої частини стегон від 25.04.2022

руть на руки, або відчувати біль чи дискомфорт під час зміни підгузників. Під час огляду біль зазвичай чітко локалізований, з точковою чутливістю над інфікованою кісткою; може бути суцільний набряк [4]. На момент госпіталізації в даного пацієнта були скарги, характерні для остеомієліту: підвищення температури тіла до 40°C, неспокій, припухлість і гіперемія нижньої частини правого стегна та правого колінного суглоба, порушення рухів у правій ніжці. Слід зазначити, що в пацієнта не було факторів ризику щодо розвитку остеомієліту.

Розгорнутий аналіз крові часто виконується як частина первинної оцінки та може надавати додаткову інформацію для прийняття рішень у дітей з підозрою або підтвердженням ГТО [11]. У даного пацієнта на момент госпіталізації були

незначні зміни в аналізі крові (відносний нейтрофілоз, підвищення швидкості осідання еритроцитів та зниження гемоглобіну). Кількість лейкоцитів була в межах норми, як і в більшості дітей з ГГО [12].

Серед показників рівня запального процесу в пацієнта був підвищений СРБ. Дітям із підозрою на ГГО пропонується визначати сироватковий СРБ під час первинної оцінки, хоча сироватковий СРБ має низьку точність для встановлення діагнозу ГГО і не дає змоги відрізнити це захворювання від інших потенційних причин симптомів або ознак у дитини. Однак у ситуаціях, коли ГГО підтверджується, сироватковий СРБ, проведений під час початкової оцінки, може слугувати базовим значенням для послідовного моніторингу [11,12]. Чутливість СРБ на момент встановлення діагнозу дорівнює 95%, тоді як визначення рівня прокальцитоніну не рекомендується [1,10,11].

Враховуючи анамнез даної дитини (близький контакт із батьком, який мав лабораторно підтверджену коронавірусну інфекцію), проведено імуноферментний аналіз і виявлено підвищення рівня IgG до COVID-19 (SARS-CoV-2). Дані щодо імунної відповіді на COVID-19 у дітей недостатньо вивчені [8]. У дітей помічено високі рівні СРБ та інтерлейкіну-6, що свідчить про те, що прозапальний стан може бути подібним до такого в дорослих з інфекцією COVID-19. Однак не виключено можливість різних імунних реакцій [2]. Слід враховувати, що діти раннього віку можуть мати зміни в імунній відповіді після перенесеної коронавірусної інфекції, навіть якщо її перебіг був безсимптомним. Тому рекомендовано обстеження на наявність попередньої коронавірусної інфекції (IgG до COVID-19) у дітей з будь-якими проявами різноманітної етіології, якщо вони мали контакт з особою з лабораторно підтвердженим COVID-19, для розроблення терапевтичних варіантів і зменшення серйозних наслідків [7].

Дітям із підозрою на ГГО проводять посів крові перед призначенням антимікробної терапії [9,11,12]. Результат посіву крові даного пацієнта негативний. Більшість випадків ГГО в дітей спричинені грампозитивними бактеріями, переважно *Staphylococcus aureus*. Однак у звичайних культурах крові приблизно в 50% випадків жодний патоген не виділяється, тому зазвичай призначають лікування проти *Staphylococcus aureus* [3,12].

Рентгенологічне обстеження кульшових суглобів і верхньої частини стегон у пацієнта від 07.04.2022 не підтвердило ГГО на момент госпіталізації. Хоча через 18 діб при повторній рентгенографії відзначено деструктивні зміни епіметафізу правого стегна. За даними Канадського педіатричного товариства 2017 року, рентгенологічні зміни з'являються лише на 7–21-шу добу після інфікування. Саме тому на початку захворювання чутливість звичайної рентгенографії є низькою. Хоча отримані дані можна використати для виключення інших патологічних уражень, таких як доброякісні або злоякісні новоутворення та переломи. Основним у застосуванні УЗД при діагностиці ГГО є виявлення скупчення рідини в субперіостальних ділянках і м'яких тканинах, особливо коли фізикальне обстеження є малоінформативним [10,11].

Ознаки остеомієліту за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) виявляються раніше, ніж на рентгенологічних знімках. Звичайно МРТ не передбачає опромінення, але може вимагати загального наркозу, на відміну від УЗД і рентгенографії. МРТ також корисна для диференціації доброякісних або злоякісних уражень кісток від остеомієліту. УЗД може підтвердити наявність суглобової рідини, тоді як МРТ може допомогти визначити, чи рідина є запальною. Також важливим є доступність УЗД, воно відносно недороге та не потребує седатії. Слід зазначити, що МРТ не потрібне, якщо встановлено надійний клінічний діагноз із підтвердженими лабораторними параметрами та позитивною клінічною відповіддю на емпіричну терапію [12].

Для дітей з підозрою на *неускладнений* ГГО візуалізація може не знадобитися для встановлення або підтвердження діагнозу. Однак, якщо дитина не реагує на медичну терапію протягом 24–48 год або ознаки та симптоми вказують на потенційну роль хірургічної санації, можна провести МРТ для кращого визначення локалізації та ступеня інфікування або для оцінки альтернативного діагнозу, наприклад, пухлина [12].

Оскільки в даного пацієнта діагноз ГГО підтверджений клінічно, лабораторно, інструментально (УЗД кульшових і колінних суглобів від 08.11.2022: вільна рідина в правому кульшовому суглобі до 3 мм; у лівому кульшовому та колінних суглобах рідини не було), хлопчик добре відповів на емпіричну терапію, МРТ суглобів не проводили.

Відповідно до настанов Товариства дитячих інфекційних захворювань (PIDS) і Товариства інфекційних захворювань Америки (IDSA), дітям, які мають швидко прогресуючу інфекцію, необхідно негайно починати емпіричну антимікробну терапію, а не відмовлятися від антибіотиків до виконання інвазивних діагностичних процедур [12].

Послідовні клінічні обстеження, які оцінюють фебрильну реакцію, біль і функцію опорно-рухового апарату, є важливими клінічними параметрами для моніторингу відповіді на лікування [5]. Показовою відповіддю на антибіотикотерапію було поліпшення стану пацієнта: гіпертермія зменшилася на 5-ту добу перебування в стаціонарі, після 6-ї доби перебування дитини в стаціонарі в правій ніжці почали з'являтися незначні активні рухи.

### Висновки

Симптоми ГМО у дітей раннього віку часто неспецифічні та слабо виражені. Під виглядом реактивного артрити на тлі перебігу вірусної інфекції може маскуватися початок остеомиєліту. На перший план у дітей цієї вікової групи виходять симптоми інтоксикаційного синдрому та локальні зміни у вигляді порушення рухів у кінцівці. Під час огляду можна виявити біль, який

чітко локалізований, з чутливістю над інфікованою кісткою; можливий набряк.

Зміни в загальному аналізі крові є слабо вираженими, тоді як визначення сироваткового СРБ, проведеного під час початкової оцінки, може слугувати базовим значенням для послідовного моніторингу.

На початку захворювання чутливість звичайної рентгенографії є низькою, рентгенологічні зміни з'являються лише на 7–21-шу добу після інфікування. Але отримані дані на початковому етапі спостереження застосовуються для виключення інших важливих патологічних уражень. Ознаки остеомиєліту за допомогою МРТ виявляються раніше, ніж на рентгенологічних знімках, але цей метод не рекомендований, якщо встановлено надійний клінічний діагноз із підтвердженими лабораторними параметрами та позитивною клінічною відповіддю на емпіричну терапію.

Емпіричну антимікробну терапію, спрямовану на *Staphylococcus aureus*, слід призначати одразу після виявлення клінічних ознак ГМО, ще до отримання результатів додаткових методів дослідження.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Brischetto A, Leung G, Marshall CS, Bowen AC. (2016). A Retrospective Case-Series of Children with Bone and Joint Infection from Northern Australia. *Medicine (Baltimore)*. 95 (8): e2885. doi: 10.1097/MD.0000000000002885.
2. Khan S, Siddique R, Hao X, Lin Y, Liu Yu, Wang X et al. (2022). The COVID-19 infection in children and its association with the immune system, prenatal stress, and neurological complications. *Int J Biol Sci*. 18 (2): 707–716. doi: 10.7150/ijbs.66906.
3. Krogstad PA. (2022). Hematogenous osteomyelitis in children: Epidemiology, pathogenesis, and microbiology. Uptodate. URL: [https://www.uptodate.com/contents/hematogenous-osteomyelitis-in-children-epidemiology-pathogenesis-and-microbiology?source=history\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/hematogenous-osteomyelitis-in-children-epidemiology-pathogenesis-and-microbiology?source=history_widget).
4. Krogstad PA. (2022). Hematogenous osteomyelitis in children: Clinical features and complications. Uptodate. URL: [https://www.uptodate.com/contents/hematogenous-osteomyelitis-in-children-clinical-features-and-complications?topicRef=6063&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/hematogenous-osteomyelitis-in-children-clinical-features-and-complications?topicRef=6063&source=see_link).
5. Krogstad PA. (2022). Hematogenous osteomyelitis in children: Management. Uptodate. URL: [https://www.uptodate.com/contents/hematogenous-osteomyelitis-in-children-management?topicRef=6067&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/hematogenous-osteomyelitis-in-children-management?topicRef=6067&source=see_link).
6. Liu HM, Shi YY, Ruan XM, Gong YR, Zhang T, Li YF et al. (2022). Clinical characteristics of 18 children with chronic non-bacterial osteomyelitis. *Chinese journal of pediatrics*. 60 (12): 1271–1275. doi: 10.3760/cma.j.cn112140-20220909-00791.
7. Oran DP, Topol EJ. (2020). Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med*. 73 (5): 362–367. doi: 10.7326/M20-3012.
8. Petrara MR, Bonfante F, Costenaro P, Cantarutti A, Carmona F, Ruffoni E et al. (2021). Asymptomatic and Mild SARS-CoV-2 Infections Elicit Lower Immune Activation and Higher Specific Neutralizing Antibodies in Children Than in Adults. *Front Immunol*. 30; 12: 741796. doi: 10.3389/fimmu.2021.741796.
9. Saavedra-Lozano J, Falup-Pecurariu O, Faust SN, Girschick H et al. (2017). Bone and Joint Infections. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 36; 8: 788–799. doi: 10.1097/INF.0000000000001635.
10. Saux NLe. (2018). Diagnosis and management of acute osteoarticular infections in children. *Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee Paediatr Child Health*. 23 (5): 336–343. URL: <https://cps.ca/en/documents/position/osteoarticular-infections-in-children>.
11. Shah SS. (2021). Clinical practice guideline advises on diagnosis, management of acute osteomyelitis in pediatric patients. *American Academy of Pediatrics*



News. URL: <https://publications.aap.org/aapnews/news/15685>.  
12. Woods ChR, Bradley JS, Chatterjee A, Copley LA, Robinson J, Kronman MP et al. (2021). Clinical Practice Guideline by the Pediatric Infectious Diseases

Society and the Infectious Diseases Society of America: 2021 Guideline on Diagnosis and Management of Acute Hematogenous Osteomyelitis in Pediatrics. Practice Guideline. J Pediatric Infect Dis Soc. 23; 10 (8): 801844. doi: 10.1093/jpids/piab027.

#### Відомості про авторів:

**Мантак Галина Іванівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

<https://orcid.org/0000-0002-5387-8605>.

**Моравська Оксана Аркадіївна** — к.мед.н., доц. каф. дитячої хірургії Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

**Андрієвич Ірина Іванівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

**Ющенко Леся Олександрівна** — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.

Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-0112-8260>.

**Олійник Вікторія Сергіївна** — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.

Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0002-6822-4591>.

Стаття надійшла до редакції 06.12.2022 р., прийнята до друку 07.02.2023 р.

## Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіреним круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Оригінали супровідних документів у вигляді сканованих копій вищезазначених документів і першої (титульної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (\*.pdf) надсилаються на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською або англійською мовами.

**Структура матеріалу:** вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, англійською та російською мовами.

**Реферат** є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг має бути 250–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

**Оформлення статті.** На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначити, що дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

**Наприклад:** «Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів)»; «Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

Кількість ілюстрацій (рисунки, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті одразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

**Оформлення списку літератури.** Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Літературні джерела наводяться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за англійським алфавітом. Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

Кириличні джерела (на українській та російській мовах) наводяться латиницею у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

#### Приклади оформлення літературних джерел:

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

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2):3:49–53. [Автор AA, Автор BB, Автор CC. (2005). Назва журналу. 10(2):3:49–53].

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

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256. [Автор AA, Автор BB, Автор CC. (2005). Назва книжки. Місто: Видавець: 256].

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишаються незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Стаття закінчується відомостями про всіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса, робочий телефон, адресу електронної пошти та ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин і не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

**Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.**

*Редакція*



УДК 616.5-002.1+616-03+616-039.1+616.9

**В.Б. Сем'янчук, О.Б. Синоверська,  
О.Л. Цимбаліста, З.В. Вовк, О.С. Бобрикович**

## Клінічний випадок папульозного акродерматиту або синдрому Джанотта–Крості

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 1(129): 95-98. doi 10.15574/SP.2023.129.95

**For citation:** Semianchuk VB, Synoverska OB, Tsybalista OL, Vovk ZV, Bobrykovych OS. (2023). A clinical case of infantile papular acrodermatitis or Gianotti-Crosti syndrome. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(129): 95-98. doi 10.15574/SP.2023.129.95.

Синдром Джанотті–Крості — це різновид інфекційної екзантеми. Характеризується появою мономорфних папул від кольору шкіри до рожево-червоного кольору. Найчастіше локалізується на обличчі, сідницях і розгинальних поверхнях кінцівок. З часом висипання спонтанно зникає, а лікування є симптоматичним. На даний час патофізіологічні зміни залишаються не до кінця з'ясованими. Зрозуміло, що він представляє імунологічну відповідь на перенесену віремію або бактеріємію, можливо, реакцію гіперчутливості уповільненого типу.

**Мета** — ознайомити лікарів із критеріями папульозного акродерматиту для своєчасної діагностики та коректної тактики лікування.

**Клінічний випадок.** Описано клінічний випадок синдрому Джанотта–Крості в дитини віком 2 роки, який розвинувся після перенесеного інфекційного мононуклеозу. Батьки звернулися зі скаргами на наявність висипань на обличчі, кінцівках, сідницях протягом 6 тижнів, а також виражений неспокій та свербіння шкіри. Протягом усього часу дитина проходила обстеження в різних спеціалістів. Альтернативні діагнози: atopічний дерматит, харчова алергія, глистяна інвазія. Протягом лікування дитині призначено місцеві цинко-вмісні середники, системні та місцеві глюкокортикостероїди, протівірусні препарати, антибактеріальну терапію, антигістамінні препарати, сорбенти, пробіотики, тричі курс дегельмінтизації. Лікування не давало позитивного терапевтичного ефекту.

**Висновки.** Синдром Джанотті–Крості найчастіше зустрічається в дитячому віці. На даний момент вважається самообмеженим захворюванням, яке не потребує специфічного лікування. Останні дослідження показали, що синдром частіше асоціюється з різноманітними вірусними і бактеріальними збудниками. Однак відсутність знань щодо папульозного акродерматиту призводить до безпідставних тривалих обстежень і лікувань дітей.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, папульозний акродерматит, синдром Джанотта–Крості, вірусна екзантема.

### A clinical case of infantile papular acrodermatitis or Gianotti–Crosti syndrome

**V.B. Semianchuk, O.B. Synoverska, O.L. Tsybalista, Z.V. Vovk, O.S. Bobrykovych**

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Gianotti–Crosti syndrome is a kind of infectious exanthem. That is characterized by the appearance of monomorphic papules, which colour may be from the skin colour to pink-red ones. The most typical location is on the face, buttocks and extensor surfaces of the limbs. Over time, the rash disappears spontaneously and the medical treatment becomes symptomatic. Currently, the pathophysiological changes are not still thoroughly studied. It is clear that the syndrome represents an immunological response to the previous viremia and bacteraemia; perhaps, it is the delayed-type hypersensitivity reaction.

**Purpose** — to acquaint doctors with criteria of the papular acrodermatitis for a timely diagnostic and a correct treatment strategy.

**Clinical case.** There was a described clinical case of Gianotti–Crosti syndrome in a child of 2. The parents had complained about rashes on the face, limbs, buttocks for 6 weeks. The severe restlessness and itching of the skin had been present. During the whole time, the child was examined by various specialists. Alternative diagnoses were: an atopic dermatitis, a food allergy, a worm infestation. The child was prescribed local zinc-containing agents, systemic and local glucocorticosteroids, antiviral drugs, antibacterial therapy, antihistamines, sorbents, probiotics and a three-time course of deworming in the process of the treatment. The treatment have not had a positive therapeutic effect.

**Conclusions.** Gianotti–Crosti syndrome is most common in childhood. At present, we consider it a self-limited disease that does not require specific treatment. Recent studies proved that the syndrome is more commonly associated with a variety of viral and bacterial pathogens. However, insufficient knowledge of papular acrodermatitis may lead to groundless and continuous examinations and treatment of children.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** children, papular acrodermatitis, Gianotti–Crosti syndrome, viral exanthem.

### Вступ

Уперше синдром Джанотта–Крості (СДК) описаний у 1955 р. Джанотті в Італії. Він повідомив про захворювання, що характеризується лімфаденопатією, безжовтяничним гепатитом і червоним папульозним висипанням, симетрично розміщеним

на обличчі, сідницях і кінцівках (папульозний акродерматит) [2]. Більшість науковців тоді вважали, що СДК зумовлений інфікуванням вірусним гепатитом В, оскільки виявляли маркери останнього в крові обстежених. Пізніше науковці та лікарі почали використовувати синонім «синдром Джанотті–Крості». Подальші дослідження СДК, проведені в Сполучених

Штатах Америки, довели також вплив вірусу Епштейна–Барра (EBV) [2,5].

Сьогодні відомо, що спровокувати СДК можуть такі інфекційні агенти. Віруси: EBV (основний етіологічний фактор), гепатиту В та С, цитомегаловірус (CMV), респіраторно-синцитіальний, грипу, парагрипу, Коксакі, Екхо, парвовірус В19, герпесвірус (HV) I та VI типу, ротавірус, вірус імунodefіциту людини (ВІЛ). Причому синдром може проявлятися як при первинному інфікуванні, так і при реінфекції. Бактерії: бета-гемолітичний стрептокок групи А, менінгокок, мікоплазма пневмонії, борелія, бартоanelла (хвороба котятчих подряпин). Повідомлялося також про СДК після вакцинації, як живими, так і неживими вакцинами [2–4,7].

На сьогодні залишаються не до кінця з'ясовані патофізіологічні зміни, що лежать в основі синдрому СДК. Зрозуміло, що він представляє імунологічну відповідь на перенесену віремію або бактеріємію, можливо, реакцію гіперчутливості уповільненого типу. Відкладення циркулюючих імунних комплексів у дермі може відігравати певну роль [2].

Гістологічна картина СДК неспецифічна. В епідермісі відзначаються незначний акантоз, вогнищевий паракератоз і вогнищевий спонгіоз. Також в епідермісі підвищена кількість клітин Лангерганса.

**Клінічна картина.** Папульозний акродерматит зазвичай виникає в дітей віком від 3 місяців до 15 років. Випадки для дорослих рідкісні, але можливі.

Переважаючо хвороба виникає гостро. Висипання часто наростає протягом декількох діб і характеризується появою блідих, рожево-червоних папул від 1 до 10 мм або папуловезикул, які локалізуються симетрично над розгинальними поверхнями кінцівок, сідниці та обличчя. Кількість уражень коливається від кількох до багатьох. Рідше може з'явитися висипання на тулубі, долонях і підшвах. У дітей часто спостерігається феномен Кебнера (утворення папул у місцях травм і тертя). Окремі папули можуть зливатися, утворюючи більші бляшки. Дуже рідко можуть виникати петехіальні висипання. За декілька діб папули можуть ставати гладкими, ніби полірованими, або мати ліхеноїдний вигляд.

У деяких дітей до появи екзантеми виникає продромальний період із появою таких симптомів: лихоманка (27%), лімфаденопатія

(31%), гепатоспленомегалія (4%), гіперемія слизової ротоглотки, енантема, стоматит.

**Діагностичні критерії СДК:**

I. Наявність усіх наступних клінічних симптомів:

а) мономорфні, бліді, рожево-червоні папули або папуловезикули з плоскою верхівкою діаметром 1–10 мм;

б) ураження хоча б трьох із таких чотирьох ділянок: щоки, сідниці, розгинальні поверхні передпліч, розгинальні поверхні ніг;

в) симетричне ураження;

г) тривалість не менше 10 діб.

II. Відсутність масивних уражень тулуба.

III. Виключення альтернативних діагнозів.

IV. Характерна гістопатологічна картина при біопсії шкіри [1].

Лабораторні дослідження зазвичай не показані. Аналіз крові може виявити неспецифічні ознаки: лімфоцитоз і відносний моноцитоз або лімфопенія.

У випадках, пов'язаних із гострою інфекцією вірусом гепатиту В, EBV або CMV, може спостерігатися підвищення рівня печінкових. Вірусний агент може бути ідентифікований приблизно в третині випадків. Якщо є підозра на певну інфекційну етіологію, тестування може бути спрямоване на пошук потенційного збудника: визначення антитіл, метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), посів із ротоглотки для виявлення стрептококової інфекції [2–4].

**Тактика ведення пацієнтів.** Оскільки захворювання самостійно минає за 2–8 тижнів, специфічного лікування не потрібно. Зважаючи на етіологічно інфекційний фактор, у рідкісних випадках необхідне лікування вірусного гепатиту В. Якщо причиною виникнення є стрептококова або інша бактеріальна інфекція, можливе призначення відповідного системного антибіотика.

Деяким дітям рекомендована симптоматична терапія для зменшення свербіння та запальних уражень шкіри. Можливе використання емолієнтів у поєднанні з пероральними антигістамінними препаратами. За тяжчого перебігу рекомендовано застосовувати місцеві глюкокортикостероїди або інгібітори кальциневрину [2–4,6].

**Мета** дослідження — ознайомити лікарів із критеріями папульозного акродерматиту для своєчасної діагностики та коректної тактики лікування.



**Рис. 1.** Папульозні зливні висипання з ліхенізацією на зовнішній поверхні стегна, гомілки, коліна



**Рис. 2.** Папульозні рожеві висипання на обличчі

### Клінічний випадок

Мама дівчинки віком 2 роки звернулася зі скаргами в дитини на наявність висипань на обличчі, кінцівках, сідницях протягом 6 тижнів; виражений неспокій та свербіння шкіри.

Протягом усього часу дитина проходила обстеження в різних спеціалістів. Альтернативні діагнози: atopічний дерматит, харчова алергія, глистяна інвазія. Дитина та мама (оскільки наявне грудне вигодовування) дотримувалася строгої гіпоалергенної дієти. Постійно застосовувала місцеві середники на основі цинку, які спричинили виражену сухість шкіри та посилили свербіж. Неодноразово використовувала системні та місцеві глюкокортикостероїди. Отримувала противірусні препарати, антибактеріальну терапію, антигістамінні, сорбенти, пробіотики, тричі курс дегельмінтизації. Однак стан був без суттєвої позитивної динаміки. З анамнезу хвороби: напередодні появи висипань були ознаки респіраторної інфекції з помірним шийним лімфаденітом.

З анамнезу життя: дівчинка народилася від II вагітності, що перебігала фізіологічно. Росте і розвивається відповідно до віку. До цього часу не хворіла.

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

Під час об'єктивного обстеження на розгинальних поверхнях кінцівок виявлено множинні папульозно-зливні ліхеноїдні бляшки з вираженою сухістю, дрібновисівковим лущенням, екскоріаціями. На обличчі та сідницях — незначні папульозні рожеві висипання (у цих

ділянках мама не застосовувала місцеві середники з цинком) (рис. 1, 2).

Видимі слизові рожеві. Шийні лімфатичні вузли — до 1,5 см у діаметрі, рухомі, не болючі (зі слів мами, дещо зменшилися порівняно з початком захворювання). Носове дихання дещо утруднене. Над легеньми — везикулярне дихання. Тони серця ритмічні. Живіт м'який. Печінка на 1,5 см виступає з-під краю реберної дуги, еластична. Селезінка не збільшена. Сечопускання достатнє. Випорожнення оформлені.

За даними загального аналізу крові напередодні огляду: гемоглобін — 127 г/л, лейкоцити —  $11,2 \times 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів — 7 мм/год, лейкоцитарна формула відповідно до віку. За результатами попередніх обстежень періодично у крові відмічено лейкоцитоз за рахунок лімфоцитозу, іноді моноцитоз. Загальний аналіз сечі — у межах норми. У калі на початку лікування виявлено яйця аскарид. Алерготестування на харчові, побутові, пилкові алергени методом імуноферментного аналізу (ІФА) не виявили сенсифілізації. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) щитоподібної залози: варіант вікової норми. УЗД органів черевної порожнини: печінка збільшена на 1,5 см, структура однорідна, ізоехогенна. Селезінка — у межах вікової норми.

Проведено додаткові обстеження: ПЛР до EBV та EBV IgM позитивні; ПЛР до CMV, HVI, VI типів, гепатит В, ІФА на ВІЛ — від'ємні.

Дитині встановлено діагноз — «Папульозний акродерматит, синдром Джанотта–Крості. Стан після перенесеного інфекційного мононуклеозу, зумовленого EBV-інфекцією». Рекомендовано використовувати емолієнти для зволоження шкіри тривало, перорально антигістамінні

для зменшення свербіння. Стан дитини поступово поліпшувався. Висипання зникло за 2 тижні.

Класичний СДК часто плутають з іншими захворюваннями шкіри. Його слід диференціювати з медикаментозною алергією, ускладненням саркоїдозу, папульозною кропив'янкою після укусу комах, контактним дерматитом, ліхеноїдним параспоріазом, пурпурою Шенлейна–Геноха, лангергансоклітинним гістіоцитозом, кільцеподібною гранульомою. Іноді вирішальною у встановленні діагнозу є біопсія шкіри [3,6].

Папульозний акродерматит нерідко зустрічається серед дітей після перенесеної інфекції, але через необізнаність лікарів часто не діагностується, а сприймається як прояв алергії, глистяної інвазії, інших шкірних захворювань тощо. В описаному клінічному випадку діагностичний пошук був тривалим через використання місцевих середників, які видозмінили характер висипань і зумовили запідозрити інші шкірні захворювання.

## Висновки

Описані у статті клінічні критерії допоможуть лікарю запідозрити СДК у разі появи перших елементів висипань. Також важливим критерієм у встановленні діагнозу є відсутність ефекту від елімінаційної дієти, а також від застосування антигістамінних препаратів і місцевих глюкокортикостероїдів. Адже вищепи-сана тактика лікування дає суттєвий позитивний ефект щодо проявів атопічного дерматиту або харчової алергії. Додаткові лабораторні загальноклінічні та інструментальні дообстеження проводяться для диференційної діагностики та виключення супутньої патології за потреби. Вчасна діагностика дає змогу уникнути виснажливих тривалих дієт, зайвих обстежень і застосування поліпрагмазії.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Chuh A, Zawar V, Sciallis GF. (2015). The diagnostic criteria of pityriasis rosea and Gianotti–Crosti syndrome — a protocol to establish diagnostic criteria of skin diseases. *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. 45 (3): 218–225.
2. Drago F, Javor S, Ciccarese G. (2016). Gianotti–Crosti syndrome as presenting sign of cytomegalovirus infection: A case report and a critical appraisal of its possible cytomegalovirus etiology. *Journal of clinic virology*. 78: 120–122.
3. Imoto RR, Uber M, De Carvalho VO. (2019). Papular crusted rash in a child after immunisation. *Archives of Disease in Childhood*. 104 (7): 706.
4. Kliegman R, Geme JSt. (2019). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Elsevier: 4264.
5. Pedreira RL, Leal JM, Silvestre KJ. (2016). Gianotti–Crosti syndrome: a case report of a teenager. *Anais Brasileiros Dermatologia journal*. 91 (5): 163–165.
6. Stojkovic–Filipovic J, Skiljevic D, Brasanac D. (2016). Gianotti–Crosti syndrome associated with Epstein–Barr virus and Parvovirus B-19 coinfection in a male adult: case report and review of the literature. *Italian Journal of Dermatology and Venereology*. 151: 106–107.
7. Usachova OV. (2017). The role of enterovirus infections in the development of exanthematous disease in children: clinical and epidemiological features and the possibilities of drug correction. *Sovremennaya pediatriya*. 5 (85): 19–24. [Усачова ОВ. (2017). Роль ентеровірусних інфекцій у розвитку екзантемних захворювань у дітей: клініко-епідеміологічні особливості, можливості медикаментозної корекції. *Современная педиатрия*. 5 (85):19–24]. doi: 10.15574/SP.2017.85.19.

### Відомості про авторів:

**Сем'янчук Віра Богданівна** — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб післядипломної освіти Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0002-3631-9799>.

**Синюверська Ольга Богданівна** — д.мед.н., проф. каф. дитячих хвороб післядипломної освіти Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0003-1072-3782>.

**Цимбаліста Ольга Леонтівна** — д.мед.н., проф. каф. дитячих хвороб післядипломної освіти Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0003-3038-7050>.

**Вовк Зоряна Василівна** — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб післядипломної освіти Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0001-8342-2572>.

**Бобрикович Ольга Сергіївна** — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб післядипломної освіти Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0002-6095-3319>.

Стаття надійшла до редакції 24.11.2022 р., прийнята до друку 07.02.2023 р.



UDC 616.12:616-018:616.379-008.64-039:599.323.4

***Yu.V. Havrylenko<sup>1</sup>, A.A. Laiko<sup>1</sup>, V.V. Syniachenko<sup>1</sup>,  
M.A. Kyianytsia<sup>2</sup>, T.M. Osadcha<sup>3</sup>***

## Morphofunctional features of tissues and blood in rats against the background of experimental diabetes mellitus

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

<sup>2</sup>Medical Centre KinderKlinik, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>National Pedagogical Dragomanov University, Kyiv, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 1(129): 99-104. doi 10.15574/SP.2023.129.99

**For citation:** Havrylenko YuV, Laiko AA, Syniachenko VV, Kyianytsia MA, Osadcha TM. (2023). Morphofunctional features of tissues and blood in rats against the background of experimental diabetes mellitus. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(129): 99-104. doi 10.15574/SP.2023.129.99.

**Introduction.** Increased susceptibility to infections in patients with type 1 diabetes mellitus is associated with impaired body protective functions as a result of suppressed immunity, increased cellular adhesion of microorganisms, susceptibility to catabolic processes.

**Purpose** — to determine the morphofunctional features of tissues and blood in rats against the background of experimental diabetes mellitus (EDM); to investigate the effect of the extract of seven medicinal plants BNO 1030 in them.

**Materials and methods.** Experimental studies were conducted on 20 male Wistar rats in order to determine their level of nicotinamideadenine dinucleotide (NAD), reactive oxygen species in white blood cells and superoxide dismutase. All animals were separated: the Group 1 was the control group of healthy rats, the Group 2 — the control group receiving BNO 1030 extract, the Group 3 included animals with the EDM without treatment, the Group 4 — rats with the EDM, which received the BNO 1030 extract.

**Results.** After 6 weeks of development of the EDM, the NAD blood level in diabetic rats was reduced and reached  $(0.270 \pm 0.017) \mu\text{mol/L}$ , which is lower than that in the control group  $((0.357 \pm 0.021) \mu\text{mol/L})$ .

The group of diabetic rats treated with BNO 1030 extract showed its increase to  $(0.341 \pm 0.012) \mu\text{mol/L}$  compared to the group of diabetic animals, which did not receive the drug. While assessing the viability of white blood cells, it has been established that the death of most of these cells occurs by apoptosis against the background of the EDM. When BNO 1030 was used in the group of diabetic rats, the level of apoptotic cells decreased and amounted to 13.7% compared to the group, which was not administered with the drug (20.8%). In addition, the level of apoptosis in control rats, which also received BNO 1030, decreased by 3% versus the control group.

**Conclusions.** The reduction of NAD content in tissues and blood in experimental animals with the EDM was determined, and its increase by 24% following the administration of BNO 1030 was established, which proves positive effect of the drug on the course of energy processes and glycolysis — the main route of carbohydrate metabolism.

When carrying out experiments with laboratory animals, all bioethical norms and recommendations were observed.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** experimental diabetes mellitus, BNO 1030, white blood cells, antioxidant system.

### Морфофункціональні особливості тканин та крові у щурів на тлі експериментального цукрового діабету

***Ю.В. Гавриленко<sup>1</sup>, А.А. Лайко<sup>1</sup>, В.В. Синяченко<sup>1</sup>, М.А. Кияниця<sup>2</sup>, Т.М. Осадча<sup>3</sup>***

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

<sup>2</sup>Медичний центр «KinderKlinik», м. Київ, Україна

<sup>3</sup>Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова, м. Київ, Україна

**Вступ.** Підвищена сприйнятливості до інфекцій у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу пов'язана з порушенням захисних функцій організму внаслідок пригніченого імунітету, підвищеної клітинної адгезії мікроорганізмів та шкідливості до катаболічних процесів.

**Мета** — визначити морфофункціональні особливості тканин та крові щурів на тлі експериментального цукрового діабету (ЕЦД); вивчити вплив на них екстракту семи лікарських рослин BNO 1030.

**Матеріали та методи.** Експериментальні дослідження проведено на 20 щурах-самцях лінії Вістар з метою визначення в них рівня нікотинамідаденідинуклеотиду (НАД), активних форм кисню в лейкоцитах та супероксиддисмутази. Усі тварин поділено: група 1 — контрольна група здорових щурів, група 2 — контрольна група, яка отримувала екстракт BNO 1030, група 3 — тварини з ЕЦД без лікування, група 4 — щури з ЕЦД, які отримували екстракт BNO 1030.

**Результати.** Через 6 тижнів розвитку ЕЦД рівень НАД у крові діабетичних щурів знизився і досяг  $(0,270 \pm 0,017) \text{ мкмоль/л}$ , що нижче, ніж у контрольній групі  $((0,357 \pm 0,021) \text{ мкмоль/л})$ .

Група діабетичних щурів, які отримували екстракт BNO 1030, показала його збільшення до  $(0,341 \pm 0,012) \text{ мкмоль/л}$  порівняно з групою діабетичних тварин, які не отримували препарат. Оцінюючи життєздатності лейкоцитів, встановлено, що загибель більшості цих клітин відбувається шляхом апоптозу і натомість ЕЦД. У разі застосування BNO 1030 у групі діабетичних щурів рівень апоптотичних клітин знизився та становив 13,7% порівняно з групою, у якій препарат не вводили (20,8%). Крім того, рівень апоптозу в контрольних щурів, що також отримували BNO 1030, знизився на 3% порівняно з контрольною групою.

**Висновки.** Встановлено зниження вмісту НАД у тканинах та крові в експериментальних тварин з ЕЦД, а також його підвищення на 24% після введення BNO 1030, що доводить позитивний вплив препарату на перебіг енергетичних процесів та гліколізу — основного шляху вуглеводного обміну.

Під час експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації дотримано.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** експериментальний цукровий діабет, BNO 1030, лейкоцити, антиоксидантна система.

## Introduction

Disorders of the major metabolic pathways in the body that occur in type 1 diabetes mellitus (T1DM) are closely linked to the compromise of the immune system [8]. Increased susceptibility to infections in patients with T1DM is associated with impaired protective functions of the body as a result of suppressed immunity, increased cellular adhesion of microorganisms, and susceptibility to catabolic processes. The oxidative stress is one of the main pathogenetic mechanisms lying at the core of development of many late complications of T1DM, in particular micro- and macroangiopathies, and nephropathy [11]. Under these conditions, there is an excessive production of reactive oxygen species (ROS) and boosted processes of glucose auto-oxidation. At the same time, there is an imbalance between prooxidant processes and the antioxidant protection system in the body [1]. The ROS, which are produced under physiological conditions, are involved in regulatory processes, are signaling molecules, have an effect on the activity of some proteinases and phosphatases, as well as gene expression. However, due to their extremely high activity and excessive concentrations of the ROS, they are capable of causing cell metabolism disturbance as a result of oxidative stress, which leads to disruption of membrane transport processes, changes in enzyme activity, gene mutations, damage to protein structure, lipids, etc. [6]. Moreover, the oxidative stress induced by hyperglycemia triggers the  $\beta$ -cell damaging mechanisms, and thus accelerates the development and progression of T1DM.

Therefore, constant regulation of the production of ROS in order to maintain their level within the physiological limits is essential for the functioning of cells in human and animal bodies. The antioxidant system (AOS) performs such regulation against the harmful effects of the overproduction of the ROS. Its main links are enzymatic and non-enzymatic. The superoxide dismutase (SOD) is one of the key components of the AOS enzymatic link. It catalyzes the conversion of the superoxide anion radical with the formation of hydrogen peroxide and, subsequently, oxygen and water. High activity of the SOD was detected in the liver, heart, and red blood cells [12].

Treatment of T1DM patients with other chronic comorbidities, such as chronic tonsillitis (CT), is a particularly complex clinical issue in pediat-

rics. Under these conditions, CT exacerbates the metabolic disorders induced by T1DM, leads to decompensation of carbohydrate metabolism and ketoacidosis, which, in turn, exacerbates the course of the pathological process in the tonsils [7]. Therefore, complex therapy with modern immune rehabilitation medicinal products is of great importance in treatment of T1DM in the presence of CT.

Among the means of non-specific immunopharmacotherapy, BNO 1030 (an active ingredient in the composition of Imupret, manufactured by Bionorica SE, Germany), is of particular interest in terms of clinical efficacy. Its ingredients are the active components of marshmallow root, chamomile flowers, horsetail herbs, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, and medicinal dandelion herb. Due to these components, the drug has a clear immunomodulatory effect, which is aimed at activating the non-specific immune protection (increase in the number and activity of phagocytes, killer protection, as well as the restoration of antibody formation in the setting of immunosuppression). Yet, no studies on the use of this drug in children with CT and T1DM have been found in the literature.

**Purpose** of the study – is to determine the morphofunctional features of tissues and blood in rats against the background of the experimental diabetes mellitus (EDM) and to investigate the effect of the BNO 1030 extract in them.

## Materials and methods

Experimental studies were carried out at Shupyk National Healthcare University of Ukraine and Palladin Institute of Biochemistry of the NAS of Ukraine on 20 male Wistar rats, of which the Group 1 (C) was the control group of healthy rats, the Group 2 (C + BNO 1030) – the control group receiving BNO 1030 extract, the Group 3 (EDM) included animals with the EDM without treatment, the Group 4 (EDM + BNO 1030) – rats with the EDM, which received the BNO 1030 extract.

The EDM was induced in animals by a single intraperitoneal administration of Streptozotocin (S0130, Sigma-Aldrich Co. LLC, USA) at a dose of 55.0 mg/kg diluted in 0.1 M citrate buffer, pH 4.5. Rats in the control group of the same age were intraperitoneally injected with 0.5 mL of 0.1 M citrate buffer, pH 4.5. After four weeks of EDM development, rats were administered with the BNO 1030 extract for 14 days *per os* at a dose of 0.05 mL/animal 3 times a day, the cho-

sen concentration meets the instructions for use of a daily dose for children over 12 years old and adults, taking into account the species-specific resistance factor for humans and rats (0.45 and 1.89, respectively)

Animal blood from the retrobulbar venous sinus of the eye was used as a study material to identify the key enzymes of antioxidant blood protection: the ROS level in white blood cells (WBCs) serum SOD activity level, living, apoptotic, and necrotic count in WBCs by flow cytofluorometry, state of tissue energy processes based on the nicotineamide adenine dinucleotide (NAD) content in peripheral blood using a spectrophotometer.

Determination of ROS production in WBCs was measured using 2',7'-dichlorofluorescein diacetate (Sigma-Aldrich) at a final concentration of 25  $\mu\text{mol/L}$ .

The contents of living, apoptotic, and necrotic WBCs were detected using GFP-conjugated Annexin V (Green fluorescent Protein) and PI (Propidium iodide, Sigma-Aldrich, USA). To achieve that, the cells were resuspended in 1 mL of annexin-binding buffer (10 mol/L Hepes, 140 mol/L NaCl, 2.5 mol/L  $\text{CaCl}_2$ ) and precipitated at 400g for 7 min. The supernatant was removed, the cells were resuspended in 500  $\mu\text{L}$  of annexin-binding buffer with the addition of annexin-GFP at a final concentration of 0.6  $\mu\text{g/mL}$ , PI — 5.0  $\mu\text{g/mL}$ . The samples were vortexed and incubated at room temperature for 15 min.

The samples were then analyzed using a COULTER EPICS XL flow cytometer. The fluorescence signals of the test samples were recorded on the FL1 channel (515–535 nm) for GFP, and FL3 (620–630 nm) for PI. More than 20,000 events from each sample were analyzed. The results were processed using FCS Express V3.

The SOD activity was determined using the microplate technique, the total volume of the sample was 0.25 mL. 25  $\mu\text{L}$  of the sample was added to 200  $\mu\text{L}$  of freshly prepared mixture (0.1 mmol/L EDTA, 62 mmol/L NBT (nitro blue tetrazolium), 294 mmol/L NADH in 50 mmol/L of phosphate buffer pH 7.4). The reaction was triggered by adding 25  $\mu\text{L}$  of freshly prepared 33 mmol/L PMS (phenazine methosulfate) in 50 mmol/L of phosphate buffer pH 7.4 containing 0.1 mmol/L EDTA. Extinction was measured at 560 nm. Comparison of the SOD activity in the EDM setting and exposure to the drug was performed versus control, which were taken as 100%.

Statistical processing of the obtained data samples was performed using Statistica 6.0 software. The sets were compared using Student's t-test. The results are presented as a mean (M) and a standard error of the mean ( $\pm m$ ). The difference was considered statistically significant at  $P < 0.05$ .

The meeting of the Ethics Committee of Shupyk National Healthcare University of Ukraine approved and granted permission to conduct this clinical study in accordance with the current Ukrainian legislation in force, current ethical standards and principles for experimental studies. When carrying out experiments with laboratory animals, all bioethical norms and recommendations were observed.

## Results

At the beginning of the experimental studies, the body weight and blood glucose were measured in animals, which were virtually the same in all study groups. However, after 6 weeks of EDM development, the body weight in diabetic rats decreased by 19% (Fig. 1), while blood glucose levels increased 2.3 times compared to control animals (Fig. 2). The data obtained confirm the development of uncompensated hyperglycemia in diabetic animals.

According to the findings, no effect of BNO 1030 on body weight was detected in control rats. At the same time, it has been established that the administration of the herbal medicinal product resulted in a slight decrease in blood glucose in the group of diabetic animals, while the product had no effect on the body weight of the animals.

Based on the literature data, it is known that depletion of energy resources in human and animal bodies leads to disruption of many metabolic processes. There is a possibility that significant changes in the metabolism of carbohydrates, in particular, glucose, by glycolysis, the final metabolite of which — pyruvate — enters the cycle of tricarbo-

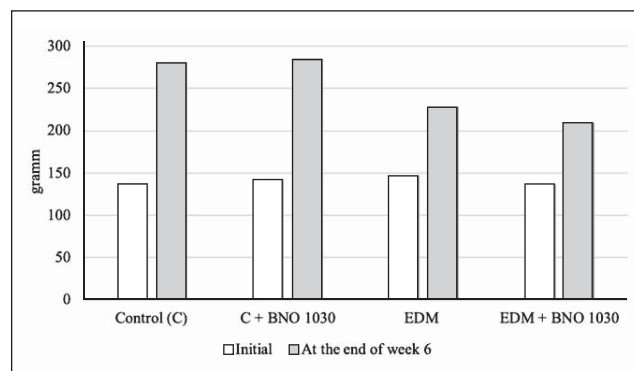
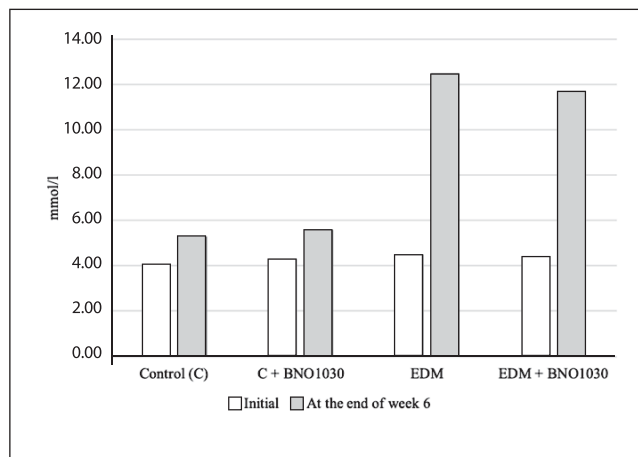
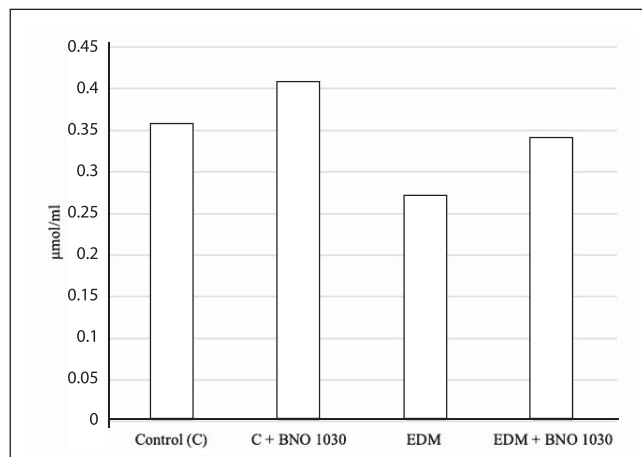


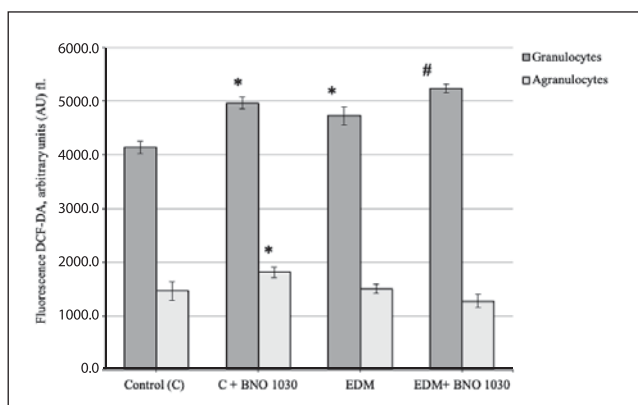
Fig. 1. Body weight in the study rats by observation groups (n=5)



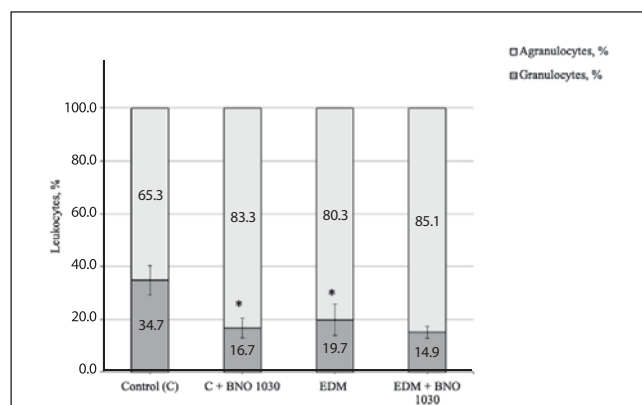
**Fig. 2.** Blood glucose levels in the study rats by observation groups (n=5)



**Fig. 3.** NAD blood level in the study rats by observation groups (n=5)



Notes: \* —  $p < 0.05$  versus the control group; # —  $p < 0.05$  versus the EDM group.  
**Fig. 4.** Relative fluorescence of Dichlorodihydrofluorescein in agranulocytes and blood agranulocytes in diabetic rats (n=5)



Notes: \* —  $p < 0.05$  versus the control group; # —  $p < 0.05$  versus the EDM group.  
**Fig. 5.** Viability of WBCs by observation groups (n=5)

xylic acids, providing synthesis of ATP, will occur against the background of hyperglycemia.

However, as the content of NAD and its reduced form NADH decrease, these pathways will undergo significant changes, so it was important to evaluate the NAD concentration in protein-free blood extract in diabetic rats. As the data presented in Fig. 3 shows, after 6 weeks of development of the EDM, the NAD blood level in diabetic rats was reduced and reached  $(0.270 \pm 0.017) \mu\text{mol/L}$ , which is 24% lower than that in the control group  $((0.357 \pm 0.021) \mu\text{mol/L})$ .

When the NAD level was analyzed in the group of diabetic rats treated with BNO 1030 extract, its increase to  $(0.341 \pm 0.012) \mu\text{mol/L}$  (by 26%) was observed compared to the group of diabetic animals, which did not receive the drug.

When analyzing the ROS level in WBCs, it has been established that it increased by 17% in agranulocytes of diabetic rats compared to the group of control animals. However, the level of ROS in

blood agranulocytes in diabetic rats did not change and was the same as in the control group.

The level of ROS in blood agranulocytes in diabetic rats administered with BNO 1030 increased by 8%, whereas in agranulocytes it decreased by 5% compared to the group of animals, which did not receive the drug (Fig. 4).

When assessing the viability of WBCs, it has been established that the death of most of these cells occurs by apoptosis against the background of the EDM. When BNO 1030 was used in the group of diabetic rats, the level of apoptotic cells decreased and amounted to 13.7% compared to the group, which was not administered with the drug (20.8%). In addition, the level of apoptosis in control rats, which also received BNO 1030, decreased by 3% versus the control group (Fig. 5).

Against the background of intensifying oxidative stress, it was advisable to determine the state of the AOS. In determination of the activity of the key AOS enzyme (SOD), it has been established



that it decreased by 17.6% in the serum of diabetic rats. This is an indication that the production of superoxide radicals ( $O_2^-$ ) significantly exceeds the functional capacity of the enzyme (Fig. 6). Administration of BNO 1030 in diabetic rats for two weeks led to a partial increase in SOD activity, indicating its protective effect on AOS.

### Discussion

In patients suffering from T1DM, the cardiovascular system undergoes the greatest changes, its disorders leading to involvement of the vascular, nervous and other systems, in particular the immune system, as well as to disability and mortality, one of the reasons for which is the accumulation of the end products of glycosylation [5].

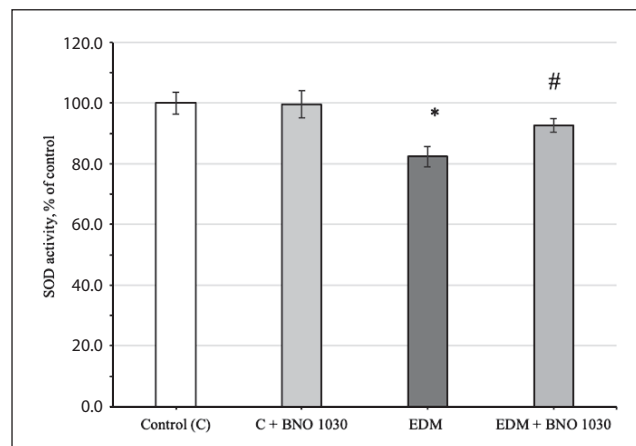
With the development of pathological conditions, in particular T1DM, and especially with prolonged decompensation, significant changes occur in the flow of energy processes, which in turn leads to disruption of physiological oxygen consumption, as well as the regulation of tissue metabolism, one of the main roles in which is played by NAD. Since the NAD plays an important role as a coenzyme of numerous dehydrogenases, alterations in its content will lead to significant impaired cellular metabolism, as well as suppression of humoral immunity, which may be accompanied by the risk of development of susceptibility to infections in patients with T1DM [3,4].

The decrease in NAD content under the conditions of the EDM may be the result of a decrease in the content of precursors of its biosynthesis, namely nicotinic acid, nicotinamide, and tryptophan, as well as the use of the NAD as a substrate in poly-ADP-ribosylation processes as a result of breakages in DNA molecules induced by the EDM [10].

That is, NAD is not only an important coenzyme of numerous dehydrogenases, but also a vital compound for the regulation of cellular metabolism, on the level of which energy processes in the body depend.

We have obtained some data indicative of the fact, that there is an increased production of ROS, which triggers the development of oxidative stress and increases the rate of glucose oxidation against the background of the EDM-induced hyperglycemia.

These findings are consistent with the findings of other researchers, who have shown that there is a relationship between the development of oxidative stress in WBCs, blood glucose, blood pressure, and C-reactive protein [2].



Notes: \* —  $p < 0.05$  versus the control group; # —  $p < 0.05$  versus the diabetes mellitus group.

Fig. 6. SOD activity in serum by observation groups (n=5)

Our data on the ability of BNO 1030 to prevent the death of WBCs may indicate that the drug components, when combined, are potentially capable of exhibiting mediated antibacterial action. This may be confirmed by data from other researchers, who have shown that drug made of a combination of medicinal plants effectively prevent the development of recurrent infections of the upper respiratory tract [9].

### Conclusions

Thus, the development of the EDM positively leads to a decrease in body weight and an increase in blood glucose levels in diabetic rats. Against the background of hyperglycemia, the NAD level in the blood of diabetic animals was significantly reduced by 24%. The use of the BNO 1030 extract increased the NAD blood values, which indicates its positive effect on the flow of energy processes, especially on the main pathway for carbohydrate metabolism — glycolysis.

The results of experimental studies showed that the administration of the BNO 1030 extract led to a slight intensification of ROS production in control and diabetic groups, but its effect positively increased the viability of immune cells, preventing their death.

The use of BNO 1030 increased the SOD activity by 10% compared to the group of diabetic animals, which suggests that among the components of this medicinal product there are compounds that have antioxidant activity and inhibit the enhanced formation of superoxide radicals induced by the presence of the EDM.

*No conflict of interests was declared by the authors.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Asmat U, Abad K, Ismail K. (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. *Saudi Pharm J*. 24 (5): 547–553.
2. Barat P. (2016). Epidemiology of type 1 diabetes in children. *Soins Pediatr Pueric*. 288: 10–12.
3. Filippi C, von Herrath M. (2005). How viral infections affect the autoimmune process leading to type 1 diabetes. *Cell Immunol*. 233 (2): 125–132.
4. Gavrilenko YV, Laiko AA, Melnikov OF et al. (2020). Clinical and laboratory peculiarities of children's state with chronic tonsillitis on type 1 diabetes. *Wiadomości Lekarskie*. LXXIII; 7: 1465–1469.
5. Gavrilenko YV, Lajko AA, Karas' AF et al. (2018). Cytochemical study of blood cells of children with chronic tonsillitis and type 1 diabetes. *ScienceRise: Medical Science*. 3: 13–17. [Гавриленко ЮВ, Лайко АА, Карась АФ та інш. (2018). Цитохімічне дослідження клітин крові дітей, хворих на хронічний тонзиліт і цукровий діабет 1 типу. *ScienceRise: Medical Science*. 3: 13–17].
6. Kozlov YP. (2016). Active forms of oxygen and its role in free radical processes. *Sb. st. Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. Rezul'taty nauchnyh issledovaniy*. 15: 25–29. [Козлов ЮП. (2016). Активные формы кислорода и его роль в свободно-радикальных процессах. *Сб. ст. Междунар. науч.-практ. конф. Результаты научных исследований*. 15: 25–29].
7. Majdannik VG, Shevchenko TA, Kornijko LY et al. (2018). Influence of L-arginine on the status of the microcirculatory bed in children with type 1 diabetes. *Problems of clinical pediatrics*. 1: 54–60. [Майданнік ВГ, Шевченко ТА та інш. (2018). Вплив L-аргініну на стан мікроциркуляторного русла у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. *Проблеми клінічної педіатрії*. 1: 54–60].
8. Szablewski L. (2014). Role of immune system in type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Int Immunopharmacol*. 22 (1): 182–191.
9. Tsodikova OA. (2012). The effect of the herbal medicine «Imupret» on the indexes of peripheral blood of children with recurrent respiratory infections. *Sovremennaya pediatriya*. 4 (44): 122–127. [Tsodikova OA. (2012). Вплив фітопрепарату «Імупрет» на індексні показники периферичної крові дітей з рецидивними респіраторними інфекціями. *Современная педиатрия*. 4 (44): 122–127].
10. Wu J, Jin Z, Zheng H et al. (2016). Sources and implications of NADH/NAD (+) redox imbalance in diabetes and its complications. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 9: 145–153.
11. Zanozina OV. (2010). Oxidative stress: features in diabetes mellitus, sources of formation, characterization of components, pathogenetic mechanisms of toxicity (review). *Ural. med. zhurn*. 1: 79–87. [Занозина ОВ. (2010). Окислительный стресс: особенности при сахарном диабете, источники образования, характеристика составляющих, патогенетические механизмы токсичности (обзор). *Урал. мед. журн*. 1: 79–87].
12. Zavodnik IB, Dremza IK, Lapshina EA et al. (2011). Diabetes mellitus: metabolic effects and oxidative stress. *Biol. membrany*. 2: 83–94. [Заводник ИВ, Дремза ИК, Лапшина ЕА и др. (2011). Сахарный диабет: метаболические эффекты и окислительный стресс. *Биол. мембраны*. 2: 83–94].

### Відомості про авторів:

**Гавриленко Юрій Володимирович** — д.мед.н., проф. каф. дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3828-3248>.

**Лайко Андрій Афанасійович** — д.мед.н., проф. каф. дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-9782-9370>.

**Синяченко Валентин Васильович** — к.мед.н., доц. каф. дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0001-5555-0577>.

**Кияниця Марина Андріївна** — отоларинголог, дитячий отоларинголог МЦ «Kinder Klinik». Тел.: (096) 390-75-75. <https://orcid.org/0000-0002-6127-8140>.

**Осадча Тетяна Миколаївна** — к.пед.н., доц. каф. спеціальної психології та медицини Національного педагогічного університету імені М.П. Драгоманова. Адреса: м. Київ, вул. Пирогова, 9. <https://orcid.org/0000-0001-5632-8716>.

Стаття надійшла до редакції 16.09.2022 р., прийнята до друку 07.02.2023 р.

# ЗАСТУДА? ІМУПРЕТ®



**Пробуди  
силу,  
приховану  
в тобі**



- 🌿 Діє на кожній фазі застуди<sup>1</sup>
- 🌿 Зміцнює імунітет<sup>2</sup>
- 🌿 Сприяє швидкому одужанню<sup>3</sup>

## ЛІКУЄ ЗАСТУДУ, А НЕ МАСКУЄ СИМПТОМИ

Імупрет®. Показання до застосування: Захворювання верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт, ларингіт). Профілактика ускладнень та рецидивів при респіраторних вірусних інфекціях внаслідок зниження захисних сил організму. Спосіб застосування та дози: В залежності від симптомів захворювання, препарат застосовують в таких дозах: гострі прояви: Дорослі та діти від 12 років по 25 крапель або по 2 табл. 5-6 разів на день, діти 6-11 років по 15 крапель або по 1 табл. 5-6 разів на день, діти з 2 до 5 років по 10 крапель 5-6 разів на день. Після зникнення гострих проявів доцільно приймати ще протягом тижня. Протипоказання: підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Не рекомендується застосовувати у період вагітності та годування груддю. Побічні ефекти: рідко можуть виникати шлунково-кишкові розлади, алергічні реакції.

1. A randomized, open-label, multicenter, comparative study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of BNO 1030 extract, containing Marshmallow root, Chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, dandelion herb in the treatment of acute non-bacterial tonsillitis in children aged 6 to 18 years. V.I.Popovych, American Journal of Otolaryngology, X, 2018.

2. Pflanzliches Kombinationspräparat stärkt die Abwehrfunktion; MMW Nr. 44, 2010.

3. Мельников О.Ф., Пелешенко Н.А. Иммуномодуляция фитопрепаратами в терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Научная монография. Киев 2013.

Імупрет® краплі: Р.П. №UA/6909/01/01 від 28.08.17. Імупрет® таблетки: Р.П. №UA/6909/02/01 від 28.08.17.

ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-66-88, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

**С.О. Крамарьов, І.Ю. Серякова**

## Азитроміцин у клініці інфекційних хвороб

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 1(129): 106-113. doi 10.15574/SP.2023.129.106

**For citation:** Kramarov SO, Seriakova IYu. (2023). Azithromycin in the clinic of infectious diseases. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(129): 106-113. doi 10.15574/SP.2023.129.106.

Інфекційні захворювання є надзвичайно поширеними серед дитячого населення, характеризуються тяжким перебігом та є провідною причиною смерті серед дітей молодшого віку.

**Мета** — підвищити обізнаність медичних працівників щодо сучасних тенденцій терапії інфекційних захворювань; висвітлити доцільність застосування азитроміцину, базуючись на новітніх міжнародних рекомендаціях.

В огляді наведено основні характеристики найпоширеніших інфекційних хвороб, а також сучасні підходи до їхнього лікування. Невід'ємною складовою лікування більшості інфекційних захворювань є антибіотикотерапія. Азитроміцин — це антибактеріальний препарат із групи макролідів, що характеризується широким спектром застосування в педіатричній практиці. Розглянуто механізми його бактеріостатичної, антимікробної, імуномодуючої активності; висвітлено результати численних досліджень щодо ефективності застосування азитроміцину при інфекційних захворюваннях.

**Висновки.** Азитроміцин є дієвим та доказовим антибактеріальним засобом при різноманітних патологічних станах, такі як захворювання нижніх дихальних шляхів (пневмонії, гострий бронхіт, бронхіоліт), гострі кишкові інфекції та лайм-бореліоз. Дослідження цього препарату показують гарну переносимість, низький рівень побічних реакцій та високий профіль безпеки, що дає змогу призначати його дітям раннього віку, а бактеріостатична, антимікробна, імуномодуюча та бактерицидна активність сприяють широкому спектру застосування в педіатричній практиці.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, інфекційні хвороби, антибіотики, макроліди, азитроміцин.

### Azithromycin in the clinic of infectious diseases

**S.O. Kramarov, I.Yu. Seriakova**

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Infectious diseases are extremely common among children, characterized by a severe course and are the leading cause of death among young children.

**Purpose** — to increase the awareness of medical workers regarding the current trends in the therapy of infectious diseases and highlight the feasibility of using azithromycin, based on the latest international recommendations.

This review presents the main characteristics of the most common infectious diseases, as well as modern approaches to their treatment. Antibiotic therapy is an integral part of the treatment of most infections. Azithromycin is an antibacterial drug from the group of macrolides, characterized by a wide range of applications in pediatric practice. We considered the mechanisms of its bacteriostatic, antimicrobial, immunomodulatory activity and presented the results of numerous studies on the effectiveness of azithromycin use in infectious diseases.

**Conclusions.** Azithromycin is an effective and proven antibacterial agent for various pathological conditions, such as diseases of the lower respiratory tract (pneumonia, acute bronchitis, bronchiolitis), acute intestinal infections and Lyme borreliosis. Studies of this drug show good tolerability, low rate of adverse reactions and high safety profile, which allows it to be prescribed to young children, and bacteriostatic, antimicrobial, immunomodulatory and bactericidal activity contribute to a wide range of applications in pediatric practice.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** children, infectious diseases, antibiotics, macrolides, azithromycin.

Інфекційні захворювання є надзвичайно поширеними, особливо серед дитячого населення, характеризуються тяжким перебігом та є провідною причиною летальних наслідків серед дітей віком до 5 років. Невід'ємною складовою лікування більшості інфекційних хвороб є антибіотикотерапія. Антибіотики є критично важливими та незамінними в боротьбі з небезпечними для життя людей бактеріальними інфекціями.

Макроліди — це клас антибактеріальних засобів, що виробляються бактеріями групи *Actinomycetales*. До них належать еритроміцин, тилозин та їхні напівсинтетичні похідні, що застосовуються для лікування широкого спектра

інфекцій. Механізм їхньої антибактеріальної дії полягає в пригніченні синтезу протеїнів шляхом зворотного блокування ділянки P50S-субодиниці рибосом. Еритроміцин є першим препаратом цієї групи, який виділений у 1952 р. з культурального бульйону *Saccharopolyspora erythraea*. Азитроміцин і кларитроміцин — напівсинтетичні похідні еритроміцину, сучасніші генерації препаратів цієї групи, що відрізняються кращою стабільністю в кислому середовищі, ліпшою переносимістю та ширшим спектром антибактеріальної активності [37].

Макроліди схвалені управлінням із продовольства і медикаментів США (FDA) для застосування проти широкого спектра бактеріаль-



них інфекцій. Чудове проникнення в тканини та клітини сприяє їхній клінічній ефективності. Азитроміцин використовується для лікування інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до нього:

- інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешіха, імпетиго, вторинні піодерматози, акне вульгаріс (вугри звичайні) середнього ступеня тяжкості;
- інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнені генітальні інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis*.

Азитроміцин є активнішим за еритроміцин відносно *Haemophilus influenzae*. У стандартному протоколі потрійної терапії макроліди протидіють *Helicobacter pylori*. Азитроміцин активний відносно грампозитивних аеробних мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, стрептококів груп C, F та G. До азитроміцину також чутливі *Bordetella pertussis* і *Bordetella parapertussis*, що є збудниками кашлюка і паракашлюка [14,36,37,49].

Азитроміцин має певні особливості будови, чим відрізняється від інших макролідів. Він отриманий за рахунок модифікації 14-членних макролідів шляхом ведення атома азоту в лактонне кільце між 9 і 10-м атомами вуглецю. Максимальна його концентрація в крові досягається протягом 2–3 годин. Препарат швидко розподіляється по тканинах організму, перевищуючи концентрацію в плазмі крові в 50 разів. У разі внутрішньовенного введення його біодоступність становить 50%, за перорального застосування — 37%. Антибіотик добре проникає в тканини дихальних шляхів, сечостатевої системи, у шкіру та м'які тканини. Окрім того, азитроміцин характеризується високою активністю до внутрішньоклітинних збудників за рахунок здатності накопичення в лейкоцитах [13].

**Мета** огляду — підвищити обізнаність медичних працівників щодо сучасних тенденцій терапії інфекційних захворювань; висвітлити доцільність застосування азитроміцину, базуючись на новітніх міжнародних рекомендаціях.

## Інфекції нижніх дихальних шляхів

Дані опублікованих досліджень свідчать про потужну імуномодулюючу, протизапальну та антибактеріальну дію азитроміцину, що вказує на його користь для пацієнтів із різними запальними захворюваннями дихальних шляхів (ДШ) [23]. Гострі інфекції нижніх ДШ посідають у структурі смертності третє місце серед пацієнтів молодшого віку та шосте — загалом серед усіх вікових груп. До них належать бронхіт, бронхіоліт і пневмонія [30]. І хоча, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), смертність від інфекційних захворювань у світі знижується, однак залишається серйозною проблемою в країнах із низьким і середнім рівнями доходу. Станом на 2019 рік пневмонія та інші інфекції нижніх ДШ посіли четверте місце в списку провідних причин смерті від інфекційних хвороб. Однак порівняно з 2000 р. кількість випадків смерті через інфекції нижніх ДШ скоротилася майже на 0,5 млн [46]. Дитяча смертність від пневмонії тісно пов'язана з недоїданням, відсутністю води, санітарно-гігієнічними умовами, недостатнім доступом до медичної допомоги та соціально-економічними факторами. Саме тому ЮНІСЕФ акцентує увагу на важливості засобів захисту, профілактики та лікування, зокрема: грудного вигодовування, достатнього прикорму, імунізації, дотримання санітарно-гігієнічних норм та антибіотикотерапії [44]. В Україні щороку реєструється близько 90 тис. випадків пневмоній серед дітей віком 0–17 років, а кожні три дні в Україні від пневмонії помирає одна дитина віком до 4 років. Показник смертності дітей віком до 5 років в Україні становить 12,11 на 1000 новонароджених, тоді як у країнах Західної Європи — у середньому 4,53 на 1000 новонароджених [32].

*Пневмонія* викликається рядом збудників інфекції, у тому числі вірусами, бактеріями та грибами. Найпоширеніші збудники бактеріальної пневмонії — *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae*; респіраторно-синцитіальний вірус є найчастішою причиною вірусної пневмонії. За клінічною картиною вірусні та бактеріальні пневмонії мають схожі симптоми. У дітей молодшого віку діагноз пневмонії встановлюється за наявності симптомів кашлю, а також прискореного і утрудненого дихання або втягнення нижньої частини грудної клітки [47]. Незважаючи на часто вірусний генез пневмонії, у переважній більшості ви-

падків емпіричне лікування передбачає призначення антибактеріальних засобів, зокрема, через тяжкість клінічної диференціації вірусних захворювань у пацієнтів від бактеріальної пневмонії [20]. Вибір препарату для антибіотикотерапії респіраторних захворювань у дітей залежить від віку пацієнта, імовірної етіології та наявних клінічних симптомів. Азитроміцину характерний бактеріостатичний механізм дії, але залежно від виду мікроорганізму, рН середовища або концентрації антибіотика препарат здатний проявляти бактерицидну дію, тому він вважається ефективним у більшості випадків лікування пневмоній.

Дослідження *in vivo* показують вищу концентрацію азитроміцину в альвеолярних макрофагах і тканинах легень до 100% порівняно з плазмою. Унаслідок постійної доставки лікарського засобу лізосомами в циркулюючих фагоцитуючих клітинах азитроміцин швидко досягає високих концентрацій. Вчені вважають, що завдяки цьому препарат має високу клінічну ефективність [28,29]. Це підтверджується і метааналізом John D. Hart та співавторів (2020), де автори аналізують вплив лікування азитроміцином на причини смерті дітей Нігерії, Танзанії та Малаві віком від 1 місяця до 5 років, цей аналіз показує зниження смертності від пневмонії в пацієнтів, які застосовували азитроміцин, порівняно з плацебо (коефіцієнт частоти — 0,82 [95] % ДІ: 0,60–1,12; P=0,22) [21].

Гострий бронхіт також є поширеним захворюванням, що уражує нижні ДШ. В європейських країнах частота гострого бронхіту становить 20–28% [8]. Це клінічний синдром, який поєднує ознаки ураження ДШ і сухий або продуктивний кашель, за відсутності хронічної патології ДШ [24]. У 85–95% випадків переважає вірусна етіологія бронхіту. Найпоширенішими збудниками є віруси грипу А і В, парагрипу, коронавірус, риновірус, респіраторно-синцитіальний вірус та аденовірус. Серед бактеріальних факторів бронхітів виділяють *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae* та *Moraxella catarrhalis*. Типовими проявами є лихоманка, головний біль, астения, фарингіт, міалгії та позалегенові ускладнення [35]. Незважаючи на переважно вірусну природу бронхітів, антибіотикотерапія застосовується в 70–90% випадків лікування захворювання [33].

Згідно з міжнародними рекомендаціями, антибактеріальна терапія при гострому бронхіті

може бути виправдана в разі тяжкого, ускладненого перебігу захворювання, за наявності супутніх патологій, таких як недоношеність, імуносупресія, патологія серцево-судинної, гепатобіліарної, бронхолегеневої системи, нирок тощо. Предиктором тяжкості стану може бути тривала лихоманка, що продовжується понад 48 годин та асоціюється з втягуванням піддатливих місць грудної клітки і тахіпное [34].

Ключовими симптомами бронхіту є нав'язливий кашель і накопичення мокротиння. Азитроміцину властиве посилення мукоциліарного кліренсу і зменшення еластичності та в'язкості секрету. У дослідженні, проведеному на моделі епітеліальних клітин носа людини та на щурах, виявили пряму інгібіторну дію на гіперсекрецію слизу за перорального застосування азитроміцину в дозі 5–10 мг/кг. Інгібіторна дія була спричинена алергічною дією, стимуляцією ліпополісахаридами, *Pseudomonas aeruginosa*, *Chlamydia pneumoniae* [48]. Результати свідчать про перевагу цього препарату перед іншими антибактеріальними засобами в лікуванні захворювань, що супроводжуються густим мокротинням та утрудненням евакуації секрету з бронхолегеневої системи.

Гострий бронхіоліт — це гостра інфекція дрібних дихальних шляхів (бронхіол), переважно в дітей раннього віку, особливо до 2 років. Частота захворюваності протягом першого року життя становить 11–15%. Залежно від тяжкості інфекції на кожні 1000 дітей віком до 2 років припадає не менше 5 госпіталізацій. Найпоширенішою причиною є респіраторно-синцитіальний вірус. Бронхіоліт є легкою, самообмеженою інфекцією в більшості пацієнтів, але іноді може прогресувати до дихальної недостатності. До факторів ризику тяжкої форми захворювання належать: недоношеність, вік до 5 місяців, погані соціально-економічні умови, аномалії дихальних шляхів, вроджені імунодефіцитні порушення, шкідливі звички батьків та хронічне захворювання легень [26]. Проявами бронхіоліту є риніт і кашель, що можуть прогресувати до тахіпное, задишки, хрипів та участі допоміжної мускулатури в акті дихання [40].

За результатами оцінки клінічного ефекту ад'ювантної терапії азитроміцином у 1328 дітей з бронхіолітом S. Che та співавт. (2019) у своїй роботі показують суттєве зниження частоти виявлення *Streptococcus pneumoniae* (ВІШ=0,24, 95% ДІ: 0,11–0,54; P=0,0006),

*Haemophilus* (ВШ=0,28, 95% ДІ: 0,14–0,55;  $P=0,0002$ ) і *Moraxella catarrhalis* (ВШ=0,21, 95% ДІ: 0,11–0,40;  $P<0,00001$ ) у ротогорлі та значне скорочення часу полегшення клінічних симптомів і хрипів у дітей [10].

Численні літературні джерела вказують, що в значної частки немовлят після гострого бронхіоліту може розвиватися повторне свистяче дихання. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо контрольованому дослідженні перевірили гіпотезу щодо впливу азитроміцину на зниження ризику наступних епізодів свистячого дихання та повторної госпіталізації в дітей після випадків гострого бронхіоліту. У дослідженні взяли участь 104 немовляти, поділені на основну групу, пацієнти якої застосовували перорально азитроміцин по 10 мг/кг протягом 7 діб, і групу плацебо. Вчені виявили, що частота рецидиву хрипів у групі, яка отримувала азитроміцин, була значно нижчою, ніж у групі плацебо ( $BP=0,48$ ; 95% ДІ: 0,24–0,98;  $p=0,038$ ) [31].

**Кашлюк** — це висококонтагіозна респіраторна бактеріальна інфекція, спричинена бактерією *Bordetella pertussis*. Хвороба є найбільш небезпечною для немовлят і основною причиною захворювань і смерті в цій віковій групі. У 2018 р. у світі зареєстровано понад 151 тис. випадків кашлюка [42]. *Bordetella pertussis* має ряд факторів вірулентності, у тому числі адгезини і токсини, які дають змогу організму зв'язуватися з клітинами миготливого епітелію у верхніх дихальних шляхах і перешкоджати механізмам виведення хазяїна. Типовими симптомами кашлюка є нападоподібний кашель із репризами і блюванням. Тяжкі ускладнення та летальні випадки характерні переважно серед немовлят [15].

Для лікування кашлюка застосовується антибіотикотерапія. До широкого використання нових макролідів еритроміцин рекомендується як препарат вибору, за винятком немовлят віком до 1 місяця. У Кокранівському огляді антибіотиків для лікування кашлюка зроблено висновок, що хоча антибіотикотерапія для випадків була ефективною для усунення захворювання, це не змінило подальшого клінічного перебігу хвороби. На сьогодні більш сучасні макроліди, такі як азитроміцин, є найкращим вибором для лікування кашлюка, до того ж вони мають високий профіль безпеки, гарну переносимість і низький рівень побічних реакцій, що дає змогу призначати його дітям раннього віку [3].

Ефективність азитроміцину щодо *Bordetella pertussis* показана в дослідженні L. Borkner та співавт. (2018), проведеному на мишах для оцінювання ефективності лікування кашлюка. Із замороженої сировини культивували в спеціальному середовищі бактерії *Bordetella pertussis* та ними заражали мишей. Далі тваринам вводили азитроміцин і стежили за перебігом інфекції шляхом підрахунку КУО гомогенатів легень на 7 і 14-ту добу інфікування, а також оцінювали імунну відповідь, спрямовану проти бактерії. Дослідження показало, що раннє лікування інфікованих *Bordetella pertussis* мишей азитроміцином ефективно усуває інфекцію. Також лікування модулює вроджену та адаптивну імунну відповідь у легенях, особливо впливаючи на частоту тканинних Т-клітин і Т-клітин, що продукують IL-17 [5].

### Гострі кишкові інфекції

Гострі кишкові інфекції — це група інфекційних захворювань різної етіології (вірусної, бактеріальної, грибкової, паразитарної) з фекально-оральним механізмом передачі, що характеризуються загальною інтоксикацією, ураженням шлунково-кишкового тракту та розвитком ексикозу. Діарея є другою за значущістю причиною смерті серед дітей молодшого віку. За визначенням ВООЗ, діареєю вважається наявність 3-кратного або більше несформованого або рідкого випорожнення протягом 24 годин. Щорічно реєструється близько 1,7 млрд випадків дитячої діареї у світі, з них 525 тис. випадків завершуються летально. До спектра найпоширеніших збудників бактеріальних кишкових інфекцій належить *Shigella spp*, *Campylobacter*, *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium difficile*, *Yersinia enterocolitica*. Діарея є проявом інфекцій, що викликаються широким рядом бактерій, вірусів і паразитів, більшість з яких поширюється через забруднену фекаліями воду. Двома найпоширенішими збудниками діареї є ротавірус і бактерія *Escherichia coli*. Рекомендації ВООЗ щодо клінічного лікування діареї в дітей зосереджені на оральній регідратації, додатковому застосуванні цинку та дієтотерапії. Рутинне застосування антибіотиків не рекомендується, за винятком діареї з домішками крові, ускладнених або тяжких форм захворювання [41,44].

Проведено об'ємне дослідження з метою оцінювання потенційних переваг азитроміцину

в зниженні рівня смертності серед дітей з гастроентеритом. Подвійне сліпе рандомізоване дослідження, у якому взяли участь 11 500 дітей віком від 2 до 23 місяців із гострою водянистою діареєю та проявами ексикозу, проведене в Бангладеш, Індії, Кенії, Малаві, Малі, Пакистані та Танзанії. Пацієнти рандомізовані у дві однакові групи для перорального застосування азитроміцину 10 мг/кг або плацебо 1 раз на добу протягом 3 діб і спостереження протягом 180 діб. За час дослідження рівень смертності був однаковим в обох групах, і не виявлено значного відмінного ефекту від додавання азитроміцину до стандартного лікування ВООЗ гострого гастроентериту в умовах обмежених ресурсів [1]. У низці аналогічних досліджень також не виявлено значущої клінічної ефективності застосування азитроміцину в пацієнтів із діареєю порівняно з плацебо [2,11,38]. Проте в іншому дослідженні показано позитивний ефект застосування цього антибактеріального препарату у вигляді емпіричної антибіотикотерапії для лікування клінічних симптомів діареї мандрівників. Вчені спостерігали скорочення тривалості діареї до 1,5 доби [22]. У Кокранівському метааналізі шести рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо контрольованих досліджень також оцінено ефективність антибіотикотерапії діареї мандрівників. Клінічне одужання (тобто припинення діареї та пов'язаних симптомів) зафіксовано в значній більшості пацієнтів через 72 години в групі, яка отримувала антибіотики, порівняно з плацебо (ВШ=5,9, 95% ДІ: 4,1–8,6). Крім того, час до останнього несформованого випорожнення (TLUS) коливався в межах від 25 до 39 годин на тлі антибактеріальних засобів, тоді як у разі застосування плацебо він становив від 54 до 64 годин [12].

У рекомендаціях Американської спілки інфекційних захворювань (IDSA), Федерації міжнародних товариств дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (FISPGHAN), Європейського товариства дитячих інфекційних захворювань (ESPID) та Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) висвітлено дані щодо ефективності застосування азитроміцину при бактеріальних кишкових інфекціях у дітей. У більшості настанов азитроміцин є препаратом вибору при емпіричній терапії інфекційних діарей з невідомим або не встановленим етіологічним фактором. У разі ідентифікованого збудника азитроміцин рекомендований для

лікування захворювань, спричинених *Shigella*, *Campylobacter*, ентеротоксигенними штамами *Escherichia coli* та *Vibrio cholerae*. При інфекціях нетифоїдних штамів *Salmonella enterica* цей антибіотик призначається у вигляді альтернативного препарату. При шигельозі в дітей азитроміцин застосовується в дозі 12 мг/кг у першу добу та 6 мг/кг протягом наступних 4 діб загальним курсом до 5 діб; при ентеротоксигенних штаммах *Escherichia coli* — протягом 3 діб у дозі 10 мг/кг/добу; при кампілобактеріозі — протягом 3 діб у дозі 10 мг/кг/добу або одноразово в дозі 30 мг/кг; при холері — протягом 3 діб у дозі 10 мг/кг/добу або одноразово в дозу 20 мг/кг [17–19,38].

Клінічна настанова 2017 р. з діагностики та лікування інфекційних діарей IDSA пропонує призначати емпіричну терапію дітям із неврологічними ускладненнями, або за віком до 3 місяці, у вигляді цефалоспоринів третього покоління або азитроміцин, залежно від місцевих особливостей сприйнятливості антибіотиків та анамнезу подорожей. Емпірична антимікробна терапія в дорослих базується на призначенні азитроміцину або фторхінолонів [41].

Е. Bruzzese та співавт. (2018) у своєму огляді зазначають, що в країнах із високим рівнем доходів слід уникати нецільової антибактеріальної терапії. Однак азитроміцин є препаратом вибору для лікування кампілобактеріозу, а також підходить для лікування шигельозу. Тривалість лікування становить 3–5 діб [6].

Робоча група FISPGHAN у 2018 р. опублікувала Універсальні рекомендації щодо ведення гострої діареї в дітей. За їх твердженням, гострий гастроентерит у дітей зазвичай самообмежується незалежно від етіології. Клінічне одужання відбувається протягом кількох діб навіть без застосування специфічної протимікробної терапії, а збудник виводиться за кілька діб або тижнів. Тому FISPGHAN не рекомендують проводити емпіричне антибактеріальне лікування в дітей з гастроентеритом. Антибіотикотерапію слід розглянути в тяжких випадках та в дітей із групи ризику з хронічними захворюваннями або імунodefіцитом. Серед випадків, що потребують негайного призначення антибіотикотерапії у FISPGHAN, зазначені: вік до 3 місяців; діти з хронічними захворюваннями, у тому числі серпоподібно-клітинною анемією або імунodefіцитом, а та-



кож діти з ризиком розвитку тяжкої або позакишкової дисемінації; виділення специфічних патогенів, таких як *Shigella*, ентеротоксигенні (але не продукуючі *Shiga*-подібні токсини) *Escherichia coli*, *V. cholerae*, *Yersinia enterocolitica* та *Entamoeba histolytica*, кампілобактерний коліт (але лікування є ефективним лише в тому разі, якщо воно проводиться протягом перших 2 діб із моменту появи симптомів) [19].

Станом на 2020 р. доцільність призначення антибактеріальної терапії при гострому гастроентериті в дітей залишається не вирішеним питанням. В оновлених рекомендаціях FISPGRHAN розглядають дві потенційні причини для прийняття рішення стосовно необхідності застосування антибіотикотерапії, зокрема, тяжкість стану та фактори ризику пацієнта. Дітям із підозрою або підтвердженим інвазивним захворюванням або сепсисом, підтвердженим посівом крові або підвищеними запальними маркерами, у тому числі С-реактивний білок або нейтрофільний лейкоцитоз, слід отримувати антибіотики після отримання результатів бакпосіву калу [17].

### Лайм-бореліоз

Хвороба Лайма, або лайм-бореліоз — інфекційне трансмісивне захворювання, що викликається бактерією *Borrelia burgdorferi* і передається людині через укуси інфікованих кліщів. Протягом 2019 р. в Україні зареєстровано 4482 випадки хвороби [39]. Для захворювання характерна певна сезонність, більшість випадків хвороби Лайма фіксуються з травня до листопада. Це період найвищої активності іксодових кліщів. Захворюванню притаманна стадійність, виділяють ранню локалізовану, ранню дисеміновану та пізню хронічну фази. Типовими симптомами є лихоманка, головний біль, втома і характерне висипання на шкірі, що називається мігруючою еритемою. Це висипання виникає приблизно у 60–80% інфікованих людей і з'являється на місці укусу кліща за 3–30 діб. Відмінною рисою висипання є те, що воно поступово розширюється по периферії протягом декількох діб [9].

Своєчасна діагностика та відповідне лікування антибіотиками є необхідними для запобігання ускладненням і віддаленим наслідкам хвороби Лайма. За сучасними рекомендаціями, азитроміцин належить до препаратів вибору лікування хвороби Лайма.

Відповідно до International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS), азитроміцин рекомендований як препарат першого ряду при мігруючій еритемі [7]. Більш сучасні рекомендації The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) відносять цей антибактеріальний препарат, а також амоксицилін і доксициклін до препаратів вибору при мігруючій еритемі [42].

Ефективність азитроміцину підтверджено численними дослідженнями, де *in vitro* виявлено високу чутливість *Borrelia burgdorferi* до цього антибактеріального препарату, а також до амоксициліну, цефалоспоринів і більшості антибіотиків групи тетрацикліну [4,24,25].

Отже, виняткові властивості азитроміцину, такі як бактеріостатична, імуномодуюча активність, протизапальна, секретолітична, протівірусна та бактерицидна дії, а також гарна переносимість і високий профіль безпеки, дають змогу застосовувати препарат у широкому спектрі інфекційних нозологій.

Провідним виробником антибактеріальних препаратів України є АТ «Київмедпрепарат» (корпорація «Артеріум»). На фармацевтичному ринку України наявний генеричний препарат виробництва АТ «Київмедпрепарат», що містить азитроміцин, під торговою назвою «Азімед®». Дослідження біоеквівалентності препаратів лінійки Азімед® (таблетки, покриті плівковою оболонкою, 500 мг; порошок для пероральної суспензії 200 мг/5 мл у флаконі; порошок для пероральної суспензії 100 мг/5 мл у флаконі) виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна) та Сумамед виробництва компанії «Pliva» (Хорватія) відповідних форм випуску проведено на клінічній базі Національного фармацевтичного університету в клініко-діагностичному центрі. Результатом проведених досліджень стало підтвердження біоеквівалентності досліджуваних препаратів. З точки зору доказової медицини біоеквівалентні препарати є взаємозамінними.

### Висновки

Отже, наведений огляд літератури свідчить про ефективність застосування азитроміцину при різноманітних патологічних станах, таких як захворювання нижніх дихальних шляхів (пневмонії, гострий бронхіт, бронхіоліт) та лайм-бореліоз, базуючись на новітніх міжнародних рекомендаціях. Дослідження цього препарату показують гарну

переносимість, низький рівень побічних реакцій та високий профіль безпеки, що дає змогу призначати його дітям раннього віку, а бактеріостатична, антимікробна, імуномодуюча та бактерицидна

активність сприяють широкому спектрові застосування в педіатричній практиці.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. ABCD study team. (2020). A double-blind placebo-controlled trial of azithromycin to reduce mortality and improve growth in high-risk young children with non-bloody diarrhoea in low resource settings: the Antibiotics for Children with Diarrhoea (ABCD) trial protocol. *Trials*. 21 (1): 71. doi: 10.1186/s13063-019-3829-y.
2. Ahmed T, Chisti MJ, Rahman MW, Alam T, Ahmed D et al. (2021). Effect of 3 Days of Oral Azithromycin on Young Children With Acute Diarrhea in Low-Resource Settings: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 4 (12): e2136726. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.36726.
3. Altunajji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. (2007). Antibiotics for whooping cough (pertussis) *Cochrane Database Syst Rev*. 3: CD004404. doi: 10.1002/14651858.CD004404.pub3.
4. Ates L, Hanssen-Hübner C, Norris DE, Richter D, Kraiczky P, Hunfeld KP. (2010). Comparison of in vitro activities of tigecycline, doxycycline, and tetracycline against the spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Ticks Tick Borne Dis*. 1: 30–34. doi: 10.1016/j.ttbdis.2009.11.004.
5. Borkner L, Misiak A, Wilk MM, Mills KHG. (2018). Azithromycin Clears *Bordetella pertussis* Infection in Mice but Also Modulates Innate and Adaptive Immune Responses and T Cell Memory. *Front Immunol*. 9: 1764. doi: 10.3389/fimmu.2018.01764.
6. Bruzzese E, Giannattasio A, Guarino A. (2018). Antibiotic treatment of acute gastroenteritis in children. *F1000Res*. 7: 193. doi: 10.12688/f1000research.12328.1.
7. Cameron D, Johnson L, Maloney E. (2014). Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 12; 9: 1103–1135.
8. Carloan P. (2019). Pediatric Bronchitis: Practice Essentials, Pathophysiology, Etiology. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1001332overview>.
9. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Vector-Borne Diseases (DVBD). (2022). Lyme Disease. URL: <https://www.cdc.gov/lyme/index.html>.
10. Che SY, He H, Deng Y, Liu EM. (2019). Clinical effect of azithromycin adjuvant therapy in children with bronchiolitis: a systematic review and Meta analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 21 (8): 812–819. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.08.014.
11. Das R, Kabir MF, Ashorn P, Simon J, Chisti MJ, Ahmed T. (2022). Maternal Underweight and Its Association with Composite Index of Anthropometric Failure among Children under Two Years of Age with Diarrhea in Bangladesh. *Nutrients*. 14 (9): 1935. doi: 10.3390/nu14091935.
12. De Bruyn G, Hahn S, Borwick A. (2000). Antibiotic treatment for travellers' diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 3: CD002242.
13. Entringer S. (2020). Drugs.com «Azithromycin». URL: <https://www.drugs.com/azithromycin.html>.
14. Farzam K, Nessel TA, Quick J. (2022). Erythromycin. *StatPearls*. StatPearls Publishing; Treasure Island. URL: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk532249>.
15. Fry NK, Campbell H, Amirhalingam G. (2021). JMM Profile: *Bordetella pertussis* and whooping cough (pertussis): still a significant cause of infant morbidity and mortality, but vaccine-preventable. *J Med Microbiol*. 70 (10): 001442. doi: 10.1099/jmm.0.001442.
16. Giguere S, Jacks S, Roberts GD, Hernandez J, Long MT, Ellis C. (2004). Retrospective Comparison of Azithromycin, Clarithromycin, and Erythromycin for the Treatment of Foals with *Rhodococcus equi* Pneumonia. *J Vet Intern Med*. John Wiley & Sons. 18: 568–573. URL: <https://online.library.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1939-1676.2004.tb02587.x>.
17. Guarino A, Aguilar J, Berkley J, Broekaert I, Vazquez-Frias R, Holtz L et al. (2020). Acute Gastroenteritis in Children of the World: What Needs to Be Done? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 70 (5): 694–701. doi: 10.1097/MPG.0000000000002669.
18. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Vecchio AL, Shamir R, Szajewska H. (2014). ESPGHAN/ESPID Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 39; 1: 132–152.
19. Guarino A, Lo Vecchio A, Dias JA, Berkley JA, Boey C, Bruzzese D et al. (2018). Universal Recommendations for the Management of Acute Diarrhea in Nonmalnourished Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 67; 5: 586–593. doi: 10.1097/MPG.0000000000002053.
20. Handy LK, Bryan M, Gerber JS, Zaoutis T, Feemster KA. (2017). Variability in Antibiotic Prescribing for Community-Acquired Pneumonia. *Pediatrics*. 139. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28270546/>.
21. Hart JD, Kalua K, Keenan JD, Lietman TM, Bailey RL. (2020). Effect of Mass Treatment with Azithromycin on Causes of Death in Children in Malawi: Secondary Analysis from the MORDOR Trial. *Am J Trop Med Hyg*. 103 (3): 1319–1328. doi: 10.4269/ajtmh.19-0613.
22. Hawk D, Tribble DR, Riddle MS. (2010). Clinical treatment of nondysentery travelers' diarrhea during deployment. *Mil Med*. 175 (3): 140–146.
23. Heidary M, Samangani AE, Kargari A, Nejad AK, Yashmi I, Motahar M, Taki E, Khoshnood S. (2022). Mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of azithromycin. *J Clin Lab Anal*. 36 (6): e24427. doi: 10.1002/jcla.24427.
24. Hunfeld KP, Brade V. (2006). Antimicrobial susceptibility of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: what we know, what we don't know, and what we need to know. *Wien Klin Wochenschr*. 22: 659–668. doi: 10.1007/s00508-006-0693-z.
25. Johnson RC, Kodner C, Russell M, Girard D. (1990). In-vitro and

- in-vivo susceptibility of *Borrelia burgdorferi* to azithromycin. *J Antimicrob Chemother.* 25: 33–38. doi: 10.1093/jac/25.suppl\_A.33.
26. Justice NA, Le JK. (2022). Bronchiolitis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441959/>.
  27. Kinkade S, Long NA. (2016). Acute Bronchitis. *Am Fam Physician.* 94: 560–565. URL: <https://www.aafp.org/afp/2016/1001/p560.html>.
  28. Kramarov SO, Yevtushenko VV. (2021). The role of azithromycin in the antibacterial therapy of acute respiratory infections in children. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 7 (119): 63–71. doi: 10.15574/SP2021.119.63.
  29. Kronman MP, Zhou C, Mangione-Smith R. (2014). Bacterial Prevalence and Antimicrobial Prescribing Trends for Acute Respiratory Tract Infections. *Pediatrics.* 134: e956–965. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225144>.
  30. Lower Respiratory Infections Collaborators. (2018). Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect. Dis.* 18 (11): 1191–1210.
  31. Luisi F, Roza CA, Silveira VD, Machado CC, Rosa KMD, Pitrez PM et al. (2020). Azithromycin administered for acute bronchiolitis may have a protective effect on subsequent wheezing. *J Bras Pneumol.* 46 (3): e20180376. doi: 10.36416/1806-3756/e20180376.
  32. Ministry of Health of Ukraine. (2021). World Pneumonia Day. URL: <https://moz.gov.ua/article/health/pnevmonija-osnovni-simptomi-ta-likuvannja>.
  33. Morley VJ, Fergus EPC, Vanderbilt RR, Zhou Y, Zook M, Read AF, MacGeorge EL. (2020). Factors associated with antibiotic prescribing for acute bronchitis at a university health center. *BMC Infect Dis.* 20 (1): 177. doi: 10.1186/s12879-020-4825-2.
  34. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). (2008). Respiratory tract infection (self-limiting): prescribing antibiotics. NICE Guidel: 1–20. URL: [www.nice.org.uk/CG69](http://www.nice.org.uk/CG69).
  35. Park JY, Park S, Lee SH, Lee MG, Park YB, Oh KC et al. (2016). Microorganisms Causing Community-Acquired Acute Bronchitis: The Role of Bacterial Infection. *Larcombe A, editor. PLoS One. Public Library of Science.* 11: e0165553. URL: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0165553>.
  36. Parnham MJ, Erakovic Haber V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R. (2014). Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther.* 143 (2): 225–245.
  37. Patel PH, Hashmi MF. (2022). Macrolides. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551495/>.
  38. Platts-Mills JA, Houghton ER, Liu J, Zhang J, Guindo O, Sayinzoga-Makombe N et al. (2021). Etiology and Incidence of Moderate-to-Severe Diarrhea in Young Children in Niger. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 10 (12): 1062–1070. doi: 10.1093/jpids/piab080.
  39. Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. (2020). Lyme disease. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/osoblivo-nebezpechni-infekcii/khvoroba-layma>.
  40. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC et al. (2014). Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics.* 134 (5): 1474–1502.
  41. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS et al. (2017). 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clinical Infectious Diseases.* 65; 12: e45–e80. <https://doi.org/10.1093/cid/cix669>.
  42. The National Institute for Health and Care Excellence. (2018). NICE guideline. «Lyme disease» [NG95]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95>.
  43. UNICEF. (2022). Childhood diseases. URL: <https://www.unicef.org/health/childhood-diseases>.
  44. WHO. (2017). Diarrhoeal disease URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>.
  45. WHO. (2019). Pertussis. URL: [https://www.who.int/health-topics/pertussis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/pertussis#tab=tab_1).
  46. WHO. (2020). WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000–2019. URL: <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>.
  47. WHO. (2022). Pneumonia in children. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
  48. Yang J. (2020). Mechanism of azithromycin in airway diseases. *J Int Med Res. SAGE Publications Ltd.* 48. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0300060520932104>.
  49. Yeo YH, Shiu SI, Ho HJ, Zou B, Lin JT, Wu MS, Liou JM, Wu CY. (2018). Taiwan Gastrointestinal Disease and Helicobacter Consortium. First-line *Helicobacter pylori* eradication therapies in countries with high and low clarithromycin resistance: a systematic review and network meta-analysis. *Gut.* 67 (1): 20–27.

#### Відомості про авторів:

**Крамарьов Сергій Олександрович** — д. мед. н., проф. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О. О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел. (044) 483-74-62. <https://orcid.org/0000-0003-2919-6644>.

**Серякова Ірина Юрівна** — асистент каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О. О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел. (044) 483-74-62. <https://orcid.org/0000-0002-2793-6584>.

Стаття надійшла до редакції 17.12.2022 р., прийнята до друку 07.02.2023 р.





# Azitromicin **АЗИМЕД®**

**Інфекції долає просто,  
незалежно від зросту**



- ▶ **Доведена біоеквівалентність препарату щодо оригінального засобу<sup>4</sup>**
- ▶ **Простий і ефективний курс лікування, прийом лише 1 раз на день<sup>1, 2, 3</sup>**

#### Азимед®, порошок для оральної суспензії<sup>1,2,4</sup>

Склад. Діючі речовини: азитроміцин (азітротоміцин). 1) Азимед®, 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок для оральної суспензії. 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 100 мг; 2) Азимед®, 200 мг/5 мл по 15 мл, 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок для оральної суспензії. 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 200 мг. Допоміжні речовини: сахароза, вітроно фобат, гідроксипропілцелюлоза, сканданова каміда, кремнію діоксид нілосидний безводний, ароматизатор ванілі, ароматизатор банан, ароматизатор ванілі. Лікарська форма. Порошок для

оральної суспензії. Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01FA10. Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину: інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит); інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія); інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешкет, імпетиго, вторинні піодерматози. Протиположання. Підвищена чутливість до діючої речовини,

до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних антибіотиків. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцину не слід застосовувати одночасно з похідними ріжків. Побічні реакції. Рідко з боку крові та лімфатичної системи, психіки, органів слуху, серцево-судинної системи, системні порушення: нечасто та рідко з боку нервової системи, шкіри, часті з боку травного тракту – нудота, блювання, діарея, дискомфорт у животі та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу). Азимед®, 100 мг/5 мл по 20 мл,

порошок для оральної суспензії: для отримання 25 мл однорідної суспензії необхідно додати 11 мл дистильованої або прокип'яченої і охолодженої води у флакон з 400 мг азитроміцину; застосовують дітям з масою тіла від 5 кг до 15 кг; Азимед 15 мл оральної суспензії 200 мг/5 мл до вмісту флакона додати 8,3 мл води. Об'єм отриманої суспензії становить приблизно 20 мл. Азимед 30 мл оральної суспензії 200 мг/5 мл до вмісту флакона додати 14,5 мл води. Об'єм отриманої суспензії становить приблизно 35 мл. застосовують дітям з масою тіла більше 15 кг.

#### Азимед®, таблетки<sup>1,3</sup>

Діюча речовина: азитроміцин (азітротоміцин). 1 таблетка містить азитроміцину дигідрату, у перерахуванні на азитроміцин, 500 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01FA10. Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину: інфекції ЛОР-

органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит); інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія); інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешкет, імпетиго, вторинні піодерматози, лікування неплісневих форм Амебіозу; інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений Chlamydia

trachomatis. Протиположання. Підвищена чутливість до азитроміцину, еритромицину, до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, до будь-якого іншого компонента препарату. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцину не слід призначати одночасно з похідними ріжків. Побічні реакції. Свербіж, висипання; нудота, діарея; головний біль та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для

медичного застосування лікарського засобу)<sup>1</sup>. Р.П.: № UA/7234/02/01 необмежений з 08.05.2015 р.; № UA/7234/03/02 необмежений з 01.08.2017 р.; № UA/7234/03/01 необмежений з 14.07.2017 р. Інформація надана в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування ЛЗ Азимед®, порошок для оральної суспензії та Азимед®, таблетки.

<sup>1</sup>) Азимед® 500 мг №3; 2) Азимед® 200 мг/5 мл по 15 мл, Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл; 3) Азимед® 100 мг/5 мл; 4) Оцінка взаємозамінності Азимеда – біоеквівалентності доведена<sup>1</sup>: І. А. Зупанець, д. мед. н., професор; Н. П. Безугла, к. мед. н., доцент; В. В. Либина, к. біол. н.; І. Н. Орлова, І. В. Худис, Ю. Т. Кувайков. Національний фармацевтичний університет, Харків; ТП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»; Корпорація «Артеріум», Київ. №1 (167) / 2013, «Піки України». Міжнародне непатентоване найменування: Азітротоміцин. Виробник: АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139). ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРІВ. Інформація викладена для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 06.03.2023 р.

Виробниками продукції під ТМ «Артеріум» є АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галічфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація  
www.arterium.ua

Ближче до людей  
**ARTERIUM**



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

Група компаній  
  
**МедЕксперт**

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

## ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ

### ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

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

**«Український  
журнал  
Перинатологія  
і педіатрія»**



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



**«Сучасна педіатрія.  
Україна»**



**«Хірургія  
дитячого віку.  
Україна»**



**Всі журнали включені у Перелік наукових фахових видань України (категорії А та Б), у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.**

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