

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

4(132)/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

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

Editor-in-Chief

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

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

Deputies 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. Bakhtiyarova

Executive Editor I.O. Sheiko

Layout and design V.S. Scherbatykh

EDITORIAL BOARD

Abaturov A.E. (Dnipro, Ukraine)

Aryayev M.L. (Odesa, Ukraine)

Banadyga N.V. (Ternopil, Ukraine)

Beketova G.V. (Kyiv, Ukraine)

Bogmat L.F. (Kharkiv, Ukraine)

Vaideliene L. (Kauno, Lithuania)

Veres Gabor (Budapest, Hungary)

Volokha A.P. (Kyiv, Ukraine)

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)

Hadjipanayis A. (Nicosia, Cyprus)

Husain S. (London, Great Britain)

Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)

Shadrin O.G. (Kyiv, Ukraine)

Soder O. (Stockholm, Sweden)

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

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. 05 from 17.05.2023

Passed for printing 25.05.2023

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

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

Format 60x90/8. Offset paper.

Conventional printed sheet. 13.95.

Total circulation is 8,000 copies.

Ord. 27.05/01 from 27.05.2023

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

© Bakhtiyarova 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, InfoBase Index, 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

Чернишова 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

Заступники 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)
Банадига Н.В. (Тернопіль, Україна)
Бекетова Г.В. (Київ, Україна)
Богмат Л.Ф. (Харків, Україна)
Вайделієне Л. (Каунас, Литва)
Вереш Габор (Будапешт, Угорщина)
Волоха А.П. (Київ, Україна)
Горовенко Н.Г. (Київ, Україна)
Губертус фон Фосс (Мюнхен, Німеччина)
Дуднік В.М. (Вінниця, Україна)
Ємець І.М. (Київ, Україна)
Зайченко Г.В. (Київ, Україна)
Зволінська Д. (Вроцлав, Польща)
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)
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)
Лібі 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 17.05.2023, протокол №05
Підписано до друку 25.05.2023

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: peditr@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. 27.05/01 від 27.05.2023

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, InfoBase Index, «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

4(132)/2023

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Марушко Ю.В., Дмитришин О.А.
**Оцінка ефективності
магній-калієвого комплексу
в корекції стану здоров'я дітей,
які перенесли COVID-19
(українською)**

Дитятковський В.О.
**Генотип-асоційований прогноз
розвитку моно-органних
та полі-органних фенотипів
атопічного маршу в дітей
(українською)**

Боброва В.І.
**Роль NF- κB у механізмах розвитку
запалення слизової оболонки
шлунка у дітей (англійською)**

*Лембрик І.С., Жилик О.В.,
Стефанишин А.Б., Цицюра О.О.,
Шлімкевич І.В.*
**Особливості перебігу
та функціональний стан
підшлункової залози в підлітків із
гастроєзофагеальною рефлюксною
хворобою (українською)**

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

7 *Marushko Yu.V., Dmytryshyn O.A.*
**Evaluation of the effectiveness
of the magnesium-potassium
complex in correcting the health
status of children who have suffered
from COVID-19 (in Ukrainian)**

16 *Dytiatkovskyi V.O.*
**Genotype-associated
prognosis of mono-organ
and poly-organ atopic marching
phenotypes in children
(in Ukrainian)**

23 *Bobrova V.I.*
**The role of NF-κB in the mechanisms
of inflammation of the stomach's
mucosa in children (in English)**

28 *Lembryk I.S., Zhyliak O.V.,
Stefanyshyn A.B., Tsytsiura O.O.,
Slimkevych I.V.*
**Course features and
functional condition
of pancreas in adolescents
with gastroesophageal reflux
disease (in Ukrainian)**

- Кирилова Л.Г., Мірошников О.О.,
Бадюк В.М., Доленко О.О.
**Клініко-генетичні характеристики
дітей раннього віку з епілептичними
енцефалопатіями та їхня роль
у розвитку розладів аутистичного
спектра (українською)**
- Макєєва Н.І., Коваль В.А., Горбач Т.В.
**Фосфоліпіди в конденсаті повітря,
що видихається, як прогностичний
фактор легеневих ускладнень у дітей
з гострою лімфобластною лейкемією
(англійською)**
- Даниленко Г.М., Страшок Л.А.,
Сидоренко Т.П., Ісакова М.Ю.,
Завеля Е.М., Водолажський М.Л.
**Особливості психологічного стану
внутрішньо переміщених дітей
шкільного віку та підлітків в умовах
війни (українською)**
- Диннік В.О., Диннік О.О., Верхошанова
О.Г., Гавенко Г.О.
**Оцінка адаптаційно-компенсаторних
можливостей дівчат
із розладами менструальної
функції (українською)**
- Шляхова Н.В., Рак Л.І.,
Шевченко Н.С., Головка Т.О.
**Поширеність антитіл до SARS-CoV-2
у дітей та підлітків: одноцентрове
дослідження (українською)**
- Болтівець С.І., Гончар Т.О.,
Уралова Л.Т., Гончар О.А.,
Челядин Ю.Я.
**Оцінка імунологічних показників
у дітей з порушеннями поведінки
внаслідок перинатальних
цереброваскулярних уражень
(українською)**
- Гевкалюк Н.О.
**Стан гігієни порожнини рота,
тканин пародонта та оцінка дрібної
моторики рук у дітей, хворих на
дитячий церебральний параліч
(українською)**
- 34 Kyrylova L.G., Miroshnikov O.O.,
Badyuk V.M., Dolenko O.O.
**Clinical and genetic characteristics
of young children with epileptic
encephalopathies and their role
in the development of autism
spectrum disorders (in Ukrainian)**
- 44 Makieieva N.I., Koval V.A., Gorbach T.V.
**Exhaled phospholipids as
a prognostic factor of pulmonary
complications in children
with acute lymphoblastic
leukemia (in English)**
- 51 Danylenko G.M., Strashok L.A.,
Sydorenko T.P., Isakova M.Yu.,
Zavelya E.M., Vodolazhskyi M.L.
**Peculiarities of the psychological
state of internally displaced school-
age children and adolescents in war
conditions (in Ukrainian)**
- 56 Dynnik V.O., Dynnik O.O., Verchoshanova
O.G., Havenko H.O.
**Assessment of adaptative and
compensatory capabilities
of girls with disorders of menstrual
function (in Ukrainian)**
- 62 Shlyakhova N.V., Rak L.I.,
Shevchenko N.S., Holovko T.O.
**Prevalence of antibodies to SARS-
COV-2 in children and adolescents:
a single-center study (in Ukrainian)**
- 67 Boltivets S.I., Gonchar T.O.,
Uralova L.T., Gonchar O.A.,
Chelyadyn Yu.Ya.
**Assessment of immunological
indicators in children
with behavioral disorders
due to perinatal cerebrovascular
lesions (in Ukrainian)**
- 73 Gevkaliuk N.O.
**The state of oral hygiene,
periodontal tissues
and assessment of fine motor skills
of hands in children with cerebral
palsy (in Ukrainian)**

Гавриленко Ю.В., Синяченко В.В.,
Білецька М.А., Рубан І.І.
**Риногенні орбітальні ускладнення
в дітей при гострому
риносинуситі (українською)**

ОГЛЯДИ

Кравченко Т.Ю., Копійка Г.К.,
Зарецька В.В.
**Функціональна диспепсія в дітей
(огляд літератури) (українською)**

Мокія-Сербіна С.О.,
Заболотня Н.І., Мавропуло М.І.
**Посттравматичний стресовий
розлад у дітей: раннє розпізнавання
та координація надання медичної
допомоги в умовах воєнного
часу (українською)**

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Строй О.А., Киян Т.А., Балацька Н.І.,
Левадна Л.О., Козинкевич Г.Е.
**Клінічний випадок тотальної
алопеції в педіатричній
практиці (англійською)**

Урбась О.В., Вовк З.В., Голодних О.А.,
Алексеева Ю.І., Іваненко А.Л..
**Клінічний випадок
маніфестації первинного
імунодефіциту з лімфоми
Беркіта (українською)**

Дудник В.М., Фурман В.Г.,
Куцак О.В., Пасік В.Ю.
**Хвороба Крона в дітей. Клінічний
випадок (українською)**

80 Havrylenko Y., Syniachenko V.,
Biletska M., Ruban I.
**Rhinogenic orbital complications
of acute rhinosinusitis
in children (in Ukrainian)**

REVIEWS

85 Kravchenko T. Yu., Kopyika G. K.,
Zaretska V. V.
**Functional dyspepsia in children
(literature review) (in Ukrainian)**

91 Mokia-Serbina S. O.,
Zabolotnia N. I., Mavropulo M. I.
**Post-traumatic stress
disorder in children: early
recognition and coordination
of medical care in the conditions
of war (in Ukrainian)**

CLINICAL CASE

99 Stroi O. A., Kyian T. A., Balatska N. I.,
Levadna L. O., Kozynkevych G. E.
**Clinical case of alopecia
totalis in pediatric
practice (in English)**

104 Urbas O. V., Vovk Z. V., Holodnykh O. A.,
Alekseieva U. I., Ivanenko A. L..
**A clinical case of manifestation
of primary immunodeficiency
diagnosed before as Burkitt's
lymphoma (in Ukrainian)**

111 Dudnyk V. M., Furman V. H.,
Kutsak O. V., Pasik V. Yu.
**Crohn's disease in children.
Clinical case (in Ukrainian)**

КОМПЛЕКС КАЛІЮ І МАГНІЮ

ПАНЦИКОР

PANCICOR

ЛИШЕ ОДИН
ПАКЕТИК НА ДОБУ¹



ЦИТРАТ
КАЛІЮ-МАГНІЮ¹

Mg⁺⁺
K⁺



ПО 300 МГ
КАЛІЮ І МАГНІЮ¹



ДІЄТИЧНА ДОБАВКА «ПАНЦИКОР»/«PANCICOR» **Склад:** 1 саше містить: активні інгредієнти: цитрат магнію –1,8 г (g) та цитрат калію-магнію - 1,2 г (g), що відповідає 300 mg (mg) магнію та 300 mg (mg) калію. **Рекомендації щодо застосування:** Панцикор є додатковим джерелом магнію та калію, які сприяють нормальній роботі нервової системи та нормальній функції м'язів. Також магній сприяє нормальній психічній діяльності, зменшенню втоми та втомлюваності, підтриманню електролітного балансу, відіграє важливу роль у процесі поділу клітин, сприяє нормальному енергетичному метаболізму. Калій сприяє підтриманню нормального кров'яного тиску. Панцикор може рекомендуватись з метою нормалізації функціонального стану нервової та серцево-судинної систем при незбалансованому харчуванні або підвищеній потребі у мінеральних речовинах (магнії та калію) та енергії при негативному впливі довкілля, надмірних фізичних та психічних навантажень, при хронічній втомі, безсонні, дратівливості, станах постійної тривоги, м'язових спазмів, відчутті поколювання, для підтримки нормального психологічного стану та протидії стресовій ситуації або депресії, допомагає знизити відчуття втоми. **Застереження щодо застосування:** не перевищувати рекомендовану добову дозу. Панцикор не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. **Протипоказання:** індивідуальна несприйнятливості, тяжкі порушення функції нирок. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вміст 1 саше розчинити у 100-150 ml (мл) питної води кімнатної температури або овочевого чи фруктового соку (важлива послідовність – спочатку наливаємо рідину, а потім висипаємо порошок), розмішати та випити. Дорослим та дітям віком від 12 років і старше – вживати по 1 саше на добу, дітям віком від 6 до 12 років – по ½ саше на добу, дітям віком від 3 до 6 років – по ¼ саше на добу. Вживати після прийому їжі. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. **Умови зберігання:** зберігати в оригінальній упаковці за температури від 4 °C до 25 °C у сухому, недоступному для дітей місці. **Форма випуску:** порошок у саше по 3,0 g (г) ± 5%. **Виробник активного інгредієнту:** Др. Паул Лохманн ГмбН & Ко, КГаА, Німеччина / Dr. Paul Lohmann GmbH & Co. KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника:** ТОВ «ПРОФАРМА ПЛАНТ», просп. Перемоги, буд. 91, м. Київ, Україна, 03115, тел.: +38 (044) 422-50-70; фактична адреса потужностей (об'єкта) виробництва: вул. Київська, 221-Б, м. Бровари, Київська обл., Україна, 07400. **Найменування та місцезнаходження і номер телефону пакувальника:** ТОВ «КФК «ГРІН ФАРМ КОСМЕТИК», вул. Артилерійська, 6, 61051, м. Харків; адреса потужностей виробництва: 61052, м. Харків, вул. Велика Панасівська, 96; тел: 057 758 7500. **Найменування та місцезнаходження і номер телефону підприємства, яке здійснює функції щодо прийняття претензій від споживачів:** ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», вул. Перемоги, буд. 9, офіс 20, м. Київ, Україна, 03170, тел.: +38 (044) 422-50-70. Текст маркування дієтичної добавки Панцикор: ТУ У 10.8-34414427-014:2017. Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Даний матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «УА «Про-Фарма». ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування Панцикор інакше, ніж це затверджено в тексті маркування/етикетування. Перед застосуванням Панцикор, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом маркування/етикетування. ©2022 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Якщо у Вас виникли питання про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua. Матеріал затверджено: 01/2022 Матеріал придатний до: 01/2024

PROPHARMA

УДК 577.118:546.46:[616.98:578.834 COVID-19]-053.2

Ю.В. Марушко, О.А. Дмитришин

Оцінка ефективності магній-калієвого комплексу в корекції стану здоров'я дітей, які перенесли COVID-19

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 4(132): 7-15. doi 10.15574/SP.2023.132.7

For citation: Marushko YuV, Dmytryshyn OA. (2023). Evaluation of the effectiveness of the magnesium-potassium complex in correcting the health status of children who have suffered from COVID-19. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(132): 7-15. doi 10.15574/SP.2023.132.7.

Стан здоров'я дітей та підлітків після гострого епізоду COVID-19, зокрема постковідні та віддалені наслідки SARS-CoV-2, є актуальною медичною проблемою. Патогенез розвитку постковідного стану ще не до кінця вивчений і включає різні ланки, у тому числі порушення сталості рівнів різних макроелементів у біологічних тканинах і крові. Оскільки провідна роль у забезпеченні належного функціонування енергетичних та синтетичних процесів в організмі належить саме магнію, припускається, що розвиток постковідного стану може асоціюватися з гіпомagneмією.

Мета — оцінити рівень магнію в сироватці крові дітей, які перенесли COVID-19, проаналізувати їхній стан здоров'я, рівень толерантності до фізичного навантаження та якості життя; оптимізувати підходи до корекції виявлених порушень шляхом призначення магній-калієвого комплексу та оцінити його ефективність.

Матеріали та методи. У дослідженні взяло участь 75 дітей віком від 6 до 18 років. Серед них 60 дітей з підтвердженим діагнозом COVID-19 в анамнезі та терміном після COVID-19 більше 12 тижнів та 15 соматично здорових дітей того ж віку, які на COVID-19 не хворіли (група контролю). Діти, які перенесли COVID-19, поділені на основну групу (35 дітей, які мали знижений рівень магнію в сироватці крові) та групу порівняння (25 дітей з нормальним рівнем магнію). Дослідження проведено у два етапи. На першому етапі проаналізовано стан здоров'я дітей, які перенесли COVID-19. На другому — дітям основної групи призначено магній-калієвий комплекс ПАНЦИКОР та оцінено ефективність його застосування на 60-ту добу лікування. Застосовано загальноклінічний (аналіз даних анамнезу, результатів проби Руф'є, анкетування), лабораторний (визначення рівня магнію в сироватці крові), інструментальний (велоергометрія) і статистичний методи дослідження.

Результати. Дефіцит магнію є поширеним розладом макроелементного гомеостазу в дітей, які перенесли COVID-19. Постковідний синдром виявлено у 28,3% дітей. При цьому частка виявлення постковідного синдрому була більшою в групі дітей, які мають дефіцит магнію, порівняно з групою дітей з нормальним рівнем магнію в сироватці крові. Рівень толерантності до фізичного навантаження та показники якості життя дітей, які перенесли COVID-19, були достовірно нижчими ($p < 0,05$) порівняно з дітьми контрольної групи, які на COVID-19 не хворіли. Аналіз параметрів стану здоров'я дітей на 60-ту добу застосування магній-калієвого комплексу ПАНЦИКОР показав позитивний вплив препарату на характеристики стану здоров'я, що вивчалися. Зокрема, на 30-ту добу лікування жодна дитина не відмічала проявів постковідного стану. Показники рівня якості життя і толерантності до фізичного навантаження статистично достовірно зросли та поліпшилися ($p = 0,002$ і $p = 0,005$ відповідно) порівняно з результатами на момент первинного візиту.

Висновки. Застосування магній-калієвого комплексу дає змогу впливати на базові ланки патогенезу постковідного стану та наслідки перенесеного COVID-19, пов'язаних із дефіцитом магнію, а також сприяє відновленню адаптаційних резервів організму після гострого епізоду COVID-19.

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: COVID-19, пост-COVID-19, SARS-CoV-2, толерантність до фізичного навантаження, якість життя, магній, лабораторно-інструментальна діагностика, діти.

Evaluation of the effectiveness of the magnesium-potassium complex in correcting the health status of children who have suffered from COVID-19

Yu. V. Marushko, O. A. Dmytryshyn

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The health status of children and adolescents after an acute episode of COVID-19, namely the post-acute and long-term consequences of SARS-CoV-2, is an urgent medical problem. The pathogenesis of the development of the post-covid state has not yet been fully studied and includes various links, including a violation of the constancy of the levels of various macroelements in biological tissues and blood. Since the leading role in ensuring the proper functioning of energy and synthetic processes in the body belongs to magnesium, it is assumed that the development of post-covid state may be associated with hypomagnesemia.

Purpose — to evaluate the level of magnesium in the blood serum of children who have suffered from COVID-19, to analyze their state of health, level of tolerance to physical exertion, and quality of life; to optimize approaches to the correction of detected violations, by prescribing a magnesium-potassium complex, and to evaluate its effectiveness.

Materials and methods. 75 children aged 6 to 18 took part in the study. Among them, 60 children with a confirmed diagnosis of COVID-19 in the anamnesis and a period after COVID-19 more than 12 weeks and 15 somatically healthy children of the same age did not suffer from COVID-19 (control group). Children with COVID-19 were divided into a main group (35 children who had reduced serum magnesium levels) and a control group (25 children with normal magnesium levels). The research was conducted in two stages. In the first stage, the health status of children who suffered from COVID-19 was analyzed. The second stage of the study involved the appointment of PANCICOR magnesium-potassium complex to children of the main group and the evaluation of the effectiveness of its use on the 60th day of treatment. General clinical (analysis of anamnesis data, Rufier test results, questionnaire), laboratory (determination of magnesium level in blood serum), instrumental (cycle ergometry), and statistical research methods were used.

Results. Magnesium deficiency is a common disorder of macronutrient homeostasis in children who have experienced COVID-19. Post-covid syndrome was detected in 28.3% of children. At the same time, the proportion of post-covid state detection was higher in the group of children with magnesium deficiency compared to the group of children with normal serum magnesium levels. The level of tolerance to physical exertion and indicators of quality of life in children who suffered from COVID-19 are significantly lower ($p < 0.05$) compared to children in the control group who did not suffer from COVID-19. The analysis of the parameters of the health status of children on the 60th day of taking the magnesium-potassium complex PANCICOR showed a positive effect of the drug on the characteristics of the state of health that were studied. In particular, on the 30th day of treatment, no child noted the manifestations of the post-covid condition. Indicators of the quality of life and tolerance to physical exertion statistically significantly increased and improved ($p = 0.002$ and $p = 0.005$, respectively) compared with the results at the initial visit.

Conclusions. The use of the magnesium-potassium complex allows you to influence the basic links of the pathogenesis of the post-covid state and the consequences of the transferred COVID-19 associated with magnesium deficiency, as well as to promote the restoration of the adaptive reserves of the body after an acute episode of COVID-19.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: COVID-19, post-COVID-19, SARS-CoV-2, tolerance to physical activity, quality of life, magnesium, laboratory-instrumental diagnostics, children.

Вступ

Відомо, що клінічна картина COVID-19 варіює від безсимптомних форм до тяжких клінічних станів, а у дитячій популяції характеризується менш вираженими симптомами та незначною кількістю ускладнень [12]. Незважаючи на це, довгострокові наслідки інфекції SARS-CoV-2 у дітей та підлітків є маловивченою проблемою та викликають багато занепокоєння [28].

Одним із таких станів є пост-COVID-19 синдром, коли скарги і симптоми, які розвиваються під час або після COVID-19, тривають довше 12 тижнів і не є результатом іншого діагнозу [10]. Існує понад 200 симптомів, пов'язаних із тривалим перебігом COVID-19, багато з них неспецифічні та поширені серед населення, наприклад, втома, порушення сну, проблеми з концентрацією уваги, втрата апетиту та біль у м'язах або суглобах. Більшість дітей можуть навіть не пов'язувати появу таких скарг із перенесеним COVID-19 або не помічати їх взагалі [28]. Саме тому актуальною діагностичною проблемою є визначення стану фізичного та психоемоційного здоров'я дітей і підлітків, які перенесли COVID-19, методом визначення толерантності до фізичного навантаження (ТФН) та рівня якості життя (ЯЖ) навіть за відсутності скарг [10].

Оцінка ТФН дає змогу визначити та комплексно проаналізувати ступінь фізичної тренованості пацієнта, його здатність переносити фізичне навантаження, функціональні та адаптаційні можливості дихальної та серцево-судинної системи [15,17]. Оцінка ЯЖ дає комплексну характеристику фізичного та ментального здоров'я, враховує особливості взаємодії дитини з соціумом, визначає рівень функціонування її емоційної сфери [26].

Патогенез розвитку постковідного стану ще не до кінця вивчений і включає різні ланки. Припускається, що значну роль відіграє фонове системне запалення як відлуння цитокінового шторму й оксидативного стресу, що спостерігалися під час спалаху хвороби [8]. Крім цього, відомо, що на ступінь вираженості запального процесу та регенерацію аденозинтрифосфат (АТФ) після цитокінового шторму впливає низка макроелементів, зокрема магній. Ряд авторів публікують дані, у яких вказують на зв'язок між гіпомagneмією та надмірною запальною відповіддю, характерною для хворих на COVID-19 [27]. Слід зазначити, що клінічні прояви гіпомagneмії є неспецифічними і дуже подібними до ознак пост-COVID-19 та астеничного синдрому інших етіологій. Це дає змогу припустити, що існує взаємозв'язок між розвитком пост-COVID-19 і дефіцитом магнію [6]. Отже, доцільно визначати рівень магнію в дітей, що мають ознаки постковіду та прояви астеничного синдрому, для пошуку можливих шляхів корекції виявлених порушень.

Проте існує певна проблема, що стосується питання визначення рівня магнію. Вона пов'язана з неоднорідністю розподілу магнію в організмі і його переважною внутрішньоклітинною локалізацією [16,19]. Саме тому референтні значення гіпомagneмії різняться за даними багатьох дослідників. Це може призводити до недооцінення проблеми гіпомagneмії в пацієнтів, коли низькі значення інтерпретуються як нормальний рівень магнію в організмі [24].

За даними літератури, референтний інтервал концентрацій магнію в сироватці крові коливається від 0,75 ммоль/л до 0,955 ммоль/л із середнім значенням 0,85 ммоль/л [1]. Саме рівень 0,85 ммоль/л визначено найнижчим пороговим значенням для визначення гіпомagneмії

відповідно до «Рекомендацій щодо оновленої стандартизації контрольних діапазонів магнію в сироватці крові» від 2022 року [24].

За даними огляду літератури, гіпомагніємія часто асоціюється з гіпокаліємією та може посилювати її. Це пояснюється особливостями обміну обох макроелементів. Зменшення вмісту внутрішньоклітинного магнію послаблює опосередковане магнієм інгібування АТФ-залежних калієвих каналів і збільшує дистальну секрецію калію в ниркових каналцях [9].

Описана сильно виражена взаємодія робить особливо ефективною комбінацію магнію і калію в терапевтичному значенні [18]. Застосування магній-калієвого комплексу сприяє нормалізації функціонального стану нервової та серцево-судинної систем при надмірних фізичних і психічних навантаженнях, при хронічній втомі, безсонні, дратівливості, станах постійної тривоги, м'язових спазмів, відчутті поколювання в тілі [13].

Отже, вплив перенесеного COVID-19 на стан здоров'я дітей та можлива роль дефіциту магнію і калію в цьому є актуальною проблемою на сучасному етапі, вирішення якої змогу розробити лікувально-реабілітаційні заходи для дітей, які перенесли COVID-19.

Мета дослідження — оцінити рівень магнію в сироватці крові у дітей, які перенесли COVID-19; проаналізувати їхній стан здоров'я, рівень ТФН і ЯЖ; оптимізувати підходи до корекції виявлених порушень шляхом призначення магній-калієвого комплексу та оцінити його ефективність.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 75 дітей віком від 6 до 18 років. Серед них — 60 дітей з підтвердженим діагнозом COVID-19 в анамнезі та терміном після COVID-19 понад 12 тижнів і 15 соматично здорових однолітків, які на COVID-19 не хворіли і сформували групу контролю. Діти, які перенесли COVID-19, були поділені на основну групу та групу порівняння. До основної групи увійшло 35 дітей, які мали знижений рівень магнію в сироватці крові. До групи порівняння увійшло 25 дітей з нормальним рівнем магнію в сироватці крові. Віковий та статевий розподіл груп був рівномірним.

Критерії залучення до дослідження: вік 6–18 років; підтверджений діагноз COVID-19 (позитивна полімеразно-ланцюгова реакція зразка носоглотки або швидкий тест на анти-

ген SARS-CoV-2) в анамнезі та термін після COVID-19 понад 12 тижнів.

На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів (дітей, батьків або їхніх опікунів).

Критерії незалучення пацієнтів до дослідження: дошкільний вік; гострі та хронічні захворювання в стадії загострення; наявні ознаки гіперкаліємії або гіпермагніємії (зниження сухожилкових рефлексів, парестезії обличчя, гіпотензія, аритмії, гіпотонія м'язів, наявність ознак гіперкаліємії або гіпермагніємії на електрокардіографії (ЕКГ)).

Дослідження проведено у два етапи. На першому етапі передбачено визначення рівня магнію в сироватці крові, оцінювання стану здоров'я дітей, виявлення симптомів постковід, визначення рівня ТФН і ЯЖ у пацієнтів усіх обстежуваних груп.

Рівень магнію визначено лабораторно в зразку венозної крові.

Для оцінювання загального стану здоров'я дітей та виявлення симптомів пост-COVID-19 використано розроблену нами анкету, що визначала наявність або відсутність таких скарг: головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, надмірна тривожність, дратівливість, розлади сну, втрата апетиту, нудота, м'язова слабкість, відчуття оніміння кінцівок, серцебиття, біль у ділянці серця.

Толерантність до фізичного навантаження визначено за допомогою проби Руф'є та велоергометрії (ВЕМ). Пробу Руф'є та інтерпретацію отриманих значень індексу Руф'є (ІР) проведено згідно з чинною «Інструкцією розподілу учнів на групи для занять на уроках фізичної культури», затвердженою Наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України та Міністерства освіти і науки України № 518/674 від 20.07.2009 року [21]. ВЕМ виконано на велоергометричному комплексі «Кардіолаб Вело» із застосуванням велоергометра «Kettel». Напередодні здійснення проби діти перебували у звичному для них режимі фізичної активності та не отримували препаратів, що можуть впливати на ТФН. Під час ВЕМ використано протокол PWC170 [15]. Проведено запис ЕКГ у спокої та безперервно під час навантаження. Після досягнення частоти серцевих скорочень (ЧСС) 170 ударів за хвилину, у разі появи будь-яких скарг із боку пацієнта виконання проби припиняли [4]. Аналіз запису ЕКГ проведено на предмет виявлення

ознак гіпокаліємії, гіпокалігестії. Під час ВЕМ виконано фіксування значення максимального споживання кисню (VO_{2max}) — «золотий стандарт» оцінки ТФН. Інтерпретацію проведено згідно з нормативними показниками [7].

Для визначення оцінки ЯЖ використано українську версію анкети «Pediatric Quality of Life Inventory 4.0» («PedsQL 4.0»), інтерпретацію результатів проведено за стандартною методикою [27].

На другому етапі дослідження проведено роботу з пацієнтами лише основної групи та передбачено призначення дітям основної групи магній-калієвого комплексу ПАНЦИКОР, що містить цитратну форму мікроелементів і відповідає 300 мг калію та 300 мг магнію в 1 саше. Критеріями ефективності застосування комплексу визначено динаміку скарг, результатів ІР, показників ЯЖ, оцінку яких проведено серед дітей основної групи на 7, 14, 30 і 60-ту добу терапії. Також на 60-ту добу терапії повторно визначено рівень магнію в сироватці крові та VO_{2max} . Протягом усього періоду другого етапу дослідження забезпечено контроль побічних реакцій та оцінювання переносимості засобу.

Статистичну обробку результатів дослідження виконано за допомогою статистичних пакетів «MedStat v5.2» і EZR v. 1.54 (graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [11]. Перевірку розподілу даних на нормальність проведено за допомогою критерію Шапіро–Уїлка, Д'Агостіно–Пірсона. Залежно від отриманих результатів для подання даних використано медіану (Me) і квартилі (Q_I – Q_{III}), а також середнє значення (\bar{X}) і стандартне відхилення ($\pm SD$). Для якісних ознак розраховано частоту виникнення (%), 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Попарні порівняння проведено за W-критерієм Вілкоксона та критерієм Стьюдента. Для порівняння середніх у трьох групах використано дисперсійний аналіз, ранговий однофакторний аналіз Крускала–Уолліса. Для множинних порівнянь — метод Шеффе, критерій Данна. Для встановлення кореляційного зв'язку — показник рангової кореляції Спірмена. Критичний рівень значущості (p) під час порівняння досліджуваних груп прийнято за $p < 0,05$.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації і Якісної клініч-

ної практики (GCP) стосовно медичного дослідження, що проводиться на людях. Протокол дослідження, а також текст інформованої згоди участі в дослідженні для батьків/опікунів і дітей затверджено на засіданні Комісії з питань біоетичної експертизи при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

Результати дослідження та їх обговорення

Відповідно до дизайну дослідження для розподілу дітей на обстежувані групи враховано показник рівня магнію в сироватці крові. Загалом, у 58,3% дітей ($n=35$), які хворіли на COVID-19, виявлено дефіцит магнію. Під час перевірки на нормальність встановлено, що розподіл даних відрізнявся від нормального на рівні значущості $p < 0,001$, тому для статистичного аналізу використано медіану (Me) і квартилі (Q_I – Q_{III}). Медіана рівня магнію в сироватці крові дітей, які перенесли COVID-19, становить 0,8 ммоль/л (0,77–0,86), і є статистично вірогідно нижчою, ніж у групі контролю — 0,87 ммоль/л (0,86–0,94), $p < 0,001$, за W-критерієм Вілкоксона для двох незалежних вибірок.

Також проаналізовано рівень магнію в сироватці крові дітей основної групи та групи порівняння. Медіана рівня магнію в дітей основної групи становила 0,78 ммоль/л (0,74–0,79) і була нижчою, ніж у групі порівняння — 0,86 ммоль/л (0,86–0,92) ($p < 0,001$ за W-критерієм Вілкоксона для двох незалежних вибірок). Отримані статистичні дані підтверджують правильність формування досліджуваних груп.

Виявлена гіпомagneмія в дітей, які переохворіли на COVID-19, може пояснюватися особливостями підвищеного метаболізму магнію під час гострої інфекції SARS-CoV-2, обумовленого його протизапальними властивостями [25]. Ряд авторів публікують дані, що дефіцит магнію може призводити до сильно вираженої запальної відповіді, ендотеліальної дисфункції та коагулопатії під час гострої фази COVID-19 [23,25]. Це зумовлює надмірне застосування запасів магнію організмом і подальший розвиток гіпомagneмії під час видужання або розвитку постковідного стану [22].

На першому етапі дослідження проаналізовано параметри загального стану здоров'я (виявлення симптомів постковіду), ТФН та ЯЖ дітей, які перенесли COVID-19, порівняно з групою контролю.

Таблиця 1

Показники індексу Руф'є та VO_{2max} в обстежуваних дітей, $\bar{X} \pm SD$

Обстежувана група	Кількість дітей	IP*, $\bar{X} \pm SD$	VO_{2max} **, $\bar{X} \pm SD$
Основна	35	9,73 \pm 0,59	29,81 \pm 10,19
Порівняння	25	10,25 \pm 0,66	25,8 \pm 6,97
Контрольна	15	6,28 \pm 0,35	35,85 \pm 8,16

Примітки: для порівняння груп використано дисперсійний аналіз, метод множинних порівнянь Шеффе; * — відмінність середніх основної групи та групи порівняння не є статистично значущою, $p=0,82$. Відмінність середніх основної групи і групи контролю; групи порівняння та контролю є статистично значущими на рівні $p<0,01$; ** — відмінність середніх основної групи та групи порівняння не є статистично значущою, $p=0,23$. Відмінність середніх основної групи і групи контролю; групи порівняння та контролю є статистично значущою на рівні $p<0,01$.

Згідно з дизайном дослідження, на момент первинного візиту опитано дітей кожної групи щодо наявності таких скарг, як: головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, надмірна тривожність, дратівливість, розлади сну, втрата апетиту, нудота, м'язова слабкість, відчуття оніміння кінцівок, серцебиття, біль у ділянці серця. Аналіз показав, що 34,3% ($n=12$) дітей основної групи відмічали наявність хоча б одного з вищеписаних симптомів (95% ДІ: 19,2–51,2; $p=0,05$). Серед них 1–2 симптоми мали 58,3% ($n=7$) дітей, 3–4 симптоми — 16,7% ($n=2$), 5 і більше симптомів — 25% ($n=3$) дітей. У групі порівняння частка дітей із проявами постковідного стану становила 16% ($n=5$) (95% ДІ: 4,1–33,6, $p=0,05$). Загалом, виявлено пост-COVID-19 у 28,3% ($n=17$) дітей в обох групах, що співпадає з результатами інших дослідників. Зокрема, у матеріалах метааналізу 2022 року, присвяченого проблемі long-COVID-19 у дітей та підлітків, опубліковано, що частота постковідного стану в дітей становить 25,24% [14].

За результатами нашого дослідження, частка виявлення пост-COVID-19 є більшою в групі дітей, які мають дефіцит магнію, порівняно з групою дітей з нормальним рівнем магнію в сироватці крові. Це може свідчити про ймовірний взаємозв'язок між розвитком клінічних проявів пост-COVID-19 і дефіцитом магнію. Патогенетичне обґрунтування подібної взаємодії включає значну роль магнію в енергетичному обміні організму, контролі трансмембранного потоку іонів та синтезі біологічного активних речовин. Розлади цих процесів на клітинному і тканинному рівні можуть призводити до порушення відновлення організму після гострого запального процесу, зумовленого COVID-19, і сприяти затяжному перебігу та персистенції постковідних симптомів [5].

З метою оцінки ТФН у дітей в обстежуваних групах використано результати

проби Руф'є, так званий IP, та ВЕМ, зокрема показник VO_{2max} .

Враховуючи, що під час перевірки отриманих даних на нормальність виявлено, що розподіл не відрізнявся від нормального у всіх групах на рівні значущості $p \geq 0,1$, для подання даних використано \bar{X} та $\pm SD$. Результати наведено в таблиці 1.

Крім цього, під час запису ВЕМ та ЕКГ у стані спокою у 54,3% ($n=19$) дітей основної групи виявлено ЕКГ-ознаки метаболічних змін міокарда: подовження інтервалу QT, зниження амплітуди зубця Т, що були розцінені, як ознаки гіпокаліємії [20]. У дітей групи порівняння подібні зміни не виявлено. Отримані дані підтверджують синергічну дію обох електролітів і тісний зв'язок їхніх метаболізмів, що описано в літературі [9].

За результатами дослідження, рівень ТФН у дітей, які перенесли COVID-19, був нижчий (відмінність статистично значуща, $p<0,01$) і за IP, і за значенням VO_{2max} порівняно з дітьми контрольної групи, які на COVID-19 не хворіли. Такі результати співпадають із даними, отриманими нами в попередньому дослідженні [10]. Але слід зазначити, що не виявлено взаємозв'язку між рівнем ТФН і магнієм сироватки крові в дітей основної групи та групи порівняння. Це питання потребує подальшого вивчення.

Для оцінювання показників ЯЖ дітей різних груп проаналізовано його комплексну оцінку за анкетой PedsQL 4.0. Для перевірки закону розподілу отриманих даних використано критерій Шапіро–Уїлка. Встановлено, що закон розподілу для основної групи та групи порівняння не відрізнявся від нормального ($p \geq 0,1$). Проте закон розподілу для комплексної оцінки ЯЖ в групі контролю відрізнявся від нормального на рівні значущості $p=0,03$. Тому для подання даних розраховано Ме та квартилі (Q_I – Q_{III}). Медіана комплексної оцінки ЯЖ в дітей основної групи становила

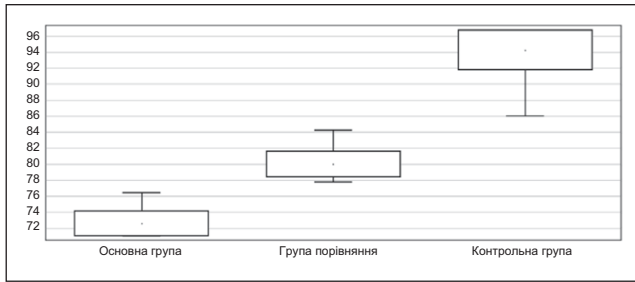


Рис. 1. Інтервальна оцінка показників якості життя в дітей обстежуваних груп, указані медіана, похибка медіани та 95% ДІ

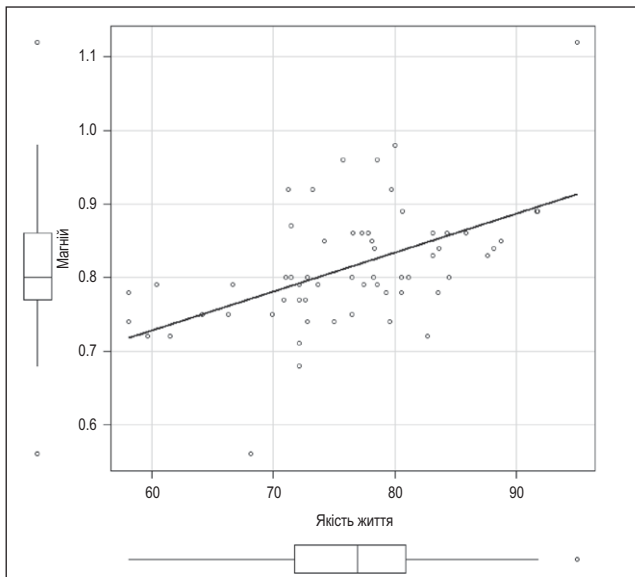


Рис. 2. Поле кореляції показників кількості балів за шкалою PedsQL і рівня магнію сироватки крові дітей, які перенесли COVID-19

72,6 (68,13–78,54), а в групі порівняння — 80 (77,29–85,83). У контрольній групі цей показник становив 94,27 (86,04–96,04). Інтервальну оцінку показників ЯЖ в дітей обстежуваних групах наведено на рисунку 1.

Для проведення порівняння обстежуваних груп використано ранговий однофакторний аналіз Крускала–Уолліса, що виявив відмінність між обстежуваними групами на рівні значущості, $p < 0,001$. Для проведення множинних порівнянь використано критерій Данна. Отже, виявлено, що рівень ЯЖ був найгіршим в основній групі проти групи порівняння та контролю (відмінність статистично значуща, $p < 0,01$). Також виявлено статистично значущу відмінність між групою порівняння та контролем, $p < 0,05$.

Припускаючи, що ймовірною причиною виявлених змін є рівень магнію в сироватці крові дітей, проведено аналіз кореляційного зв'язку між рівнем ЯЖ і рівнем магнію сироватки крові в дітей, які перенесли COVID-19 (основна група та група порівняння). Під час проведен-

ня перевірки розподілу значень кількості балів за шкалою PedsQL 4.0 та рівня магнію сироватки крові на нормальність використано критерій Д'Агостіно–Пірсона. Встановлено, що розподіли значень даних відрізняються від нормального. Тому для проведення аналізу використано непараметричний критерій — показник рангової кореляції Спірмена. Виявлено позитивний ранговий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем якості життя та магнієм у сироватці крові дітей, які перенесли COVID-19 ($r = 0,516$, $p < 0,001$) (рис. 2).

Отже, отримані результати першого етапу дослідження дають змогу зробити висновки про вплив перенесеного гострого епізоду COVID-19 на стан здоров'я дітей і підлітків, що підтверджується наявністю постковідного синдрому, зниженими показниками ТФН, які характеризують функціональну здатність серцево-судинної та дихальної систем, і рівнем ЯЖ порівняно з групою контролю. Отримані дані співпадають із результатами інших авторів, які також показують гіршу переносимість фізичних навантажень і показники максимального споживання кисню в дітей після COVID-19 порівняно з показниками до COVID-19 [2,3].

Визначений нами дефіцит магнію в дітей основної групи є обтяжливим фактором щодо гіршої характеристики їхнього стану здоров'я порівняно з дітьми групи контролю, зокрема, за частотою пост-COVID-19 і рівнем ЯЖ, що підтверджується наявністю кореляційного зв'язку між рівнем магнію сироватки крові та показниками ЯЖ.

Отримані результати першого етапу дослідження показують необхідність призначення лікувальних заходів для корекції виявлених порушень. Враховуючи, що у всіх дітей основної групи виявлено знижений рівень ТФН і магнію в сироватці крові, а також ЕКГ-ознаки метаболічних змін міокарда в 54,3% дітей, пацієнтам основної групи призначено магній-калієвий комплекс (ПАНЦИКОР).

За даними огляду літератури, на тлі дефіциту магнію корекція зниженої концентрації внутрішньоклітинного калію не можлива, таксама як неможливе лікування дефіциту калію без усунення дефіциту магнію. Саме тому одночасна корекція рівнів цих електролітів має адитивний ефект, що є особливо ефективним і робить безпечним застосування магній-калієвого комплексу препарату

Таблиця 1

Показники індексу Руф'є та VO_{2max} в обстежуваних дітей, $\bar{X} \pm SD$

Обстежувана група	Кількість дітей	IP*, $\bar{X} \pm SD$	VO_{2max} **, $\bar{X} \pm SD$
Основна	35	9,73±0,59	29,81±10,19
Порівняння	25	10,25±0,66	25,8±6,97
Контрольна	15	6,28±0,35	35,85±8,16

Примітки: для порівняння груп використано дисперсійний аналіз, метод множинних порівнянь Шеффе; * — відмінність середніх основної групи та групи порівняння не є статистично значущою, $p=0,82$. Відмінність середніх основної групи і групи контролю; групи порівняння та контролю є статистично значущими на рівні $p<0,01$; ** — відмінність середніх основної групи та групи порівняння не є статистично значущою, $p=0,23$. Відмінність середніх основної групи і групи контролю; групи порівняння та контролю є статистично значущою на рівні $p<0,01$.

Таблиця 2

Значення показників індексу Руф'є та VO_{2max} у дітей основної групи на момент первинного візиту та на 60-ту добу лікування, $\bar{X} \pm SD$

Показник	Доба 0	Доба 60	Рівень значущості відмінності, p
IP, бали	9,73±0,59	9,09±0,56	0,005
VO_{2max} , мл/кг/хв	29,81±10,19	31,42±8,32	0,005

в дітей, які мають лабораторно підтверджений дефіцит магнію [9,20].

На другому етапі дослідження проаналізовано зміни загального стану здоров'я (динаміка постковідного стану), ТФН та ЯЖ дітей основної групи після застосування магній-калієвого комплексу.

Слід зазначити, що магній-калієвий комплекс ПАНЦИКОР має хорошу переносимість, побічних дій у жодної дитини не виявлено.

Проаналізовано визначений рівень магнію в сироватці крові дітей основної групи на 60-ту добу лікування. Перевірка розподілу даних на нормальність засвідчила, що їхній розподіл відрізнявся від нормального на рівні значущості $p<0,001$. Медіана рівня магнію в сироватці крові дітей основної групи становила 0,85 (0,84–0,9), $p<0,05$. Отже, виявлено збільшення рівня магнію в сироватці крові дітей основної групи, у яких на початку обстеження виявлено гіпомагніємію.

З аналізу динаміки скарг виявлено, що на 7-му добу застосування магній-калієвого комплексу симптоми постковіду залишалися у 8 (22,9%) дітей, на 14-ту добу — лише у 5 (14,3%) дітей, а на 30-ту добу лікування жодна дитина не мала симптомів постковіду. Доведено позитивну динаміку нормалізації самопочуття дітей на тлі застосування магній-калієвого комплексу.

Оцінку зміни рівня ЯЖ також проведено на 7, 14, 30 і 60-ту добу терапії. Розподіл даних комплексної оцінки якості життя за анкету PedsQI 4.0 на 60-ту добу лікування відрізнявся від нормального, медіана становила 82,8 (73,8–92,4). Для порівняння отриманого ре-

зультату з медіаною рівня ЯЖ, визначеною під час первинного візиту пацієнтів, використано Т-критерій Вілкоксона для двох пов'язаних вибірок і встановлено статистично значущу відмінність на рівні $p=0,002$. Отже, виявлено збільшення рівня ЯЖ у дітей основної групи на тлі застосування магній-калієвого комплексу ($p=0,002$). Це пояснюється нормалізацією фізичного самопочуття дітей, поступовим зникненням симптомів пост-COVID-19, стабілізацією психоемоційного фону, що і відображено в результатах анкетування.

Динаміку зміни ТФН проаналізовано за IP на 7, 14, 30 і 60-ту добу терапії та за контрольними результатами ВЕМ на 60-ту добу застосування магній-калієвого комплексу. Враховуючи, що під час перевірки отриманих даних на нормальність виявлено, що розподіл не відрізнявся від нормального у всіх групах на рівні значущості $p \geq 0,1$, для подання даних використано \bar{X} та $\pm SD$. Отримані результати в динаміці наведено в таблиці 2.

Отже, значення середнього IP зменшилося, а середнє VO_{2max} збільшилося на 60-ту добу лікування порівняно з попередніми результатами ($p=0,05$ за критерієм Ст'юдента для двох пов'язаних вибірок), що свідчить про поліпшення стану ТФН у дітей основної групи на тлі застосування магній-калієвого комплексу.

Слід припустити, що отримані результати реалізувалися за рахунок прямого та опосередкованого впливу магній-калієвого комплексу на рівень ТФН. Безпосередній вплив полягає у кардіо-, міо- та нейротрофічній дії магнію та калію, що нормалізують м'язову активність,

серцевий ритм і, отже, фізичне функціонування та переносимість фізичного навантаження. Опосередкована дія мінерального комплексу ПАНЦИКОР полягає в ефективному впливі на ЯЖ і поліпшення емоційного, соціального, шкільного функціонування, яке, своєю чергою, призводить до більшої фізичної активності дітей у повсякденному житті і, власне, до покращення показників ТФН.

Висновки

Дефіцит магнію є поширеним розладом макроелементного гомеостазу в дітей, які перенесли COVID-19, порівняно з групою контролю ($p < 0,001$).

Постковідний синдром виявлено у 28,3% дітей, що співпадає з даними огляду літератури. При цьому частка виявлення пост-COVID-19 є більшою (у 2 рази) у групі дітей, які мають дефіцит магнію, порівняно з групою дітей з нормальним рівнем магнію в сироватці крові ($p < 0,05$). Це може свідчити про ймовірний взаємозв'язок між розвитком клінічних проявів постковідного синдрому та дефіцитом магнію.

Рівень ТФН у дітей, які перенесли COVID-19, відмічено нижчий (відмінність статистично значуща, $p < 0,01$) і за ІР, і за VO_{2max} порівняно з дітьми контрольної групи, які на COVID-19 не хворіли.

Показники ЯЖ в дітей, які перенесли COVID-19, встановлено достовірно нижчі ($p < 0,05$), ніж у групі здорових дітей. При цьому показники ЯЖ в дітей основної групи, які мали дефіцит магнію, відмічено статистично вірогід-

но нижчі ($p < 0,01$), ніж у дітей групи порівняння, із нормальним рівнем магнію в сироватці крові. Також нами виявлено позитивний ранговий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем якості життя та магнієм у сироватці крові дітей, які перенесли COVID-19 ($r = 0,516$, $p < 0,001$).

Аналіз параметрів стану здоров'я дітей на 60-ту добу застосування магній-калієвого комплексу ПАНЦИКОР показав позитивний вплив препарату на відповідні характеристики. Зокрема, на 30-ту добу лікування жодна дитина не відмічала проявів постковідного стану. Показники рівня ЯЖ і ТФН статистично достовірно зросли та поліпшилися ($p = 0,002$ і $p = 0,005$, відповідно) порівняно з результатами на момент первинного візиту. Застосування магній-калієвого комплексу дає змогу впливати на базові ланки патогенезу постковідного стану та наслідки перенесеного COVID-19, пов'язаних із дефіцитом магнію, а також сприяти відновленню адаптаційних резервів організму після гострого епізоду COVID-19.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні взаємозв'язку між дефіцитом магнію і ступенем тяжкості COVID-19, вираженістю і тривалістю постковідного стану, вивчення значення інших факторів, що впливають на рівень магнію в сироватці крові, а також в удосконаленні існуючих і розробленні нових методів поліпшення стану здоров'я дітей після перенесеного COVID-19.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Ahmed F, Mohammed A. (2019). Magnesium: the forgotten electrolyte — a review on hypomagnesemia. Medical Sciences. 7 (4): 56.
- Ariestika E, Widiyanto W, Nanda FA. (2020). Physical activities and vo_{2max} : Indonesian national team, is there a difference before and after covid-19? Jurnal SPORTIF: Jurnal Penelitian Pembelajaran. 6 (3): 763–778.
- Burstein DS, Edelson J, O'Malley S, McBride MG, Stephens P, Paridon S, Brothers JA. (2022). Cardiopulmonary Exercise Performance in the Pediatric and Young Adult Population Before and During the COVID-19 Pandemic. Pediatric Cardiology. 43 (8): 1832–1837.
- Buttar KK, Saboo N, Kacker S. (2019). A review: Maximal oxygen uptake (VO_{2max}) and its estimation methods. IJPESH. 6: 24–32.
- Faa G, Saba L, Fanni D, Kalcev G, Carta M. (2021, Sep 17). Association between Hypomagnesemia, COVID-19, Respiratory Tract and Lung Disease. Open Respir Med J. 15: 43–45. doi: 10.2174/1874306402115010043. PMID: 34733373; PMCID: PMC8493831.
- Guerrero-Romero F, Micke O, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Vormann J, Iotti S et al. (2023). Importance of Magnesium Status in COVID-19. Biology. 12 (5): 735. <https://doi.org/10.3390/biology12050735>.
- Heyward VH. (1998). The Physical Fitness Specialist Certification Manual, The Cooper Institute for Aerobics Research, Dallas TX, revised 1997 printed in Advance Fitness Assessment & Exercise Prescription, 3rd Edition: 48.
- Holubovska OA. (2021). Postkovidnyi syndrom: patohenez ta osnovni napriamy rehabilitatsii. Zdorovia Ukrainy. 21 (2): 495. [Голубовська ОА. (2021). Постковідний синдром: патогенез та основні напрями реабілітації. Здоров'я України. 21 (2): 495].
- Huang CL, Kuo E. (2007). Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. Journal of the American Society of Nephrology. 18 (10): 2649–2652.
- Hyshchak TV, Marushko YuV, Dmytryshyn OA, Kostynska NG, Dmytryshyn BYa. (2022). Tolerance to physical activity and its changes in children after COVID-19 (literature review, own data). Modern Pediatrics. Ukraine. 5 (125): 108–116. [Гишчак ТВ, Марушко ЮВ, Дмитришин ОА, Костинська НГ, Дмитришин БЯ. (2022). Толерантність до фізичного навантаження та її зміни у дітей, які перенесли COVID-19 (огляд літератури, власні

- дані). Сучасна педіатрія. Україна. 5 (125): 108–116]. doi: 10.15574/SP2022.125.108.
11. Kanda Y. (2013). Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 48: 452–458.
 12. Koloskova O, Kramarov S, Bilous T, Ivanova L, Kaminska T, Nezgodaleta. (2021). Peculiarities of the course of coronavirus infection COVID-19 in children of Ukraine. *Actual infectology*. 9 (2): 10–18. [Колоскова ОК, Крамаров СО, Білоус ТМ, Іванова ЛА, Камінська ТМ, Незгода ІІ та інш. (2021). Особливості перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей України. *Актуальна інфектологія*. 9 (2): 10–18]. <https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.2.2021.236219>.
 13. Kompendium. (2022). Pancicor: instruktsiia po zastosuvanniu, tsina v aptekakh Ukrainy, analohy, sklad, pokazannia. Pancicor poroshok kompanii «TOV «Universalne ahenstvo «Pro-farma»». Dovidnyk likarskykh preparativ Kompendium. (b. d.). [Компендіум. (2022). Панцикор: інструкція по застосуванню, ціна в аптеках України, аналоги, склад, показання. Панцикор порошок компанії «ТОВ «Універсальне агенство «Про-фарма»». Довідник лікарських препаратів Компендіум. (б. д.)]. URL: <https://kompendium.com.ua/dec/332399/>.
 14. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, del Valle NCA, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA et al. (2022). Long COVID in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analyses. *Sci Rep*. 12 (1): 9950. doi: 10.1038/s41598-022-13495-5. PMID: 35739136; PMCID: PMC9226045.
 15. Marushko Y, Dmytryshyn O, Hyshchak T, Iovitsa T, Bovkun O. (2023). Peculiarities of the methodology, diagnostic value, and global recommendations for assessing exercise tolerance in children (literature review, own research). *Child's health*. 17 (8): 401–410. [Марушко ЮВ, Дмитришин ОА, Гишак ТВ, Іовіца ТВ, Бовкун ОА. (2022). Особливості методики проведення, діагностична цінність та світові рекомендації з оцінки толерантності до фізичного навантаження у дітей (огляд літератури, власні дослідження). *Здоров'я дитини*. 17 (8): 401–410]. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.8.2022.1547>.
 16. Marushko YuV, Hyschak TV. (2016). Obgruntuvannia zastosuvannia preparativ mahniiu v pediatrichnii praktitsi (ohliad literatury). *Sovremennaya pedyatriya*. 6 (78): 27–32. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2016). Обґрунтування застосування препаратів магнію в педіатричній практиці (огляд літератури). *Современная педиатрия*. 6 (78): 27–32].
 17. Marushko YuV, Hyschak TV, Kostynska NG, Dmytryshyn OA. (2023). Determination of tolerance to physical exertion body reserves in school-age children with obesity and arterial hypertension. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 3 (131): 37–45. [Марушко ЮВ, Костинська НГ, Гишак ТВ, Дмитришин ОА. (2023). Визначення толерантності до фізичного навантаження і резервів організму в дітей шкільного віку з ожирінням та артеріальною гіпертензією. *Сучасна педіатрія. Україна*. 3 (131): 37–45] doi: 10.15574/SP2023.131.37.
 18. Marushko YuV, Hyshchak TV, Zlobynets AS. (2012). Zastosuvannia kombinovanoho preparatu mahniiu ta kaliu u kompleksnii terapii ditei z dyskineziieiu zhovchovyidnykh shliakhiv ta kardiometabolichnymy porushenniamy. *Sovremennaya pedyatriya*. 7 (47): 1–6. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ, Злобинець АС. (2012). Застосування комбінованого препарату магнію та калію у комплексній терапії дітей з дискінезією жовчовивідних шляхів та кардіометаболічними порушеннями. *Современная педиатрия*. 7 (47): 1–6].
 19. Marushko YuV, Hyshchak TV. (2013). Mahnii ta yoho znachennia dlia dytiachoho orhanizmu. *Dytiachyi likar*. 1: 9–13. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2013). Магній та його значення для дитячого організму. *Дитячий лікар*. 1: 9–13].
 20. Motruk D. (2021). Zastosuvannia preparativ kaliu ta mahniiu pry sertsevo-sudynnykh zakhvoryuvanniakh. *Liky Ukrainy*. 8 (254): 27–33. [Мотрук Д. (2021). Застосування препаратів калію та магнію при серцево-судинних захворюваннях. *Ліки України*. 8 (254): 27–33].
 21. MOZ Ukrainy. (2009). Instruktsiia pro rozpodil uchniv na hrupy dlia zaniat na urokakh fizychnoi kultury. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy ta Ministerstva osvity i nauky Ukrainy No. 518/674. [МОЗ України. (2009). Інструкція про розподіл учнів на групи для занять на уроках фізичної культури. Наказ Міністерства охорони здоров'я України та Міністерства освіти і науки України №518/674 (2009)]. URL: https://zakononline.com.ua/documents/show/296971_297036.
 22. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS et al. (2021, Apr). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 27 (4): 601–615. Epub 2021 Mar 22. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z. PMID: 33753937; PMCID: PMC8893149.
 23. Piazza M, Di Cicco M, Pecoraro L, Ghezzi M, Peroni D, Comberiat P. (2022, Apr 8). Long COVID-19 in Children: From the Pathogenesis to the Biologically Plausible Roots of the Syndrome. *Biomolecules*. 12 (4): 556. doi: 10.3390/biom12040556. PMID: 35454144; PMCID: PMC9024951.
 24. Rosanoff A, West C, Elin RJ, Micke O, Baniasadi S, Barbagallo M et al. (2022). Recommendation on an updated standardization of serum magnesium reference ranges. *European Journal of Nutrition*. 61 (7): 3697–3706.
 25. Trapani V et al. (2022, Mar). The relevance of magnesium homeostasis in COVID-19. *Eur J Nutr*. 61 (2): 625–636. Epub 2021 Oct 23. doi: 10.1007/s00394-021-02704-y.
 26. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. (2001). PedsQL 4.0: Reliability and Validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Generic Core Scales in Healthy and Patient Populations. *Medical Care*. 39 (8): 800–812.
 27. Wallace TC. (2020). Combating COVID-19 and building immune resilience: A potential role for magnesium nutrition? 2 st — Importance of the magnesium status in COVID. *J. Am. Coll. Nutr*. 39 (8): 685–693. doi: 10.1080/07315724.2020.1785971.
 28. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. (2021, Dec 1). How Common is Long COVID in Children and Adolescents? *Pediatr Infect Dis J*. 40 (12): e482–e487. doi: 10.1097/INF.0000000000003328. PMID: 34870392; PMCID: PMC8575095.

Відомості про авторів:

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

Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

Дмитришин Ольга Андріївна — асистент каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця.

Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-5550-7234>.

Стаття надійшла до редакції 11.03.2023 р., прийнята до друку 16.05.2023 р.

В.О. ДИТЯТКОВСЬКИЙ

Генотип-асоційований прогноз розвитку моноорганних та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 4(132): 16-22. doi 10.15574/SP.2023.132.16

For citation: Dytiatkovskiy VO. (2023). Genotype-associated prognosis of mono-organ and poly-organ atopic marching phenotypes in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(132): 16-22. doi 10.15574/SP.2023.132.16.

Мета — вивчити вплив однонуклеотидних варіантів (SNV) генів тимічного стромального лимфопоєтину (rs11466749 *TSLP*), орсомукоїд-1-подібного білка 3 (rs7216389 *ORMDL3*) та гена нуклеарних глюкокортикоїдних рецепторів людини 3 субродина C 1 члена (rs 10052957 *h-GR/NR3C1*) на ризик розвитку фенотипів АМ «АД», «АД+АР/АРК», «АД+АР/АРК+БА».

Матеріали та методи. До дослідження залучено 232 дитини (127 дітей — до основної, 105 дітей — до контрольної групи) віком від 3 до 18 років. Усім хворим проведено зішкріб слизової оболонки порожнини рота, матеріал якого генотиповано методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі на варіанти SNV rs11466749 *TSLP*, rs7216389 *ORMDL3* та rs 10052957 *h-GR/NR3C1*. Для статистичної обробки використано критерій χ^2 Пірсона, точний критерій Фішера, критерій Стюдента; достовірними прийнято результати при $p < 0,05$ із тенденцією до достовірності — при $p = 0,05 - 0,1$.

Результати. Вплив вивчених SNV на ризик розвитку поліорганного фенотипу «АД+АР/АРК» відносно моноорганного «АД»: G/G rs11466749 *TSLP*: $r_s = 0,173$, ВШ=5,85 ($p = 0,08$); C/T rs7216389 *ORMDL3*: $r_s = 0,227$, ВШ=0,36 ($p < 0,05$), T/T rs7216389 *ORMDL3*: $r_s = 0,227$, ВШ=2,79 ($p < 0,05$); A/G rs 10052957 *h-GR/NR3C1*: $r_s = 0,215$, ВШ=0,40 ($p < 0,05$), G/G rs 10052957 *h-GR/NR3C1*: $r_s = 0,263$, ВШ=2,97 ($p < 0,01$). Вплив вивчених SNV на ризики розвитку повного поліорганного фенотипу АМ «АД+АР/АРК+БА» відносно моноорганного «АД»: A/A rs11466749 *TSLP*: $r_s = 0,207$, ВШ=2,71 ($p = 0,09$), A/G rs11466749 *TSLP*: $r_s = 0,310$, ВШ=0,17 ($p < 0,01$), G/G rs11466749 *TSLP*: $r_s = 0,213$, ВШ=7,43 ($p = 0,09$).

Висновки. Різні варіанти SNV rs11466749 *TSLP*, rs7216389 *ORMDL3*, rs 10052957 *h-GR/NR3C1* мають як індукторний, так і протекторний вплив на розвиток моноорганних і поліорганних фенотипів АМ у дітей. Ризик розвитку моноорганного фенотипу «АД» у поліорганний «АД+АР/АРК» прямо асоційований і достовірно зростає в носіїв генотипів T/T rs7216389 *ORMDL3* та G/G rs 10052957 *h-GR/NR3C1*, з тенденцією до достовірності — з G/G rs11466749 *TSLP*. Достовірно знижений цей ризик у носіїв генотипів C/T rs7216389 *ORMDL3* та A/G rs 10052957 *h-GR/NR3C1*. Ризик розвитку повного поліорганного фенотипу АМ «АД+АР/АРК+БА» з моноорганного «АД» достовірно знижений у носіїв генотипу A/G rs11466749 *TSLP* та з тенденцією до достовірності підвищений при гомозиготних генотипах A/A та G/G rs11466749 *TSLP*.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: atopічний марш, діти, фенотипи, однонуклеотидні варіанти, rs11466749 *TSLP*, rs7216389 *ORMDL3*, rs 10052957 *h-GR/NR3C1*.

Genotype-associated prognosis of mono-organ and poly-organ atopic marching phenotypes in children

V.O. Dytiatkovskiy

Dnipro State Medical University, Ukraine

Purpose — to research the influence of the single nucleotide variants (SNV) as of thymic stromal lymphopoietin genes (rs11466749 *TSLP*), or-somucoid-1-like protein 3 (rs7216389 *ORMDL3*) and human nuclear glucocorticoid receptor type 3 subfamily C member 1 gene (rs 10052957 *h-GR/NR3C1*) on the risk of developing AM phenotypes «AD», «AD+AR/ARC», «AD+AR/ARC+BA».

Materials and methods. 127 children in the main and 105 in the control group aged from 3 to 18 were recruited into the study. All patients underwent the oral cavity mucosa swab, the material of which was subjected genotyping by the means of real-time polymerase chain reaction for SNV variants rs11466749 *TSLP*, rs7216389 *ORMDL3* and rs 10052957 *h-GR/NR3C1*. For statistical processing the Pearson's χ^2 criteria, Fisher's exact test, Student's test was used; the results were considered significant at $p < 0,05$, trending to significance — at $p = 0,05 - 0,1$.

Results. The impact of the studied SNV on the risk of the poly-organ phenotype «AD+AR/ARC» development correlated to the mono-organ «AD»: G/G rs11466749 *TSLP*: $r_s = 0,173$, OR=5.85 ($p = 0,08$); C/T rs7216389 *ORMDL3*: $r_s = 0,227$, OR=0.36 ($p < 0,05$), T/T rs7216389 *ORMDL3*: $r_s = 0,227$, OR=2.79 ($p < 0,05$); A/G rs 10052957 *h-GR/NR3C1*: $r_s = 0,215$, OR=0.40 ($p < 0,05$), G/G rs 10052957 *h-GR/NR3C1*: $r_s = 0,263$, OR=2.97 ($p < 0,01$). The impact of the studied SNV on the development of the full poly-organ AM phenotype «AD+AR/ARC+BA» correlated to the mono-organ «AD»: A/A rs11466749 *TSLP*: $r_s = 0,207$, OR=2.71 ($p = 0,09$), A/G rs11466749 *TSLP*: $r_s = 0,310$, OR=0.17 ($p < 0,01$), G/G rs11466749 *TSLP*: $r_s = 0,213$, OR=7.43 ($p = 0,09$).

Conclusions. Different SNV variants of rs11466749 *TSLP*, rs7216389 *ORMDL3*, rs 10052957 *h-GR/NR3C1* have both inducing and protective impact on the development of mono-organ and poly-organ AM phenotypes in children. The risk of the mono-organ phenotype «AD» developing into the poly-organ «AD+AR/ARC» is directly associated and significantly increased in carriers of the genotypes T/T rs7216389 *ORMDL3* and G/G rs 10052957 *h-GR/NR3C1*, trending to significance — within G/G rs11466749 *TSLP*. The bespoke risk is significantly reduced in carriers of C/T rs7216389 *ORMDL3* and A/G rs 10052957 *h-GR/NR3C1* genotypes. The risk of developing a full poly-organ AM phenotype «AD+AR/ARC+BA» from mono-organ «AD» is significantly reduced in carriers of the A/G rs11466749 *TSLP* genotype, and is with trend to significance increased within homozygous A/A and G/G rs11466749 *TSLP* 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 the participating institution. The informed consent of the patients and children's parents was obtained for conducting the studies. No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: atopic march, children, phenotypes, single nucleotide variants, rs11466749 *TSLP*, rs7216389 *ORMDL3*, rs 10052957 *h-GR/NR3C1*.

Вступ

Атопічний дерматит (АД) є хронічним рецидивним захворюванням дитячого віку, яке часто дає старт прогресії патологічного процесу з моноорганного фенотипу в поліорганні комбінації з алергічним ринітом/ринокон'юнктивітом (АР/АРК) та бронхіальною астмою (БА). Така прогресія в деяких джерелах отримала назву atopічного маршу (АМ). Підґрунтям тяжкості предикції та керування прогресією моноорганного фенотипу АД у поліорганні фенотипи АМ є їхній складний генетичний фон. Одне з нещодавніх визначень вказує, що АМ — це прогресія алергічних хвороб (АХ), які мають спільні генетичні та зовнішні фактори, обов'язкову ланку Т-хелперів 2-го типу, реалізуються механізмами 1 або 2-го типів реакцій гіперчутливості та гістологічно маніфестують продукцією специфічних імуноглобулінів Е (IgE), активацією гранулоцитів і тканинних базофілів, набряком і гіперпродукцією слизу [9]. Класичним початком АМ є АД у вигляді монофенотипу, за яким слідує IgE-опосередкована сенсibilізація до харчових алергенів та приєднання клінічних фенотипів АР/АРК і/або БА [8]. Зважаючи на спільне генетичне підґрунтя, в одній і тій же людині можуть бути моноорганні та поліорганні фенотипи в різні періоди розвитку АМ [10]. Це — atopічна мультиморбідність, однією з причин якої є спільний генотип на тлі порушень епігенетичного характеру, цілісності шкірного бар'єру, мікробіому шкіри і кишечника [15]. Систематичний огляд баз даних «Embbase» та «Medline» свідчить, що АД часто передують розвитку харчової сенсibilізації та алергії, а також розвитку коморбідної БА у 20% хворих з АД помірного ступеня тяжкості та в 60% з АД важкого ступеня [18]. Водночас, незважаючи на значний вплив екзогенних факторів навколишнього середовища, від 60–75% етіології АХ становлять генотип-фактори [6,19]. В останнє десятиріччя доведено, що одонуклеотидні варіанти (single nucleotide variants — SNV, *англ.*) гена тимічного стромального лімфопоетину (*TSLP*) пов'язані з ризиком розвитку АД, БА та еозинофільного езофагіту (алергічно-запального захворювання стравоходу) [13]. *TSLP* — член сімейства чотириспиральних цитокінів і дистальний паралог інтерлейкіна 7. Його ціллю є дендритні клітини, які стимулюють Т-хелпери на трансформацію у 2-й тип та продукцію

інтерлейкінів 4, 5 та 13 [21]. Створено експериментальні моделі індукції АМ через стимуляцію алергічного запалення в шкірі шляхом інтра-дермального введення *TSLP* [7,21]. Проведено дослідження, які показують участь SNV *TSLP* у розвитку АД [1,11]. У власному дослідженні 2021 року встановлено SNV rs11466749 гена *TSLP*, генотипні варіанти якого відіграють різновекторні ролі в розвитку АХ у дітей: А/А достовірно підвищує, а А/Г достовірно знижує ризик розвитку загального atopічного фенотипу в дітей [5].

Іншим геном-кандидатом розвитку АМ є орсумукоїд-1-подібний білок 3 (*ORMDL3*). Він розташований на довгому плечі хромосоми 17 (17q21), і його продукт негативно регулює синтез сфінголіпідів, металопротеаз і хемокінів на ендоплазматичному ретикулумі [3]. На мишачих моделях показано, що *ORMDL3* сприяє реплікації риновірусу в епітелії верхніх дихальних шляхів, запускаючи патогенез БА в дітей [12]. Знижений рівень синтезу сфінголіпідів визначений у дітей з генотипом ризику щодо розвитку БА в регіоні 17q21 [14]. У нещодавньому власному дослідженні показано достовірні асоціації і вплив на розвиток окремих АХ, що вони утворюють АМ, SNV rs 7216389 гена *ORMDL3* — доведено індуктивний вплив Т-алелі та протективний вплив С-алелі [4]. Проте на цей час існує дефіцит досліджень щодо ролі SNV гена *ORMDL3*, зокрема, rs 7216389, у розвитку фенотипів АХ та АМ у дітей.

Великим невисвітленим полем у генетиці АХ залишаються гени рецепторів до глюкокортикоїдів (ГКС) та їх SNV. У нещодавньому дослідженні польських колег встановлено вплив SNV гена 3-ї субродини ГКС-рецепторів, групи С, члена 1 (nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 — *NR3C1*) на продукцію інтерлейкінів 5 та 15 при БА в дорослих пацієнтів [16]. Вивчено регулюючий вплив rs10052957, rs6195, rs41423247 та rs1800469 на рівні інтерлейкінів 5 та 15 при БА в дорослих, враховуючи відомі дані про збільшення цими поліморфізмами ризику розвитку БА, її тяжкості та відповідь на лікування препаратами ГКС (стероїдозалежність, стероїдрезистентність). У попередньому дослідженні тієї ж групи дослідників показано, що SNV rs10052957 гена *NR3C1* у генотипних варіантах А/А та Г/Г достовірно зменшують здатність ГКС знижувати продукцію ізоформ 1 та 2 фактора росту пухлин бета (TGF-β),

які викликають субепітеліальний та перібронхіальний фіброз при БА, що вони є одним із субстратів загострення БА [17]. При цьому в обох вищезазначених дослідженнях не висвітлено впливу SNV rs10052957 гена *NR3C1* на ризик розвитку моно-органних і поліорганних фенотипів АХ та АМ у дитячих когортах.

Мета дослідження — встановити асоціації і ризики щодо розвитку поліорганних фенотипів АМ «АД+АР/АРК» та «АД+АР/АРК+БА» відносно моноорганного «АД» у дітей залежно від носійства генотипів А/А, А/Г та Г/Г rs11466749 гена *TSLP*, С/С, С/Т та Т/Т rs 7216389 гена *ORMDL3* і А/А, А/Г та Г/Г rs10052957 гена *NR3C1*.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 132 дитини — 127 дітей основної групи та 105 дітей контрольної групи. Дітей основної групи поділено на 3 кластери згідно з фенотипами АМ, на які вони хворіли: «АД» — 53 дитини, «АД+АР/АРК» — 48 дітей, «АД+АР/АРК+БА» — 26 дітей. Набір дітей проведено на базі дитячих відділень Алергоцентру КНП «Міська лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради» м. Дніпро (Україна). Усі хворі мали встановлені діагнози АХ у вказаних фенотипах АМ. Діти контрольної групи не мали клінічних ознак і встановлених діагнозів АХ, натомість хворіли на функціональні або органічні захворювання шлунково-кишкового тракту (функціональну диспепсію, гострий та хронічний гастрит, гострий та хронічний дуоденіт, виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, дисфункції біліарної системи). Набір хворих до контрольної групи здійснено на базі відділення дитячої гастроентерології КНП «Міська клінічна лікарня № 1 Дніпровської міської ради», м. Дніпро (Україна). Для забезпечення дотримання та захисту прав дітей-пацієнтів використано стандарти Загальної декларації з прав людини та біотетики, прийнятої на засіданні ЮНЕСКО у м. Париж (Франція) 19.10.2005, а також Гельсінської декларації з прав люди-

ни, прийнятої на 64-й Генеральній асамблеї Всесвітньої медичної асоціації у м. Форталеза (Бразилія) у жовтні 2013 року. Згідно з вищезазначеними стандартами, усі батьки, опікуни або інші законні представники пацієнтів підписали інформовані добровільні згоди на діагностичні обстеження та медичні втручання, що дало змогу отримати дозвіл на проведення цього дослідження від Комітету з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету.

Для обробки отриманих результатів використано параметричні та непараметричні методи медичної статистики. Розподіл в основній та контрольній групах за віком і статтю відображено у відсотках, таким же чином наведено дані зустрічальності генотипів А/А, А/Г та Г/Г rs11466749 гена *TSLP*, С/Т, Т/Т та С/С rs 7216389 *ORMDL3* і А/А, А/Г та Г/Г rs10052957 гена *NR3C1* у кожній із фенотипних когорт основної та контрольної груп. Характер і ступінь генотип-фенотипних асоціацій визначено за допомогою коефіцієнта кореляції Бравайса–Пірсона (*rb*); рівні ризику розвитку різних фенотипів АМ вираховано за допомогою регресійного логістичного аналізу з обчисленням відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ). Достовірність отриманих даних перевірено за допомогою критеріїв хі-квадрат Пірсона (χ^2 , для когорт більше п'яти пацієнтів) і точного критерію Фішера (ТКФ, для когорт менше 5 пацієнтів). Верифікацію отриманих статистичних результатів здійснено за допомогою критерію Стьюдента — достовірними прийнято дані при $p < 0,05$ з тенденцією до достовірності при $p = 0,05$ – $0,1$. Усі вищезазначені обчислення проведено на сертифікованому програмному забезпеченні «Statistica v.6.1» (№ AGAR909E415822FA, Statsoft Inc., США).

Результати дослідження та їх обговорення

Результати розподілу за віком і статтю наведено в таблицях 1 та 2.

За даними таблиці 1 виявлено достовірну різницю у віці між моноорганним та почат-

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за віком у когортах основної та в контрольній групах

Когорта пацієнтів	Середній вік, років (М; (95% ДІ))	Статистична достовірність, t
«АД»	6,9 (6,0; 7,8)	$p < 0,001$
«АД+АР/АРК»	9,5 (8,4; 10,5)	$p < 0,05$
«АД+АР/АРК+БА»	11,6 (10,1; 13,1)	$p > 0,05$
Контрольна група	11,4 (10,6; 12,2)	—

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів за статтю в когортах основної та в контрольній групах

Стать	Основна група (n=127)			Контрольна група (n=105)
	«АД»	«АД+АР/АРК»	«АД+АР/АРК+БА»	
Хлопчики, %	55,2	60,5	73,1	60,0
Дівчатка, %	44,8	39,5	26,9	40,0
Статистична достовірність, t	p>0,05	p>0,05	p>0,05	—

Таблиця 3

Структура генотипів rs11466749 гена TSLP та rs 7216389 гена ORMDL3 у когортах основної та контрольній групах (%)

Генотип	Основна група (n=127)			Контрольна група (n=105)
	«АД»	«АД+АР/АРК»	«АД+АР/АРК+БА»	
A/A rs_11466749 TSLP	55,2****	55,8****	76,9*	50,5
A/G rs_11466749 TSLP	43,1****	34,8****	11,6**	45,7
G/G rs_11466749 TSLP	1,7****	9,3****	11,5****	3,8
C/C rs7216389 ORMDL3	20,7****	14,0***	15,4****	27,6
C/T rs7216389 ORMDL3	60,3****	46,5****	65,4****	57,1
T/T rs7216389 ORMDL3	19,0****	39,5*	19,2****	15,2

Примітки: за критерієм Стьюдента: * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p=0,05-0,1; **** — p>0,05.

Таблиця 4

Структура генотипів rs10052957 гена hr-NR3C1 у когортах основної групи (%)

Генотип	«АД»	«АД+АР/АРК»	«АД+АР/АРК+БА»
A/A rs10052957 hr-NR3C1	12,1	7,0***	7,7***
A/G rs10052957 hr-NR3C1	51,7	30,2*	42,3***
G/G rs10052957 hr-NR3C1	36,2	62,8**	50,0***

Примітки: за критерієм Стьюдента: * — p<0,05; ** — p<0,01 для фенотипу «АД+АР/АРК» відносно «АД»; *** — p>0,05 для всіх фенотипів.

Таблиця 5

Асоціації між фенотипами atopічного маршу в дітей для SNV rs11466749 TSLP, rs 7216389 ORMDL3 і rs10052957 hr-NR3C1

Фенотип atopічного маршу	Асоціації, rb	Статистична достовірність, t
«АД+АР/АРК» відносно «АД»:		
G/G rs_11466749 TSLP	0,173	p=0,05-0,1
T/T rs7216389 ORMDL3	0,227	p<0,05
A/G rs10052957 hr-NR3C1	0,215	p<0,05
G/G rs10052957 hr-NR3C1	0,263	p<0,05
«АД+АР/АРК+БА» відносно «АД»:		
A/A rs_11466749 TSLP	0,207	p=0,05-0,1
A/G rs_11466749 TSLP	0,310	p<0,05
G/G rs_11466749 TSLP	0,213	p=0,05-0,1

ковим поліорганим фенотипами АМ («АД» та «АД+АР/АРК») і контрольною групою; повний фенотип АМ «АД+АР/АРК+БА» не мав достовірних відмінностей у віці з контрольною групою. За даними таблиці 2 відмічено гомологічність у гендерному складі між усіма фенотипними когортами основної та контрольною груп.

У таблицях 3 і 4 наведено дані зустрічальності генотипних варіантів досліджуваних SNV rs11466749 гена TSLP, rs 7216389 гена ORMDL3 і rs10052957 гена hr-NR3C1.

За даними таблиці 3, достовірно від контрольної групи відрізнялися генотипи пацієнтів у таких фенотипних когортах: із поліорганим фенотипом «АД+АР/АРК» — С/С

rs7216389 ORMDL3 та Т/Т rs7216389 ORMDL3; з повним поліорганим фенотипом «АД+АР/АРК+БА» — А/А rs_11466749 TSLP та А/Г rs_11466749 TSLP.

За даними таблиці 4, достовірні відмінності за SNV rs10052957 hr-NR3C1 виявлено за гетерозиготним генотипом А/Г та гомозиготним генотипом А/А для поліорганим фенотипу «АД+АР/АРК» до моноорганим фенотипу «АД».

У таблиці 5 наведено спектр достовірних асоціацій між поліорганими фенотипами АМ та з моноорганим «АД» для досліджуваних генотипів.

За даними таблиці 5, відмічено достовірні прямі асоціації між носійством гомози-

Таблиця 6

Ризики розвитку фенотипів atopічного маршу в дітей для SNV rs11466749 *TSLP*, rs 7216389 *ORMDL3* і rs10052957 *hr-NR3C1*

Фенотип atopічного маршу	ВШ (95% ДІ)	Статистична достовірність, t
«АД+АР/АРК» відносно «АД»:		
G/G rs_11466749 <i>TSLP</i>	5,85 (0,63–54,31)	p=0,05–0,1
T/T rs_7216389 <i>ORMDL3</i>	2,79 (1,14–6,85)	p<0,05
A/G rs_10052957 <i>hr-NR3C1</i>	0,4 (0,18–0,93)	p<0,05
G/G rs_10052957 <i>hr-NR3C1</i>	2,97 (0,18–0,93)	p<0,05
«АД+АР/АРК+БА» відносно «АД»:		
A/A rs_11466749 <i>TSLP</i>	2,71 (0,95–7,73)	p=0,05–0,1
A/G rs_11466749 <i>TSLP</i>	0,17 (0,05–0,64)	p<0,05
G/G rs_11466749 <i>TSLP</i>	7,43 (0,73–75,23)	p=0,05–0,1

гетерозиготних генотипів T/T rs7216389 *ORMDL3*, G/G rs10052957 *hr-NR3C1* і гетерозиготного A/G rs10052957 *hr-NR3C1* та розвитком поліорганного фенотипу «АД+АР/АРК» відносно моноорганного «АД»; встановлено слабку пряму асоціацію з тенденцією до достовірності між носійством гомозиготного генотипу G/G rs_11466749 *TSLP* та розвитком фенотипу «АД+АР/АРК» відносно «АД». Розвиток повного поліорганного фенотипу АМ «АД+АР/АРК+БА» відносно моноорганного «АД» асоційований з носійством генотипних варіантів SNV 11466749 *TSLP*: достовірно — з гомозиготним A/G та з тенденцією до достовірності — з гомозиготними A/A і G/G.

У таблиці 6 наведено дані ризиків розвитку поліорганних фенотипів «АД+АР/АРК» та «АД+АР/АРК+БА» відносно моноорганного «АД» за носійства досліджуваних SNV.

У таблиці 6 показано різні вектори ризику розвитку поліорганного фенотипу «АД+АР/АРК» відносно моноорганного «АД» для носійства генотипів із доведеними асоціаціями: достовірне збільшення до 2,71 раза та 2,97 раза для гомозиготних генотипів T/T rs_7216389 *ORMDL3* та G/G rs_10052957 *hr-NR3C1*, а також збільшення до 5,85 раза з тенденцією до достовірності для гомозиготного генотипу G/G rs_11466749 *TSLP*; гетерозиготний генотип A/G rs_10052957 *hr-NR3C1* достовірно знижує ризик розвитку фенотипу «АД+АР/АРК» відносно «АД» до 0,4 раза. На ризик розвитку повного поліорганного фенотипу «АД+АР/АРК+БА» відносно моноорганного «АД» мають вплив генотипи rs_11466749 *TSLP*: гетерозиготний A/G достовірно знижує до 0,17 раза, а гомозиготні A/A та G/G з тенденцією до достовірності підвищують зазначений ризик до 2,71 та 7,43 раза, відповідно.

Дані, отримані у власному дослідженні, вказують на прямі асоціації та різновекторний

вплив SNV rs11466749 гена *TSLP*, rs 7216389 гена *ORMDL3* і rs10052957 гена *NR3C1* на прогресію АМ із моноорганного фенотипу «АД» до поліорганних «АД+АР/АРК» та «АД+АР/АРК+БА». Це співпадає з висновками S.F. Ziegler [21] про вплив одонуклеотидних поліморфізмів гена *TSLP* на прогресію АМ з АД до БА, а також розвиток еозинофільного езофагіту. В інших роботах із вивчення ролі та впливу rs11466749 гена *TSLP* вказано протилежний, знижувальний вплив SNV rs1898671 *TSLP* на тяжкість перебігу АД у дітей з мутаціями з втратою функції філагрину [2]. У власному дослідженні отримано дані з тенденцією до достовірності про прямі слабкі асоціації гомозиготних генотипів A/A та G/G rs_11466749 гена *TSLP* з підвищенням ризику розвитку поліорганних atopічних фенотипів «АД+АР/АРК» та «АД+АР/АРК+БА». Така розбіжність вказує на необхідність повного генотипування SNV гена *TSLP* для визначення впливу цього білка на прогресію АМ у дітей.

Отримані власні дані частково співпадають із відомостями Y. Liu та співавт. [12] про визначальну роль SNV гена *ORMDL3* у розвитку БА в дітей. Важливий вплив на запалення при БА поліморфізмів гена *ORMDL3* підтверджує і дослідження Y. Zhang та співавт. [20]. При цьому обидва згадані дослідження фокусуються на асоціаціях SNV *ORMDL3* та моноорганному фенотипі БА, тоді як у власному дослідженні отримано результати про достовірне збільшення ризику розвитку поліорганного фенотипу «АД+АР/АРК» відносно моноорганного «АД» у 2,79 раза при носійстві гомозиготного генотипу T/T rs_7216389 *ORMDL3*.

Обмаль даних стосовно впливу SNV 10052957 *hr-NR3C1* на розвиток фенотипів АМ у дітей обумовлює відсутність даних для прямого порівняння і обговорення. Так, M. Panek та співавт. у своєму дослідженні 2016 року

модуляції рівня експресії інтерлейкіна 5 та його мРНК при астматичному запаленні [16] отримали такі показники зустрічальності генотипних варіантів rs 10052957 *hr-NR3C1*: AA=0.0440 (4,4%), AG 0.5714 (57,14%), GG 0.3846 (38,46%). У власному дослідженні структура генотипів залежала від фенотипу АМ: при «АД» — А/А rs10052957=12,1%, А/Г=51,7%, Г/Г=36,2%; при «АД+АР/АРК» — А/А rs10052957=7,0%, А/Г=30,2%, Г/Г=62,8%; при «АД+АР/АРК+БА» — А/А rs10052957=7,7%, А/Г=42,3%, Г/Г=50,0%. При цьому у згаданому дослідженні не отримано даних про достовірні асоціації або вплив генотипних варіантів SNV rs 10052957 *hr-NR3C1* на патогенез запалення при БА, до того ж воно проведено на дорослих пацієнтах. Наукова новизна та цінність власного дослідження полягає у вперше отриманих достовірних асоціаціях та ризиках розвитку фенотипу «АД+АР/АРК» залежно від носійства генотипів даного SNV rs10052957 *hr-NR3C1* ($p<0,05$): для генотипу А/Г — це 0,215 та 0,4 (0,18–0,93), для генотипу Г/Г — це 0,263 та 2,97 (0,18–0,93).

Висновки

SNV rs11466749 гена *TSLP*, rs 7216389 гена *ORMDL3* і rs10052957 гена *NR3C1* мають підтверджений вплив на розвиток поліорганних фенотипів АМ «АД+АР/АРК» та «АД+АР/АРК+БА» відносно моноорганного «АД». Достовірно найчастішим варіантами при фенотипах АМ у дітей є А/А та А/Г rs11466749 *TSLP*, С/Т та Т/Т rs7216389 *ORMDL3*, А/Г та Г/Г rs 10052957 *h-GR/NR3C1*. Гомозиготний генотип Г/Г rs_11466749 *TSLP* з тен-

денцією до достовірності пов'язаний з прямою асоціацією слабкої сили та підвищує ризик розвитку поліорганного фенотипу «АР+АР/АРК» відносно моноорганного «АД» в 5,85 раза. Гомозиготний генотип Т/Т rs7216389 *ORMDL3* достовірно має пряму асоціацію слабкої сили та підвищує ризик розвитку поліорганного фенотипу «АР+АР/АРК» відносно моноорганного «АД» до 2,79 раза. Генотипи SNV rs10052957 *hr-NR3C1* достовірно мають прямі асоціації слабкої сили та вплив на розвиток поліорганного фенотипу «АР+АР/АРК» відносно моноорганного «АД»: гетерозиготний А/Г знижує до 0,4 раза, а гомозиготний Г/Г підвищує до 2,79 раза. На розвиток повного поліорганного фенотипу АМ «АД+АР/АРК+БА» мають вплив генотипні варіанти SNV rs11466749 гена *TSLP*: гомозиготні А/А та Г/Г з тенденцією до достовірності мають прямі асоціації слабкої сили та збільшують ризик розвитку до 2,71 та 7,43 раза, відповідно; гетерозиготний А/Г достовірно має пряму асоціацію слабкої сили та зменшує ризик розвитку до 0,17 раза.

Фінансування. Дане дослідження є фрагментом роботи кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією» відповідно до бюджетної програми (КПВК 2301020 — «Наукова та науково-технічна діяльність у галузі охорони здоров'я»), що фінансується з державного бюджету Міністерством охорони здоров'я України.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Bin L, Leung DY. (2016, Oct 19). Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 12: 52. doi: 10.1186/s13223-016-0158-5.
- Chang J, Mitra N, Hoffstad O, Margolis DJ. (2017, Mar 1). Association of Filaggrin Loss of Function and Thymic Stromal Lymphopoietin Variation With Treatment Use in Pediatric Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 153 (3): 275–281. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.4467. PMID: 27902816.
- Das S, Miller M, Broide DH. (2017). Chromosome 17q21 Genes *ORMDL3* and *GSDMB* in Asthma and Immune Diseases. *Adv Immunol.* 135: 1–52. doi: 10.1016/bs.ai.2017.06.001.
- Dytiatkovsky VO, Abaturon OE, Naumenko NV, Pinayeva NL, Alifirenko OO. (2019). Associations of genotype variants of single nucleotide polymorphism of gene orosomucoid-1-like-protein 3 and atopic diseases at children. *MedPerspekt.* 24(3): 67–73. <http://dx.doi.org/10.26641/2307-0404.2019.3.181882>.
- Dytiatkovsky VO. (2021). Role of single nucleotide variants of thymic stromal lymphopoietin in the mono- and poly-organ-ic lesions within atopic disorders in children. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 8 (120): 23–29. [Дитятковський ВО. (2021). Роль одноструктурних варіантів гена тимічного стромального лімфопоетину у прогнозуванні моно- та поліорганного ураження в дітей, хворих на atopічні захворювання. *Сучасна педіатрія. Україна.* 8 (120): 23–29]. doi: 10.15574/SP.2021.120.23.
- Elmose C, Thomsen SF. (2015). Twin Studies of Atopic Dermatitis: Interpretations and Applications in the Filaggrin Era. *J Allergy (Cairo):* 902359. doi: 10.1155/2015/902359.
- Han H, Thelen TD, Comeau MR, Ziegler SF. (2014, Dec). Thymic stromal lymphopoietin-mediated epicutaneous inflammation promotes acute diarrhea and anaphylaxis. *J Clin Invest.* 124 (12): 5442–5452. doi: 10.1172/JCI77798.

8. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. (2016, Aug 20). The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 16: 133. doi: 10.1186/s12887-016-0673-z.
9. Hill DA, Spergel JM. (2018, Feb). The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 120 (2): 131–137. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.037.
10. Jimenez J, Paller AS. (2021, Sep). The atopic march and its prevention. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 127 (3): 289–290. doi: 10.1016/j.anai.2021.04.021.
11. Liang Y, Chang C, Lu Q. (2016, Dec). The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis–Filaggrin and Other Polymorphisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 51 (3): 315–328. doi: 10.1007/s12016-015-8508-5.
12. Liu Y, Bochkov YA, Eickhoff JC, Hu T, Zumwalde NA, Tan JW et al. (2020, Jun). Orosomucoid-like 3 Supports Rhinovirus Replication in Human Epithelial Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 62 (6): 783–792. doi: 10.1165/rcmb.2019-0237OC.
13. Miyake Y, Hitsumoto S, Tanaka K, Arakawa M. (2015, Aug). Association Between TSLP Polymorphisms and Eczema in Japanese Women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Inflammation.* 38 (4): 1663–8. doi: 10.1007/s10753-015-0143-z.
14. Ono JG, Kim BI, Zhao Y, Christos PJ, Tesfaigzi Y, Worgall TS, Worgall S. (2020). Decreased sphingolipid synthesis in children with 17q21 asthma-risk genotypes. *J Clin Invest.* 130: 921–926.
15. Paller AS, Spergel JM, Mina–Osorio P, Irvine AD. (2019, Jan). The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol.* 143 (1): 46–55. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.006.
16. Panek M, Jonakowski M, Zioto J, Wieteska Ł et al. (2016, Jun). A novel approach to understanding the role of polymorphic forms of the NR3C1 and TGF-β1 genes in the modulation of the expression of IL-5 and IL-15 mRNA in asthmatic inflammation. *Mol Med Rep.* 13 (6): 4879–4887. doi: 10.3892/mmr.2016.5104.
17. Panek M, Pietras T, Fabijan A, Zioto J et al. (2015, Aug). The NR3C1 Glucocorticoid Receptor Gene Polymorphisms May Modulate the TGF-beta mRNA Expression in Asthma Patients. *Inflammation.* 38 (4): 1479–1492. doi: 10.1007/s10753-015-0123-3.
18. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, du Toit G, Till S, Flohr C. (2016, Apr). Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 137 (4): 1071–1078. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.049.
19. Ullemaer V, Magnusson PK, Lundholm C, Zettergren A, Melén E, Lichtenstein P, Almquist C. (2016, Feb). Heritability and confirmation of genetic association studies for childhood asthma in twins. *Allergy.* 71 (2): 230–238. doi: 10.1111/all.12783.
20. Zhang Y, Willis–Owen SAG, Spiegel S, Lloyd CM, Moffatt MF, Cookson WOCM. (2019, Feb 15). The ORMDL3 Asthma Gene Regulates ICAM1 and Has Multiple Effects on Cellular Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 199 (4): 478–488. doi: 10.1164/rccm.201803-0438OC.
21. Ziegler SF. (2021, Sep). Thymic stromal lymphopoietin, skin barrier dysfunction, and the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 127 (3): 306–311. doi: 10.1016/j.anai.2021.06.004.

Відомості про авторів:

Дитятковський Володимир Олександрович — к.мед.н., доц. каф. педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0002-8508-5562>.
Стаття надійшла до редакції 02.02.2023 р., прийнята до друку 16.05.2023 р.

UDC 616.33+616.342]- 03612-053.2-008-091.8-092

V.I. Bobrova

The role of NF- κ B in the mechanisms of inflammation of the stomach's mucosa in children

National Bogomolets Medical University, Kyiv, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 4(132): 23-27. doi 10.15574/SP.2023.132.23

For citation: Bobrova V.I. (2023). The role of NF- κ B in the mechanisms of inflammation of the stomach's mucosa in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(132): 23-27. doi 10.15574/SP.2023.132.23.

Introduction. One of the important and unresolved issues of pediatric gastroenterology remains study of inflammation mechanisms of the stomach's mucosa, as well as factors that regulate inflammatory reactions. Nowadays, there are many studies devoted to the research of the nuclear role of factor kappa B (NF- κ B) in the regulation of the level of gene expression that control proliferation, cell apoptosis, angiogenesis, and determine the nature and expressiveness of the inflammatory process in adults. However, there are no conclusion regardless the role of NF- κ B in the regulation of the mechanisms of inflammation development in the stomach's mucosa of chronic gastritis (CG) in children.

Purpose — to study the level of NF- κ B activity depending on the degree of gastric mucosa inflammation of chronic gastritis in children.

Materials and methods. We observed 76 children aged 8–16 years with verified chronic gastritis. To verify the diagnosis, all children underwent a morphological examination of the stomach's mucosa in the fundal and antral departments of the stomach. An indirect streptavidin-peroxidase method of protection using polyclonal antibodies to NF- κ B was used for immunohistochemical research.

Results. On the basis of the morphological study of gastric biopsies, we discovered inflammatory changes based of lymphocytic infiltration, microcirculatory disorders of the stomach's mucosa with the subsequent development of stroma lamina propria fibrosis. During the immunohistochemical study of gastric biopsies, a high level of NF- κ B expression was noted in the cytoplasm with a pronounced degree of inflammation, atrophy, and lymphocytic infiltration of the stomach's mucosa.

Conclusions. The results of the study indicate the morphological signs of the formation of an early chronic inflammatory process in gastritis in children. The transcription factor NF- κ B determines the level of inflammatory activity and plays a leading role in the mechanism of development of chronic gastritis in children.

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

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: children, chronic gastritis, nuclear factor kappa-B.

Роль NF- κ B у механізмах розвитку запалення слизової оболонки шлунка в дітей

V.I. Боброва

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

Вступ. Одним із важливих і не вирішених питань дитячої гастроентерології залишається вивчення механізмів запалення слизової оболонки шлунка (СОШ), а також факторів, які регулюють запальні реакції. На тепер проведено значну кількість досліджень, присвячених вивченню ролі ядерного фактора капа В (NF- κ B) у регуляції рівня експресії генів, що контролюють проліферацію, апоптоз клітин, ангіогенез, визначають характер і виразність процесу запалення в дорослих. Водночас не існує єдиної точки зору на роль NF- κ B у регуляції механізмів розвитку запалення СОШ при хронічному гастриті (ХГ) у дітей.

Мета — вивчити рівень активності NF- κ B залежно від ступеня запалення СОШ при ХГ у дітей.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням було 76 дітей віком від 8 до 16 років із верифікованим діагнозом ХГ у періоді загострення. Для верифікації діагнозу всім дітям проведено морфологічне дослідження СОШ фундального, антрального відділів. Для імуногістохімічного дослідження застосовано непрямий стрептавідин-пероксидазний метод забарвлення з використанням поліклональних антитіл до NF- κ B («ДАКО», Данія).

Результати. На підставі проведеного морфологічного дослідження біоптатів СОШ виявлено виражені запальні зміни на тлі лімфоцитарної інфільтрації, мікроциркуляторні порушення СОШ з подальшим розвитком фіброзу стромі власної пластинки. За даними імуногістохімічного дослідження біоптатів шлунка відмічено високий рівень експресії NF- κ B у цитоплазмі при вираженому ступені запалення, атрофії та лімфоцитарній інфільтрації СОШ.

Висновки. Результати проведеного дослідження вказують на морфологічні особливості формування раннього хронічного запально-го процесу при гастриті в дітей. Фактор транскрипції NF- κ B визначає рівень активності запалення і відіграє провідну роль у механізмі розвитку ХГ у дітей.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, хронічний гастрит, ядерний фактор капа В.

Analysis of inflammation mechanisms and factors mediating inflammatory reactions remains one of the most important and non-conclusive pediatric gastroenterology points. Inflammation is the defense mechanism of an organism to infection or tissue injury, characterized by involvement of immune cells and plasma proteins. In case of timely termination, it is a useful process; but non-regulated inflammatory reactions can impose excessive or long-term tissue damage, leading to acute or chronic inflammatory

diseases. According to the literature, there are plenty of inflammation mediators, including nuclear factor kappa B (NF- κ B) as a key mediator, that induces pro inflammatory genes and functions at both innate and adaptive immune cells [3,5,7,9]. Analysis of scientific data has revealed activation of NF- κ B transcription factor by the inflammatory or non-inflammatory triggers on epitheliocytes, dendritic cells, macrophages, neutrophils of gastrointestinal tract. NF- κ B directly mediates the level of expression of mRNA bioactive

molecules, such as chemokines and molecules of adhesion, that play a key role in the development of inflammation [1–3,11–13].

According to NF- κ B role in the development of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) associated gastritis (HAG), the level of expression of NF- κ B was much higher in HAG, compared to non-HAG. The authors pointed out the correlation between the level of NF- κ B expression and histological changes of gastric mucosa [1,6,8].

In the past few years, a lot of research has taken place in the role of NF- κ B in regulating the level of gene expression, that control cell proliferation, apoptosis, angiogenesis and determine type and severity of inflammation in adult patients [10,14]. As a matter of fact, there is no common point of view on a role of NF- κ B in regulation of inflammation in children. There are specific differences between clinical course of children and adults. Proliferation and differentiation of cells that take place during childhood create a background of decreased ability of a child to localize inflammation [1,3,6,8].

Listed data is a proof to study morphological and immunohistochemical patterns of gastric mucosa inflammation due in chronic gastritis (CG) in children.

The purpose of the work – to study the level of NF- κ B activity depending on the degree of gastric mucosa inflammation of CG in children.

Materials and methods of the research

We investigated 76 children aged from 8 to 16 with verified diagnosis of acute exacerbation of CG.

Investigations have been carried out with a strict adherence to basic statements of the GCP Council of Europe Convention on Human right and biomedicine and basic statements of Ethical principles for medical research involving human subjects of World Medical Association Declaration of Helsinki. Esophagogastroduodenoscopy (upper endoscopy – UE) with a target biopsy of stomach's mucosa has been performed in all children to verify the diagnosis with the help of morphological and immunohistochemical investigation. To assess histological changes of stomach's mucosa a tissue fragments were stained with hematoxylin, eosin and picrofuchsin by van Gieson's. For immunohistochemical examination, sections 4–6 μ m thick were applied to Super Frost Plus adhesive slides and an indirect streptavidin peroxidase staining method was used.

When interpreting immunostaining using monoclonal antibodies to NF- κ B (DAKO,

Denmark), the prevalence and intensity of the reaction was evaluated by a semi-quantitative method in points from 0 to 3 as follows:

a) prevalence:

1) 0 – no coloration;

2) 1 – less than 10% of positively stained cells;

3) 2 – more than 10% and less than 50% of positively stained cells;

4) 3 – homogeneous staining of more than 50% of cells;

b) the intensity of the reaction:

1) 0 – no visible color;

2) 1 – weak color;

3) 2 – moderate color;

4) 3 – expressive color.

Visualization of *H. pylori* was performed with Romanovsky–Himze stain.

Statistical processing of the results was performed according to generally accepted methods of variation statistics.

Results and discussion of the research

The diagnosis is verified by histological examination of fundal and antral mucosa. Morphological assessment of stomach's mucosa biotates revealed, that $41.4 \pm 9.1\%$ of examined patients had significant extent of mucosal inflammation, $37.9 \pm 9\%$ – moderate extent of inflammation and $20.7 \pm 7.5\%$ – mild extent of mucosal inflammation. Atrophic changes were found in $6.9 \pm 4.7\%$ of patients. According to the analysis of the cellular composition of the infiltrate, almost half of the tissue specimen ($52.2 \pm 10.4\%$) consisted mainly of lymphocytes, $30.4 \pm 9.6\%$ were presented with combination of neutrophilic and plasmocytic infiltration, $17.4 \pm 4.6\%$ – lymphocytic and eosinophilic infiltration.

Mild extent of mucosal inflammation was associated with mucosal abnormalities presented with shallowing of foveolae, flattening of rollers, perivascular swelling signs. Lamina propria is mildly infiltrated with neutrophils and plasma cells, localized mainly at superficial layers of mucosa and inside the rollers, glands are densely located with signs of edema (Fig. 1).

The moderate extent of fundal and antral mucosa inflammation is presented with more severe (in comparison to mild extent) lamina propria infiltration with lymphocytes, neutrophils, eosinophils. Areas of lamina propria comprised solitary glands. Superficial epithelium had foci of flattening. Dystrophic changes of epitheliocytes, areas of perivascular swelling, erosions,

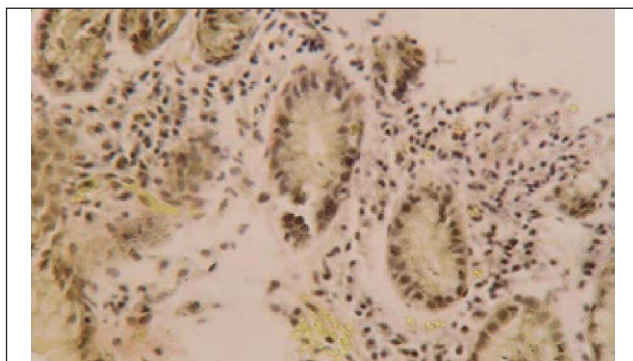


Fig. 1. Histology of mild extent of inflammation. Infiltration of lamina propria with solitary lymphocytes and plasma cells, ×200

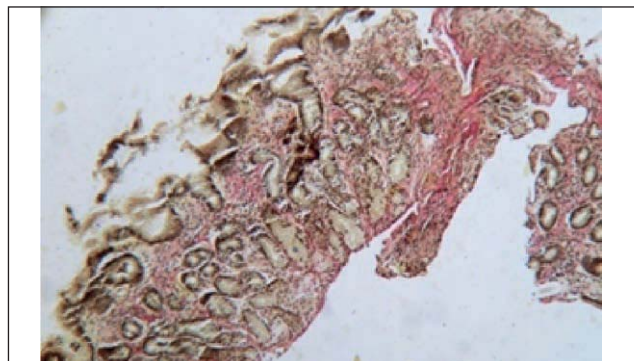


Fig. 2. Histology of moderate extent of inflammation. Erosion, hemorrhages, ×200

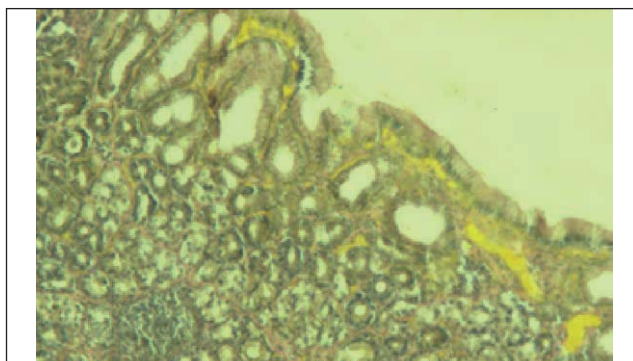


Fig. 3. Histology of significant extent of inflammation. Lymphatic follicle. Stroma fibrosis, ×400a

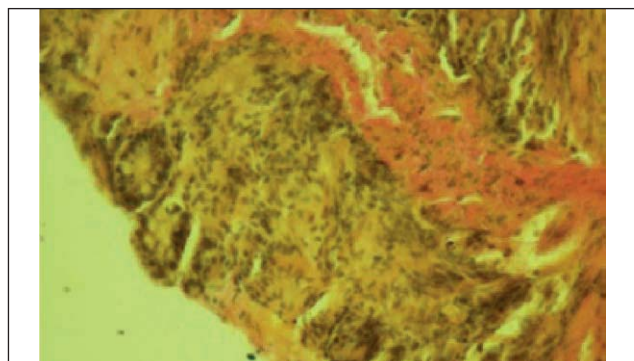


Fig. 4. Histology of significant extent of antral inflammation. Focal atrophy, ×100

hemorrhages and microtromboses were specific for moderate extent of inflammation. Foci of mucosal hypotrophy with decreased number of glands, impaired architectonics, shallowing of pits and flattening of rollers were detected (Fig. 2).

Significant extent of inflammation was associated with mucosal disorders presented with shallowing of foveolae and flattening of rollers in all samples. Superficial epithelium was found to be with areas of desquamation and foci of flattening. Lamina propria was densely infiltrated with lymphocytes, solitary eosinophils and neutrophils with areas of swelling and hemorrhages in all biopsates. Fibrotic foci sized from 50–70 µm to 100–150 µm, areas of proliferating fibroblasts and thin collagen fibers with unclear outlines in basal and superficial parts were detected in lamina propria. Lamina propria glands were situated unevenly, some of which had deteriorated architectonics (Fig. 3).

Atrophic changes of mucosa were detected mainly in antrum, associated with significant extent of inflammation, presented with mucosal thinning, frequently diffuse. Epithelium is considerably flattened, lamina propria glands are located sparsely and unevenly. Areas of fibrous tissue were detected instead of glands, with size ranging between 1–2 rollers (Fig. 4).

Diagnosis of *H. pylori* infection was performed histologically in 76 patients. As a result, the

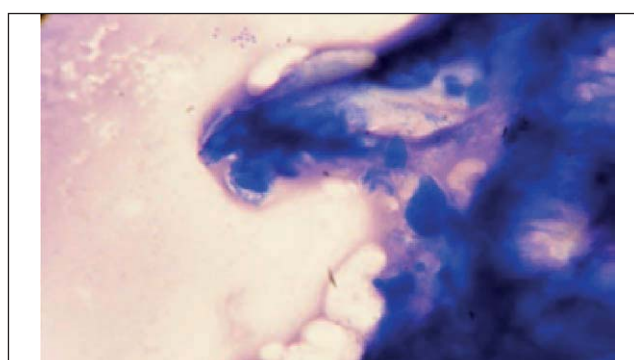


Fig. 5. Histology of moderate extent of mucosal inflammation of antrum. Mild extent of *H. pylori* carriage. Hymze staining, ×100

level of contamination by *H. pylori* was 27.6%. By implementing Hymze stain to antral biopsy, 57.1% of patients were found to have moderate extent of *H. pylori* carriage, 42.9% — mild extent of *H. pylori* carriage associated with moderate or mild extent of mucosal inflammatory activity (Fig. 5).

H. pylori infection was detected in 14.3% of patients with atrophic changes of stomach mucosa.

So based on our research, mucosal morphological changes specific for CG in children, characterized by significant extent of inflammation with lymphocytic infiltration, fibrosis of lamina propria stroma, areas of gland deterioration with multiple hemorrhages, trombosis and erosions were detected. Results indicate early chronic inflammatory process specific for gastritis in children.

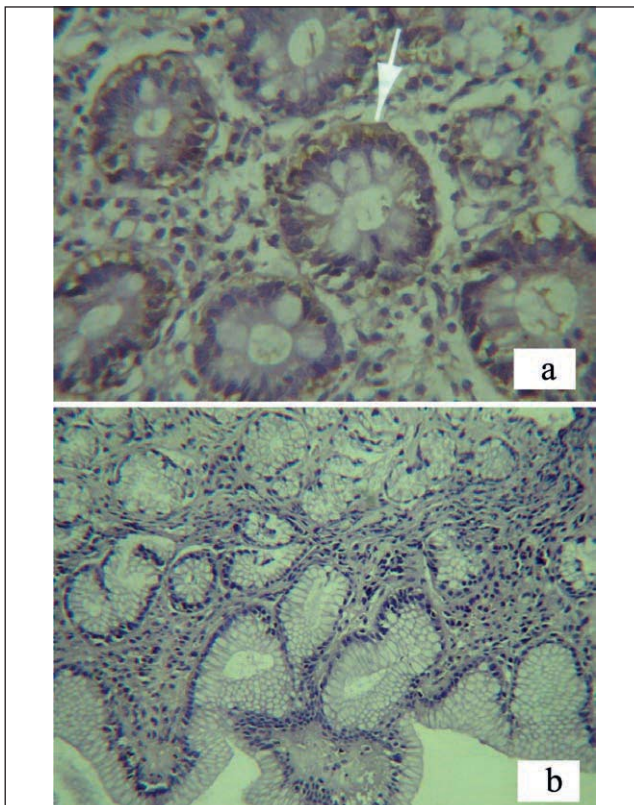


Fig. 6. Histology of mucosa with polyclonal antibodies expression to NF-kB (3 points): a — considerable lymphocytic infiltration, $\times 400$; b — absence of expression with polyclonal antibodies to NF-kB, $\times 200$

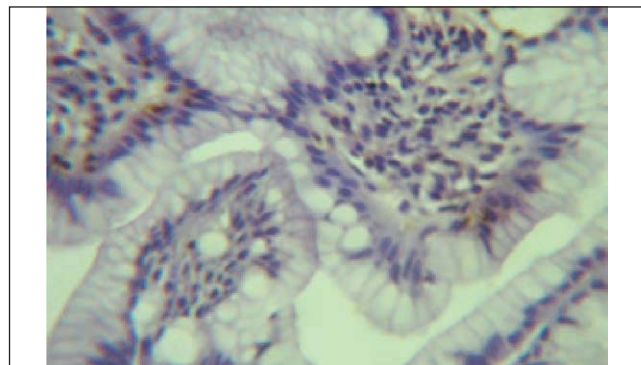


Fig. 7. Histology of mucosa polyclonal antibodies expression to NF-kB (2 points), $\times 200$

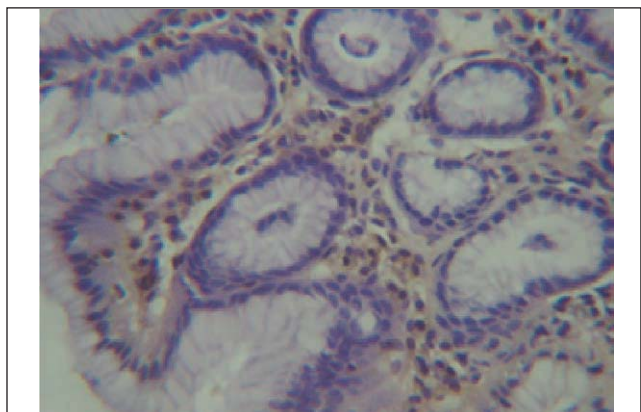


Fig. 8. Histology of mucosa with polyclonal antibodies expression to NF-kB (1 point), $\times 200$

Aforementioned data points out the relevance of studying NF-kB, that directly affect the regulation of the extent of mucosal inflammation. The NF-kB expression in cytoplasm and nuclei of epitheliocytes was irregular. Severity and distribution of reaction depended on the extent of activity of mucosal inflammatory process. The highest level of expression of NF-kB was associated with the significant extent of mucosal inflammation, as the distribution of reaction was more than 50% of positive cells with considerable intensity of colouration. We found interdependence of NF-kB expression with lymphocytic infiltration: all children with positive NF-kB reaction had lymphoid infiltration of lamina propria (Fig. 6a), while the absence of NF-kB expression resulted in no lymphocytic infiltration (Fig. 6b).

Due to neutrophil-rich infiltrate, NF-kB distribution was more than 10% and less than 50% of positively stained cells with mild intensity of staining (Fig. 7).

Due to mucosal eosinophil-rich infiltration, distribution of NF-kB reaction was less than 10% of positively stained cells with mild intensity of staining (Fig. 8).

Due to mucosal atrophic changes, considerable expression of NF-kB was detected with homogenous staining of more than 50% of cells.

According to our research, no interdependence between NF-kB staining and extent of mucosal *H. pylori* carriage was identified.

Specific features of distribution and intensity of NF-kB immunostaining were found by immunohistochemical examination of biopsates. High level of NF-kB in cytoplasm was associated with significant extent of inflammation and, mainly, considerable lymphocytic infiltration; patients with neutrophil-rich infiltration had weak immunostaining reaction in the form of separate fragmented foci in superficial epithelium basal cells and solitary glands. Received data indicates, that NF-kB activation is the main factor, responsible for the mechanism of development of chronic mucosal inflammation in children. Low level of NF-kB expression in the case of eosinophil-rich infiltration is likely to indicate, that NF-kB activation is not the main factor for involvement of eosinophils to inflammation. Also, we identified high level of distribution of positively stained cells in the case of mucosal atrophy. We did not identify the interdependence

between the level of NF- κ B expression and *H. pylori* infection, that is likely due to small size of sampling and the fact, that none of the histology slides had more than moderate extent of mucosal *H. pylori* carriage.

Conclusions

Analysis of morphological and immunohistochemical mucosal changes due to CG in children indicated microcirculatory disturbances and signs of

mucosal stromal-epithelial rebuild associated with significant lymphocytic infiltration.

Results of investigation indicate the important role and multidirectional functional role of NF- κ B in the development of CG in children. NF- κ B transcription factor identifies the level of intensity of inflammatory process reaction and is a main factor, responsible for a mechanism of chronic mucosal inflammation development in children

No conflict of interests was declared by the author.

REFERENCES/LITERATURE

1. Abaturov AE, Gerasimenko ON. (2014). The role of TLR4, NLRC1/NOD1 and NF- κ B in inflammation of gastric mucosa in children with Helicobacter infection. Child's Health. 3 (54): 74–79. [Абатуров ОЕ, Герасименко ОМ. (2014). Роль TLR4, NLRC1/NOD1 та NF- κ B у розвитку запалення слизової оболонки шлунка при хелікобактерній інфекції у дітей. Здоров'я ребенка. 3 (54): 74–79].
2. Başka P, Norbury LJ. (2022). The role of nuclear factor kappa b (NF- κ B) in the immune response against parasites. Pathogens. 11: 310. <https://doi.org/10.3390/pathogens11030310>.
3. Bobrova VI. (2015). Diseases of the gastroduodenal zone organs in children. Study guide for students of universities of the Ministry of Health of Ukraine. Kharkiv: Golden Pages: 160. [Боброва ВІ. (2015). Захворювання органів гастроудоденальної зони у дітей. Навчальний посібник для студентів ВНЗ МОЗ України. Харків: Золоті сторінки: 160].
4. Bontems P, Aksoy E, Burette A et al. (2014). NF- κ B Activation and Severity of Gastritis in Helicobacter pylori-Infected Children and Adults. Helicobacter. 19; 3: 157–167. <https://doi.org/10.1111/hel.12118>.
5. Hayden MS, Ghosh S. (2012). NF- κ B, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions. Genes. Dev. 26: 203–234.
6. Hsuan Hsieh, Hsiao-Bai Yang, Bor-Shyang Sheu, Yao-Jong Yang. (2022). Atrophic gastritis in Helicobacter pylori-infected children. Helicobacter. 27; 3. <https://doi.org/10.1111/hel.12885>.
7. Meier-Soelch J, Mayr-Buro C, Juli J, Leib L, Linne U, Dreute J et al. (2021). Monitoring the levels of cellular NF- κ B activation states. Cancers (Basel). 13 (21): 5351. <https://doi.org/10.3390/cancers13215351>.
8. Moorchung N, Srivastava AN, Sharma AK, Achyut BR, Balraj Mittal B. (2010). Nuclear factor kappa-B and histopathology of chronic gastritis. Indian J Pathol Microbiol. 53 (3): 418–421. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.68255>. doi: 10.4103/0377-4929.68255.
9. Mussbacher M, Derler M, Basilio J, Schmid JA. (2023). NF- κ B in monocytes and macrophages – an inflammatory master regulator in multitalented immune cells. Immunol. 23. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1134661>.
10. Mussbacher M, Salzmann M, Brostjan C, Hoesel B, Schoergenhofer C, Datler H et al. (2019). Cell type-specific roles of NF- κ B linking inflammation and thrombosis. Front Immunol 10: 85. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00085>.
11. Napetschnig J, Wu H. (2013). Molecular basis of NF- κ B signaling. Annu Rev Biophys. 42: 443–468. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-083012-130338>.
12. Pfannkuch L, Hurwitz R, Trauisen J et al. (2019). ADP heptose, a novel pathogen-associated molecular pattern identified in Helicobacter pylori. FASEB J. 33 (8): 9087–9099. <https://doi.org/10.1096/fj.201802555R>.
13. Rahman MM, McFadden G. (2011). Modulation of NF- κ B signalling by microbial pathogens. Nat Rev Microbiol. 9: 291–306. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2539>.
14. Xiang S, Zhao Z, Zhang T et al. (2020). Triptonide effectively suppresses gastric tumor growth and metastasis through inhibition of the oncogenic Notch1 and NF- κ B signaling pathways. Toxicology and Applied Pharmacology: 388. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114870>.

Відомості про авторів:

Боброва Віра Іванівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-8682-5091>.
Стаття надійшла до редакції 10.02.2023 р., прийнята до друку 16.05.2023 р.

УДК 616-071+616.37+613.96+616.3

**І.С. Лембрик, О.В. Жиляк,
А.Б. Стефанишин, О.О. Цицюра, І.В. Шлімкевич**

Особливості перебігу та функціональний стан підшлункової залози в підлітків із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 4(132): 28-33. doi 10.15574/SP.2023.132.28

For citation: Lembryk IS, Zhyliak OV, Stefanyshyn AB, Tsytsiura OO, Slimkevych IV. (2023). Course features and functional condition of pancreas in adolescents with gastroesophageal reflux disease. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(132): 28-33. doi 10.15574/SP.2023.132.28.

Хронічні кислото залежні захворювання, зокрема гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), становлять актуальну проблему дитячої гастроентерології. Водночас клінічні особливості та функціональний стан підшлункової залози при рефлюксній хворобі в підлітковому віці залишаються не до кінця з'ясованими.

Мета — вивчити основні параметри якості життя, клінічні особливості та функціональний стан підшлункової залози в підлітків із ГЕРХ.

Матеріали та методи. Обстежено 100 дітей віком 13–17 років, які перебували на стаціонарному лікуванні протягом 2016–2023 рр. Діагноз верифікований відповідно до сучасних протоколів діагностики та лікування. Статистичну обробку результатів проведено згідно з пакетом програми «Statistica for Microsoft 7.0».

Результати. У 80,0% обстежених дітей спостерігалася ендоскопічно позитивна (неерозивна форма) ГЕРХ, при чому в 50,0% випадків відмічався супутній функціональний панкреатичний розлад. Найбільш значущі зміни показників амілази крові були в пацієнтів із коморбідним перебігом захворювання ($120,5 \pm 0,1$ г/(год \times л) і $33 \pm 0,3$ г/(год \times л), $p < 0,05$) та у хворих з ерозивною формою ГЕРХ ($98,1 \pm 0,2$ г/(год \times л) і $25 \pm 0,1$ г/(год \times л), $p < 0,05$). Показники ліпази сироватки крові були також більш вираженими в пацієнтів із коморбідним перебігом ГЕРХ ($70 \pm 0,1$ од/л і $35 \pm 0,2$ од/л, $\chi^2 = 32$, $p < 0,0001$). У цих підлітків спостерігалася порушення якості життя за основними параметрами: печія, регургітація, розлади сну (сума балів за трьома шкалами становила $14,95 \pm 0,36$ (95% довірчий інтервал: $14,85 - 15,05$) у пацієнтів із поєднаною патологією та $11,25 \pm 0,65$ (95% довірчий інтервал: $11,02 - 11,48$) бала у хворих з ізольованим перебігом недуги, ерозивна форма ($p < 0,001$).

Висновки. До клінічних особливостей ГЕРХ у поєднанні з функціональним панкреатичним розладом слід віднести виражений больовий синдром із локалізацією в пілородуоденальній зоні та лівому підребер'ї. У підлітків із коморбідним перебігом ГЕРХ частіше підвищувалися рівні органоспецифічних ферментів порівняно з даними групи контролю, а також зазнавала негативних змін якість життя.

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, рефлюксна хвороба, підшлункова залоза, екзо- та ендокринна недостатність.

Course features and functional condition of pancreas in adolescents with gastroesophageal reflux disease

I.S. Lembryk, O.V. Zhyliak, A.B. Stefanyshyn, O.O. Tsytsiura, I.V. Slimkevych

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Chronic acid-dependent diseases and, in particular, gastroesophageal reflux disease (GERD), are urgent problems in pediatric gastroenterology. However, the clinical features and functional state of the pancreas in adolescents with reflux disease remain not fully understood.

Purpose — to investigate the main parameters of quality of life, clinical features, and functional state of the pancreas in adolescents with GERD.

Materials and methods. We examined 100 inpatients aged 13–17 years who were hospitalised in the period between 2016 and 2022. The diagnosis was verified according to modern protocols of diagnosis and treatment, and the results were statistically processed using the Statistica for Microsoft 7.0 software package.

Results. Of the children we examined, 80.0% had endoscopically positive (non-erosive form) GERD, with 50.0% having concomitant functional pancreatic disorders. The most significant changes in blood amylase were noted in patients with comorbidity (120.5 ± 0.1 g/(hr \times L) and 33 ± 0.3 g/(hr \times L), $p < 0.05$) and in patients with the erosive form of GERD (98.1 ± 0.2 g/(hr \times L) and 25 ± 0.1 g/(hr \times L), $p < 0.05$). Serum lipase levels were also more pronounced in patients with comorbid GERD (70 ± 0.1 U/L and 35 ± 0.2 U/L, $\chi^2 = 32$, $p < 0.0001$). In these teenagers, there was a violation of the quality of life according to the main parameters: heartburn, regurgitation, sleep disorders (the sum of points on three scales was 14.95 ± 0.36 (95% confidence interval: $14.85 - 15.05$) in combination with the appearance of pathology. 11.25 ± 0.65 (95% confidence interval: $11.02 - 11.48$) points — in patients with an isolated course of the disease, erosive form ($p < 0.001$).

Conclusions. The clinical features of GERD in combination with functional pancreatic disorders include severe abdominal pain localized in the pyloric duodenal zone and left hypochondrium. In adolescents with comorbid GERD, the levels of organ-specific enzymes were more often increased compared to the control group. Quality of life was significantly changed in them too.

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, gastroesophageal reflux disease, pancreas, exocrine and endocrine insufficiency.

Вступ

Як відомо, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) залишається однією з найскладніших проблем дитячої гастроентерології через замаскованість клінічних симптомів, труднощі діагностики та часте залучення до патологічного процесу суміжних органів та систем [5,9,16].

Останні епідеміологічні дослідження стверджують, що загальний рівень поширеності ГЕРХ у підлітковій популяції Європи коливається в межах від 2% до 49% випадків, не виявляючи тенденції до зниження. Один із систематичних оглядів, опублікований у 2019 р. за результатами чотириперехресних досліджень із цієї тематики, показав, що частота недуги становить у середньому 26,9% [95% довірчий інтервал (ДІ): 20,1–33,7], зокрема, у США — 18–27,8%, Європі — 2,5–7,8%, країнах Азії — 8,7–33,2% випадків [4,11,14,17]. За спостереженнями багатьох дослідників, досить часто в дітей з хронічними кислотозалежними захворюваннями гастродуоденальної зони виявляються зміни в роботі підшлункової залози, обумовлені тісними анатомо-фізіологічними взаємозв'язками між органами гепато-панкреатобіліарної зони [3,7,13]. При цьому слід зазначити, що саме в підлітковому віці формуються основи для поєданого характеру цих кислотозалежних патологій, хоча точна частота уражень підшлункової залози при рефлюксній хворобі досі не з'ясована [1,8,14].

Мета дослідження — вивчити основні параметри якості життя, клінічні особливості та функціональний стан підшлункової залози в підлітків із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.

Матеріали та методи дослідження

Для реалізації мети обстежено 100 дітей віком 13–17 років із рефлюксною хворобою, які лікувалися в КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» за період із 2016 року по березень 2023 року. Діагноз основного захворювання визначено на підставі Наказу МОЗ України від 29.01.2014 № 59 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча гастроентерологія».

Критерії залучення до дослідження: наявність ГЕРХ у поєднанні з функціональними порушеннями підшлункової залози, вік

13–18 років, отримання інформованої згоди від пацієнта та його батьків на проведення дослідження.

Критерії вилучення: відмова дитини чи обох батьків від участі в дослідженні, вік до 13 років, спадкова патологія (муковісцидоз, гіпоплазія підшлункової залози, *pancreas divisum*), ускладнений перебіг основного захворювання.

Групу порівняння становило 30 практично здорових дітей того ж віку, яких також поінформовано про суть дослідження, та отримано згоду на забір матеріалу.

Пальпацію підшлункової залози проведено за методом Грота в модифікації Ж.П. Гудзенко (І позиція за Гротом).

Ступінь вираженості клінічних симптомів (наявність болю в епігастрії та лівому підбер'ї з іррадіацією в ділянку спини; нудота та блювання, загальна слабкість) визначено за відповідною сумою балів. Інтерпретація: від 0 до 2 балів — низька інтенсивність болю, від 3 до 5 балів — висока, від 5 до 10 балів — дуже висока.

Оцінку основних параметрів якості життя, а також встановлення діагнозу на початковому етапі, вирішення тактики менеджменту при коморбідному та ізольованому перебігу рефлюксної хвороби проведено на підставі опитувальника GERD-Q [10,15]. Як відомо, він містить 6 запитань, поділених, своєю чергою, на три групи: група А — запитання щодо наявних симптомів ГЕРХ (регургітація, печія); група В — запитання, які ставлять під сумнів діагноз: нудота, біль в епігастрії; група С — запитання щодо впливу захворювання на якість життя (застосування нестероїдних протизапальних препаратів, розлади сну).

Дослідження вмісту амілази сироватки крові та діастази сечі проведено за методом Каравея. Нормальним вмістом амілази в крові прийнято за даною методикою 12–32 г/(год×л), у сечі — до 160 г/(год×л).

Активність ліпази сироватки крові в підлітків із рефлюксною хворобою визначено за ферментативно-колориметричним методом (набір реактивів «Cobas 6000»; «Roche Diagnostics» (Швейцарія), норма — 13–60 од/л).

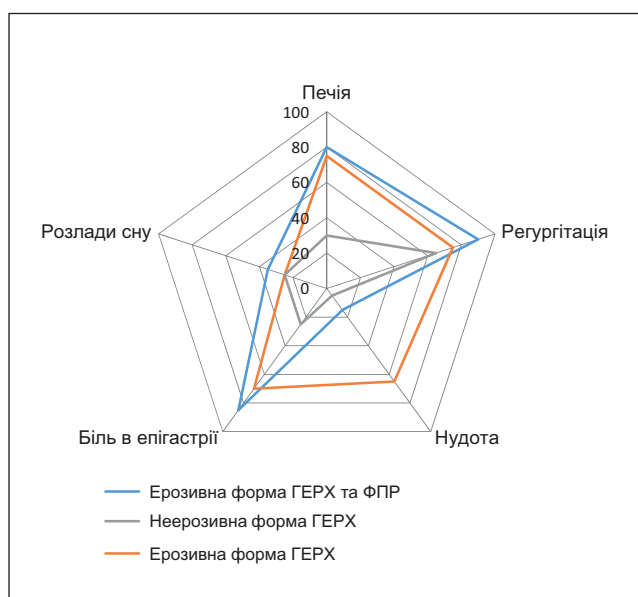
Активність фекальної еластази-I досліджено методом імуноферментного аналізу («Schebo-Tech», Gissen, Німеччина). Відповідно до міжнародних стандартизованих показників, нормальний рівень еластази-I у калі становить 200 мкг/г калу та більше.

Стан ендокринної функції підшлункової залози проаналізовано лише в дітей із підвищеною масою тіла на підставі визначення рівня глюкози сироватки крові в цільній капілярній крові (лабораторія «ДІЛА») (норма — 4,1–6,0 ммоль/л), дослідження рівня С-пептиду (норма 0,81–3,85 нг/мл), рівня інсуліну методом хемілюмінесцентного імуноаналізу (норма — 3–25 мОд/л).

Функціональний стан підшлункової залози оцінено за допомогою удосконаленого ультразвукового методу обстеження в модифікації Б.М. Тарасюка, який передбачав порівняльну характеристику ехоструктури органа та привушної залози з використанням датчиків різної частоти (від 3,5 до 7,7–10 МГц). Дослідження проведено у В-режимі.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою комп'ютерної програми «Statistica 7.0». Визначено параметричні та непараметричні критерії згідно із загальноприйнятими методиками.

Під час виконання роботи дотримано основних принципів біоетики: узятю інформовану згоду від батьків (мати) на участь дитини в дослідженні, дотримано основних принципів Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень (2008 р.), а також Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007 р.) і рекомендації Комітету з біоетики при Президії АМН України (2002 р.).



Примітка: ФПР — функціональний панкреатичний розлад.

Рис. 1. Якість життя в підлітків із коморбідним та ізольованим перебігом ГЕРХ порівняно з контрольною групою на підставі опитувальника GERD-Q, n=130, %

Результати дослідження та їх обговорення

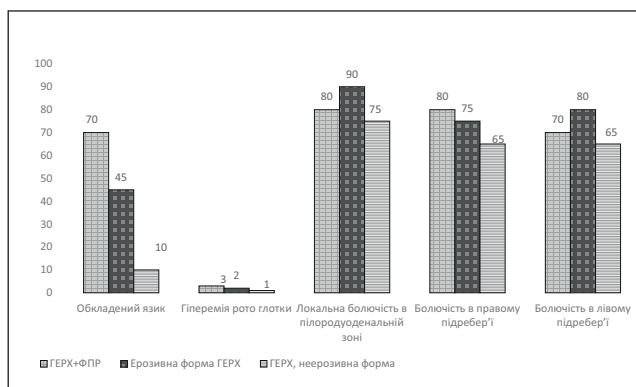
За результатами дослідження та за даними фіброезофагогастродуоденоскопії (ФЕГДС), у 80,0% (n=80) обстежених дітей відмічалася ендоскопічно позитивна (ерозивна) ГЕРХ, з них у 50,0% (n=50) дітей був функціональний панкреатичний розлад, а у 30% (n=30) — ізольований перебіг захворювання. У 20,0% (n=20) пацієнтів із ГЕРХ спостерігалася ендоскопічно позитивна (неерозивна форма) захворювання.

Оцінюючи частоту клінічних симптомів ГЕРХ в обстежених підлітків, дійшли висновку про взаємообтяжливий вплив коморбідної патології. При цьому середній бал за показником абдомінального болю був вищим у групі підлітків із ГЕРХ у поєднанні з функціональним панкреатичним розладом ($7,05 \pm 0,1$ бала, 95% ДІ: 7,02–7,08) порівняно з контрольними даними ($3,01 \pm 0,2$ бала, 95% ДІ: 2,94–3,08) та у хворих з ізольованою ерозивною формою рефлюксної хвороби ($6,31 \pm 0,1$ бала, 95% ДІ: 6,27–6,35) відповідно. Диспепсичний індекс, натомість, був вищим у хворих з ізольованим перебігом ерозивної форми ГЕРХ ($5,25 \pm 0,1$ бала, 95% ДІ: 5,20–5,30) порівняно зі здоровими дітьми ($3,23 \pm 0,2$ бала, 95% ДІ: 3,16–3,30). Симптоми інтоксикації, зокрема загальна слабкість, були більш виразними в підлітків із коморбідним перебігом ГЕРХ ($8,06 \pm 0,1$ бала, 95% ДІ: 8,02–8,30), ніж у хворих з ерозивною формою ГЕРХ, ізольований перебіг $3,01 \pm 0,2$ бала (95% ДІ: 2,94–3,08).

В обстежених пацієнтів, за даними ФЕГДС, виявлено ступінь А езофагіту (за Лос-Анджелеською класифікацією, 1999), тобто наявність поодиноких ерозій слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки, обмежених однією складкою та діаметром до 5 мм, що достовірно частіше переважають над ступенем В (діаметр ерозій у межах однієї складки слизової оболонки — понад 5 мм) (65% і 35%, $\chi^2=21,78$, $p<0,05$).

Встановлено певні особливості якості життя у підлітків із коморбідним та ізольованим перебігом ГЕРХ порівняно з контрольними даними (рис. 1).

Проаналізувавши дані анкети-опитувальника GERD-Q, яку пацієнти заповнювали самостійно, вказуючи, скільки разів на тиждень їх турбують вказані симптоми, виявлено, що найбільш виразні зміни основних параметрів спостерігалися в дітей із коморбідною патологією панкреатобіліарної зони. Зокрема, печія



Примітка: ФПР — функціональний панкреатичний розлад.

Рис. 2. Дані фізикального обстеження пацієнтів із коморбідним та ізольованим ГЕРХ, n=100

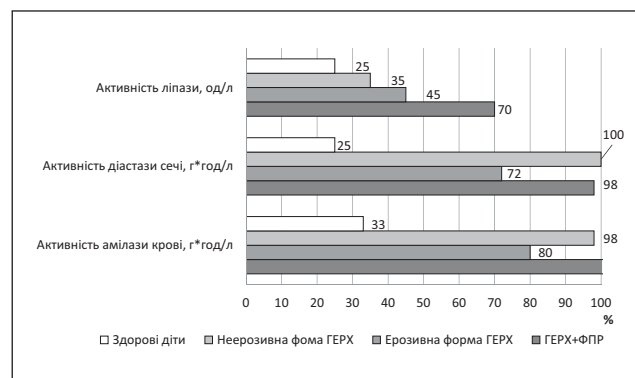
була більш частим симптомом у 80,0% (n=80) пацієнтів із коморбідним перебігом ГЕРХ та у 75,0% (n=75) хворих з ерозивною формою захворювання. Регургітація спостерігалася у 90,0% (n=90) хворих із поєднаною патологією, а нудота — у 65,0% (n=65) хворих із неерозивною формою недуги.

При цьому середня частота балів за вказаними трьома шкалами становила $14,95 \pm 0,36$ (95% ДІ: 14,85–15,05) бала в пацієнтів із поєднаною патологією та $11,25 \pm 0,65$ (95% ДІ: 11,02–11,48) бала у хворих з ізольованим перебігом недуги, ерозивна форма ($p < 0,001$). У хворих із неерозивною формою недуги середній бал за трьома шкалами становив $12,09 \pm 0,65$ (95% ДІ: 11,79–12,39) бала порівняно з показниками здорових підлітків — $7,51 \pm 0,61$ (95% ДІ: 7,29–7,73) бала, $p < 0,001$. Це засвідчує більш суттєвий вплив коморбідного перебігу хвороби та ерозивної форми ГЕРХ на основні параметри якості життя хворих підлітків.

Слід зазначити, що тривалість захворювання до моменту госпіталізації в більшості обстежених дітей з поєднаною патологією становила $5,0 \pm 2,1$ року, а в разі ізольованого перебігу захворювання — $3,5 \pm 3,1$ року.

Дані фізикальних методів обстеження у хворих із коморбідним та ізольованим перебігом ГЕРХ наведено на рис. 2.

За наведеними на рис. 2 даними, у хворих з ГЕРХ у поєднанні з ураженням підшлункової залози частіше відмічалися такі ознаки: обкладений язик, локальна болючість у пілородуоденальній зоні та лівому підбер'ї, а також симптоми, позитивні при ураженні підшлункової залози, — болючість у зоні Шоффара–Руф'є (80% і 35%, $p < 0,05$), Губергрица–Скульського (70,0% і 30,0%, $p < 0,05$), позитивний симптом Мейо–Робсона (65,0% і 35,0%, $p < 0,05$).



Примітка: ФПР — функціональний панкреатичний розлад.

Рис. 3. Основні показники екзокринної функції підшлункової залози в підлітків із різними формами ГЕРХ порівняно зі здоровими дітьми, n=100

З огляду на це слід зазначити, що провідним у підлітків із коморбідною патологією порівняно з ізольованим перебігом недуги залишається больовий абдомінальний синдром (80,0% і 65,0%, $\chi^2 = 5,4626$, $p < 0,05$).

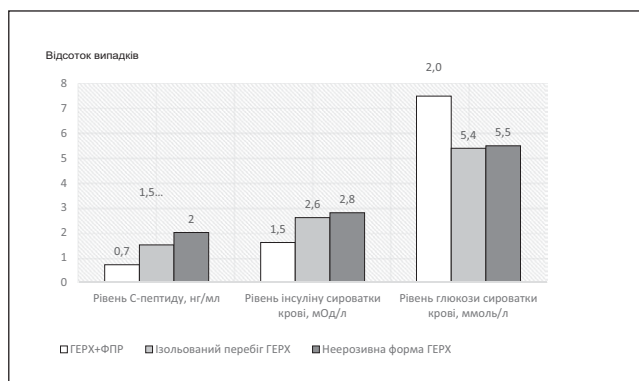
Активність окремих ферментів підшлункової залози в дітей із коморбідним та ізольованим перебігом ГЕРХ наведено на рис. 3.

За наведеними на рис. 3 даними, найбільш значущі зміни показників амілази крові відмічалися в пацієнтів із коморбідним перебігом порівняно з ГЕРХ ($120,5 \pm 0,1$ г/(год×л) та $33 \pm 0,3$ г/(год×л), $p < 0,05$) та у хворих з ерозивною формою ГЕРХ ($98,1 \pm 0,2$ г/(год×л) і $25 \pm 0,1$ г/(год×л), $p < 0,05$). Показники ліпази сироватки крові були також більш вираженими в пацієнтів із коморбідним перебігом ГЕРХ ($70 \pm 0,1$ од/л і $35 \pm 0,2$ од/л, $\chi^2 = 32$, $p < 0,0001$), причому лише впродовж першої доби від моменту госпіталізації, на висоті больового нападу.

Слід відмітити, що активність фекальної еластази-I, яка засвідчує зміни з боку протеолітичної функції підшлункової залози в підлітків із ГЕРХ, зазнавала змін лише в пацієнтів із надлишковою масою тіла, яких було під спостереженням 15% (n=15). Отриманих результатів при цьому недостатньо для остаточних висновків щодо цієї невеликої когорти підлітків порівняно з дітьми, які мали нормальну масу тіла ($100 \pm 0,1$ мкг/г калу і $205 \pm 0,2$ мкг/г калу, $p < 0,001$, $\chi^2 = 5,5556$, $p < 0,05$).

Стан окремих параметрів, які характеризують інкреторну функцію підшлункової залози за окремими показниками, наведено на рис. 4.

За наведеними на рис. 4 даними, найбільш виразні зміни з боку ендокринної функції підшлункової залози спостерігалися лише у 20% (n=20) хворих із коморбідним перебігом захворювання та при ерозивній формі ГЕРХ, однак дані не є статистично достовірними.



Примітка: ФПР — функціональний панкреатичний розлад.

Рис. 4. Характеристика окремих показників ендокринної функції підшлункової залози в підлітків із коморбідним та ізольованим перебігом GERD, n=100

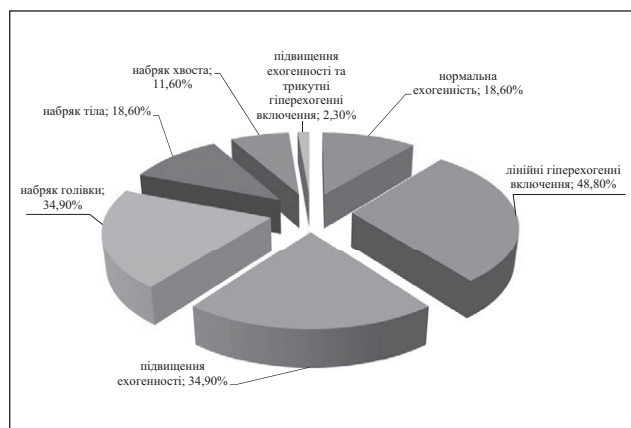


Рис. 5. Сонографічні критерії ураження підшлункової залози в пацієнтів із коморбідним перебігом GERD, n=50

Сонографічну характеристику стану підшлункової залози в підлітків із коморбідним та ізольованим перебігом GERD наведено на рис. 5.

У дітей із коморбідною патологією за методом ультразвукової діагностики підшлункової залози виявлено зміни у вигляді лінійних гіперехогенних включень (48,8%), підвищеної ехогенності паренхіми (34,8%), поєднання цих двох ознак (2,3%), підвищеної ехогенності із трикутними включеннями (2,3%). Спостерігалися також зміни розмірів підшлункової залози за рахунок набряку голівки (34,8%), рідше — тіла (18,6%) і хвоста (11,6%). Нормальна сонографічна картина зберігалася у 18,6% пацієнтів, що може свідчити про зворотність виявлених сонографічних змін. Діаметр Вірсунгової протоки не перевищував вікової норми в усіх групах підлітків, які перебували під спостереженням.

Висновки

До клінічних особливостей перебігу в підлітків із GERD у поєднанні з функціональним панкреатичним розладом слід віднести виражений больовий синдром із локалізацією в пілородуоденальній зоні та лівому підребер'ї (80,0% і 65,0%, $\chi^2=5,4626$, $p<0,05$), позитивні симптоми притаманні ураженню підшлункової залози у хворих із GERD у поєднанні з ураженням підшлункової залози: болючість у зоні Шоффара–Руф'є (80% і 35%, $p<0,05$), Губергрица–Скульського (70,0% і 30,0%, $p<0,05$), позитивний симптом Мейо–Робсона (65,0% і 35,0%, $p<0,05$). При цьому середній бал за показником абдомінального болю був достовірно вищим у групі підлітків із GERD у поєднанні з функціональним панкреатичним розладом ($7,05\pm0,1$ бала, 95% ДІ: 7,02–7,08) порівняно

з контрольними даними ($3,01\pm0,2$ бала, 95% ДІ: 2,94–3,08) та у хворих з ізольованою ерозивною формою GERD ($6,31\pm0,1$ бала, 95% ДІ: 6,27–6,35) відповідно. У цих підлітків спостерігалася порушення якості життя за основними параметрами: печія, регургітація, розлади сну (сума балів за трьома шкалами становила $14,95\pm0,36$ (95% ДІ: 14,85–15,05) у пацієнтів із поєднаною патологією та $11,25\pm0,65$ (95% ДІ: 11,02–11,48) бала у хворих з ізольованим перебігом недуги, ерозивна форма ($p<0,001$).

У підлітків із коморбідним перебігом GERD частіше підвищувалися рівні органоспецифічних ферментів порівняно з даними групи контролю. Так, суттєве підвищення рівня амілази крові відмічалася в пацієнтів із коморбідним ($120,5\pm0,1$ г/(год×л) і $33\pm0,3$ г/(год×л), $p<0,05$) та ізольованим перебігом недуги ($98,1\pm0,2$ г/(год×л) і $25\pm0,1$ г/(год×л), $p<0,05$). Показники ліпази сироватки крові також достовірно частіше підвищувалися в пацієнтів із коморбідним перебігом GERD ($70\pm0,1$ од/л і $35\pm0,2$ од/л, $\chi^2=32$, $p<0,0001$), при чому лише впродовж першої доби від моменту госпіталізації, на висоті больового нападу. Активність фекальної еластази-I зазнавала патологічних змін лише в пацієнтів із надлишковою масою тіла, яких було під спостереженням 15% ($100\pm0,1$ мкг/г калу і $205\pm0,2$ мкг/г калу, відповідно, $p<0,001$, $\chi^2=5,5556$, $p<0,05$).

Порушення вуглеводного обміну, зокрема зниження рівнів С-пептиду та інсуліну сироватки крові, а також незначне підвищення глюкози в сироватці крові відмічалася лише в підлітків із надлишковою вагою, що мали супутнє ураження підшлункової залози (15% випадків).

За даними сонографічного обстеження з прицільною візуалізацією підшлункової залози

зи, у хворих із ГЕРХ у поєднанні із супутнім функціональним панкреатичним розладом відмічалися зміни у вигляді лінійних гіперехогенних включень (48,8%), підвищеної ехогенності паренхіми (34,8%), поєднання цих двох ознак (2,3%), підвищеної ехогенності із трикутними включеннями (2,3%). Спостерігалися також зміни розмірів підшлункової залози за рахунок

набряку голівки (34,8%), рідше — тіла (18,6%) і хвоста (11,6%).

Перспективи подальших досліджень: оптимізація лікувальної тактики в підлітків із рефлюксною хворобою в поєднанні з функціональним панкреатичним розладом.

Автори зазначають про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Ahmadipour S, Aysan S-K, Fatemeh F, Parastoo B. (2022). Co-occurrence of childhood functional constipation and gastroesophageal refluxdisease (GERD). *Annals of Medicine and Surgery*. 74: 103302. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103302>.
- 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.
- 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.
- Delshad SD, Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. (2020, Apr). Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor — Refractory Symptoms. *Gastroenterology*. 158 (5): 1250–1261.e2. Epub 2019 Dec 19. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.014. PMID: 31866243; PMCID: PMC7103516.
- Friedman C, Sarantos G, Katz S, Geisler S. (2021, Feb 1). Understanding gastroesophageal reflux disease in children. *JAAPA*. 34 (2): 12–18. doi: 10.1097/01.JAA.0000731488.99461.39. PMID: 33448710.
- 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).
- Khristich, TN, Hontsariuk DO. (2021). Chronic pancreatitis in comorbidity with gastroesophageal reflux disease (features of the course of gastroesophageal reflux disease). *Herald of Pancreatic Club*. 53 (4): 30–34. URL: <https://vkrp.org.ua/index.php/journal/article/view/245>.
- Kinash MI. (2020). Some aspects of the development and correction of secondary exocrine insufficiency of the pancreas in children. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 8 (112): 40–46. doi: 10.1557/SP.2020.112.40.
- Leung AK, Hon KL. (2019, Jun 17). Gastroesophageal reflux in children: an updated review. *Drugs Context*. 8: 212591. doi: 10.7573/dic.212591. PMID: 31258618; PMCID: PMC6586172.
- Norder Grusell E, Mjörnheim AC, Finizia C et al. (2018). The diagnostic value of Gerd Qinsubjects with a typical symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*. 53: 1165–1170.
- Poddar U. (2019, Jan 2). Gastroesophageal reflux disease (GERD) in children (Review). *Paediatrics and International Child Health*. 39; 1: 7–12.
- Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M et al. (2018). Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 66 (3): 516–554. doi: 10.1097/MPG.0000000000001889.
- Sancararaman S, Schindler T, Sferra TJ. (2019). Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Children. *Nutr Clin Pract*. 34 (1): S27–S42. doi: 10.1002/ncp.10388. PMID: 31536732.
- Sintusek P, Mutalib M, Thapar N. (2023). Gastroesophageal reflux disease in children: What's new right now? *World J Gastrointest Endosc*. 15 (3): 84–102. doi: 10.4253/wjge.v15.i3.84.
- Zaika S, Paliy I, Chernobroviy V, Ksenchyn OO. (2020). The study and comparative analysis of Gerd Qand GSRS Questionnaires on gastroesophageal reflux disease diagnostics. *Prz Gastroenterol*. 15 (4): 323–329. Epub 2020 Dec 10. doi: 10.5114/pg.2020.101561. PMID: 33777272; PMCID: PMC7988835.
- Zhang M, Pandolfino JE, Zhou X et al. (2019). Assessing different diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and network metaanalysis / *Ther Adv Gastroenterol*. 12: 1–17.
- Zhiwei Hu, Jimin Wu, Zhonggao Wang, Xinghua Bai, Yu Lan, Kefang Lai, Abudureyimu Kelimu. (2023). Chinese consensus on multidisciplinary diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease 2022 gastroesophageal reflux disease committee. China international exchange and Promotive Association for medical and health care. *Gastroenterology & Endoscopy*. <https://doi.org/10.1016/j.gande.2023.01.001>.

Відомості про авторів:

Лембрик Ірина Степанівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; тел.: +38 (0342) 53-32-95. <https://orcid.org/0000-0001-7584-7407>.

Жиліяк Олександра Василівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; тел.: +38 (0342) 53-32-95. <https://orcid.org/0000-0003-0152-6277>.

Стефанишин Анастасія Богданівна — асистент каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; тел.: +38 (0342) 53-32-95. <https://orcid.org/0000-0001-8258-9477>.

Цицора Оріся Орестівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; тел.: +38 (0342) 53-32-95. <https://orcid.org/0000-0002-3726-6465>.

Шлімкевич Інна Василівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; тел.: +38 (0342) 53-32-95. <https://orcid.org/0000-0002-4094-2794>.

Стаття надійшла до редакції 13.02.2023 р., прийнята до друку 16.05.2023 р.

УДК 616.853-053.36:616-056.5

Л.Г. Кирилова¹, О.О. Мірошников¹, В.М. Бадюк², О.О. Доленко²

Клініко-генетичні характеристики дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями та їхня роль у розвитку розладів аутистичного спектра

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

²ТОВ «Ультрагеном», м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 4(132): 34-43. doi 10.15574/SP.2023.132.34

For citation: Kyrylova LG, Miroshnikov OO, Badyuk VM, Dolenko OO. (2023). Clinical and genetic characteristics of young children with epileptic encephalopathies and their role in the development of autism spectrum disorders. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(132): 34-43. doi 10.15574/SP.2023.132.34.

Мета — провести аналіз клінічних і генетичних характеристик дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями розвитку; визначити їхню роль у формуванні розладів аутистичного спектра (РАС).

Матеріали та методи. До дослідження залучено 58 дітей віком 0–3 роки з початком епілептичних нападів на першому році життя, клінічними проявами епілептичних енцефалопатій розвитку та генетичною етіологією. Обстеження передбачало оцінювання неврологічного статусу, збір анамнезу, оцінювання семіології та визначення типу нападів, оцінювання розвитку та скринінг РАС у віці 18 та 24 місяці, відеоелектроенцефалографію (відео-ЕЕГ) під час нічного сну, магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку, скринінг на патогенні варіанти шляхом повноекзомного секвенування або обстеження релевантних панелей генів.

Результати. В обстежених дітей виявлено патогенні варіанти 33 різних генів. Найчастіше зустрічалися патогенні варіанти генів, що відповідають за функцію іонних каналів (41,3%), внутрішньоклітинні сигнальні системи (17,2%), органели та внутрішньоклітинні мембрани (12,1%). Симптоми РАС у віці 18 місяців мали 44,8% дітей, а у віці 24 місяці — 68,9% дітей.

Домінуючими типами епілептичних нападів були міоклонічні (37,9%) і фокальні клонічні (34,4%). За даними відео-ЕЕГ, домінували міжіктальні фокальні (39,6%) та мультифокальні (22,4%) епілептиформні зміни. Структурні зміни головного мозку за даними МРТ виявлено у 86,2% дітей.

Висновки. Показано, що в дітей із наявністю в анамнезі міоклонічних нападів (RR=1,264) та інфантильних спазмів (RR=1,44) виявлено високий ризик розвитку РАС у 24 місяці. Встановлено позитивний зв'язок між наявністю в дитини мутацій у генах, що відповідають за функціонування іонних каналів (RR=1,32), а також за роботу синапсів, нейротрансмітерів і рецепторів (RR=1,5) та розвитком РАС у 24 місяці.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено комісією з біоетики та деонтології. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, епілептичні енцефалопатії розвитку, розлади аутистичного спектра, когнітивні розлади, поведінкові розлади, епілептичні напади, генетичні мутації, секвенування наступного покоління, електроенцефалографія, структурні зміни головного мозку.

Clinical and genetic characteristics of young children with epileptic encephalopathies and their role in the development of autism spectrum disorders

L.G. Kyrylova¹, O.O. Miroshnikov¹, V.M. Badyuk², O.O. Dolenko²

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

²«Ultragenom» LLC, Kyiv, Ukraine

Purpose — to analyze the clinical and genetic characteristics of young children with developmental and epileptic encephalopathies and to determine their role in the formation of autism spectrum disorders (ASD).

Materials and methods. The study included 58 children aged 0–3 years with the onset of epileptic seizures in the first year of life, clinical manifestations of developmental and epileptic encephalopathies with genetic etiology. The examination included assessment of neurological status, collection of anamnesis, assessment of semiology and determination of seizure type, assessment of development and screening for ASD at the age of 18 and 24 months, night sleep electroencephalography (video EEG), brain magnetic resonance imaging (MRI), screening for pathogenic variants by whole-exome sequencing or examination of relevant gene panels.

Pathogenic variants of 33 different genes were found in the examined children. Pathogenic variants of genes responsible for the function of ion channels (41.3%), intracellular signaling systems (17.2%), organelles and intracellular membranes (12.1%) were most frequently found. 44.8% of children had symptoms of ASD at the age of 18 months, and 68.9% of children at the age of 24 months.

The predominant types of epileptic seizures were myoclonic (37.9%) and focal clonic (34.4%). According to video EEG monitoring, interictal focal (39.6%) and multifocal (22.4%) epileptiform changes dominated in the examined children. According to MRI, structural changes of the brain were found in 86.2% of children.

Conclusions. It is shown that children with a history of myoclonic seizures (RR=1.264) and infantile spasms (RR=1.44) have a high risk of developing ASD at 24 months. It has been established that there is a positive relationship between the presence in the child of mutations in the genes responsible for the functioning of ion channels (RR=1.32), as well as for the functioning of synapses, neurotransmitters and receptors (RR=1.5) and the development of ASD in 24 months.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Bioethics and Deontology Commission. Informed consent of the children's parents was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, developmental epileptic encephalopathies, autism spectrum disorders, cognitive disorders, behavioral disorders, epileptic seizures, genetic mutations, sequencing of the next generation, electroencephalography, structural changes of the brain.

Вступ

Епілептичні енцефалопатії (ЕЕ) — це група розладів, при яких рефрактерні епілептичні напади та міжікталь-

на епілептиформна активність безпосередньо призводять до розвитку серйозних когнітивних і поведінкових порушень, які виходять за межі очікуваних лише від основної етіології (наприклад, вади розвитку центральної нерво-

вої системи) [1]. ЕЕ характеризуються наявністю частої тривалої епілептиформної активності на електроенцефалографії (ЕЕГ), а це призводить до затримки або регресу розвитку дитини [5,17].

Етіологія епілептичних нападів у дітей раннього віку є гетерогенною та включає структурні, генетичні, метаболічні, імунні та інфекційні фактори, а також напади без встановленої етіології [18]. З впровадженням у практику методу секвенування наступного покоління (next generation sequencing — NGS), дослідниками показано, що близько 50% випадків епілептичних нападів у дітей мають генетичну етіологію [3,10].

Більшість дослідників вважають, що діти з епілептичними нападами мають високий ризик розвитку нейропсихологічних і поведінкових порушень. Зокрема, відомо, що діти з ЕЕ мають вищий ризик формування розладу аутистичного спектра (РАС) та інших розладів нейророзвитку (інтелектуальну недостатність, гіперактивний розлад із дефіцитом уваги, дисфазію та диспраксію розвитку тощо) [1,7,9,16].

Частота розладів нейророзвитку в дітей з ЕЕ та їхня тяжкість залежить від взаємодії різних факторів, таких як етіологія та вид нападів, вік початку, локалізація та інтенсивність міжкітальної епілептиформної активності, своєчасність та ефективність протиепілептичної терапії [4,8].

Однак останніми роками набула поширення запропонована Міжнародною протиепілептичною лігою концепція епілептичних енцефалопатій розвитку (ЕЕР) — захворювань, за яких спостерігаються порушення нейропсихологічного розвитку, пов'язані як з основною етіологією, яка не залежить від епілептиформної активності, так і безпосередньо з негативним впливом ЕЕ [15].

Гени, патогенні варіанти, у яких викликають ранні ЕЕ та ЕЕР, класифікуються залежно від функції білків, які вони кодують [1,12,13]:

а) гени, відповідальні за структуру та функції синапсів, нейротрансмітерів та рецепторів. Ця група включає гени, що кодують рецептори γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) та N-метил-D-аспартату (NMDA) та ін. Також до цієї групи відносяться гени, що регулюють активність синапсів, вивільнення та зворотне захоплення із синаптичної щільності нейротрансмітерів (AP3B2, ARHGEF9, DNM1, FRRS1L, GABBR2, GABRA1, GABRB1, GABRB3, GRIN2B, GRIN2D, NECAP1, SLC1A2, STXPBP1, SYNJ1 та ін.);

б) гени, відповідальні за сигнальну трансдукцію, взаємодію між клітинами та внутрішньоклітинний сигналінг (передачу сигналів), у т.ч. трансдукцію, пов'язану з G-білком (ARHGEF9, DENND5A, GNAO1, PLCB1, SIK1, SZT2, UBA5, YWHAG);

в) гени, відповідальні за іонні канали, у т.ч. різні типи калієвих, натрієвих і кальцієвих каналів (CACNA1A, FGF12, HCN1, KCNB1, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN8A, KCNQ2, KCNT1, KCNT2, KCNA2);

г) гени, що регулюють транскрипцію та трансляцію ДНК і РНК. Ця група включає гени, відповідальні за репарацію ДНК і РНК (у т.ч. tРНК), синтез і протекцію ДНК (AARS, CAD, EEF1A2, HNRNPU, ITPA, PNKP);

д) гени, відповідальні за органели та клітинні мембрани. Ця група включає різноманітні структурні та функціональні гени в клітинних органелах, зокрема комплексі Гольджі, ендоплазматичному ретикулумі та мітохондріях. Також вони відіграють важливу роль у функціонуванні клітинних мембран і процесах глікозилювання (ALG13, AP3B2, ARV1, DNM1, GUF1, MDH2, PCDH19, SLC13A5, SLC25A12, SLC25A22, SPATN1, ST3GAL3, TBC1D24);

е) гени, відповідальні за розвиток і ріст нейронів. Ця група включає гени, що контролюють ріст клітин і клітинний цикл. Деякі з цих генів регулюють експресію інших генів та безпосередньо або опосередковано впливають на важливі процеси розвитку нервової системи, такі як мієлінізація, розвиток аксонів та дендритів (CDKL5, PIGA, ADAM22, ARX, CNPY3, DENND5A, DOCK7, NTRK2, PIGP, ST3GAL3, TBC1D24, UBA5, WWOX).

Найпоширенішою групою ЕЕ є каналопатії, за яких відбувається генетично детерміноване порушення роботи різних груп іонних каналів (кальцієвих, натрієвих, хлорних та ін.) [6]. Унаслідок цього відбуваються порушення регуляції трансмембранного електричного потенціалу, що проявляється схильністю до нападів, які можуть виникати в будь-якому віці. Значна частка генетичних каналопатій призводить до розвитку доброякісних (самообмежувальних) форм епілепсій, проте деякі патогенні мутації генів іонних каналів (наприклад, KCNQ2, SCN1A, SCN2A) призводять до розвитку тяжких форм ЕЕР [11,14].

В Україні поширеність розладів ЕЕР і розладів нейророзвитку достовірно не відома, оскільки масштабних епідеміологічних досліджень у нашій країні не проводилося. Однак їхня

поширеність стрімко зростає, у т.ч. внаслідок поліпшення діагностики. Своєю чергою, аналізуючи структуру звернень до відділення психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України»), слід відмітити суттєве збільшення кількості дітей з розладами нейророзвитку. Якщо на початку 2010-х років частка таких дітей серед загальної кількості пацієнтів відділення становила близько 25%, то протягом останніх 3 років вона стійко перевищує 50%. Ці спостереження обумовили актуальність проведеного дослідження, яке є частиною НДР «Клініко-діагностичне обстеження дітей раннього віку з генетично-обумовленими формами ранніх епілептичних енцефалопатій та розладами нейророзвитку», що виконується у відділенні психоневрології для дітей із перинатальною патологією та орфаними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (термін виконання — 2022–2024 рр.). Дослідження схвалено комісією з біоетики та деонтології при ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Мета дослідження — проаналізувати клінічні та генетичні характеристики дітей раннього віку з ЕЕ та ЕЕР; визначити їхню роль у формуванні РАС.

Матеріали та методи дослідження

Додослідження залучено 58 дітей віком 0–3 роки з початком епілептичних нападів на першому році життя, клінічними ЕЕ та ЕЕР та встановленою генетичною етіологією. У всіх дітей ідентифіковано патогенні варіанти в генах, пов'язаних із розвитком епілептичних нападів, за допомогою методу секвенування наступного покоління (next-generation sequencing). Обстеження виконано на базі відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Критерії залучення до дослідження:

- наявність підписаної інформованої згоди батьків на проведення обстеження;
- відсутність іншої ймовірної етіології епілептичних нападів (гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, інсульт, пологова травма тощо).

Обстеження передбачало оцінювання неврологічного статусу, збір анамнезу (у т.ч. оцінювання віку початку нападів, перинатального

та сімейного анамнезу, медикаментозної терапії), оцінювання семіології та визначення типу нападів, оцінювання розвитку та скринінг РАС у віці 18 та 24 місяців, відеоелектроенцефалографічний моніторинг (відео-ЕЕГ-моніторинг) під час нічного сну, магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку, оцінювання ефективності лікування, яке отримувала дитина.

Зразки крові для генетичного обстеження відібрано в дітей та їхніх батьків (в окремих випадках). Геномну ДНК виділено зі зразків периферійної крові стандартним способом. Усім дітям проведено скринінг на патогенні варіанти шляхом повноекзомного секвенування методом NGS (лабораторія ТОВ «Ультрагеном», м. Київ, Україна).

Статистичну обробку отриманих даних виконано з використанням програми «Microsoft Excel 2007». Застосовано такі статистичні методи: розрахунок відносного ризику (RR) з 95% довірчим інтервалом (CI), критерію χ^2 Пірсона з поправкою Йетса для чотиріпольних таблиць із CI 95% ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Обстежено 58 дітей раннього віку, серед яких 31 (53,4%) хлопчик і 27 (46,6%) дівчаток. Середній вік обстежених дітей становив 20,4 місяця. Дебют нападів відбувся у віці від 2 до 11 місяців (середній вік дебюту — 6,9 місяця). У 17 (29,3%) дітей початок нападів відбувся до 6 місяців.

В обстежених дітей із початком нападів на першому році життя виявлено патогенні варіанти 33 різних генів. Найчастіше зустрічалися патогенні варіанти генів TSC1 та SCN1A (по 4 дитини); KCNQ5, MECP2, SCN2A, GRIN2B, CACNA1A, CACNA1H (по 3 дитини); SYNGAP1, DEPDC5, UBE3A, KCNQ1, POLG, LMBRD1, CDKL5, SLC16A2 (по 2 дитини). Виявлено такі патогенні варіанти: 47 (75,9%) міссенс-мутацій, 6 (10,3%) делецій усередині рамки зчитування (*in-frame deletion variants*), 5 (8,6%) дуплікацій.

Гени, у яких виявлено патогенні варіанти, розподілені таким чином за функціями білків, які вони кодують:

1) гени, що впливають на синапси, нейротрансмітери та рецептори — 5 дітей (GRIN2B — 3; SYNGAP1 — 2);

2) гени, що впливають на сигнальну трансдукцію, взаємодію між клітинами та

внутрішньоклітинний сигналінг — 10 дітей (TSC1 — 4; DEPDC5 — 2; UBE3A — 2; NPRL3 — 1; TSC2 — 1);

3) гени, що впливають на іонні канали, у т.ч. різні типи калієвих, натрієвих та кальцієвих каналів, — 24 дитини, у т.ч.:

— калієві канали — 7 дітей (KCNQ5 — 3, KCNQ1 — 2, KCNQ2 — 1, KCNMA1 — 1);

— натрієві канали — 7 дітей (SCN1A — 4, SCN2A — 3);

— кальцієві канали — 7 дітей (CACNA1A — 3, CACNA1H — 3, CACNA1E — 1);

— натрієві та калієві канали — 2 дітей (ATP1A2 — 1, ATP1A3 — 1);

— хлорні канали — 1 дитина (CLCN4 — 1);

4) гени, що впливають на синтез і репарацію ДНК та РНК, — 3 дитини (POLG — 2, TREX1 — 1);

5) гени, що впливають на органели та внутрішньоклітинні мембрани, — 7 дітей (LMBRD1 — 2, NEDD4L — 1, NPC1 — 1, PACS2 — 1, PEX26 — 1, SPTAN1 — 1);

6) гени, що впливають на ріст і розвиток нейронів, — 6 дітей (MECP2 — 3; CDKL5 — 2; LIS1 — 1);

7) гени, що кодують внутрішньоклітинні ферменти, — 3 дитини (SLC16A2 — 2, ADSL — 1).

За типом епілептичних нападів обстежені діти розподілені таким чином: міоклонічні напади — у 22 (37,9%) дітей, фокальні клонічні — у 20 (34,4%) дітей, генералізовані тоніко-клонічні — у 17 (29,3%) дітей, інфантильні спазми — в 11 (18,9%) дітей, абсанси — у 6 (10,3%) дітей, атонічні та тонічні — по 3 (по 5,1%) дитини. При цьому в однієї дитини могли поєднуватися одночасно кілька видів нападів. Усього у 35 (60,3%) дітей відмічалось більше одного типу нападів. У 8 (13,8%) дітей спостерігалася індукція нападів гіпертермією.

За встановленим діагнозом обстежені діти розподілені таким чином: рання інфантильна ЕЕ — у 12 (20,7%) дітей, міоклонічна ЕЕ — у 9 (15,5%) дітей, синдром інфантильних спазмів — у 9 (15,5%) дітей, комплекс туберозного склерозу — у 5 (8,6%) дітей, синдром Драве — у 4 (6,9%) дітей, синдром Ретта — у 3 (5,2%) дітей, синдром Ангельмана — у 2 (3,4%) дітей, недиференційована ЕЕР — у 14 (24,1%) дітей.

Усім 58 обстеженим дітям проведено відео-ЕЕГ-моніторинг під час нічного сну. Виявлено такі міжіктальні зміни на ЕЕГ: фокальні епілептиформні зміни — у 23 (39,6%) дітей,

мультифокальні зміни — у 13 (22,4%) дітей, гіпсаритмія — у 10 (17,2%) дітей, генералізована епілептиформна активність — у 8 (13,7%) дітей, патерн «спалах-пригнічення» — у 8 (13,7%) дітей. У 2 (3,4%) дітей не виявлено епілептиформних змін.

Домінуюча локалізація епілептиформних змін на ЕЕГ у дітей така: лобні ділянки — у 21 (36,2%) дитини (ліва лобна — у 16 дітей, права — у 5), скроневі — у 17 (29,3%) дітей (ліва — в 11 дітей, права — у 6 дітей), тім'яні — у 3 (5,2%) дітей, потилична — в 1 (1,7%) дитини.

В обстежених дітей виявлено такі зміни головного мозку за даними МРТ: дифузні зміни в білій речовині — у 10 (17,2%) дітей; вогнищеві зміни в білій речовині головного мозку — у 23 (39,7%) дітей, серед яких у 8 (13,7%) дітей переважали вогнищеві в лобних ділянках, у 5 (8,5%) дітей — у тім'яних ділянках, у 3 (5,2%) дітей — у скроневих ділянках, у 2 (3,4%) дітей — у потиличних ділянках, у 5 (8,5%) дітей — у перивентрикулярних відділах.

Атрофічні зміни кори головного мозку відмічено у 8 (13,7%) дітей, серед яких у 2 дітей переважали атрофічні зміни в лобних ка, по 1 дитині — у лобних і скроневих ділянках, у 4 дітей — дифузні атрофічні зміни у великих півкулях мозку. Розширення субарахноїдальних просторів виявлено у 5 (8,6%) дітей, а розширення бічних шлуночків — у 7 (12,1%) дітей. У 6 (10,3%) дітей відмічено кісти піенальної залози, в 1 (1,7%) дитини виявлено кісту кишені Ратке та в 1 (1,7%) дитини — ретроцеребелярну кісту.

Вроджені вади головного мозку виявлено у 7 (12,1%) дітей, серед яких аномалію Арнольда Кіарі — у 2 дітей, аномалію Денді—Уокера — у 2 дітей, фокальні кортикальні дисплазії — в 1 дитини, перивентрикулярну гетеротопію — в 1 дитини, дифузну лісенцефалію — в 1 дитина. МР-ознаки комплексу туберозного склерозу у вигляді кортикальних та субкортикальних гамарт, субependимальних вузлів виявлено в 5 (8,6%) дітей.

Гіпоплазію мозолистого тіла діагностовано у 8 (13,8%) дітей, гіпоплазію півкуль та черва мозочка — у 2 (3,4%) дітей, по 1 дитині мали гіпоплазію лівої скроневої ділянки та потиличних ділянок. Загальна поширеність структурних змін головного мозку становила 86,2% (50/58). У 8 (13,8%) дітей МРТ головного мозку відхилень не виявило.

Таблиця 1

Генетичні варіанти та клінічні ознаки в дітей з епілептичними енцефалопатіями розвитку

Па- цієнт/ стать	Генетична мутація	Вік початку нападів	Тип нападів	Домінуючий фокус на ЕЕГ	МРТ	Терапія (доза)	Нейропсихо- логічний роз- виток у 24 місяці
1 Ж	GRIN2B NM_000834.3: c.2459G>C p.(Gly820Ala)	5 міс	міоклонічні	генералізована	без відхилень	LEV (40 мг/кг), мемантин	затримка статокіне- тичного розвитку, когнітивний дефіцит
2 М	GRIN2B c. 1768G> A (p.Ala590Thr)	9 міс	атонічні міоклонічні	лобні ділянки білатерально, переважно зліва	вогнищеві зміни в білій речовині великих півкуль	LEV 30 мг/кг, LTG 5 мг/кг	затримка статокіне- тичного розвитку, РАС
3 Ж	SYNGAP1 c.509+1G>T (Splice donor)	9 міс	атонічні	генералізована з ацентом у лобних відведеннях зліва	норма	VPA 30 мг/кг, LEV 40 мг/кг	РАС
4 Ж	SYNGAP1 c.2864C> T (p.Ser955Phe)	7 міс	атонічні, міоклонічні, ГТКЛ	генералізова- на, з ацентом у лобно-скроневих відведеннях зліва	розширення САП	VPA 30 мг/кг, LEV 40 мг/кг, CBZ 5 мг/кг	затримка статокінетичного розвитку, РАС
5 М	TSC1 (c.733C>T (p.Arg245Ter)	5 міс	IC	гіпсаритмія, потім скронево-тім'яні відведення зліва та білатерально	кортикальні туберси	VPA- 20 мг/кг, VGB 120 мг/кг, TPR 11,7мг/кг.	РАС
6 Ж	TSC1 (c.671T>G (p.Met224Arg)	6 міс	IC	гіпсаритмія	кортикальні туберси, субепендимальні вузли	VGB 100 мг/кг + дексаме- тазон	РАС
7 М	TSC1 C.7702+ +2T>C –het.	5 міс	IC, абсанси	гіпсаритмія потім мультифокальна	множинні кортикальні туберси	VGB 100 мг/кг	РАС, когнітивний дефіцит
8 Ж	TSC1 c.*4631del	4 міс	IC, фокальні	модифікована гіпсаритмія	ФКД, тип 2 правої лобної ділянки, кортикальні ту- берси	VGB 100 мг/кг, преднізолон 2 мг/кг	затримка статокінетичного розвитку, РАС
9 М	DEPDC5 c. 1936A> G (p.Ser646Gly),	11 міс	фокальні	права скронева	без відхилень	LEV 30 мг/кг	затримка розвитку мовлення, РАС
10 М	DEPDC5 c.1936A>G (p.Ser646Gly),	10 міс	фокальні	права лобна	вогнища гліозу в білій речовині в лобних ділянках	VPA 35 мг/кг, LEV 40 мг/кг	затримка статокінетичного розвитку, РАС
11 Ж	UBE3A (del15(q11q13))	10 міс	ГТКЛ, міоклонічні	генералізована	опущення миг- далин мозочка, аномалія Арноль- да–Кіарі	VPA 30 мг/кг, LTG 5 мг/кг, DEX 2 мг/кг	РАС, атаксія
12 М	UBE3A c. *80_*83dup	9 міс	ГТКЛ, абсанси	генералізована трифазна дель- та-активність	розширення САП, асиметрія та розширення бічних шлуночків	VPA 25 мг/кг, LEV 30 мг/кг	затримка статокінетичного розвитку, РАС
13 М	NPRL3 c.1610G> A (p.Arg537His)	7 міс	фокальні, ГТКЛ	мультифокальна, ліва лобна.	вогнища гліому в білій речовині в лобних ділянках	OXF 20 мг/кг, LEV 30 мг/кг	затримка статокінетичного розвитку, РАС
14 Ж	TSC2 (c.2101del (p.Asp731Thr)*40)	5 міс	IC	«спалах-пригні- чення», цен- трально-скроневі справа+білате- рально	кортикальні, субкортикальні, субепендимальні туберси	VGB 100 мг/кг	затримка мовлення
15 М	KCNQ5 c. 1742G> A (p.Cys581Tyr)	7 міс	міоклонічні	права лобна	вентрикулодилата- ція 3-го та бічних шлуночків, ділянка астрогліозу в лівій лобній ділян- ці 3-4 мм	CBZ 10 мг/кг, TPM 10 мг/кг	затримка статокінетичного розвитку, РАС
16 М	KCNQ5 c. 1903A> G (p.Ile635Val),	9 міс	фокальні клонічні	ліва скронева	гіпоплазія мозочка, гіпоплазія задніх відділів мозолистого тіла, кіста кишені Ратке	CBZ 12 мг/кг, LTG 10 мг/кг	затримка статокінетичного розвитку, РАС
17 М	KCNQ5 c.2188A> C (p.Ser730Arg)	8 міс	міоклонічні	права скронево- тім'яна	вентрикулоди- латація бічних шлуночків, ділянки астрогліозу в лоб- них ділянках	LEV 35 мг/кг	затримка статокінетичного розвитку, РАС
18 Ж	KCNQ1 c.2012G> A (p.Gly671Asp)	7 міс	фокальні	ліва скронева	розширення бічних шлуночків, перивентрикулярна лейкомаляція	CBZ 15 мг/кг, CLB 1 мг/кг	РАС

Продовження таблиці 1

Па- цієнт/ стать	Генетична мутація	Вік початку нападів	Тип нападів	Домінуючий фокус на ЕЕГ	МРТ	Терапія (доза)	Нейропсихологічний роз- виток у 24 місяці
19 Ж	KCNQ1 c.1831G>A (p.Asp611Asn)	6 міс	ІС, фо- кальні	гіпсаритмія, потім права лобна	вогнища дисмієло- генного походжен- ня в білій речовині правої лобної ділянки	VGB 80 мг/кг, ZNS 10 мг/кг.	РАС, інтелек- туальна недостатність
20 Ж	KCNQ2. c.1111A>G (p.Met371Val),	8 міс	ІС, фо- кальні	гіпсаритмія, потім ліва скронева	розширення бічних шлуночків. перивентрикулярна лейкомаляція	CBZ 15 мг/кг	РАС, інтелек- туальна недостатність
21 М	KCNMA1. c.48_56dup (p.Gly18_Gly20dup) – гет.	6 міс	фокальні, вторинно- генералізо- вані	гр. скронева	без відхилень	VPA 30 мг/кг, CBZ 10 мг/кг	загальна затримка розвитку
22 Ж	GRIN2B. c.3647G>A (p.Arg1216His)	6 міс	міоклонічні	мультифокальна	вогнище гліозу в лівій лобній ділянці, ретроцеребелярна кіста, аномалія краніо-вертебраль- ного переходу	LEV 30 мг/кг, мемантин 1 мг/кг	РАС, інтелек- туальна недостатність
23 М	SCN1A c.1154A>C (p.Glu385Ala) гет.	7 міс	фебрильні, геміклоніч- ні, ГТКЛ	уповільнення основної активності	атрофічні зміни в лобних ділянках	VPA 30 мг/кг, TPM 10 мг/кг, CLB 2 мг/кг	РАС, затримка мовлення, пору- шення ходи
24 Ж	SCN1A c.4224G>A (p.Trp1408*) – гет.	8 міс	фебрильні, геміклоніч- ні, ГТКЛ	зниження амплітуди фонових ритмів	без відхилень	VPA 25 мг/кг, TPM 8 мг/кг, CLB 2 мг/кг	РАС, затримка мовлення, пору- шення ходи
25 М	SCN1A c.1889G>A (p.Arg630Gln)	3 міс	тонічні, фебрильні	«спалах-пригні- чення»	вогнища гліозу в білій речовині по- тиличних ділянок	VPA 25 мг/кг, LEV 30 мг/кг, DEX	РАС, інтелек- туальна недостатність
26 Ж	SCN1A c.5782C>A, (p.Arg1928Ser)	4 міс	тонічні, геміклонічні	«спалах-пригні- чення», акцент у лобних відве- дденнях зліва	без відхилень	VPA 30 мг/кг, VGB 80 мг/кг	РАС, інтелектуальна недостатність
27 М	SCN2A c.1497del (p.Glu500Serfs*2)	8 міс	ГТКЛ, тонічні, фебрильні	ліва скронева	одиночне вогнище ішемічного генезу в білій речовині тім'яних ділянок	VPA 30 мг/кг, LEV 40 мг/кг	РАС
28 Ж	SCN2A c.1526A>G (p.Lys509Arg)	4 міс	міоклонічні, фокальні, фебрильні	«спалах-пригні- чення», ліва лобна	гіпоплазія МТ	OXC 20 мг/кг	РАС, інтелектуальна недостатність
29 М	SCN2A c.708del (p.Ile237fs)	5 міс	мікологічні, геміклонічні	«спалах- пригнічення», ліва скронева	вогнища ішемії в білій речовині лобно-скроневи- х ділянок	VPA 20 мг/кг, ZNS 10 мг/кг	РАС
30 М	CACNA1A (c.2137G>A (p.Ala713Thr)	6 міс	тонічні, ГТКЛ	ліва лобна	гіпоплазія МТ, ПВЛ	VPA 35 мг/кг, LEV 50 мг/кг	РАС
31 М	CACNA1A (NM_023035.3):c.6863del (p.Gly2288AlafsTer21)	11 міс	міоклонічні	ліва лобна	розширення САП	TPM 9 мг/кг, LEV 40 мг/кг	РАС, атаксія
32 М	CACNA1A c.2137G>A (p.Ala713Thr)	9 міс	фокальні, вторинно-гене- ралізовані	права скронева	норма	TPM 10 мг/кг, VPA 40 мг/кг	РАС, атаксія
33 Ж	CACNA1H c.3995A>G (p.Asn1332Ser)	9 міс	ГТКЛ	мультифокальна	гіпоплазія лівої скроневої долі	TPM 15 мг/кг, VPA 30 мг/кг	затримка розвитку мовлення
34 Ж	CACNA1H c.6281C>T (p.Ser2094Leu)	11 міс	тонічні, міо- клонічні	лобні білатераль- но, більше зліва	гіпоплазія МТ	TPM 12 мг/кг, LEV 30 мг/кг	затримка розвитку мовлення, атаксія
35 М	CACNA1H c.3995A>G (p.Asn1332Ser)	8 міс	ГТКЛ, фо- кальні	права лобна	ПВЛ, вогнища гліо- зу в білій речовині та корі лобно-тім'я- них ділянок	TPR 12 мг/кг, ESM 20 мг/кг	затримка розвитку мовлення
36 Ж	CACNA1E c.5474G>T (p.Gly1825Val)	7 міс	абсанси	генералізована	норма	ESM 20 мг/кг	РАС, атаксія
37 Ж	ATP1A2 (c.1784C>T (p.Ala595Val)	5 міс	фокальні, фебрильні	«спалах-пригні- чення», потім лобні білатераль- но, більше зліва	атрофічні зміни в лобно-скроневи- х ділянках	LEV 40 мг/кг, CLB 1 мг/кг	глобальна затримка розвитку

Продовження таблиці 1

Па- цієнт/ стать	Генетична мутація	Вік початку нападів	Тип нападів	Домінуючий фокус на ЕЕГ	МРТ	Терапія (доза)	Нейропсихологічний роз- виток у 24 місяці
38 Ж	ATP1A3 (c.2443G>A (p.Glu815Lys))	6 міс	фокальні	права скронева	вентрикулодилата- ція, гіпоплазія МТ, розширення САП	LEV 35 мг/кг; CLB 0,8 мг/кг; TPM 10 мг/кг	глобальна затримка розвитку
39 М	CLCN4 c.2003T>C (p.Ile668Thr)	9 міс	ІС, міо- клонічні	гіпсаритмія, мультифокальна	ПВЛ, вогнища гліозу в поти- лично-тім'яних ділянках	VPA 30 мг/кг; LTG 5 мг/кг	РАС, затримка статокінетичного розвитку
40 М	POLG c.1760C>T (p.Pro587Leu); c.A2591T:p.N864I	11 міс	фокальні, міоклонічні	мультифокальна, гіпсаримія	множинні вогни- ща ішемії в корі лобно-скроневої та потиличної ділянок, гіпоплазія білої речовини	PGB 2,5 мг/кг; LEV 30 мг/кг; CLB 2 мг/кг	інсультподібні епізоди, геміпарез, атаксія, тремор, кіркова сліпота
41 Ж	POLG c.1760C>T (p.Pro587Leu), c.752C>T (p.Thr251Ile)	11 міс	фокальні, міоклонічні, абсанси	ліва лобна	ознаки лейко- дистрофії, атро- фічного процесу головного мозку, вогнища гліозу в потиличній ділянці	LEV 30 мг/кг; CLB 2 мг/кг	атаксія, тікоїдний гіперкінез обличчя та кінцівок, втрата раніше здобутих навичок
42 М	TREX1 c.341G>A (p.Arg114His)	3 міс	ІС, міо- клонічні	«спалах-пригні- чення», потім мультифокальні	ознаки лейко- дистрофії, атро- фічного процесу головного мозку	LEV 40 мг/кг; DEX 1 мг/кг	РАС, атаксія
43 М	LMBRD1 c.1347A>G (p.Ile449Met)	3 міс	тонічні, міо- клонічні	«спалах-пригні- чення»	атрофічні зміни білої речовини, розширення САП	LEV 30 мг/кг; віт. В12	інтелектуальна недо- статність, дистоніч- ний тетрапарез, мікроцефалія
44 М	LMBRD1 c.400T>C (p.Cys134Arg)	2 міс	міоклонічні, фокальні, фебрильні	ліва лобна	гіпоплазія МТ та мозочка, атрофічні зміни білої речо- вини	LEV 30 мг/кг; CLB 2 мг/кг; віт. В12	інтелектуальна недо- статність, спастичний тетрапарез, мікро- цефалія
45 М	NPC1 c.2196dup (p.Pro733Serfs*10) NPC1 c.3019C>G (p.Pro1007Ala)	10 міс	абсанси, міоклонічні	права лобна	атрофічні зміни білої речовини	LEV 40 мг/кг	інтелектуальна недо- статність, порушення мовлення
46 Ж	NEDD4L c.58C>T (p.Arg20Cys)	7 міс	ГТКЛ, фокальні, тонічні	ліва лобна	перивентрикулярна гетеротопія	VGB 100 мг/кг; TPR 6 мг/кг	РАС, геміпарез
47 М	PACS2 c.1925C>T (p.Thr642Met)	8 міс	ІС, ГТКЛ	гіпсаритмія, по- тім ліва скронева	аномалія Денді-У- окера, гіпоплазія потиличних ділянок	VGB 100 мг/кг; LEV 30 мг/кг	РАС, інтелектуальна недостатність
48 Ж	PEX26 c.292C>T (p.Arg98Trp) (homozygous),	10 міс	ГТКЛ, міо- клонічні	мультифокальна	дифузне уражен- ня білої речовини, вентрикуломегалія	LEV 50 мг/кг; клоназепам	затримка статокіне- тичного розвитку, когнітивний дефіцит
49 М	SPTAN1 c.2108C>T (p.Ser703Leu),	4 міс	ІС, тонічні	гіпсаритмія	вогнища гліозу в тім'яно-скроневи- х ділянках	VGB 100 мг/кг; DEX	РАС
50 М	MECP2 (дуплікація)	10 мі.	атонічні	мультифокальна	мікроангіопатія білої речовини лоб. тім. скрон.	VPA 30 мг/кг; TPM 5 мг/кг	РАС, затримка мов- лення
51 Ж	MECP2 c.316C>T (p.Arg106Trp)	11 міс	абсанси, ГТКЛ	генералізована	дифузні атрофічні зміни	VPA 30 мг/кг	РАС, атаксія, тремор, порушення ходи, інтелектуальна недо- статність
52 Ж	MECP2 c.316C>T (p.Arg106Trp)	9 міс	ГТКЛ, фокальні, міоклонії, абсанси	мультифокаль- на	атрофічні зміни	VPA 30 мг/кг; LEV 30 мг/кг	РАС, атаксія, тре- мор, порушення ходи
53 Ж	CDKL5 c.2680G>C (p.Ala894Pro)	4 міс	міоклоніч- ні	мультифокальні з акцентом у потиличних відведення	атрофічні зміни півкуль мозку, лісенцефалія	VGB 100 мг/ кг; ZNS 15 мг/кг/д	загальна затримка розвитку
54 Ж	CDKL5 c.3083C>T (p.Thr1028Met)	5 міс	міоклоніч- ні ГТКЛ, фебрильні	мультифокальні	атрофічні зміни півкуль	VGB 80 мг/кг; CZP 0,5 мг/кг	загальна затримка розвитку, РАС

Продовження таблиці 1

Па- цієнт/ стать	Генетична мутація	Вік початку нападів	Тип нападів	Домінуючий фокус на ЕЕГ	МРТ	Терапія (доза)	Нейропсихологічний роз- виток у 24 місяці
55 Ж	PAFAN1B1: с.716dup (p.Met239fs)	3 міс	ІС, фо- кальні	гіпсаритмія, мультифо- кальні, лобні ділянки зліва	ліценце- фалія, тип 1	LEV 30 мг/кг, VGB 100 мг/кг	спастичний тетрапарез, інтелектуальна недостатність, мікроцефалія
56 М	ADSL с.340T>C (p.Tyr114Hys) –гет.	4 міс	ГТКЛ	ліва скронева	аномалія Денді Уокера, гіпо- плазія МТ	LEV 45 мг/кг, уридин, D-рибоза	РАС, гіпотонія, за- тримка статокіне- тичного розвитку
57 М	SLC16A2 с.731T>A (p.Met244Lys)	6 міс	фокальні, міоклоніч- ні	ліва лобна	атрофічні зміни білої речовини	LEV 30 мг/кг,	спастичний тетрапарез, інтелектуальна недостатність, мікроцефалія
58 М	SLC16A2 с.731T>A (p.Met244Lys)	5 міс	фокальні, міоклоніч- ні	ліва лобно- скронева	атрофічні зміни білої речовини	LEV 30 мг/кг, VPA 20 мг/кг	спастичний тетрапарез, інтелектуальна недостатність, мікроцефалія

Примітки: ГТКЛ — генералізовані тоніко-клонічні напади; ІС — інфантильні спазми; ПЛЛ — перивентрикулярна лейкомаляція; МТ — мозолисте тіло; САП — субарахноїдальний простір; DEX — дексаметазон; ESM — етосуксимід; CBZ — карбамазепін; CLB — клобазам; CZP — клоназепам; LEV — леветірацетам; LTG — ламотриджин; TPM — топіромат; VGB — вігабатрин; ZNS — зонісамід; VPA — вальпроєва кислота).

Результати генетичного та клінічного обстеження дітей з ЕЕР наведено в таблиці 1.

Неврологічний огляд для оцінювання статокінетичного та психомовленнєвого розвитку, а також скринінг РАС із використанням тестів CARS та АТЕК проведено всім двічі у віці 18 та 24 місяці. Дані неврологічного огляду та скринінгу РАС наведено в таблиці 2.

Встановлено, що частота симптомів РАС у віці 18 місяців дорівнювала 44,8% (26/58) та зросла до 68,9% (40/58) у віці 24 місяці (різниця між показниками статистично достовірна). Натомість частота ізольованої затримки мовленнєвого розвитку без проявів РАС становила 41,3% (24/58) і зменшилася до 17,2% (10/58) у віці 24 місяці (різниця між показниками статистично достовірна). Це можна пояснити тим, що в частки дітей у віці 18 місяців симптомом комплекс РАС ще не повністю сформувався

та проявлявся лише затримкою мовленнєвого розвитку. Однак до віку 24 місяці в цих дітей спостерігалось наростання симптомів, характерних для РАС, зокрема, дефіциту комунікативних і соціальних навичок, поява стереотипної поведінки. Отже, у дітей з ЕЕР ризик розвитку РАС є високим і збільшується у віці від 18 до 24 місяців.

Частота загальної затримки розвитку, що включає дефіцит моторних, координаторних, мовленнєвих і комунікативних навичок становила 58,6% (34/58) у віці 18 місяців, однак зменшилася до 42,1% (25/58). Таким чином, у частки дітей поліпшується статокінетичний розвиток до віку 24 місяці та зменшується частоти загальної затримки розвитку.

Для встановлення зв'язку між домінуючим типом епілептичних нападів та ризиком розвитку РАС у 24 місяці проведено розрахунок RR з

Таблиця 2

Результати неврологічного огляду та скринінгу розладу аутистичного спектра в обстежених дітей у віці 18 та 24 місяці

Психоневрологічні розлади	18 міс	24 міс	P Value	χ^2
РАС	26 (44,8%)	40 (68,9%)	0,0148	5,941*
Загальна затримка розвитку	34 (58,6)	25 (42,1)	0,1373	2,208
Когнітивний дефіцит	15 (25,8%)	17 (29,3)	0,8354	0,043
Затримка мовленнєвого розвитку	24 (41,3%)	10 (17,2%)	0,0080	7,032*
Атаксія	23 (39,6)	10 (17,2%)	0,0135	6,099*
Спастичність	8 (13,7%)	8 (13,7%)	0,7877	0,073
Мікроцефалія	6 (10,3)	6 (10,3)	0,7604	0,093

Примітка: * — різниця між показниками статистично достовірна.

Таблиця 3

Відносний ризик розвитку розладу аутистичного спектра у віці 24 місяці в дітей з різними типами епілептичних нападів

Домінуючий вид нападів	Кількість дітей	Частота РАС у 24 місяці		Відносний ризик (RR)	Нижня межа 95% довірчого інтервалу (CI)	Верхня межа 95% довірчого інтервалу (CI)
		абс.	%			
Міоклонічні	16	13	82,3	1,264*	0,912	1,751
Фокальні	14	8	57,1	0,786	0,482	1,281
ГТКЛ	13	7	53,8	0,734	0,431	1,252
Інфантильні спазми	10	9	100,0	1,44*	1,066	1,946
Абсанси	5	3	40,0	0,859	0,411	1,796

Примітки: * — різниця між показниками статистично достовірна; ГТКЛ — генералізовані тоніко-клонічні напади.

Таблиця 4

Відносний ризик розвитку розладу аутистичного спектра у віці 24 місяці залежно від функцій генів, мутації у яких викликали розвиток епілептичної енцефалопатії

Тип генів	Кількість дітей	Частота РАС у 24 місяці		Відносний ризик (RR)	Нижня межа 95% довірчого інтервалу (CI)	Верхня межа 95% довірчого інтервалу (CI)
		абс.	%			
Синапси, нейротрансмітери, рецептори	5	5	100,0	1,5*	1,24	1,81
Внутрішньоклітинний сигналінг	10	6	60,0	0,847	0,49	1,45
Іонні канали	24	20	80,0	1,32*	0,94	1,85
Синтез і репарація ДНК та РНК	3	1	33,3	0,47	0,09	2,35
Органели та внутрішньоклітинні мембрани	7	4	57,1	0,81	0,42	1,58
Ріст і розвиток нейронів	6	4	66,7	0,96	0,53	1,74
Внутрішньоклітинні ферменти	3	1	33,3	0,47	0,09	2,35

Примітки: * — різниця між показниками статистично достовірна.

95% CI. Позитивний зв'язок між видом нападів і розвитком РАС у 24 місяці встановлено за наявності $RR > 1$ (табл. 3). Виявлено позитивний зв'язок між розвитком РАС у 24 місяці та наявністю в дитини міоклонічних нападів ($RR = 1,264$) та інфантильних спазмів ($RR = 1,44$).

Також проведено визначення RR розвитку РАС у віці 24 місяці залежно від функцій генів, мутації у яких викликали розвиток ЕЕ (табл. 4). Встановлено позитивний зв'язок між наявністю в дитини мутацій генів, що відповідають за функціонування іонних каналів ($RR = 1,32$), а також за роботу синапсів, нейротрансмітерів і рецепторів ($RR = 1,5$), та розвитком РАС у 24 місяці. Зокрема, у підгрупі дітей із мутаціями генів, відповідальних за функціонування синапсів, нейротрансмітерів і рецепторів, було 3 (5,2%) дитини з мутаціями гена GRIN2B, який кодує NR2B-субодиницю глутаматного NMDA-рецептора, та 2 (3,4%) дитини з мутаціями гена SYNGAP1, який кодує білок-активатор синаптичної Ras GTPase, також відомий як синаптичний Ras-GAP 1. Усі діти з цієї підгрупи мали ознаки РАС у віці 24 місяці.

Серед дітей, які мали мутації генів, що впливають на функціонування іонних каналів, 83,3%

(20/24) мали прояви РАС у віці 24 місяці. Отже, діти з ЕЕ, викликаними мутаціями генів іонних каналів, мають підвищений ризик розвитку РАС у віці 24 місяці.

Висновки

Епілептичні енцефалопатії розвитку з дебютом епілептичних нападів на першому році життя характеризуються значною фенотиповою і генотиповою неоднорідністю. Встановлено, що в 60,3% немовлят з ЕЕР поєднувалися одночасно кілька типів епілептичних нападів, однак домінуючими типами нападів були міоклонічні (37,9%) і фокальні клонічні (34,4%). За даними відео-ЕЕГ-моніторингу, в обстежених дітей домінували міжіктальні фокальні (39,6%) та мультифокальні (22,4%) епілептиформні зміни, переважно в лобних (36,2%) і скроневих (29,3%) ділянках. Структурні зміни головного мозку, за даними МРТ, відмічалися у 86,2% дітей, у т.ч. вогнищеві зміни в білій речовині головного мозку — у 39,7%, дифузні зміни у білій речовині — у 17,2%, атрофічні зміни кори головного мозку — у 13,7%, вроджені вади головного мозку — у 12,1%.

В обстежених дітей із початком нападів на першому році життя були виявлені патогенні

варіанти 33 різних генів. Найчастіше зустрічалися патогенні варіанти генів, що відповідають за функцію іонних каналів (41,3%), внутрішньоклітинні сигнальні системи (17,2%), органели та внутрішньоклітинні мембрани (12,1%).

Симптоми РАС у віці 18 місяців відмічалися в 44,8% дітей, а у віці 24 місяців — у 68,9% дітей. Натомість частка дітей із загальною затримкою розвитку становила 58,6% у віці 18 місяців, однак зменшилася до 42,1% у 24 місяці. У дітей

з наявністю в анамнезі міоклонічних нападів (RR=1,264) та інфантильних спазмів (RR=1,44) спостерігався високий ризик розвитку РАС у 24 місяці. Виявлено позитивний зв'язок між наявністю в дитини мутацій у генах, що відповідають за функціонування іонних каналів (RR=1,32), а також за роботу синапсів, нейротрансмітерів і рецепторів (RR=1,5), та розвитком РАС у 24 місяці.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Bartolini E. (2021). Inherited Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Neurology international*. 13 (4): 555–568. <https://doi.org/10.3390/neurolint13040055>.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W et al. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsy: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 51: 676–685.
- Blazekovic A, Jercic KG, Meglaj S, Duranovic V, Prpic I, Lozic B et al. (2022). Genetics of Pediatric Epilepsy: Next-Generation Sequencing in Clinical Practice. *Genes*. 13 (8): 1466. <https://doi.org/10.3390/genes13081466>.
- Chakraborty S, Parayil R, Mishra S, Nongthomba U, Clement JP. (2022). Epilepsy Characteristics in Neurodevelopmental Disorders: Research from Patient Cohorts and Animal Models Focusing on Autism Spectrum Disorder. *International journal of molecular sciences*. 23 (18): 10807. <https://doi.org/10.3390/ijms231810807>.
- Jehi L, Wyllie E, Devinsky O. (2015). Epileptic encephalopathies: Optimizing seizure control and developmental outcome. *Epilepsia*. 56: 1486–1489.
- Kim JB. (2014). Channelopathies. *Korean journal of pediatrics*. 57 (1): 1–18. <https://doi.org/10.3345/kjp.2014.57.1.1>.
- Kyrylova LH, Myroshnykov AA, Yuzva AA. (2021). Kohnytnychna dezyntehratsiya kak rasstroistvo neirorozvytyia detskoho vozrasta: klasyfikatsiya, dyahnostyka i vozmozhnosti terapii. *Pedyatriya. Vostochnaia Evropa*. 9 (1): 63–78. [Кирилова ЛГ, Мирошников АА, Юзва АА. (2021). Когнитивная дезинтеграция как расстройство нейроразвития детского возраста: классификация, диагностика и возможности терапии. *Педиатрия. Восточная Европа*. 9 (1): 63–78].
- Kyrylova LH, Myroshnykov AA, Yuzva AA. (2021). Epilepticheskiye entsefalopatyy u detei s rasstroistvamy autysticheskogo spektra: ot molekuliarno-henetycheskoi dyahnostyky do tarhetnoi terapii. *Psykhiatryia, psykhoterapiya y klynycheskaia psykhohohiya*. 12 (2): 249–259.
- Kyrylova LH, Yuzva OO, Myroshnykov OO. (2021). Klynykno-henetycheskiye aspekty narushenyi razvytyia rechy, assotsyurovannikh s epylepticheskymy entsefalopatyiamy y rasstroistvamy autysticheskogo spektra u detei. *Pedyatriya. Vostochnaia Evropa*. 9 (3): 456–468. [Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Мирошников ОО. (2021). Клинико-генетические аспекты нарушений развития речи, ассоциированных с эпилептическими энцефалопатиями и расстройствами аутистического спектра у детей. *Педиатрия. Восточная Европа*. 9 (3): 456–468]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47079155>.
- McKnight D, Morales A, Hatchell KE, Bristow SL, Bonkowski JL, Perry MS et al. (2022). Genetic Testing to Inform Epilepsy Treatment Management From an International Study of Clinical Practice. *JAMA neurology*. 79 (12): 1267–1276. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.3651>.
- McTague A et al. (2016). The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol*. 15 (3): 304–316. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00250-1.
- Nashabat M, Al Qahtani XS, Almakdub S, Altwaijri W, Ba-Armah DM, Hundallah K et al. (2019). The landscape of early infantile epileptic encephalopathy in a consanguineous population. *Seizure*. 69: 154–172. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.04.018>.
- Nieh SE, Sherr EH. (2014). Epileptic encephalopathies: new genes and new pathways. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental Neuro Therapeutics*. 11 (4): 796–806. <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0301-2>.
- Oyler J, Maljevic S, Scheffer IE, Berkovic SF, Petrou S, Reid CA. (2018). Ion Channels in Genetic Epilepsy: From Genes and Mechanisms to Disease-Targeted Therapies. *Pharmacological reviews*. 70 (1): 142–173. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014456>.
- Raga S, Specchio N, Rheims S, Wilmshurst JM. (2021). Developmental and epileptic encephalopathies: recognition and approaches to care. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*. 23 (1): 40–52. <https://doi.org/10.1684/epd.2021.1244>.
- Specchio N, Curatolo P. (2021). Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. *Brain: a journal of neurology*. 144 (1): 32–43. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa371>.
- Stafstrom CE, Kossoff EM. (2016). Epileptic Encephalopathy in Infants and Children. *Epilepsy currents*. 16 (4): 273–279. <https://doi.org/10.5698/1535-7511-16.4.273>.
- Vera-González A. (2022, Apr 2). Pathophysiological Mechanisms Underlying the Etiologies of Seizures and Epilepsy. In: Czuczwar SJ, editor. *Epilepsy*. Brisbane (AU): Exon Publications. Chapter 1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580618/>. doi: 10.36255/exon-publications-epilepsy-pathophysiology.

Відомості про авторів:

Кирилова Людмила Григорівна — д.мед.н., професор, зав. відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-9879-1132>.

Мірошников Олександр Олександрович — к.мед.н., старший дослідник, учений секретар ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>.

Бадюк Вікторія Михайлівна — к.мед.н, доц., головний біолог ТОВ «Ультрагенум». Адреса: м. Київ, пров. Куренівський, 17.

Доленко Олексій Олегович — лікар психіатр, к. мед. н., директор ТОВ «Ультрагенум». Адреса: м. Київ, пров. Куренівський, 17.

Стаття надійшла до редакції 27.01.2023 р., прийнята до друку 16.05.2023 р.

UDC 616.155.392-036.11-053.5/.6-06:616.24-073

N.I. Makieieva, V.A. Koval, T.V. Gorbach

Exhaled phospholipids as a prognostic factor of pulmonary complications in children with acute lymphoblastic leukemia

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 4(132): 44-50. doi 10.15574/SP.2023.132.44

For citation: Makieieva NI, Koval VA, Gorbach TV. (2023). Exhaled phospholipids as a prognostic factor of pulmonary complications in children with acute lymphoblastic leukemia. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(132): 44-50. doi 10.15574/SP.2023.132.44.

Introduction. Pulmonary complications are common in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). The assessment of phospholipids (PL) in the exhaled breath condensate can provide more information about pathological processes in the lungs in children with ALL.

Purpose — to assess the level of PL in the exhaled breath condensate (EBC) in children with ALL and its prognostic value.

Materials and methods. 40 children with ALL aged 6–17 years were examined. 1st group included newly diagnosed children with ALL (n=18). 2nd group involved ALL survivors, who had completed the total course of chemotherapy (n=22). The control (C) group consisted of 15 healthy children. The levels of PL in the EBC were investigated by spectrophotometric thin-layer chromatography using an SPh 46 spectrophotometer.

Results. The frequency of pulmonary complication was 82.5% during chemotherapy protocols and 18.4% in ALL survivals. The statistically significant increase in the level of phospholipids in 1st (150.75 (137.62; 158.45) mmol/l) and 2nd (130.12 (120.59; 138.34) mmol/l) ALL groups compared with the group C (54.80 (48.30; 60.80) mmol/l) has been detected ($p_{1-C}=0.0000$; $p_{2-C}=0.0000$). Children of the 1st group had significantly higher levels of PL in the EBC than children of the 2nd group ($p_{1-2}=0.002911$). PL level in EBC collected during induction phase of chemotherapy >132.15 mmol/l can be prognostic for the development of acute pulmonary complications (Sensitivity 93.75%; Specificity 100%). PL level in EBC collected after a complete course of chemotherapy >133.28 mmol/l can be predictive for persistent pulmonary complications (Sensitivity 100.00%; Specificity 83.33%).

Conclusions. PL level in EBC can be prognostic for the development of pulmonary complications, both during chemotherapy and in long-term remission after completed chemotherapy course.

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: pulmonary complications, leukemia, children, blood-air barrier, phospholipids, surfactant, exhaled breath condensate, pneumonia.

Фосфоліпіди в конденсаті повітря, що видихається, як прогностичний фактор легеневих ускладнень у дітей з гострою лімфобластною лейкемією

Н.І. Макєєва, В.А. Коваль, Т.В. Горбач

Харківський національний медичний університет, Україна

Вступ. Легеневі ускладнення є характерними в дітей з гострою лімфобластною лейкемією (ГЛЛ). Визначення рівня фосфоліпідів (ФЛ) у конденсаті повітря, що видихається, (КВП) може надати більше інформації про патологічні процеси в легенях дітей з ГЛЛ.

Мета — оцінити рівень ФЛ у КВП у дітей з ГЛЛ та його прогностичне значення.

Матеріали та методи. Обстежено 40 дітей з ГЛЛ віком 6–17 років. До 1-ї групи увійшли діти зі щойно діагностованою ГЛЛ (n=18). До 2-ї групи — реконвалесценти ГЛЛ, які пройшли повний курс хіміотерапії (n=22). Контрольну групу (С) становили 15 здорових дітей. Рівні ФЛ у КВП досліджено методом спектрофотометричної тонкошарової хроматографії на спектрофотометрі «SPh 46».

Результати. Частота легеневих ускладнень становила 82,5% на тлі хіміотерапевтичних протоколів і 18,4% у дітей після закінчення хіміотерапії. Виявлено статистично вірогідне підвищення рівня ФЛ у 1-й (150,75 (137,62; 158,45) ммоль/л) та 2-й (130,12 (120,59; 138,34) ммоль/л) групах порівняно з групою С (54,80 (48,30; 60,80) ммоль/л) ($p_{1-C}=0,0000$; $p_{2-C}=0,0000$). Діти 1-ї групи мали вірогідно вищі рівні ФЛ у КВП, ніж діти 2-ї групи ($p_{1-2}=0,002911$). Рівень ФЛ у КВП, отриманий під час протоколу 1, $>132,15$ ммоль/л, може бути прогностичним для розвитку гострих легеневих ускладнень (чутливість — 93,75%; специфічність — 100%). Рівень ФЛ у КВП, отриманий після повного курсу хіміотерапії, $>133,28$ ммоль/л, може бути прогностичним для стійких легеневих ускладнень (чутливість — 100,00%; специфічність — 83,33%).

Висновки. Рівень ФЛ у КВП може бути прогностичним для розвитку легеневих ускладнень, як під час хіміотерапії, так і в тривалій ремісії після завершення курсу хіміотерапії.

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: легеневі ускладнення, лейкемія, діти, аерогематичний бар'єр, фосфоліпіди, сурфактант, конденсат повітря, що видихається, пневмонія.

Introduction

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common cancer in children [8,23]. In recent years, there has been an improvement in the quality of diagnosis and treatment of this disease [3,4]. Nowadays

more and more attention is paid to the study of complications of acute leukemia [3,5,11]. Pulmonary complications are common and are associated both with the course of the underlying disease and with the side effects of the treatment [24]. The main reasons for these complications are immunosuppression and cytopenia [16,17],

the direct cytotoxic effect of drugs on lung tissue [22,26,27]; bone marrow transplantation [9], blast infiltration of the lungs on the background of hyperleukocytosis [13]. Lung infections can influence the prognosis of acute leukemia in the acute period [12]. There are several studies that noted that the severity of pneumonia and the spread of pneumonic infiltrates during the induction phase of chemotherapy is an important prognostic criterion for early mortality during the treatment of leukemia [10,19]. In catamnesis, complications during chemotherapy exceed the mortality rate from relapse of leukemia [11], due to pauses in protocol treatment. In addition, it should be noted that some pulmonary complications still persist in the long-term period among pediatric cancer survivors [1,15,20]. A multi-institutional retrospective cohort Childhood Cancer Survivor Study reported that pediatric cancer survivors by the age of 45 years were more likely to have a chronic cough, oxygen need, lung fibrosis, and recurrent pneumonia compared to sibling controls [7]. Despite the growing attention to the study of pulmonary complications in children with acute leukemia, the problem is still insufficiently studied and systematized.

Phospholipids (PL) are the main component of pulmonary surfactants, as well as the structural element of alveolocytes. These lipid components of lung surfactant provide the functionality and stability of the alveolar epithelium to ensure complete gas exchange [2,14]. So, the determination of the level of PL in the exhaled breath condensate will allow us to assess the state of this component of the blood-air barrier. Previous studies held in our institution confirmed the diagnostic and prognostic value of PL level in exhaled breath condensate (EBC) in children with pneumonia [21], wheezing, and bronchial asthma [18]. The review made by B. Tlatelpa–Romero, V. Cázares–Ordoñez et al. (2022) summarized the potential role of various pulmonary surfactant PL in the pathology of fibrosing lung diseases, including idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary fibrosis due to adult respiratory distress syndrome [25].

However, there is a lack of studies on the status of the blood-air barrier in the lungs in leukemic children. The assessment of PL level in EBC can be useful for a more detailed understanding of pathological processes in the lungs and their connection with pulmonary complications in children with ALL.

Purpose of the study – to assess the level of PL in the EBC in children with ALL and its prognostic value.

Materials and methods of the study

During our study 40 children (26 boys and 14 girls) with ALL aged 6–17 years were examined. All these patients were treated in the hematological department of the Kharkiv Municipal Clinical Children's Hospital No 16. The control group (C) consisted of 15 healthy children, who visited Kharkiv City Outpatient Hospital No 16 for routine health control or vaccination. None of the children in the control group had any chronic diseases of the respiratory tract or acute respiratory diseases at the moment of examination. All examined the patients were Caucasians.

The criteria for inclusion in the study were verified diagnosis of ALL, age 6–17 years, signed consent from parents, and/or patients. *The criteria for exclusion* in the study were refusal of the parents or/and patients to sign the consent, age less than 6 years or problems in following instructions during EBC collection, relapsed or secondary ALL, diagnosed chronic pulmonary diseases before the debut of ALL; any hereditary diseases that lead to changes in the structure and functioning of the respiratory system, including cystic fibrosis; proven hereditary immune deficiency.

40 examined children with ALL consisted of 2 groups. The Group 1 included newly diagnosed children with ALL (n=18). The Group 2 involved ALL survivors, who had completed the total course of chemotherapy and had a remission for at least two years (n=22). Presence of pulmonary complications in patients with newly diagnosed ALL (the Group 1) was reordered by clinical observation from the manifestation of the main disease till the complete completion of the chemotherapy course. Information about the diagnosis and pulmonary complication of ALL survivors (the Group 2) have been received retrospectively by studying their case histories.

The diagnosis and treatment of children were carried out by the protocol «Acute Lymphoblastic Leukaemia Intensive Chemotherapy Berlin Frankfurt Munich 2009» (ALL IC BFM 2009) [31]. The diagnosis of ALL was verified if the blast count in bone marrow was 25% or more. Peripheral blood and bone marrow smears were evaluated according to French-American-British (FAB) criteria, immunophenotyping, and chromosomal analyses were performed. The therapy was carried out according to the ALL IC BFM 2009 protocol which consists of induction (Protocol I), consolidation (protocol M for the standard risk group, HR –

Table 1

General characteristics of studied patients with acute lymphoblastic leukemia

Parameter	Total (n=40)	Group 1 (n=18)	Group 2 (n=22)
Age, Me (Uq; Lq) years	9 (7; 14)	7 (6; 15)	9,5 (7; 13)
Gender (male/female), n	26/14	11/7	15/7
Immunophenotype, n			
B-lineage	36	15	21
T-lineage	4	3	1
FAB classification, n			
L1	31	11	20
L2	9	7	2
Risk group, n			
Standard	29	12	17
High	11	6	5

Note: FAB classification — French-American-British classification.

for the high-risk group) re-induction (Protocol 2) periods, and maintenance treatment.

In addition to standard protocol methods of diagnostics, an assessment of the PL level in EBC was conducted. In children with newly diagnosed ALL (the Group 1) EBC was collected during induction remission (Protocol 1) in a period without signs of pulmonary complications and critical neutropenia between the 7th and 14th day of chemotherapy. In ALL survivors (the Group 2) the level of PL in EBC was assessed during their planned visit to the hematological department for observations after a complete course of chemotherapy. The levels of PL in the EBC were investigated by spectrophotometric thin-layer chromatography using an SPh 46 spectrophotometer. The EBC was taken using the developed EBC collection device, modified at the Department of Pediatrics No. 2 of Kharkiv National Medical University (patent No. 108795). The technique is a non-invasive and non-traumatic method in which it is possible to obtain up to 0.4–1.0 ml of condensate in 12–18 minutes following biochemical analysis. Children less than 6 years were an exclusion criterion due to differences in the method of collecting EBC in different ages and possible problems in following instructions correctly in younger children to avoid diagnostic mistakes and possible differences in the PL levels for these reasons.

For statistical analyses of data, STATISTICA 8 (Tulsa, OK) and MedCalc 17.2 has been used. Shapiro–Vilka test has been used for verification of the distribution according to the Gauss law. Taking into account the fact that the samples had a non-normal distribution, the median (Me), and interquartile range (Lq – lower, quartile; Uq – upper quartile) were determined for the statistical analysis. To compare two independent samples, a non-parametric Mann–Whitney (MW) U-test has been used. The difference in the parameters

has been considered significant at $p < 0.05$. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn for variables by MedCalc 17.2 to determine the optimal «cut-off» values to predict an endpoint, that defines the highest sensitivity with a minimal number of false positive results. Area Under Curve (AUC) is the area bounded by the ROC curve and the percentage axis of false positive classifications, reflects the statistical characteristics of classifier accuracy. An ideal classifier will have an AUC of 1.0, indicating perfect discrimination, whereas a random classifier will have an AUC of 0.5, indicating no discrimination. Sensitivity (Se) is the proportion of true positive cases that were correctly identified by the predictive method. Specificity (Sp) is the proportion of true negative cases of the predictive method. 95% CI is a confidence interval. Positive likelihood ratio (+LR) is ratio between true positive test result and the probability false test result. Negative likelihood ratio (-LR) is a ratio between the probability of a true negative test result and the probability of a false negative test result.

Each study participant and his/her parents were informed about the nature of the study. Informed consent for participation in the study from the parents of all patients and patients aged 14–18 was obtained. The study was approved by the Ethics and Bioethics Committee of Kharkiv National Medical University and was conducted according to Helsinki Declaration (1975).

Results of the study and discussion

General characteristics of patients with ALL are highlighted in Table 1. There was a significant prevalence of boys than girls ($p = 0.0385$). Bone marrow examination detected that B cell lineage ALL was prevalent ($p = 0.0002$). Most children had the standard risk group ($p = 0.0067$). Among children of the

Table 2

Pulmonary complications in children with acute lymphoblastic leukemia

Complication	During chemotherapy (n=40)		After complete course of chemotherapy (n=38)	
	n	%	n	%
Acute bronchitis	23	57.5	–	–
Recurrent episodes of acute bronchitis	3	7.5	2	5.3
Wheezing	9	22.5	–	–
Bronchial asthma	–	–	3	7.9
Pneumonia	18	45.0	–	–
Interstitial pneumonia	1	2.5	–	–
Pleurisy	1	2.5	–	–
Pneumothorax	3	7.5	–	–
Lung fibrosis	–	–	2	5.3
Respiratory failure	6	15.0	–	–
Total	33	82.5	7	18.4

Group 1 two (11.11%) children die due to the progression of the main disease.

We recorded all pulmonary that occur in different periods of ALL in children of both groups. The frequency of detected pulmonary complications is presented in table 2. We could record pulmonary complications after complete course of chemotherapy only in 38 children, because 2 children of the Group 1 died due to progression of ALL.

Our study revealed, that most children had pulmonary complications. Some children had more than one variant of complications during different stages of the disease. Acute lung complications during ALL IC BFM protocols were frequent. The fact that complications mainly manifested in the acute phase of chemotherapy protocol treatment corresponds to literature data [6,12]. In our study acute pulmonary complications were recorded in 33 (82.5%) children. The most frequent complications were acute bronchitis (23 (57.5%) cases), pneumonia (18 (45.0%) cases), and wheezing (9 (22.5%) cases). Pneumonias tended to rapid progression of lung infiltration. They were complicated by pleurisy in 1 case (5.6% of pneumonias), by pneumothorax in 3 cases (16.7% of pneumonias), and by respiratory failure in 6 cases (33.3% of pneumonias).

Also, there was 1 (2.5%) case of interstitial pneumonia, that was probably induced by chemotherapy toxicity. This complication developed during HR-protocol, and methotrexate (MTX) and cytosine arabinoside (ARA-C) are reported to have pulmonary toxicity [22,27].

The frequency of pulmonary complication was in 7 (18.4%) cases after a completed course of che-

motherapy. These complications included 2 (5.3%) cases of lung fibrosis, 3 (7.9%) cases of bronchial asthma, and 2 (5.3%) cases with recurrent episodes of acute bronchitis. Among children that formed bronchial asthma, none had any wheezing episodes before the debut of ALL. Therefore, this allows us to suppose that this pathological state is connected with ALL courses and its treatment. Cases of fibrosis are probably related to chemotherapy toxicity [26]. According to previous studies, the prevalence of distant pulmonary complications of varying severity in survivors of pediatric cancer ranges from 45.5% to 84.1%, among which only 8% are clinically detected [1,14]. Differences in this frequency can be explained by differences in patient samples.

According to our results, the statistically significant increase in the level of PL in the Group 1 (150.75 (137.62; 158.45) mmol/l) and the Group 2 (130.12 (120.59; 138.34) mmol/l) compared with the Group C (54.80 (48.30; 60.80) mmol/l) has been detected ($p_{1-C}=0.0000$; $p_{2-C}=0.0000$).

It was found that children with ALL on the background of active chemotherapy (the Group 1) have significantly higher levels of PL in the EBC than children who had completed chemotherapy (the Group 2): $p_{1-2}=0.002911$. So, the highest PL levels in the EBC are expectedly registered in a group of children with ALL receiving chemotherapy (the Group 1). This fact confirms the hypothesis of a negative effect of the course and chemotherapy treatment of ALL on the blood-air barrier of the lungs. Damage of surfactant and epithelial components of the blood-air barrier, detected by assessment of our studied marker, becomes a background for the formation of pulmonary complications.

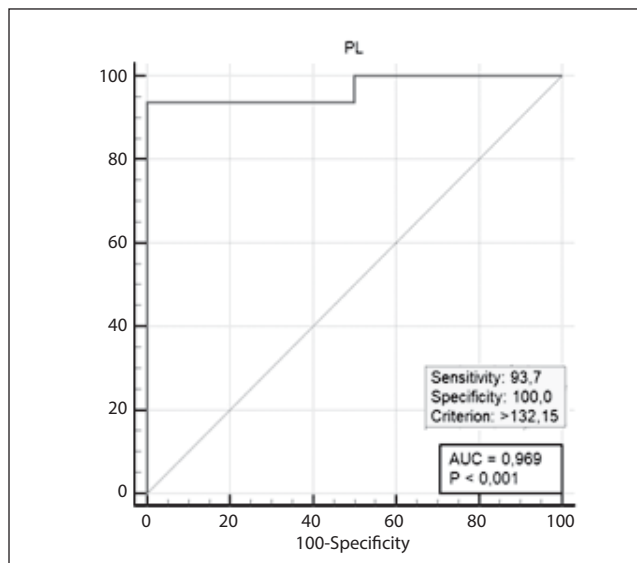


Fig. 1. ROC prediction curve of development of pulmonary complications during ALL IC BFM 2009 protocol from PL level in EBC collected during induction phase of chemotherapy (Protocol 1)

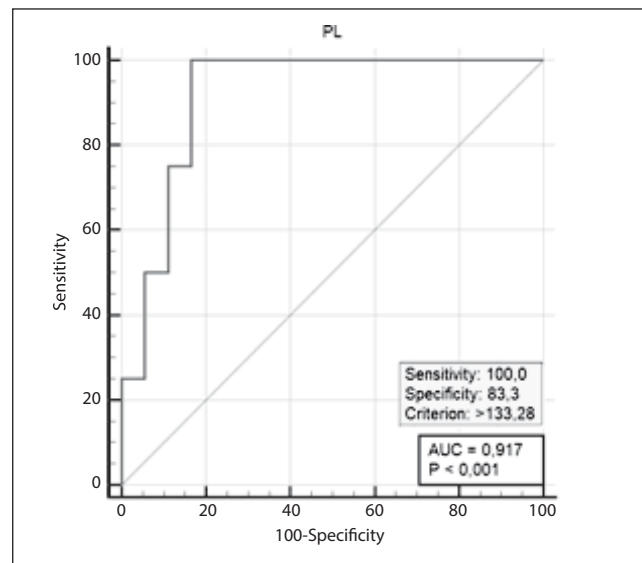


Fig. 2. ROC prediction curve of presence of pulmonary complications in ALL survivors from PL level in EBC collected after completed course of chemotherapy

In accordance with our data, despite the decrease in PL in children after the end of chemotherapy protocols, this parameter in ALL survivors does not reach the normal level of children of the control group. These changes confirm the preservation of the destruction of surfactant and cell membranes of the bronchopulmonary system, even after the cure of the underlying disease and completed course of aggressive protocol treatment.

As it was mentioned before, acute complications during chemotherapy protocols were common. It has been found that the levels of PL in EBC were significantly higher in cases with the presence of acute pulmonary complications among children of the Group 1 in the period of chemotherapy protocols ($p=0.035091$). The conducted ROC analysis (Fig. 1) determined that the PL level in EBC collected during the induction phase of chemotherapy higher than 132.15 mmol/l can be prognostic for the development of acute pulmonary complications during ALL IC BFM 2009 protocols (AUC 0.969; Se 93.75% (95% CI 69.8–99.8); Sp 100% (95% CI 15.8–100.0); +LR 0.00; -LR 0.063).

Despite achieved remission and total completion of protocol chemotherapy treatment some children still had respiratory complaints. Among children in remission of the Group 2 children with persistent pulmonary complications had significantly higher levels of PL ($p=0.010657$). According to ROC analysis (Fig. 2), PL level in EBC collected after a complete course of chemotherapy higher than 133.28 mmol/l can be predictive for persistent pulmonary complications (AUC 0.917;

Se 100.00% (95% CI 39.8–100.0); Sp 83.33% (95% CI 58.6–96.4); +LR 6.00; -LR 0.00).

Detected statistically significantly higher PL levels in children with lung complications and ROC-analysis results confirm the relation of PL levels in EBC and formation of lung complications.

In contrast to previous studies, we firstly assess the level of PL in children with ALL and its relation to pulmonary complications in different periods of pediatric ALL. The combination of high levels of PL and high incidence of pulmonary complication in ALL children allows us to suggest the possibility of a relation between the damage of the surfactant and epithelial layer of the blood-air barrier and the formation of the inflammation process in the lungs.

Our study has several limitations. We could not detect whether recorded pulmonary complications are connected with the course of the main disease or toxic effects of cytostatic therapy, because these factors influence at the same time and most of them are not specific. Another limitation is connected with a small sample of patients, due to the fact that oncological diseases are comparatively rare pathologies in general pediatrics population. Therefore, further studies with larger samples, including multi-central research can be useful for a more in-depth study of the problem.

Conclusions

According to the study children with ALL can be classified as a risk group for the development of pulmonary pathology, both during the period of

ALL IC BFM 2009 protocol treatment and in long term remission after completion of chemotherapy. As a result, this group of children requires more careful management by pediatrician and hematologist. The study of PL in EBC is non-invasive and informative method for an objective assessment of the severity of damage of blood-air barrier, and therefore can be included in the algorithm for examining patients with acute leukemia. Moreover, the PL level in EBC collected during the induction phase of chemotherapy higher than 132.15 mmol/l can be prognostic for development of acute pulmonary complications during ALL IC BFM 2009 protocols with Se 93.75% and Sp 100%, PL level

in EBC collected after complete course of chemotherapy higher than 133.28 mmol/l can be predictive for persisted pulmonary complications with Se 100.00% and Sp 83.33%.

Acknowledgements. The authors would like to thank the parents for allowing their children to participate in the study. We acknowledge for the support of the staff of the hematological department of the Kharkiv Municipal Clinical Children's Hospital No 16 who contributed and made this study possible.

Financing. This work was supported by the Kharkiv National Medical University

No conflict of interests was declared by the authors.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Armenian SH, Landier W, Francisco L, Herrera C, Mills G, Siyahian A et al. (2015). Long-term pulmonary function in survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol.* 33 (14): 1592–1600. doi: 10.1200/JCO.2014.59.8318.
2. Autilio C, Pérez-Gil J. (2018). Understanding the Principle Biophysics Concepts of Pulmonary Surfactant in Health and Disease. *Arch. Dis. Child.-Fetal Neonatal Ed.* 104: F443–F451.
3. Berkman AM, Andersen CR, Cuglievan B, McCall DC, Lupo PJ, Parsons SK et al. (2022). Long-Term Outcomes among Adolescent and Young Adult Survivors of Acute Leukemia: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 31 (6): 1176–1184. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-21-1388.
4. Björk-Eriksson T, Boström M, Bryngelsson IL, Lähteenmäki PM, Jarfelt M, Kalm M, Olsson DS. (2022). Mortality Among Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia in Sweden From 1988 to 2017. *JAMA Netw Open.* 5 (11): e2243857. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.43857.
5. Canbolat Ayhan A, Timur C, Kalaycik O. (2017). A retrospective analysis of complications observed in children with acute lymphoblastic leukemia during chemotherapy. *Minerva Pediatr.* 69 (2): 95–105. Epub 2015 Jul 22. doi: 10.23736/S0026-4946.16.04239-0.
6. Choi MH, Jung JI, Chung WD, Kim YJ, Lee SE, Han DH, Ahn MI, Park SH. (2014). Acute pulmonary complications in patients with hematologic malignancies. *Radiographics.* 34 (6): 1755–1768. doi: 10.1148/rg.346130107.
7. Dietz AC, Chen Y, Yasui Y, Ness KK, Hagood JS, Chow EJ et al. (2016). Risk and impact of pulmonary complications in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.* 122 (23): 3687–3696. doi: 10.1002/cncr.30200.
8. Fedorenko ZP, Goulak LO, Gorokh YeL, Ryzhov AY, Soumkina OV, Koutsenko LB. (2022). Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine. *Cancer in Ukraine 2020–2021: Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics.* 23: 66.
9. Fraebel J, Engelhardt BG, Kim TK. (2023). Noninfectious Pulmonary Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 29 (2): 82–93. doi: 10.1016/j.jtct.2022.11.012.
10. Garcia JB, Lei X, Wierda W, Cortes JE, Dickey BF, Evans SE, Ost DE. (2013). Pneumonia during remission induction chemotherapy in patients with acute leukemia. *Ann Am Thorac Soc.* 10 (5): 432–440. doi: 10.1513/AnnalsATS.201304-097OC.
11. Hough R, Vora A. (2017). Crisis management in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: putting right what can go wrong (emergency complications of disease and treatment). *Hematology.* 1: 251–258.
12. Inaba H, Pei D, Wolf J, Howard SC, Hayden RT, Go M et al. (2017). Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol.* 28 (2): 386–392. doi: 10.1093/annonc/mdw557.
13. Jones SR, Rahrig A, Saraf AJ. (2022). Leukapheresis in Pediatric Acute Leukemia with Hyperleukocytosis: A Single-Center Experience. *Children (Basel).* 9 (4): 503. doi: 10.3390/children9040503.
14. Knudsen L, Ochs M. (2018). The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components. *Histochem Cell Biol.* 150 (6): 661–676. Epub 2018 Nov 2. doi: 10.1007/s00418-018-1747-9.
15. Landier W, Armenian SH, Lee J, Thomas O, Wong FL, Francisco L et al. (2012). Yield of screening for long-term complications using the children's oncology group long-term follow-up guidelines. *J Clin Oncol.* 30 (35): 4401–4408. doi: 10.1200/JCO.2012.43.4951.
16. Liu CY, Li C. (2022). Clinical Features and Risk Factors of Severe Pneumonia in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Pediatr.* 10: 813638. doi: 10.3389/fped.2022.813638.
17. Mairuhu AM, Andarsini MR, Setyoningrum RA, Cahyadi A, Larasati MCS, Ugrasena IDG, Permono B, Budiman S. (2021, Jun 6). Hospital acquired pneumonia risk factors in children with Acute Lymphoblastic Leukemia on chemotherapy. *Heliyon.* 7 (6): e07209. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07209.
18. Makieieva NI, Malakhova VM. (2018). Clinical significance of phospholipid levels in exhaled breath condensate in children with wheezing. *Sovremennaya pediatriya.* 4 (92): 22–26. [Макєєва НІ, Малахова ВМ. (2018). Клінічне значення рівнів фосфоліпідів у конденсаті видихуваного повітря у дітей з бронхообструктивним синдромом. *Современная педиатрия.* 4 (92): 22–26]. doi: 10.15574/SP.2018.92.22.

19. Muslimani A, Chisti MM, Margolis J, Nadeau L, Ye H, Micale M, Huang J, Jaiyesimi I. (2014). Pulmonary infiltrates in acute myeloid leukemia during induction treatment: how much do we know? *Am J Clin Oncol*. 37 (4): 377–383. doi: 10.1097/COC.0b013e31827b4702.
20. Myrdal OH, Kanellopoulos A, Christensen JR, Ruud E, Edvardsen E, Kongerud J, Sikkeland LI, Lund MB. (2018). Risk factors for impaired pulmonary function and cardiorespiratory fitness in very long-term adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia after treatment with chemotherapy only. *Acta Oncol*. 57 (5): 658–664. doi: 10.1080/0284186X.2017.1423177.
21. Odynets YuV, Ruchko AF, Cherednikova TI. (2013). Mozhlyvosti monitorynhu hostrykh bronkholehenevykh zakhvoriuvan u ditei na osnovi analizu kondensatu vydykhuvanoho povitria. *Zdorove rebenka*. 4 (47): 44–48. [Одинець ЮВ, Ручко АФ, Череди́кова ТЮ. (2013). Можливості моніторингу гострих бронхолегеневих захворювань у дітей на основі аналізу конденсату видихуваного повітря. *Здоровье ребенка*. 4 (47): 44–48].
22. Rakez R, Boufrikha W, Cheffaï A, Boukhriss S, Laatiri MA. (2023, Mar). High-dose methotrexate-related pneumonitis in a child with acute lymphoblastic leukemia. *J Oncol Pharm Pract*. 29 (2): 506–510. doi: 10.1177/10781552221112160.
23. Søgaard SH, Rostgaard K, Kamper-Jørgensen M, Schmiegelow K, Hjalgrim H. (2023, May 1). Childcare attendance and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: A register study based on the Danish childcare database. *Int J Cancer*. 152 (9): 1817–1826. doi: 10.1002/ijc.34413.
24. Stecher SS, Lippl S, Stemmler HJ, Schreiber J. (2018). Lung involvement in hematologic systemic diseases. *Internist (Berl)*. 59 (9): 886–897. doi: 10.1007/s00108-018-0471-9.
25. Tlatelpa-Romero B, Cázares-Ordoñez V, Oyarzábal LF, Vázquez-de-Lara LG. (2022). The Role of Pulmonary Surfactant Phospholipids in Fibrotic Lung Diseases. *Int J Mol Sci*. 24 (1): 326. doi: 10.3390/ijms24010326.
26. Xu C, Shang Z, Najafi M. (2022). Lung Pneumonitis and Fibrosis in Cancer Therapy: A Review on Cellular and Molecular Mechanisms. *Curr Drug Targets*. 23 (16): 1505–1525. doi: 10.2174/1389450123666220907144131.
27. Yegin ZA, Türköz Sucak G, Erbaş G, Yağcı M. (2011, Mar 5). ARA-C associated pulmonary toxicity. *Turk J Haematol*. 28 (1): 81–3. doi: 10.5152/tjh.2011.14. PMID: 27263950.

Відомості про авторів:

Макєєва Наталія Іванівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №2 Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, пр. Науки, 4. <https://orcid.org/0000-0003-3462-7808>.

Коваль Вікторія Андріївна — аспірант каф. педіатрії №2 Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, пр. Науки, 4. <https://orcid.org/0000-0002-8722-073X>.

Горбач Тетяна Вікторівна — к.біол.н., доц. каф. біологічної хімії Харківського ХНУ. Адреса: м. Харків, пр. Науки, 4.

Стаття надійшла до редакції 08.03.2023 р., прийнята до друку 16.05.2023 р.

УДК 616-056.2/3-053.6+613.956

**Г.М. Даниленко¹, Л.А. Страшок^{1,2}, Т.П. Сидоренко¹,
М.Ю. Ісакова^{1,2}, Е.М. Завеля^{1,2}, М.Л. Водолажський¹**

Особливості психологічного стану внутрішньо переміщених дітей шкільного віку та підлітків в умовах війни

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

²Харківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 4(132): 51-55. doi 10.15574/SP.2023.132.51

For citation: Danylenko GM, Strashok LA, Sydorenko TP, Isakova MYu, Zavelya EM, Vodolazhskiy ML. (2023). Peculiarities of the psychological state of internally displaced school-age children and adolescents in war conditions. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(132): 51-55. doi 10.15574/SP.2023.132.51.

З моменту ескалації війни 24 лютого 2022 року, за даними ЮНІСЕФ, 1148 дітей було вбито або поранено, а приблизно 5,9 млн осіб стали внутрішньо переміщеними особами. Стан здоров'я внутрішньо переміщених дітей потребує пильної уваги лікарів та психологів.

Мета — дослідити психологічний та психоемоційний стан внутрішньо переміщених дітей шкільного віку та підлітків в умовах війни для обґрунтування стратегії й тактики застосування здоров'язберігаючої технології.

Матеріали та методи. Досліджено психологічний та психоемоційний стан 1017 внутрішньо переміщених дітей шкільного віку та підлітків віком 11–17 років та їхніх батьків (n=1231), які на час дослідження мешкали у м. Львові та Львівській області. У травні 2022 року проведено їхнє анонімне анкетування. Анкети розроблено виконавцями науково-дослідної роботи «Вивчити вікові та статеві особливості предикторів трансформації поведінкових чинників ризику для здоров'я підлітків в умовах війни».

Результати. Встановлено, що 53,9% дітей були змушені розлучитися з рідними та близькими, 21,3% перебували під обстрілами; 5,8±0,7% пережили смерть близьких; 11,4±1,0% потерпали від голоду, відсутності питної води та холоду. Кожна третя дитина відчувала безпорадність і відчай, а панічні атаки були в кожного п'ятого. Водночас 85% дітей вірили, що жайття війни скінчиться і все буде добре. У 23% дітей спостерігалися запаморочення, головний біль, прискорене серцебиття, біль у животі, коли для цього не було причин. По медичну допомогу звернулося 26,5% дітей.

Висновки. Майже в третини всіх опитуваних відмічалася постійне відчуття тривоги, у п'ятій частини — панічні атаки, відчуття небезпеки, незахищеності. У дітей спостерігалося наростання негативних емоцій порівняно з довоєнним часом. У третини дітей стан психічного здоров'я погіршився, але за психологічною підтримкою до фахівців майже ніхто з них не звертався. Відчуття запаморочення, головного болю, прискореного серцебиття, болю в животі, коли для цього не було причин, визначалися у кожній п'ятій дитини, що може бути основою для формування психосоматичної патології. Фактором стабілізації психоемоційного стану як дітей, так і їхніх батьків була віра, що жайття війни скінчиться і все буде добре, про це відповіли майже 85% опитаних. Це опосередковано свідчить про достатній потенціал життєстійкості. Актуальною формою медико-психологічної допомоги внутрішньо переміщеним дітям шкільного віку та підліткам є організація мультидисциплінарної команди у складі психологів, лікарів, педагогів.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: внутрішньо переміщені діти шкільного віку, підлітки, психологічний стан.

Peculiarities of the psychological state of internally displaced school-age children and adolescents in war conditions

G.M. Danylenko¹, L.A. Strashok^{1,2}, T.P. Sydorenko¹, M.Yu. Isakova^{1,2}, E.M. Zavelya^{1,2}, M.L. Vodolazhskiy¹

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

²Kharkiv National Medical University, Ukraine

Since the war escalated on February 24th, 2022, 1,148 children have been killed or injured, and nearly 5.9 million have become internally displaced persons (IDPs) according to UNICEF. The state of health of children who are IDPs requires the close attention of doctors and psychologists.

Purpose — to investigate the psychological and psycho-emotional state of schoolchildren and adolescents who are IDPs in the conditions of war in order to substantiate the strategy and tactics of the use of health-preserving technology.

Materials and methods. Psychological and psycho-emotional state of 1017 school-age children and adolescents who are IDPs aged 11–17 years and their parents (n= 1231) who lived in Lviv and the Lviv region at the time of the study. In May 2022 anonymous questionnaire was conducted for them. The questionnaires were developed by the executors of the scientific research work «To study the age and gender characteristics of the predictors of the transformation of behavioral risk factors for the health of adolescents in the conditions of war».

Results. It was found that 53.9% of children were forced to be separated from their families, 21.3% were under shelling; 5.8±0.7% experienced the death of their relatives; 11.4±1.0% suffered from hunger, lack of drinking water and cold. One in three children felt helpless and despair, and one in five had panic attacks. At the same time, 85% of children believed that the horrors of war would end and everything would be fine. 23% of children experienced dizziness, headaches, heart palpitations, and abdominal pain when there was no reason for it. 26.5% of children sought medical help.

Conclusions. Almost a third of all interviewees had a constant feeling of anxiety, a fifth had panic attacks, a sense of danger, insecurity. Children had increased negative emotions compared to pre-war times. One third of the children's mental health has deteriorated, but almost none

of them have sought psychological support from specialists. Feelings of dizziness, headache, rapid heartbeat, abdominal pain, when there was no reason for this, were identified in every fifth child, which can be the basis for the formation of psychosomatic pathology. The factor that stabilized the psycho-emotional state of both children and their parents was the belief that the horrors of the war will end and everything will be fine, and almost 85% of the respondents answered this way. This indirectly indicates a sufficient potential for viability. The organization of a multidisciplinary team consisting of psychologists, doctors, and teachers is an actual form of medical and psychological assistance to school-age children and adolescents who are IDPs.

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: internally displaced children of school age, adolescents, psychological state.

Вступ

Ще з початку збройного конфлікту в Україні у 2014 р. вітчизняні фахівці проводили дослідження щодо стану здоров'я дітей, постраждалих унаслідок бойових дій на сході країни [1,2,7,8]. З моменту ескалації війни 24 лютого 2022 року, за офіційними даними ювенальної прокуратури станом на 02.05.2023, 478 дітей були вбиті, 960 дітей отримали поранення різного ступеня тяжкості, а приблизно 5,9 млн осіб стали внутрішньо переміщеними особами (ВПО). Навчання приблизно 5,7 млн дітей було перервано, а 1,5 млн дітей мають проблеми з психічним здоров'ям [10]. Тому проблему формування, збереження і зміцнення здоров'я дітей України слід розглядати, як головний фактор національної безпеки і стратегічну мету вітчизняної системи охорони здоров'я. Отже, стан здоров'я дітей, родини яких опинилися в зоні бойових дій, шукали порятунку від обстрілів та окупації та були вимушені змінити місце проживання в межах України, потребує пильної уваги лікарів і психологів. Втрата безпеки в рідних містах і селах, вимушене переміщення задля порятунку від смертельної загрози — потужні стресогенні фактори, наслідки впливу яких на психологічний стан та здоров'я дітей потребують ретельного вивчення [4,5,9]. Ці драматичні події стали підґрунтям для проведеного дослідження.

Тому Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України спільно з департаментом освіти і науки Львівської ОВА провів онлайн-опитування внутрішньо переміщених дітей шкільного віку та підлітків про те, як воєнні дії в країні впливають на їхній психоемоційний стан та здоров'я.

Мета роботи — дослідити психологічний та психоемоційний стан внутрішньо переміщених дітей шкільного віку і підлітків в умовах війни

для обґрунтування стратегії та тактики застосування здоров'язберігаючої технології.

Матеріали та методи дослідження

Досліджено психологічний стан 1017 внутрішньо переміщених дітей шкільного віку та підлітків віком 11–17 років та їхніх батьків (n=1231, у 96% випадків це була мати), які на час дослідження мешкали в м. Львові та Львівській області. Для цього в травні 2022 року проведено їх анонімне анкетування. Анкети розроблено виконавцями науково-дослідної роботи «Вивчити вікові та статеві особливості предикторів трансформації поведінкових чинників ризику для здоров'я підлітків в умовах війни». Опитувальник для школярів базувався на Методиці оцінки інформаційної значущості медико-соціальних факторів, які впливають на здоров'яорієнтовану поведінку школярів [6], адаптованій до сучасних умов воєнного стану в країні. Він містив такі блоки питань: психоемоційний стан, оцінка власного здоров'я, звернення до лікаря та психолога по медичну та психологічну допомогу, гігієнічні умови навчання, дотримання правил здорового образу життя та ін. Анкета для батьків мала аналогічні блоки питань.

Для аналізу відповідей респондентів використано традиційні методи медичної статистики. Статистичну обробку результатів проведено з використанням пакетів прикладних програм «Microsoft Excel». Математичну обробку виконано за допомогою параметричних і непараметричних методів із використанням сертифікованої програми комплексу «SPSS Statistics 17.0».

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом для всіх учасників. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Таблиця 1

Відчуття внутрішньо переміщених дітей шкільного віку та підлітків та оцінка їхніми батьками за даними анкетування, % \pm m

Ознака психоемоційного стану	Діти та підлітки	Батьки
Страх, що з ними трапиться щось погане	68,5 \pm 1,6*	52,1 \pm 1,8
Думки про події, пов'язані з війною і не могли викинути це з голови	64,9 \pm 1,6*	14,4 \pm 1,2
Сум та спустошення	46,9 \pm 1,4*	29,3 \pm 1,4
Намагання не думати про війну і нервування тоді, коли хтось про неї згадував	24,1 \pm 1,4*	34,7 \pm 1,6
«Не знаходили собі місця» та плакали	21,3 \pm 1,4*	30,7 \pm 1,4
Раптовий страх, коли боятися було нічого	20,3 \pm 1,4*	14,4 \pm 1,2
Страх залишатись удома наодинці	19,1 \pm 1,4	20,9 \pm 1,4
Прагнення до усамітнення	16,9 \pm 1,4*	11,0 \pm 1,1
Не могли згадати деякі важливі елементи пережитих подій	16,1 \pm 1,4*	4,9 \pm 0,8
Кошмарні сни	13,0 \pm 1,4*	24,3 \pm 1,5
Виконання певних дій (ритуалів), щоб не сталося чогось поганого	6,8 \pm 0,9	4,4 \pm 0,7

Примітка: * — достовірність відмінностей між групою внутрішньо переміщених дітей та їхніми батьками, $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Розподіл внутрішньо переміщених родин дітей шкільного віку та підлітків за місцем проживання до війни показав, що більшість із них мешкали в міській місцевості — 71,4 \pm 1,4%, відповідно у сільській — 28,6 \pm 1,4%. Наразі (під час війни) до м. Львова та малих міст Львівській області переїхало 62,6 \pm 1,4%, а до сільської місцевості — відповідно 37,4 \pm 1,4% родин.

Встановлено, що переважна більшість внутрішньо переміщених дітей шкільного віку та підлітків стала свідком або учасником драматичних подій вже на початку війни, зокрема, 53,9 \pm 1,6% були змушені розлучитися з рідними та близькими; 54,5 \pm 1,7% — переїхати за кордон; 4,5 \pm 0,7% перенесли окупацію; 21,3 \pm 1,2% перебували під обстрілами та бомбардуванням; 5,8 \pm 0,7% пережили смерть близьких; 11,4 \pm 1,0% потерпали від голоду, відсутності питної води та холоду; 3,6 \pm 0,6% анкетованих родин втратили житло.

Дослідження психологічного та емоційного стану внутрішньо переміщених дітей та підлітків методом онлайн-анкетування дало змогу виявити, що більшість респондентів (63,0 \pm 1,4%) на час анкетування вважали власне місце перебування безпечним, кожна третя дитина оцінювали його лише як частково безпечне. Водночас місце проживання дитини вважали безпечним 53,3 \pm 1,42% батьків, частково безпечним — 38,1 \pm 1,39%.

Безпорадність і відчай (відповідно у 27,3 \pm 1,4% та 23,8 \pm 1,3% дітей та у 26,48 \pm 1,26% та 22,26 \pm 1,19% їхніх батьків) трансформувалися у відчуття небезпеки та незахищеності у

41,0 \pm 1,4% батьків і лише у 23,9 \pm 1,3% дітей ($p < 0,01$). Водночас панічні атаки були у 21,3 \pm 1,3% опитаних дітей і 12,4 \pm 0,9% батьків ($p < 0,01$). Серед дітей достатньо поширеним було відчуття злості на певних людей (44,1 \pm 1,6%) та на події, що відбуваються (49,1 \pm 1,6%), а в батьків — у 37,2 \pm 1,21% та 39,89 \pm 1,40%, відповідно. Відчуття люті та агресії відчували 27,3 \pm 1,2% дітей і 17,47 \pm 1,08% батьків. Водночас серед опитаних дітей переважна більшість вірила, що жажиття війни скінчиться і все буде добре (84,9 \pm 1,1%), що може свідчити про наявність потенціалу життєстійкості в українських дітей [3]. Майже стільки ж опитуваних батьків (87,65 \pm 0,94%) сподівалися на це.

Слід звернути увагу на зміни в психоемоційному стані цього контингенту дитячого населення порівняно з довоєнним часом, які відмічали як діти, так і батьки. Аналіз відповідей респондентів на низку питань щодо зміни їхніх почуттів наведено в таблиці 1.

Достовірні розбіжності в оцінці відчуттів внутрішньо переміщеними дітьми та їхніми батьками може свідчити про недооцінку ступеня та глибини відчуттів дітей щодо пережитих подій та неспроможність батьків своєчасно реагувати на накопичення психологічного неблагополуччя їхніх дітей.

У 22,7 \pm 1,4% дітей відмічалися запаморочення, головний біль, прискорене серцебиття, біль у животі, коли для цього не було причин, що може бути підґрунтям до формування психосоматичних захворювань. Але батьки давали на це ж питання позитивну відповідь удвічі рідше (10,9 \pm 1,1%). Це може бути пов'язано як із неухважністю батьків, які самі знаходяться у стресі

Таблиця 2

Структура наявності хронічних захворювань серед внутрішньо переміщених дітей шкільного віку та підлітків за даними їхнього анкетування та за відповідями їхніх батьків, %±m

Показник	Діти та підлітки	Батьки
Немає хронічних захворювань	77,7±1,3	63,6±1,4
Астма	1,4±0,4	0,6±0,2
Хронічний бронхіт	1,2±0,3	1,3±0,3
Хронічний тонзиліт	2,6±0,5	2,3±0,5
Міопія	2,3±0,5	3,3±0,85
Вади серця або порушення серцевого ритму	2,9±0,5	1,4±0,3
Захворювання шлунково-кишкового тракту	2,8±0,5	3,3±0,5
Цукровий діабет	0,4±0,2	0,5±0,2
Захворювання опорно-рухового апарату	4,1±0,6	5,1±0,6
Алергічний риніт	6,6±0,8	9,1±0,8
Інше	8,7±0,9	8,9±0,7

совому стані та зайняті проблемами саме переміщення, так і з турботою дітей щодо емоційного стану їхніх батьків.

За даними анкетування, майже всі внутрішньо переміщені діти відмітили, що їхній фізичний стан (тобто здоров'я) протягом останніх двох місяців залишився незмінним, а за відповідями батьків, стан здоров'я їхніх дітей погіршився майже в кожному третьому випадку (32,2±1,3%).

У 31,0±1,1% дітей за їхніми відповідями та за відповідями їхніх батьків (29,3±1,4%) стан психічного здоров'я погіршився. Водночас за психологічною підтримкою до фахівців майже ніхто з них не звертався.

Діти та їхні батьки відмітили дуже добру підтримку друзів і родичів. Це відзначили 42,8±1,6% дітей і 47,2±1,4% батьків. Державну підтримку на рівні «добре» і «дуже добре» оцінили 56,8±1,6% опитаних дітей та 37,8±1,2% батьків.

Аналіз відповідей респондентів стосовно оцінки власного здоров'я показав таке. Здоровими і скоріше здоровими почувалися відповідно 65,1±1,5% і 29,5±1,4% дітей, скоріше хворими, ніж здоровими, — 4,2±0,6%, а хворими — 1,2±0,3%. Показники хронічної захворюваності дітей та підлітків за даними їхнього опитування та за відповідями опитування їхніх батьків наведено в таблиці 2.

За аналізом даних анкетування (табл. 2), 77,7±1,3% дітей не визнали наявності хронічних соматичних захворювань, що майже збіглося з відповідями їхніх батьків (63,6±1,4%). Структуру хронічних захворювань обумовили (у порядку зменшення) алергічний риніт, захворювання кістково-м'язової системи, хронічний тонзиліт, хвороби серцево-судинної, травної, бронхолегеневої систем, міопія, цукровий діабет.

За результатами опитування стосовно медичного забезпечення дітей, 26,5±1,4% із них за період спостереження зверталися по медичну допомогу, за відповідями батьків — дещо частіше (32,5±1,4%). Медична допомога підліткам здійснювалася безпосередньо на лікарському прийомі у 48,6±1,6 % випадків, із застосуванням засобів комунікації (інтернету та телефону) у 24,3±1,3% випадків, а третині опитуваних дітей шкільного віку та підлітків (27,1±1,4%) медичну допомогу було надано в змішаному форматі — як при зустрічі, так із застосуванням телекомунікацій. У порівнянні відповідей дітей та матерів суттєвих розбіжностей з відповідями на ці питання не виявлено.

Висновки

Результати анонімного онлайн-опитування внутрішньо переміщених дітей шкільного віку та підлітків віком 11–17 років та їхніх батьків щодо відчуттів у перші місяці повномасштабного вторгнення в Україну засвідчив напружений психоемоційний стан у переважної більшості. Найпоширенішими емоційними реакціями як у дітей, так і в батьків були відчуття страху за життя дитини та рідних, домівку, житло та майно родини. Майже в третини всіх опитуваних відмічалася постійне відчуття тривоги, у п'ятій частині — панічні атаки, відчуття небезпеки, незахищеності, безпорадності та відчаю.

У підлітків спостерігалася наростання негативних емоцій порівняно з довоєнним часом. Такі зміни відчували від чверті до майже половини респондентів, що проявлялося у відчуттях суму та спустошення під час війни, бажанні усамітнення, виконанні певних дій (ритуалів), плачу та баченні кошмарних снів. У третини внутрішньо переміщених дітей шкільного віку та підлітків і в половини їхніх батьків стан

психічного здоров'я погіршувався, але по психологічну підтримку до фахівців майже ніхто з них не звертався.

Відчуття запаморочення, головного білю, прискореного серцебиття, болю в животі, коли для цього не було причин, визначалися в кожного п'ятого з опитаних підлітків, що може стати основою для формування психосоматичної патології. По медичну допомогу звертався майже кожний четвертий підліток.

Фактором стабілізації психоемоційного стану як підлітків, так і їхніх батьків була віра, що жайття війни скінчиться і все буде добре (що опосередковано свідчить про достатній потенціал життєстійкості).

Актуальною формою медико-психологічної допомоги внутрішньо переміщеним дітям шкільного віку та підліткам є організація мультидисциплінарної команди в складі психологів, лікарів, педагогів.

Перспективи подальших досліджень полягають у проведенні соціально-гігієнічних досліджень цього контингенту дитячого населення для створення маркерів, орієнтуючись на які лікарі, психологи, педагоги, батьки зможуть своєчасно визначити психоемоційні проблеми і далі піклуватися про збереження здоров'я дітей та підлітків у сучасних соціально-економічних умовах та в майбутньому.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Antipkin YG, Volosovets OP, Maidannik VG, Berezenko VS, Moiseenko RO, Vygovska OV et al. (2018). Status of child population health – the future of the country (part 1). Zdorov'e Rebenka. 13 (1): 1–11. [Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ, Березенко ВС, Моїсеєнко РО, Виговська ОВ та ін. (2018). Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни (частина 1). Здоров'я ребенка. 13 (1): 1–11]. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059>.
- Balakireva OM, Bondar TV, Danylenko GM, Levin RYa, Nguyen N–MK, Pavlova DM et al. (2019). Social conditionality and indicators of adolescent and youth health in Ukraine: according to the results of a sociological study within the framework of the international project «Health and behavioral orientations of Ukrainian youth». Kyiv: Foliant: 127. [Балакірева ОМ, Бондар ТВ, Даниленко ГМ, Левін РЯ, Нгуєн Н–МК, Павлова ДМ та ін. (2019). Соціальна обумовленість та показники здоров'я підлітків та молоді: за результатами соціологічного дослідження в межах міжнародного проекту «Здоров'я та поведінкові орієнтації учнівської молоді». Київ: Фоліант: 127].
- Fernando C, Ferrari M. (2013). Handbook of Resilience in Children of War. New York: Springer: 311. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6375-7>.
- IOM. (2023). Migration Data Portal: Ukraine. URL: <https://www.migrationdataportal.org/ukraine/crisis-movements>.
- Mohseni M, Ghasemi Dastgerdi A, Eftekhari Renani M. (2020). War, armed conflict, and children's health. Archives de pediatrie. 27 (6): 348–349. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2020.05.009>.
- Peresypkina TV, Redka IV, Sydorenko TP, Necheporenko NI, Golubnycha GI, Peresypkina AM. (2019). Metodyka otsinky informatsiinoi znachushchosti medyko-sotsialnykh faktoriv, yaki vplyvayut na zdoroviaorієntovanu povedinku shkoliariv. Avtorske pravo na tvir № 89688 vid 11.06.19. [Пересипкіна ТВ, Редька ІВ, Сидоренко ТП, Нечепоренко НІ, Голубнича ГІ, Пересипкіна АМ (2019). Методика оцінки інформаційної значущості медико-соціальних факторів, які впливають на здоров'яорієнтовану поведінку школярів. Авторське право на твір №89688 від 11.06.19].
- Slabky GO, Melnyk PS, Dzyuba OM, Chepelevska LA, Kudrenko MV. (2017). Shchorichna dopovid pro stan zdorovia naseleennia, sanitarno-epidemichnu sytuatsiiu ta rezultaty diialnosti systemy okhorony zdorovia Ukrainy. 2016 rik. Kyiv: MOZ Ukrainy, DU «UISD MOZ Ukrainy»: 516. [Слабкий ГО, Мельник ПС, Дзюба ОМ, Чепелевська ЛА, Кудренко МВ. (2017). Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік. Київ: МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України»: 516].
- The Lancet Child Adolescent Health. (2022). Children: innocent victims of war in Ukraine. Lancet Child Adolesc Health. 6 (5): 279. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00102-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00102-X).
- Theirworld. (2023). Education and trauma help for children living in Ukraine war zone. 2022. URL: <https://theirworld.org/news/education-and-trauma-help-for-children-in-ukraine-conflict-zone/>.
- UNICEF. (2023). UNICEF Ukraine Humanitarian Situation Report No. 24: 24 February – 31 December 2022. URL: <https://reliefweb.int/report/ukraine/unicef-ukraine-humanitarian-situation-report-no-24-24-february-31-december-2022>.

Відомості про авторів:

Даниленко Георгій Миколайович — д.мед.н., проф., виконуючий обов'язки директора ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А; тел. +38 (057) 262-50-19. <https://orcid.org/0000-0001-9414-1346>.

Страшок Лариса Анатоліївна — д.мед.н., проф., керівник відділення наукової організації медичної допомоги школярам та підліткам ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»; проф. каф. педіатрії та неонатології №3 Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-9683-4776>.

Сидоренко Тетяна Павлівна — к.мед.н., ст.н.с. відділення наукової організації медичної допомоги школярам та підліткам ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А; тел. +38 (057) 262-70-45. <https://orcid.org/0000-0002-2189-7158>.

Ісакова Марина Юрївна — к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії та неонатології №3 Харківського НМУ; ст.н.с. відділення наукової організації медичної допомоги школярам та підліткам ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А; тел. +38 (057) 262-70-45. <https://orcid.org/0000-0002-7014-7417>.

Завєля Еліна Михайлівна — к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії та неонатології №3 Харківського НМУ; ст.н.с. відділення наукової організації медичної допомоги школярам та підліткам ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А; тел. +38 (057) 262-70-45. <https://orcid.org/0000-0001-9887-0159>.

Водолажський Максим Леонідович — к.мед.н., заст. директора ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0003-3806-6024>.

Стаття надійшла до редакції 11.03.2023 р., прийнята до друку 16.05.2023 р.

УДК 618.17-008.8-055.25:577.175.6

В.О. Диннік¹, О.О. Диннік², О.Г. Верхошанова¹, Г.О. Гавенко¹

Оцінка адаптаційно-компенсаторних можливостей дівчат із розладами менструальної функції

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

²Харківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 4(132): 56-61. doi 10.15574/SP.2023.132.56

For citation: Dynnik VO, Dynnik OO, Verchoshanova OG, Havenko HO. (2023). Assessment of adaptative and compensatory capabilities of girls with disorders of menstrual function. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(132): 56-61. doi 10.15574/SP.2023.132.56.

На тривалість і регулярність менструального циклу впливає багато факторів, у тому числі психосоціальний стрес, який може призводити до активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи.

Мета — оцінити рівні стресових гормонів кортизолу, інсуліну (ІРІ), пролактину (ПРЛ), індексу кортизол/інсулін (К/Ін) у дівчат-підлітків із розладами менструальної функції.

Матеріали та методи. Обстежено 177 дівчат віком 12–17 років із порушеннями менструальної функції (87 — з аномальними матковими кровотечами (АМК), 90 — з олігоменореєю (ОМ)). Групу порівняння становили 57 дівчат того ж віку з нормальним менструальним циклом, обстежених у ранню фолікулярну фазу.

Для визначення рівня адаптивних можливостей організму виміряно вміст кортизолу, ІРІ, ПРЛ у сироватці крові натщесерце за допомогою імуноферментного методу. Усі гормони визначено згідно з інструкціями до наборів. Обчислено коефіцієнт К/Ін.

Результати. У дівчат із порушеннями менструальної функції виявлено три типи реакції з боку надниркових залоз, які виражалися в підвищенні рівня кортизолу понад 75 і 90 перцентилів, зниженні (нижче 10 перцентилів) та коливаннях його в межах фізіологічних значень. При значеннях кортизолу понад 90 перцентилів середній рівень глюкози, ІРІ та НОМА в дівчат-підлітків з ОМ не відрізнявся від нормативних значень, а у хворих на АМК ці показники були значно вищими, ніж у підлітків з ОМ. Співвідношення К/Ін у дівчат з ОМ в 1,8 раза перебільшувало аналогічний показник у підлітків з АМК ($p < 0,04$) і було трохи більшим, ніж у групі порівняння (групу порівняння становили 57 дівчат того ж віку з нормальним менструальним циклом, обстежених у ранню фолікулярну фазу), що свідчить про задовільну реакцію переносимості стресу. За АМК цей коефіцієнт знижувався, що може вказувати на виснаження адаптаційних можливостей організму. Така ж ситуація простежувалася і при підвищенні кортизолу понад 75 перцентилів. При рівні кортизолу в межах фізіологічних значень вміст глюкози і ІРІ теж не виходив за межі нормативних коливань. Коефіцієнт напруги (співвідношення К/Ін) не мав суттєвої різниці залежно від типу порушень і був значно зниженим. Відсутність змін вмісту кортизолу та ІРІ в сироватці крові у відповідь на появу розладів менструальної функції може свідчити про певну нестійкість щодо розвитку захисних реакцій організму дівчат-підлітків із розладами менструації.

Висновки. Виявлені зміни вмісту кортизолу, ІРІ, К/Ін та ПРЛ як маркерів неспецифічної стрес-реакції в структурі адаптаційної відповіді при розладах менструальної функції несуть додаткову інформацію про порушення адаптації до стресу та стан компенсаторних можливостей організму дівчинки, розширюють уявлення про патогенетичні механізми цих розладів і можуть бути використані як під час оцінювання стану адаптації, так і під час розроблення відповідних профілактичних стратегій.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: порушення менструальної функції, дівчата-підлітки, адаптаційно-компенсаторні можливості, кортизол, інсулін, пролактин, коефіцієнт напруги.

Assessment of adaptative and compensatory capabilities of girls with disorders of menstrual function

V.O. Dynnik¹, O.O. Dynnik², O.G. Verchoshanova¹, H.O. Havenko¹

¹SI «Institute of Child and Adolescent Health of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

²Kharkiv National Medical University, Ukraine

The duration and regularity of the menstrual cycle are influenced by many factors, including psychosocial stress, which can lead to activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system.

Purpose — to assess the levels of stress hormones cortisol, insulin (IRI), prolactin, and the cortisol/insulin (K/In) index in adolescent girls with menstrual disorders.

Materials and methods. 177 adolescent girls aged 12–17 years with menstrual disorders were examined (87 with abnormal uterine bleeding (AUB), 90 — with oligomenorrhea (OM)). The comparison group consisted of 57 girls of the same age with normal menstrual cycles examined in the early follicular phase.

The level of cortisol, insulin, prolactin (PRL) was measured in blood serum on an empty stomach using the immunoenzyme method to determine the level of organism's adaptive capabilities. All hormones were defined according to the instructions for the kits. The ratio of K/In was calculated.

Results. In girls with menstrual disorders, three types of reaction from the adrenal glands were found, which were expressed in increased levels of cortisol above 75 and 90 percentile, a decrease (below 10 percentile) and its fluctuations within physiological values. At cortisol values above the 90 percentile, the average level of glucose, IRI, and HOMA in teenage girls with OM did not differ from the normative values, and in patients with AUB these indicators were significantly higher than in adolescents with OM. The K/In ratio in girls with OM by 1.8 times exceeded the similar indicator of adolescents with AUB ($p < 0.04$) and was slightly higher than in the comparison group, which indicates a satisfactory reaction of stress tolerance. With AUB, this coefficient decreased, which may indicate exhaustion of the body's adaptive capabilities. The same situation was

observed when cortisol increased above the 75 percentile. When the cortisol level was within physiological values, the content of glucose and IRI also did not go beyond the limits of normative fluctuations. The stress ratio (K/In) had no significant difference depending on the type of violations and was significantly reduced. The absence of changes in the content of cortisol and IRI in the blood serum in response to the onset of menstrual disorders may indicate a certain instability in the development of the body's protective reactions in teenage girls with menstrual disorders.

Conclusions. The revealed changes in the content of cortisol, insulin, K/In and PRL as markers of a non-specific stress reaction in the structure of the adaptive response in disorders of menstrual function carry additional information about impaired adaptation to stress and the state of compensatory capabilities of the girl's body, expand the understanding of pathogenetic mechanisms these disorders and can be used both in the assessment of the state of adaptation and in the development of appropriate preventive strategies.

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: disorders of menstrual function, teenage girls, adaptive and compensatory capabilities, cortisol, insulin, prolactin, stress ratio

Вступ

Особливий інтерес до стану здоров'я дівчаток-підлітків цілком зрозумілий. Вони є найближчим репродуктивним потенціалом країни. А їхня кількість неухильно зменшується.

Криза демографічної ситуації в Україні обумовлена не лише соціальними, економічними причинами, але й низькими репродуктивними можливостями сучасної молоді, достатньо великим рівнем поширеності різних гінекологічних захворювань [2,10,12]. Тому здоров'я кожної дівчинки, збереження її репродуктивного потенціалу — одне з найважливіших завдань сучасного суспільства. Своєчасна діагностика відхилень статевого розвитку, порушень становлення менструальної функції сприяє призначенню адекватних медико-профілактичних комплексів терапії, динамічному спостереженню, попереджає розвиток серйозних ускладнень та пов'язаних із ними репродуктивних втрат, тобто стоїть на варті поліпшення демографічної ситуації. Все це набуває ще більшого значення, враховуючи повномасштабну війну. Репродуктивне здоров'я і репродуктивний потенціал має фундаментальне значення для сталого розвитку суспільства.

Регулярний менструальний цикл є важливим показником здорової репродуктивної системи. Порушення циклу або його нерегулярність є серйозною гінекологічною проблемою як серед дорослих жінок репродуктивного віку, так і особливо серед підлітків, які є резервом із реалізації репродуктивного майбутнього.

Характеристики менструального циклу описані з погляду частоти, регулярності, тривалості та кількості менструальних виділень. Менструальний цикл зазвичай найбільш нерегулярний у крайніх точках репродуктивного життя (менархе та менопауза) [8]. Більшість підлітків

мають менструальні цикли, які потрапляють до параметрів 21–45 дів, тривалість їх не перебільшує 8 дів, а об'єм крововтрати оцінюється за впливом на якість життя [4,11,14].

Проте доволі великий прошарок дівчат-підлітків страждають на різні порушення менструальної функції [5,14,16]. Існує багато розладів менструального циклу в дівчат, особливо часто зустрічаються: олігоменорея (ОМ), аномальні маткові кровотечі (АМК), аменорея, дисменорея та ін.

Одним з основних факторів, який впливає на формування розладів менструальної функції, є стрес, який пригнічує гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову вісь, що призводить до овуляторної дисфункції [1,8,11]. Найбільш інформативними маркерами неспецифічної стресорної відповіді в структурі адаптаційної реакції є кортизол, інсулін (ІРІ) та їхнє співвідношення [3,7,10,15].

Кортизол впливає на обмін речовин, підтримку метаболізму білків, жирів, вуглеводів. Він посилює гліюконеогенез, підвищує рівень глюкози в крові та знижує інтенсивність її утилізації тканинами, протидіючи тим самим інсуліну. Єдиним гормоном, який знижує вміст глюкози в крові, є інсулін. Підвищення в крові кортизолу може бути реакцією на хронічний або раптовий стрес. Активація стрес-реалізуючої системи супроводжується підвищенням активності стрес-лімітуючої (інсулін, пролактин), які сприяють обмеженню тривалості та інтенсивності стресової реакції.

У зв'язку з цим дослідження вмісту кортизолу, ІРІ, пролактину (ПРЛ) у дівчат із розладами менструального циклу для надання оцінки компенсаторно-адаптаційних можливостей вельми актуально.

Мета дослідження — оцінити рівні стресових гормонів кортизолу, ІРІ, ПРЛ, індексу кортизол/інсулін (К/Ін) у дівчат-підлітків із розладами менструальної функції.

Таблиця

Середні значення кортизолу, інсуліну, глюкози, кортизол-інсулінового індексу та індексу інсулінорезистентності в пацієнток із розладами менструальної функції

Показник	Статистичний показник	Група		
		АМК	ОМ	порівняння
Кортизол нмоль/л	n M±SD Me	87 426,5±235,0 389,0	90 439,2±223,5 397,8	57 491,8±217,6 424,0
ПРЛ, мМО/л	n M±SD Me	90 408,5±252,1* 348,5	90 411,3±225,6* 365,1	57 345,9±156,8 313,0
Глюкоза, ммоль/л	n M±SD Me	66 5,1±0,5** 5,0	90 4,9±0,5 4,9	47 5,1±0,5 5,1
ІРІ мкМО/мл	n M±SD Me	87 18,9±9,1*,** 18,1	90 15,9±8,6* 14,1	57 12,5±5,4 12,0
НОМА, од	n M±SD Me	66 4,6±2,4*,** 4,4	90 3,6±2,1* 3,2	47 2,8±1,2 2,8
К/ІРІ	n M±SD Me	66 26,14±17,1 21,4*,**	72 34,6±23,4 28,3*	47 64,5±38,9 53,3

Примітки: * — $p < 0,01$ – $0,001$ щодо групи порівняння; ** — $p < 0,04$ – $0,001$ при зіставленні груп АМК та ОМ між собою. Не усім хворим визначено повний спектр обстеження з технічних причин.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано в ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІОЗДП НАМН»). Під спостереженням перебувало 177 дівчат віком 12–17 років із порушеннями менструальної функції (87 — з АМК, 90 — з ОМ). Групу порівняння становили 57 дівчат того ж віку з нормальним менструальним циклом, які були обстежені в ранню фолікулярну фазу.

За допомогою імуноферментного аналізу виміряно концентрації в сироватці крові кортизолу, ПРЛ із використанням аналізатора «Rayto RT 2100C» (Німеччина), наборів фірми «Бест-Діагностик» (Україна). Визначення ІРІ проведено з використанням комерційних наборів реагентів фірми «DRG Instruments GmbH» (Німеччина), а глюкози — за допомогою комерційних на-

борів фірми «Генезис». Індекс інсулінорезистентності (НОМА) розраховано за формулою:

$$\text{НОМА} = (G_0 \times \text{Ins}_0) / 22,5,$$

де G_0 — рівень глюкози плазми крові натще, ммоль/л;

Ins_0 — вміст ІРІ в сироватці крові натще, мкО/мл.

Наявність інсулінорезистентності (ІР) у хворих діагностовано за умови рівня НОМА, вищого за 3,5 ум. од. Тяжкість стану напруги визначено не за абсолютним вмістом кортизолу та ІРІ, а за величиною коефіцієнта напруги К/Ін.

Статистичну обробку результатів проведено за допомогою пакетів прикладних програм «Statgraphics Plus for Windows 5.0» і «SPSS Statistics 17.0».

У роботі з пацієнтами дотримано етичних принципів. Підписано добровільну інформовану згоду пацієнтами на проведення біомедичних досліджень. Протокол дослідження схвалено етичним комітетом при ДУ «ІОЗДП НАМН».

Результати дослідження та їх обговорення

Середні базальні значення глюкози, кортизолу в дівчат із порушеннями менструальної функції (АМК та ОМ) були в межах фізіологічних значень (табл.). Проте в підлітків з АМК рівень глюкози був вірогідно вищим, ніж у дівчат з ОМ ($p < 0,01$). Середній вміст ІРІ, ПРЛ, індексу НОМА був вірогідно вищим, ніж у дівчат із групи порівняння; у пацієнток з АМК кон-

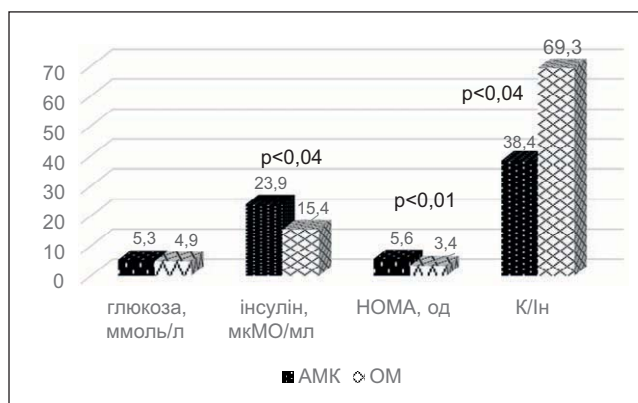


Рис. 1. Середні значення глюкози, кортизолу, інсуліну, індексу інсулінорезистентності та кортизол-інсулінового індексу в пацієнток із порушеннями менструального циклу при рівні кортизолу понад 90 перцентилів

центрація ІРІ, значення індексу НОМА значно перебільшували аналогічні показники дівчат з ОМ.

Враховуючи, що кортизол є одним із біологічних маркерів стресу, який може впливати на збільшення вироблення глюкози в печінці та секрецію ІРІ, проаналізовано вміст глюкози та ІРІ залежно від рівня кортизолу. Виявлено три типи реакції з боку надниркових залоз, які виражалися в підвищенні рівня кортизолу понад 75 і 90 перцентилів, у зниженні (нижче 10 перцентилів) та коливаннях його в межах фізіологічних значень. При значеннях кортизолу понад 90 перцентилів середній рівень глюкози, ІРІ та НОМА в дівчат з ОМ не відрізнявся від нормативних значень, а у хворих на АМК ці показники були значно вищими, ніж у підлітків з ОМ (рис. 1). Тобто метаболічні порушення з боку вуглеводного обміну на тлі підвищення вмісту кортизолу більш притаманні хворим з АМК.

Співвідношення К/Ін у дівчат із ОМ в 1,8 раза перевищувало аналогічний показник підлітків з АМК ($p < 0,04$) і було трохи більшим, ніж у групі порівняння, що свідчить про задовільну реакцію переносимості стресу. За АМК цей коефіцієнт знижувався, що може вказувати на виснаження адаптаційних можливостей організму. Така ж ситуація простежувалася і при підвищенні кортизолу понад 75 перцентилів (рис. 2).

При рівні кортизолу в межах фізіологічних значень вміст глюкози і ІРІ теж не виходив за межі нормативних коливань, проте середня концентрація глюкози в дівчат з АМК була вірогідно більшою, ніж у підлітків з ОМ (рис. 3). Середнє значення НОМА в пацієток з АМК було вірогідно вищим, ніж у дівчат з ОМ ($p < 0,01$). К/Ін не мав суттєвої різниці залежно від типу порушень і був значно зниженим. Відсутність змін вмісту кортизолу та ІРІ в сироватці крові може свідчити про певну нестійкість щодо розвитку захисних реакцій організму дівчат-підлітків із розладами менструацій.

Слід зазначити, що середні значення глюкози крові не перебільшували нормативних коливань, а ось рівні ІРІ, НОМА були вищими за фізіологічні значення. К/Ін, навпаки, був дуже низьким, що може свідчити про серйозне виснаження адаптаційних можливостей.

Середній вміст ПРЛ не мав суттєвої різниці між хворими з АМК і ОМ і був вірогідно вищим, ніж у групі порівняння. Виявилося, що підвищення рівня ПРЛ відбувалося відповідно до змін концентрації кортизолу. Найменші зна-

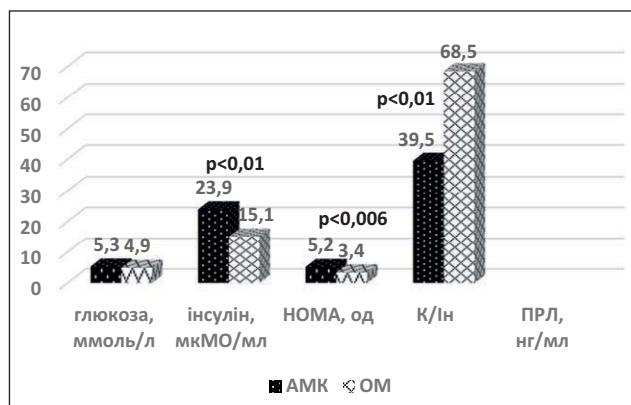


Рис. 2. Середні значення глюкози, кортизолу, інсуліну, індексу інсулінорезистентності та кортизол-інсулінового індексу в пацієток із порушеннями менструального циклу при рівні кортизолу понад 75 перцентилів

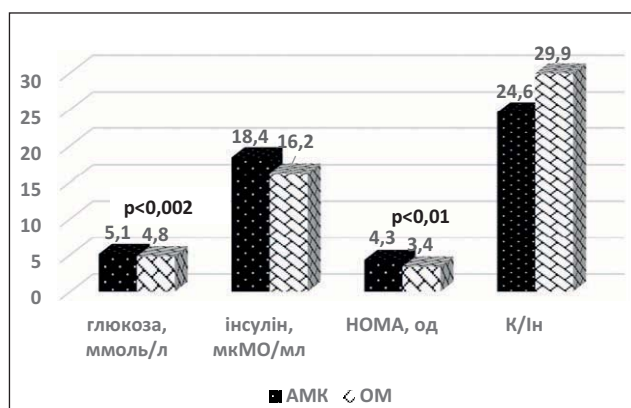


Рис. 3. Середні значення глюкози, кортизолу, інсуліну, індексу інсулінорезистентності та кортизол-інсулінового індексу в пацієток із порушеннями менструального циклу при рівні кортизолу в межах нормативних значень

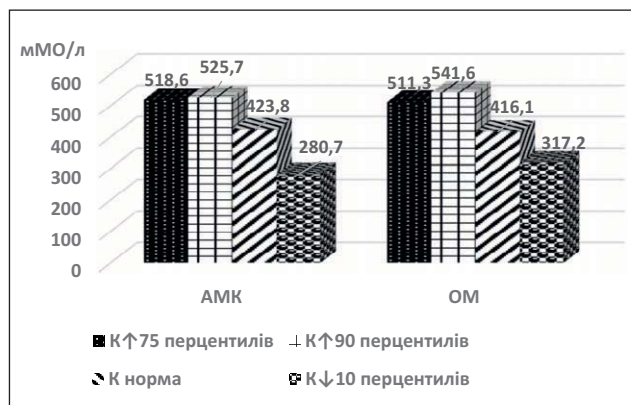


Рис. 4. Середні рівні пролактину залежно від вмісту кортизолу

чення ПРЛ реєструвалися при вмісті кортизолу нижче 10 перцентилів, а найвищі — при рівні кортизолу понад 90 перцентилів (рис. 4).

Проаналізовано вміст кортизолу, ПРЛ, ІРІ та К/Ін у пацієток залежно від тривалості порушень менструальної функції на момент звернення по медичну допомогу.

Аналіз вчасного звернення по медичну допомогу підлітків з ОМ, тобто відразу після затримки менструації не більше ніж на 2–3 тижні, з'ясував, що тільки 13,9% дівчат зверталися по допомогу в цей термін. Більшість (62,7%)

пацієнток була оглянута лікарями після двох, а то і трьох років існування порушень. Тобто тільки кожна сьома дівчина зверталася до лікаря в ранній термін після виникнення порушень менструальної функції. Більшість підлітків потрапляла в поле зору лікарів після довгого існування розладів менструальної функції. Дівчата з АМК, які зверталися по допомогу при існуванні кровотечі не більше 10 діб, становили тільки 22,8%. Ще 21,6% хворих зверталися до лікаря при кровотечі до 2 тижнів. Майже 10% пацієнток прийшли до лікаря після 6 тижнів існування маткової кровотечі.

У хворих на АМК вміст кортизолу, ПРЛ та ІРІ зростав в 1,3 раза з продовженням терміну маткової кровотечі, проте це не набувало статистичної значущості. Співвідношення К/Ін, навпаки, зростало на тлі продовження маткової кровотечі. Можна припустити, що перші ознаки маткової кровотечі для дівчинки є дуже великою стресовою ситуацією, згодом організм дівчинки пристосовується до маткової кровотечі, якщо це не супроводжується дуже різким зниженням рівня гемоглобіну.

У підлітків з ОМ інша ситуація. У них, навпаки, з продовженням існування порушень менструального циклу рівень кортизолу знижується, а ІРІ і ПРЛ — значно підвищується ($p < 0,02-0,05$). Напруження компенсаторних реакцій (коефіцієнт К/Ін) знижується з продовженням терміну існування розладу менструального циклу майже в 1,9 раза ($p < 0,005$).

Отримані результати свідчать про розлади механізмів переносимості стресу організмом дівчинки-підлітка, що залежали від типу порушень менструацій.

Отже, виявлені зміни в гормональній регуляції при розладах менструальної функції, які несуть додаткову інформацію про порушення адаптації до стресу та стан компенсаторних

можливостей організму дівчинки-підлітка, розширюють уявлення про патогенетичні механізми цих розладів і можуть бути використані як під час оцінювання стану адаптації, так і під час розроблення відповідних профілактичних стратегій.

Висновки

Виявлено особливості вмісту основних маркерів стресу кортизолу, ІРІ, їхнє співвідношення та ПРЛ, які залежали від типу порушень менструальної функції. Для дівчат з АМК більш характерним було виснаження адаптивних можливостей.

Зі збільшенням терміну існування захворювання у хворих з АМК спостерігалось зростання значень неспецифічних маркерів стресу (кортизолу, ІРІ), їхнє співвідношення та ПРЛ, що, на наш погляд, може бути пристосувальною реакцією на стрес, який спричинив появу розладу. Подовження існування ОМ, навпаки, призводило до доволі серйозного виснаження адаптивних механізмів щодо стресу.

Величина співвідношення концентрації кортизолу та інсуліну є додатковим критерієм в оцінюванні адаптивно-компенсаторних можливостей організму дівчинки з розладами менструального циклу.

Перспективи подальших досліджень. У результаті проведених досліджень та аналізу виявлених порушень визначено розлади адаптації у хворих із порушеннями менструальної функції. Враховуючи, що в країні іде повномасштабна війна, слід продовжити ці дослідження і порівняти з іншими проявами стресових розладів, а також встановити особливості психологічної стійкості в підлітків із розладами менструального циклу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Arum VRS, Yuniastuti A, Kasimi OW. (2019). The relationship of nutritional status, physical activity, stress, and menarche to menstrual disorder (Oligomenorrhea). *Public Health Perspective Journal*. 4 (1): 37–47.
2. Azhary JMK, Leng LK, Razali N, Sulaiman S, Wahab AVA, Adlan ASA, Hassan J. (2022). The prevalence of menstrual disorders and premenstrual syndrome among adolescent girls living in North Borneo, Malaysia: a questionnaire-based study. *BMC Womens Health*. 13; 22 (1): 341. doi: 10.1186/s12905-022-01929-1. PMID: 35964024; PMCID: PMC9375346.
3. Bielykh O. (2021). Stress response and state of cognitive functions in the perioperative period in elderly patients during laparoscopic cholecystectomy. *ScienceRise: Medical Science*. 1 (40): 34–39. doi: 10.15587/2519-4798.2021.224892.
4. Dynnik VA. (2017). Contemporary trends of the time of the start of sexual development of girls. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 23; 1–2: 122–128. [Диннік ВО. (2017). Сучасні тренди часу статевого розвитку дівчат. *Журнал Національної академії медичних наук України*. 23; 1–2:

- 122–128]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnam-nu_2017_23_1-2_15.
5. Hibina KP, Roshini KN, Andrews MA. (2020). Common menstrual disorders in adolescent girls attending a tertiary care center. *International journal of reproduction, contraception, obstetrics and gynecology*. 9; 3: 1164–1169. URL: <http://www.ijrcog.org/index.php>.
 6. Itriyeva K. (2022). The normal menstrual cycle. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 52 (5): 101183. Epub 2022 May 6. doi: 10.1016/j.cppeds.2022.101183. PMID: 35527220.
 7. Khalimonchik V, Klygunenko O. (2019). Influence of components of anesthesia on dynamics of stress markers in gynecological laparoscopic surgery. *Medicni perspektivi*. 24; 3: 33–39. [Халимончик В, Клігуненко О. (2019). Влияние компонентов анестезии на динамику маркеров стресса в гинекологической лапароскопической хирургии. *Медицинские перспективы*. 24; 3: 33–39]. doi: 10.26641/2307-0404.2019.3.181876.
 8. Kim J, Whitcomb BW, Kwan B, Zava D, Sluss PM, Dietz A et al. (2021). Psychosocial stress and ovarian function in adolescent and young adult cancer survivors. *Human Reproduction*. 36; 2: 405–414. doi: 10.1093/humrep/deaa313.
 9. Liang Z, Xu C, Fan YN, Liang ZQ, Kan HD, Chen RJ et al. (2020). Association between air pollution and menstrual disorder outpatient visits: A time-series analysis. *Ecotoxicol Environ Saf*. 1; 192: 110283. Epub 2020 Feb 12. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.110283. PMID: 32061980.
 10. Lyzohub MV. (2018). Dynamics of Cortisol-Insulin Index and Individual Insulin Resistance in Patients after Surgery on the Lumbar Spine. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*. 3; 7 (16): 117–121. [Лизогуб МВ. (2018). Динаміка кортизол-інсулінового коефіцієнту та індексу інсулінорезистентності у пацієнтів під час оперативних втручань на поперековому відділі хребта. *Український журнал меди-*
 - цини, біології та спорту. 3; 7 (16): 117–121]. doi: 10.26693/jmbs03.07.117.
 11. Maurya P, Meher T, Muhammad T. (2022). Relationship between depressive symptoms and self-reported menstrual irregularities during adolescence: evidence from UDAYA, 2016. *BMC Public Health*. 14; 22 (1): 758. doi: 10.1186/s12889-022-13196-8. PMID: 35422014; PMCID: PMC9011997.
 12. Munro MG, Balen AH, Cho SH, Critchley HOD, Díaz I, Ferriani R et al. (2022). The FIGO ovulatory disorders classification system. *Human Reproduction*. 3(10):2446–2464. doi: 10.1093/humrep/deac180.
 13. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. (2018). The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 143; 3: 393–408. doi: 10.1002/ijgo.12666.
 14. Sasikala A. (2021). Assess the prevalence and factors related to menstrual disorders among adolescent girls. *TNNMC Journal of Obstetrics and Gynaecological Nursing*. 9; 2: 8–12.
 15. Shevchenko AO. (2018). Changes in the content of progesterone, insulin and cortisol in treatment course of pregnant women with the threat of preterm labor in chronic stress conditions. *Zaporozhye medical journal*. 20; 3: 334–338. [Шевченко АО. (2018). Зміни вмісту прогестерону, інсуліну та кортизолу під впливом лікування у вагітних із загрозою передчасних пологів в умовах хронічного стресу. *Запорозький медичний журнал*. 20; 3: 334–338]. doi: 10.14739/2310-1210.2018.3.130826.
 16. Talekar VC, Singh M, Kamble K. (2021). Impact of menstrual disorders on health of adolescent girls: a systematic review. *Uttar pradesh journal of zoology*. 42; 14: 67–76. URL: <https://www.mbimph.com/index.php/UPJOZ/article/view/2265>.
 17. Yaşa C, Uğurlucan FG. (2020). Approach to Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 6; 12 (I1): 1–6. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0200.

Відомості про авторів:

Диннік Вікторія Олександрівна — д.мед.н., заст. директора з наукової роботи ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-7692-1856>.

Диннік Олександра Олексіївна — к.мед.н., доц. каф. акушерства та гінекології № 1 Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, вул. Малиновська, 4. <https://orcid.org/0000-0002-2410-2760>.

Гавенко Ганна Олександрівна — аспірантка ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-1344-0051>.

Верхошанова Оксана Георгіївна — к.мед.н., зав. відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-2793-4060>.

Стаття надійшла до редакції 11.02.2023 р., прийнята до друку 16.05.2023 р.

УДК 616.98-053.2

Н.В. Шляхова², Л.І. Рак¹, Н.С. Шевченко^{1,3}, Т.О. Головка^{1,3}

Поширеність антитіл до SARS-CoV-2 у дітей та підлітків: одноцентрове дослідження

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

²Харківська державна академія фізичної культури, Україна

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 4(132): 62-66. doi 10.15574/SP.2023.132.62

For citation: Shlyakhova NV, Rak LI, Shevchenko NS, Holovko TO. (2023). Prevalence of antibodies to SARS-CoV-2 in children and adolescents: a single-center study. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(132): 62-66. doi 10.15574/SP.2023.132.62.

Незважаючи на те, що в дітей COVID-19 зазвичай перебігає безсимптомно або легко, інфекція SARS-CoV-2 більшою мірою призводить до розвитку відповіді антитіл. Розуміння гуморального імунітету до SARS-CoV-2, у тому числі в дітей, має вирішальне значення для майбутніх стратегій охорони здоров'я та вакцинації. Особливої уваги заслуговують діти з хронічними захворюваннями.

Мета — вивчити рівень поширеності позитивних антитіл до SARS-CoV-2 у дітей та підлітків, які перебували в педіатричному стаціонарі без ознак вірусної хвороби, для розроблення майбутніх стратегій охорони здоров'я.

Матеріали та методи. У 32 дітей віком 6–17 років (14 (43,8%) хлопчиків і 16 (56,2%) дівчаток) проведено кількісне визначення антитіл IgG до SARS-CoV-2 у сироватці крові методом імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів «SARS-CoV-2 S1\|RBD IgG Ab ELISA» («TECAN, IBL International GmbH», Німеччина).

Результати. Більшість (n=27, 84,4%) дітей мали позитивний рівень антитіл класу G до SARS-CoV-2. Серед обстежених дітей 7 (25,9%) осіб мали в анамнезі позитивний ПЛР-тест, 6 (18,8%) — надали інформацію про перенесену інфекцію членами родини. Клінічні прояви, характерні для SARS-CoV-2, були у 2 (7,4%) дітей. Батьки 18 (66,7%) дітей стверджували, що їхні діти не мали жодних симптомів COVID-19, тоді як серед членів родин 6 (33,3%) дітей спостерігали випадки захворювання. Усі діти (n=6, 18,8%), які були вакциновані двома дозами вакцини «Comirnaty®», мали позитивні антитіла IgG до SARS-CoV-2. Антитіла до SARS-CoV-2 були відсутніми в 5 (15,4%) осіб, усі вони були хворими на цукровий діабет першого типу.

Висновки. Дослідження поширеності антитіл до SARS-CoV-2 надає важливу інформацію щодо циркулюючих антитіл проти SARS-CoV-2 у дітей та підлітків, зокрема, з хронічними захворюваннями. Отримані результати показали переважну серопозитивність дітей, яка формується незалежно від клінічних проявів захворювання. Високий рівень антитіл за умов проведення повторної вакцинації підтверджує користь ревакцинації дітей для зміцнення формування пам'яті.

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, SARS-CoV-2, антитіла, поширеність, гуморальний імунітет.

Prevalence of antibodies to SARS-CoV-2 in children and adolescents: a single-center study

N.V. Shlyakhova², L.I. Rak¹, N.S. Shevchenko^{1,3}, T.O. Holovko^{1,3}

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

²Kharkiv State Academy of Physical Culture, Ukraine

³V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

Despite the fact that children with COVID-19 are usually asymptomatic or mild, infection with SARS-CoV-2 is more likely to lead to the development of an antibody response. Understanding humoral immunity to SARS-CoV-2, including in children, is critical for future public health and vaccination strategies. Children with chronic diseases deserve special attention.

Purpose — to study the prevalence of positive antibodies to SARS-CoV-2 in children and adolescents who were in paediatric hospital without signs of viral disease to develop future healthcare strategies.

Materials and methods. In 32 children aged 6–17 years (14 (43.8%) boys and 16 (56.2%) girls) quantitative determination of IgG antibodies to SARS-CoV-2 in blood serum was carried out by enzyme immunoassay using commercial SARS-CoV-2 S1\|RBD IgG Ab ELISA (TECAN, IBL International GmbH, Germany).

Results. The majority (n=27, 84.4%) of children had a positive level of class G antibodies to SARS-CoV-2. 7 (25.9%) children had a positive PCR test in their anamnesis, 6 (18.8%) persons provided information about the infection transmitted by family members. Clinical manifestations characteristic of SARS-CoV-19 were present in 2 (7.4%) children. Parents of 18 (66.7%) children claimed that their children had no symptoms of COVID-19, while family members of 6 (33.3%) children had cases of the disease. All children (n=6, 18.8%) who were vaccinated with two doses of Comirnaty® vaccine had positive IgG antibodies to SARS-CoV-2. Antibodies to SARS-CoV-2 were absent in 5 (15.4%) people, all of them were patients with type 1 diabetes.

Conclusions. The study of the prevalence of antibodies to SARS-CoV-2 provides important information about circulating antibodies against SARS-CoV-2 in children and adolescents, in particular those with chronic diseases. The obtained results showed the predominant seropositivity of children, which is formed regardless of the clinical manifestations of the disease. A high level of antibodies under the conditions of revaccination confirms the benefit of revaccination of children to strengthen memory formation.

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, SARS-CoV-2, antibodies, prevalence, humoral immunity.

З моменту появи нового типу коронавірусу SARS-CoV-2, який викликав тяжкий респіраторний синдром COVID-19, основна увага дослідників нового збудника була прикута до дорослих, адже перебіг інфекції в них характеризувався вираженим симптомокомплексом. Загальноприйнятим було твердження, що діти рідко заражаються SARS-CoV-2 та здебільшого мають безсимптомний або легкий перебіг хвороби [1,7,12]. З поширенням пандемії з'явилися дані, що діти також сприйнятливі до інфекції і можуть мати тяжку форму захворювання з розвитком унікального мультисистемного гіперзапального синдрому (MIS-C) [14]. Однак переважна більшість інфікованих дітей все ж мають легкі або невиражені симптоми, які частіш залишаються непоміченими та не діагностуються, тому реальна захворюваність на COVID-19 у дітей недооцінюється [10,13,16].

Ж. Лі та співавт. показали, що ризик передачі від безсимптомної людини з інфекцією SARS-CoV-2 менший за ризик від людини із симптомами [11], отже, діти не роблять великого внеску в поширення SARS-CoV-2. Однак пізніші дослідження припустили, що як безсимптомні, так і люди із симптомами здатні виділяти вірус протягом тривалого часу (від 2 до 3 тижнів) [7]. Дослідження вірусного навантаження верхніх дихальних шляхів у дітей з інфекцією SARS-CoV-2 показало, що безсимптомні діти мали значно вищі порогові значення, ніж діти із симптомами, тоді як вірусне навантаження було в них нижчим. Ці результати були однаковими у всіх досліджуваних і не залежали від статі, етнічної приналежності та раси. Саме тому діти можуть відігравати важливу епідеміологічну роль, сприяючи поширенню інфекції в спільнотах і/або підвищуючи колективний імунітет [6,13].

Слід зазначити, що на сьогодні існує багато невизначеності щодо серологічних реакцій на коронавірусну інфекцію 2019 року. Крім того, недостатньо даних щодо серопревалентності в різних популяціях, особливо в дітей та підлітків.

Мета дослідження — вивчити рівень поширеності позитивних антитіл до SARS-CoV-2 у дітей та підлітків, які перебували в педіатричному стаціонарі без ознак вірусної хвороби для розроблення майбутніх стратегій охорони здоров'я.

Матеріали та методи дослідження

Дизайн дослідження. Обстежено 32 дитини віком 6–17 років (14 (43,8%) хлопчиків і 18 (56,2%) дівчаток), які перебували на ста-

ціонарному лікуванні в ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» (ДУ «ІОЗДП НАМН України») у січні-лютому 2022 року. Більшість обстежених дітей (24 особи, 75,0%) мали хронічну соматичну патологію, з яких 16 (50,0%) осіб хворіли на цукровий діабет I типу, а 8 (25,0%) дітей — на ювенільний ідіопатичний артрит. Тестування проводили під час забору крові для контролю основного захворювання.

Групу порівняння становили 8 дітей, які проходили обстеження щодо встановлення стану здоров'я з приводу функціональних порушень і не мали хронічних захворювань. Тестування проводили під час забору крові для проведення загальноклінічних досліджень.

У ході дослідження реєстрували вік, стать, а також наявність симптомів, пов'язаних із COVID-19, зокрема протягом останнього місяця. Крім того, з'ясовували наявність даних про перенесення, підтвердження або підозріння на COVID-19 у членів родини. Симптоми, пов'язані з COVID-19, були визначені як лихоманка ($>37,5^{\circ}\text{C}$), біль у горлі, кашель, задишка, тахіпное, головний біль, спазми в животі та діарея. Враховували інформацію щодо наявності вакцинації проти SARS-CoV-2 у дитини та в родині, а також відомості про частоту перенесених гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) дитиною протягом року.

Критерії вилучення: клінічні прояви COVID-19 та позитивний тест на SARS-CoV-2.

Аналіз сироватки. Кількісне визначення антитіл IgG до SARS-CoV-2 у сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів «SARS-CoV-2 S1\|RBD IgG Ab ELISA» («TECAN, IBL International GmbH», Німеччина) відповідно до інструкції виробника (чутливість — 100%; специфічність — 99,3%). При рівні антитіл <9 U/ml результат вважали негативним; при 9–11 U/ml — граничним; при >11 U/ml, — позитивним. Слід зазначити, що в дослідженні не виявили зразків із граничними значеннями.

Статистична обробка передбачала аналіз частотних показників із використанням критеріїв порівняння і визначення достовірності відмінностей частотних показників методом кутового перетворення Фішера.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. На участь

Таблиця

Характеристика дітей з урахуванням позитивності антитіл до SARS-CoV-2

Основні показники групи	Загальна група	Антитіла до SARS-CoV-2	
		позитивні	негативні
Кількість дітей, абс. (%)	32 (100)	27 (84,4)	5 (15,6)
Вік (роки), М (SD)	14,1 (2,9)	13,8 (3,2)	15,4 (1,3)
Стать: — хлопчики, абс. (%) — дівчата, абс. (%)	14 (43,8) 18 (56,3)	11 (40,7) 16 (59,3)	3 (60,0) 2 (40,0)
Хронічні захворювання, абс. (%)	24 (75,0)	19 (70,4)	5 (100,0)
Функціональні порушення, абс. (%)	8 (25,0)	8 (29,6)	0
Індекс маси тіла, М (SD) Кількість дітей відповідно оцінки маси тіла (центильний розподіл): <5%, абс. (%) ≥5–85%, абс. (%) >85–≤95%, абс. (%) >95%, абс. (%)	19,9 (2,6) 1 (3,1) 28 (87,5) 2 (6,3) 1 (3,1)	20,0 (2,8) 1 (3,7) 23 (85,2) 2 (7,4) 1 (3,7)	19,9 (1,5) 0 5 (100,0) 0 0
Вакцинація, абс. (%)	6 (18,8)	6 (22,2)	0
Позитивний ПЛР-тест на COVID-19, абс. (%)	7 (21,9)	7 (25,9)	0
Дані анамнезу дитини: — вважали, що хворіли на COVID-19, абс. (%) — вважали, що не хворіли на COVID-19, абс. (%)	2 (6,3) 18 (56,3)	2 (7,4) 18 (66,7)	0 5 (100,0)
Дані сімейного анамнезу: — позитивний ПЛР-тест на COVID-19 у членів сім'ї, абс. (%) — вважали, що члени сім'ї хворіли на COVID-19, абс. (%) — вважали, що члени сім'ї не хворіли на COVID-19, абс. (%)	14 (43,8) 1 (3,1) 17 (53,1)	13 (48,1) 1 (3,7) 13 (48,1)	1 (20,0) 0 4 (80,0)

в імунологічному дослідженні отримано інформовану згоду пацієнтів (дітей, батьків або опікунів) відповідно до стандартів належної клінічної практики.

Результати дослідження та їх обговорення

Загальну характеристику отриманих результатів наведено в таблиці. На момент дослідження всі діти мали негативний результат полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР-тест) на визначення SARS-CoV-2. Вивчення рівня поширеності позитивності антитіл класу G (IgG) до SARS-CoV-2 показало, що він становив 84,4%. Вірогідних відмінностей щодо віку, статі, показників фізичного розвитку в групах дітей залежно від наявності антитіл до SARS-CoV-2 не виявлено.

Серед серопозитивних (27 осіб) лише 7 (25,9%) дітей мали в анамнезі документальне підтвердження виявлення SARS-CoV-2 (позитивний ПЛР-тест). При вивченні індивідуального і сімейного анамнезу дітей із позитивними результатами лише 6 (22,2%) осіб надали інформацію про перенесену хворобу членами родини. Батьки ще 2 (7,4%) дітей вважали, що їхні діти мали симптоми COVID-19, між тим підтверджувальні тести не робили. В одній

з цих родин були впевнені, що ніхто з членів родини, окрім дитини, не хворів на COVID-19. Батьки 18 (66,7%) дітей стверджували, що їхні діти протягом періоду епідемії не мали жодних симптомів COVID-19.

Серед обстежених були вакциновані 6 дітей, таким чином, частота вакцинації в досліджуваній групі становила лише 18,8%. Слід зазначити, що всі 6 осіб були вакциновані двома дозами вакцини «Comirnaty®/Pfizer-BioNTech» і мали високий рівень антитіл IgG до SARS-CoV-2. Одна (3,1%) дитина перенесла COVID-19, що підтверджено позитивним ПЛР-тестом, і була вакцинована через три місяці після хвороби. Троє (9,4%) дітей були вакциновані після випадків тяжкого перебігу COVID-19 в інших членів родини. Переважно діти були щеплені за рекомендацією лікарів у зв'язку з наявністю хронічного захворювання — цукрового діабету, при цьому їхні родини не повідомляли про випадки інфікованості на SARS-CoV-2. Серед дітей з ювенільним ідіопатичним артритом вакцинованих не було.

Антитіла до SARS-CoV-2 були відсутніми лише в 5 (15,6%) підлітків, усі вони мали цукровий діабет I типу. Батьки дітей цієї групи були впевнені, що діти не хворіли на COVID-19,

а чотири сім'ї вказали на відсутність захворювання в анамнезі.

Аналіз доступних джерел показав суперечливі спостереження про реакцію антитіл до SARS-CoV-2 у дітей і дорослих залежно від сили, специфічності та стійкості продукції антивірусних антитіл. Діти будь-якого віку переважно мали легкі респіраторні симптоми, зокрема, лихоманку, сухий кашель і втому, або були безсимптомними [3,15]. Отримані дані засвідчили, що більшість дітей, у тому числі з хронічними захворюваннями, мали антитіла IgG до SARS-CoV-2, при цьому лише третина дітей відмічала наявність в анамнезі симптомів хвороби переважно в легкій формі.

Від початку пандемії серопревалентність антитіл до SARS-CoV-2 регулярно досліджується. У 2020 р. європейські країни повідомляли про нижчу серопревалентність у дітей (від 0,8% до 7,3%) порівняно з дорослими (від 1% до 20%). Дослідження німецьких вчених, яке включало вивчення рівня антитіл у 4657 осіб віком до 18 років, виявило лише 67 (1,44%) серопозитивних дітей; середній час після інфікування при першому зверненні становив 83 доби після появи симптомів респіраторної інфекції. При цьому в дітей спостерігалася стійка сероконверсія до 9 місяців після перенесеної інфекції, а концентрація антитіл у сироватці крові постійно перевищувала рівні дорослих [5]. M.W. Keuning та співавт. [9] оцінили поширеність антитіл до SARS-CoV-2 у сироватці 517 дітей, які відвідували медичні установи в Нідерландах із квітня по жовтень 2020 року, і показали, що поширеність RBD-специфічних антитіл у сироватці становила 3,3% (95% довірчий інтервал (ДІ): від 1,9 до 5,3). В іншому дослідженні виявили, що в Чехії у квітні 2020 року загальний рівень поширеності SARS-CoV-2 серед дітей не перевищував 1,3%. У дослідженні в липні та серпні 2020 року, проведеному серед 200 дітей (0–17 років), які відвідали педіатричне відділення великої лікарні в Празі для різних захворювань, не пов'язаних з COVID-19, не отримали серопозитивних результатів [2]. Автори повідомили про низьку (<0,5%) серопозитивність серед дітей. Водночас вчені Південної Кореї представили результати про вищий рівень імунної відповіді в дітей, які перенесли цю інфекцію. Проаналізували 165 зразків крові 114 дітей з COVID-19, серед яких 43,9% мали безсимптомний варіант, а 56,1% — варіант

із легкими симптомами. Як у дітей без симптомів, так і в дітей з легкими симптомами позитивні показники анти-S IgG, анти-SARS-CoV-2 IgG і NAb були низькими протягом 7 діб після початку захворювання, але досягли 100% через 14–28 тижнів після початку хвороби. Рівень антитіл залишався позитивним протягом 3 місяців після інфікування [7].

Наведене нами дослідження дещо обмежене незначною кількістю пацієнтів, однак свідчить, що поширеність антитіл серед дітей через два роки від початку пандемії є значною. Як і в багатьох дослідженнях [4,15], нами не виявлено суттєвих відмінностей частоти виявлення позитивних анти-SARS-CoV-2 за статтю, віком і фізичним розвитком дітей.

Результати, наведені нами, цілком узгоджуються з даними інших авторів, що діти переважно мають безсимптомний перебіг хвороби. Більшість дітей з позитивними антитілами не мали жодних симптомів COVID-19, а батьки 11 (34,4%) дітей вважали, що ніхто з членів їхньої родини взагалі не хворів на COVID-19. У зв'язку з цим широко дискутувалася доцільність ізоляції дітей під час навчання. Останні дослідження, проведені в різних країнах, свідчать, що діти не становлять значного вкладу в передачу COVID-19 при відвідуванні закладів освіти. До основних факторів формування серопозитивності відносили саме відомий інфікований домашній контакт (ВІП=10,9; 95% ДІ: від 6,1 до 19,6) [15]. З іншого боку, наведене нами дослідження свідчить про досить високий рівень поширеності інфікованості вірусом серед дітей та підлітків, незважаючи на карантинні обмеження, засновані в Україні протягом пандемії. Відповідно шляхи передачі вірусу серед дитячого населення потребують подальшого уточнення.

Вважається, що порівняно з невакцинованими інфікованими дітьми реакція антитіл є більш потужною та стійкою в дорослих, яка значно підвищується після щеплення. У дітей імунна відповідь зберігається протягом 12 місяців, разом із цим динамічно змінюється за якістю, з прогресуючою нейтралізацією, широтою та дозріванням пам'яті [8]. Наведені дані ілюструють позитивний вплив вакцинації, що підтверджено і в нашій когорті дітей. Сьогодні розглядається питання щодо визначення наймолодшого віку можливої вакцинації проти SARS-CoV-2, що сприятиме не тільки захисту від COVID-19

дітей та підлітків, але й досягненню колективного імунітету в усіх вікових групах [6].

Висновки

Дослідження рівня поширеності антитіл до SARS-CoV-2 надає важливу інформацію щодо циркулюючих антитіл у дітей та підлітків, зокрема з хронічними захворюваннями. Отримані ре-

зультати показали переважну серопозитивність дітей, яка формується незалежно від клінічних проявів захворювання. Високий рівень антитіл за умови проведення повторної вакцинації підтверджує користь ревакцинації дітей для зміцнення формування імунної пам'яті.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Alteri C, Scutari R, Costabile V et al. (2022). Epidemiological characterization of SARS-CoV-2 variants in children over the four COVID-19 waves and correlation with clinical presentation. *Sci Rep.* 12: 10194. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14426-0>.
2. Bloomfield M, Pospisilova I, Cabelova T, Sediva A, Ibrahimova M, Borecka K, Magner M. (2020). Searching for COVID-19 Antibodies in Czech Children — A Needle in the Haystack. *Front. Pediatr.* 8: 597736. doi: 10.3389/fped.2020.597736.
3. Castagnoli R, Votto M, Licari A et al. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* 174 (9): 882–889. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1467.
4. Dhar Chowdhury S, Oommen AM. (2020, Mar). Epidemiology of COVID-19. *Journal of Digestive Endoscopy.* 11 (1): 3–7. doi: 10.1055/s-0040-1712187. PMID: PMC7364648.
5. Dunay GA, Barroso M, Woidy M et al. (2023). Long-Term Antibody Response to SARS-CoV-2 in Children. *J Clin Immunol.* 43: 46–56. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01355-w>.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. (2021, Jul 8). COVID-19 in children and the role of school settings in transmission — second update. Stockholm: ECDC. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-in-children-and-the-role-of-school-settings-in-transmission-second-update.pdf>.
7. Han MS, Um J, Lee EJ et al. (2022, Jun 22). Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Children With COVID-19. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 11 (6): 267–273. doi: 10.1093/jpids/piac012. PMID: 35275210; PMID: PMC8992286.
8. Jacobsen EM, Fabricius D, Class M et al. (2022). High antibody levels and reduced cellular response in children up to one year after SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 13: 7315. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35055-1>.
9. Keuning MW, Grobden M, de Groen AC et al. (2021, Oct 31). Saliva SARS-CoV-2 Antibody Prevalence in Children. *Microbiol Spectr.* 9 (2): e0073121. doi: 10.1128/Spectrum.00731-21.
10. Khodak LA, Ohienko VI, Bilokonova LA, Deyneka NH. (2021). Features of the new coronavirus infection COVID-19 in children. *Infectious Diseases.* 4: 41–47. [Khodak LA, Ohienko VI, Bilokonova LA, Deyneka NH. (2021). Особливості нової коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей. *Інфекційні хвороби.* 4: 41–47]. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.4.11895>.
11. Li J, Huang DQ, Zou B et al. (2021, Mar). Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* 93 (3): 1449–1458. doi: 10.1002/jmv.26424.
12. Ludvigsson JF. (2020). Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 109: 1088–1095. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>.
13. Seery V, Raiden S, Russo C et al. (2022). Antibody response against SARS-CoV-2 variants of concern in children infected with pre-Omicron variants: An observational cohort study. *eBioMedicine.* 83: 104230. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104230>.
14. Swann OV, Holden KA, Turtle L et al. (2020, Aug 27). Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ.* 370: m3249. doi: 10.1136/bmj.m3249. PMID: 32960186; PMID: PMC7488201.
15. Waterfield T, Watson C, Moore R et al. (2021). Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in children: a prospective multicentre cohort study. *Archives of Disease in Childhood.* 106: 680–686.
16. Xia W, Shao J, Guo Y et al. (2020, May). Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol.* 55 (5): 1169–1174. Epub 2020 Mar 5. doi: 10.1002/ppul.24718. PMID: 32134205; PMID: PMC7168071.

Відомості про авторів:

Шляхова Наталія Василівна — к.мед.н., ст.н.с., доц. каф. медико-біологічних основ спорту та фізичної культури Харківської державної академії фізичної культури. Адреса: м. Харків, вул. Ключівська, 99; тел.: +38(057) 705-23-01. <https://orcid.org/0000-0003-2126-2184>.

Рак Лариса Іванівна — д.мед.н., ст.н.с., зав. відділення педіатрії і реабілітації ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України».

Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-а; тел.: +38(0572) 62-50-19. <https://orcid.org/0000-0001-9955-2638>.

Шевченко Наталя Станіславівна — д.мед.н., ст.н.с., проф. каф. педіатрії ХНУ імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, площа Свободи, 6; пров.н.с. відділення ревматології та коморбідних станів ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-а. <https://orcid.org/0000-0003-4407-6050>.

Головко Тетяна Олексіївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії, зав. відділення ревматології та коморбідних станів ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-а; доц. каф. педіатрії ХНУ імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, площа Свободи, 6. <https://orcid.org/0000-0003-3815-7874>.

Стаття надійшла до редакції 21.02.2023 р., прийнята до друку 16.05.2023 р.

УДК 614.2053.5:613.22+796.07

**С.І. Болтівець¹, Т.О. Гончар², Л.Т. Уралова²,
О.А. Гончар¹, Ю.Я. Челядин²**

Оцінка імунологічних показників у дітей з порушеннями поведінки внаслідок перинатальних цереброваскулярних уражень

¹Державний інститут сімейної та молодіжної політики України, м. Київ
²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 4(132): 67-72. doi 10.15574/SP.2023.132.67

For citation: Boltivets SI, Gonchar TO, Uralova LT, Gonchar OA, Chelyadyn YuYa. (2023). Assessment of immunological indicators in children with behavioral disorders due to perinatal cerebrovascular lesions. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(132): 67-72. doi 10.15574/SP.2023.132.67.

Мета — комплексне вивчення імунної системи пацієнтів із проявом девіантної поведінки внаслідок перинатальної патології.

Матеріали та методи. До основної групи залучено 43 хлопчики віком від 7 до 15 років із перинатальними геморагічними та гіпоксично-ішемічними цереброваскулярними ушкодженнями в анамнезі, які в подальшому спровокували різні форми девіантної поведінки неспихотичного реєстру. Для перевірки результатів обрано контрольну групу, яка складалася з 43 психічно та соматично здорових дітей та підлітків. Дітям основної групи, яка виявила стійку девіантну поведінку, призначено препарат, діюча речовина якого — даларгін — пептидна сполука, до структури якої входять залишки 6 амінокислот.

Клініко-анамнестичний, клініко-психопатологічний, нейросонографію використано для діагностики перинатальних цереброваскулярних ушкоджень у новонароджених (в анамнезі) з подальшим застосуванням методів комп'ютерної томографії та магнітно-резонансної томографії; статистичну обробку даних здійснено за допомогою програми «SPSS 16.0» та «Excel» з пакету «Microsoft office 2003».

Результати. Дослідження Т- і так званих Т-активних лімфоцитів периферичної крові показало, що до лікування в дітей спостерігалось значне зниження вмісту цих клітин (до $4,26 \pm 0,80\%$ і $22,42 \pm 0,69\%$ проти $65,81 \pm 1,66\%$ і $44,42 \pm 1,25\%$ у контрольній групі; $p > 0,05$). Проліферативна активність значно змінювалася у відповідь на Т- і В-мітогени. Проліферативна активність відновилося повністю ($25,56 \pm 3,26\%$ і $59,72 \pm 2,19\%$ проти $57,23 \pm 1,51\%$ у контрольній групі).

Висновки. Для дітей та підлітків із вираженою девіантною поведінкою резидуально-органічного ґенезу, резистентних до традиційної терапії, характерні значні зміни імунного статусу, зумовлені дисімуноглобулінемією, дисбалансом субпопуляції лімфоцитів, пригніченням функціональної активності цих популяцій на митагенах, що свідчить про вторинний імунодефіцит. Терапевтична ефективність даларгін-пептидної сполуки визначається його функцією як імунокоректора при резистентних до терапії стійких розладах поведінки.

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, імунологічні показники, регуляторні пептиди, перинатальні цереброваскулярні ураження, психічні розлади, розлади поведінки.

Assessment of immunological indicators in children with behavioral disorders due to perinatal cerebrovascular lesions

S.I. Boltivets¹, T.O. Gonchar², L.T. Uralova², O.A. Gonchar², Yu.Ya. Chelyadyn²

¹State Institute of Family and Youth Policy of Ukraine, Kyiv

²Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv

Purpose — a comprehensive study of the immune system of patients with deviant behavior due to perinatal pathology.

Materials and methods. The sample consisted of 43 boys aged 7 to 15 years with a history of perinatal hemorrhagic and hypoxic-ischemic cerebrovascular injuries, which later provoked various forms of non-psychotic deviant behavior. To check the results, a control group consisting of 43 mentally and physically healthy children and adolescents was selected. The main group, which showed persistent deviant behavior, was prescribed a drug whose active substance is dalargin, a peptide compound whose structure includes 6 amino acid residues.

Clinical-amnestic, clinical-psychopathological, neurosonography was used to diagnose perinatal cerebrovascular injuries in newborns (in history) with subsequent use of computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) methods, statistical data processing was carried out using «SPSS 16.0» and «Excel» programs from the «Microsoft Office 2003» package.

Results. The study of T- and so-called T-active lymphocytes of the peripheral blood showed that before treatment, a significant decrease in the content of these cells was observed in children (to $4.26 \pm 0.80\%$ and $22.42 \pm 0.69\%$ against $65.81 \pm 1.66\%$ and $44.42 \pm 1.25\%$ in the control group, $p > 0.05$). Proliferative activity changes significantly in response to T- and B-mitogens. Proliferative activity recovered completely ($25.56 \pm 3.26\%$ and $59.72 \pm 2.19\%$ vs. $57.23 \pm 1.51\%$ in the control group).

Conclusions. Children and adolescents with pronounced deviant behavior of residual organic genesis, resistant to traditional therapy, are characterized by significant changes in the immune status caused by dysimmunoglobulinemia, imbalance of the lymphocyte subpopulation, suppression of the functional activity of these populations on mitogens, which indicates secondary immunodeficiency. The therapeutic effectiveness of the dalargin-peptide compound is determined by its function as an immunocorrector in treatment-resistant behavioral disorders. 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 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, immunological indicators, regulatory peptides, perinatal cerebrovascular lesions, mental disorders, behavioral disorders.

Вступ

Перинатальні цереброваскулярні ураження — це захворювання, які найбільш поширені у немовлят і потребують своєчасної та точної діагностики. Перинатальні цереброваскулярні ураження в немовлят можуть бути різними навіть у тих випадках, коли механізм ураження однаковий, і безпосередньо впливати на нервову систему. Ураження мозку можуть бути першопричиною психічних розладів. Понад 70% дітей, які пережили гостру перинатальну патологію, вважаються здоровими, якщо через певний період часу в них не виявлено жодних ознак енцефалопатії [2]. Однак на пізніх стадіях розвитку можуть виявитися психічні порушення, схильність до яких зберігається протягом усього життя. Зокрема, дослідники О. Шарова, О. Сміян і Т. Борен у результаті порівняння даних про імунні зміни протягом різних проміжків часу показують закономірності підвищення рівня В-клітин у дорослих протягом короткого періоду часу після пошкодження мозку, хоча дорослі, які постраждали від перинатального ураження мозку, не мають значних відмінностей порівняно зі здоровими [8].

Особливе значення має рідкісне дослідження пренатальної материнської імунної активації (МІА), пов'язаної зі змінним розвитком мозку та ризиком психічних розладів у потомства, проведене М. Спанн, С. Монк, Д. Шейноста і Б. Петерсона [9]. Зокрема, згадані дослідники показують, що пренатальна МІА пов'язана зі змінним розвитком мозку та ризиком психічних розладів у нащадків. Трансляційних досліджень МІА на людях небагато. Зміни мережі виразності причетні до патогенезу тих самих психіатричних розладів, пов'язаних із МІА. Якщо МІА є патогенною, то пов'язані з ним аномалії в сітці рельєфу повинні бути виявлені в новонароджених одразу після народження [9].

Рекомендації щодо звітності для поліпшення точності, відтворюваності та прозорості моделі МІА наведені в дослідженні А. Кентнер, С. Більбо, А. Браун та інших [5]. Модель нервово-психічних розладів отримана із серії епідеміологічних досліджень, які показують зв'язок між інфекціями матері під час вагітності та шизофренією. Ця робота розширена, щоб охопити інші психоневрологічні розлади та розлади нервово-психічного розвитку.

Імунні молекули, такі як цитокіни та хемокіни, а також клітини, які їх виробляють у мозку, мають вирішальне значення для нормального розвитку мозку. Це визнання останніми роками приводить до робочої гіпотези, що запальні явища під час вагітності, наприклад, у відповідь на інфекцію, можуть порушити нормальну експресію імунних молекул на критичних етапах нервового розвитку і, таким чином, сприяти ризику розладів нервового розвитку.

Д. Гладиш, А. Кшивдзінська і К. Хозяш [3] показують, що імунні відхилення зустрічаються в значній кількості людей із розладами аутистичного спектра. Визначення підгруп із порушенням регуляції імунної системи та зв'язування специфічних клітинних імунофенотипів із різними симптомами є ключовим для визначення групи пацієнтів з імунними відхиленнями як основної етіології, що лежить в основі поведінкових симптомів.

Імунна відповідь на гостру церебральну гіпоксію-ішемію є основним фактором патолофізіології неонатального ураження головного мозку, а інфекції, як під час вагітності, так і в дитинстві, також спричиняють залежний від статі ризик розвитку довгострокових неврологічних наслідків і суміжних психічних розладів. Так, Дж. Герц, І. Бендікс і У. Фелдергоф—Мюзер привертають увагу до непередбачуваності наслідків таких уражень, вияв яких нагадує, за їхнім висловом, «палицю з двома кінцями», яку насправді виявляють периферичні імунні клітини у відповідь на перинатальну травму мозку [4].

Диференційне значення в розрізненні імунної відповіді має діагностика перинатальної мозкової травми або енцефалопатії новонароджених — неонатальної енцефалопатії (НЕ) як стану порушення неврологічної функції в новонароджених, викликане низкою факторів різної етіології, докладно висвітлених А. Ліві і Е. Хіменес Матеос [6]. Найпомітнішою причиною НЕ дослідники називають гіпоксичну ішемічну енцефалопатію, яка часто може викликати судоми. НЕ та неонатальні судоми асоціюються з психоневрологічними порушеннями, що призводить у подальшому розвитку дітей до таких станів, як церебральний параліч, епілепсія, аутизм, шизофренія та інтелектуальна недостатність, а також різні невротичні та соматоформні розлади.

Пренатальна МІА пов'язана зі змінним розвитком мозку та ризиком психічних розладів

у потомства, що наведено у вже згаданому дослідженні М. Спанн, С. Монк, Д. Шейноста і Б. Петерсона [9], яке належить, на наш погляд, до найбільш рідкісних. Подібні трансляційні дослідження на людях не численні, однак вони дають відповідь на питання, які зміни за вираженістю причетні до патогенезу тих самих психіатричних розладів. Якщо МІА є патогенною, то пов'язані аномалії слід виявляти в новонароджених одразу після народження. Дослідження наводить результати перевірки гіпотези, що МІА в третьому триместрі жінок-підлітків, які піддаються ризику високого стресу та запалення, пов'язана з міцністю функціонального зв'язку з вираженістю їх у новонароджених. Тридцять шість жінок пройшли забір крові для визначення інтерлейкіну-6 та С-реактивного білка та електрокардіограми для вимірювання варіабельності серцевого ритму плода на 34–37-му тижні вагітності. Дані візуалізації в стані спокою отримані в немовлят на 40–44-му тижні постменструального віку. Показники когнітивного розвитку отримані в 14 місяців постменструального віку за допомогою шкали розвитку немовлят і малюків Бейлі — третє видання (BSID-III). Ці результати свідчать, що МІА пов'язана з короткостроковим і довгостроковим впливом на мозок і поведінку потомства.

Популяційне когортне дослідження впливу материнської антенатальної терапії кортикостероїдами К. Райкконен, М. Гіслер і Е. Каджанті [7] суттєво пов'язане з виявленням психічних і поведінкових розладів у дітей. Ці результати важливі у прийнятті рішення щодо материнської антенатальної терапії кортикостероїдами. Діагноз розладів, як первинний або вторинний діагноз, отриманий зазначеними авторами з Фінського реєстру медичної допомоги з використанням Міжнародної статистичної класифікації хвороб і пов'язаних із ними проблем зі здоров'ям, кодів десятого перегляду для всіх стаціонарних (з 1969 р.) та амбулаторних пацієнтів (з 1998 р.), які отримували терапію лікарів спеціалізованої медичної допомоги. Дослідження показує, що Фінський реєстр медичних послуг має високу валідність для психіатричних діагнозів. Будь-який психічний і поведінковий розлад у дитинстві вивчався як первинний результат. Вторинні результати включали 10 специфічних психічних і поведінкових розладів, згрупованих на основі симптоматичної подібності.

Імунологічні показники відображають вікову динаміку девіантної поведінки та психічної

патології серед пацієнтів із резидуально-органічними неврозоподібними розладами, що наведено в дослідженні С. Болтівця, Т. Гончара, Ю. Челядин, О. Башинського і Л. Уралової [1]. Цей взаємозв'язок виразно виявляється в одному з найважливіших напрямів вивчення різних варіантів психічної патології, яким є девіантна поведінка дітей і підлітків у рамках суміжних нервово-психічних розладів органічного походження. До них належить широкий спектр розладів поведінки, їхня висока частота, надмірні для цього контингенту труднощі соціальної адаптації.

Нині психіатрія має достатню кількість матеріалу з діагностики, клінічних проявів, медико-педагогічної корекції девіантної поведінки. Клінічний досвід вітчизняних та зарубіжних науковців свідчить, що від своєчасного вибору раціонального лікування залежить реальна можливість подолання шкільної та соціальної дезадаптації, а також правильна оцінка діагностичної цінності клінічних проявів поведінкових розладів.

Мета дослідження — комплексне вивчення імунної системи пацієнтів із проявом девіантної поведінки внаслідок перинатальної патології.

Матеріали та методи дослідження

До основної групи залучено 43 пацієнти чоловічої статі віком від 7 до 15 років із перинатальними геморагічними та гіпоксично-ішемічними цереброваскулярними ушкодженнями, які в подальшому спровокували різні форми девіантної поведінки неспихотичного реєстру.

Використано клініко-анамнестичний, клініко-психопатологічний методи; нейросонографію — для діагностики перинатальних цереброваскулярних ушкоджень у новонароджених (в анамнезі) з подальшим застосуванням методів комп'ютерної томографії і магнітно-резонансної томографії.

Статистичну обробку даних здійснено за допомогою програми «SPSS 16.0» та «Excel» з пакету «Microsoft Office 2003».

Проведено комплексне дослідження факторів клітинного та гуморального імунітету для всіх 43 пацієнтів основної групи і досліджено ці фактори в динаміці. Для підтвердження результатів обрано контрольну групу, яка складалася з 43 психічно та соматично здорових дітей та підлітків.

Дітям основної групи, яка виявила стійку девіантну поведінку, призначено препарат, діючою речовиною якого є даларгін — пептид-

Вміст різних субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові досліджуваних до і після лікування

Таблиця 1

Показник	До лікування M±m	Після лікування M±	Здорові M±m	P
Т-лімф.	4,26±0,80	54,56±1,30	65,81±1,66	0,05
Т-акт.	22,42±0,69	41,05±1,14	44,42±1,25	0,05
В-лімф.	14,21±0,76	9,79±0,37	8,51±0,48	0,05

Проліферативна активність мононуклеарних клітин у периферичній крові

Таблиця 2

Показник	До лікування M±m	Індекс активності супресорів	Після лікування M±	Індекс активності супресорів	Здорові M±m	Індекс активності супресорів	P
РБТА з ФГА	25,56±3,26	1,3	59,72±2,10	0,7	57,23±1,51	1,21	0,05
РБТЛ Ф + І	34,00±3,26		41,21±2,96		63,3±1,9		0,05
РБТЛ з Д-сульфатом	34,81±2,98		56,74±2,66		58,88±2,12		0,05

Примітки: РБТЛ — реакція бласттрансформації; ФГА — фітогемаглютинин; І — індометацин; Д-сульфат 0 декстран-сульфат.

на сполука (тирозин-2-аланіл-гліцин-феніла-ланін-лейцил-аргініну діацетат), до структури якої входять залишки 6 амінокислот. Цей препарат суттєво впливає на стан психічної діяльності, розвиваючи компенсаторну реакцію; посилює функцію гальмівних нейронів, знижуючи збудливість центральної нервової системи.

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

Дослідження Т- і так званих Т-активних лімфоцитів периферичної крові показало, що до лікування в дітей спостерігалось значне зниження вмісту цих клітин (до 4,26±0,80% і 22,42±0,69% проти 65,81±1,66% і 44,42±1,25% у контрольній групі; $p > 0,05$). Вміст різних субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові досліджуваних до і після лікування наведено в таблиці 1.

Після терапії спостерігалось значне збільшення кількості Т- і Т-активних лімфоцитів, що вказувало на те, що дисбаланс Т-клітин було виправлено. З'ясовано, що вміст В-лімфоцитів, який був високим у дітей до лікування, відновився до нормальних значень. Таким чином, дисбаланс у вмісті різних субпопуляцій лімфоцитів вирівнюється — зростає низька кількість Т- і Т-активних, оскільки перевищення кількості В-лімфоцитів значно зменшується, що свідчить про імуномодуючу дію даларгіну. Проліферативну активність мононуклеарних клітин у периферичній крові наведено в таблиці 2.

Враховуючи позитивний вплив терапії на вміст різних субпопуляцій лімфоцитів у крові та зміни функціональної активності останніх, можна констатувати, що проліферативна активність значно змінюється у відповідь на Т- і В-мітогени. Так, засвідченого раніше значного інгібування реакції трансформації бластних клітин не спостерігалось.

Проліферативна активність відновилася повністю (25,56±3,26% і 59,72±2,10% проти 57,23±1,51% у контрольній групі). Дуже важливо підкреслити зміни в активності В-лімфоцитів. Якщо до терапії в дітей спостерігалось відносне зростання вмісту В-лімфоцитів (14,2±0,8% проти 8,5±0,5% у контрольній групі), то після застосування декстрану сульфату В-мітогену проліферативна активність зменшилася вдвічі. Таким чином, незважаючи на високий вміст у крові, функціонально ці лімфоцити не є самодостатніми.

Дослідження показало, що поряд із дисбалансом вмісту різних субпопуляцій лімфоцитів у хворої популяції спостерігалось також пригнічення функціональної активності цих лімфоцитів. Цей висновок свідчить про вторинний імунodefіцит, що впливає як на В-, так і на Т-компоненти клітинної відповіді. Досить повне відновлення здатності бластно-клітинної трансформації В-лімфоцитів у відповідь на дію декстрану сульфату означає імуномодуючу дію даларгіну. Таким чином, можна стверджувати, що порушення в імунній системі є зворотними, тобто їх можна виправити. Це справедливо як щодо вмісту різних субпопуляцій, так і щодо їхньої функціональної здатності реагувати на мітогени.

Аналізуючи вміст різних класів імуноглобулінів, можна відзначити зниження їх-

Таблиця 3

Вміст імуноглобулінів різних класів у периферичній крові

Імуноглобуліни	До лікування M±	Після лікування M±	Здорові M±	P
A	1,13±0,10	1,71±0,07	1,41±0,08	0,05
M	0,84±0,05	1,32±0,06	1,18±0,05	0,05
C	7,61±0,27	10,22±0,21	9,83±0,29	0,05
Відносні індекси:				
IgC / IgM	9,59±1,11	8,25±0,98	8,21±0,95	0,05
IgA / IgM	1,31±0,69	1,34±0,45	1,32±0,42	0,05

ніх концентрацій у хворих дітей порівняно з контрольною групою. Вміст імуноглобулінів різних класів у периферичній крові наведено в таблиці 3.

Хоча дійсне зниження спостерігалось лише для двох класів — M та A, після терапії спостерігалась значна активація лімфоцитів, що синтезують імуноглобулін. Ця активація значно перевищувала нормальний ріст двох вищенаведених класів. Так, вміст імуноглобуліну M у крові підвищився до $1,32 \pm 0,06$ мг/мл при нормі $1,18 \pm 0,05$ мг/мл; $p > 0,05$.

Отже, вторинну дисімуноглобулінемію в дітей можна повністю виправити за допомогою терапії. Ймовірно, це також позитивно впливає на загальну реактивність і стійкість до прихованих вірусних та бактеріальних інфекцій, що спостерігаються при імунодефіциті такого роду. Враховуючи дефекти імунної системи, виявлені в дослідній групі, а також аналізуючи причини та механізми розвитку вторинного імунодефіциту, здійснено спробу оцінити активність окремих субпопуляцій регуляторних лімфоцитів, зокрема, так званих індометацинчутливих супресорів.

За отриманими даними, у дітей до терапії функція цієї клітинної популяції не була порушена (індекс пригнічення — 1,3), однак після лікування спостерігалось зникнення супресорних клітин (індекс пригнічення — 0,7). Таким чином, для цієї дитячої популяції пригнічення клітинних і гуморальних показників не може бути безпосередньо пов'язано з гіперактивністю супресорів, оскільки рівень активності однієї з популяцій лімфоцитів макрофагів, здатних синтезувати простагландин E, пригнічує проліферацію T-лімфоцитів. Терапія даларгін-пептидною сполукою також сприяє пригніченню цієї функції в супресорів (індекс пригнічення — 0,7). Це свідчить про вплив препарату на імуногенез, його вплив на індометацинчут-

ливу популяцію супресорів, активацію в результаті синтезу імуноглобулінів, а також збільшення підвищення проліферативної здатності лімфоцитів на мітогени.

Отримані дані показують взаємозв'язок між різними класами імуноглобулінів, відображають співвідношення різноманітних класів імуноглобулінів і вказують на участь в гуморальному імунітеті синтезуючих антитіл. Відсутність збоїв при переході від синтезу одного класу імуногенезу до синтезу іншого класу дає змогу стверджувати, що зміни в імунній системі мають другорядне значення і зумовлені порушенням нейроендокринної регуляції імуногенезу.

Висновки

Поглиблене вивчення імуногенезу в пацієнтів із девіантною поведінкою дає змогу уточнити та доповнити знання про патогенез психічних розладів, спричинених перинатальною патологією та застосовувати диференційовану рецептуру в програмі комплексного лікування досліджуваного контингенту.

Для дітей та підлітків із вираженою девіантною поведінкою резидуально-органічного генезу, резистентних до традиційної терапії, характерні значні зміни імунного статусу. Вони зумовлені дисімуноглобулінемією, дисбалансом субпопуляції лімфоцитів, пригніченням функціональної активності цих популяцій на митагенах; усе це, своєю чергою, дає змогу констатувати вторинний імунодефіцит.

Встановлено, що терапевтична ефективність даларгін-пептидної сполуки спільно з психотропними препаратами визначається його функцією як імунокоректора при резистентних до терапії стійких розладах поведінки.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Boltivets S, Gonchar T, Cheliadyn Y, Bashynskiy O, Uralova L. (2021, Sep). Age Dynamics of Deviant Behavior and Mental Pathology Among Patients with Residual-Organic Neurosis-Like Disorders. *Bahrain Medical Bulletin*. 43: 3. URL: https://www.bahrainmedicalbulletin.com/SEPT_2021/BMB-21-88.pdf.
2. Bowen KE, Gatzke-Kopp LM. (2013). Brain injury as a risk factor for psychopathology. *Child and Adolescent Psychopathology*. Eds. T.P. Beauchaine, S.P. Hinshaw. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons: 317–340.
3. Gładysz D, Krzywdzińska A, Hozyasz KK. (2018). Immune Abnormalities in Autism Spectrum Disorder — Could They Hold Promise for Causative Treatment? *Mol Neurobiol*. 55: 6387–6435. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0822-x>.
4. Herz J, Bendix I, Felderhoff—Müser U. (2022). Peripheral immune cells and perinatal brain injury: a double-edged sword? *Pediatr Res*. 91: 392–403. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01818-7>.
5. Kentner AC, Bilbo SD, Brown AS et al. (2019). Maternal immune activation: reporting guidelines to improve the rigor, reproducibility, and transparency of the model. *Neuropsychopharmacol*. 44: 245–258. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0185-7>.
6. Leavy A, Jimenez Mateos EM. (2020). Perinatal Brain Injury and Inflammation: Lessons from Experimental Murine Models. *Cells*. 9 (12): 2640. Published 2020 Dec 8. doi: 10.3390/cells9122640.
7. Räikkönen K, Gissler M, Kajantie E. (2020). Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *JAMA*. 323 (19): 1924–1933. doi: 10.1001/jama.2020.3937.
8. Sharova O, Smiyan O, Boren T. (2021, Dec). Immunological effects of cerebral palsy and rehabilitation exercises in children. *Brain, Behavior, & Immunity — Health*. 18: 100365. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100365>.
9. Spann MN, Monk C, Scheinost D, Peterson BS. (2018, Mar 14). Maternal Immune Activation During the Third Trimester Is Associated with Neonatal Functional Connectivity of the Salience Network and Fetal to Toddler Behavior. *Journal of Neuroscience*. 38 (11): 2877–2886. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2272-17.2018>.

Відомості про авторів:

Болтівець Сергій Іванович — д.психол.н., проф., гол.н.с. відділу наукового забезпечення соціального становлення молоді Державного інституту сімейної та молодіжної політики. Адреса: м. Київ, вул. Еспланадна, 17; тел. (044) 223-85-41. <https://orcid.org/0000-0003-4432-5272>.

Гончар Тимур Олексійович — к.мед.н., доц. кафедри психіатрії, психотерапії та медичної психології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Кирилівська, 103-А; тел. (044) 468-38-45. <https://orcid.org/0000-0001-8428-0713>.

Уралова Людмила Тимофіївна — к.мед.н., доц. каф. психіатрії, психотерапії та медичної психології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Кирилівська, 103-А; тел. (044) 468-38-45. <https://orcid.org/0000-0002-8432-2642>.

Гончар Олексій Андрійович — д.мед.н., проф. каф. радіології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Багговутівська, 1; тел. (044) 489-12-03. <https://orcid.org/0000-0002-7887-7086>.

Челядин Юлія Ярославівна — к.мед.н., доц. каф. психіатрії, психотерапії та медичної психології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Кирилівська, 103-А; тел. (044) 468-38-45. <https://orcid.org/0000-0002-6573-4588>.

Стаття надійшла до редакції 22.03.2023 р., прийнята до друку 16.05.2023 р.

УДК 616.31-083:616.314.17]:616.831-009.11-053.2

Н.О. Гевкалюк

Стан гігієни порожнини рота, тканин пародонта та оцінка дрібної моторики рук у дітей, хворих на дитячий церебральний параліч

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 4(132): 73-79. doi 10.15574/SP.2023.132.73

For citation: Gevkaliuk NO. (2023). The state of oral hygiene, periodontal tissues and assessment of fine motor skills of hands in children with cerebral palsy. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(132): 73-79. doi 10.15574/SP.2023.132.73.

У хворих на дитячий церебральний параліч (ДЦП) виникають труднощі в контролі над власними рухами та координуванні роботи м'язів, через що навіть простий рух, у тому числі індивідуальна гігієна порожнини рота, є складною для виконання.

Мета — провести індексну оцінку індивідуальної гігієни порожнини рота та стану тканин пародонта, розвитку дрібної моторики рук у хворих на ДЦП дітей для визначення якості проведення чистки зубів.

Матеріали та методи. Обстежено 34 хворі на ДЦП дитини віком 8–12 років. Стан індивідуальної гігієни порожнини рота визначено клінічно та за індексом гігієни порожнини рота Федорова–Володкіної. Для оцінювання стану тканин пародонта використано папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (індекс РМА), індекс кровоточивості за Muhleman, пародонтальний індекс. Діагностику рівня розвитку дрібної моторики здійснено за допомогою Шкали моторної обдарованості Н.І. Озерецького та спеціальних методик із завданнями різного змісту.

Результати. Показники рівня розвитку та окремих компонентів моторних функцій, зокрема, дрібної моторики рук у дітей, хворих на ДЦП, які визначали за Шкалою моторної обдарованості Н.І. Озерецького, становили $6,67 \pm 1,16$ бала, за спеціальними методиками із завданнями різного змісту — $3,12 \pm 1,10$ та $2,10 \pm 0,03$ бала. Оцінка індексу гігієни за Федоровим–Володкіною показала, що лише у 8,82% випадках стан гігієни порожнини рота оцінено як «добрий», «задовільний» — у 26,47%, «незадовільний» — у 64,71% хворих. Якісна оцінка значення гігієнічного індексу показала, що в середньому він становив $2,5 \pm 0,02$ бала. Індекс РМА у хворих на ДЦП дітей дорівнював 41,67%, індекс кровоточивості — $1,47 \pm 0,01$, пародонтальний індекс — $1,21 \pm 0,09$.

Висновки. Результати проведених досліджень показали, що внаслідок порушення рівня розвитку дрібної моторики рук у дітей, хворих на ДЦП, ускладнюється механічне очищення зубів від зубного нальоту, що несприятливо впливає на якість гігієни порожнини рота, у результаті чого створюються умови для розвитку захворювань пародонта.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, гігієна порожнини рота, пародонтит, дитячий церебральний параліч, дрібна моторика рук, індекс кровоточивості.

The state of oral hygiene, periodontal tissues and assessment of fine motor skills of hands in children with cerebral palsy

N.O. Gevkaliuk

Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Children with cerebral palsy often face difficulties in controlling their own movements and coordinating muscle activities, making even simple tasks such as individual oral hygiene challenging to perform.

Purpose — to assess the index of individual oral hygiene and periodontal tissue condition, development of fine motor skills in children with cerebral palsy to determine the quality of tooth brushing.

Materials and methods. The study included 34 children aged 8–12 years with cerebral palsy. The oral hygiene status was determined clinically and using the Fedorov–Volodkina oral hygiene index. The periodontal tissue condition was assessed using the PMA index, the bleeding index by Muhleman, and the periodontal index. The level of fine motor skills development was assessed using the Motor Giftedness Scale by N.I. Ozeretskyi and special techniques with tasks of different content.

Results. The indicators of the level of development and individual components of motor functions, including fine motor skills of the hands in children with cerebral palsy according to the Motor Giftedness Scale by N.I. Ozeretskyi, were 6.67 ± 1.16 points, and 3.12 ± 1.10 and 2.10 ± 0.03 points according to special techniques with tasks of different content. The assessment of oral hygiene using the Fedorov–Volodkina index showed that only 8.82% of cases were rated as «good» «satisfactory» in 26.47% of cases, and «unsatisfactory» in 64.71% of cases. The qualitative assessment of the oral hygiene index showed an average score of 2.5 ± 0.02 points. The PMA index in children with cerebral palsy was 41.67%, bleeding index was 1.47 ± 0.01 , and periodontal index was 1.21 ± 0.09 .

Conclusions. The results of the study showed that due to the impaired development of fine motor skills of the hands in children with cerebral palsy, mechanical cleaning of teeth from dental plaque is complicated, which negatively affects oral hygiene and periodontal tissue condition. The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent from the children's parents was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: children, oral hygiene, periodontitis, cerebral palsy, motor skills, bleeding index.

Вступ

Проведений МОЗ України аналіз показників здоров'я дітей показав, що за останні 10 років воно різко погіршилося [7]. Поряд із високим рівнем захворюваності загальносоматичне здоров'я дітей характеризується тенденцією до його погіршення, визначається збільшення частоти переходу гострих захворювань у рецидивні, зростання кількості хронічної патології внутрішніх органів і систем [1,2,13,14]. Останні дослідження показують, що понад 90% дітей мають відхилення в психічному та фізичному розвитку [27]. У структурі хронічних хвороб дитячого віку на сьогодні провідне місце посідає дитячий церебральний параліч (ДЦП). За світовою статистикою, кількість хворих на ДЦП дітей становить 1,7–7 на 1000 здорових (Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), 2004) [27], в Україні ця цифра становить у середньому 6 на 1000 здорових.

Відомо, що для ДЦП характерна затримка фізичного та нервово-психічного розвитку [9]. Для всіх пацієнтів із ДЦП спільним є складнощі контролю над свідомими рухами та координування роботи м'язів. Розлад розвитку координації рухів проявляється моторною незграбністю, порушенням дрібної моторики, труднощами в побуті, самообслуговуванні, навчанні та ін. [20,21]. Рухові порушення, що обмежують предметно-практичну діяльність, утруднюють розвиток трудових умінь, навичок самообслуговування, викликають труднощі у відтворенні рухів за зразком [22]. Дитина з ДЦП часто не може координувати і вправно діяти пальцями рук, тому навіть простий рух, у тому числі самостійне чищення зубів, є складним для виконання [21]. Показано, що зміни, які відбуваються в організмі дітей з різноманітними відхиленнями здоров'я, відображаються на порушеннях стоматологічного статусу.

За сучасними оцінками Global Burden of Disease Study (2017), захворювання порожнини рота уражують близько 3,5 млрд людей у всьому світі [8]. До найпоширеніших стоматологічних захворювань належать хвороби тканин пародонта; за даними ВООЗ, вони поступаються лише карієсу зубів у молодих людей, а в зрілому віці виходять на перші позиції. За епідеміологічними даними ВООЗ (2009), останніми роками рівень поширеності захворювань тканин пародонта становить понад 80%

і коливається в різних країнах світу від 64% до 93%, причому на тяжкі форми захворювань пародонта хворіє майже 10% світового населення [28]. Зі зростанням урбанізації рівень поширеності захворювань порожнини рота в більшості країн світу продовжує збільшуватися [29], тому за підтримки ВООЗ країни розробили регіональні стратегії та заклики до дій на збереження здоров'я порожнини рота.

Одними з провідних факторів ризику виникнення стоматологічних захворювань, за даними ВООЗ [28], є зубна бляшка та зубний наліт, характер впливу мікроорганізмів якого на пародонт дуже різнобічний. У разі виникнення стоматологічної патології мікрофлора ротової порожнини набуває вірулентних, агресивних властивостей, завдаючи патогенну дію не лише у вогнищі ураження, але й несприятливо впливаючи на стан усього організму [5,10,12,16,23]. Мікробні ферменти здатні підвищувати проникність капілярів, спричиняти деполімеризацію міжклітинної речовини епітелію, основної речовини сполучної тканини, деструкцію колагенових волокон. Протеолітичні ферменти зубної бляшки каталізують утворення кінінів, які спричиняють основні клінічні симптоми гінгівіту [6,15,16,18]. Крім того, безсумнісним фактором розвитку запального процесу в тканинах пародонта є місцеві травматичні фактори, зокрема, і самі зубні відкладення. При хронічній травмі, яка залежить від сили й тривалості дії подразника, запускається механізм катарального запалення з усіма його стадіями — гіперемії, ексудації, проліферації.

Зважаючи на різноманітність клінічних проявів, лікування хворого з патологією пародонта потребує використання індивідуальних методів і засобів профілактики стоматологічних захворювань. Особливої актуальності набуває навчання догляду за порожниною рота в дітей, хворих на ДЦП, оскільки порушення дрібної моторики пальців рук і координації рухів у них ускладнює опанування руховими навичками чистки зубів [11,25,26]. Дітям, хворим на ДЦП, складно проводити механічне очищення зубів від зубного нальоту, у результаті чого створюються умови для розвитку пародонтопатогенних мікроорганізмів [18–20,24].

Усе викладене вище є підґрунтям для проведення цього дослідження.

Мета дослідження — провести індексну оцінку індивідуальної гігієни порожнини рота та стану тканин пародонта, розвитку дрібної

моторики рук у хворих на ДЦП дітей для визначення якості проведення чистки зубів.

Порушення дрібної моторики рук не в змозі провести якісну гігієну порожнини рота.

Матеріали та методи дослідження

Комплекс застосованих методик дослідження відповідає вимогам норм і принципів біоетики. Під час виконання роботи дотримано правил безпеки пацієнтів, збережено права та канони людської гідності, а також морально-етичні норми відповідно до основних положень GSP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000) і наказу МОЗ України від 01.11.2000 № 281, етичного кодексу ученого України (2009), що підтверджено протоколом комісії з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (ТНМУ).

Дослідження виконано на базі Благодійної організації «Благодійний фонд «Рокада» (м. Чортків), що опікується дітьми з особливими потребами згідно з договором про співпрацю з ТНМУ від 12.09.2018. Перед дослідженням дітям та їхнім батькам надано роз'яснення щодо мети дослідження. Обстеження проведено за умови отримання інформованої згоди пацієнтів (батьків дітей) у письмовій формі. Для участі в клінічних дослідженнях дітей враховано такі фактори: а) інформована згода батьків на проведення дослідження; б) верифікований клінічний діагноз.

Проведено стоматологічне обстеження 34 хворих на ДЦП віком 8–12 років; до контрольної групи залучено практично здорових дітей цього ж віку ($n=34$), яких обстежували на базі загальноосвітньої школи № 2 м. Чортків. Проведено санітарно-гігієнічне навчання дітей та їхніх батьків щодо навичок догляду за порожниною рота: правильність чищення зубів, його кратність, регулярність, підбір засобів індивідуальної гігієни порожнини рота. Клінічне обстеження дітей виконано за стандартною схемою із застосуванням загальноприйнятих методів [24].

На момент огляду всім обстеженим дітям проведено індексну оцінку індивідуальної гігієни порожнини рота, визначення стоматологічного статусу. Під час огляду порожнини рота звернуто увагу на стан тканини пародон-

та — наявність набряку, гіперемії, кровоточивості ясен, болю в ділянці ясен при пальпації, естетичний дефект, оголення шийок і коренів зубів, рухомість зубів, неприємний запах із рота. Оцінюючи гігієнічний стан ротової порожнини, визначено наявність зубних відкладень, їхню щільність, локалізацію, пігментацію. У цей же прийом проведено заняття з навчання індивідуальній гігієні порожнини рота (ІГПР), що дало змогу досягти практично однакового рівня знань про ІГПР. Стан ІГПР визначено клінічно та за індексом гігієни порожнини рота за методом Ю.А. Федорова, В.В. Володкіної [4]. Індексну оцінку стану ясен виконано за допомогою проби Шиллера–Писарева, яка передбачає візуальне визначення ступеня інтенсивності забарвлення слизової ясен після нанесення розчину Шиллера–Писарева.

Для оцінювання стану тканин пародонта, тяжкості гінгівіту використано папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (індекс РМА) у модифікації Parma (1960) [3] відповідно до запропонованих оціночних критеріїв [24]. Стан ясен вивчено за індексом кровоточивості за Muhlleman, ступінь деструктивних змін у пародонті — за пародонтальним індексом (ПІ). Визначення індексів проведено за загальноприйнятими методиками.

Діагностику рівня розвитку дрібної моторики у здорових та хворих на ДЦП дітей здійснено за допомогою Шкали моторної обдарованості Н.І. Озерського [17]. Тест полягає в дослідженні рівня розвитку моторних умінь і окремих компонентів моторики — статичної та динамічної координації, швидкості та сили рухів. Також оцінено розвиток дрібної моторики рук за допомогою спеціальних методик із завданнями різного змісту («Мозаїка» і «Чарівна скринька»).

Статистичний аналіз результатів досліджень проведено за допомогою комп'ютерної програми «Excel» і «Statistica for Windows. Version 8». Описова статистика передбачала розрахунок відносних і середніх величин. Категорійні ознаки наведено у вигляді відносних показників (відсоток пацієнтів із наявністю ознаки в групі). Кількісні показники наведено у вигляді $M \pm m$, де M — середнє арифметичне значення, m — середня похибка середньої величини. Відмінності визнано достовірними при $p < 0,05$, що загально прийнято для медико-біологічних досліджень.

Результати дослідження та їх обговорення

Відомо, що індивідуальна гігієна порожнини рота є одним із методів профілактики захворю-



Рис. Гіперемія, набряк зубо-ясенних сосочків, м'які назубні відкладення у хворого на ДЦП підлітка 12-річного віку

вань пародонта, спрямованих на підвищення стійкості всього організму і тканин пародонта зокрема до дії несприятливих факторів. Аналіз кількісної оцінки індекса гігієни порожнини рота Федорова–Володкіної в дітей, хворих на ДЦП, засвідчив, що лише у 8,82% випадків стан гігієни порожнини рота оцінено як «добрий», «задовільний» — у 26,47%, «незадовільний» — у 64,71% обстежених. Якісна оцінка значення гігієнічного індексу показала, що в середньому по групі обстежених хворих дітей гігієнічний індекс становив $2,5 \pm 0,02$ бала (у контрольній групі — $1,59 \pm 0,23$ бала). Насторожує те, що значний відсоток хворих на ДЦП дітей, стан гігієни ротової порожнини яких оцінено як «незадовільний», є групою «ризик» виникнення захворювань тканин пародонта.

За результатами оцінювання стану тканини пародонта встановлено, що у 76,47% хворих ясна були гіперемовані, набряклі, відмічалися кровоточивість під час дотику до ясен, м'які назубні відкладення, зубний камінь (рис.). У практично здорових дітей вказані симптоми виявлялись у 11,76% обстежених. Зубні відкладення визначались у 82,35% дітей, хворих на ДЦП, при цьому пігментований зубний наліт та зубний камінь частіше зустрічався в групі дітей із каріозними ураженнями зубів, ускладненими запаленням

тканин пародонта. Локалізувався він на шийках зубів із вестибулярної та оральної поверхонь, однак інколи щільна плівка нальоту суцільно покривала зубні поверхні.

Оцінка ступеня запалення у хворих дітей, проведена за аналізом проби Шиллера–Писарева, показала, що в 44,12% випадків проба була позитивною, у 47,06% — слабо позитивною, що підтверджувало запалення тканин пародонта, і тільки у 8,82% проба була негативною. Як одну з ознак ураження пародонта симптом «запалення» оцінено за індексом РМА, тобто зміною кольору і рельєфу ясен, симптомами кровоточивості та наявності зубного каменю. Аналіз цифрових даних показав зміну кольору, рельєфу ясен з явищами кровоточивості, де середній показник запальної гіперемії становив $28,13 \pm 1,21\%$. У середньому по групі обстежених дітей, хворих на ДЦП, індекс РМА, що характеризує поширеність та інтенсивність запалення ясен, становив 41,67%, що вказувало про середній ступінь тяжкості гінгівіту (табл. 1).

Що стосується дітей контрольної групи, то позитивна проба була у 8,82%, слабо позитивна — у 18,92%, негативна — у 72,26%. Щодо поширеності та інтенсивності запалення ясен, виявленої в практично здорових дітей, то індекс РМА становив 11,67%, що вказувало на легкий ступінь гінгівіту. Середнє значення індексу кровоточивості за Muhlleman по групах становило $2,21 \pm 0,13$ бала в групі хворих дітей та $2,18 \pm 0,11$ у дітей контрольної групи. Значення ПІ в групі хворих на ДЦП становило $1,21 \pm 0,09$ (у контрольній групі — $1,25 \pm 0,07$).

Проведена оцінка стану тканин пародонта показала високий рівень їхньої поширеності у хворих на ДЦП дітей. Аналіз індексної оцінки запальних процесів у тканинах пародонта в дітей, хворих на ДЦП, підтвердив високі показники РМА, індексу кровоточивості та ПІ. Аналізуючи отримані дані, слід зазначити, що запальні явища в тканинах пародонта хворих на ДЦП дітей спостерігалися на тлі задовільної та незадовільної гігієни порожнини рота із вираженими симптомами «запалення» і

Таблиця 1

Показники запалення ясен у практично здорових і хворих на ДЦП дітей ($M \pm m$, $n=34$)

Група обстежених	РМА (%)	Індекс кровоточивості за Muhlleman (бали)	Пародонтальний індекс (бали)
Практично здорові діти	$11,67 \pm 1,12$	$1,29 \pm 0,07$	$1,25 \pm 0,07$
Діти, хворі на ДЦП	$41,67 \pm 1,21$	$1,47 \pm 0,01$	$1,21 \pm 0,09$

Примітка: різниці достовірні в межах $p < 0,05$.

Таблиця 2

Результати оцінки окремих компонентів моторних функцій (у балах) здорових і хворих на ДЦП дітей за середніми сумарними показниками

Показники окремих компонентів моторики	Оцінка окремих компонентів моторних функцій	
	здорові діти (n=34)	хворі на ДЦП (n=34)
Оцінка за Шкалою моторної обдарованості Н.І. Озерецького	22,10±1,60	6,67±1,160
Оцінка тесту на рівновагу	68,80±2,89	27,10±2,31
Оцінка тесту на координацію рухів	9,0±1,62	1,37±0,27

Примітка: різниці достовірні в межах $p < 0,05$.

Таблиця 3

Результати виконання завдань (у балах) здорових і хворих на ДЦП дітей

Методика оцінки дрібної моторики	Результати виконання завдань	
	Здорові діти (n=34)	Хворі на ДЦП (n=34)
«Чарівна скринька»	9,41±0,09	3,12±1,10
«Мозаїка»	7,16±0,05	2,10±0,03

Примітка: різниці достовірні в межах $p < 0,05$.

«кровоточивості» ясен. За поширеністю та інтенсивністю патологічного процесу, відповідно до градації ВООЗ, цей симптом оцінено як «високий» у групі хворих на ДЦП дітей. Отже, проведені дослідження та аналіз стану тканин пародонта показали високий рівень їхньої поширеності в дітей, хворих на ДЦП. У 76,47% усіх обстежених хворих відмічалися ознаки ураження тканин пародонта, причому найбільш вираженими були симптоми «запалення» і «кровоточивість». Таким чином, аналіз стану тканин пародонта показав високий рівень їхньої поширеності в дітей, хворих на ДЦП.

Враховуючи порушення моторного розвитку, які впливають на опанування руховими навичками та умінням чистки зубів, проведено діагностику рівня розвитку дрібної моторики у здорових та хворих на ДЦП дітей за допомогою Шкали моторної обдарованості Н.І. Озерецького. Проведена діагностика дала змогу дослідити рівень розвитку моторних умінь і окремих компонентів моторики — статичної та динамічної координації, швидкості та сили рухів.

Порівняння середніх сумарних показників виконання завдань, показників рівня розвитку та окремих компонентів моторних функцій у дітей, хворих на ДЦП, показало суттєві зміни в показниках порівняно зі здоровими дітьми (табл. 2). Так, окремі компоненти моторики за Шкалою моторної обдарованості Н.І. Озерецького склали 6,67±1,16 бала (у контрольній групі — 22,10±1,60 бала). Щодо тесту на рівновагу, то її середній показник у хворих дітей був у 2,53 раза, а тест на координацію рухів — у 6,57 раза нижчими, ніж у практично здорових дітей.

Для встановлення рівня моторного розвитку дітей проведено оцінку розвитку дрібної моторики рук за допомогою спеціальних методик із завданнями різного змісту «Мозаїка» та «Чарівна скринька». Дослідження розвитку дрібної моторики здорових та хворих на ДЦП дітей, отримане за даними методиками, показало такі результати (табл. 3). Так, середні сумарні показники виконання завдань за методикою «Чарівна скринька» та «Мозаїка» у хворих дітей становили 3,12±1,10 і 2,10±0,03 бала відповідно. При цьому оцінка розвитку дрібної моторики рук здорових дітей за методикою «Чарівна скринька» була в 3,02 раза, а за методикою «Мозаїка» — у 3,14 раза вищою. Порівняння середніх сумарних показників виконання завдань, показників рівня розвитку та окремих компонентів моторних функцій у дітей, хворих на ДЦП, показало їхній недостатній розвиток. Отримані дані дали змогу стверджувати, що хворі на ДЦП діти внаслідок порушення дрібної моторики рук не в змозі провести якісну гігієну порожнини рота.

Результати проведених досліджень показали, що внаслідок порушення моторного розвитку, зокрема рівня розвитку дрібної моторики рук у дітей, хворих на ДЦП, ускладнюється механічне очищення зубів від зубного нальоту, у результаті чого створюються умови для розвитку пародонтопатогенних мікроорганізмів.

За отриманими даними, можна припустити, що поліпшення дрібної моторики та рухових навичок шляхом запровадження спеціальних методик у дітей, хворих на ДЦП, може суттєво покращити стан гігієни порожнини рота і від-

повідно сприятиме зниженню інтенсивності захворювань пародонта. Вивчення основних показників, що характеризують ураження тканин пародонта в дітей, хворих на ДЦП, дає змогу стверджувати, що найефективнішим методом поліпшення стоматологічного здоров'я дітей з ДЦП, є надання пріоритетної уваги заходам профілактики стоматологічних захворювань, що потребує індивідуального підходу до вибору її методів і засобів. Підвищення мотивації, самореалізація, удосконалення вмінь, пов'язаних із соціально-побутовими навичками, необхідними для проведення індивідуальної гігієни порожнини рота, допоможе хворим на ДЦП дітям досягти максимально високого рівня незалежності та самостійності в житті.

Висновки

Проведена індексна оцінка індивідуальної гігієни порожнини рота свідчить, що лише у 8,82% випадків стан гігієни порожнини рота оцінено як «добрий», у 26,47% — «задовільний», у 64,71% — «незадовільний». Якісна оцінка значення гігієнічного індексу показує, що в середньому по групі обстежених хворих дітей гігієнічний індекс становить $2,5 \pm 0,02$ бала. У 76,47% хворих на ДЦП дітей виявлено ознаки ураження тканин пародонта, причому найбільш вираженими є симптоми

«запалення» і «кровоточивість». За поширеністю та інтенсивністю патологічного процесу, згідно з градацією ВООЗ, ці симптоми оцінено як «високі». Аналіз показників рівня окремих компонентів моторних функцій у дітей, хворих на ДЦП, свідчить, що діти володіють зниженою загальною та дрібною моторикою, тому потребують опанування руховими навичками та умінням чистки зубів. У результаті проведених досліджень можна припустити, що запровадження спеціальних методик для поліпшення моторних функцій у дітей, хворих на ДЦП, яке суттєво покращить стан гігієни порожнини рота, сприятиме зниженню інтенсивності захворювань пародонта.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення стоматологічного здоров'я дітей, запровадження спеціальних методик, корекційних вправ для поліпшення дрібних моторних функцій рук у дітей, хворих на ДЦП.

Подяка. Автор висловлює подяку колегам педіатричної бригади, в складі якої надається лікувально-консультативна допомога дітям з особливими потребами, за сприяння в проведенні досліджень.

Автор заявляє, що дослідження проведено за відсутності будь-яких комерційних або фінансових відносин, які можна було б витлумачити як потенційний конфлікт інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Antypkin YuH, Moysenko RA, Marushko RV, Dudyna EA, Marushko TL, Bodnaruk NN. (2022). Situational analysis of the state of health care for children in Ukraine. *Pediatrics. Eastern Europe*. 10; 1: 118–135. [Антипкин ЮГ, Моисеенко РА, Марушко РВ, Дудина ЕА, Марушко ТЛ, Боднарук НН. (2022). Ситуационный анализ состояния охраны здоровья детей в Украине. *Pediatrics. Eastern Europe*. 10(1): 118–135. <https://doi.org/10.34883/PI.2022.10.1.017>].
- Berezin VI, Stelmakhivska YuV, Martynenko VP. (2013). Peculiarities of the formation of the state of health and psychophysiological development of children in conditions of man-made load. *Zdorovia suspilstva*. 1: 66–71. [Березин ВІ, Стельмахівська ЮВ, Мартиненко ВП. (2013). Особливості формування стану здоров'я та психофізіологічного розвитку дітей в умовах техногенного навантаження. *Здоров'я суспільства*. 1: 66–71].
- Borysenko AV, Volovik YA. (2016). The state of dental status in young people depending on the presence of periodontal diseases. *Modern dentistry*. 1: 28–34. [Борисенко АВ, Воловик ИА. (2016). Состояние стоматологического статуса у лиц молодого возраста в зависимости от наличия заболеваний пародонта. *Соврем. стоматология*. 1: 28–34].
- Danylyevskiy NF, Borysenko AV, Politun AM, Antonenko Mlu, Sidelnykova LF, Nesyn OF. (2008). Periodontal disease. «Medytsyna»: 614. [Данилевський МФ, Борисенко АВ, Політун АМ, Антоненко МЮ, Сідельнікова ЛФ, Несин ОФ. (2008). Захворювання пародонта. «Медицина»: 614].
- Denha OV, Makarenko OO, Tomylyna TV et al. (2017). Methods of experimental periodontal pathology. *Experimental Dentistry*. By ed. Shnaider SA, Levytskyi AP. Odessa. Part 1. Experimental models of dental diseases: 68–102. [Денга ОВ, Макаренко ОО, Томилина ТВ. и др. (2017). Методы экспериментальной патологии пародонта. *Экспериментальная стоматология*. Под. ред. Шнайдер СА, Левицкий АП. Одесса. Ч. 1. Экспериментальные модели стоматологических заболеваний: 68–102].
- Devine D, Marsh PD. (2013). Oral biofilms: molecular analysis, challenges, and future prospects in dental diagnostics. *Clin. Cosmet. Investig. Dent*. 28(5): 11–19.
- Dudina OO, Moiseienko RO, Dudnyk SV, Haborets YuYu. (2018). Annual report on the state of health of the population, the sanitary-epidemic situation and the results of the health care system of Ukraine. *Situational analysis of children's health*. MOZ Ukraine, DU «UISD MOZ Ukraine». K.: MVTs «Medinform»: 39–64. [Дудина ОО, Моисеенко РО, Дудник СВ, Габорець ЮЮ. (2018). Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. Ситуаційний аналіз стану здоров'я дітей. МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». К.: МБЦ «Медінформ»: 39–64].
- Dye BA. (2017). The Global Burden of Oral Disease: Research and Public Health Significance. *J. Dent Res*. 96(4): 361–363. doi: 10.1177/0022034517693567.

9. GBD. (2019). Mental Disorders Collaborators. (2022). Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. Epub 2022 Jan 10. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3. PMID: 35026139; PMCID: PMC8776563.
10. Gevkaliuk NO, Pudiak Vle, Pynda MYa. (2018). Modern ideas about disorders of the organs and tissues of the oral cavity in children and the factors that determine them. Modern health care technologies. Boichuk YuD. Kharkiv: KhNPU im. HS. Skovorody: 155–169. [Гевкалюк НО, Пудяк ВЕ, Пинда МЯ. (2018). Сучасні уявлення про порушення стану органів та тканин порожнини рота у дітей і фактори, що їх визначають. Сучасні здоров'язберезувальні технології. Бойчук ЮД. Харків: ХНПУ ім. ГС. Сковороди: 155–169].
11. Harnacke D, Stein K, Stein P, Margraf-Stiksrud J, Deinzer R. (2016). Training in different brushing techniques in relation to efficacy of oral hygiene in young adults: a randomized controlled trial. J Clin Periodontol. 43(1):46–52. doi: 10.1111/jcpe.12489.
12. Jakubovics NS, Yassin SA, Rickard AH. (2014). Community interactions of oral streptococci. Adv Appl Microbiol. 87:43–110. doi: 10.1016/B978-0-12-800261-2.00002-5. PMID: 24581389.
13. Kazakova RV, Mateiko HB, Gevkaliuk NO. (2019). Lesions of mucous membrane of the oral cavity in children with acute respiratory diseases: Study guide for students of dental faculties. Publ. «FOP Sabov A.M.», Uzhhorod: 191. [Казакова РВ, Матейко ГБ, Гевкалюк НО. (2019). Ураження слизової оболонки порожнини рота у дітей при гострих респіраторних захворюваннях. Навч. посібник для студ. стомат. ф-тів. Вид-во «ФОП Сабов А.М.», Ужгород: 191].
14. Kramarov SO, Nadraha OB, Pyra LV, Kharchenko YuP, Lytvynenko NH, Palatna LO et al. (2016). Infectious diseases in children. A textbook (University of the IV year). Edited by Kramarov SO, Nadraga OB. 2nd ed., edition.: 392. [Крамарьов СО, Надрага ОБ, Пипа ЛВ, Харченко ЮП, Литвиненко НГ, Палатна ЛО та інш. (2016). Інфекційні хвороби в дітей. Підручник (ВНЗ IV р. а.). За ред. Крамарьова СО, Надраги ОБ. 2-е вид., випр.: 392].
15. Mancl KA, Kirsner RS, Ajdic D. (2013). Wound biofilms: lessons learned from oral biofilms. Wound Repair Regen. 21; 3: 352–362.
16. Ostapko OI. (2015). The condition of periodontal tissues in children and adolescents living in different regions of Ukraine. Dentistry news. 1(82):78–83. [Остапко ОІ. (2015). Стан тканин пародонта у дітей та підлітків, які проживають у різних регіонах України. Новини стоматології. 1(82): 78–83].
17. Ozeretsky NI. (2019). Ozeretsky's motility evaluation scale. Tests of motor abilities. [Озерецький НІ. (2019). Шкала оцінювання моторики Озерецького НІ. Тести моторних здібностей]. URL: <https://studfile.net/preview/8881588/page/3/>.
18. Pasich E, Walczewska M, Pasich A. (2013). Mechanism and risk factors of oral biofilm formation. Postepy. Hig. Med. Dosw. 2; 67: 736–741.
19. Petrushanko TO, Chereda VV, Loban HA. (2013). The qualitative composition of the microbiocenosis of the oral cavity of young people with different caries intensity. Svit medycyny ta biologii. 1(36); 9: 57–59. [Петрушанко ТО, Череди ВВ, Лобань ГА. (2013). Якісний склад мікробіоценозу порожнини рота осіб молодого віку з різною інтенсивністю карієсу. Світ медицини та біології. 1(36); 9: 57–59].
20. Rahman MA, Zaman MM, Rahman MM, Moniruzzaman M, Ahmed B, Chhobi FK, Rahman N, Akter MR. (2016). Effects of Intensive versus Non-Intensive Physical Therapy on Children with Cerebral Palsy. Mymensingh Med J. 25(3): 421–424.
21. Reizvykh OZ, Shnaider SA, Noneva NO. (2014). The relationship between the frequency of dental diseases and the level of somatic health of children (Literature Review). «Innovations in dentistry», 3: 125–133. [Рейзвих ОЗ, Шнайдер СА, Нонева НО. (2014). Взаимосвязь частоты стоматологических заболеваний с уровнем соматического здоровья детей (Обзор литературы). «Инновации в стоматологии», 3: 125–133].
22. Romanenko OV. (2012). Anticipation in the structure of mental activity of children with cerebral palsy. K.: OT. Rostunov: 328. [Романенко ОВ. (2012). Антиципація в структурі психічної діяльності дітей з церебральним паралічем. К.: ОТ. Ростунов: 328].
23. Savychuk NO, Derevianko LA, Sorochenko NO, Hedeon IV. (2016). A case of dystrophic epidermolysis bullosa with affected oral mucosa. Modern dentistry. 1: 50–52. [Савичук НО, Дерев'яно ЛА, Сороченко НО, Гедеон ІВ. (2016). Випадок дистрофічного бульозного епідермолізу з ураженням слизової оболонки порожнини рота. Современная стоматология. (1): 50–52].
24. Sheshukova OV, Padalka AI, Kazakova KS. (2018). Diagnosis of diseases of the oral cavity in children. Poltava: UMCA: 144. [Шешукова ОВ., Падалка АІ., Казакова КС. (2018). Діагностика захворювань органів порожнини рота у дітей. Полтава: УМКА: 144].
25. Shevtsov AH. (2013). Family and child in the conditions of inclusive education: method. advice to parents regarding family support of children with musculoskeletal disorders. Shevtsov AH.: Slovo: 106. [Шевцов АГ. (2013). Сім'я і дитина в умовах інклюзивної освіти: метод. поради батькам щодо сімейного супроводу навчання дітей з порушеннями функцій опорно-рухового апарату. Шевцов АГ. К.: Слово: 106].
26. Soul-Lawton J, Wootton R. (2019). Neurologic Aspects of Systemic Disease. Clin. Pharmacol. 35: 622–626.
27. World Health Organization. (2004). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42980>.
28. World Health Organization. (2009). WHO releases new report on global problem of oral diseases. URL: <http://www.emro.who.int/3>.
29. World Health Organizatin. (2020). Oral health. RL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>.

Відомості про авторів:

Гевкалюк Наталія Олександрівна — д. мед. н., проф., проф. каф. дитячої стоматології Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1; тел. (0352) 52-44-92. <https://orcid.org/0000-0002-7718-4616>.
Стаття надійшла до редакції 02.02.2023 р., прийнята до друку 16.05.2023 р.

УДК 616.211-008.4-06:616.216-002.1]-053.2

Ю.В. Гавриленко¹, В.В. Синяченко¹, М.А. Білецька¹, І.І. Рубан²

Риногенні орбітальні ускладнення в дітей при гострому риносинуситі

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

²Міська дитяча клінічна лікарня № 1 міста Києва, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 4(132): 80-84. doi 10.15574/SP.2023.132.80

For citation: Havrylenko YuV, Syniachenko VV, Biletska MA, Ruban II. (2023). Rhinogenic orbital complications of acute rhinosinusitis in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(132): 80-84. doi 10.15574/SP.2023.132.80.

Мета — встановити частоту та поширеність риногенних орбітальних ускладнень (РОУ) у дітей із гострим риносинуситом (ГРС) залежно від статі та віку з аналізом проведеного лікування в умовах дитячого ЛОР-відділення.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз 61 пацієнта з РОУ при ГРС у дітей, які проходили лікування в оториноларингологічному відділенні міської дитячої лікарні № 1 м. Києва за період 2016–2020 рр. Діагноз встановлено на основі даних анамнезу, загальноклінічного обстеження, ендоскопічного дослідження та променевих методів діагностики (рентгенографії або комп'ютерної томографії придаткових пазух носа).

Усім пацієнтам призначено комплексне лікування з антибіотиком парентерально та обстежено суміжними спеціалістами: офтальмологом, педіатром, неврологом або нейрохірургом, за потреби.

Результати. Середній вік пацієнтів становив 5 років 2 місяці. Хлопчиків було 34 (55,7%), дівчат — 27 (44,3%). У 38 (62,3%) хворих дітей встановлено реактивний набряк повік правого ока, у 22 (36,1%) — реактивний набряк повік лівого ока, в 1 (1,6%) випадку діагностовано періостит орбіти справа.

Усім пацієнтам з РОУ на тлі ГРС призначено парентерально антибактеріальну терапію одним або двома препаратами, серед яких цефтріаксон — у 98,3% випадків, метрогіль — у 41%, макролід — у 21,3%, амоксицилін — у 1,6% випадків.

Серед досліджених 3 (5%) пацієнтам виконано оперативне лікування — пункцію та дренування верхньощелепного синусу, 2 (3,7%) хворим — фронтотомію з дренуванням синусів. У 56 (91,3%) пацієнтів ефективним було комплексне консервативне лікування без хірургічного втручання. Середня тривалість перебування в стаціонарі становила 7,7 доби.

Висновки. У дітей з ГРС найчастіше РОУ зустрічаються у віці від 3 до 7 років (49,2%) та проявляється у вигляді реактивного набряку повік правого ока в 62,3%, лівого — у 36,3%.

Своєчасна антибіотикотерапія у хворих на ГРС дітей із РОУ дає змогу досягти ефективного результату лікування цієї патології без застосування хірургічних методів.

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: риногенні орбітальні ускладнення, діти, риносинусит, антибактеріальна терапія.

Rhinogenic orbital complications of acute rhinosinusitis in children

Yu.V. Havrylenko¹, V.V. Syniachenko¹, M.A. Biletska¹, I.I. Ruban²

¹National University of Health Care of Ukraine named after P.L. Shupyk

²City Children's Clinical Hospital No 1 of Kyiv, Ukraine

Purpose — to determine the frequency and prevalence of rhinogenic orbital complications (ROC) in children with acute rhinosinusitis (ARS) depending on their gender and age, with an analysis of the treatment performed in the pediatric ENT department.

Materials and methods. A retrospective analysis of 61 patients with ROC at ARS in children who were treated in the otorhinolaryngology department of the City Children's Hospital No 1 in Kyiv from 2016 to 2020 was conducted. The diagnosis was established on the basis of the anamnesis, general clinical examination, endoscopic examination and radiological methods of diagnosis (X-rays or CT of paranasal sinuses). All patients received complex treatment with a parenteral antibiotic and were examined by related specialists: an ophthalmologist, a pediatrician, a neurologist or a neurosurgeon as needed.

Results. The average age of the patients was 5 years and 2 months. There were 34 (55.7%) boys, 27 (44.3%) girls. In 38 (62.3%) sick children, reactive swelling of the eyelids of the right eye was diagnosed, in 22 (36.1%) reactive swelling of the eyelids of the left eye, in one (1.6%) case, periostitis of the right orbit was diagnosed.

All patients with ROC on the background of ARS received parenteral antibacterial therapy with one or two drugs, among which ceftriaxone was prescribed in 98.3%, metrogyl in 41%, macrolide in 21.3%, and amoxicillin in 1.6% of cases.

3 (5%) patients underwent surgical treatment — puncture and drainage of the maxillary sinus, 2 (3.7%) sick children underwent frontotomy with sinus drainage. Complex conservative treatment without surgical intervention was effective in 56 (91.3%) patients. The average length of hospital stay was 7.7 days.

Conclusions. In children with ARS, ROC occurs most often at the age of 3 to 7 years (49.2%) and manifests itself in the form of reactive swelling of the eyelids of the right eye in 62.3% and in 36.3% of the left eye.

Timely antibiotic therapy in patients with ARS of children with ROC makes it possible to effectively treat this pathology without the use of surgical methods.

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: rhinogenic orbital complications, children, rhinosinusitis, antibacterial therapy.

Вступ

Гострий риносинусит (ГРС) є поширеною патологією як у дорослому, так і в дитячому віці. Ця патологія вважається одним із найчастіших факторів, що спричиняє риногенні орбітальні ускладнення (РОУ). Захворюваність на гострий вірусний і поствірусний риносинусит дуже висока, точну частоту складно оцінити, проте, за даними літературних джерел, від 4% до 20% усіх риносинуситів мають ускладнення. Найчастішим є ураження орбіти — 74–85% [6,8], серед яких реактивний набряк повік становить найбільшу частку — до 80–90% [1]. Встановлено, що РОУ частіше зустрічаються в дітей, але перебіг тяжчий у дорослих. Тривалість симптомів у дітей менша, ніж у дорослих.

Орбітальними ускладненнями в дітей є реактивний набряк повік, флегмона орбіти, субперіостальний абсцес, абсцес орбіти, тромбоз флебіт кавернозного синуса [5].

Передумови для виникнення РОУ в дітей:

- 1) анатомічна близькість;
- 2) тонкість папероподібної пластинки (медіальна стінка орбіти в середньому становить 0,2–0,4 мм);
- 3) судинно-нервові зв'язки, що проходять у ній;
- 4) наявність дегістенцій у цій ділянці в дітей грудного та молодшого віку, що сприяє поширенню інфекції;
- 5) часте запалення глоткового мигдалика виступає як резервуар для патогенних бактерій [4].

Діагностика РОУ базується на даних анамнезу, клінічних проявах, за необхідності, консультації суміжних спеціалістів — офтальмолога, інфекціоніста, нейрохірурга.

За даними EPOS (2020), комп'ютерна томографія (КТ) приносових пазух носа (ППН) залишається «золотим» стандартом у радіологічній оцінці ринологічних захворювань та є обов'язковим методом діагностики за підозри на ускладнення або при проведенні оперативних втручань у порожнині носа. Конусно-променева КТ зменшує дозу опромінення, при цьому зберігаючи якість зображення та скорочення часу сканування. Рентгенографія приносових синусів у рутинній лікарській практиці для встановлення діагнозу ГРС більше не показана [4,5].

Клінічна картина ГРС із симптомами РОУ з погіршенням стану пацієнта визначає необхід-

ність розгляду питання хірургічного втручання в дітей, зокрема, за наявності наростаючого екзофтальму на тлі застосування антибактеріальної терапії (АБТ), за обмеження рухомості ока чи погіршення гостроти зору.

Особливої уваги лікарів первинної ланки під час ведення таких пацієнтів заслуговують тривожні симптоми:

- периорбітальний набряк/еритема;
- екзофтальм;
- диплопія;
- офтальмоплегія;
- зниження гостроти зору;
- сильний головний біль;
- фронтальний набряк.

Ознаки сепсису (підозрювана або доведена інфекція та 2 або більше ознак синдрому системної запальної відповіді):

- 1) температура тіла $>38,5^{\circ}\text{C}$ або $<36^{\circ}\text{C}$;
- 2) частота серцевих скорочень >2 пунктів стандартного відхилення вище норми за віком, або брадикардія, якщо <1 року;
- 3) частота дихання >2 пунктів стандартного відхилення вище норми за віком;
- 4) аномальна кількість лейкоцитів або $>10\%$ незрілих нейтрофілів.

Ознаки менінгіту (різке підвищення температури тіла до $38\text{--}39^{\circ}\text{C}$, сильний головний біль, повторюване блювання, сонливість або збудження. У дітей першого року життя може спостерігатися напруження великого тім'ячка. Характерними також є позитивні менінгеальні симптоми: ригідність потиличних м'язів, симптоми Керніга, Брудзинського).

У разі виявлення вищевказаних симптомів у пацієнта лікар первинної ланки має негайно направити його на госпіталізацію.

Риногенні орбітальні ускладнення — складна міждисциплінарна проблема в практиці лікаря-отоларинголога, офтальмолога, педіатра, сімейних лікарів. Ця патологія в дітей зустрічається не так часто, але може мати тяжкий перебіг і потребувати залучення лікарів суміжних спеціальностей і проведення оперативних втручань на ПНП за показаннями.

Мета дослідження — оцінити частоту та поширеність РОУ у дітей із ГРС залежно від статі та віку з аналізом проведеного лікування в умовах дитячого ЛОР-відділення.

Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз 61 пацієнта з РОУ при ГРС серед дітей, які прохо-

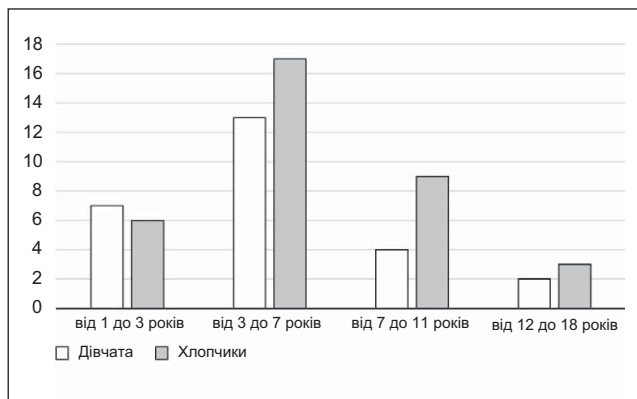


Рис. 1. Гендерний розподіл риногенних орбітальних ускладнень залежно від віку дітей (абсолютна кількість)

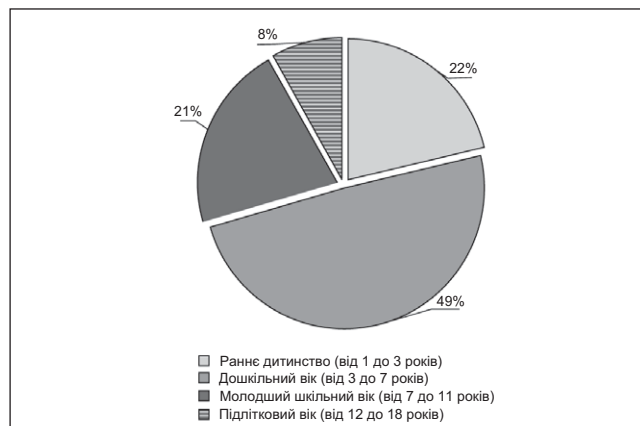


Рис. 2. Розподіл риногенних орбітальних ускладнень за віковими групами

Призначені антибактеріальні препарати у хворих на гострий риносинусит дітей з риногенними орбітальними ускладненнями

Таблиця

Антибіотик	Кількість призначень	Відсоткове співвідношення
Амоксицилін	1	1,6
Цефтріаксон	32	52,5
Цефтріаксон+метрогіль	14	23
Цефтріаксон+макролід	3	5
Цефтріаксон+метрогіль+макролід	10	16,4
Цефтріаксон+метрогіль+ванкоміцин+тіенам	1	1,6

дили лікування в оториноларингологічному відділенні міської дитячої лікарні № 1 м. Києва за період 2016–2020 рр. Діагноз встановлено на основі даних анамнезу, загальноклінічного обстеження, ендоскопічного дослідження та променевих методів діагностики (рентгенографії або КТ ППН).

Усі пацієнти отримували комплексне лікування з АБТ парентерально та були обстежені суміжними спеціалістами: офтальмологом, педіатром, неврологом або нейрохірургом, за потреби.

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

Середній вік пацієнтів становив 5 років 2 місяці. Наймолодшому хворому було 1 рік 1 місяць, найстаршому — 17 років. Хлопчиків було 34 (55,7%), дівчаток — 27 (44,3%) (рис. 1).

Слід зауважити, що майже в половини (49,2%) дітей ускладнення були в дошкільному віці — від 3 до 7 років. Набагато рідше РОУ зустрічались у підлітковому віці (від 12 до 18 років) — у 5 (8,2%) дітей (рис. 2).

Усім хворим дітям у стаціонарі виконано загальноклінічні лабораторні обстеження.

У 20 (32,7%) випадках проведено рентгенографію ППН. У 2 (3,2%) випадках виконано дослідження КТ ППН за підозри на субперіостальний абсцес.

У всіх дітей діагностовано ГРС, серед них у 3 (4,9%) хворих — гострий пансинусит. У 38 (62,3%) хворих встановлено реактивний набряк повік правого ока, у 22 (36,1%) — лівого ока (рис. 3). Лише в 1 (1,6%) випадку діагностовано періостит орбіти справа. В 1 (1,6%) дитини виявлено одночасно субперіостальний абсцес лобної ділянки справа, епідуральну емпієму правої лобної долі та субдуральну емпієму лівої лобної долі. Дитину негайно прооперовано та переведено до центру нейрохірургії. Тромбоз кавернозного синуса не відмічено.

Усім пацієнтам з РОУ на тлі ГРС призначено парентерально АБТ. Одній (1,6%) дитині проведено лікування амоксициліном, і цього було достатньо. У 32 (52,5%) випадках застосовано один антибактеріальний препарат — цефтріаксон, у 14 (23%) дітей — цефтріаксон разом із метрогілом, у 3 (5%) пацієнтів — цефтріаксон із макролідом. Одночасно три антибіотики (цефтріаксон, метрогіль і макролід) призначено 10 (16,4%) хворим, а чотири антибіотики (цефтріаксон, метрогіль, ванкоміцин і тіенам) — 1 (1,6%) дитині (рис. 4, табл.).

Отже, цефтріаксон призначено у 98,33%, метрогіль — у 41,0%, макролід — у 21,3%, амоксицилін — в 1,6% випадків (рис. 5).

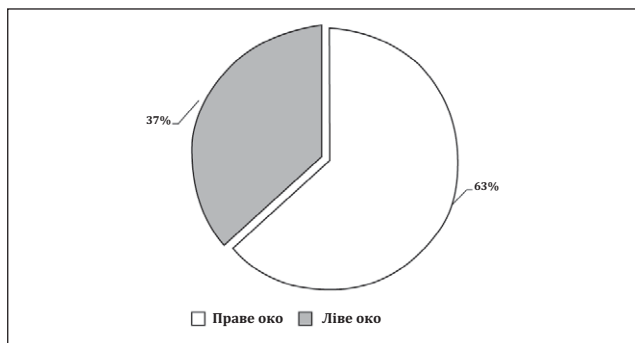


Рис. 3. Відсоткове співвідношення ураження повік у дітей з риногенними орбітальними ускладненнями

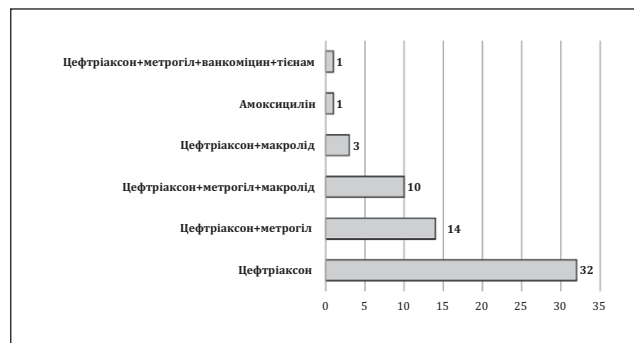


Рис. 4. Схеми призначених антибактеріальних препаратів у лікуванні риногенних орбітальних ускладнень у дітей (n=61)

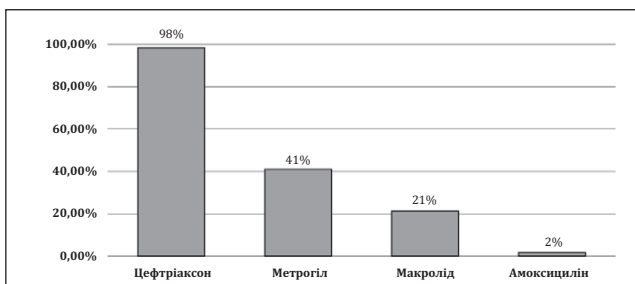


Рис. 5. Загальний відсоток призначення окремих антибактеріальних препаратів у лікуванні дітей з риногенними орбітальними ускладненнями

У 56 (91,3%) пацієнтів ефективним було комплексне консервативне лікування без хірургічного втручання. Серед пацієнтів 3 (5%) хворим виконано оперативне лікування — пункцію та дренування верхньощелепного синусу, 2 (3,7%) дітям — фронтотомію з дренуванням синусів.

Середня тривалість перебування хворих на ГРС із РОУ у стаціонарі становила 7,7 доби. У всіх клінічних випадках лікування хворих дітей було ефективним із повним одужанням.

За даними літературних джерел, РОУ при ГРС частіше зустрічаються в дітей віком від 3 до 6 років, внутрішньочерепні ускладнення частіше трапляються в підлітковому віці [7]. У 60–70% ці ускладнення відмічаються в хлопчиків [2,6], що співпадає з даними проведеного нами дослідження.

Деякі дослідження повідомляють, що пацієнтів із невеликими орбітальними, субперіостальними або епідуральними абсцесами та мінімальними неврологічними та очними відхиленнями можна починати лікувати внутрішньовенними антибіотиками протягом 24–48 годин

із частим контролем офтальмолога та невролога [3]. За спостереженнями, така тактика ведення хворих із РОУ на тлі ГРС є виправданою в разі лікування пацієнтів у багатопрофільній лікарні з наданням третинної медичної допомоги.

Висновки

За отриманими даними, у дітей з ГРС найчастіше РОУ зустрічаються у віці від 3 до 7 років (49,2%) та проявляються у вигляді реактивного набряку повік правого ока в 62,3%, а лівого — в 36,3%.

У 56 (91,3%) пацієнтів ефективним було комплексне консервативне лікування без хірургічного втручання. Серед пацієнтів 3 (5%) хворим проведено оперативне лікування — пункцію та дренування верхньощелепного синусу, а 2 (3,7%) дітям — фронтотомію з дренуванням синусів.

Адекватна та своєчасна комплексна терапія з антибіотиками широкого спектра дії в дітей, хворих на ГРС із РОУ, дає змогу досягти ефективних результатів лікування цієї патології в переважній більшості без застосування хірургічних методів.

На сьогодні в Україні організаційна система лікування дітей із РОУ потребує удосконалення (організація відділення хірургії голови та шиї).

Необхідно розробити та впровадити в практику протоколи лікування дітей з цією патологією, а в подальшому — дотримуватися виконання вимог цих протоколів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Conti-Ramsden G, Botting N. (2008). Emotional health in adolescents with and without a history of specific language impairment (SLI). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 49 (5): 516–525.
2. DeMuri GP, Wald ER. (2011, Aug). Complications of Acute Bacterial Sinusitis in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 30 (8): 701–702.
3. Eviatar E, Gavriel H, Pitaro K, Vaiman M, Goldman M, Kesler A. (2008, Dec). Conservative treatment in rhinosinusitis orbital complications in children aged 2 years and younger. *Rhinology*. 46 (4): 334–337. PMID: 19146006.
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S et al. (2020, Feb 20). European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 58 (S29): 20–21, 56. doi: 10.4193/Rhin20.600. PMID: 32077450.
5. Laiko AA, Zabolotna DD, Borysenko OM та ін. (2021). Dytiacha otorynolarynholohiia. Kyiv: Lohos: 585. [Лайко АА, Заболотна ДД, Борисенко ОМ та ін. (2021). Дитяча оториноларингологія. Київ: Логос: 585].
6. Sinclair CF, Berkowitz RG. (2007). Prior antibiotic therapy for acute sinusitis in children and the development of subperiosteal orbital abscess. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 71 (7): 1003–1006. doi: 10.1016/j.ijporl.2007.02.013.
7. Sobol SE, Marchand J, Tewfik TL, Manoukian JJ, Schloss MD. (2002, Jun). Orbital complications of sinusitis in children. *J Otolaryngol*. 31 (3): 131–136. doi: 10.2310/7070.2002.10979. PMID: 12121013.
8. Suhaili DNP, Goh BS, Gendeh BS. (2010). A ten year retrospective review of orbital complications secondary to acute sinusitis in children. *Med J Malaysia*. 65 (1): 49–52.
9. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, Darrow DH, Glode MP, Marcy SM et al. (2013, Jul). Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics*. 132 (1): e262–280. doi: 10.1542/peds.2013-1071. PMID: 23796742.

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/0000-0002-1688-7449>.

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>.

Білецька Марина Андріївна — отоларинголог, дитячий отоларинголог МЦ «Kinder Klinik». Адреса: м. Київ, вул. Деміївська, 16. <https://orcid.org/0000-0002-6127-8140>.

Рубан Ігор Іванович — зав. ЛОР-відділення міської дитячої клінічної лікарні № 1 м. Києва. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30. <https://orcid.org/0000-0002-5570-5628>.

Стаття надійшла до редакції 05.02.2023 р., прийнята до друку 16.05.2023 р.

УДК 616.33-008.3-053.2

Т.Ю. Кравченко, Г.К. Копійка, В.В. Зарецька

Функціональна диспепсія в дітей (огляд літератури)

Одеський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 4(132):85-90. doi 10.15574/SP.2023.132.85

For citation: Kravchenko TYu, Kopyika GK, Zaretska VV. (2023). Functional dyspepsia in children (literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 4(132): 85-90. doi 10.15574/SP.2023.132.85.

Значну частку серед захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей займають функціональні розлади травлення. Останніми роками спостерігається почастищення такого стану в дітей, як функціональна диспепсія, що становить актуальну проблему як для дитячих гастроентерологів, так і для педіатрів.

Мета — провести систематичний огляд літературних джерел щодо етіопатогенезу, клінічних проявів, лабораторно-інструментальних досліджень, а також методів лікування та профілактики функціональної диспепсії в дітей.

Проаналізовано дані наукової літератури про сучасний етіопатогенез функціональної диспепсії, багатогранність патогенетичних ланок, роль психоневрологічних факторів. Наведено сучасну класифікацію функціональної диспепсії в дітей. Слід зазначити, що, незважаючи на значний рівень поширеності цієї патології, лікарі стикаються зі значними труднощами на етапі встановлення діагнозу. Наведено «симптоми тривоги», за наявності яких діагноз функціональної диспепсії стає неможливим. За даними вітчизняних і світових досліджень, лікування функціональної диспепсії має бути комплексним, включати дієтичні рекомендації, рекомендації з режиму та способу життя, медикаментозну терапію.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: диспепсія, діти, Римські критерії IV, шлунково-кишковий тракт, лікування.

Functional dyspepsia in children (literature review)

T.Yu. Kravchenko, G.K. Kopyika, V.V. Zaretska

Odessa National Medical University, Ukraine

Functional digestive disorders account for a significant proportion of gastrointestinal diseases in children. In recent years, we have seen the growth of functional dyspepsia in children, which is an urgent problem for both children's gastroenterologists and pediatricians.

Purpose — to conduct a systematic review of the literature on etiopathogenesis, clinical manifestations, laboratory and instrumental studies, as well as methods of treatment and prevention of functional dyspepsia in children.

The scientific literature is analyzed and the data on the complex etiopathogenesis of functional dyspepsia, the multifaceted pathogenetic links, the role of psychoneurological factors are presented. The modern classification of functional dyspepsia in children is given. It should be noted that, despite the widespread prevalence of this pathology, doctors sometimes face significant difficulties at the stage of diagnosis. «Symptoms of anxiety», in the presence of which the diagnosis of functional dyspepsia becomes impossible. According to domestic and international studies, the treatment of functional dyspepsia should be comprehensive, include dietary recommendations, recommendations on regime and lifestyle, and drug therapy.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: dyspepsia, children, Roman criteria IV, gastrointestinal tract, treatment.

Вступ

Дослідження стану здоров'я дітей в Україні за останнє десятиріччя показало зростання темпів приросту поширеності захворювань органів травлення на 18,6%. Факторами ризику виникнення захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є порушення харчування та його низька якість, незбалансованість, незадовільна організація харчування вдома та в школі, генетична спадковість, стресові ситуації [28]. Відомо, що рекурентний абдомінальний біль має функціональний характер у 90–95% дітей і лише у 5–10% може бути зумовленим органічною причиною. Больові відчуття в ділянці живота в дітей з вегето-вісцеральною дисфункцією — частий і характерний симптом, який посідає друге місце після головного болю [12]. У 2016 р. в рамках Американської школи га-

строентерологів прийнято нове визначення цих розладів: порушення цереброінтестинальної взаємодії є порушеннями взаємодії між кишечником і головним мозком [8]. Це група захворювань, які, своєю чергою, є будь-якою комбінацією таких функцій: моторика; вісцелярна гіперчутливість; стан слизової оболонки та імунних функцій ШКТ; стан кишкової мікрофлори; порушення діяльності центральної нервової системи [3,11,13]. Серед функціональних розладів ШКТ у підлітків найчастіше зустрічаються функціональна диспепсія (ФД), синдром подразненого кишечника, функціональна нудота та блювання, функціональна діарея, функціональний абдомінальний біль (зокрема, абдомінальна мігрень), функціональний закреп. Пусковими механізмами розвитку функціональних порушень (ФП) розглядають психологічний дистрес, харчову інтолерантність (вживання індивідуально непереносного

продукту), гостру кишкову інфекцію (особливо для формування ФП кишечника), ендокринний дисбаланс, які впливають на взаємини ШКТ і систем, які регулюють його діяльність.

У вітчизняній і зарубіжній гастроентерології останнім часом значна увага приділяється синдрому диспепсії, що обумовлено як надзвичайно значним рівнем поширеності диспепсичних скарг серед населення, так і великими фінансовими витратами, пов'язаними з обстеженням і лікуванням таких хворих [18].

Мета дослідження — провести систематичний огляд літературних джерел щодо етіопатогенезу, клінічних проявів, лабораторно-інструментальних досліджень, а також методів лікування та профілактики ФД у дітей.

На сьогодні ФД є причиною 60–80% усіх звернень по медичну допомогу до педіатра; незважаючи на такий значний рівень поширеності цієї патології, лікарі стикаються з певними труднощами як на етапі встановлення діагнозу (який найчастіше не потребує такого значного списку інструментально-лабораторних досліджень, як здається), так і на етапі призначення терапії [1]. ФД переважає в дітей у критичні вікові періоди (4–7 років і 12–15 років). У значній кількості дітей ФД є проявом порушень регуляторних механізмів (вегетативних дисфункцій, психоемоційних і стресових факторів) або незрілості морфологічних структур у ранньому віці.

Діагноз ФД — це діагноз клінічний, що відображає наявність у хворого певних скарг, які виникають унаслідок порушень шлункової секреції, гастродуоденальної моторики, вісцеральної чутливості [5]. ФД дуже часто знижує якість життя, хоча зазвичай рідко переходить в органічну патологію. При ФД майже ніколи не буває одиночного симптому, у 99% хворих зустрічається 2 і більше симптомів, у 80% — понад 5 симптомів [25]. Відповідно до Європейських рекомендацій із ведення диспепсії та гастропарезу (UEG, 2020), ФД — один із найчастіших станів, які трапляються в клінічній практиці. Факторами ризику для ФД є гострі гастроінтестинальні інфекції, антибіотики, нестероїдні протизапальні засоби, тривога, депресія, куріння тощо. Окрім того, ФД є основною причиною витрат в охороні здоров'я; для самого пацієнта вона асоціюється зі значним зниженням якості життя, психосоціальною коморбідністю, може бути асоційована зі втратою маси тіла [21].

Відповідно до Римських критеріїв IV, ФД — це патологічний стан, який супроводжується відчуттям швидкого насичення та переповнення шлунка, болем в епігастральній ділянці або епігастральним печінням за відсутності будь-яких органічних змін із боку ШКТ [7,8,20]. Згідно з класифікацією, виділяють два типи ФД: постпрандіальний дистрес-синдром (ПДС) та синдром епігастрального болю (СЕБ). Перший характеризується переваженням диспептичних симптомів, пов'язаних із вживанням їжі, або постпрандальні (індуковані їжею) диспептичні симптоми, другий — абдомінального болю [6,22].

Тобто діагностичні критерії ПДС повинні включати один або обидва з нижченаведених:

1) відчуття повноти після вживання звичайного об'єму їжі, принаймні кілька разів на тиждень;

2) швидка насичуваність (ситість), у зв'язку з чим неможливо з'їсти звичайну їжу до кінця, щонайменше кілька разів на тиждень.

Підтверджувальні критерії:

1) може бути здуття у верхній частині живота або нудота після їжі або надмірна відрижка;

2) ЕБС може супроводжувати [15].

При ПДС симптоми з'являються щонайменше тричі на тиждень протягом останніх 3 місяців [14].

Діагностичні критерії ЕБС повинні включати все з нижченаведених:

1) біль або печія, локалізовані в епігастрії, як мінімум помірної інтенсивності, із частотою не менше одного разу на тиждень;

2) біль періодичний;

3) немає генералізованого болю або такого, що локалізується в інших відділах живота чи грудної клітки;

4) немає полегшення після дефекації або відходження газів;

5) немає відповідності критеріям розладів жовчного міхура й сфінктера Одді.

Підтверджувальні критерії:

1) біль може бути печучим, але без ретростернального компонента;

2) біль зазвичай з'являється або, навпаки, зменшується після вживання їжі, може виникати й натще;

3) ПДС може супроводжувати.

Слід зазначити, що IV Римський консенсус пропонує поділяти пацієнтів із ФД на три групи: із ПДС (симптоми виникають одразу після вживання їжі), із ЕБС (який не залежить

від вживання їжі) та з «перехрещенням» цих станів [2].

У Римських критеріях IV також указано, що різні варіанти ФД можуть поєднуватися між собою, а також із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою і синдромом подразненого кишечника.

Безсумнівно, що в основі патогенезу ФД лежать порушення складних фізіологічних механізмів регуляції функцій гастродуоденальної зони ШКТ [10]. Багато вчених зазначають, що причини їх виникнення недостатньо вивчені, але в більшості випадків простежується чіткий взаємозв'язок із психотравматичними і стресовими ситуаціями. До них належать депресія і підвищена тривожність, невротичні реакції, фізичний і емоційний вплив у дитячому віці, труднощі подолання стресових ситуацій у житті. Дослідження, проведені в цій галузі, підтверджують зв'язок диспепсичних симптомів у загальній популяції з психосоціальними факторами. Деякі автори вказують, що пацієнти з симптомами ФД більше схильні до іпохондричних страхів, до більш негативної оцінки життєвих подій і турботи про причини власного захворювання, що слугує основною причиною їхнього звернення до лікарів [17,24]. Певну роль в етіології цього захворювання можуть відігравати аліментарні фактори, пов'язані з порушенням дієти та режиму харчування (переїдання, їжа «на ходу», окремі харчові продукти та ін.), а також застосування деяких лікарських препаратів (нестероїдні протизапальні засоби, глюкокортикостероїди), паразитарна інвазія, харчова алергія. До можливих причин розвитку ФД належать ендогенні фактори: дія соляної кислоти на стінку шлунка, закид у шлунок жовчі та панкреатичних ферментів; останнім часом надають значення біологічно-активним речовинам, які потрапляють у шлунок гематогенним шляхом (вазоактивні медіатори, сечова кислота та ін.). Дані щодо значення *H. pylori* та гіперсекреції соляної кислоти в генезі ФД суперечні, але більшість дослідників вказують на можливість участі *H. pylori* у розвитку ФД. З одного боку, у розділі, присвяченому патофізіології ФД, ця інфекція розглядається як можлива причина ФД, якщо успішна ерадикація веде до стійкого зникнення диспепсичних скарг. З іншого боку, у розділі, де обговорюються принципи лікування ФД, вказується, що подібні випадки слід розглядати відповідно до положень Кіотського консенсусу, згідно з якими, у разі стійкого

зникнення диспепсичних скарг після ерадикації такі хворі мають виключатися з групи ФД і розцінюватися як пацієнти, що страждають на диспепсію, асоційовану з *H. pylori* [22–24]. У дослідженнях деяких авторів вказано, що вакуолізуювальний цитотоксин А і білок, що активує нейтрофіли, значно активували опасисті клітини та збільшували вивільнення прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкін-6. Перехресне обсерваційне дослідження показало, що лімфоцитоз дванадцятипалої кишки (ДПК) значною мірою пов'язаний зі здуттям живота в пацієнтів із ФД, а поєднання лімфоцитозу ДПК та інфекції *H. pylori* значно частіше траплялося в пацієнтів із ФД, ніж у здорових осіб. Але це більше стосується дорослих пацієнтів [9,26]. Але роль *H. pylori* в розвитку ФД оцінюється в нових Римських критеріях IV дещо суперечливо. Усі ці етіологічні фактори можуть викликати порушення моторики шлунка та ДПК. Багато авторів вважають, що в основі патофізіологічних механізмів ФД лежить зниження порогу чутливості шлунка до розтягнення (вісцеральна гіперчутливість) та порушення моторно-евакуаторної функції шлунка і ДПК унаслідок розладів нейрогуморальної регуляції, а також певні особистісні особливості та особливості трансформації периферичних імпульсів у центральній нервовій системі. Порушення моторики шлунка та ДПК — єдиний фактор патогенезу, значення якого в розвитку ФД доведено.

Порушення моторики виявляється:

- уповільненням евакуаційної функції шлунку, розладом антродуоденальної координації, що приводить до виникнення дуоденогастрального рефлюксу;
- розладнаннями релаксаційної акомодатії шлунка, викликаючи порушення розподілу їжі в шлунку;
- порушенням циклічної активності шлунка в міжтравний період — шлункова дисгармонія (тахігастрія, брадигастрія, антральна фібриляція).

Переваження тих чи інших етіопатогенетичних факторів і обумовлюють прояви ФД у різних комбінаціях її симптомів [10,29].

Клінічна картина ФД характеризується неспецифічними гастроентерологічними симптомами або синдромами. Відповідно до Римських критеріїв IV, основними ознаками ФД є швидке насичення, постпрандіальне переповнення, біль в епігастрії та виникнення печії в епіга-

стральній ділянці. Окрім того, хворі відчувають дискомфорт у верхній частині живота, раннє насичення, здуття живота, нудоту, зригування, непереносимість жирної їжі, відчуття переповнення та тяжкості в епігастрії, відсутність зв'язку симптомів із дефекацією або зміною частоти та характеру випорожнення. Часто біль носить ситуативний характер: виникає уранці перед виходом до дошкільної установи або школи, напередодні іспитів або інших подій, що хвилюють дитину. У багатьох випадках дитина або батьки не можуть вказати на зв'язок симптомів із яким-небудь фактором.

Окрім того, лікарям слід пам'ятати про симптоми тривоги:

- лихоманка;
- немотивоване схуднення;
- дисфагія;
- блювання з кров'ю;
- кров у випорожненнях;
- анемія, лейкоцитоз;
- збільшення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ).

За наявності будь-якого із цих симптомів діагноз ФД стає неможливим і потрібне серйозне обстеження для виявлення їхніх причини [15]. Тобто діагноз ФД встановлюють насамперед на основі клінічних проявів і виключення «симптомів тривоги».

Незважаючи на численні метааналізи рандомізованих клінічних досліджень, все ще залишається низка запитань, викликаних відсутністю неінвазивних, дешевих, легко доступних тестів і біомаркерів для діагностики ФД та оптимального вибору діагностично-лікувального підходу й прогнозу в пацієнтів із ФД. Вказане спричинило перегляд поточних рекомендацій. З урахуванням набутого практичного досвіду та з акцентом на міждисциплінарний підхід досягнуто консенсусу Делфі [1,29,30]. Але положення цього консенсусу більш стосуються дорослих пацієнтів.

Якщо йдеться про дітей, то алгоритм дій педіатра або сімейного лікаря починається з констатації в дитини симптомокомплексу ФД, наступним є оцінювання наявності симптомів тривоги (дисфагія, схуднення, біль за грудиною, лихоманка, мелена, блювання з домішками крові, нічний біль, анемія, лейкоцитоз, збільшена ШОЕ) у попередніх обстеженнях. Якщо вони наявні, дитині проводять повне обстеження (загальний аналіз крові, трансамінази, білірубін із фракціями, амілаза, загальний білок, копро-

грама, кал на яйця гельмінтів, ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини та ендоскопічне дослідження з біопсією та гістологічним тестом на наявність *H. pylori*. Тобто для лікаря важливим є ретельний збір анамнезу захворювання з оцінкою типових симптомів, а також виявлення тривожних симптомів, наявності органічної патології. За відсутності ознак запалення в гістологічних препаратах дитині встановлюють діагноз ФД навіть при поверхневих ендоскопічних змінах, набряку та гіперемії слизової оболонки та наявності ендоскопічних ознак порушення моторики [19].

Згідно з наказом МОЗ України від 29.01.2013 № 59 (перегляд від 15.07.2016 № 723), діагностичними критеріями ФД є такі:

- характерні ознаки тривають не менше 12 тижнів за останні 12 місяців;
- за даними ендоскопічного дослідження — відсутність ознак запальнодеструктивних змін слизової оболонки шлунка, можливі моторні порушення;
- за даними гістологічного дослідження біоптатів слизової оболонки шлунка — відсутність ознак запалення, атрофії, активності процесу;
- за даними інтрагастральної рН-метрії — зниження або підвищення кислотоутворювальної функції шлунка, секреції;
- за даними рентгенологічного дослідження верхніх відділів ШКТ — моторні порушення.
- за даними УЗД виявляють супутню патологію жовчовивідних шляхів, підшлункової залози, печінки.

Лікування ФД включає передусім проведення загальних заходів, таких як навчання (education) і переконання (reassurance) хворих, нормалізація способу життя, дієтичні рекомендації, відмова від куріння, алкоголю та застосування нестероїдних протизапальних препаратів [24]. Слід пам'ятати, що основною метою лікування ФД є підвищення якості життя. Головний принцип харчування — урахування індивідуальної непереносимості продуктів. Виключають усі продукти, що викликають біль в епігастрії, печію, відрижку (жирні страви; копчені ковбаси; наваристі м'ясні, рибні, грибні бульйони; газовані напої; каву, цибулю, часник, редьку, гострі приправи тощо). Дозволяється вживати білий хліб (учорашній), сухарі з нього, сухе печиво, ненаваристі супи, пюре, відварене м'ясо, парові котлети, фрикадельки (яловичи-

на, курка, крізь, індичка), відварену рибу, каші (манну, рисову, гречану, вівсяну) із додаванням молока, макаронні вироби, відварені яйця, парові омлети, молоко, сири, кефір, йогурти, кисіль, желе, компоти із солодких сортів ягід і фруктів, відварені й тушковані овочі, солодкі груші, банани, печені яблука. Вживати їжу слід 4–5 разів на день [15].

При ФД, як і при інших формах функціональних гастроінтестинальних розладах, доцільно розглядати психотерапевтичну корекцію, що потребує в умовах України активної підготовки відповідних фахівців та розвитку системи психотерапевтичної допомоги в цілому [4].

Медикаментозне лікування. Відповідно до Римських критеріїв IV, препаратами першої лінії на сьогодні є: 1) прокінетики (метоклопрамід, домперидон, ітоприд, прукалоприд); 2) інгібітори протонної помпи (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, езомепразол); 3) комбінація прокінетик+інгібітор протонної помпи [16,27]. Застосування цих фармакотерапевтичних засобів залежить від проявів ФД: пацієнтам з ЕБС передусім призначають антацидні та антисекреторні препарати, а за проявів ПДС — прокінетики. Окрім того, за деякими даними, ФД, особливо в ранньому дитячому віці, минає самостійно без застосування будь-яких медикаментів. З іншого боку, за деякими даними, виявлено зв'язок колік у

немовлят та розвитку мігрені в подальшому, закрепи або дисхезії та тривалої вісцеральної гіперчутливості, гастроезофагеального рефлюксу та синдрому функціонального абдомінального болю, синдрому подразненого кишечника та розвитку ФД [2]. Ерадикація *H. pylori* поліпшує симптоми в деяких пацієнтів із ФД. Тому Римські критерії IV рекомендують ерадикаційне лікування хворих на ФД із *H. pylori* [26].

Висновки

За результатами аналізу джерел літератури встановлено, що, незважаючи на розуміння основних існуючих патофізіологічних механізмів і досить високий рівень поширеності ФД, встановленого як педіатрами та лікарями загальної практики, так і гастроентерологами, лікування цієї патології залишається складним. Розвиток ФД у дитячому віці може приводити до органічної патології в дорослих. Окрім того, треба пам'ятати, що у дитячому віці ця патологія може зустрічатися з іншими моторними порушеннями органів шлунково-кишкового тракту (так званий *overlap*-синдром). Діагноз ФД є діагнозом виключення. Велике значення в розвитку та лікуванні даного захворювання має усунення стресових ситуацій, нормалізація способу життя і харчування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Belousova OYu, Kazaryan LV. (2019). Funktsionalnaya dispepsiya u detey. Problemy i perspektivy simptomaticheskoy terapii. *Zdorov'e rebenka*. 14 (8): 475–479. doi: 10.22141/2224-0551.14.8.2019.190841.
2. Belousova OYu. (2021). Gastroduodenalna patologiya u ditey: scho z neyu robiti? «Gastrotandem 2021». Mizhdistsiplinarniy pidhid do aktualnih pitan gastroenterologiyi. *Gastroenterologiya. Gepatologiya. Koloproktologiya*. 3 (61): 9–10.
3. Benninga MA, Nurko S, Faure C. (2016). Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 150 (6): 1443–1455. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
4. Berezniy V, Mamenko M, Drokh H et al. (2017). Psycho-emotional disorders and stress conditions correction in children with functional gastrointestinal disorders. *Sovremennaya pediatriya*. 2 (82): 76–84. [Бережний ВВ, Маменко МЄ, Дрох ГВ та інш. (2017). Корекція психоемоційних порушень та стресового стану у дітей із функціональними гастроінтестинальними розладами. *Современная педиатрия*. 2 (82): 76–84]. doi: 10.15574/SP.2017.82.76.
5. Bobrova VI. (2016). Functional and organic pathology of the stomach: the problem of differential diagnosis. *Sovremennaya pediatriya*. 6 (78): 99–102. [Боброва ВІ. (2016). Функціо-
- нальна та органічна патологія шлунка: проблеми диференціальної діагностики. *Современная педиатрия*. 6 (78): 99–102]. doi: 10.15574/SP.2016.78.99.
6. Chernyavskiy VV. (2020). Funktsionalna dispepsiya v zagalnosimeyniy praktitsi. *Zdorov'ya Ukrainy 21 storichchya*. 10 (479): 40–42.
7. 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.
8. Drossman DA. (2016). Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 150 (6): 1262–1279. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
9. Du LJ, Chen BR, Kim JJ et al. (2016). *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: systematic review and metaanalysis. *World J. Gastroenterol*. 22: 3486–3495. doi: 10.3748/wjg.v22.i12.3486.
10. Houghton LA, Heitkemper M, Crowell M et al. (2016). Age, gender and women's health and patient. *Gastroenterology*. 150 (6): 1332–1343. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.017.
11. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M. (2016). Functional gastrointestinal disorders: child/adolescent.

- Gastroenterology. 150 (6): 1456–1468. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015.
12. Lisitsya YuM, Bulat LM, Pipa LV. (2019). Klinichni maski somatoformnih rozladiv shlunkovo- kishkovogo traktu ta sechovidilnoyi sistemi u ditey, asotsiyovanih z afektivnimi stanami. Visnik Vinnitskogo natsionalnogo medichnogo universitetu. 23 (3): 439–447.
13. Maydannik VG. (2016). Rimski kriteriyi IV (2016): Scho novogo? Mizhnarodniy zhurnal pediatriyi, akusherstva ta ginekologiyi. 10 (1): 8–18.
14. Moayyedi P, Lacy EB, Andrews CN. (2017). ACG and CAG Clinical Guideline: Management of dyspepsia. The American Journal of Gastroenterology. 112: 988–1013. doi: 10.1038/ajg.2017.154.
15. MOZ Ukraini. (2013). Unifikovaniy klinichniy protokol medichnoyi dopomogi dityam z funktsionalnoyu dispepsieyu. Nakaz MOZ Ukraini vid 29.01.2013 r. No. 59. (Pereglyad vid 15.07.2016 r. No. 723). <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0059282-13/print#n1089>.
16. Ortiz AM, Cooper CJ, Gomez Y. (2015). Clinical Experience and Cardiovascular Safety Profile of Domperidone Therapy for Nausea and Vomiting. Am J Med Sci. 349 (5): 421–424. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000439.
17. Paliy IG, Barannikov KV. (2013). Suchasniy poglyad na diagnostiku ta likuvannya funktsionalnoyi dispepsiyi. Praktikuyuchiy likar. 2: 87–92.
18. Paliy IG. (2013). Funktsionalna dispepsiya: suchasni uyavleniya pro mehanizmi viniknennya y taktiku vedennya patsientiv. Praktikuyuchiy likar. 3: 25–30.
19. Saltikova GV. (2019). Zahvoryuvannya verhnogo viddilu travnogo kanalu u ditey, problemi diagnostiki kriz prizmu suchasniy Evropeyskiy rekomendatsiy. Mizhnarodniy zhurnal pediatriyi, akusherstva ta ginekologiyi. 13 (2): 14–19.
20. Schmulson MJ, Drossman DA. (2017). What is new in Rome IV. J Neurogastroenterol Motil. 30 (23): 151–163. doi: 10.5056/jnm1621.
21. Solovyova GA. (2021). Suchasni rekomendatsiyi z diagnostiki ta likuvannya funktsionalnoyi dispepsiyi. Zdorov'ya Ukraini 21 storichchya. 10 (503): 60–61.
22. Stanghellini V, Chan FCL, Hasler WL. (2016). Gastrointestinal disorders. Gastroenterology. 150 (6): 1380–1392. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
23. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ. (2015). Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut. 64 (9): 1353–1367. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
24. Sirchak ES. (2016). Funktsionalna dispepsiya u prizmi Rimskih kriteriyiv IV. Gastroenterologiya, gepatologiya, koloproktologiya. 3 (41): 5–6.
25. Tkach S.M. (2016). Prakticheskie podhody k vedeniyu bolnykh s dispepsiey. Gastroenterologiya. 1 (59): 81–85.
26. Tkach SM, Dorofeev AE, Harchenko NV. (2022). Suchasni poglyadi na mehanizmi patogenezu i taktiku vedennya hvori iz perehrestom simptomov funktsionalnoyi dispepsiyi ta sindromu podraznenogo kishechnika. Oglyad literaturi. Suchasna gastroenterologiya. 1–2 (123–124): 63–75. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2022-1-63>.
27. Tkach SM. (2016). Functional Dyspepsia in the Light of the Rome IV Criteria. Gastroenterology. 4 (62): 65–71. doi: 10.22141/2308-2097.4.62.2016.81097.
28. Voloshin KV, Kovalivska SO, Krutenko NV. (2021). Analiz strukturi patologiyi organiv shlunkovo-kishkovogo traktu u ditey. Aktualni problemi suchasnoyi meditsini. 8: 22–31. doi: 10.26565/2617-409X-2021-8-02.
29. Wauters L, Dickman R, Drug V et al. (2021). United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. United European Gastroenterol J. 9 (3): 307–331. doi: 10.1002/ueg2.12061.
30. Zharikova YuV. (2022). Likuvannya funktsionalnoyi dispepsiyi. Mizhdistsiplinarniy pidhid. Ukrayinskiy medichniy chasopis. 4: 150.

Відомості про авторів:

Кравченко Тетяна Юріана — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №3 з післядипломною підготовкою Одеського НМедУ. Адреса: м. Одеса, Валіховський пров., 2. <https://orcid.org/0000-0002-2700-8323>.

Копійка Ганна Кузьмівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №3 з післядипломною підготовкою Одеського НМедУ. Адреса: м. Одеса, Валіховський пров., 2. <https://orcid.org/0000-0002-1378-0195>.

Зарецька Валерія Вадимівна — асистентка каф. педіатрії №3 з післядипломною підготовкою Одеського НМедУ. Адреса: м. Одеса, Валіховський пров., 2. <https://orcid.org/0000-0003-2564-2459>.

Стаття надійшла до редакції 04.03.2023 р., прийнята до друку 16.05.2023 р.

УДК 616-001-06:616.89-008.19-053.2-071-082«364»

С.О. Мокія–Сербіна, Н.І. Заболотня, М.І. Мавропуло

Посттравматичний стресовий розлад у дітей: раннє розпізнавання та координація надання медичної допомоги в умовах воєнного часу

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 4(132): 91-98. doi 10.15574/SP.2023.132.91

For citation: Mokia-Serbina SO, Zabolotnia NI, Mavropulo MI. (2023). Post-traumatic stress disorder in children: early recognition and coordination of medical care in the conditions of war. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(132): 91-98. doi 10.15574/SP.2023.132.91.

На сучасному етапі, коли тривають воєнні дії і можливий розвиток різних проявів психотравматичних стресових розладів у дітей, гострота і невідкладність вирішення проблеми обумовлює необхідність раннього розпізнавання симптомів розвитку посттравматичного стресового розладу у зв'язку з його частотою та високим ризиком і показниками негативних наслідків.

Мета — поліпшити якість життя дітей в умовах воєнного часу шляхом раннього розпізнавання симптомів ризику розвитку посттравматичного стресового розладу та підвищення обізнаності лікарів первинної медичної допомоги щодо цього стану та координації надання медико-психологічної допомоги.

Матеріали та методи. Практичні вказівки щодо раннього розпізнавання симптомів ризику розвитку посттравматичного стресового розладу в дітей наведено відповідно до національної Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах (2016), Уніфікованого клінічного протоколу (первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної високоспеціалізованої медичної допомоги (2019), а також настанови Національного інституту здоров'я і клінічного вдосконалення Великої Британії (NICE, 2018) і інформацій з використанням баз даних «PubMed», «UpTo Date». При визначенні цих рекомендацій взято до уваги нову версію міжнародної класифікації хвороб (МКХ-11).

Результати. Проведено аналіз клінічних настанов та наукової літератури, пов'язаних із вивченням посттравматичного стресового розладу в дітей, зокрема, раннього його розпізнавання лікарями первинної медичної допомоги. Висвітлено питання особливостей клінічного перебігу психотравматичних розладів залежно від терміну їхньої появи після травмувальної події та віку дітей. В контексті часу, що минув з моменту травмувальної події, та віку дітей наведено скринінгову програму раннього розпізнавання симптомів ризику розвитку посттравматичного стресового розладу, що потребують негайного реагування з боку працівників первинної медичної допомоги. Особливої уваги надано дітям із зони воєнних дій, географічно віддалених регіонів, переселенцям, біженцям.

Висновки. Раннє проведення короткої скринінгової оцінки ризику розвитку посттравматичного стресового розладу в дітей, своєчасне рішення питання надання медико-психологічної допомоги сприятимуть поліпшенню якості їхнього життя в умовах воєнного часу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад, розпізнавання, діти, воєнний час.

Post-traumatic stress disorder in children: early recognition and coordination of medical care in the conditions of war

S.O. Mokia–Serbina, N.I. Zabolotnia, M.I. Mavropulo

Dnipro State Medical University, Ukraine

At the current stage, when military operations continue and there is possible development of various manifestations of psychotraumatic stress disorders in children, the acuteness and urgency of solving the problem determines the need for early recognition of the symptoms of post-traumatic stress disorder, due to its frequency and high risk and indicators of negative consequences.

Purpose — to improve the quality of life of children in wartime conditions by early recognition of symptoms of the risk of developing post-traumatic stress disorder and increasing the awareness of primary care physicians about this condition and coordination of medical and psychological care.

Materials and methods. Practical guidelines on the early recognition of symptoms of the risk of developing post-traumatic stress disorder in children are presented in the national Adapted clinical guideline based on evidence (2016), Unified clinical protocol (primary, secondary (specialized) and tertiary highly specialized medical care) (2019), as well as the guidelines of the National Institute for Health and Clinical Improvement of Great Britain (NICE, 2018) and information from PubMed databases, UpTo Date. For determining these recommendations the new version of the International Classification of Diseases (ICD-11) was taken into account.

Results. An analysis of clinical guidelines and scientific literature related to the study of post-traumatic stress disorder in children, in particular, its early recognition by primary care physicians, was carried out. The question of the peculiarities of the clinical course of psychotraumatic disorders depending on the time of their appearance after a traumatic event and the age of children is highlighted. In the context of the time that has passed since the traumatic event and the age of the children, a screening program for the early recognition of symptoms of the risk of developing post-traumatic stress disorder, which require immediate response by primary care workers, is presented. Special attention was paid to children from war zones, geographically remote regions, displaced persons, refugees.

Conclusions. Early conducting of a short screening assessment of the risk of developing post-traumatic stress disorder in children, a timely decision on the provision of medical and psychological assistance, will contribute to the improvement of their quality of life in wartime conditions. No conflict or interests was declared by the authors.

Keywords: post-traumatic stress disorder, recognition, children, wartime.

Вступ

Гострий (ГСР) і посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) розвиваються внаслідок потужної травмувальної дії загрозливого або катастрофічного характеру (обстріли, бомбардування та інші загрози життю під час війни, фізичне та сексуальне

насильство, дорожньо-транспортні пригоди тощо). Діти є групою, що відрізняється високою віковою схильністю щодо цих станів, специфічно переживають вплив чинників надмірного стресу, часто не можуть повідомити, що їх турбує, і проявляють напругу безпосередньо через тіло, емоції, поведінку. У дітей, які перенесли травматичну подію, частіше порівняно

з дорослими розвивається ПТСР. Слід зазначити, що якщо травма в дитячому віці одразу не спричинила розвиток ПТСР, то його прояви та наслідки можуть виявлятися в підлітковому і дорослому віці [3,10].

Вплив травматичного стресу залежить від багатьох факторів, таких як тривалість розвитку події, хронічного впливу переживань [1], соціальної підтримки [12], а також генетичної схильності до впливу зовнішнього середовища, яка може включати вікові, критичні періоди (тобто час розвитку травмувальної події), ступінь стійкості хронічної травми, гендерні відмінності щодо впливу стресу на неврологічні структури [5,32,37].

Серед предикторів постратравматичного розладу в дітей перитравматичний досвід, особливо пов'язаний із суб'єктивною загрозою, може бути важливим корелятором у подальшому його розвитку [19].

За даними літератури, рівень загальної поширеності ПТСР серед дітей і підлітків становить приблизно 16% [23]. Результати міжнародних досліджень у країнах, де була війна, показують, що поширеність серед осіб, які перебували в зоні бойових дій, зростає майже вдвічі.

Повномасштабна війна в Україні несе не лише видимі руйнування та загибель людей, а масово уражує психічне здоров'я неповнолітніх українців, і з кожним днем кількість дітей, які відчуватимуть ці наслідки, зростатиме [11]. Діти, які від початку війни і досі перебувають у гарячих точках і на тимчасово окупованих територіях, переживають як гострий та хронічний стресовий розлад, так і комплексний посттравматичний стресовий розлад (КПТСР), який найяскравіше проявиться, коли зникне пряма загроза життю. Травматичний стрес має важливий вплив на нормальний розвиток мозку. Виявлені зміни в структурних і функціональних зв'язках між мережами мозку, особливо від префронтальної (виконавча функція) до лімбічних ділянок, таких як гіпокамп (пам'ять) і мигдалеподібне тіло (емоції) [11,38].

Слід зазначити, що діти-біженці та переселенці мають підвищений ризик психологічних проблем після міграції та переселення, що підкреслює важливість належного спостереження за їхнім психічним здоров'ям та забезпечення мереж соціальної підтримки [39]. В умовах воєнного часу діти як ніколи потребують допомоги сімейного лікаря щодо раннього розпізнавання симптомів ПТСР та надання їм ефективних

рекомендацій. Згідно з наказом МОЗ України № 121 від 23.02.2016, програма підготовки лікарів, які надають первинну медичну допомогу, має включати питання засвоєння практичних методів розпізнавання та діагностики ПТСР [24].

Наразі немає «золотого стандарту», відповідно до якого можна було б забезпечити раннє виявлення підозри щодо до ПТСР та спрямувати таких дітей на консультацію до лікаря-психолога дитячого для поглибленого оцінювання і вирішення питання про необхідність отримання допомоги. Обмеженість часу огляду дітей із групи ризику не дає змоги оцінити вірогідність розвитку ПТСР з використанням складних чутливих і специфічних тестів. У зв'язку з цим виникає необхідність впровадження скринінгового обстеження для раннього розпізнавання ПТСР у дітей із групи ризику з урахуванням їхнього віку та терміну події. У вітчизняній та зарубіжній практиці немає клінічних рекомендацій щодо ведення дітей та підлітків з ПТСР, призначених для спеціалістів амбулаторної практики.

Мета дослідження — поліпшити якість життя дітей в умовах воєнного часу шляхом раннього розпізнавання симптомів ризику розвитку ПТСР і підвищення обізнаності лікарів первинної медичної допомоги щодо цього стану та координації надання медико-психологічної допомоги.

Нова версія міжнародної класифікації хвороб «МКХ-11» у розділі «Розлади, безпосередньо пов'язані зі стресом» включає «ПТСР» (6B40) і «комплексний ПТСР» (6B41). Діагнози МКХ-11 — ПТСР і КПТСР — можуть зустрічатись у представників усіх вікових категорій, у тому числі в дітей та підлітків. ГСР нині видається як нормальна реакція, у зв'язку з цим класифікується в розділі «Фактори, що впливають на стан здоров'я населення та звернення до закладів охорони здоров'я». Ця категорія сприймається як легітимна мета для клінічних інтервенцій, але не визначена як психічний розлад [14,17]. ПТСР — віддалена реакція на травматичну подію і проявляється через деякий час після травми — у середньому через 2–6 місяців після травмувальної події. КПТСР зазвичай є наслідком тривалого впливу переживань, прояви можуть з'явитись як через 6 місяців після травмувальної події, так і через 5–10 років. При цьому критерії діагностики КПТСР не потребують повторного досвіду травми [8].

За час воєнних дій на території України кількість дітей, які пережили ті чи інші жахи війни і були евакуйовані або перебувають в умовно безпечній зоні, зараз можуть переживати як ГСР, так і ПТСР та КПТСР.

Гострий стресовий розлад — це адаптаційний механізм психіки для прийняття нових обставин і пережитого травматичного досвіду. Основні ознаки ГСР:

- загальний регрес у розвитку дитини/підлітка. Наприклад, відсутність інтересу до шкільних занять, замкненість;
- брак інтересу до комунікації з однолітками;
- зниження уваги, лабільна емоційна сфера (стрибки настрою);
- надмірна прив'язаність до батьків — дитина буквально «висить» на вас (йдеться про дошкільнят);
- дитина вигадує і спілкується з уявними друзями — захисниками [16,22].

Слід зазначити, що, за даними Американської психіатричної асоціації (DSM-5), ГСР концептуалізується як гостра стресова реакція, яка не вимагає наявності специфічних груп синдромів, потрібна присутність певної кількості симптомів повторного переживання, уникнення, збудження. Ці симптоми свідчать про адекватну адаптаційну реакцію організму на травматичну подію. Дитина не потребує лікування, якщо вона вже в безпеці [2].

Посттравматичний стресовий розлад — віддалена реакція на травму. Вона розвивається унаслідок виснаження адапційних резервів організму, збою емоційно-вольових механізмів. В екстремальній ситуації системи функціонують у посиленому режимі — активізується фаза опору. Власне ставлення, страх, приниження, біль витісняються зі свідомості, оскільки сприяють виживанню. Через певний проміжок часу захисні механізми виснажуються, переживання актуалізуються, трансформуючись у нав'язливі враження, кошмарні сни, напругу, тривожність, депресію [4].

МКХ-11 пропонує діагностику ПТСР, зведену до основних симптомів у кластерах повторного переживання, уникнення та підвищення збудження:

- повторні переживання травматичної події в цей час у вигляді яскравих нав'язливих спогадів, що супроводжуються страхом або жахом, флешбеками або нічними кошмарами;
- уникнення думок і спогадів про подію або уникнення діяльності чи ситуацій, що нагадують подію;

- надмірне фізіологічне збудження (безсоння, пов'язане з напливом неприємних спогадів про травматичну подію); відчуття загрози, що зберігається у вигляді настороженості або посилення реакцій переляку.

Симптоми виникають протягом 6 місяців після травматичної події. При цьому між дією стресора та виникненням клінічних проявів може спостерігатися латентний період не менше одного місяця. Симптоми тривають не менше кількох тижнів і спричиняють значне поширення функціонування [13].

На думку вчених Великої Британії, посттравматичні когнітивні функції відіграють важливу роль у розвитку та персистенції ПТСР у дітей і підлітків, тому їхня функція в рамках діагностики ще потребує уточнення [29].

Для посттравматичних розладів характерне існування тригерів. Тригери можуть провокувати появу флешбеків, нав'язливих думок та нічні кошмари. Найчастіше тригери пов'язані з пережитими у минулому травматичними подіями. При виникненні флешбеку можуть спостерігатися такі зовнішні ознаки:

- ригідність м'язів рук чи ніг, стискання кулаків, ознаки нервового збудження (зміна ритму дихання, посилене потовиділення, почервоніння обличчя), зміна виразу обличчя;
- відчужений, порожній погляд, втрата орієнтації в просторі, дивна і незвичайна поведінка, раптові і незрозумілі в тій ситуації прояви агресивності, страху чи бажання піти, спутане мовлення, аутизм чи раптова зміна в манері говорити, стан, що нагадує транс (ритмічне розгойдування тіла) [20].

У разі розвитку ПТСР більшість дітей майже одразу скаржаться на повторювальні нав'язливі думки про подію. У перші декілька тижнів часто спостерігається порушення сну, у тому числі нічні кошмари (коли зміст не обов'язково можна сформулювати або не обов'язково пов'язати з психотравматичною подією), страх темряви, страх перед сном і можливістю кошмару і прокидання посеред ночі, страх розлуки. Поширеними є дратівливість, гнів та агресія. Багато дітей молодшого шкільного віку здатні сформулювати бажання розповісти про власний досвід, але вони також відзначають, що їм складно говорити про те, що сталося з батьками та однолітками. Діти часто повідомляють і демонструють труднощі в концентрації уваги і пам'яті. Вражає надмірна пильність дітей щодо

небезпеки в їхньому середовищі (у тому числі підвищена обізнаність про травми зі ЗМІ). Наявність двох і більше симптомів свідчить про посттравму, але ще не про діагноз (ГСР або ПТСР) [21].

Одна з основних відмінностей між КПТСР та ПТСР пов'язана з причиною їхнього виникнення. ПТСР виникає в результаті одиначної травмувальної події, тоді як КПТСР розвивається, коли дитина зазнає психологічного травмування протягом тривалого часу. При КПТСР насильство частіше є причиною травми, ніж при ПТСР. Окрім трьох груп симптомів ПТСР («повторне переживання», «уникнення» та «почуття загрози»), КПТСР включає три додаткові кластери симптомів:

- емоційна дисрегуляція (хронічне занепокоєння, дратівливість, стійка ненависть до себе й інших людей, нездатність відновити емоційну рівновагу після невисоких негативних впливів із боку внутрішнього або зовнішнього середовища);
- порушення почуття власної гідності — «негативний образ Я»;
- порушення у відносинах (міжособистісні проблеми).

КПТСР можна розпізнати, коли паралельно дають збій різні системи організму [8].

Симптоми ПТСР і КПТСР проявляються по-різному, ніж у дорослих, особливо в дітей дошкільного віку.

У віці до 3 років (на довербальному рівні розвитку) дитина виявляє власні емоції плачем або відхиленнями в поведінці. У присутності того, хто завдав їй шкоди, вона плаче чи замирає в стані надпильності. Дитина виявляє симптоми тривожної прихильності до рідних (чіпляється за них у присутності сторонніх, тривожиться або сердиться, якщо її розлучають із ними, боїться залишитися одна). Депресивний стан виражається тривалим монотонним плачем, апатією, втратою інтересу до людей, іграшок тощо). Регресія в розвитку проявляється, наприклад, поверненням до смоктання (коли дитина вже почала їсти тверду їжу) або втратою бажання ходити. Аутоагресія — у вириванні волосся, дряпанні себе, кусанні нігтів до крові, заданні собі ударів; дитина може ударятися головою об стіну. У дитини з'являються проблеми зі сном (кошмари, відмова спати без дорослих або в темряві, труднощі із засинанням, безсоння або часте пробудження вночі). Прокинувшись, дитина може кричати і плакати

або мовчки дивитись у стелю (цей симптом слід вважати більш тривожним, ніж крики та плач). Вона відмовляється від їжі або, навпаки, поглинає надмірну кількість їжі [31].

Дитина від 3 до 6 років вже здатна розповісти про те, що з нею трапилося, і про власні потреби, але їй складно висловити емоції. Посттравматичні дисоціативні симптоми можуть виявлятися формою мутизму. Специфічним для дітей симптомом ПТСР є відігравання травм у повторюваних іграх або малюнках, відхід в уявний світ. Можуть з'явитися страхи, які мають зв'язок із травмувальною подією (наприклад, страх тварин, монстрів, незнайомих людей). Прокинувшись уночі, дитина боїться заснути. Регресія може виявлятися в енурезі, смоктанні пальця, дитячому белькотінні замість мовлення, надмірній залежності від старших, втраті самостійності, пошуку захисту. Розлади харчової поведінки можуть проявлятися зниженням апетиту або підвищенням апетитом із надмірною пристрастю до солодощів [30].

У дітей шкільного віку можуть виявлятися ті самі симптоми, що і в дітей молодшого віку. Однак школярі більш здатні зрозуміти всю тяжкість і передбачити можливі негативні наслідки. Частіше, ніж діти молодшого віку, мають депресивні симптоми. У цьому віці діти вже здатні усвідомити власну безпорадність стосовно агресора або вважати себе винуватцем того, що сталося, із втратою самоповаги або почуттям провини, з'являється бажання помститися агресору, що може виявлятися в агресивних діях або в символічній формі лише на рівні гри. У деяких дітей з'являються симптоми депресії, генералізованої тривожності. Симптоми дисоціації (відчуття сну наяву, відчуття роздвоєння особистості або перебування поза власним тілом, стан відстороненого спостереження за самим собою). Вони мають труднощі з прийняттям рішень, у них частіше, ніж у дорослих, проявляється агресія, аутоагресія та самошкодження (наприклад, нанесення собі порізів), антисоціальна або суїцидальна поведінка, схильність до ризику (вживання психоактивних речовин, екстремальний спорт, небезпечне керування транспортними засобами тощо), провокативна поведінка. Проблеми зі сном частіше проявляються надмірною сонливістю, що може бути формою регресії або прагненням уникнути реальності. У дітей цього віку часто спостерігається анорексія або булімія, що може призводити до виснаження чи ожиріння [7,36].

Сучасні дослідження свідчать, що використання скринінгової діагностики сприяє ранньому виявленню проблем у розвитку дітей та дає змогу своєчасно визначати маршрут надання медичної допомоги [15]. Скринінг — метод активного виявлення осіб із певною патологією або факторами ризику її розвитку, який заснований на застосуванні спеціальних діагностичних досліджень у процесі масового обстеження [34]. Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує використання скринінгу розвитку дітей перших років життя для раннього виявлення порушень розвитку та підвищення ефективності корекційних стратегій. Але слід відмітити, що це можливо тільки за наявності стандартного підходу до виявлення відхилень і оцінювання отриманих результатів та підготовленого медичного персоналу. При цьому методи, які необхідно застосовувати під час скринінгових обстежень, мають бути досить простими, надійними та нескладними в проведенні і достатньо швидкими у використанні [18].

Лікарі первинної ланки охорони здоров'я повинні мати інформацію щодо найбільш ефективних і специфічних скринінгових методик, які б дали змогу виявляти дітей з можливою підозрою на порушення та спрямовувати на поглиблений скринінг до лікаря-психолога дитячого.

Багато дітей, які перебувають у зоні бойових дій, страждають від короткотривалих і довготривалих негативних наслідків. Особливо чутливими до травмувальних подій є діти дошкільного віку. Часто рідні дітей пропускають момент появи таких подій і звертають увагу, тільки коли розвивається ПТСР. Лікарі первинної ланки охорони здоров'я повинні мати інформацію щодо дітей дошкільного віку, які перебувають у зоні бойових дій, проводити скринінговий тест на наявність постраждалих і визначати характер травмувальних подій. Для цього доцільно проводити домашнє телеконсультування з використанням телефонного зв'язку, відеозв'язку, мережі інтернет.

У разі позитивних результатів дитину дошкільного віку має оглядати сімейний лікар та проводити скринінг — діагностику з урахуванням періоду появи симптомів та вираженості клінічної картини.

Дітям дошкільного віку, які перенесли травмувальну подію протягом останнього місяця, необхідно проводити короткий скринінг на наявність симптомів ГСР:

- регрес у розвитку або втрата раніше освоєних навичок;
- надмірна прив'язаність до батьків;
- стрибки настрою.

Ці прояви є адаптаційною реакцією організму і тривають протягом одного місяця. Якщо симптоми зберігаються понад один місяць і pojawiaються нові функціональні порушення, лікар первинної медичної допомоги повинен запропонувати дитині консультацію лікаря-психолога дитячого. Якщо симптоми ГСР слабо виражені і зберігаються не більше 4 тижнів після травмувальної події, то лікар має розглянути необхідність активного спостереження за дитиною, а також запланувати подальшу зустріч не пізніше одного місяця після звернення.

Проблеми розпізнавання ПТСР у дітей дошкільного віку пов'язані з обмеженістю їхніх вербальних можливостей, схильністю батьків недооцінювати симптоми дитини. Згідно з протоколом діагностики та терапії клінічного синдрому ПТСР і ключових положень рекомендацій NICE, лікарі мають визначати: характер психотравмувальної події, період до появи симптомів, вираженість клінічної картини [6]. Важливими аспектами клінічної картини в дітей дошкільного віку є зміни опозиційної поведінки, регресія або втрата раніше освоєних навичок (мовлення, користування туалетом), наявність нових страхів, не пов'язаних із травмувальною подією (наприклад, страх перед походом у туалет). У зв'язку з тим, що клінічні прояви ПТСР у дітей дошкільного віку характеризуються достатньою специфічністю, доцільно застосовувати скринінгові тести для раннього розпізнавання ПТСР. Під час проведення короткого скринінгу слід звертати увагу на:

- втрату раніш освоєних навичок;
- порушення сну або суттєві зміни в режимі сну;
- наявність негативних емоцій (стану провини, розгубленості, смутку);
- часті спогади про травмувальну подію, які підтверджуються відтворенням в іграх, снах, малюнках [33].

Зважаючи на те, що сильні або непереборні емоції, сильні фізичні відчуття і нав'язливі спогади займають центральні позиції в діагностиці ПТСР у дітей старшого віку, а при мережевому аналізі вони найбільше пов'язані з іншими функціями та системами [6], то коротке скринінгове оцінювання симптомів ризику розвитку ПТСР має включати конкретні питання про:

- повторне переживання подій (у тому числі флешбеки і нічні страхи);
- надмірне збудження (порушення сну, перебільшена лякливність, надмірна схильність щодо небезпеки в їхньому середовищі);
- уникнення або намагання уникнути тривожних спогадів, думок або почуттів, тісно пов'язаних із травмувальною подією.

Для підтвердження підозри в розвитку ПТСР достатньо двох позитивних скринінгових тестів.

Дітям, що перебувають у групі високого ризику розвитку ПТСР, рекомендовано скринінгове обстеження через один місяць після трагедії [27]. Первинний скринінг має проводити лікар первинної медичної допомоги на підставі безпосереднього медичного огляду, клінічного інтерв'ю з дитиною та її батьками, за потреби, з іншими особами з групи первинної підтримки [9,25].

Дітям-переселенцям і біженцям можна порадити використання короткого скринінгового інтерв'ю для виявлення ПТСР при їх зверненні по медичну допомогу [26].

Оцінюючи стан дітей, не слід покладатися лише на інформацію від батьків або опікунів, слід розпитувати їх безпосередньо про наявність симптомів. При першій зустрічі достатньо отримати загальне уявлення про травмувальну подію. Наполегливість в отриманні деталей на ранній стадії оцінювання може не лише бути болісним для дитини, але й мати антитерапевтичний ефект [21].

Якщо травмувальна подія мала вплив на всю сім'ю, то страждати на ПТСР може більше ніж один член сім'ї. У такому разі працівники охорони здоров'я повинні забезпечити ефективну координацію допомоги усім членам сім'ї [27].

Остаточна діагностика ПТСР має проводитися виключно лікарем-психологом дитячим на підставі клініко-діагностичних досліджень, інтерв'ю з дитиною, батьками дитини з використанням науково обґрунтованих методів дослідження [24].

У географічно віддалених регіонах відповідальність за дітей з ГСР та ПТСР повинні нести виключно лікарі первинної медичної допомоги. Їхня роль передбачає проведення короткого скринінгу, оцінювання стану, загальні психологічні втручання, такі як психологічна освіта, управління збудженням, а також, за можливості, спрямування дитини до відповідного уповноваженого спеціаліста з психічного здоров'я, який повинен призначати спеціалі-

зоване психологічне лікування і постійне консультування дітей/підлітків, батьків і лікаря первинної медичної допомоги [21]. На сьогодні це стало можливим завдяки телемедицині (дистанційне телеконсультування, телемедичне консультування).

Під час надання допомоги у відділенні невідкладної допомоги дитині, яка пережила травматичну подію, працівники служби швидкої допомоги мають інформувати батьків або опікунів про можливість розвитку ПТСР, коротко описувати можливі симптоми (наприклад, порушення концентрації уваги та дратівливості) і пропонувати контактування з сімейним лікарем, якщо симптоми триватимуть більше одного місяця.

У дітей, які звертаються по надання першої медичної допомоги з повторювальними неспецифічними проблемами фізичного здоров'я, лікар первинної медичної допомоги має проводити скринінг-тестування стосовно того, чи піддавалася дитина впливу травмувальних подій з описом впливу цих подій [26].

Проведення консультування сімейним лікарем щодо використання психологічних технік управління спрямоване на зменшення симптомів збудження та усунення наслідків тривожних симптомів, що впливають на показники якості життя. При цьому основними компонентами управління стресом є навчання релаксації, управління диханням (антистресове дихання), методам відволікання, які зупиняють негативні думки [25].

Висновки

Життєво важливими на сучасному етапі, коли тривають воєнні дії, є раннє розпізнавання симптомів ризику різних проявів ПТСР у дітей та координація надання медико-психологічної допомоги для усунення можливих негативних наслідків у майбутньому.

Під час планування раннього розпізнавання слід включати питання застосування скринінгового обстеження дітей, які входять до групи підвищеного ризику отримання ПТСР.

Лікарі первинної медичної допомоги повинні мати інформацію щодо дітей дошкільного віку, які перебувають у зоні бойових дій. Рекомендовано проводити скринінговий тест на наявність постраждалих та визначати характер травматичних подій. Скринінгове тестування слід проводити при масовому обстеженні дітей з використанням домашнього телеконсультування.

Дітям дошкільного віку, які перенесли травматичну подію протягом останнього місяця, показано коротке скринінгове обстеження на наявність симптомів ГСР. У разі збереження двох і більше симптомів понад один місяць і появи нових функціональних порушень рекомендовано консультацію лікаря-психолога дитячого. При збереженні слабо виражених симптомів не більше одного місяця після травматичної події слід розглянути необхідність активного спостереження за дитиною, запланувати подальшу зустріч не пізніше одного місяця після звернення.

Дітям, що перебувають у групі високого ризику розвитку ПТСР, рекомендовано скринінгове обстеження через один місяць після трагедії на підставі безпосереднього огляду дитини

та клінічного інтерв'ю з дитиною та її батьками.

Переселенцям та біженцям рекомендовано використання скринінгового інструменту для виявлення симптомів ризику ПТСР при їх зверненні по медичну допомогу.

Для підтвердження підозри в розвитку ПТСР достатньо двох позитивних скринінгових тестів. Дітей, які отримали позитивні результати скринінгу, необхідно скерувати до лікаря-психолога дитячого для поглибленого обстеження.

Раннє проведення короткої скринінгової оцінки симптомів розвитку ПТСР у дітей, своєчасне вирішення питання надання медико-психологічної допомоги сприятимуть поліпшенню якості їхнього життя в умовах воєнного стану.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Agbaria H, Petzold S, Deckert A et al. (2021). Prevalence of post-traumatic stress disorder among Palestinian children and adolescents exposed to political violence: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 16 (8): e0256426. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256426>.
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
- Astitene K, Barkat A. (2021). Prevalence of posttraumatic stress disorder among adolescents in school and its impact on their well-being: a cross-sectional study. *Pan African Medical journal*. 39: 54. URL: <https://www.panaf-medic-journal.com/content/article/39/54/full>. doi: 10.11604/pamj.2011.39.39.54.27419.
- Bartels L, Berliner L, Holt T et al. (2019). The importance of the GSM-5 PTSD syndrome of cognitions and mood in traumatized children and adolescents: TWO network approaches. *Journal of child Psychology and Psychiatry*. 60: 545–554. doi: 10.1111/jcpp.13009.
- Charnsil C, Narkpongphun A, Chailangkarn R et al. (2020). Post-traumatic stress disorder and related factors in students whose school burned down: Cohort study. *Asian Journal of Psychiatry*. 51: 102004. URL: <https://www.elsevier.com/locate/ajp>. doi: 10.1016/j.ajp.2020.102004.
- Cisler JM. (2017). Childhood trauma and functional connectivity between amygdala and medial prefrontal cortex: A dynamic functional connectivity and large-scale network perspective. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 11: 29. <https://doi.org/10.3389/fnys.2017.00029>.
- De Young AC, Kenardy JA, Cobham V. (2021). Trauma in early childhood: a neglected population. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 14 (3): 231–250. doi: 10.1007/s10567-011-0094-3.
- Elliott R, McKinnon A, Dixon C et al. (2021). Prevalence and predictive value of ICD-11 post-traumatic stress disorder and Complex PTSD diagnoses in children and adolescents exposed to a single-event trauma. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 62/3: 270–276. doi: 10.1111/jcpp.13240.
- Grant BR, O'Loughlin K, Holbrook HM, Althoff RR et al. (2020). A Multi-method and Multi-informant Approach to Assessing Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) in Children. *Int Rev Psychiatry*. 32 (3): 212–220. doi:10.1080/09540261.2019.1697212.
- Hanuzyn VM. (2021). Vliyanye psyhotravmyuiushchykh faktorov v detskom y podrostkovom vozraste na ykh zhyznennuiy paradymu. *Praktycheskaia medytyna*. 19 (6): 26–31. [Ганузин ВМ. (2021). Влияние психотравмирующих факторов в детском и подростковом возрасте на их жизненную парадигму. *Практическая медицина*. 19 (6): 26–31]. doi: 10.32000/2072-1757-2021-6-26-31.
- Herrington RI, Burghy CA, Stodola GE et al. (2016). Enhanced prefrontal amygdala connectivity following childhood adversity as a protective mechanism against internalizing in adolescence. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. 1: 326–334. doi: 10.1016/j.bpsc.2016.03.003.
- Jaffe SR. (2017). Child maltreatment and risk for psychopathology in childhood and adulthood. *Annual Review of Clinical Psychology*. 13: 525–521. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032816-045005.
- Karavaeva TA, Vasyleva AV. (2022). Reaktsyy na tiazhelyi stress y narusheniya adaptatsyy v kn. «Taktika vracha-psykhiatra: prakticheskoe rukovodstvo» Moskva: HEOTAR-Medya: 127–135. [Караваяева ТА, Васильева АВ. (2022). Реакции на тяжелый стресс и нарушения адаптации в кн. «Тактика врача-психиатра: практическое руководство» Москва: ГЕОТАР-Медиа: 127–135].
- Kazlauskas E, Evaldas L, Lorenz P et al. (2017). A coning review of ICD-11 adjustment disorder research. *European Journal of Psychotraumatology*. 8 (7): 1421819. doi: 10.1080/20008198.2017.1421819.
- Kashina-Yarmak VL, Kukuruza AV, Tsilyurik SM. (2022). Modern approaches to identifying developmental delays of young children in medical practice. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 6 (126): 75–81. [Кашина-Ярмак ВЛ, Кукуруза ГВ, Цилюрик СМ. (2022). Сучасні підходи до виявлення порушень розвитку дітей раннього віку в медичній практиці. *Сучасна педіатрія. Україна*. 6 (126): 75–81]. doi: 10.15574/SP.2022.126.75.
- Lancaster GA, Mc Cray G, Kariger P et al. (2018). Creation of the WHO Indicators of Identifying Infants and Young child Development (NCG): meta-data synthesis across 10 countries. *BMJ glob Health*. 3: e000747. doi: 10.1136/bmjgh-2018-000747.
- Mauro C, Reynolds CF, Maercker A et al. (2019). Prolonged grief disorder: clinical utility of ICG-11 diagnostic guidelines. *Psychol Med*. 49 (5): 861–867. doi: 10.1017/s0033291718001563.
- Mazo A, Waddell M, Raddats Y et al. (2021). Screening for acute traumatic stress disorder and posttraumatic stress disorder in pediatric trauma patients: a pilot study.

- Journal of Trauma Nursing. 28 (4): 235–242. doi: 10.1097/JTN.0000000000000591.
19. Memarzia J, Walker J, Meiser–Stedman R et al. (2021). Psychological peritraumatic risk factors for post-traumatic stress disorder in children and adolescents: A meta-analytic review. *Journal of Affective Disorders*. 282: 1036–1047. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.01.016>.
 20. Micallef J, Soubrouillard C, Guet F et al. (2001). A double blind parallel group placebo controlled comparison of sedative and mnesic effects of etifoxine and lorazepam in healthy subjects [corrected]. *Fundam Clin Pharmacol*. 15 (3): 209–216. doi: 10.1046/j.1472-8206.2001.00025.x.
 21. Mif-ua. (2016). Posttraumatychnyistresoviyrozlad. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. [Mif-ua. (2016). Посттравматичний стресовий розлад. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах]. URL: <https://www.mif-ua.com/archive/article/42945>.
 22. Molchanova ES. (2014). Posttraumatycheskoe stressovoe y ostroe stressovoe rasstroictvo v formate DSM-V: vneshennye yzmeneniya y prezhyne problemy. *Medytsynskaia psykholohiya v Rossyu: elektron.nauch.zhurn*. T1 (24): 2. [Молчанова ЕС. (2014). Посттравматическое стрессовое и острое стрессовое расстройство в формате DSM-V: внешние изменения и прежние проблемы. Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. T1 (24): 2]. URL: <http://mprj.ru>.
 23. Morina N, Koerssen R, Pollet TV. (2016). Interventions for children and adolescents with posttraumatic stress disorder: A meta-analysis of comparative outcome studies. *Clinical Psychology Review*. 47: 41–54. doi: 10.1016/j.cpr.2016.05.006.
 24. MOZ Ukrainy. (2016). Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry posttraumatychnomu stressovomu rozladi. Nakaz MOZ Ukrainy vid 23.02.2016 r. No. 121. [МОЗ України. (2016). Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при посттравматичному стресовому розладі. Наказ МОЗ України від 23.02.2016 р. №121].
 25. MOZ Ukrainy. (2019). Unifikovanyiklinichniyprotokolpervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi vysokospetsializovanoi medychnoi dopomohy. «Reaktsiia na vazhkyi stres ta rozlady adaptatsii. Posttraumatychnyi stresovyi rozlad». Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy 23.02.2016 No. 121. Perehliano 2019 r. [МОЗ України. (2019). Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної високоспеціалізованої медичної допомоги. «Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад». Наказ Міністерства охорони здоров'я України 23.02.2016 № 121. Переглянуто 2019 р.].
 26. NICE. (2015). Protokol z diahnostryky ta terapii PTSR Natsionalnoho institutu klinichnoi maisternosti Velykobrytanii Lviv. [NICE. (2015). Протокол з діагностики та терапії ПТСР Національного інституту клінічної майстерності Великобританії. Львів]. URL: <https://docplayer.net/74691729-Protokol-z-diaagnostiki-ta-terapiyi-ptsr-nacionalnogo-institutu-klinichnoi-maisternosti-velikobritaniyi-nice.html>.
 27. NICE. (2018). Rekomendatsii shchodo vedennia osib iz posttraumatychnym stresovym rozladom Nastanova Natsionalnoho institutu zdorovia i klinichnoho vdoskonalennia Velykoj Brytanii. [NICE. (2018). Рекомендації щодо ведення осіб із посттравматичним стресовим розладом. Настанова Національного інституту здоров'я і клінічного вдосконалення Великої Британії]. URL: <https://www.nice.org.uk>.
 28. Osvitoria. (2022). PTSR chy hostryi stresovyi rozlad: yak rozpoznavaty i dopomogty. [Освіторія. (2022). ПТСР чи гострий стресовий розлад: як розпізнати і допомогти]. URL: <https://osvitoria.media/opinions/u-dytyni-ptsr-chy-gostryi-stresovyi-rozlad-yak-rozpiznati-i-dopomogty>.
 29. Özkur E, Kivanç Altunay İ, Aydın Ç. (2020, Apr). Psychopathology among individuals seeking minimally invasive cosmetic procedures. *J Cosmet Dermatol*. 19(4): 939–945. doi: 10.1111/jocd.13101. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31411377.
 30. Schnurr P, Friedman MJ, Engel CC et al. (2007). Cognitive behavioural therapy for posttraumatic stress disorder in women. *JAMA*. 297: 820–830. doi:10.1001/jama.297.8.820.
 31. Schnurr P, Friedman MJ, Foy DW et al. (2003). Randomized trial of trauma-focused group therapy for posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*. 60: 481–489. doi: 10.1001/archpsyc.60.5.481.
 32. Stanton K, Denietolis D, Goodwin BJ et al. (2019). Childhood Trauma and Psychosis: An Updated Review. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*. 29 (1): 115–129. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2019.08.004>.
 33. Steadyhealth. (2021). Posttraumatycheskoe stressovoe rasstroictvo (PTSR) u detei do 6 let: prychyni, symptomi. [Steadyhealth. (2021). (Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) у детей до 6 лет: причины, симптомы]. URL: <https://www.steadyhealth.com/ru/stati/posttraumatichenskoi-stressovoe-rasstroystvo-ptsr-u-detei-do-6-let-prichiny-simptomy-diagnostika-i-lechenie>.
 34. Thomas RE, Spragins W, Mazloum et al. (2016). Rates of detection of developmental problems at the 18-month well-baby visit by family physicians using four evidence-based screening tools compared to usual care: a randomized controlled trial. *Child Care Health Dev*. 42 (3): 382–393. doi: 10.1111/cch.12333. PMID: 27061302.
 35. Vilaplana A, Sidorchuk A, Petez–Vigil A et al. (2020). Assessment of Posttraumatic Stress Disorder and Educational Achievement in Sweden. *JAMA Network Open*. 3 (12): e2028477. doi: 10/1001/jamanetworkopen.2020.28477.
 36. Watts BV, Schnurr PP, Mayo L et al. (2013). Meta-analysis of the efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 74 (6): e541–e550. doi: 10.4088/JCP.12r08225.
 37. Weems CF, Russell JD, Neill EI et al. (2018). Annual Research Review: Pediatric posttraumatic stress disorder from a neurodevelopmental network perspective. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th edn). Washington, DC: Author. doi: 10.1111/jcpp.12996.
 38. Weems CF. (2017). Severe stress and the development of the amygdala in youth: A theory and its statistical implications. *Developmental Review*. 46: 44–53. doi: 10.1037/amp.0000780.
 39. Yektas C, Erman H, Tufan AE et al. (2021). Traumatic experiences of conditional refugee children and adolescents and predictors of post-traumatic stress disorder: data from Turkey. *Nordic Journal of Psychiatry*. 75; 6: 420–426. doi: 10.1080/08039488.2021.1880634.

Відомості про авторів:

Мокія–Сербіна Світлана Олексіївна — д. мед. н., професор, кафедри педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики. «Дніпровський медичний університет». Адреса: м. Кривий Ріг, 50082, вул. С.Колачевського, 55. Тел. 0965505583 mokia.s.v@gmail.com

Заболотня Наталія Іванівна — асистент кафедри педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики. «Дніпровський медичний університет». Адреса: м. Кривий Ріг, вул. С.Колачевського, 55. Тел. 0679164856 natalia5090@ukr.net

Мавропуло Марія Іванівна — студентка Дніпровського медичного університету. Адреса: м. Дніпро, вул. Кониського, 125 Тел. 0999161126 mavropulotk@ukr.net.

Стаття надійшла до редакції 10.03.2023 р., прийнята до друку 16.05.2023 р.

UDC 616.594.14-031.81-053.2

O.A. Stroi, T.A. Kyian, N.I. Balatska, L.O. Levadna, G.E. Kozynkevych **Clinical case of alopecia totalis in pediatric practice**

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 4(132): 99-103. doi 10.15574/SP.2023.132.99

For citation: Stroi OA, Kyian TA, Balatska NI, Levadna LO, Kozynkevych GE. (2023). Clinical case of alopecia totalis in pediatric practice. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(132): 99-103. doi 10.15574/SP.2023.132.99.

Alopecia (baldness) is a pathological hair loss. A chronic relapsing course leads to a violation of the emotional sphere of the child, worsens the quality of life. Alopecia is considered autoimmune, since it is characterized by hair loss due to lymphocytic infiltration around the hair follicles. It can be secondary as a result of infectious and inflammatory processes.

Purpose — is to conduct own clinical observation of a child with total alopecia to increase the awareness of doctors about this pathology in children.

Clinical case. The article presents a clinical case of total alopecia in an 11-year-old child. It is known from the anamnesis that in 9 months the child began to lose hair on his head, at 2 years old — eyebrows and eyelashes, at 3 years old he was diagnosed with total alopecia. The patient had a complex clinical and laboratory examination with the involvement of a multidisciplinary team, since alopecia can occur under the mask of autoimmune diseases and immunodeficiencies.

Total alopecia, atopic dermatitis, changes in immunological status in the anamnesis, cases of early mortality among family members, as well as a history of alopecia areata in the father gave us reason to suspect a genetic disease in the patient, including autoimmune polyendocrinopathy candidiasis-ectodermal dystopia (APECED syndrome) with mutation in the AIRE gene.

Conclusions. For verification the diagnosis and choose a treatment strategy, the patient needs an additional examination: sequencing of the relevant locus of the AIRE gene to detect mutations characteristic of APECED syndrome, as well as a serological test to detect the titer of antibodies to Candida and a puncture biopsy of the scalp. Considering the above, the prognosis for recovery is unfavorable. The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent of parents was obtained for the study.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: alopecia, autoimmune polyendocrine syndrome (APECED), immunodeficiency, treatment, obesity.

Клінічний випадок тотальної алопеції в педіатричній практиці

О.А. Строй, Т.А. Киян, Н.І. Балацька, Л.О. Левадна, Г.Е. Козинкевич

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

Алопеція (облисіння) — це патологічне випадіння волосся. Хронічний рецидивний перебіг цього захворювання призводить до порушення емоційної сфери дитини, погіршує якість життя. Алопеція вважається аутоімунною, оскільки випадіння волосся відбувається через лімфоцитарну інфільтрацію навколотоволоссяних фолікулів, також може бути вторинною внаслідок інфекційних і запальних процесів. Дотепер не розроблено протокол лікування алопеції, заснований на принципах доказової медицини.

Мета — навести власне клінічне спостереження за дитиною з тотальною алопецією для підвищення обізнаності лікарів щодо цієї патології в дітей.

Клінічний випадок. Наведено клінічний випадок тотальної алопеції в дитини віком 11 років. З анамнезу відомо, що в 9 місяців у дитини почало випадати волосся на голові, у 2 роки — брови і ві, у 3 роки встановлено діагноз тотальної алопеції.

Пацієнтові проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження із залученням мультидисциплінарної команди, оскільки алопеція може перебігати під «маскою» аутоімунних захворювань та імунодефіцитів.

Тотальна алопеція, atopічний дерматит, зміни в імунологічному статусі в анамнезі, випадки ранньої смертності серед членів родини, а також історія гніздової алопеції в батька дали підстави запідозрити в пацієнта генетичне захворювання, у тому числі аутоімуну поліендокринопатію кандидозно-ектодермальну дистрофію (синдром APECED) з мутацією в гені AIRE.

Висновки. З метою верифікації діагнозу та вибору тактики лікування пацієнт потребує додаткового обстеження: секвенування відповідного локусу гена AIRE для виявлення мутацій, характерних для синдрому APECED, а також серологічного дослідження для виявлення титру антитіл до *Candida* та пункційної біопсії шкіри голови. Враховуючи вищевикладене, прогноз одужання несприятливий. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: алопеція, аутоімунний поліендокринний синдром (APECED), імунодефіцит, лікування, ожиріння.

Introduction

Alopecia (baldness) is a pathological hair loss. The term comes from the Latin word «alopex» — fox (wild foxes often have areas devoid of hair).

Alopecia in childhood is a serious medical and social problem, which is associated not only with an increase in the incidence among children and adolescents, but also with an increase in the frequency of severe forms of the disease, torpid to traditional methods of treatment therapy [7].

Chronic relapsing course of dermatosis leads to disruption of the emotional sphere of the child, neurotic disorders, social disadaptation, and significantly worsens his quality of life [3].

Total alopecia (alopecia totalis, or AT) is a heterogeneous multifactorial disease, which, according to morphological development, is one of the staged varieties of alopecia areata (alopecia areata, or AA), having common etiological factors [6].

AT is manifested by a complete loss of hair on the scalp and skin, where there is normal hair

growth [10]. Today it is considered autoimmune, since it is characterized by hair loss due to lymphocytic infiltration around the hair follicles. Also, the disease can be secondary against the background of infectious and inflammatory processes [3]. Patients with AT have a more severe course together with a worse prognosis for hair regrowth, and a less effective treatment [8]. The development of AT depends on genetic characteristics and environmental factors. The genetic predisposition has been established by observational studies of monozygotic twins. AA in monozygotic twins has similar onset times and hair loss patterns. Some patients with AA have a family history of the disease that spans several generations. From 4% to 28% of patients with AA have at least one family member with this disease [10].

Genetic susceptibility is evidenced by genome-wide association search (GWAS) data pointing to specific human leukocyte antigen genes associated with the development of AA.

Polymorphism of the human leukocyte antigen (HLA)-DRB1 is characterised by a number of autoimmune diseases, including aplastic anemia, systemic lupus erythematosus, Vogt–Koyanagi–Harada syndrome, and multiple sclerosis.

The polymorphism of the HLA-DRB1* 04 and HLA-DRB1* 16 alleles is associated with an increased risk of developing AA. There is data pointing to several polymorphisms that are more associated with AT — HLA-DRB1*1104 and HLA-DQB1*0301. In addition to genetic factors, the trigger for the development or relapse of the AT can be the diseases of an infectious nature, the use of drugs, as well as stress [9].

In general, the lifetime risk of developing AA is 1.7% (near 270 cases per 100,000 people). However, this value is lower for AT. AT affects nearly 0.03% per 100,000 people of the population. Children and adolescents suffer from AT more often than the other age groups [8,10].

The molecular mechanisms of pathogenesis are being studied; it is known that T-lymphocytes are responsible for the development of an autoimmune reaction in the case of AA and AT [1]. The main role in pathogenesis belongs to CD8+ T-lymphocytes; these cells produce interferon (IFN)- γ , which activates cytokines IL-2, IL-7, IL-15 and IL-21. IL-15, by suppressing regulatory T cells, ensures the proliferation of natural killers. In addition, cytokines activate transcription of the JAK/STAT signaling pathway. Patients with AA have overexpression of JAK3 [3,8].

Hair in the anagen period during histological examination is characterized by inflammatory reaction with the accumulation of lymphocytes in the bulbar part of the follicle, which resembles a «bee swarm». Eosinophilia may also be seen. The long-term development of the disease histologically indicates the presence of only telogen and catagen phases [9].

Diagnostics. Trichoscopy is used for diagnosis, which reveals perifollicular yellow or black spots, or the presence of vellus, or thinning hair. In case of difficulties with establishing a diagnosis, a histological examination is used. Usually, one or two 4 mm needle biopsies are performed to examine the specimens in detail [10].

Modern approaches to therapy. An analysis of international standards shows that a protocol for the treatment of AA based on the principles of evidence-based medicine has not yet been developed. The most effective treatments for AT include topical steroids, intralesional steroids, topical immunotherapy, phototherapy, pulsed systemic steroids, and immunosuppressants [5].

Phototherapy using a photosensitizing agent (psoralen), along with skin irradiation with long-wave ultraviolet radiation (PUVA) Psoralen Ultra-Violet A and photodynamic therapy (PDT), has been successfully used in severe forms of AA [1].

Alopecia may be a manifestation of immunological diseases, namely autoimmune polyendocrinopathy candidiasis-ectodermal dystopia (APECED), known as autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS-1), which is a rare monogenic autosomal recessive disease. It is caused by mutations in the autoimmune regulatory (AIRE) gene, which is located on chromosome 21q22.3. AIRE is involved in the regulation of thymus T-cell tolerance to self-antigens and the removal of autoreactive cells. Impaired AIRE function leads to the production of many anticytokine and organ-specific antibodies and causes a severe autoimmune disease that affects several endocrine organs and other tissues. The diagnostic criteria for APECED include at least two pathological conditions (diagnostic dyad): chronic mucocutaneous candidiasis (CMC); hypoparathyroidism or Addison's disease (adrenal cortex insufficiency). Other endocrine or non-endocrine manifestations of APECED may include thyroid disease (autoimmune thyroiditis, Grave's disease), gastrointestinal manifestations (chronic active hepatitis, malabsorption, asplenia, juvenile pernicious anemia), dermatological diseases (alopecia, vitiligo), prima-

ry hypogonadism, kidney disease. Bowel dysfunction has been attributed to bacterial overgrowth, pancreatic insufficiency, lymphectasia, candida infection, and cholecystokinin deficiency. In rare cases, humoral immunodeficiency may occur [2,7].

According to the literature, hypoparathyroidism can appear before the age of 10 years, and adrenal insufficiency can appear before the age of 15 years. A correlation was also found with hypoparathyroidism and AA [2,4].

Since the role of AT as a manifestation of AA in the picture of the APECED syndrome has not yet been studied enough. The analysis of this clinical case may be useful for further study of the etiology and pathogenesis of AT, the patterns of manifestation of the APECED syndrome, as well as the development of effective methods for their correction [10].

Purpose of the study — to conduct own clinical observation of a child with total alopecia to increase the awareness of doctors about this pathology in children.

Clinical case

An 11-year-old patient was admitted to the children's department of the hospital in Kyiv with complaints of lack of hair growth of the scalp, eyebrows and eyelashes, periodic increase in blood pressure, periodic nosebleeds, overweight.

From the anamnesis it is known that the boy is from the 1st physiological pregnancy, the 1st birth. He was born at 42 weeks pregnancies; childbirth was rapid; at birth he had a slight asphyxia. He was breastfed for up to 6 months; he was vaccinated according to schedule. From mother's words, the child began to lose hair on his head from 9 months of age. At the age of 12 months all of his hair fell out from the scalp. His eyebrows and eyelashes fell out when he was 2 years old. At the age of 2, he was diagnosed with atopic dermatitis and insect allergy. At the age of 3 he was diagnosed with total alopecia. In anticipation of childhood, frequent severe acute respiratory syndrome (SARS) with obstructive laryngitis were observed. The patient lived in the village for 2 years of the Zhytomyr region with his grandmother. After 2 years he lived in Kyiv, where at the age of 9 his condition improved significantly: his eyebrows appeared. After visiting the village in summer, the eyebrows disappeared again.

From the family history it is known that the child's mother was born in the Zhytomyr region, Ovruch district — one of the most affected

by the Chernobyl accident. She lived there until she was 15 years old. Mother's brother suffers from psoriasis. The mother's uncle died of pneumonia at the age of 5.

The father of the child often suffered from infectious diseases in childhood. At the age of 7 he was diagnosed with nested alopecia, for which he received treatment for 5 years. After it he fully recovered. Exacerbations of the disease were not observed. He connects the appearance of alopecia with the disaster at the Chernobyl nuclear power plant.

According to the results of an immunological research conducted in a child at the age of three, an increase in the number of free T-lymphocytes, CD16+-lymphocytes (killers), a decrease in IgA titers was revealed.

After that, the patient was not examined and treated, the parents re-applied for advice when the child was 11 years old.

AT, atopic dermatitis, changes in the immunological status in history, cases of early death among family members, as well as the history of nested alopecia in the father gave us a reason to suspect a genetic disease in the patient. This includes the APECED syndrome with a mutation in the AIRE gene, the ectodermal manifestations of which can be the enamel hypoplasia of permanent teeth, nail dystrophy, tympanic membrane calcification, and dermatological disorders (AA and vitiligo) [4]. As is known from the family history, early mortality was observed among the patient's family members, which is typical for APECED [8]. This may also indicate the possible inheritance of this syndrome in an autosomal recessive manner.

Thus, we carried out a complete clinical and laboratory examination of the patient and a multidisciplinary examination by such specialists: dermatologist, trichologist, endocrinologist, neuropathologist, gastroenterologist, nutritionist, pediatrician, immunologist and geneticist.

At the time of examination, the patient's height was 160 cm; weight was 68 kg; waist circumference was 91.5 cm; hip circumference was 100 cm; Body mass index (BMI) was 26.56. His blood pressure was 132/87; pulse was 65 beats/min.

The results of the tests showed that no changes were detected in the general blood test. The screening for hepatitis was negative. A significant number of results were within the normal range: total protein (71 g/l), total bilirubin (9.5 μ mol/l), Alanine Aminotransferase (ALT)

Table 1

The results of a immunological examination (27th of May, 2021)

Immunoglobulins	Serum immunoglobulins, g/l	Reference values*, g/l
IgG	15.5	(7.3–13.5)
IgA	2.4	(0.9–2.6)
IgM	1.35	(0.6–1.6)

Note: *reference values for ages 10–11.

Table 2

The results of a comprehensive immunological examination (27th of May, 2021)

Cell population	Percent	Reference values* (%)	Quantity, μ l	Reference values*, μ l
Leukocytes	–	–	7203	(4700–8000)
Granulocytes	64.8	45–72	4670	–
Monocytes	4.9	2–9.5	351	–
Lymphocytes	30.3	(35–55)	2183	(1100–5900)
T-lymphocytes (CD3 ⁺)	63.7	(60–76)	1391	(1200–2600)
Active HLA-DR ⁺	10.1	(<15)	140	–
CD3 ⁺ CD56 ⁺	0.7	(<12)	10	–
CD4 ⁺ CD8 ⁺	1.6	(<5)	22	–
CD4 ⁺ CD8 ⁺	7.4	(<5)	103	–
T-helpers (CD3 ⁺ CD4 ⁺)	33.9	(31–47)	739	(650–1500)
Active (HLA-DR ⁺)	12.9	(3–13)	95	(40–120)
CD56 ⁺	0.2	(<5)	2	–
T-cytotoxic (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	29.2	(18–35)	638	(370–1100)
Activated (HLA-DR ⁺)	19.9	(6–29)	127	(40–270)
CD56 ⁺	2.3	(<20)	15	–
Th/Tc ratio	1.2	(1.0–2.5)	–	–
B-lymphocytes CD19 ⁺	16.1	(13–27)	351	(270–860)
B1A (CD5 ⁺) Lymphocytes	38.8	(<20)	136	–
NK- lymphocytes (CD3 ⁺ CD16 ⁺ 56 ⁺)	19.7	(4–17)	429	(100–480)
HLA DR ⁺	21.3	(<25)	92	–
B-memory cells				
CD19 ⁺ CD27 ⁺	29.9	(13.3–47.9)	–	–
CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁺	18.4	(4.6–18.2)	–	–
CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁺	11.5	(8.7–25.6)	–	–
Timic migrants				
CD45RA ⁺ CD31 ⁺ CD4 ⁺	32.7	(39–89)	241	(175–904)
$\alpha\beta/\gamma\delta$ TCR				
CD3 $\alpha\beta$	92.9	(83–97)	–	–
CD3 $\gamma\delta$	7.1	(2–15)	–	–

Note: *reference values for ages 6–12.

(21 U/l), aspartate aminotransferase (AST) (33 U/l), Gamma Glutamyl TransPeptidase (GGTP) (13 U/l), urea (3.6 mmol/l), creatinine (55 μ mol/l), cholesterol (3.94 mmol/l), serum cortisol (8.6 μ g/dl), dihydrotestosterone (111 pg/ml), prolactin (2.5 ng/ml), *thyroid stimulating hormone* (TSH) (2.8 μ M/ml), free T4 (0.89 ng/dl), antibodies to thyroperoxidase (3.3 IU/ml), glycosylated hemoglobin (5.1%), serum glucose (4.6 mmol/l).

Deficiency of 25 hydroxyvitamin D (69 nmol/l), low ferritin level (30.4 ng/l), slightly increased average blood glucose level (5.6 mmol/l), increased zinc (312 mg/dl) were found.

Tables 1 and 2 show the results of a comprehensive immunological examination.

Immunological data did not allow confirmation of APECED syndrome in the patient. Therefore, parents were asked to perform sequencing of the corresponding AIRE gene locus to identify

mutations specific to APECED syndrome, as well as serological testing to detect Candida antibody titer.

According to the results of an echocardiographic examination, no pathological changes were found. There were no heart diseases.

Expert consultations

Trichologist: AT.

Endocrinologist: alimentary-constitutional obesity of the 1st degree, impaired glucose tolerance. Arterial hypertension. Vitamin D deficiency.

Immunologist: AT, obesity due to excessive intake of energy resources, arterial hypertension.

Geneticist: AT, 50% genetic risk for siblings and offspring. There is no clinical data for syndromic pathology and chromosomal diseases.

Dermatologist: AT, to clarify the diagnosis and treatment tactics, a punch biopsy of the scalp is recommended.

Thus, alopecia in our patient appeared early, it had a chronic course. The patient never received any treatment. At the moment, he needs an expensive additional examination: sequencing of the corresponding locus of the AIRE gene to identify mutations specific to the APECED syndrome, as well as a serological study to detect the titer of antibodies to Candida and punch biopsy of the scalp.

Given the above, the prognosis for recovery is unfavorable. According to the literature — The following conditions have been associated with alopecia areata: autoimmune Thyroid diseases (observed in 8–28% of patients), vitiligo (observed in 3–8% of patients), — these conditions do not respond well to treatment.

Conclusions

AT is a complex polyetiological multifactorial disease. A comprehensive examination of such patients with the involvement of a multidisciplinary team is necessary, since AT can proceed under the guise of autoimmune diseases and immunodeficiencies.

The choice of treatment method depends on the age of the patient, the duration of the disease, the propensity for treatment, as well as its cost.

Although there are many successful clinical treatments for alopecia, there is no a single Food and Drug Administration (FDA-approved) drug. The prognosis for long-term AT is unfavorable.

AT in children is a serious medical and social problem, the successful solution of which requires the participation of a psychologist. In some cases a wig is used.

No conflict of interests was declared by the authors.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. FDA. (2018). The Voice of the Patient. A series of reports from the U.S. Food and Drug Administration's (FDA's) Patient-Focused Drug Development Initiative. Alopecia Areata. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) U.S. Food and Drug Administration. URL: <https://www.fda.gov/media/112100/download>.
2. Ji C, Liu S, Zhu K, Luo H, Li Q, Zhang Y, Huang S, Chen Q, Cao Y. (2018, Aug). HLA-DRB1 polymorphisms and alopecia areata disease risk: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 97 (32): e11790. doi: 10.1097/MD.00000000000011790. PMID: 30095639; PMCID: PMC6133534.
3. Lee HH, Gwillim E, Patel KR, Hua T, Rastogi S, Iblor E, Silverberg JL. (2020, Mar). Epidemiology of alopecia areata, ophiasis, totalis, and universalis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 82 (3): 675–682. Epub 2019 Aug 19. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.032. PMID: 31437543.
4. Meah N, Wall D, York K, Bhoyrul B, Bokhari L, Sigall DA et al. (2020, Jul). The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) study: Results of an international expert opinion on treatments for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 83 (1): 123–130. Epub 2020 Mar 9. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.004. PMID: 32165196.
5. Serbina IM. (2018). Modern approaches to the treatment of alopecia areata in children. *International Medical Journal*. 24; 1: 68–73.
6. Shanshanwal S. (2020, Jul 30). Hair Growth Cycle: The Science Behind Hair Growth. URL: <https://www.practo.com/healthfeed/hair-growth-cycle-the-science-behind-hair-growth-41853/post>.
7. Simakou T, Butcher JP, Reid S, Henriquez FL. (2019). Alopecia areata: A multifactorial autoimmune condition. *Journal of Autoimmunity*. 98: 74–85. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S089684118305845>.
8. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, Shapiro J. (2018, Jan). Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. *J Am Acad Dermatol*. 78 (1): 15–24. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.1142. PMID: 29241773.
9. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, Shapiro J. (2018, Jan). Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 78 (1): 1–12. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.1141. PMID: 29241771.
10. WHO. (2020). ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1633035058>.

Відомості про авторів:

Строй Олена Анатоліївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця; лікар-імунолог КНП ЦПМСД Деснянського району. Адреса: м. Київ, Вигурівський бульвар, 4; тел. +38 (044) 532-20-28. <https://orcid.org/0000-0002-6987-9178>.

Киян Тетяна Анатоліївна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця; лікар-педіатр ДКЛ №1 на залізничному транспорті. Адреса: м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а; тел. +38 (044) 465-17-89. <https://orcid.org/0000-0001-8281-1162>.

Балацька Наталія Іванівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця; лікар-педіатр ДКЛ №1 на залізничному транспорті. Адреса: м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а; тел. +38 (044) 465-17-89. <https://orcid.org/0000-0002-5084-1268>.

Левадна Людмила Олександрівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця; лікар-імунолог ДКЛ №1 на залізничному транспорті. Адреса: м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а; тел. +38 (044) 465-17-89. <https://orcid.org/0000-0002-0768-2652>.

Козинкевич Галина Едвардівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця; лікар-ендокринолог ДКЛ №1 на залізничному транспорті. Адреса: м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а; тел. +38 (044) 465-17-89. <https://orcid.org/0000-0001-7328-4938>.

Стаття надійшла до редакції 11.02.2023 р., прийнята до друку 16.05.2023 р.

**О.В. Урбась¹, З.В. Вовк¹, О.А. Голодних¹,
Ю.І. Алексеєва¹, А.Л. Іваненко²**

Клінічний випадок маніфестації первинного імунодефіциту з лімфоми Беркіта

¹Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

²КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 4(132): 104-110. doi 10.15574/SP.2023.132.104

For citation: Urbas OV, Vovk ZV, Holodnykh OA, Alekseieva UI, Ivanenko AL. (2023). A clinical case of manifestation of primary immunodeficiency diagnosed before as Burkitt's lymphoma. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(132): 104-110. doi 10.15574/SP.2023.132.104.

Лімфома — це група неопластичних захворювань, що характеризуються клональною проліферацією лімфоїдних клітин, яке проявляється відповіддю різних стадій диференціації нормальних В-лімфоцитів, рідше Т-лімфоцитів або природних кілерів. Етіологія більшості лімфом не відома. Одним із доказових причинно-наслідкових факторів є вірусні інфекції та імунодефіцитні стани.

Мета — на підставі даних клінічного випадку привернути увагу лікарів не імунологів до особливостей виявлення первинних імунодефіцитів (ПІД) та проблеми їхньої пізньої діагностики.

Клінічний випадок. Наведено клінічне спостереження тяжкого не диференційованого генетично ПІД. Виділено скринінгові ознаки ПІД у вигляді рецидивного інфекційного синдрому дихальних шляхів та частого тривалого застосування антибактеріальних препаратів, які мають насторожити лікарів щодо клініко-імунологічних маркерів первинного імунодефіциту. Наявність у хлопчика лімфоми Беркіта також не виключає можливості прояву імунодефіцитного стану, як вторинного на тлі медикаментозного лікування лімфоми, так і первинного, який може проявитись у пубертатному віці. Загальний варіабельний імунодефіцит є одним із тих ПІД, які «стартують» із лімфоми Беркіта.

Висновки. Проблема низького виявлення ймовірного ПІД у дітей в Україні є актуальною. Лікарі первинної ланки є першими, які мають змогу частково вирішити цю проблему, дослідивши інфекційний анамнез та лабораторні скринінгові аналізи. Існує неповна обізнаність суміжних медичних спеціальностей щодо ознак ПІД при лімфопроліферативному синдромі в дітей. Цей клінічний випадок показує ознаки ПІД у ранньому віці. Низьке виявлення також пов'язане із задовільною спроможністю і якістю та/або відсутністю імунологічних лабораторних обстежень, особливо в державних закладах.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: лімфома, первинний імунодефіцит, клінічні особливості, діагностика.

A clinical case of manifestation of primary immunodeficiency diagnosed before as Burkitt's lymphoma

O.V. Urbas¹, Z.V. Vovk¹, O.A. Holodnykh¹, U.I. Alekseieva¹, A.L. Ivanenko²

¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

²CNCE «Ivano-Frankivsk Regional Children's Hospital», Ukraine

Lymphoma is a group of neoplastic diseases characterized by the clonal proliferation of lymphoid cells, manifested by the response of various stages of differentiation of normal B-lymphocytes, less often T-lymphocytes or natural killer cells. The etiology of most lymphomas is unknown. Some of the proven causal-consequence factors are: viral infections and immunodeficiency conditions.

Purpose — to draw the attention of non-immunologists to the peculiarities of detecting the primary immunodeficiency (PID) states and the problem of their late diagnosis based on the data of a clinical case.

Clinical case. A clinical observation of severe non-genetically differentiated PID is given. Screening signs of PID in the form of recurrent infectious respiratory tract syndrome and frequent long-term use of antibacterial drugs are highlighted, which should alert doctors to clinical and immunological markers of primary immunodeficiency. The presence of Burkitt's lymphoma in the boy also does not exclude the possibility of the manifestation of an immunodeficiency state, both secondary to the drug treatment of lymphoma, and primary, which can manifest itself in puberty. Common variable immunodeficiency is one of those PIDs that «starts» with Burkitt's lymphoma.

Conclusions. The problem of low detection of probable PID in children in Ukraine is urgent. Primary care physicians are the first to be able to partially solve this problem by examining the infectious history and laboratory screening tests. There is incomplete awareness of related medical specialties regarding the signs of PID in lymphoproliferative syndrome in children. This clinical case demonstrates signs of PID at an early age. Low detection is also associated with poor capacity and quality and/or lack of immunological laboratory testing, particularly in public facilities. The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the of the child's parents was obtained for the research

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: lymphoma, primary immunodeficiency, clinical peculiarities, diagnostics.

Вступ

Останніми роками первинні імунodefіцити (ПІД) виникають частіше, але в Україні діагностуються рідко порівняно з даними іноземних джерел. Відповідно до літературних даних, поширеність деяких із них у популяції становить до 1 випадку на 500 осіб. Для більшості ПІД цей показник становить 1:50 000–100 000 осіб, а низка захворювань описані як унікальні або дуже рідкісні стани, справжня поширеність яких не відома [2,10].

Тому в клінічній практиці лікаря є випадки пізньої діагностики ПІД. Це є наслідком недостатньої обізнаності медичного персоналу. Зазвичай така когорта хворих тривало спостерігається не в профільних лікувально-профілактичних закладах або у вузьких спеціалістів. А це призводить до незадовільних результатів лікування та інвалідизації пацієнтів. З огляду на обмежену доступність молекулярно-генетичних методів діагностики ПІД у рутинній клінічній практиці переважає фенотиповий діагностичний підхід, що базується на зовнішніх імунологічних і клінічних ознаках певної нозологічної одиниці. Але не всі ПІД є фенотиповими. А точніше, більшість ПІД не є фенотиповими, за винятком, тяжких у перебігу зі швидкою летальністю на першому році життя.

Одним із так званих «стартових» вузьких спеціалістів, які можуть запідозрити ПІД, є дитячі гематологи. Особливо це стосується діагнозу «Лімфома» в дітей чоловічої статі [2].

Мета дослідження — на підставі даних клінічного випадку привернути увагу лікарів не імунологів до особливостей виявлення первинних імунodefіцитних станів і проблеми їхньої пізньої діагностики.

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

Клінічний випадок

Анамнез життя. Народився від III вагітності, II передчасних вагінальних пологів у терміні 35–36 тижнів гестації, масою тіла 3500 г і довжиною 50 см. Пуповинний залишок відпав на 7-му добу. Гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи середньої тяжкості. На грудному вигодовуванні був

до 5 місяців. Відставав у психомоторному розвитку. Щеплення: до 8 років отримувач за графіком, надалі — не отримувач жодних. Соціальний анамнез: 20-річний брат здоровий, п'ять осіб у родині.

Спадковий анамнез: у родині — без схильності до інфекцій, без аутоімунних захворювань. Шлюб батьків — без кровної спорідненості. Гепатитів у родичів не було. У матері — ендемічний зоб (терапія йодидами). По батьківській лінії: дідусь — карцинома простати, бабуся — карцинома легень. По материнській лінії: дідусь — карцинома нирки.

Інфекційний анамнез до діагнозу «лімфома»: афективно-респіраторні судоми з 2-місячного віку до 4 років; міксоматоз стулок мітрального клапана вроджений (хворий отримав інвалідність за цим станом, але оперативного втручання не потребував; пневмонії — що 6 місяців у віці від 7 місяців; ларинготрахеїт — що 2–3 місяці у віці 2–6 років; отити — 2 рази на рік; стоматит — 2 рази на рік; рецидивний обструктивний бронхіт; постійно під час інфекції більше 4 разів на рік антибіотикотерапія; мінімальна мозкова дисфункція до 7 років.

У віці 8 років 2 місяці констатовано симптом «гострого живота». При лапароцентезі — асцитична рідина, з гострою нирковою недостатністю дитину госпіталізовано до реанімаційного відділення обласної дитячої лікарні в надважкому стані з тяжкою анасаркою. Субфебрилітет. В'ялий, адинамічний. Шкіра та слизові бліді, чисті. Гіперемія шкі. Виражена пастозність обличчя, кінцівок, передньої черевної стінки, поперекової ділянки та калитки. Геморагічного синдрому не виявлено. Позитивні симптоми Брудзинського та Керніга. Дихання ритмічне, спонтанне, вислуховується на всьому протязі, ослаблене в нижніх відділах, тахіпное, задишка. На місці проведення плевральної пункції, підключичного катетера та місця проведення лапароцентезу — виражені серозні виділення. Перкуторно — над легеньми притуплення перкуторного звуку в нижніх відділах. Серцеві тони ритмічні, приглушені, часті, грубий систолічний шум у всіх точках. Живіт значно збільшений в об'ємі, мало доступний пальпації. Нижній край печінки — на рівні лінії клубової кістки, пальпаторно бугриста, щільна. Селезінка не збільшена. Кал не змінений. Діурез форсований, сечопуск по катетеру. Дані комп'ютерної томографії (грудної, черевної і тазової порожнини із довенним підсилен-

ням): легенева тканина — без вогнищевих тіней; у нижній долі правої легені — посилений легеневий малюнок за рахунок перибронхіальних змін; у плевральному синусі — вільна рідина висотою 5,5 см; печінка значно збільшена, неоднорідна за рахунок множинних утворів округлої форми з чіткими контурами, які добре кровопостачаються, місцями зливного характеру, захоплюючи всю ліву долю, яка за рахунок них збільшена, горбиста; селезінка однорідна, не збільшена; співвідношення структур у нирках збережене; петлі кишечника роздуті, з горизонтальним рівнем рідини, огорнуті м'якотканинними масами, які добре кровопостачаються, звужуючи та деформуючи просвіт кишечника; аналогічні зміни в заочеревинному просторі; аксилярні лімфатичні вузли — поодинокі тіні зліва, у діаметрі 0,7 см; медіальні лімфатичні вузли грудної клітки не змінені; деструктивних змін у хребцях та кістках не виявлено. За даними лейкограми: сегментоядерні — 71,0%, моноцити — 3,0%, мієлоцити — 1,0%, метамієлоцити — 5,0%. Дані мієлограми: бласти (типу L3) — 7,8%, лімфоцити — 19,2%, промієлоцити — 0,6%, моноцити — 0,8%, мієлоцити нейтрофільні — 12,2%, плазматичні — 0,2%, метамієлоцити — 10,6%, еритробласти — 0,4%, паличкоядерні — 13,2%; нормобласти базofilні — 0,6%, сегментоядерні — 16,0%, поліхроматофільні — 5,8%, еозинофіли — 5,2%, оксифільні — 5,8%, базофіли — 1,6%, мегакаріюцити — 10 у полі зору. Целюлярність препарату — у нормі, ретикулюм позитивний. Імунофенотип бластів: CD45+ — 100%; CD13(-), CD2(-), CD10+ — 99%, Каппа(-), CD34(-); CD65(-); CD3(-); CD19+ — 100%; Lambda+ — 91%, CD38+ — 99%; CD33(-); CD4(-); CD20+ — 99%; HLA-Dr+ — 99%; CD117(-); CD5(-); CD22(-); Anti-MPO(-); CD15(-); CD7(-); c CD79a+ — 95%. Мофологічне дослідження плеврального ексудату та асцитичного ексудату — тотально бластні клітини Беркитт-типу.

У віці 8 років 8 місяців виявлено початок ремісії лімфоми. Отримав 8 інфузій ритуксимабу. Основні лабораторних дані: лейкопенія — $2,3 \times 10^9$ /л, абсолютна лімфопенія II–III ступеня, тромбоцитопенія — 77×10^9 /л. Основні біохімічні показники — у нормі. Пункція кісткового мозку: пунктат нормоклітинний; гранулоцитарний росток подразнений до промієлоцитів; незначно збільшена кількість еозинофілів, баластні клітини — до 5%; еритропоез по нор-

мобластичному типу; зустрічаються мегалобласти, мегакаріюцити в нормі, діяльні.

У віці 9–10 років у хлопчика виявлено інфекційний синдром у вигляді частого гострого бактеріального риносинуситу та фарингіту, рецидивного стоматиту, токсичної кардіоміопатії, нетяжкої шлунково-кишкової кровотечі, мікотичне ураження легень, плевродіафрагмальні злуки, баланопостит і полівалентну сенсibiliзацію (побутову, медикаментозну, харчову) при рівні IgE 14–22 МО/мл. Утримувалися попередні основні зміни лабораторних даних: лейкопенія — $3,7\text{--}4,0 \times 10^9$ /л, абсолютна лімфопенія I–II ступеня, тромбоцитопенія — $59\text{--}63 \times 10^9$ /л. У біохімічному аналізі крові: протеїнемія — 42–48 г/л, підвищення рівня трансаміназ — 1,7–1,98, підвищення лактатдегідрогенази. З TORCH-інфекцій — високий титр IgG до цитомегаловірусної інфекції (CMV) та інфекційного мононуклеозу (EBV), позитивна CMV полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) крові. Проведено протівірусне лікування коротким курсом. ПЛР-діагностика вірусних гепатитів — негативна.

У 10 років дитину вперше оглянуто дитячим імунологом. Дані імунограми: IgG — 4,0 г/л, IgA — <0,25 г/л, IgM — <0,5 г/л, IgE — 3,37 МО/мл. Лейкограма: лейкопенія — $2,0 \times 10^9$ /л, лімфопенія II ступеня. Щомісячно — доведено імуноглобуліни в дозі 0,4–0,5 г/кг/міс за протоколом «Лімфома Беркіта». Посттрансфузійний рівень через 1,5 місяця: IgG — 3,18 г/л, IgA — 0,18 г/л, IgM — 0,85 г/л. Гепатит В (HBV), реплікація не висока. У біохімічному аналізі крові — помірна протеїнемія, загальний білірубін — 41,60 ммоль/л, непрямий — 31,20 ммоль/л, аланінамінотрансфераза — 6,44 Од, аспартатамінотрансфераза — 3,97 Од.

У віці 11 років констатовано гепатит С (HCV), реплікація не висока. Імунограма IgG — 1,3–4,9 г/л, IgA — 0,3–0,78 г/л, IgM — 0,02–0,45 г/л. HBV+HCV з вірусним навантаженням $1,7 \times 10^8$ та $2,7 \times 10^4$ з прогресуванням гепатолієнального синдрому (мінімально печінка, «швидко» селезінка). Дитину відправлено на проведення діагностики ймовірного ПІД до Мінського науково-дослідного центру онкогематології. Дані субпопуляції лімфоцитів: CD3+ — 76,02%, CD4+ — 35,9%, CD8+ — 36,5%, CD3+DR — 5,35%, NK — 9,9%, CD19+ — 12,3%, CD4+CD45RA=CD31+ — 40,5%, CD19+CD27+IgD — 0,05%, CD19+CD27+

IgD+ — 0,85%, naïvne Bcell — 98,8%, CD4+CD25+CD127-/low — 0,85%, CD19+CD21- — 26,6%, iNKT-CD3+TCRVa24+TCRVb11 — 0,04%. **Висновок:** SH2D1A — X-зчеплений лімфопроліферативний синдром (XLP). Також проведено діагностику вірусних інфекцій: EBV IgG — позитивний, EBV IgM — позитивний, HBV ПЛР — позитивний, HCV ПЛР — позитивний.

У віці 12 років виявлено клінічно хронічний риносинусит, рецидивний бронхіт, 1 раз на рік пневмонію, неспецифічний виразковий коліт. Проведено короткі курси профілактичної антибіотикотерапії та протокольну терапію гепатитів. Динаміка показників імунограми впродовж 12-го року життя: IgG — 2,8–4,5 г/л, IgA — 0,42–0,78 г/л, IgM — 0,23–0,57 г/л.

На 13–14-му році життя на тлі терапії виявлено персистування HDV-інфекції з низьким вірусним навантаженням, прогресування лієнального синдрому, зменшення в розмірі печінки та кардіоміопатію. Хлопчика проконсультовано в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної медичної академії України», де встановлено сумарний діагноз «Хронічний вірусний мікст-гепатит В+С (ПЛР HBV — $>1,0 \times 10^8$, HCV RNA — $3,12 \times 10^4$, 1b генотип), помірна активність. Цироз печінки, стадія А за Чайлд–П'ю, портальна гіпертензія, флебектазії вен стравоходу І ст., портальна гастропатія, спленомегалія, гіперспленізм; асцит. Рефлюкс-езофагіт. Кардіопатія. Дефіцит вітаміну D. ПІД, лімфопроліферативний синдром. Лімфома Беркіта IV ступеня, клініко-лабораторна ремісія». Рекомендовано вирішити питання трансплантації печінки при зменшенні вірусного навантаження.

До 15-річного віку інгібовано реплікацію HCV-інфекції. Але HBV-інфекція утримувалася в мінімальному титрі ПЛР постійно: $3,0 \times 10^3$ МО/мл, $1,3 \times 10^4$ копій ДНК/мл. У 14 років 8 місяців діагностовано гіперспленізм, прогресуючий фіброз печінки, ознаки неспецифічного виразкового коліту, кровотечі з вен стравоходу. Несистемно що 3–4 місяці проводили замісну терапію довенним імуноглобуліном (IVIG). Хлопчик важко переносив довенний імуноглобулін із високим підвищенням температури до фебрильних цифр. Це змусило проводити цю терапію тривало в часі.

У 15 років 7 місяців дитині проведено генетичне тестування, лабораторія «Invitae», 207 генів.

Висновок: 1) патогенетичний варіант VPS13B, екзон 12, с.1604del (p.Als535VaifsB), гетерозиготний — аутосомно-рецесивний синдром Коена. Про цей варіант раніше не повідомлялось у літературі в осіб із патологіями, спричиненими VPS13B; 2) NBN, екзон 11, с.1520A>G, гетерозиготний — варіант «мутація» невизначеного значення. Ця зміна послідовності замінює гістидин аргініном у кодоні 507 білка NBN. Залишок гістидину помірно накопичується. Про цей варіант раніше не повідомлялось у літературі в осіб із патологіями, спричиненими NBN. Лабораторія припускає, що особа перебуває в неопластичному або злоякісному стані, тому рекомендовано інтерпретувати ці зміни з додатковими результатами — клінікою захворювання.

У віці 16 років хлопчика проконсультовано в Університетській клініці м. Фрайбург, Німеччина. Результати досліджень:

1. IgGA — <5 мг/дл; IgG — 400 мг/дл; IgM — <5 мг/дл; IgE — $<0,8$ МО/мл.

2. Фенотипування лімфоцитів: лімфоцити — 27,8% (917/мкл), CD3+T клітини — 74,2% (681/мкл), CD4+ CD3 — 44,79% (305/мкл), CD8+CD3 — 49,28% (335/мкл), CD4/CD8 — 0,98%, NK клітини — 6,97% (64/мкл), HLADR+CD4+T клітини — 3,63% (11/мкл), HLADR+CD8+T клітини — 6,7% (22/мкл), naïвні CD4+(CD4+/CD45RA+) — 52,34% (160/мкл), клітини пам'яті CD4+(CD4+/CD45RO+) — 46,05% (140/мкл), CD57+CD8 T клітини — 27,99% (94/мкл), CD27+/CD28+CD4 — 86,56%, CD27-/CD28-CD4 — 1,65%, CD27+/CD28+CD8 — 66,73%, CD27-/CD28-CD8 — 26,45%. **Висновок:** Значна лейко- і лімфопенія з вираженою CD4+T і легкою NK-пенією.

3. Панель В-лімфоцитів: CD19+B — 12,1%, IgM++CD38++ перехідні В-клітини — 19,57%, IgD+CD27- naïвні В-клітини — 76,04%, IgD+CD27+IgM клітини пам'яті В-клітин — 1,42%, IgD-CD27+ клітини пам'яті В-клітин — 0,19%, IgA+CD27+ клітини пам'яті В-клітин — 0,01%, IgA+CD27- атип. IgA+ клітини пам'яті В-клітин — 0,00%, IgG+CD27+ клітини пам'яті В-клітин — 0,08%, IgG+CD27- атип. IgG+ клітини пам'яті В-клітин — 0,11%, IgM+/-CD38++ плазмобласти В-клітин — 0,64%, CD21-CD38- В-клітин — 2,22%, IgD- IgM+CD27+ В-клітин (IgM) — 0,39%. **Висновок:** масивна експансія перехідних В-клітин. Значно зменшена кількість клітин

пам'яті і IgM В-клітин. 4. Проліферація Т-клітин: без ознак порушення проліферації Т-клітин.

У віці 18 років дитину переведено в дорослий вік із діагнозом «Загальний варіабельний імунodefіцит. Хронічний набутий вірусний гепатит В, загострення. Гепатит С, клініко-лабораторна ремісія. Цироз печінки IV ст., гіперспленізм, флєбектазія вен стравоходу II ст., портальна гіпертензія. Вторинна метаболічна кардіоміопатія з порушенням провідності: неповна ав-блокада I ст. Неспецифічний виразковий коліт. Печінкова поліневропатія. Тромбоцитопенія, лейкопенія вторинна. Хронічний риносинусит, загострення. Латентний дефіцит заліза. Лімфома Беркіта, терапевтична гр. II, підгрупа R3, стадія IV (за Мерфі) з ураженням кісткового мозку, клініко-лабораторна ремісія».

Імунограма: IgA — <0,15 г/л, IgM — <0,07 г/л, IgG — 6,4 г/л. Лейкограма: лейкопенія — $2,5 \times 10^9$ /л, лімфопенія II ступеня. У біохімічному аналізі крові: протеїнемія — 48–55 г/л, підвищення рівня трансаміназ — до 287–354 Од. Вірусне навантаження ПЛР по HBV — $2,8\text{--}3,2 \times 10^8$, HCV не виявлено, EBV не виявлено. Субпопуляції лімфоцитів: CD3+ — 67,9% ($0,37 \times 10^9$ /л), Т-хелпери CD3+CD4+ — 27,4% ($0,15 \times 10^9$ /л), Т-цитотоксичні лімфоцити CD3+CD8+ — 39,5% ($0,22 \times 10^9$ /л), CD3+CD4+/CD3+CD8+ — 0,69%?, CD19+ — 21,3% ($0,114 \times 10^9$ /л), NK-клітини CD3-CD16/56+ — 9,2% ($0,049 \times 10^9$ /л).

Обговорення

Перелік захворювань, які можна б було запідозрити в хлопчиків із діагнозом «Лімфома», за даними авторів [2]: фетальна EBV-інфекція або тяжкий інфекційний мононуклеоз, ускладнений гемофагоцитарним лімфогістіоцитозом; гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз, що розвинувся на тлі EBV-інфекції або інших вірусних інфекціях (цитомегаловірус, аденовірус, вітряна віспа, грип); гіпогаммаглобулінемія, попередній діагноз «Загальний варіабельний імунodefіцит (ЗВІД)»; В-клітинна неходжкінська лімфома.

Однією з рідкісних нозологій є XLP (синдром Дункана) і більш поширений ЗВІД. Клінічними і лабораторними ознаками XLP є [2]:

— для фульмінантного мононуклеозу: лихоманка, тонзилфарингіт, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, гепатит, енцефаліт, геморагічний синдром, панцитопенія, зміни фагоцитозу,

підвищення трансаміназ, коагулопатія, гіперферитинемія, позитивна ДНК EBV;

— для лімфоми: лихоманка, лімфаденопатія, втрата маси тіла, інтестинальні симптоми, часто В-лімфома, лімфома Беркітта, підвищений рівень активованих CD8+Т-лімфоцитів, знижена кількість В-клітин пам'яті, недостатність NKT-клітин, порушення цитотоксичності.

Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром — це рідкісний первинний імунodefіцит із частотою 1–3 випадки на 1 000 000 народжених хлопчиків. У типових випадках розвивається після зараження вірусом Епштейн–Барр. Імунна відповідь здійснюється шляхом знищення інфікованих вірусом В-клітин цитотоксичними Т-лімфоцитами (переважно CD8+) та NK-клітинами. При XLP порушується взаємодія між зазначеними клітинами. Це зумовлено мутацією гена, що кодує SLAM-асоційований протеїн (SAP). Локус Х-хромосоми відповідає за розвиток XLP (Xq25). Ще у 90-х роках XX ст. ідентифікований ген SH2D1A (SAP, DSHP), пошкодження якого призводить до розвитку цієї патології. Дефіцит SAP призводить до порушення активації та зниження цитотоксичності CD8+ та NK-клітин, зменшення синтезу прозапальних і регуляторних цитокінів, у тому числі IFN- γ , у результаті чого прогресує поліклональна проліферація інфікованих В-клітин, що вважається причиною більшості фенотипових проявів XLP. У хворого з наведеного клінічного випадку під час генетичного консультування в Мінському науково-дослідному центрі онкогематології виявлено мутацію гена SH2D1A (дикий варіант — *wild variant*), який може асоціюватися з XLP. Діагностовано зниження деяких субпопуляцій лімфоцитів, які характерні для цього синдрому. Хоча при проведенні ПЛР-діагностики EBV цей показник був негативним. Виявлено антитіла IgG та IgM EBV. За даними літератури, клінічна картина синдрому Дункана характеризується вираженим поліморфізмом. Найчастіше зустрічається феномени, такі як «фатальний» перебіг інфекційного мононуклеоз, диспротеїнемія за рахунок гіпогаммаглобулінемії та наявність лімфопроліферативних захворювань. Інфекційний мононуклеоз дає лімфаденопатію, тяжкий гепатит із розвитком печінкової недостатності, яка є найчастішою причиною смерті таких хворих. У наведеного хворого клінічна картина ПІД має таку закономірність. Важка печінкова недостатність із розвитком цирозу, фіб-

розу II ступеня є основною клінічною ознакою.

Водночас у дітей з XLP не так часто розвиваються цитопенії, що виявлено у хворого (постійна лейкопенія, за рахунок лімфопенії, та тромбоцитопенія, ймовірно, як наслідок печінкової недостатності). Наявність їх може бути проявом вірус-асоційованого гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (VAHS — virus associated haemophagocytic syndrome). Основними проявами такого синдрому є прогресуюча цитопенія з ураженням одного або кількох паростків, явищами лімфогістіоцитарної гіперплазії та фагоцитозу клітин крові в кістковому мозку. При такому захворюванні летальність становить практично 100% унаслідок тяжких інфекцій, кровотеч, серцево-легеневої недостатності.

У наведеного хлопчика клінічна картина синдрому Дункана була тяжкою. За даними літератури, рівень смертності дітей з XLP є досить високою — понад 50%. Основним методом лікування після стабілізації стану є аlogenна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин. Також є дані про лікування цих пацієнтів препаратами моноклональних антитіл CD20.

У наведеного хворого, навіть при отриманні доведеного імуноглобуліну в дозі 0,5 г/кг/міс, несистематично інфекційний синдром був важким виключно за клінікою і лабораторними даними печінкової недостатності. Хворий постійно перебував на противірусній терапії танафавіром, що дало змогу повністю інгібувати реплікацію HCV та HBV у пізніші терміни. Тестування на EBV-інфекцію методом ПЛР протягом тривалого часу дало негативний результат. Інфекційний синдром проявлявся рецидивним бактеріальним риносинуситом, а двічі на рік — нетяжкою пневмонією. Хворий постійно перебував на профілактичній антибіотикотерапії.

Слід зазначити, що в третини пацієнтів гіпогаммаглобулінемія одного чи більше підкласів імуноглобулінів може бути наявна при зараженні інфекційним мононуклеозом. Але зазвичай тут може виникнути підозра про ЗВІД. Діти, які регулярно отримують замісну

терапію при ЗВІД, мають кращий прогноз щодо життя.

Під час проведення діагностики генетичної верифікації ймовірного ПІД у наведеного хворого не виявлено характерних мутацій. Під час обстеження в Університетській клініці Німеччини висунуто версію про ЗВІД. Розглянуто можливість персистуючої В-лімфоцитопенії та агаммаглобулінемії після терапії ритуксимабом. Враховуючи пан-лімфоцитопенію з особливим зниженням CD+T-клітин (380/мкл), нормальну проліферацію T-клітин, запропоновано не застосовувати профілактичну антибіотикотерапію. Враховуючи наявність агаммаглобулінемії всіх Ig розглянуто варіант недостатньої дозування замісної терапії IVIG і, як наслідок, потребу в збільшенні до 0,8 г/кг/міс. Для вдосконалення етіологічної класифікації основного захворювання рекомендовано дослідження на повне секвестрування екзому, яке хворому не проведено з причини відсутності коштів.

Висновки

На сьогодні спостерігається знижена настороженість щодо ймовірного ПІД у дітей за даними інфекційного анамнезу та лабораторних скринінгових аналізів у лікарів первинної ланки. На прикладі наведеного клінічного випадку ознаки ПІД можна знайти ще в ранньому віці. Окрім того, відмічається неповна обізнаність суміжних медичних спеціальностей щодо ознак ПІД при лімфопроліферативному синдромі в дітей. Це потребує поліпшення якості навчання та, як результат, введення до програми навчання студентів медичних вузів додипломної освіти, а для вузьких спеціалістів — післядипломної освіти більшої кількості семінарських практичних занять, особливо педіатричної спеціальності.

Ці проблеми все ж пов'язані із задовільною спроможністю і якістю та/або відсутністю імунологічних лабораторних обстежень, особливо в державних закладах. Скринінгова діагностика субпопуляцій лімфоцитів у країні є виключно платною.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Baré P, Parodi C, Malbrán A et al. (2017). Progressive reduction of circulating B lymphocytes in patients with X-linked lymphoproliferative disease (XLP). *Br J Haematol.* 177 (4): 648–650.
2. Chernyshova LI, Volokha AP, Kostiuchenko LV та ін. (2013). *Dytiacha imunolohiia. Pidruchnyk. Medytsyna: 720.* [Чернишова ЛІ, Волоха АП, Костюченко ЛВ та ін. (2013). *Дитяча імунологія. Підручник. Медицина: 720*].
3. Duřak N, Juwa J, Trzciński R, Majeranowski A, Irga-Jaworska N. (2022). Hematological manifestations of X-linked lymphoproliferative disease. *Hematology in Clinical Practice.* 13 (1): 1–6.
4. Frederik V, Rasmussen D. (2019). How to Identify Common Variable Immunodeficiency Patients Earlier: General Practice Patterns. *Journal of Clinical Immunology.* 39: 641–652.
5. Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A et al. (2019). Systemic Epstein–Barr Virus–Positive T/NK Lymphoproliferative Diseases with SH2D1A/XIAP Hypomorphic Gene Variants. *Front Pediatr.* 7: 183.
6. MSD Manual. (2023). Immunodeficiency Disorders. URL: <https://www.msdmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/immunodeficiency-disorders>.
7. Nicholas L, Kutac C, Hajjar J et al. (2017). Health-Related Quality of Life in Adult Patients with Common Variable Immunodeficiency Disorders and Impact of Treatment. *Journal of Clinical Immunology.* 37: 461–475.
8. Odnoletkova I, Kindle G, Quinti I et al. (2018). The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 13: 201.
9. Panchal N, Booth C, Cannons JL et al. (2018). X-linked lymphoproliferative disease type 1: a clinical and molecular perspective. *Front Immunol.* 9: 666.
10. Popov MM, Piontkovska OV, Ovcharenko LS та ін. (2018). *Pervynni imunodefitsy u ditei. Osoblyvosti diahnozyky ta likuvannia. Navchalnyi posibnyk. Kharkiv: Vydavnychiy tsentr KhNU im. V.N. Karazina: 118* [Попов ММ, Піонтовська ОВ, Овчаренко ЛС та ін. (2018). *Первинні імунодефіцити у дітей. Особливості діагностики та лікування. Навчальний посібник. Харків: Видавничий центр ХНУ ім. В.Н. Каразіна: 118*].

Відомості про авторів:

Урбась Ольга Володимирівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Є. Коновальця, 132; тел. +3(0342) 52-73-86. <https://orcid.org/0009-0007-5944-8335>.

Вовк Зоряна Василівна — к.мед.н., доц. кафедри педіатрії ФПДО Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Є. Коновальця, 132; тел. +3(0342) 52-73-86. <https://orcid.org/0000-0001-8342-2572>.

Голодних Олена Анатоліївна — асистентка каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Є. Коновальця, 132; тел. +3(0342) 52-73-86. <https://orcid.org/0009-0001-7975-5742>.

Алексєва Юля Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Є. Коновальця, 132; тел. +3(0342) 52-73-86. <https://orcid.org/0000-0002-6279-9992>.

Іваненко Алла Леонідівна — зав. відділення онкогематології КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради». Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Є. Коновальця, 132. +3(0342) 52-56-70. <https://orcid.org/0000-0001-7527-8726>.
Стаття надійшла до редакції 21.03.2023 р., прийнята до друку 16.05.2023 р.

УДК 616.344-002-031.84:053

В.М. Дудник, В.Г. Фурман, О.В. Куцак, В.Ю. Пасік **Хвороба Крона в дітей. Клінічний випадок**

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 4(132): 111-119. doi 10.15574/SP.2023.132.111

For citation: Dudnyk VM, Furman VH, Kutsak OV, Pasik VYu. (2023). Crohn's disease in children. Clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(132): 111-119. doi 10.15574/SP.2023.132.111.

Хвороба Крона (ХК) — хронічне рецидивне захворювання, що характеризується трансмуральним гранулематозно-виразковим запаленням з ураженням окремих або всіх відділів шлунково-кишкового тракту.

Мета — ознайомити практикуючих лікарів з особливостями клінічних проявів, диференційної діагностики та перебігу ХК у дітей.

Наведено особливості диференційної діагностики та клінічного перебігу ХК. Висвітлено основну діагностичну цінність скарг, анамнезу, клінічної картини, лабораторних та інструментальних методів досліджень, гістологічного вивчення біоптату сліпої кишки та червоподібного відростка. Мікроскопічне дослідження біоптату сліпої кишки виявило наявність гофрованої поверхні слизової оболонки товстої кишки з вогнищевою слабко порушеною гістоархітектонікою: крипти різних розмірів і форм, деякі з нерівномірно розширеним просвітом. Клітинний склад крипт представлений колоноцитами та бокалоподібними клітинами зі зниженим слизоутворенням, наявністю поодиноких крипт-абсцесів. Власна пластинка з фокусами фіброзу нерівномірно інфільтрована лімфоцитами, плазмацитами, сегментоядерними нейтрофілами, еозинофілами, відмічається базальний плазмацитоз. М'язова пластинка дещо потовщена, з нерівномірним повнокрів'ям судин, інфільтрована лімфоцитами, плазмацитами, сегментоядерними нейтрофілами, з наявністю поодиноких лімфоїдних фолікулів («неповні гранульоми»). Морфологічна картина може відповідати ХК (з урахуванням ендоскопічних, клінічних, анамнестичних та інших даних).

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, запальні захворювання кишечника, хвороба Крона.

Crohn's disease in children. Clinical case

V.M. Dudnyk, V.H. Furman, O.V. Kutsak, V.Yu. Pasik

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Crohn's disease (CD) is a chronic relapsing disease characterized by transmural granulomatous-ulcerative inflammation affecting some or all parts of the gastrointestinal tract.

Purpose — to acquaint practicing doctors with the features of the manifestations, differential diagnosis and course of CD in children.

The features of the differential diagnosis and clinical course of CD are given. The basic diagnostic value of complaints, anamnesis, clinical picture, laboratory and instrumental methods of research, histological study of a biopsy of the cecum and appendix is highlighted. Microscopic examination of the cecum biopsy revealed the presence of a corrugated surface of the mucous membrane of the large intestine with focally slightly disturbed histoarchitectonics: crypts of various sizes and shapes, some with an unevenly expanded lumen. The cellular composition of the crypts is represented by colonocytes and goblet cells with reduced mucus formation, the presence of single crypt abscesses. Own plate with foci of fibrosis, unevenly infiltrated with lymphocytes, plasma cells, segmented nuclear neutrophils, eosinophils, basal plasmacytosis is noted. The muscle plate is slightly thickened, with uneven full blood vessels, infiltrated with lymphocytes, plasma cells, segmented neutrophils, with the presence of single lymphoid follicles ("incomplete granulomas"). The morphological picture may correspond to CD (taking into account endoscopic, clinical, anamnestic and other data).

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent of the child's parents was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, inflammatory bowel diseases, Crohn's disease.

Вступ

Хвороба Крона (ХК) — це багатofакторне захворювання, що характеризується хронічним запальним ураженням шлунково-кишкового тракту (ШКТ), має невідому етіологію, може уражувати будь-які або всі відділи ШКТ — від ротової порожнини до перианальної ділянки, проте зазвичай спостерігається в термінальному відділі клубової кишки або перианальній ділянці. На відміну від виразкового коліту (ВК), для ХК характерні сегментарні ураження (коли здорова

слизова оболонка кишечника межує з ураженими ділянками) з трансмуральним запаленням, яке часто призводить до фіброзу і викликає стриктуру кишечника, перфорацію та утворення фістули.

За літературними даними, рівень поширеності ХК у дітей і підлітків дещо варіює в різних країнах і становить від 1,5 до 11,4 випадку на 100 тис. населення. У світі дослідження показують зростання кількості випадків ХК серед дітей. Зокрема, за даними Американської гастроентерологічної асоціації (AGA), кількість дітей з ХК у США зросла на 85%. У деяких

країнах світу, у тому числі в США та країнах Європи, встановлено національні реєстри дітей із ХК, що дає змогу збирати та аналізувати дані про хворобу, її поширення та вплив на дітей. В Україні такий реєстр наразі відсутній, але його створення може допомогти зрозуміти рівень поширення цієї патології серед дітей в Україні та поліпшити діагностику й лікування хворих дітей [8].

За даними Української асоціації гастроентерологів, в Україні відсутні точні статистичні дані про кількість дітей із ХК, але відомо, що ця хвороба не є дуже поширеною серед дітей. Однак із роками збільшується кількість випадків, що може бути пов'язано зі змінами в способі життя та дієти, а також із поліпшенням діагностики та виявленням хвороби в дітей. Якщо в цілому у світі пік захворюваності припадає на вік пацієнтів від 12 років, то в Україні хвороба «помолодшала», і останніми роками виявляються пацієнти з ХК віком 4–6 років. На сьогодні більшість дослідників вважають раннім дебютом захворювання вік до 20 років, причому зазначають, що чим раніше маніфестує патологія, тим складніший її перебіг [8,13].

Сучасні дані свідчать про взаємодію між генетичною сприйнятливістю та факторами навколишнього середовища в розвитку ХК. Фактори навколишнього середовища, пов'язані з підвищеним ризиком виникнення ХК, включають застосування лікарських засобів, особливо антибіотиків, нераціональне харчування з високим вмістом легкозасвоюваних вуглеводів та дефіцитом поліненасичених жирних кислот, куріння, використання оральних контрацептивів, регулярне застосування нестероїдних протизапальних препаратів і міське середовище. Фактори, пов'язані зі зниженням ризику, включають контакт із домашніми та сільськогосподарськими тваринами, спільне проживання в спальні, наявність більше ніж двох братів і сестер, високе споживання клітковини, споживання фруктів і фізична активність [13]. Вакцинація не впливає на розвиток ХК.

Існує інфекційна теорія виникнення ХК, згідно з якою, цю патологію пов'язують із порушенням мікробіоценозу товстого кишечника і розвитком дисбактеріозу за рахунок мікобактерій, псевдомонад, ієрсиній, патогенних штамів ешерихій. Запальні патологічні процеси, викликані L-формами бактерій, характеризуються повільним розвитком і хронічним перебігом, що, можливо, пов'язано з антигенним

поліморфізмом таких бактерій за рахунок часткової втрати і модифікації клітинної оболонки. Проте експериментальні дані не підтверджують інфекційної теорії розвитку ХК. Передбачають, що мікроорганізми тонкої кишки беруть участь в етіопатогенезі ХК, але виділити в чистому вигляді бактерії і віруси не вдається. Водночас були виділені бактеріальні протеїни-антигени (флагеліни), здатні активувати вроджений імунітет через Toll-подібні рецептори. Вони стимулюють патогенетичні імунні реакції в генетично різних господарів [4].

Виявлено генетичні локуси, які збільшують ризик виникнення ХК. Наприклад, гомозиготність за геном NOD2 (Nucleotide binding oligomerization domain containing 2 — білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 16-ї хромосоми) показала підвищення ризику розвитку ХК у 20–40 разів.

Хвороба Крона — мультифокальний процес, у якому наявні генетичні мутації понад 50 генів. Дослідження загальногеномних асоціацій GWAS (*genome-wide association studies*) виявили понад 170 локусів, пов'язаних із захворюванням. Групою вчених виконано цілеспрямоване, масово-паралельне секвенування 101 гена у 205 дітей із ХК, у тому числі 179 тріо «батьки-діти» та 200 контрольних. Проведено тест генного навантаження і оцінено розмір ефекту за допомогою логістичної регресії та метааналізу. Ідентифіковано три гени з номінально значущими р-значеннями: NOD2, RTKN2 (Rhotekin 2 — білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 10-ї хромосоми) і MGAT3 (Mannosyl (beta-1,4)-glycoprotein beta-1,4-N-acetylglucosaminyltransferase — білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 22-ї хромосоми). Тільки NOD2 був значущим після корекції для кількох порівнянь. Окрім того, ідентифіковано вісім нових рідкісних варіантів NOD2, які, ймовірно, пов'язані із захворюванням. Включення рідкісної варіації та складної гетерозиготності номінально збільшило частку поясненої дисперсії з 0,074 до 0,089. Авторами оцінено популяційний ризик і загальну спадковість варіацій NOD2 у 32,9% і 3,4%, відповідно, причому 3,7% і 0,25% припадало на рідкісні функціональні варіанти. Секвенування гена пробандів (на відміну від генотипування) для виявлення рідкісних варіантів і включен-

ня фази шляхом секвенування генів батьків може відновити частину відсутньої спадковості ХК. Їх результати свідчать, що сироватковий C16:0-LacCer (C16 Lactoceramide) може бути потенційним біомаркером, який показує високу чутливість і специфічність у дітей із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК). Крім того, рівні C20:0-Cer і C18:0-Cer у сироватці також тісно пов'язані з IBD (Inflammatory bowel disease), особливо з CD, однак необхідні додаткові дослідження в більшій групі пацієнтів. Ген CARD15 (інакше NOD2) кодує вироблення білка, що містить домен активації каспази і є членом суперродини Ced-4, що регулює апоптоз. Взаємодія мурамід-дипептиду бактеріальної стінки з протеїном CARD15 веде до активзації ядерного фактора каппа-В (NFκB), який відіграє ключову роль в імунній відповіді, стимулюючи та контролюючи синтез прозапальних цитокінів. Ген CARD15 має три поліморфні варіанти: Arg702Trp, Gly908Arg, c.3020insC — усі вони пов'язані з підвищеним ризиком захворювання [2,5].

Запідозрити ХК за характерним хвилеподібним перебігом і тріадою основних симптомів (хронічною діареєю, абдомінальним болем і втратою маси тіла) можна ще на догоспітальному етапі. Досить часто загострення і позакишкові прояви сприяють виявленню ХК вперше, що дає змогу розпочати лікування. Подібним чином за малосимптомного перебігу виявити ознаки ХК допомагають окремі ініціюючі фактори, найпершим з яких є стрес. Серед інших — фізичні перевантаження, гострі інфекційні захворювання, ротавірусна і цитомегаловірусна інфекція, вірус Епштейн—Барра, травми. Пацієнти скаржаться на слабкість (іноді це «печінкові лінощі»), субфебрилітет незрозумілого генезу, інтоксикаційний синдром (тініпідочима, зниження чистоти апетиту, швидка втомлюваність, дратівливість), відставання у фізичному розвитку. Анемія також є частим супутником ХК, тому її наявність має насторожувати лікаря. До клінічних некишкових проявів ХК можна віднести вузлову еритему, артралгію, афтозний стоматит, тріщини в перианальній ділянці, запалення ануса. Частіше уражуються відділи здухвинної та прямої кишки, хоча можливе ураження будь-якої частини ШКТ. Близько 35% випадків пов'язані із залученням до патологічного процесу тільки здухвинної кишки (ілеїт), 45% — як клубової, так і товстої кишки (ілеоколіт), 20% — тіль-

ки товстого кишечника (гранулематозний коліт). Клінічно хвороба проявляється болем у животі, діареєю, лихоманкою, анемією та метаболічними порушеннями, бувають ректальні кровотечі [6,7].

Хвороба Крона нерідко має латентну маніфестацію, проявляючись лише затримкою фізичного розвитку дитини, інколи на перший план у клінічній симптоматиці виступають прояви ускладнень патології. До найчастіших ускладнень ХК належать: зовнішні та внутрішні нориці, інфільтрати черевної порожнини, міжкишкові та інтраабдомінальні абсцеси, стриктури кишечника з порушенням прохідності або без нього, анальні тріщини [1,12].

Основні позакишкові прояви ХК у дітей мають аутоімунний характер та можуть бути пов'язаними (артропатії, артрити, вузлувата еритема, афтозний стоматит, увеїт, іридоцикліт та ін.) та не пов'язаними (анкілозуючий спондиліт, первинний склерозуючий холангіт, остеомаліція, псоріаз) з активністю запального процесу. Саме частота позакишкових проявів ХК, а також її доволі вагома асоціація з розвитком патології печінки зумовлюють необхідність ретельного обстеження пацієнтів для виявлення захворювання інших органів і систем. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGAN) та Європейської організації з вивчення ХК і коліту (ЕССО), діагноз будь-якого запального захворювання кишечника в дітей та підлітків має ґрунтуватися на комбінації даних анамнезу, результатах фізикального, лабораторного та інструментального обстеження [3]. Слід зауважити, що ХК у дітей потребує спеціалізованої медичної допомоги та ретельного спостереження лікарів. Тому за наявності ознак цієї хвороби в дитини важливо якнайшвидше звернутися до лікаря та пройти відповідні обстеження. Це допоможе вчасно розпочати лікування та підвищити якість життя дитини. Існує висока частота позакишкових проявів у дітей. Усіх педіатричних пацієнтів слід ретельно обстежити на наявність будь-яких уражень шкіри або слизових оболонок, які можуть бути пов'язані із системними захворюваннями, особливо тому, що значна частина цих уражень з'являється перед шлунково-кишковими симптомами або супроводжується спалахом активності захворювання. Слід враховувати побічні ефекти ліків і розробити відповідні персоналізовані терапевтичні стратегії [12].

Поліпшення знань про ці форми захворювання має першочергове значення, оскільки вони можуть зорієнтувати на правильний діагноз або передбачити перебіг захворювання. Лікарі загальної практики повинні проводити ретельне обстеження шкіри та слизових оболонок усіх дітей із ЗЗК. Окрім того, пацієнтів слід направляти до мультидисциплінарної команди (дитячий гастроентеролог і дерматолог) для правильної діагностики та лікування. Мультидисциплінарна команда має брати до уваги соціальні та психологічні наслідки ЗЗК, дерматологічні прояви та можливі ускладнення в такому молодому віці та рекомендувати консультацію психолога, за потреби.

Запальні прояви ХК можуть поширюватися за межі кишкового просвіту, спричиняючи абсцеси, тріщини та/або нориці, а також впливати на органи за межами кишкового тракту. Пацієнти можуть мати позакишкові прояви до того, як шлунково-кишкові симптоми стануть помітними. Ділянки ураження: система крові, суглоби та шкіра. Анамнез, фізикальне обстеження, лабораторні дослідження та візуалізація важливі для виявлення цих проявів.

Особливі клініко-діагностичні характеристики відрізняють ХК від ВК. ХК може проявлятися як гостре токсичне захворювання. До поширених симптомів належать тривала діарея, біль у животі, ректальна кровотеча, лихоманка, втрата ваги, перианальні ураження, висипання, вузлова еритема та втома. Приблизно 10% дітей із ХК мають прояви кон'юнктивіту, а у 5–20% з'являються виразки у вигляді афт на слизовій оболонці ШКТ, гнійники або невеличкі вузли під шкірою (вузлувата еритема) [11].

Під час ректороманоскопії знаходять набряк і потовщення стінки кишки, нерівномірні звуження, стриктури (симптом «струни»). На слизовій оболонці — велика кількість горбиків, яка нагадує бруківку. Виразки довгі вузькі і глибокі вздовж кишки, хоча іноді бувають поперечними. Спостерігається неспецифічний гранулематоз. Гранульоми містять епітеліоїдні клітини і клітини Пирогова—Лангханса. У підслизовому шарі — велика кількість лімфоцитів, гістіоцитів і плазматичних клітин.

Діагностика ХК базується: під час огляду дитини пальпується ущільнення кишки або додаткове утворення (частіше за все в правому нижньому квадранті живота), періодичний біль у суглобах із припухлістю або без неї (до 50% пацієнтів). У загальному аналізі крові

спостерігається зниження рівня еритроцитів, гемоглобіну, прискорення швидкості осідання еритроцитів, тромбоцитопенія. Рентгенологічні ознаки ХК — сегментарне ураження товстої кишки, наявність нормальних частин кишки між ураженими сегментами, нерівний контур кишки, виразки і рельєф слизової оболонки, який нагадує «бруківку» [10]. Ендоскопічна картина в початковій стадії захворювання характеризується присутністю на тлі темної слизової оболонки ерозій — афт, оточених білуватими грануляціями. На стінках кишки та в просвіті можуть бути слиз і гній.

Біохімічне дослідження крові: під час загострення — підвищення гострофазових показників, диспротеїнемія (гіпоальбумінемія, гіперальфа-2-глобулінемія).

Визначення фекального кальпротектину (КП) дає змогу розрізнити запальні та незапальні захворювання кишечника. У діагностиці ЗЗК фекальний КП є чутливішим маркером за С-реактивний білок. Як високочутливий біомаркер для виявлення запалення кишечника при ЗЗК, КП набув широкого застосування у світі. Рівень фекального КП <40 мкг/г є підставою для заперечення ЗЗК, а вміст >250 мкг/г — для проведення ендоскопічного обстеження хворого щодо ЗЗК або запідозрити його рецидив.

Копрограма: стеаторея, позитивна проба Трибуле (з хлор- і трихлороцтовою кислотами), позитивна проба Грегерсена, дисбіотичні зміни мікрофлори кишечника.

Рентгенологічні показники обстеження органів черевної порожнини залежать від фази захворювання та розподіляються на нестенотичні (на початку) і стенотичні ознаки.

Нестенотичні ознаки мають переривчастий вигляд, характеризуються ригідністю уражених ділянок, мозаїчністю зображення за рахунок набряку, лінійних виразок, норицями, проникненням контрасту за межі стінки кишки у вигляді кишені або бахроми. Надалі з'являються стенотичні ознаки: знижується або повністю зникає контрактильна здатність кишки, уповільнюється евакуація барію, відмічається нерівномірне звуження просвіту кишки до стану «шнурка», одночасно понад зоною звуження спостерігається значне її поширення.

Ендоскопічне дослідження: картина поліморфна і залежить від фази захворювання (інфільтрації, тріщини, рубцювання). Затривалістю процес може бути локальним і дифузним.

Фаза інфільтрації: ураження глибоких шарів стінки (звуження просвіту, набряк слизової оболонки, судинний малюнок визначається тільки крупними судинами, можуть бути невеликі афтозні дефекти). Фаза деструкції: великі виразкові дефекти у вигляді тріщин, які мають напрямок уздовж або поперек кишки. Фаза рубцювання: рубцеві стенози, які зумовлюють кишкову непрохідність.

Гістологічне дослідження біоптату: наявність подовжньо розташованих виразок, тріщин, що проникають у м'язовий та субсерозний шари, гранульом туберкулоїдного та саркоїдного типів.

Колоноскопія і ендоскопія вважаються «золотим стандартом» у діагностиці ХК. Ендоскопічні ознаки: афтоподібні виразки слизової кишки, набряк слизової без чітких меж, глибокі виразки, острівцеві зміни слизової, що чергуються зі здоровими ділянками, гранульоми. Поздовжні і поперечні виразки створюють ефект «бруківки» — характерний симптом ХК.

На комп'ютерній томографії (КТ) і під час ультразвукового дослідження (УЗД) можна виявити абсцеси в черевній порожнині, пальповану масу, збільшені лімфатичні вузли очеревини.

За допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) визначають збільшені лімфовузли, стриктури, нориці, локалізацію і рівень запалення в стінці кишки [9].

На сьогодні існує стратифікація ризиків для прийняття рішень щодо лікування пацієнтів із ХК. Низький ризик включає: вік на момент встановлення первинного діагнозу від 30 років, обмежене анатомічне ураження кишечника, відсутність ураження перианальної та/або прямої кишки, поверхневі виразки, відсутність попередньої хірургічної резекції. Середній та високий ризик включає: вік на момент встановлення первинного діагнозу до 30 років, велике анатомічне ураження, ураження клубово-ободової кишки, ураження перианальної ділянки та/або прямої кишки, глибокі виразки, попередня хірургічна резекція [9].

Унікальність цього випадку полягає в тому, що ХК є рідкісною патологією з хронічним рецидивним перебігом, характеризується гранулематозним трансмуральним запаленням із сегментарним ураженням різних відділів травного тракту, поширеність якого у світі зростає.

Мета дослідження — ознайомити практикуючих лікарів з особливостями клінічних

проявів, диференційної діагностики та перебігу ХК у дитини.

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

Клінічний випадок

Хворий В., віком 11 років, госпіталізований до онкогематологічного відділення зі скаргами на наявність афтозних виразок на слизовій оболонці ротової порожнини та язика, періодичне підвищення температури тіла до фебрильних цифр протягом останніх 2,5 місяців, біль у животі, наростаючу втрату ваги (понад 10 кг за останні 6 місяців), зниження апетиту, періодичне послаблення випорожнення. Відомо, що захворювання розпочалося із появи афтозних виразок у діаметрі до 10 мм на слизовій оболонці ротової порожнини, язика, вкритих білим на шаруванням, які періодично зникали і знову з'являлися, супроводжувалися підвищенням температури до фебрильних цифр та періодичним болем у животі. Двічі дитина проходила лікування в дитячому відділенні за місцем проживання. Отримувала антибактеріальні препарати, місцево — антисептики. Тимчасово афтозні виразки та температура зникали, але потім знову з'являлися. У зв'язку з болем у животі та збереженням фебрильної температури хлопчик направлений до гастроентеролога в обласну дитячу лікарню. Госпіталізований до гастроентерологічного відділення. Аналіз крові: анемія I ступеня, індекс маси тіла (ІМТ) — 11,2 кг/м²; за результатами гастрофіброскопії: ерозивний гастродуоденіт, ерозивний бульбіт, хелікобактер пілорі негативний. Хворий був на дієтотерапії, отримував препарати вісмуту, інгібітори протонної помпи, креон, цефатоксим. Стан дитини тимчасово поліпшився, але через 3 тижні повторно з'явилися періодичні підйоми температури, біль у животі, але з переважною локалізацією в правій здухвинній ділянці.

З анамнезу життя відомо, що дитина народилася від V вагітності, IV пологів. Маса тіла при народженні — 3900 г, дитина відставала у фізичному розвитку. Розмовляти розпочала з 5 років. До шестирічного віку часто хворіла на вірусні інфекції, часті обструктивні бронхіти, отити, пневмонії. Вакцинація часткова у віці до 1 року, після року не проводилася. Дитина госпіталізована до онкогематологічного відділення з метою проведення диференційної діагностики



Рис. 1. Потовщення з набряком та інфільтрацією стінок клубової та сліпої кишок з ознаками більш вираженої їх васкуляризації, з підпечінковим розміщенням сліпої кишки та ретроцекальним розміщенням червоподібного відростка



Рис. 2. Локальний набряк слизової оболонки товстого кишечника та збільшені мезентеріальні лімфатичні вузли на рівні ілеоцекального кута кишечника

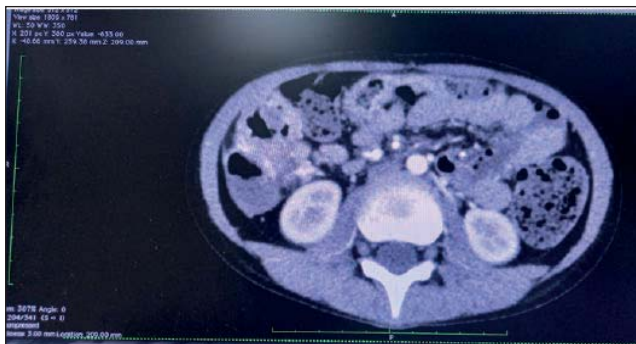


Рис. 3. Інфільтрація та набряк усіх шарів стінок клубової та сліпої кишок

між онкогематологічною патологією та патологією ШКТ.

Обстеження

Гастродуоденоскопія (повторна). Страховід вільно прохідний. Кардіальний сфінктер змикає. Шлунок розправляється повітрям рівномірно в усіх відділах. У шлунку — помірна кількість шлункового соку. Складки шлунка не змінені. Слизова оболонка шлунка — без вогнищ запалення. Пілорус звичайної форми. Цибулина дванадцятипалої кишки не деформована, слизова оболонка не змінена, фатерів со-

сочок — без змін. **Висновок:** патологічних змін не виявлено.

Лапароскопія органів черевної порожнини з біопсією стінки сліпої кишки, апендектомія.

Патогістологічне дослідження апендикулярного відростка: апендикулярний відросток потовщений, сіро-білий, щільний. Стінка апендикса дещо набрякла з нерівномірним повнокрів'ям судин, вогнищевими дрібними крововиливами, у ній спостерігається незначна лімфоплазмочитарна інфільтрація. Відмічається незначна гіпертрофія лімфоїдних фолікулів із формуванням гермінативних центрів у підслизовій основі. Також у підслизовій основі — поодинокі гранульоми з багатоядерними гігантськими клітинами. Серозна оболонка — стази в капілярах і венулах, набряк і вогнищеві крововиливи, крайове стояння лейкоцитів і лейкодіapedez.

Патогістологічне дослідження фрагмента сліпої кишки: фрагменти слизової оболонки товстої кишки з гофрованою поверхнею, з вогнищевою незначно порушеною гістоархитектонікою. Крипти різних розмірів і форм, деякі з нерівномірно розширеним просвітом, клітинний склад крипт представлений колоноцитами та бокалоподібними клітинами зі зниженим слиноутворенням, наявність поодиноких крипт-абсцесів. Власна пластинка з фокусами фіброзу нерівномірно інфільтрована лімфоцитами, плазмочитами, сегментоядерними нейтрофілами, еозинофілами, відмічається базальний плазмочитоз. М'язова пластинка дещо потовщена з нерівномірним повнокрів'ям судин, інфільтрована лімфоцитами, плазмочитами, сегментоядерними нейтрофілами, з наявністю поодиноких лімфоїдних фолікулів («неповні гранульоми»).

Результати дослідження та їх обговорення

За даними **клінічного та лабораторно-інструментального** дослідження виявлено такі результати. Клінічний аналіз крові: гемоглобін — 116 г/л, еритроцити — $3,88 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити — $8,24 \times 10^9$ /л, паличкоядерні — 2%, сегментоядерні — 68%, лімфоцити — 22%, моноцити — 8%, тромбоцити — 208×10^9 /л, швидкість осідання еритроцитів — 28 мм/год.

Біохімічне дослідження крові: загальний білок — 53 г/л, білірубін загальний — 16,2 мкмоль/л, прямий — 0 мкмоль/л, непрямий — 16,2 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — 12,0 U/l, аспартатамінотрансфераза — 21,4

U/l, сечовина — 1,9 ммоль/л, креатинін — 43,9 мкмоль/л. Електроліти: калій — 3,8 ммоль/л, натрій — 129 ммоль/л, хлориди — 97,7 ммоль/л.

Лужна фосфатаза крові — 111,6 Од/л (норма — 74–390 Од/л). РНК вірусу гепатиту С та В — не виявлено. Кров на визначення сироваткового імуноглобуліну А — 2,82 г/л (норма — 0,53–2,04 г/л). Антитіла до тканинної трансглутамінази IgG — 0,64/мл (норма — понад 70/мл). Антитіла IgA до ендомізію (ЕМА) методом ІІІТ напівкількісний — менше 1:10 (негативний) (норма — менше 1:10). Рівень сироваткового заліза крові — 8 ммоль/л. Рівень феритину крові — 197,5 нг/мл (норма — 30–400 нг/мл). Рівень прокальцитоніну крові — 0,126 нг/мл (норма — 0–0,5 нг/мл). Амілаза крові — 32 Од. КП фекальний — 317,0 мкг/г (норма — менше 50 мкг/г). РНК на SARS-Cov-2 — негативний (метод ПЛР).

Бактеріологічний посів калу: патологічна флора не виділена.

Копроцитограма: м'язові волокна перетравлені — небагато, нейтральний жир +, місцями неперетравлена клітковина.

Клінічний аналіз сечі — без особливостей. Мікроальбумін сечі — 20,17 мкг/мл (норма — 20 мкг/мл).

УЗД органів черевної порожнини — печінка не збільшена, ехогенність звичайна. Жовчний міхур — розміри не збільшені, ехонегативний. Підшлункова залоза, селезінка — без особливостей. Нирки: ехогенність звичайна, не збільшені. Мезентеріальні лімфовузли збільшені до 7,0 мм, поодинокі.

Мультиспіральна комп'ютерна томографія (МКТ) із внутрішньовенним контрастуванням «ультравіст-370» органів грудної порожнини: на момент обстеження переконливо збільшених лімфатичних вузлів на рівні органів грудної порожнини не виявлено. Вилочкова залоза — розміром 8×6×14 мм (фронтальний × сагітальний × вертикальний відповідно), паренхіма її однорідна, без об'ємних змін. Трахея та бронхи прохідні. Легеневі поля пневматизовані, без переконливих вогнищево-об'ємних змін. На МКТ органів черевної порожнини кишечник слабо наповнений, відмічається потовщення з набряком та інфільтрацією стінок клубової кишки та сліпої кишки розміром до 14 мм завширшки, протяжністю на рівні клубової кишки 50 мм та на рівні сліпої завширшки до 55 мм, із більш вираженим накопиченням потовщеними стінками контрасту при внутрішньовенно-

му (в/в) контрастуванні порівняно зі стінками інших відділів кишечника, з ознаками більш вираженої їх васкуляризації, з підпечінковим розміщенням сліпої кишки та ретроцекальним розміщенням червоподібного відростка на її рівні (рис. 1), на момент обстеження — без ознак запалення червоподібного відростка. Відмічаються збільшені черевні мезентеріальні лімфатичні вузли справа, переважно на рівні ілеоцекального кута кишечника (рис. 2), розміром від 5 до 12 мм у поперечнику, паренхіма лімфатичних вузлів однорідна, рівномірно контрастується. Печінка у розмірі +2,5 см виступає з-під краю реберної дуги, контур рівний, чіткий, паренхіма однорідна, без ознак вогнищево-об'ємних змін. Жовчний міхур — без особливостей. Селезінка не збільшена, структура не змінена. Нирки в розмірах не збільшені, без вогнищево-об'ємних змін. Висновок: КТ-ознаки потовщення з набряком та інфільтрацією стінок ілеоцекального кута кишечника (клубової та сліпої кишки) із лімфаденопатією регіонарних мезентеріальних лімфовузлів (рис. 3), що потрібно диференціювати між ентероколітом із регіонарною реактивною лімфаденопатією та лімфопроліферативними змінами при лімфомі, підпечінкового розміщення сліпої кишки з ретроцекальним розміщенням червоподібного відростка на рівні, на момент обстеження без ознак запалення.

Для виключення патології кісткового мозку, а саме лейкемії, дитині проведено **пункційну біопсію кісткового мозку** з діагностичною ціллю. Мієлограма (ліва клубова кістка, права клубова передній та задній гребні) — гранулоцитарний, еритроїдний паростки збережені. Нормобластний тип кровотворення. Мегакаріоцитарний паросток збережений. Відносна кількість бластних клітин — 0,8–2,2%. Клітин з ознаками атипії в препаратах не виявлено.

Враховуючи результати КТ органів черевної порожнини, а саме наявність вільної рідини, ознаки потовщення з набряком та інфільтрацією стінок ілеоцекального кута кишечника (клубової та сліпої кишки) із лімфаденопатією регіонарних мезентеріальних лімфовузлів, постало питання проведення диференційної діагностики реактивної лімфаденопатії при патології кишечника, лімфаденопатії при інфекційній патології з лімфопроліферативними, онкологічними захворюваннями. Проведено лапароскопію органів черевної порожнини.

Операція: лапароскопія, ревізія органів черевної порожнини, апендектомія, біопсія

стінки сліпої кишки. За результатами ревізії органів черевної порожнини в малому тазу виявлено рідину солом'яно-жовтого кольору до 30 мл. Купол сліпої кишки розташований підпечінково, апендикс — ретроцекально, слизова його біла, дещо потовщений, прослідковується ін'єкція судин. Відмічаються зміни в стінках сліпої та висхідної ободової кишок у вигляді інфільтративного набряку та потовщення. Збільшених лімфатичних вузлів у черевній порожнині не виявлено. Проведено біопсію стінки товстого кишечника в тих ділянках, які найбільш макроскопічно змінені. Проведено апендектомію.

Результат біопсії тканин патологічного вогнища. Матеріал — фрагмент сліпої кишки, який набрано відкрито. Фрагменти слизової оболонки товстої кишки з гофрованою поверхнею, з вогнищевою слабко порушеною гістоархітектонікою: крипти різних розмірів і форм, деякі з нерівномірно розширеним просвітом, клітинний склад крипт представлений колоноцитами та бокалоподібними клітинами зі зниженим слиноутворенням, наявність поодиноких крипт-абсцесів. Власна пластинка з фокусами фіброзу, нерівномірно інфільтрована лімфоцитами, плазмоцидами, сегментоядерними нейтрофілами, еозинофілами, відмічається базальний плазмцитоз. М'язова пластинка дещо потовщена, з нерівномірним повнокрів'ям судин, інфільтрована лімфоцитами, плазмоцитами, сегментоядерними нейтрофілами, з наявністю поодиноких лімфоїдних фолікулів («неповні гранульоми»). Матеріал — апендикс. Стінка апендикса дещо набрякла, з нерівномірним повнокрів'ям судин, вогнищевими дріб-

ними крововиливами. У ній спостерігається незначна лімфоплазмоцитарна інфільтрація. Відмічається незначна гіпертрофія лімфоїдних фолікулів із формуванням гермінативних центрів у підслизовій основі. Також у підслизовій основі наявні поодинокі гранульоми з багатоядерними гігантськими клітинами. Серозна оболонка — стази в капілярах і венулах, набряк і вогнищеві крововиливи, крайове стояння лейкоцитів та лейкодіapedez. Базуючись на клінічних даних, показниках лабораторного обстеження, даних МКТ органів черевної порожнини та лапароскопії органів черевної порожнини з проведенням гістологічного дослідження біоптатів сліпої кишки та апендикса, встановлено діагноз «Хвороба Крона, ілеоколіт із позакишковими проявами (афтозний стоматит), період інфільтрації, середнього ступеня тяжкості, гострий перебіг. Відставання в фізичному розвитку. Дефіцитна анемія I ступеня».

Основне базисне лікування не проведено, оскільки хворого переведено до спеціалізованої клініки.

Висновки

Отже, ХК є хронічним рецидивним захворюванням із трансмуральним гранулематозним запаленням та характеризується сегментарним ураженням різних відділів травного тракту. Аутоімунні процеси, які розвиваються при цій хворобі, приводять до розвитку тяжких системних і локальних запальних реакцій у слизовій оболонці ШКТ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bavaro DF, Ingravall G, Signorile F et al. (2019). Splenic abscesses as a first manifestation of Crohn's disease: a case report. *BMC Gastroenterol.* 19 (1): 144.
2. Chen J-S, Hu F, Kugathasan S, Jorde LB, Nix D, Rutherford A et al. (2018). Targeted Gene Sequencing in Children with Crohn's Disease and Their Parents: Implications for Missing Heritability. *G3: Genes. Genomes. Genetics.* 8; 9: 2881–2888. <https://doi.org/10.1534/g3.118.200404>.
3. Diaconescu S, Strat S, Balan GG, Anton C, Stefanescu G, Ionuț I, Stanescu AMA. (2020). Dermatological Manifestations in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Medicina.* 56: 425. doi: 10.3390/medicina56090425.
4. Ephraim R, Feehan J, Fraser S, Nurgali K, Apostolopoulos V. (2022). Cancer Immunotherapy: The Checkpoint between Chronic Colitis and Colorectal Cancer. *Cancers.* 14 (24): 6131.
5. Filimoniuk A, Blachnio-Zabielska A, Imierska M, Lebensztejn DM, Daniluk U. (2020). Sphingolipid Analysis Indicate Lactosylceramide as a Potential Biomarker of Inflammatory Bowel Disease in Children. *Biomolecules.* 10: 1083. doi: 10.3390/biom10071083.
6. Ghiboub M, Penny S, Verburgt CM, Boneh RS, Wine E, Cohen A et al. (2022). Metabolome Changes with Diet-Induced Remission in Pediatric Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 163: 922–936.

7. Gordon RJ, Pappa HM, Vajapeyam S, Mulkern R, Ecklund K, Snapper SB, Gordon CM. (2022). Bone marrow adiposity in pediatric Crohn's disease. *Bone*. 162: 116453.
8. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, Mak JWY, Kaplan GG. (2022). Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology*. 162: 1147–1159.
9. Poda OA. (2021). Crohn's disease in children: actual aspects of diagnosis and treatment according to modern international guidelines. *Child's Health*. 16 (1): 75–78. doi: 10.22141/2224-0551.16.1.2021.226461.
10. Ponorac S, Gošnak RD, Urlep D, Ključevšek D. (2021). Contrast-enhanced ultrasonography in the evaluation of Crohn disease activity in children: comparison with histopathology. *Pediatric Radiology*. 51: 410–418.
11. Repo M, Pessi J, Wirtanen E, Hiltunen P, Huhtala H, Kivelä L, Kurppa K. (2022). Frequency and clinical significance of histologic upper gastrointestinal tract findings in children with inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 57 (9): 1046–1050.
12. Veauthier B, Hornecker JR. (2018). Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *American Academy of Family Physicians*. 98 (11): 661–669.
13. Verburgt CM, Ghiboub M, Benninga MA, de Jonge WJ, Van Limbergen JE. (2021). Nutritional Therapy Strategies in Pediatric Crohn's Disease. *Nutrients*. 13: 212. <https://doi.org/10.3390/nu13010212>.

Відомості про авторів:

Дудник Вероніка Михайлівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>.

Фурман Валентина Григорівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0001-6544-3273>.

Куцак Олеся Володимирівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>.

Пасік Валентина Юрійвна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-4325-0715>.

Стаття надійшла до редакції 13.02.2023 р., прийнята до друку 16.05.2023 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), завіреною круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

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 залишається незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Стаття закінчується відомостями про всіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса, робочий телефон, адресу електронної пошти та ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин і не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія



WORLD THROMBOSIS DAY
13 OCTOBER

#Ukraine_support WTD 2023

Шановний колего!

Ми прагнемо підвищити обізнаність про тромбоз, включаючи його причини, фактори ризику, симптоми та доказову профілактику і лікування. Зрештою, ми прагнемо зменшити смертність та інвалідність, спричинену цим станом.

Наша місія підтримує глобальну ціль Всесвітньої Асамблеї охорони здоров'я щодо скорочення передчасної смертності від неінфекційних захворювань на 25 відсотків до 2025 року.

Долучайтесь! Збережемо здоров'я нації!
Обізнаний сьогодні — врятований завтра!
Разом ми сила!

EYES OPEN TO THROMBOSIS

wtd-ukraine.org

V МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
18–19 листопада 2023 on-line

Antibiotic resistance STOP!

Стійкість до антибіотиків зростає до загрозово високих рівнів у всьому світі. Нові механізми стійкості з'являються і поширюються всюди, створюючи перешкоди для лікування розповсюджених інфекційних захворювань

- World Health Organization

ANTIBIOTIC RESISTANCE



Розвиток нових антибіотиків має надзвичайне значення, оскільки еволюція мікробів продовжуватиметься безперервно, а резистентність до лікарських засобів зростає.

Проблема антибіотикорезистентності стала глобальним викликом сьогодення. Головною його причиною вважають нераціональне застосування антибактеріальної терапії.

Тож під час Всесвітнього тижня поінформованості про антибіотики, в Україні традиційно буде проведено

V міжнародний конгрес «Antibiotic resistance STOP!»,
який об'єднає провідних спеціалістів медичної галузі для розробки стратегії контролю розвитку антибіотикорезистентності

antibiotic-congress.com