ISSN 2663-7553

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ УКРАЇНА

6(134)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 накладами, 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.

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

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

Emeritus Editor
Berezhniy V.V., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
Editor-in-Chief
Chernyshova L.I., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
Valiulis A., Professor, CEO of Clinic of Asthma, Allergy and Chronic Lung Diseases, CEO of EduCom (postgraduate education), Executive Committee member & Treasurer of European Academy of Paediatrics (EAP/UEMS SP), Vilnius, Lithuania
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 of academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Project Director D.O. Bakhtiyarova
Executive Editor I.O. Sheiko
Layout and design V.S. Scherbatykh

EDITORIAL BOARD

Abaturov A.E. (Dnipro, Ukraine)
Aryayev M.L. (Odesa, Ukraine)
Banadyga N.V. (Ternopil, Ukraine)
Beketova G.V. (Kyiv, Ukraine)
Bogmat L.F. (Kharkiv, Ukraine)
Vaildeliene 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)
Kosakovskyi 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'kovskyi S.L. (Lviv, Ukraine)
Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)
Okhotnikova E.N. (Kyiv, Ukraine)
Pagava K.I. (Tbilisi, Georgia)
Pilossoff V. (Sofia, Bulgaria)
Pochinok T.V. (Kyiv, Ukraine)
Prodanchuk M.G. (Kyiv, Ukraine)
Puzievicz—Zmonarska A. (Wroclaw, Poland)
Rosenthal M. (London, Great Britain)
Simanis R. (Riga, Latvia)
Slabkiy G.A. (Uzhhorod, Ukraine)
Smiyan A.I. (Sumy, Ukraine)
Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)
Urbonas V. (Vilnius, Lithuania)
Usonis V. (Vilnius, Lithuania)
Hadjipanayis A. (Nicosia, Cyprus)
Husain S. (London, Great Britain)
Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)
Shadrin O.G. (Kyiv, Ukraine)
Soder O. (Stockholm, Sweden)
Shun'ko E.E. (Kyiv, Ukraine)

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC
Certificate of state registration КВ 25157-15097ПР 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. 08 from 11.10.2023

Passed for printing 25.10.2023

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. 27.10/01 from 27.10.2023
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

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

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

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

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

Головний редактор
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
Моісеєнко 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)
Аряєв М.Л. (Одеса, Україна)
Банадига Н.В. (Тернопіль, Україна)
Бекетова Г.В. (Київ, Україна)
Богмат Л.Ф. (Харків, Україна)
Ваілделієне Л. (Каунас, Литва)
Вереш Габор (Будапешт, Угорщина)
Волоха А.П. (Київ, Україна)
Горовенко Н.Г. (Київ, Україна)
Губертус фон Фосс (Мюнхен, Німеччина)
Дуднік В.М. (Вінниця, Україна)
Ємець І.М. (Київ, Україна)
Зайченко Г.В. (Київ, Україна)
Зволінська Д. (Вроцлав, Польща)
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)
Іспаєва Ж.Б. (Алмати, Казахстан)
Квашніна Л.В. (Київ, Україна)
Косаковський А.Л. (Київ, Україна)
Крамарьов С.О. (Київ, Україна)
Куртяну А.М. (Кишинів, Молдова)
Лаббе Андре (Клермонт-Ферранд, Франція)
Ліві П. (Флоренція, Італія)
Лінне Т. (Стокгольм, Швеція)
Мазур А. (Варшава, Польща)
Марушко Ю.В. (Київ, Україна)
Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)
Няньковський С.Л. (Львів, Україна)
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)
Охотнікова О.М. (Київ, Україна)
Пагава К.І. (Тбілісі, Грузія)
Пилоссофф В. (Софія, Болгарія)
Починок Т.В. (Київ, Україна)
Проданчук М.Г. (Київ, Україна)
Пузієвич-Змонарська А. (Вроцлав, Польща)
Розенталь М. (Лондон, Велика Британія)
Сіманіс Р. (Рига, Латвія)
Слабкий Г.О. (Ужгород, Україна)
Сміян А.І. (Суми, Україна)
Уманець Т.Р. (Київ, Україна)
Урбонас В. (Вільнюс, Литва)
Усоніс В. (Вільнюс, Литва)
Хаджипанаіс А. (Нікосія, Кіпр)
Хусаін 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»
Свідоцтво про державну реєстрацію СМИ 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 11.10.2023, протокол №08
Підписано до друку 25.10.2023

Адреса для листування:
ТОВ «Група компаній Мед Експерт»,
«Сучасна педіатрія. Україна»
а/с 80, м.Київ-211, Україна, 04211,
Тел./факс: +38 044 498-08-80
E-mail: pediatr@med-expert.com.ua
http://med-expert.com.ua/

Формат 60x90/8. Папір офсетний.
Ум. др. арк. 17. Уч.-вид. арк. 13,95.
Загальний наклад 8 000 прим.
Зам. 27.10/01 від 27.10.2023
Надруковано з готових фотоформ у типографії «Аврора-прінт», м. Київ, вул. Причальна, 5, тел. (044) 550-52-44
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.

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

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

Журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включено до науковометричних, 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

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

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

SHUPYK NATIONAL
HEALTHCARE UNIVERSITY
OF UKRAINE

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА
Науковопрактичний педіатрічний журнал

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE
Scientific and Practical Journal

6(134)/2023

ЗМІСТ

CONTENT

ОГЛЯДИ

Зупанець К.О., Ратушна К.Л.
Ключові засади та передові підходи забезпечення якості фітофармацевтичних препаратів

Галаган В.О., Лакатош В.П.
Вроджені вади серця: частота, причини виникнення, предиктори плацентарно-плодових порушень

Ошлянська О.А., Охотнікова О.М., Усова О.І., Гедеон І.В.
Випадок ранньої інтерферонопатії у дитини в розрізі використання сучасних рекомендацій із ведення цієї патології

REVIEWS

7 *Zupanets K.O., Ratushna K.L.*
Key principles and advanced approaches to quality assurance of phytopharmaceuticals

19 *Galagan V.O., Lakatosh V.P.*
Congenital heart diseases: frequency, causes, predictors of placental and fetal disorders

24 *Oshlianska O.A., Okhotnikova O.M., Usova O.I., Gedeon I.V.*
A case of early interferonopathy in a child using modern recommendations for their management

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ORIGINAL ARTICLES

Шадрін О.Г., Марушко Р.В., Марушко Т.Л., Ковальчук А.А., Мостовенко Р.В.
Синдром мальабсорбції після перенесеного гастроентериту в дітей, оптимізація терапії

Бєлоусова О.Ю., Vaidotas Urbonas, Казарян Л.В.
Вплив серотоніну на формування клінічних симптомів функціональних шлунково-кишкових розладів у дітей. (англійською)

Давиденко К.І., Мальцев Д.В., Натрус Л.В.
Особливості імунних порушень у дівчат із рецидивами хронічних неспецифічних запальних захворювань статевих органів

36 *Shadrin O.H., Marushko R.V., Marushko T.L., Kovalchuk A.A., Mostovenko R.V.*
Malabsorption syndrome after gastroenteritis in children, optimization of therapy

44 *Belousova O.Yu., Vaidotas Urbonas, Kazarian L.V.*
The influence of serotonin on the formation of clinical symptoms of functional gastrointestinal disorders in children. (in English)

48 *Davydenko K.I., Maltsev D.V., Natrus L.V.*
Immune disorders peculiarities in girls with relapses of chronic non-specific inflammatory diseases of the genital organs

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

Невоя М.В., Пипа Л.В., Свістільнік Р.В., Зимак–Закутня Н.О.
Асоціація поліморфізму T102C (rs6313) гена рецептора серотоніну HTR2A з розвитком тривожних, депресивних розладів у дітей з органічними та функціональними респіраторними патологіями **56**

Nevoia M.V., Pypa L.V., Svistilnik R.V., Zymak–Zakutnia N.O.
Association of T102C (rs6313) serotonin receptor gene HTR2A polymorphism with the development of anxiety, depressive disorders in children with organic and functional respiratory pathologies

Костюк О., Лесінскієне С., Лапінскайте А., Самбарас Р.
Як дошкільнята в Литві сприймають війну в Україні: аналіз малюнків (англійською) **68**

Kostiuk O., Lesinskiene S., Lapinskaite A., Sambaras R.
How preschool children in Lithuania perceive the war in Ukraine: analysis of drawings (in English)

Колоскова О.К., Марусик У.І., Сажин С.І., Пісьменна Л.В.
Особливості лікувальної тактики за неонатального сепсису залежно від запальної відповіді організму **77**

Koloskova O.K., Marusyk U.I., Sazhyn S.I., Pismenna L.V.
Peculiarities of therapeutic tactics in neonatal sepsis depending on the body's inflammatory response

Лазаренко І.Ф., Куріліна Т.В., Глядєлова Н.П.
Дотримання режиму лікування і причини його порушення в дітей, хворих на муковісцидоз **84**

Lazarenko I.F., Kurilina T.V., Hliadielova N.P.
Adherence to the treatment regimen and causes of its violation in children with cystic fibrosis

Марушко Ю.В., Гищак Т.В., Дмитришин О.А.
Стан толерантності до фізичного навантаження та характеристика міокардіальних резервів у дітей, які перенесли COVID-19 **91**

Marushko Yu.V., Hyshchak T.V., Dmytryshyn O.A.
State of the tolerance to physical activity and characteristics of myocardial reserves in children after COVID-19

Дитятковський В.О.
Зв'язок розвитку фенотипів бронхіальної астми в дітей з однонуклеотидними варіантами генів філагрину, тимічного стромального лімфопоетину та орсомукоїд-1-подібного білка 3 **98**

Dytiatkovskyi V.O.
Association of bronchial asthma phenotypes in children with single-nucleotide variants of filaggrin, thymic stromal lymphopoietin and orsomucoid-1-like protein 3 genes

Страшок Л.А., Бузницька О.В., Хоменко М.А.
Сучасні аспекти харчування українських підлітків з ожирінням **105**

Strashok L.A., Buznytska O.V., Khomenko M.A.
Modern aspects of nutrition of ukrainian adolescents with obesity

Сверстюк А.С., Никитюк С.О., Паничев В.О., Климнюк С.І., Якимчук Ю.Б.
Аналіз захворюваності на Лайм-бореліоз під час епідемії COVID-19 **112**

Sverstyuk A.S., Nykytyuk S.O., Panychev V.O., Klymnyuk S.I., Yakymchuk Y.B.
Analysis of Lyme borreliosis incidence during the COVID-19 epidemic

Гавриленко Ю.В., Мельников О.Ф., Лайко А.А., Синяченко В.В., Білецька М.А.
Особливості стану місцевого імунітету в дітей при запаленні слухової труби **119**

Havrilenko Y.V., Melnikov A.F., Laiko A.A., Sinyachenko V.V., Biletska M.A.
Peculiarities of the state of local immune in children with inflammatory auditory tube

Оберніхіна Н.В., Яніцька Л.В., Постернак Н.О.
Аналіз результатів складання Єдиного державного кваліфікаційного іспиту КРОК 1 за спеціальністю «Педіатрія» як модернізація освітнього процесу вищої медичної освіти України **125**

Obernikhina N.V., Yanitska L.V., Posternak N.O.
Analysis of the results of the Unified State Qualification Exam Step 1 specialty «Pediatrics» as a modernization of the educational process of higher medical institutions of Ukraine

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

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Дорош О.І., Тимчишин С.М., Мелько І.П., Волощук В.Б., Лізаров Ю.В., Кочеркевич Т.О., Кремінська О.С., Мих А.М., Середич Л.П., Кіцера Н.І.
Генетична верифікація автозапального синдрому, спричиненого гетерозиготною мутацією в гені SOCS1, що маскувався під гемобластоз. Клінічний випадок

Вакуленко Л.І., Різник А.В.
Мультисистемний запальний синдром у дитини, ускладнений тромбоемболією легеневої артерії (англійською)

Охотнікова О.М., Ткачова Т.М., Іванова Т.П., Ошлянська О.А., Усова О.І., Шарікадзе О.В., Грищенко О.М., Шклярська Г.В., Денисенко А.Ю., Руденко С.М., Семененко Л.В.
Особливості сучасного перебігу гранулематозу з поліангіїтом (гранулематозу Вегенера) у дітей на прикладі клінічного випадку в пацієнта підліткового віку

Ошлянська О.А., Надточій Т.Г., Дзісяк В.О.
До питання про рідкісні захворювання, які маніфестують у дітей лихоманкою і соматичним болем. Клінічний випадок

Павликівська Б.М., Паливода А.П., Кочерга З.Р.
Гетеротопія слизової оболонки шлунка в стравохід у дітей (випадки з практики)

Пасічник О.В., Полковнікова К.В., Конопліцький В.С. , Коробко Ю.Є.
Гломус-ангіома в педіатричній практиці

CLINICAL CASE

133 *Dorosh O.I., Tymchyshyn S.M., Melko I.P., Voloshchuk V.B., Lizarov Yu.V., Kreminska O.S., Mykh A.M., Seredych L.P., Kitsera N.I.*
Genetic verification of an autoinflammatory syndrome caused by a heterozygous mutation in the SOCS1 gene masquerading as hemoblastosis. Clinical case

142 *Vakulenko L.I., Riznyk A.V.*
Multisystem inflammatory syndrome complicated by pulmonary embolism in a child (in English)

149 *Okhotnikova O.M., Tkachova T.M., Ivanova T.P., Oshljanska O.A., Usova O.I., Sharikadze O.V., Gristchenko O.M., Shkljarska H.V., Denysenko A.Y., Rudenko S.M., Semenenko L.V.*
Features of the modern course of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in children on the example of a clinical case in a teenage patient

161 *Oshlyanska O.A., Nadtochiy T.G., Dzisiak V.O.*
To the question of the rare children's diseases which manifests as fever and somatic pain. Clinical case

171 *Pavlykivska B.M., Palyvoda A.P., Kocherha Z.R.*
Heterotopia of the gastric mucosa in the esophagus among children (cases from practice)

176 *Pasichnyk O.V., Polkovnikova K.V., Konoplitskyi V.S. , Korobko Yu.Ye.*
Glomus angioma in pediatric practice

Bionorica®

Кашель? Бронхіт?

Бронхипрет®

Кашель Кашель Кашель Кашел
шель Кашель Кашель Кашель К
Кашель Кашель Кашель Кашел

Бронхипрет® вирішує СТРАТЕГІЧНЕ завдання у лікуванні гострих захворювань з кашлем*

** Kemmerich B. Arzneim. Forsch. / Drug Res. 2007; 57:607-615*

Бронхипрет® сироп Р.П. № UA/8673/02/01 від 24.01.2019 № 192. **Бронхипрет® розчин** Р.П. № UA/8673/01/01 від 23.10.2018, зі змінами від 09.04.2020 № 824. **Бронхипрет® ТП** Р.П. № UA/8674/01/01 від 07.09.2018 № 1635.

Показання: лікування запальних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів, зокрема гострого та хронічного бронхіту, що супроводжується утворенням мокротиння та кашлем. Протипоказання: підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Особливості застосування: не рекомендується застосовувати під час вагітності та годування груддю. Побічні ефекти: у поодиноких випадках підвищена чутливість шкіри, шлункові розлади та алергічні реакції.

Виробник: Біонорика СЕ (Німеччина). ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9. тел.: (044) 521-66-88, e-mail: info@bionorica.ua. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

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

УДК 616.6-06

К.О. Зупанець, К.Л. Ратушна*

Ключові засади та передові підходи забезпечення якості фітофармацевтичних препаратів

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 7-18, doi 10.15574/SP.2023.134. 7

For citation: Zupanets KO, Ratushna KL. (2023). Key principles and advanced approaches to quality assurance of phytopharmaceuticals. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134):7-18, doi 10.15574/SP.2023.134. 7

Завдяки специфіці складу та виробництва фітопрепаратів особливо важливим, але водночас надзвичайно складним завданням є забезпечення їхньої якості.

Мета — провести огляд ключових проблем, засад та аспектів якості лікарських засобів рослинного походження та узагальнити передові підходи до забезпечення їхньої якості на прикладі фітонірингового препарату для лікування кашлю при гострому бронхіті та запальних захворюваннях дихальних шляхів.

Розглянуто та проаналізовано концепцію якості фітонірингового препарату. Центральна роль належить обґрунтованому вибору вихідної рослинної сировини, використанню культивованих підвидів рослин та власного посівного матеріалу, що має критичне значення для забезпечення оптимального та сталого фітохімічного складу екстрактів. Окрім цього, якість фітонірингового препарату зумовлюється чіткою відповідністю настанові GACP, стандартизованим процесом виробництва відповідно до GMP з використанням новітніх запатентованих технологій, провідними процедурами щодо безперервного контролю якості та можливості аналізу багатокомпонентного складу отриманих екстрактів. Таким чином, концепція фітоніринг надає ґрунтовну та всеохоплюючу методологічну основу для закладання якості на кожному етапі життєвого циклу препарату та відтворюваності якості екстрактів від серії до серії. Разом із ґрунтовною базою доклінічних і клінічних досліджень все це є безумовною конкурентною перевагою фітонірингового препарату перед іншими фітопрепаратами.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: кашель, забезпечення якості, фітомуколітики, технологія фітоніринг, фітопрепарати.

Key principles and advanced approaches to quality assurance of phytopharmaceuticals

K.O. Zupanets, K.L. Ratushna*

*National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Due to the specificity of the composition and production of herbal medicines, ensuring their quality is particularly important, but at the same time an extremely difficult task.

Purpose — to review the key problems, principles and aspects of the quality of herbal medicines and generalize advanced approaches to ensure their quality using the example of a phytoneering drug for the treatment of cough in acute bronchitis and inflammatory diseases of the respiratory tract.

The concept of the quality of the phytoneering drug was considered and analyzed. The central role belongs to the well-founded choice of starting plant material, the use of cultivated subspecies of plants and own seed material, which is of critical importance for ensuring the optimal and stable phytochemical composition of the extracts. In addition, the quality of the phytoneering medicines is determined by strict compliance with the GACP guideline, a standardized production process in accordance with GMP using the latest patented technologies, leading procedures for continuous quality control and the possibility of analyzing the multicomponent composition of the obtained extracts. Thus, the concept of phytoneering provides a thorough and comprehensive methodological basis for establishing quality at each stage of the life cycle of the drug and the reproducibile and consistent quality of extracts from batch to batch. Together with a thorough evidence base of preclinical and clinical research all this is an absolute competitive advantage of the phytoneering medicine over other herbal drugs.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: cough, quality assurance, phytoneering, phytopharmaceuticals, herbal medicines.

Вступ

Якість лікарських засобів (ЛЗ) посідає центральне місце в системі охорони здоров'я та є питанням національної безпеки будь-якої держави [45]. Становлячи собою завдання стратегічної важливості, забезпечення доступу до якісних ЛЗ водночас є серйозною проблемою для надання належної медичної допомоги, яка ускладнюється сучасними тенденціями глобалізації. Забезпечення якості ЛЗ має поширюватися значно за межі їхнього виробництва та розумітися як всебічна концепція, що охоплює увесь життєвий цикл ЛЗ — від створення молекули до застосування конкретним пацієнтом. Особливо важливу та складну проблему становить якість фітопрепаратів, що зумовлено низкою особливостей їхнього складу, виробництва, застосування та прояву фармакотерапевтичної активності [9].

Мета дослідження — провести огляд ключових проблем, засад та аспектів якості ЛЗ рослинного походження та узагальнити передові підходи до забезпечення їхньої якості на при-

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

кладі фітонірингового препарату для лікування кашлю при гострому бронхіті та запальних захворюваннях дихальних шляхів.

Якість лікарських засобів та ретроспектива теоретичних засад

За міжнародним стандартом ISO 9000:2015, якість визначається за здатністю продукції та послуг задовольняти замовників, а також передбаченим і непередбаченим впливом на відповідні зацікавлені сторони [18]. Загальні вимоги до ЛЗ в Україні встановлює Закон України «Про лікарські засоби», згідно з яким, якість ліків — це сукупність властивостей, які надають їм здатність задовольняти споживачів (пацієнтів) відповідно до свого призначення (бути ефективними засобами для попередження та/або лікування хвороб) і відповідають вимогам, що встановлені законодавством (не спричиняють виникнення небезпечних для життя та шкідливих для здоров'я людини побічних реакцій, відповідають показникам специфікації якості, що визначені виробником ліків) [41]. Цікаво, що галузеві документи, які регулюють якість фармацевтичної продукції, сягають корінням у фундаментальні роботи корифеїв-засновників теорії менеджменту якості. Одне з найперших визначень якості дано Дж. Джураном, видатним американським науковцем. Згідно з цим визначенням, якість є придатністю до використання, а контроль якості має еволюціонувати до управління якістю за моделлю багатоциклічної «спіралі якості», кожний наступний цикл якої призводить до підвищення якості продукції. Революційний вплив на індустрію здійснила концепція «нуль дефектів» Ф. Кросбі, який наполягав на досягненні ідеальної мети — відсутності дефектного продукту, що потребує спрямування зусиль організації на попередження дефектів, а не на їхнє виправлення. Значущий внесок у розвиток теорії якості зроблено Е. Демінгом, зокрема, завдяки впровадженню статистичних методів в управління якістю, що зробили його одним із започатківців «японського економічного дива». Пізніше різні аспекти якості було інтегровано в єдиній концепції тотального менеджменту якості (Total Quality Management — TQM), розробленій А. Фейгенбаумом, яка поклала основу для методології створення сучасних систем якості [29]. Надалі менеджмент якості стрімкими темпами став невід'ємною частиною управління у всіх сферах діяльності, у тому числі й фармацевтичній галузі, що сприяло створенню цілої системи галузевих настанов та стандартів. На жаль, окремий внесок у цей розвиток зумовлений і драматичними подіями, що підкреслює пріоритет питань забезпечення належної якості ЛЗ.

Уроки минулого та сучасна система вимог щодо якості лікарських засобів

Надання якісної медичної/фармацевтичної допомоги неможливе за відсутності гарантії якості ЛЗ [35]. Більше того, використання ЛЗ з непідтвердженою якістю призводить до нераціональних витрат і становить суттєву загрозу здоров'ю населення, що може спричинити тяжкі наслідки як негайно, так і в довгостроковій перспективі [43,46]. Навіть незначні відхилення від встановлених вимог можуть призводити до катастрофічних наслідків не тільки для конкретного пацієнта, але й для всього суспільства і системи охорони здоров'я, що, на жаль, вже неодноразово показано низкою трагічних історичних прикладів та продовжує шокувати сьогодні у новинах з окремих країн [2].

Так, безпрецедентно масштабною за своїми наслідками є «талідомідова» трагедія (1962 р.), жертвами якої стали понад 10 000 дітей, що народилися з вродженою вадою — недорозвиненими або відсутніми кінцівками (фокомелія). Такі серйозні відхилення розвитку плода виникли внаслідок застосування вагітними жінками талідоміду, що позиціонувався на ринку як легкий снодійний засіб, «абсолютно безпечний», у тому числі й для вагітних. Тисячі понівечених життів стали результатом тератогенної дії препарату, про яку не було відомо через відсутність клінічних випробувань і неповну програму доклінічних тестувань [2]. «Талідомідова» трагедія яскраво показала, які тяжкі наслідки може спричинити недбалість у питаннях якості ЛЗ, зокрема, на етапі його вивчення, що стало поштовхом для внесення змін до порядку реєстрації та контролювання ЛЗ, а також впровадження низки нових документів та процедур, наприклад, звітування щодо побічних реакцій у FDA, впровадження фармаконагляду у Великій Британії, вимог Належної клінічної практики [2].

Значущі зміни щодо реєстрації FDA нових ЛЗ були ініційовані тяжкими наслідками іншої трагедії, пов'язаної з сульфаніламідом у формі дитячого сиропу (1937 р.), призначеного для лікування кашлю в дітей. Для отримання рідкої лікарської форми сульфаніламіду був використаний токсичний компонент —

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

діетиленгліколь, який призвів до масових тяжких отруєнь. Недостатній контроль безпечності, а саме оцінювання токсичності нових ЛЗ перед наданням дозволу виходу на ринок, призвів до сотні смертельних випадків серед дітей, що спричинило шокуючий ефект як на громадськість, так і на регуляторні органи [2].

На жаль, незважаючи на низку зроблених висновків, що лягли в основу сучасної системи забезпечення та контролю якості ЛЗ, подібні трагедії трапляються і сьогодні. Так, у липні 2022 року фармацевтична спільнота була вражена відлунням трагедії з сульфаніламідовим сиропом: близько 70 дітей у Західній Африці загинули внаслідок застосування дитячих сиропів неналежної якості (усього чотири найменування різного складу), які мали високі концентрації домішок діетилен- та етиленгліколю. Експерти стверджують, що такі випадки продовжують траплятися через недоліки системи регулювання якості ЛЗ в деяких країнах, які при цьому здійснюють масштабний експорт фармацевтичної продукції в інші регіони [44].

Недостатня увага до питань якості ЛЗ становить загрозу для суспільства глобального масштабу (у тому числі смертельну) та може вщент зруйнувати репутацію авторитетних корпорацій і навіть цілих країн. Тому потенційну фатальність наслідків неякісних ЛЗ складно недооцінити, а нелінійність їхнього масштабу підкреслює високу морально-етичну відповідальність усіх сторін, залучених до різних етапів життєвого циклу ЛЗ [36]. Це зумовило формування та впровадження на різних рівнях відповідних концепцій, систем стан-

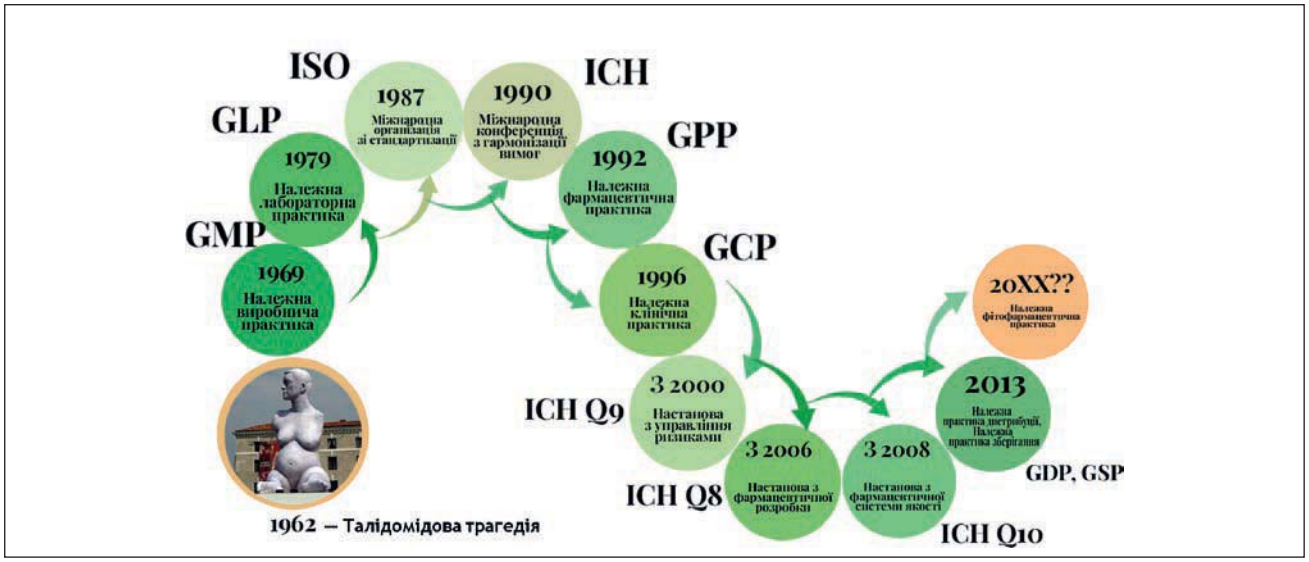


Рис. 1. Хронологія впровадження документів, що регулюють якість лікарських засобів

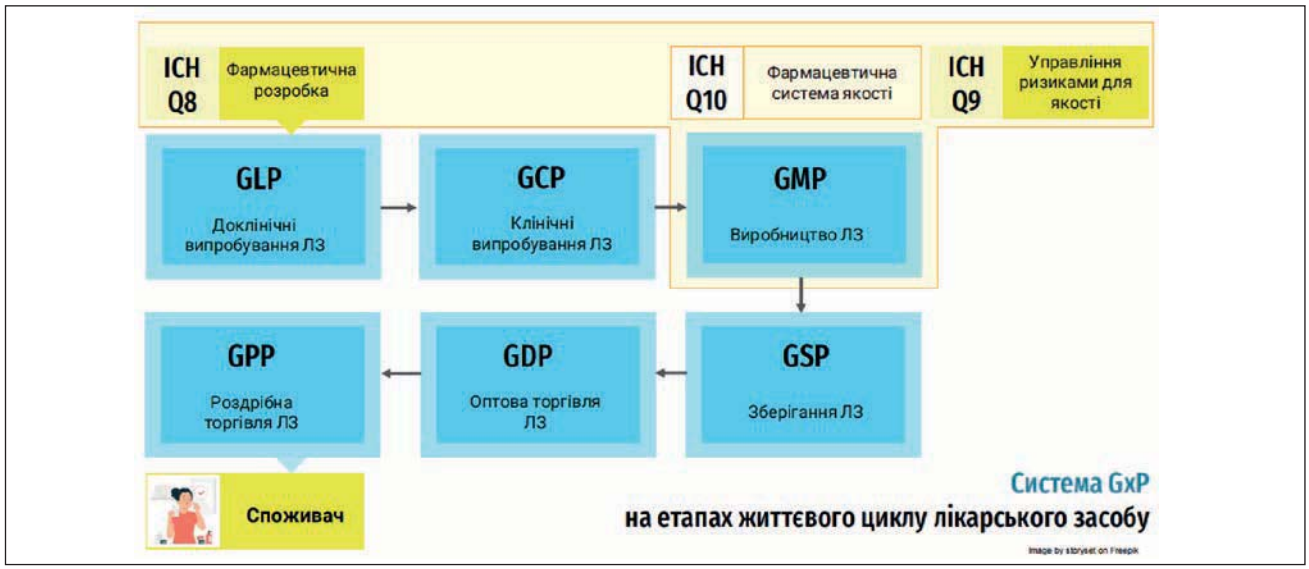


Рис. 2. Система належних практик GXP на етапах життєвого циклу лікарських засобів

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

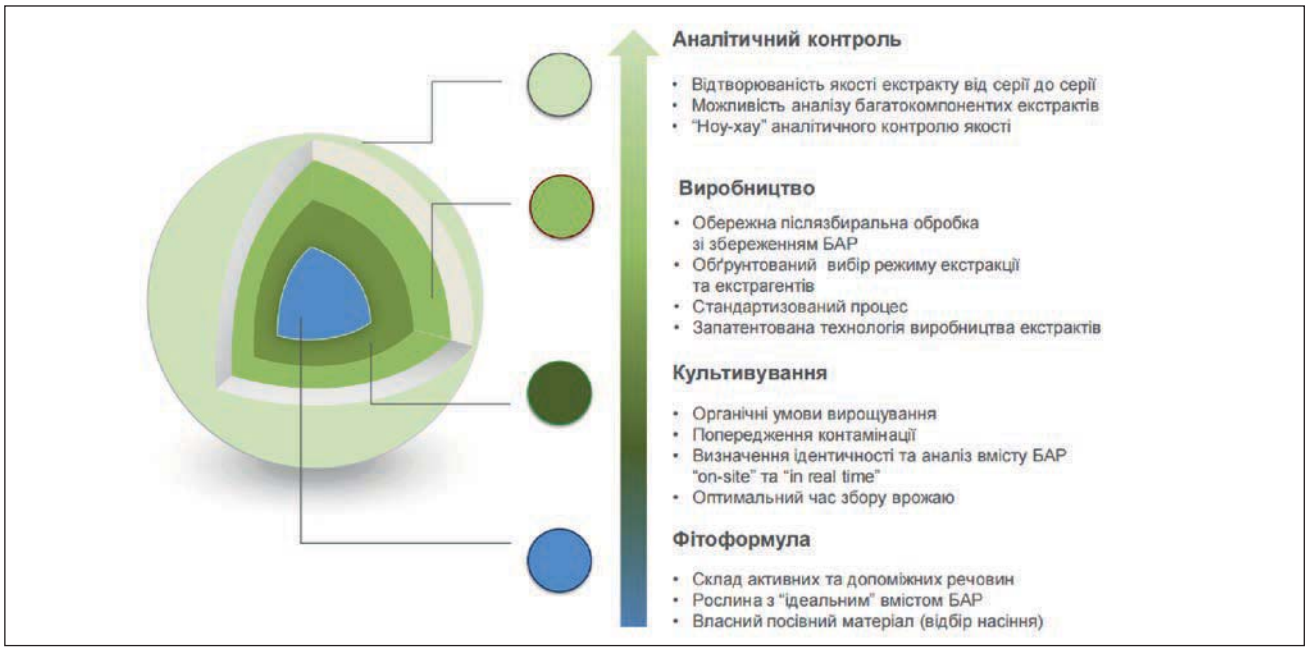


Рис. 3. Модель формування якості фітонірингового препарату — «сфера якості»

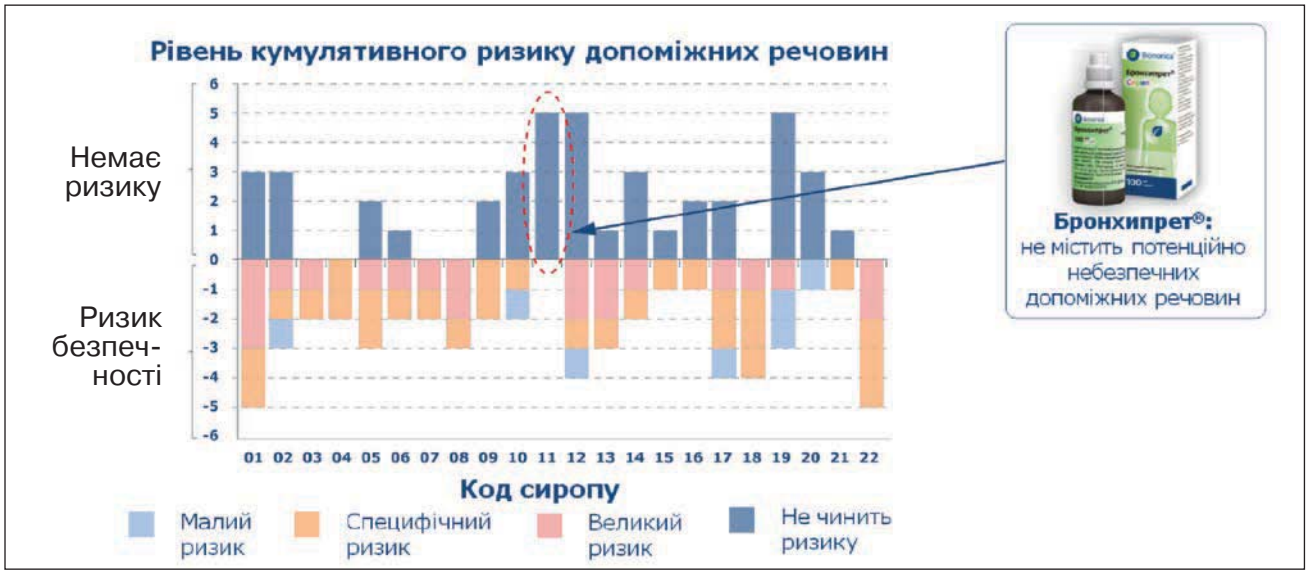


Рис. 4. Кумулятивний ризик безпечності допоміжних речовин, які містяться в аналізованих дитячих сиропах від кашлю, зареєстрованих у Німеччині та в Україні (n=22) [50]

дартів, спрямованих на забезпечення якості ЛЗ, у результаті чого створена низка документів, які регулюють кожний з етапів життєвого циклу ЛЗ (рис. 1) [25,43,45,46].

Вимоги до найпершого етапу створення ЛЗ встановлює Настанова ICH Q8 «Фармацевтична розробка», яка регламентує комплексне дослідження компонентного складу ЛЗ (лікарських і допоміжних речовин), вибору лікарської форми, оптимізації технологічного процесу, упаковки, а також обґрунтування показників якості й відпрацювання специфікації ЛЗ [30]. Відповідно до Настанови ICH Q8, суцільна перевірка якості є неможливою з практичної точки зору, тому її необхідно закласти під час розроблення ЛЗ (концепція Quality-by-Design) та забезпечити під час виробництва. Апробація фармакотерапевтичних властивостей ЛЗ, створеного в результаті фармацевтичного розроблення, виконується з додержанням правил проведення доклінічних досліджень — належної лабораторної практики (GLP) та дотриманням вимог щодо клінічних випробувань — належної клінічної практики (GCP). Промислове виробництво ЛЗ має відповідати правилам належної виробничої практики (GMP), оптова реалізація повинна здійснюватися за принципами належної практики дистрибуції (GDP), а роздрібна торгівля — відповідати правилам належної аптечної практики (GPP) (рис. 2) [29,41,43].

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

Окрім базових стандартів серії ISO 9001, системи управління якістю для фармацевтичної промисловості мають відповідати положенням документа «Фармацевтична система якості» (ICH Q10), що об'єднує фармацевтичну розробку, де закладається якість ЛЗ, із забезпеченням якості серійного виробництва відповідно до вимог GMP, а також системним застосуванням ризик-орієнтованого підходу, описаного в Настанові «Управління ризиками для якості» (ICH Q9) [31,32]. Дотримання вимог комплексу цих настанов попереджує виникнення недоліків і проблем, критичних для якості ЛЗ, на кожному етапі його життєвого циклу, забезпечує реалізацію системного підходу щодо управління якістю фармацевтичної продукції, що в результаті гарантує отримання населенням якісного ЛЗ [31].

Концепція якості лікарських засобів рослинного походження

Окреме місце в системі забезпечення якості ліків посідають фітопрепарати, що зумовлено низкою властивостей, які відрізняють рослинні ЛЗ від синтетичних [4]. Ключовою відмінністю є багатокомпонентний склад із великою кількістю сполук, наявність та активність яких може бути до кінця не вивченою, але у своєму комплексі забезпечує формування терапевтичного ефекту [9]. Така специфіка фітопрепаратів значно ускладнює проведення аналітичного контролю якості, а природна фітохімічна варіабельність рослин становить серйозну перешкоду для отримання фітопрепаратів зі стабільним вмістом біологічно активних речовин (БАР) [16,47]. Варто також відзначити помилкове сприйняття населенням рослинних ЛЗ як абсолютно безпечних, що може призводити до нераціонального застосування та недооцінювання ризиків, зумовлених фітопрепаратами неналежної якості [40]. Все це робить питання забезпечення та контролю якості фітопрепаратів особливо важливим, але водночас дуже складним практичним завданням, що потребує наукової майстерності та високотехнологічних підходів [9,16,47]. Тому фітопрепарати, створені на високому рівні відповідності стандартам якості на кожному етапі життєвого циклу, за правом обіймають особливі позиції на фармацевтичному ринку та мають надзвичайну цінність для надання належної медичної допомоги та самолікування [9].

У цьому контексті унікальним прикладом системного застосування принципів управління якістю на кожному етапі життєвого циклу ЛЗ вже протягом багатьох років є фітонірінговий препарат Бронхипрет® компанії «Біонорика СЕ». Бронхипрет® доступний для безрецептурного відпуску в декількох лікарських формах:

- таблетки, вкриті оболонкою, що містять спеціальний екстракт BNO 1205 (сухий екстракт трави чебрецю та сухий екстракт коренів первоцвіту);
- сироп, що містить спеціальний екстракт BNO 1201 (рідкий екстракт трави чебрецю та рідкий екстракт із листя плюща);
- розчин, що містить спеціальний екстракт BNO 1200 (рідкий екстракт трави чебрецю та рідкий екстракт із листя плюща) [6].

Вміст активної речовини, а отже, ефективність фітопрепарату залежить від багатьох факторів: походження використовуваних рослин, методу екстракції, стандартизації і виробничого процесу, тому різні екстракти лікарських рослин від різних виробників не є взаємозамінними [22,48]. Усі фактори, які впливають на якість фітопрепарату, можна категоризувати за джерелом виникнення та послідовністю впливу [16,47]. Таку категоризацію можна покласти в основу багатошарової моделі — «сфери якості» фітонірінгового препарату, що всередині містить фактори, з яких починається формування якості препарату — «ядро», на яке послідовно нашаровуються інші фактори впливу, зумовлені середовищем і процесами обробки (рис. 3).

Центральне місце моделі належить обґрунтованому вибору вихідної рослинної сировини, що має критичне значення для гарантії якості фітопрепарату та його сталого складу за спектром і концентрацією БАР [9,16]. Відомо, що дикорослі лікарські рослини характеризуються значним біохімічним поліморфізмом, зумовленим різноманіттям підвидів, сортів, умовами росту, часом збирання врожаю та ін., що призводить до високої варіабельності концентрації ключових БАР, яка може становити сотні відсотків між різними партіями сировини від різних постачальників [47]. Тому виробництво екстрактів із дикорослої сировини зі стабільним і контрольованим вмістом ключових БАР майже неможливе, що зумовлює необхідність використовувати лише окультурені і гомогенні за фітохімічним складом лікарські рослини.

Отже, культивування вихідної рослинної сировини замість використання диких підвидів становить важливу перевагу щодо якості фітопрепарату [9]. Так, оптимальні характе-

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

ристики рослинної сировини лежать в основі забезпечення необхідного профілю фармакотерапевтичної активності фітопрепарату Бронхипрет®, утворюючи унікальну фітоформулу — «ядро якості» препарату. Для виробництва екстрактів, які входять до складу препарату Бронхипрет®, використовуються лікарські рослини з рекордним вмістом ключових для цілей терапії БАР: у траві чебрецю звичайного такими є тимол (у межах 40%), цинеол, карвакрол, гераніол, борнеол, сабінен; у листі плюща звичайного — гедеракозид С, гедерин; у коренях первоцвіту — сапоніни [8,48]. Ці підвиди отримані шляхом виділення з дикої природи та подальшого вегетативного розмноження рослин, що забезпечує необхідні характеристики сировини та гомогенність за фітохімічним складом. Тому для вирощування лікарських рослин фітопрепарату Бронхипрет® використовується власний посівний матеріал, що є результатом багатолітньої кропіткої роботи з визначення оптимального генетичного профілю, отримання рівноцінного й однорідного насіння та документації виду рослини і його походження [7]. Для збереження фітохімічного складу, необхідного з точки зору фармакологічних властивостей, застосовується комплекс заходів із попередження перехресного опилення лікарських рослин дикорослими, зокрема, регулярне оновлення посівного фонду кожних 7 років.

У наведеній на рисунку 3 моделі на «ядро якості» послідовно нашаровуються інші фактори, що діють на етапах культивування вихідної сировини, виробництва та аналітичного контролю. Окрім природних індивідуальних коливань рослинної сировини, висока варіабельність багатокомпонентного складу екстракту пов'язана з умовами культивування та збирання, висушування, зберігання, що зумовлює необхідність стандартизації цих процедур [3]. До того ж потенціал аналітичних засобів щодо характеризування компонентів рослинної сировини виключно хімічними та біологічними способами має обмеження щодо забезпечення відтворюваної якості рослинної сировини [33]. Це стало поштовхом до створення Належної практики культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження (GACP), яка встановлює правила вирощування, збирання та первинного оброблення лікарських рослин/лікарської сировини, призначених для застосування в медицині [26,33]. Ця настанова доповнює правила GMP, які застосовуються для подальших етапів подрібнення, сушіння та подальшого оброблення вихідної сировини рослинного походження [34]. Чітке та злагоджене застосування правил GACP та GMP дає змогу мінімізувати ризики, пов'язані із зовнішніми факторами впливу на якість фітопрепаратів, та становить основу належної системи забезпечення якості, інтегруючись у комплекс інших належних практик GxP.

Процеси вирощування, збирання врожаю та подальшого перероблення екстрактів для виробництва препарату Бронхипрет® відповідають стандартам GACP [7]. На додаток до використання власного, ретельно відібраного посівного матеріалу для виключення впливу індивідуальних коливань вмісту БАР ретельно відбирається насіння та багатоетапно відбираються рослини для подальшого використання у виробництві екстрактів. Для вирощування рослин використовуються сучасні технології та екологічний підхід, також обов'язковим є протоколювання всіх етапів культивування, що стосуються якості фітопрепарату. Принципове значення на цьому етапі мають органічні методи культивування, попередження контамінації шкідливими факторами середовища (наприклад пестицидами), точне визначення характеристик ідентичності та чистоти, оптимальний контроль часу збирання врожаю [7]. Оскільки швидкість дозрівання визначається не тільки часом, але й погодними умовами, сировина для виробництва препарату Бронхипрет® заготовлюється не за календарем, а після досягнення максимального вмісту ключових БАР. Визначення цього моменту стає можливим завдяки фітохімічному аналізу рослин безпосередньо в умовах культивування та в реальному часі з використанням провідних технологій. Так, вміст однієї групи речовин визначається на плантації за допомогою спектрофотометрії шляхом спрямування лазерного променя крізь лист рослини, фіксування отриманого спектра фітохімічними датчиками та його подальшого оброблення фітохімічним аналізатором. Також використовуються спеціальні тестери (наприклад, для визначення флавоноїдів), оснащені голкою з мікродатчиком фітохімічного аналізатора, яка занурюється в середину тканин рослини (подібно до визначення нітратів в овочах нітрат-тестером).

Виробництво екстрактів препарату Бронхипрет® відбувається на виробничих потужностях компанії «Біонорика СЕ», що відповідають

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

стандарту GMP, відповідність якому вперше сертифікована ще в 1992 р. з подальшим успішним проходженням регулярних інспекцій, зокрема, останній EAEU GMP сертифікат отримано у 2021 р. [5,28]. Технологія та засоби екстракції препарату Бронхипрет® забезпечують ефективне та вибіркове виділення необхідних компонентів вихідної рослинної сировини. Результатом чіткого контролю усіх факторів, що впливають на характеристики отриманих екстрактів, є стандартизований виробничий процес із використанням новітніх технологій, який безперервно контролюється щодо відповідності внутрішнім стандартам за допомогою наукових методів [8]. Важливе значення має обережна післязбиральна обробка без нагріву та використання сонячних променів завдяки пропусканню швидкого потоку сухого повітря, що виключає термічний стрес для попередження якісних та кількісних змін діючих речовин [8]. Для збереження багатого вмісту діючих речовин найвищої цінності застосовується запатентована технологія фракційного низькотемпературного вакуумного екстрагування та сушіння, яка розроблена з урахуванням фізико-хімічних властивостей ключових БАР препарату Бронхипрет®, зокрема, розчинності фітосубстанцій, а також їхньої стійкості до руйнувальних факторів: кисень, температура, контакт із металевими поверхнями та ін. Полярність екстрагента, тип і режим екстракції чітко обґрунтовані, а їхня стабільність суворо контролюється. Розроблена технологія забезпечує повноцінне високоефективне екстрагування з рослинної сировини ключових БАР, у тому числі важкорозчинних речовин, та захист летких (ефірні олії) і нестабільних (глікозиди) субстанцій від руйнування під впливом нагрівання та кисню [7,48].

На кожному етапі — від вирощування сировини до екстрагування і виробництва готової лікарської форми — якість екстрактів контролюється за біохімічними параметрами маркерних сполук: для екстракту з листя плюща — гедеракозиду С; для екстракту трави чебрецю — тимолу, цинеолу, карвакролу, сабінену; для екстракту коренів первоцвіту — примулосапоніну. Завдяки власній стандартизованій за фітохімічним складом сировині та жорстким стандартам виробництва, кожна доза лікарського препарату Бронхипрет® має необхідний та незмінний вміст ключових БАР незалежно від партії і року збору врожаю [7,48]. Все це є можливим завдяки широкому обсягу власних інновацій, накопиченому протягом багатьох років кропіткої роботи та інтенсивних досліджень, і підтверджує неможливість існування генериків для фітонірингових препаратів.

Quality-by-Design: обґрунтованість складу фітопрепарату

Одним із результатів фармацевтичної розробки ЛЗ є формування складу лікарських і допоміжних речовин ЛЗ, обґрунтованого результатами системних наукових досліджень [30]. При цьому має застосовуватися концепція Quality-by-Design, тобто системний підхід до розробки, заснований на надійних наукових даних та управлінні ризиками для якості, який починається з попереднього визначення цілей і приділяє особливу увагу розумінню продукції та процесу, а також контролю процесу [30]. Яскравим прикладом реалізації цього підходу в створенні фітопрепаратів є концепція фітонірингу, яка об'єднує дослідження механізмів дії компонентів рослин із використанням інноваційних технологій і сучасних наукових методів (англ. *phyto* — рослина, *engineering* — розробка, технологія) [8]. Так, до складу препарату Бронхипрет® входять екстракти лікарських рослин, що мають багатовікову історію застосування в народній медицині, а їхній різноманітний сприятливий вплив на організм людини при різних захворюваннях і станах ґрунтується на великому масиві накопичених даних та підтверджений емпіричним досвідом. Крім того, усі рослини є офіцинальними та внесені до фармакопей багатьох країн, у тому числі України, а також описані монографіями Комітету з рослинних лікарських препаратів Європейського агентства з лікарських засобів (HMPC). Крім того, спеціальний екстракт BNO 1205, який містить сухий екстракт трави чебрецю та сухий екстракт коренів первоцвіту й входить до складу Бронхипрет® у формі таблеток, описаний у звітному документі HMPC «Assessment report on Thymus vulgaris L. or Thymus zygis L., herba and Primula veris L. or Primula elatior (L.) Hill, radix» [13]. Для виготовлення екстрактів препарату Бронхипрет® використовується тільки стандартизована рослинна сировина культивованих підвидів рослин, а, наприклад, для виготовлення сухого екстракту коренів первоцвіту використовуються **тільки** компоненти, вільні від приміну — хінолової сполуки, яка може викликати алергічні реакції [8].

Окрім «активного ядра» фітопрепарату,

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

не меншу важливість для якості має комплекс допоміжних речовин, що зумовлюють досягнення необхідних біофармацевтичних властивостей, повинні сприяти прояву фармакотерапевтичного ефекту та відповідати вимогам безпечності [48]. Останнє питання набуває особливої важливості в разі використання педіатричних лікарських форм, де допоміжні речовини повинні гарантувати високу безпечність і стабільність ЛЗ, а також мати приємні органолептичні властивості [49]. Однак деякі добавки мають суперечливий профіль безпечності, а їхнє використання у складі педіатричних ЛЗ пов'язане з ризиком виникнення побічних реакцій, у тому числі серйозних, та негативного впливу на лікування [50].

Одним із факторів забезпечення високого профілю безпечності препарату Бронхипрет® є ретельний вибір допоміжних речовин: консервантів, стабілізаторів, згущувачів, підсолоджувачів, антиоксидантів. Так, нещодавнє дослідження з оцінювання кумулятивного ризику допоміжних речовин у складі 22 дитячих сиропів від кашлю, зареєстрованих у Німеччині та в Україні, показало, що лише Бронхипрет® не має потенційно небезпечних допоміжних речовин (рис. 4). Інші сиропи містять компоненти із суперечливим профілем безпечності: барвники, ароматизатори та ін., найбільш загрозливими з яких є консерванти, зокрема, пропілпарабен (викликає сенсибілізацію за уповільненим типом та естроген-подібну дію), який входить до складу більше половини сиропів [50].

До складу допоміжних речовин Бронхипрет® сиропу входять калію сорбат, мальтит, моногідрат лимонної кислоти, гідроксипропілбетадекс та етанол у безпечній кількості. Підсолоджувач мальтит дуже близький до цукрози за відносною солодкістю та є найбільш широко використовуваним цукровим спиртом як у фармацевтичному, так і в харчовому виробництві [50]. На відміну від більшості підсолоджувачів, які можуть провокувати низку негативних наслідків (каріогенність, високий глікемічний індекс, послаблювальна дія), мальтит вважається одним із найбезпечніших, неалергенних підсолоджувачів через його природне походження і відсутність каріогенної активності (не метаболізується бактеріями порожнини рота). До того ж мальтит має низький глікемічний індекс і тому, під наглядом лікаря, може входити до раціону хворих на діабет. Мальтит не кристалізується, легко забезпечує кращу розчинність сиропу та запобігає таким негативним наслідкам використання, як прилипання до верхньої частини пляшки [11]. Важливо, що Бронхипрет® сироп містить консерванти з високим профілем безпечності: калію сорбат, для якого не зареєстровано побічних ефектів за перорального застосування, та лимонну кислоту, яка є нетоксичним природним антиоксидантом та присутня у звичайному раціоні харчування. Окрім цього, завдяки присутності в екстракті трави чебрецю природного консерванта тимолу Бронхипрет® сироп є «самоконсервувальним», що запобігає необхідності використання більшої кількості консервантів із сумнівним профілем безпечності [1]. Безпечність гідроксипропілбетадексу показана в дослідженнях токсичності на тваринах, і нині він схвалений для використання в харчових продуктах і фармацевтичних препаратах для перорального застосування в багатьох країнах [37]. Вміст етилового спирту, що виступає в ролі розчинника, є прийнятним відповідно до міжнародних керівних принципів [12,15].

Якість, заснована на даних: доказова база ефективності та безпечності

Огляд сучасних даних свідчить про малу кількість контрольованих клінічних досліджень із фітопрепаратами, попри відсутність об'єктивних суттєвих перешкод щодо їхнього проведення [9]. З цього можна зробити висновок, що тільки незначна частка фітопрепаратів ґрунтовно вивчена з формуванням висновків щодо їхньої ефективності та безпечності за результатами досліджень високої методологічної якості, що стає принциповою відмінністю та перевагою таких препаратів [9]. Препарат Бронхипрет® має ґрунтовну доказову базу, отриману в результаті доклінічних і клінічних досліджень, проведених із дотриманням правил належних практик та етичних вимог (GLP та GCP). Доказові дані щодо ефективності та безпечності препарату Бронхипрет® отримані в цих дослідженнях саме стосовно фітокомбінації Бронхипрет®, тому вони не можуть бути екстрапольовані на інші препарати, які мають у складі ті самі лікарські рослини. Препарат Бронхипрет® добре вивчений у дослідженнях *in vitro* та *in vivo*, які підтверджують його ефективність за кожним видом фармакологічної активності: секретолітичним [38], протизапальним [10], бронхолітичним [38,42] та противірусним [10]. Також показана наявність синергізму екстрактів у складі фіто-

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

комбінації Бронхипрет® порівняно з відповідною активністю, продемонстрованою кожним екстрактом окремо [38,42].

Усі клінічні дослідження з препаратом Бронхипрет® також доводять його переконливу ефективність у лікуванні гострого бронхіту на всіх його стадіях. У проспективному подвійному сліпому плацебо контрольованому дослідженні в застосуванні препарату Бронхипрет® сироп у дорослих із гострим бронхітом встановлено більш ранній початок терапевтичного ефекту, а також зменшення середньої кількості нападів кашлю на 7–9-ту добу на 68,7% проти 47,6% у групі плацебо ($p<0,0001$) [23]. Наприкінці дослідження зникнення кашлю зазначили удвічі більше пацієнтів, які застосовували Бронхипрет®, ніж у групі плацебо. Важливо, що це дослідження має найвищу оцінку його методологічної якості порівняно з іншими дослідженнями препаратів плюща [17,48]. Ефективність Бронхипрет® у формі таблеток доведена в проспективному подвійному сліпому плацебо контрольованому дослідженні, яке показало значуще зменшення середньої кількості нападів кашлю на 7–9-ту добу лікування на 67,1% порівняно з 51,3% у групі плацебо ($p<0,0001$) [24]. Примітно, що в зазначених дослідженнях як для Бронхипрет® у формі таблеток, так і у формі сиропу зареєстровано зменшення нападів кашлю на 50% від вихідного рівня двома днями раніше порівняно з плацебо [23,24]. В іншому проспективному постмаркетинговому обсерваційному дослідженні за участю 1234 дітей і підлітків (віком 2–17 років) вивчена терапевтична ефективність препарату Бронхипрет® у формі сиропу в лікуванні гострого бронхіту і продуктивного кашлю, що оцінюється за шкалою Bronchitis Severity Score (BSS) як ⩾5 балів. Лікування Бронхипрет® сприяло зменшенню тяжкості симптомів бронхіту за шкалою BSS вже на 4-ту добу на 50%. Важливо, що у 96,5% випадків переносимість лікування оцінена як добра/дуже добра, а частота побічних ефектів, з яких усі були нетяжкими, становила 0,2% випадків [27]. Загалом, усі клінічні дослідження підтверджують хорошу переносимість препарату Бронхипрет®, жодних тяжких або серйозних побічних реакцій не зареєстровано [48].

Удосконалення якості як частина життєвого циклу фітопрепарату

Потужності, де відбувається виробництво препарату Бронхипрет®, успішно проходять регулярні аудити та інспекції національних і міжнародних уповноважених органів. Окрім цього, тільки в період 2019–2021 рр. на виробництві «Біонорика СЕ» проведено 15 аудитів партнерами компанії. Компанія «Біонорика СЕ» також регулярно бере участь в аудитах своїх партнерів-постачальників на предмет відповідності стандартам GACP, GMP та GDP [5]. Комплекс цих та багатьох інших заходів може бути яскравим прикладом впровадження тотального менеджменту якості А. Фейгенбаума при побудові сучасних систем управління якості для виробництва фітопрепаратів. Фундаментом для постійного удосконалення фітоніринговых препаратів слугує стандартизований процес виробництва, який яскраво ілюструє можливість втілення ідеології «нуль дефектів» Ф. Кросбі завдяки новітнім методам контролю відповідності процесів встановленим стандартам. Так, висока якість препаратів «Біонорика СЕ» зумовлює відмінний профіль безпечності, продемонстрований препаратом Бронхипрет® протягом усього часу його використання [48]. Філософія постійного удосконалення, народжена ідеями Дж. Джурана та Е. Демінга, є невід'ємною частиною створення фітоніринговых препаратів компанії «Біонорика СЕ», підтверджуючи її відповідність стандарту DIN EN ISO 9001 [19]. Саме тому компанія здійснює значні інвестиції в подальші дослідження та розробки у сфері фітоніринґу з метою удосконалення існуючих препаратів і створення нових. Така стратегія уособлює ідею «спіралі якості» Дж. Джурана, за якою постійно підвищується якість продукції. Велика увага до інновацій, що характеризує фітоніринговi препарати, є достойною відповіддю відомому вислову Е. Демінга «Удосконалюватись необов'язково, виживання — справа добровільна». Так, прикладом такого удосконалення є реєстрація на ринку препарату Бронхипрет® розчин. Нова лікарська форма має низку переваг, а саме втричі вищу концентрацію діючих речовин порівняно з формою сиропу, що забезпечує високу ефективність та економічність використання (одна упаковка розрахована на 2 тижні лікування дорослого). Окрім цього, Бронхипрет® розчин може бути використаний у дітей віком від 6 років та ідеально підходить пацієнтам, які надають перевагу рідким лікарським формам. Набувши додаткові корисні властивості, Бронхипрет® розчин продовжує демонструвати високий профіль ефективності подібно до інших лікарських форм Бронхипрет®. Біль-

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

ше того, ефективність та відмінний профіль безпечності й переносимості Бронхипрет® розчин підтверджено даними реальної практики, отриманими за допомогою проспективного відкритого неконтрольованого багатоцентрового обсерваційного дослідження, проведеного на базі 305 аптек Німеччини. Так, учасники дослідження з гострою інфекцією верхніх дихальних шляхів засвідчили зменшення вираженості кашлю та супутніх симптомів уже після 4 діб лікування, а за довшого застосування Бронхипрет® у формі розчину продовжувалося подальше поліпшення до моменту завершення лікування. Також відмічені добра переносимість препарату, відсутність зареєстрованих побічних ефектів та загальна висока задоволеність лікуванням, а також підвищення якості життя пацієнтів, пов'язане зі значним зменшенням кількості нападів кашлю як удень, так і вночі. Важливо, що наприкінці лікування більшість (79,4%) пацієнтів вже не страждали від нападів нічного кашлю, який є суттєвим фактором зниження якості життя та порушення сну при гострих інфекціях верхніх дихальних шляхів [21].

Забезпечення якості фітопрепарату та пріоритет безпечності для пацієнтів

Ґрунтовна доказова база та увесь накопичений клінічний досвід підтверджують переваги застосування Бронхипрет® для лікування гострого бронхіту та запальних захворювань дихальних шляхів, які супроводжуються кашлем з утворенням в'язкого мокротиння, що забезпечуються завдяки відхаркувальній, протизапальній, спазмолітичній та противірусній дії [48,49]. При цьому Бронхипрет® забезпечує прояв ефектів, які є надзвичайно цінними для пацієнтів, а саме: полегшення відкашлювання [38], усунення запалення [39], зменшення нападів кашлю [23,24]. Завдяки доведеній ефективності комбінації фітоекстрактів у складі Бронхипрет®, він неодноразово входив до настанов із лікування гострого кашлю в Німеччині з рівнем рекомендації А та рівнем доказовості ІВ (2010 та 2019 рр.) [20,22].

За широкого застосування на фармацевтичному ринку важливим аспектом забезпечення якості фітопрепарату є постійний моніторинг його безпечності. Проведення постійного моніторингу безпечності препарату Бронхипрет® як складової фармаконагляду є важливою частиною системи управління якістю «Біонорика СЕ». Так, оцінюються всі дані щодо безпечності препарату Бронхипрет® та інших препаратів компанії, у тому числі дані наукової літератури, звіти досліджень, збирання та оцінювання спонтанних повідомлень (наданих фармацевтами, лікарями та самими пацієнтами) та ін. Важливо, що серед персоналу компанії «Біонорика СЕ» проводяться тренінги щодо звітування побічних реакцій, а вся інформація детально та оперативно надається до відділу з моніторингу безпечності. Важливою частиною цього процесу є координація підготовки та подання звітів щодо безпечності (Periodic Safety Update Report) зі встановленою періодичністю до регуляторних органів Німеччини та усіх інших країн, у яких зареєстровані препарати «Біонорика СЕ». До того ж відбувається детальний науково-медичний аналіз інформації з метою виявлення рідкісних, невідомих реакцій або зміни частоти чи тяжкості виникнення вже відомих [5].

Висновки

Забезпечення якості ЛЗ не можливе без використання системного та науково-обґрунтованого підходу. Недостатня увага до питань якості ЛЗ на будь-якому етапі його життєвого циклу зумовлює серйозні ризики як для пацієнтів і суспільства, так і для фармацевтичних компаній і цілих держав. Завдяки специфіці складу та виробництва фітопрепаратів особливо важливим, але водночас надзвичайно складним завданням є забезпечення їхньої якості. На прикладі препарату Бронхипрет® розглянуто основні аспекти забезпечення якості фітопрепарату та ефективні стратегії використання принципів управління якістю в його створенні. Отримання високоякісних екстрактів можливе тільки за допомогою створення системи чітких послідовних процесів, в основі яких лежить ефективне, дбайливе використання потенціалу природи, наукові дослідження та новітні технології. Концепція фітонірингу надає ґрунтовну та всеохоплюючу методологічну основу для закладання якості на кожному етапі життєвого циклу препарату Бронхипрет®. Стандартизований процес виробництва, «ноу-хау» щодо безперервного контролю якості та можливості аналізу багатокомпонентного складу отриманих екстрактів дають змогу гарантувати стабільно відтворювану якість препарату Бронхипрет® від серії до серії, з року в рік за стандартами, що навіть перевершують регуляторно встановлені мінімальні вимоги, що є принциповою відмінністю та безумовною конкурентною перевагою

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

фітоніринговогo препарату Бронхипрет®. Бронхипрет® — оригінальний фітомуколітик, який не може мати генеричних аналогів чи фітосимілярів. Кожна лікарська форма препарату Бронхипрет® містить унікальну фітоформулу екстрактів, народжену технологіями фітоніринг, що забезпечує найкращу відповідність терапевтичним потребам цільової категорії хворих та забезпечує досягнення очікуваних результатів лікування.

Матеріал підготовлений за сприяння компанії «Біонорика СЕ».

Вдячність. Автори висловлюють щиру подяку Ользі Олефіренко та Сергію Ковалю за надання матеріалів та експертне консультування під час підготовки статті до публікації.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Al Humaid J. (2018). Sweetener Content and Cariogenic Potential of Pediatric Oral Medications: A Literature review. Int. J. Health Sci. 12 (3): 75–82.
2. Bansal P, Gupta S, Christopher AF et al. (2015). Tragedies in Clinical Trials — A History Wrapped Up. Int J Clin Pharmacol Toxicol. 4 (3): 169–178.
3. Bauer R. (1998). Quality Criteria and Standardization of Phytopharmaceuticals: Can Acceptable Drug Standards be Achieved? Drug Information Journal. 32 (1): 101–110. doi: 10.1177/009286159803200114.
4. Baula OP, Derkach TM. (2017). Quality assurance of herbal medicinal products: status and prospects. Pharmaceutical Review Farmacevtičnij časopis. 2: 79–86. [Баула ОП, Деркач ТМ. (2017). Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. Фармацевтичний часопис. 2: 79–86].
5. Bionorica. (2023). Customer safety. URL: https://bionorica.com/sustainability-report/economy/customer-safety.html.
6. Bionorica. (2023). Kashel? Bronkhit? – Bronkhypret® kompleksne likuvannia kashliu z pershoho dnia. [Bionorica. (2023). Кашель? Бронхіт? – Бронхипрет® комплексне лікування кашлю з першого дня]. URL: https://bionorica.ua/produkte/dyhatelnye-puti/bronchipret/.
7. Bionorica. (2023). Naukovi doslidzhennya – osnova nashogo uspixu. [Bionorica. (2023). Наукові дослідження – основа нашого успіху]. URL: https://bionorica.ua/nasha-kompanija/nauchnye-issledovanija/fitoniring-sochetanie-prirody-i-sovremennoj-nauki/.
8. Bronkhypret. (2023). Chomu ne vsi roslyny odnakovi? Shcho take fitonirynh? [Бронхипрет. (2023). Чому не всі рослини однакові? Що таке фітоніринг?]. URL: https://bronchipret.ua/fitoniring/.
9. Calixto JB. (2000, Feb). Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). Braz J Med Biol Res. 33 (2): 179–189. doi: 10.1590/s0100-879x2000000200004.
10. Christoffel V. (2010). Pharmacological profiling of the Thymus vulgaris preparation BNO 1018. FACT. 3: 184–184. doi: 10.1111/j.2042-7166.1998.tb00918.x.
11. Eccles R. (2020). What Is the Role of Over 100 Excipients in Over the Counter (OTC) Cough Medicines? Lung. 198 (5): 727–734. doi: 10.1007/s00408-020-00390-x.
12. EMA. (2010, Jan). Ethanol Content in Herbal Medicinal Products and Traditional Herbal Medicinal Products Used in Children. 44: 1–8.
13. EMA. Committee on Herbal Medicinal Products. (2015). Assessment report on Thymus vulgaris L. or Thymus zygis L., herba and Primula veris L. or Primula elatior (L.) Hill, radix. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-thymus-vulgaris-l-thymus-zygis-l-herba-primula-veris-l-primula-elatior-l_en.pdf.
14. Fath R. (2012). Erkältungshusten: Pflanzenkombination verringert wirksam Husten und lindert Atemwegsbeschwerden, Der Hausarzt. 14: 66–67.
15. FDA. (2010). Department of Health and Human Services. 21 CFR Part 328. Over-the-Counter Drug Products Intended for Oral Ingestion That Contain Alcohol. 75: 56928–56935. doi: 1016/0196-335x(80)90058-8.
16. Ghosh D. (2018). Quality issues of herbal medicines: internal and external factors. Int J Complement Alt Med. 11 (1): 67–69. doi: 10.15406/ijcam.2018.11.00350.
17. Holzinger F, Chenot JF. (2011, Oct 3). Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (hedera helix) for acute upper respiratory tract infections. Evid Based ComplementAlternatMed: 382789. doi: 10.1155/2011/382789.
18. ISO. (2015). ISO 9000:2015. Quality management systems – Fundamentals and vocabulary. URL: https://www.iso.org/ru/standard/20115.html.
19. ISO. (2015). ISO 9001:2015 – Quality management systems. URL: https://www.iso.org/standard/62085.html.
20. Kardos P, Berck H, Fuchs KH et al. (2010). Guidelines of the German Respiratory Society for Diagnosis and Treatment of Adults Suffering from Acute or Chronic Cough. Pneumology. 64 (11): 701–711. [Kardos P, Berck H, Fuchs KH, Gillissen A, Klimek L, Morr H. (2010). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit akutem und chronischem Husten. Pneumologie. 64 (11): 701–711]. doi: 10.1055/s-0030-1255526.
21. Kardos P, Bittner CB, Seibel J et al. (2021, Oct). Effectiveness and tolerability of the thyme/ivy herbal fluid extract BNO 1200 for the treatment of acute cough: an observational pharmacy-based study. Curr Med Res Opin. 37 (10): 1837–1844. doi: 10.1080/03007995.2021.1960493.
22. Kardos P, Dinh QT, Fuchs KH et al. (2020, Aug-Sep). German Respiratory Society guidelines for diagnosis and treatment of adults suffering from acute, subacute and chronic cough. Respir Med. 170: 105939. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105939.
23. Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. (2006). Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Arzneimittelforschung. 56 (9): 652–660. doi: 10.1055/s-0031-1296767.
24. Kemmerich B. (2007). Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. Arzneimittelforschung. 57 (9): 607–615. doi: 10.1055/s-0031-1296656.
25. KMU Ukrainy. (2010). Deiaki pytannia zdiisnennia derzhavnoho kontroliu yakosti likarskykh zasobiv. Postanova KMU vid 17.03.2010 No. 275. [КМУ України. (2010). Деякі питання здійснення державного контролю якості лікарських засобів. Постанова КМУ від 17.03.2010 р. №275]. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/275–2010-%D0%BF#Text.
26. Kroes BH. (2014, Dec). The legal framework governing the quality of (traditional) herbal medicinal products in the

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

European Union. J Ethnopharmacol. 158; Pt B: 449–453. doi: 10.1016/j.jep.2014.07.044.
27. Marzian O. (2007). Behandlung der akuten Bronchitis bei Kindern und Jugendlichen. Anwendungsbeobachtung bestätigt Nutzen und Unbedenklichkeit einer Flüssigextrakt-Kombination aus Thymiankraut und Effeublättern. MMW-Fortschr. Med. Originalien. 2 (149): 69–74.
28. Mif-ua. (2007). Puteshestvye v serdtse «Byonoryky». [Mif-ua. (2007). Путешествие в сердце «Бионорики»]. URL: http://www.mif-ua.com/archive/article/1141.
29. Momot OI. (2007). Menedzhment yakosti ta elementy systemy yakosti. Kyiv: Tsentr uchbovoi literatury: 368. [Момот ОІ. (2007). Менеджмент якості та елементи системи якості. Київ: Центр учбової літератури: 368].
30. MOZ Ukrainy. (2011). Farmatsevtychna rozrobka (ICH Q8). Nastanova ST-N MOZU 42–3.0:2011. [МОЗ України. (2011). Фармацевтична розробка (ICH Q8). Настанова СТ-Н МОЗУ 42–3.0:2011]. URL: https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/.
31. MOZ Ukrainy. (2011). Farmatsevtychna systema yakosti (ICH Q10). Nastanova ST-N MOZ Ukrainy 42–4.3. [МОЗ України. (2011). Фармацевтична система якості (ICH Q10). Настанова СТ-Н МОЗ України 42–4.3]. URL: https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-4-3-2011/.
32. MOZ Ukrainy. (2012). Likarski zasoby. Upravlinnia r yzykamy dlia yakosti (ICH Q9). Nastanova ST-N MOZ Ukrainy 42–4.2. [МОЗ України. (2012). Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9). Настанова СТ-Н МОЗ України 42–4.2]. URL: https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-4-2-2011/.
33. MOZ Ukrainy. (2013). Likarski zasoby. Nalezhna praktyka kultyvuvannia ta zbyrannia vykhidnoi syrovyny roslynnoho pokhodzhennia. Nastanova ST-N MOZ Ukrainy 42–4.5:2012. [МОЗ України. (2013). Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження. Настанова СТ-Н МОЗ України 42–4.5:2012]. URL: https://zakon.rada.gov.ua/go/v0118282-13.
34. MOZ Ukrainy. (2020). The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, MOD. [МОЗ України. (2020). Настанова СТ-Н МОЗУ 42–4.0:2016 Лікарські засоби. Належна виробнича практика]. URL: https://zakononline.com.ua/documents/show/103435___741602#n4777.
35. Ozawa S, Higgins CR, Yemeke TT et al. (2020, Jul). Importance of medicine quality in achieving universal health coverage. PLoS One. 15 (7): e0232966. doi: 10.1371/journal.pone.0232966.
36. Ravinetto R, Schiavett B. (2015, Oct-Dec). The quality of medicines: an ethical issue? Indian J Med Ethics. 12 (4): 232–234. doi: 10.20529/IJME.2015.061.
37. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. (2020). Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed. London, Chicago: Pharmaceutical Press: 888.
38. Seibel J, Pergola C, Werz O et al. (2015, Dec). Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. Phytomedicine. 22 (13): 1172–1177. doi: 10.1016/j.phymed.2015.09.001.
39. Seibel J, Wonnemann M, Werz O et al. (2018). A tiered approach to investigate the mechanism of anti-inflammatory activity of an herbal medicinal product containing a fixed combination of thyme herb and primula root extracts. Clin Phytosci. 4: 4. doi: 10.1186/s40816-018-0062-2.
40. Smetanina KI. (2011). Roslynni liky. Problemy rozrobky likarskykh zasobiv roslynnoho pokhodzhennia. Farmatsevt. chasop. 2: 95–98. [Сметаніна КІ. (2011). Рослинні ліки. Проблеми розробки лікарських засобів рослинного походження. Фармацевт. часоп. 2: 95–98]. https://doi.org/10.11603/2312-0967.2011.2.2708.
41. Verkhovna Rada Ukrainy. (2023). Pro likarski zasoby. Zakon Ukrainy. [Верховна Рада України. (2023). Про лікарські засоби. Закон України]. URL: https://zakon.rada.gov.ua/go/2469–20.
42. Wagner U. (2009). Thymian-Efeu-Kombination nutzt Synergie Effekte in Wirkung und Wissenschaft. Pharm. Unserer Zeit. 1 (38): 83–85.
43. WHO. (2014). Quality assurance of pharmaceuticals: meeting a major public health challenge. Geneva: WHO Press: 52.
44. WHO. (2022). Medical Product Alert N°6/2022: Substandard (contaminated) paediatric medicines. URL: https://www.who.int/ru/news/item/05-10-2022-medical-product-alert-n-6-2022-substandard-(contaminated)-paediatric-medicines.
45. WHO. (2023). Medicines. URL: https://www.who.int/health-topics/medicines.
46. WHO. (2023). Norms and Standards of Pharmaceuticals. URL: https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards-for-pharmaceuticals.
47. Zhang J, Wider B, Shang H et al. (2012, Feb-Apr). Quality of herbal medicines: challenges and solutions. Complement Ther Med. 20 (1–2): 100–106. doi: 10.1016/j.ctim.2011.09.004.
48. Zupanets IA, Sakharova TS, Otrishko IA ta in. (2020). Farmatsevtychna opika patsiientiv pry symptomatychnomu likuvanni kashliu. Kharkiv: Zoloti storinky: 48. [Зупанець ІА, Сахарова ТС, Отрішко ІА та ін. (2020). Фармацевтична опіка пацієнтів при симптоматичному лікуванні кашлю. Харків: Золоті сторінки: 48].
49. Zupanets KO, Sakharova TS, Bezugla NP et al. (2022). Pharmaceutical care while dispensing standardized herbal medicines for patients with cough. Pharmaceutical Review Farmacevtičnij časopis. 4: 63–72. doi: 10.11603/2312-0967.2021.4.12634.
50. Zupanets KO, Shebeko SK, Ratushna KL et al. (2021). Cumulative risks of excipients in paediatric phytomucolytic syrups: the implications for pharmacy practice. Sci Pharm. 89 (3): 32. https://doi.org/10.3390/scipharm89030032.

Відомості про авторів:
Зупанець Катерина Олександрівна — д.фарм.н., проф., клінічний провізор вищої категорії. Адреса: м. Харків, вул. Пушкінська, 27. https://orcid.org/0000-0002-3458-4273.
Ратушна Ксенія Леонтіївна — к.фарм.н., доц., асистетнт каф. клінічної фармакології та клінічної фармації Національого фармацевтичного університету. Адреса: м. Харків, вул. Пушкінська, 27. https://orcid.org/0000-0002-2604-2829.
Стаття надійшла до редакції 28.06.2023 р., прийнята до друку 06.09.2023 р.

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

УДК 618.33:616.12-007-02:618.36-07

В.О. Галаган[1], В.П. Лакатош[2]

Вроджені вади серця: частота, причини виникнення, предиктори плацентарно-плодових порушень

[1]Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна
[2]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 19-23. doi 10.15574/SP.2023.134.19

For citation: Galagan VO, Lakatosh VP. (2023). Congenital heart diseases: frequency, causes, predictors of placental and fetal disorders. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 19-23. doi 10.15574/SP.2023.134.19.

Серцево-судинна патологія на сьогодні залишається однією з основних причин захворюваності, смертності та ранньої інвалідизації в популяції. Вроджені вади серця (ВВС) посідають провідне місце серед інших вроджених вад (до 30%) і входять до складу найтяжчих станів — множинних вроджених вад розвитку в дітей.

Мета — проаналізувати літературні дані щодо частоти ВВС, причин виникнення цих вад, характеристики функціонування фетоплацентарної системи та значення плацентарних факторів як маркерів плацентарно-плодових порушень для підвищення ефективності пренатальної діагностики вад серця та надання спеціалізованої медичної допомоги вагітним.

Надано короткий огляд щодо маркерів ранніх плацентарних порушень і розвитку вад серця, таких як фактор росту плаценти (PlGF), розчинна форма fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1), плацентарний лактоген та інші. Враховуючи значну питому вагу фетоплацентарної недостатності та ВВС як причину перинатальних втрат, доцільним є пошук як генетичних, так і морфологічних факторів виникнення цих вад, що дасть змогу поліпшити пренатальну діагностику та рівень надання спеціалізованої допомоги вагітним і дітям.

Висновки. Наведений огляд літератури вказує на можливі причини виникнення ВВС. Висвітлена актуальність проблеми пов'язана передусім зі значною частотою серцево-судинної патології та порушеннями взаємозв'язку і функціонування фетоплацентарної системи. Серед причин виникнення ВВС найбільшу питому вагу займає мультифакторна патологія, вирішення проблеми діагностики якої потребує взаємодії акушерсько-гінекологічної, кардіологічної, медико-генетичної та патоморфологічної служб. Як критерії пренатальної діагностики вад серцево-судинної системи можна рекомендувати визначення в крові плацентарних факторів PlGF і sFlt-1.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вроджені вади серця, плацента, плід, ангіогенні плацентарні фактори, антиангіогенні плацентарні фактори.

Congenital heart diseases: frequency, causes, predictors of placental and fetal disorders

V.O. Galagan[1], V.P. Lakatosh[2]

[1]National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT», Kyiv, Ukraine
[2]Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Today, cardiovascular disease remains one of the main causes of morbidity, mortality and early disability in the population. Congenital heart diseases (CHD) is a leading cause of morbidity and mortality (up to 30%) and is one of the most severe conditions — multiple congenital malformations in children.

Purpose — to analyze the literature data on the frequency of CHD, their causes, characteristics of the functioning of the fetoplacental system, and the importance of placental factors as markers of placental-fetal disorders to improve the effectiveness of prenatal diagnosis of heart defects and provide specialized medical care to pregnant women.

A brief review of markers of early placental abnormalities and the development of heart defects, such as placental growth factor (PlGF), soluble form of fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), placental lactogen, and others, is provided. Given the significant proportion of fetoplacental insufficiency and CHD as the cause of perinatal losses, it is advisable to search for both genetic and morphological factors of their occurrence, which will improve prenatal diagnosis and the level of specialized care for pregnant women and children.

Conclusions. The provided review of the literature indicated the possible causes of the occurrence of CHD, highlighted the relevance of the problem, which is primarily associated with a significant frequency of cardiovascular pathology and violations of the relationship and functioning of the fetoplacental system. Among the causes of congenital heart defects, multifactorial pathology has the greatest specific weight, the solution of the problem of diagnosis of which requires the combined action of obstetric-gynecological, cardiology, medical-genetic and pathomorphological services.

Determination of placental factors PlGF and sFlt-1 in the blood can be recommended as criteria for prenatal diagnosis of defects of the cardiovascular system.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: congenital heart diseases, placenta, fetus, angiogenic and antiangiogenic placental factors.

Вступ

Серцево-судинна патологія на сьогодні залишається однією з основних причин захворюваності, смертності та ранньої інвалідизації в популяції. Вроджені вади серця (ВВС) займають провідне місце серед інших вроджених вад (до 30%) і входять до складу найтяжчих станів — множинних вроджених вад розвитку в дітей [1,2].

Вроджена патологія серцево-судинної системи (ССС) у новонароджених зустрічається з різною частотою залежно від регіону дослідження, яка, за даними світової статистики, становить від 6–8 до 10 випадків на 1000 живонароджених [3,22,37], а середній рівень пренатальної діагностики ВВС — 17,9% [46]. Частота ВВС, за даними європейських досліджень, дорівнює 8 випадків на 1000 живонароджених [4].

За даними Міністерства охорони здоров'я України, частота ВВС у 2015–2016 рр. становила в середньому по країні 12 випадків на 1000 живонароджених [5,6]. За даними до-

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

сліджень, у місті Києві частота ізольованих (несиндромальних) форм ВВС у 2012–2016 рр. була в межах 6 випадків на 1000 живонароджених, у 2018–2019 рр. — 9 на 1000 [7]. Окрім того, близько 10% випадків загибелі плода відбувається за рахунок тяжких форм ВВС [8].

Мета дослідження — проаналізувати літературні дані щодо частоти ВВС, причин їхнього виникнення, характеристики функціонування фетоплацентарної системи та значення плацентарних факторів як маркерів плацентарно-плодових порушень для підвищення ефективності пренатальної діагностики вад серця та надання спеціалізованої медичної допомоги вагітним.

На сьогодні багато досліджень присвячені вивченню генетичних причин виникнення ВВС, у тому числі гетерогенних, але в більшості випадків серцеві вади виникають спорадично у вигляді несиндромальних форм, причину яких не завжди можна визначити [9,10]. Вади ССС можуть бути проявом хромосомної патології, частіше у вигляді трисомії хромосом 21, 18, 13, які не завжди діагностуються пренатально. Більше ніж у третини пацієнтів причиною ВВС є хромосомна патологія [11], але понад 60% випадків становлять мультифакторні порушення [12].

Нові дослідження щодо причин виникнення ВВС свідчать про конкретні генні мутації, які зустрічаються за певних форм вад серця. Використання таких молекулярно-генетичних методів, як повне екзомне та повне геномне секвенування, показує, що в 10% випадків вади серця виникають спорадично (мутацій *de-novo*) [13,14], які ускладнюють пошук та інтерпретацію причин вродженої серцево-судинної патології. На сьогодні визначена певна кількість генів, асоційованих із ризиком виникнення ВВС, але не завжди використовуючи молекулярно-генетичні методи дослідження можна знайти відповідь щодо їхнього зв'язку з вродженою серцево-судинною патологією. Дослідження поліморфних варіантів гена *AHR* (*Aryl hydrocarbon receptor*) за таких ВВС, як дефект міжпередсердної та міжшлуночкової перегородок, не вказують на асоціації з їхнім розвитком [15,16]. Дослідження останніх років спрямовані на вивчення генів кардіогенезу, які функціонують на початку розвитку серця плода. До них належать *NOTCH1, NOTCH2, ISL-1, NKH 2,5, TBX-5* та інші, експресія яких може обумовити розвиток патологічного процесу, пов'язаного з виникненням ВВС [17]. Поза тим, у дослідженнях, присвячених вивченню епігенетичних процесів із визначенням рівня метилювання ДНК у пацієнтів із ВВС, не виявлено статистично достовірних відмінностей у рівнях метилювання в досліджуваних групах [18].

Повногеномні дослідження асоціацій генів надають інформацію щодо генетики мультифакторних захворювань, до яких здебільшого належать і ВВС, та показують значну кількість алелей однонуклеотидних поліморфізмів (*SNP*), які мають зв'язок із різними клінічними проявами [19,20], що ускладнює аналіз взаємозв'язку «фенотип-генотип».

Завдяки лабораторним можливостям у клінічній медицині, зокрема, розширенню спектра генетичних досліджень, стала можливою діагностика синдромальних форм ВВС, обумовлених мікроструктурними перебудовами хромосом і генними мутаціями. Дослідження останніх років свідчать, що однією з причин виникнення ВВС є варіації числа копій ДНК (*CNV*), які забезпечують структурну варіабельність геному і можуть бути як патогенними, так і нейтральними варіаціями [21].

Однією з основних проблем у вивченні етіології ВВС є відсутність чітко визначеної специфічності ураження, і не виключено, що вплив деяких мікроперебудов хромосом має значення тільки в певному періоді ембріонального розвитку і є причиною виникнення однакових форм вад серця [23].

Отже, численні генетичні дослідження як сімейного, так і популяційного рівня з використанням молекулярно-генетичних методів показують, що ВВС мають мультигенне походження, і, своєю чергою, тестування генних взаємодій з генами-кандидатами може сприяти розумінню генетичної природи вад серця. Слід зазначити, що в багатьох випадках пренатальну і постнатальну діагностику вродженої патології, у тому числі ВВС, ускладнює невідповідність між генотипом пацієнта і клінічними проявами (фенотипом), враховуючи такі поняття, як неповна пенентрантність та експресивність гена. Відомо, що плацента людини як унікальний, високоструктурований орган є тим зв'язком між матір'ю та плодом на самому початку розвитку людини і відіграє вирішальну роль у процесах органогенезу. Механізму регулювання материнсько-плодових взаємозв'язків присвячено чимало досліджень. Серед ряду причин акушерської патології, розвитку плода, фор-

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

мування вроджених вад одне з основних місць посідають морфологічні зміни плаценти, особливістю якої є поява неактивних мікросудин і гіпертрофічних процесів в епітелії та сполучній тканині ворсин у деяких випадках народження дітей з ВВС [24,25]. Розвиток ранньої плаценти та серця плода, його основні процеси септації відбуваються в першому триместрі вагітності, і порушення, пов'язані зі змінами на клітинному чи тканинному рівнях, у цей період є термінальними [26,27]. Цікаві дані отримано у вигляді прямої кореляції показників структурних складових плаценти жінок, зокрема зміни строми плаценти, міжворсинчастого простору та трофобласту за наявності вади серця в плода [28]. У формуванні плаценти відбуваються зміни, паралельні таким у процесах епітеліально-мезенхімальних трансформацій міокарда плода [29].

Дослідження вітчизняних авторів щодо змін у плаценті показують, що в першому триместрі вагітності за вроджених вад центральної нервової системи плода порушується диференціювання ембріональних ворсин у вигляді підвищення вмісту в біоптатах ембріональних ворсин і затримки розвитку фетальних судин [30].

Дані останніх років вказують на роль плацентарних факторів у регуляції та розвитку вагітності, зокрема, процесів васкулогенезу та ангіогенезу [31].

Доведено, що важливе значення в процесі ангіогенезу, необхідного для розвитку судинної стінки та формування плаценти, відіграє система судинно-ендотеліальних факторів, до яких належать фактор росту плаценти (PIGF), судинний фактор (VEGF), розчинна форма fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) [32]. У зв'язку формування системи «мати–плацента–плід» рівень ангіогенних факторів росту плаценти зростає з настанням вагітності [33].

Окремі дослідження щодо вказаних факторів показують низькі рівні ангіогенних і високий рівень антиангіогенних факторів у крові вагітних на ранніх термінах гестації, що свідчить про порушення ангіо- і васкулогенезу. Вищезгадані порушення є причиною ендотеліальної дисфункції та мальперфузії ворсин хоріона [34].

Виконано роботи щодо зв'язку показників плацентарних маркерів (sFlt-1 та ендогліну) з пізнім викиднем і прееклампсією. Отримані дані як клінічних, так і експериментальних досліджень свідчать про підвищення вмісту антиангіогенних факторів у плаценті, що провокує розвиток ішемічної плацентарної недостатності в разі прееклампсії [35,36].

Проспективні клінічні дослідження відносно зміни рівня ангіогенних факторів у сироватці крові вагітних показують відсутність їхнього взаємозв'язку з ризиком пізнього викидня [38].

Отже, рядом досліджень вказано на важливість плацентарних факторів у функціонуванні системи «мати–плацента–плід», роль яких, імовірно, пов'язана з механізмом регуляції ангіо- і васкулогенезу [39]. Окрім цього, варто зазначити, що вміст проангіогенних факторів під час вагітності може бути скоригований по-різному залежно від фізіологічних потреб жінки [40].

Отже, враховуючи результати досліджень вітчизняних і зарубіжних авторів, необхідно в подальшому вивчити діагностичне значення плацентарних факторів відносно різних патологічних станів вагітної, а також роль допологового спостереження.

Особливої уваги заслуговує значущість ростових факторів плаценти, здатних стимулювати або гальмувати ріст тканин, у тому числі фетоплацентарного комплексу під час вагітності [41]. У процесі ангіогенезу, необхідного для розвитку судинної сітки та формування плаценти, важливу роль відіграє система судинно-ендотеліальних факторів, до яких належать PIGF, VEGF, sFlt-1 та інші. Рівень ангіогенних факторів росту плаценти зростає у зв'язку з необхідністю формування морфофункціональної системи «мати–плацента–плід» [42]. Низькі рівні ангіогенних і високі антиангіогенних факторів у крові вагітних на ранніх термінах гестації свідчать про порушення процесів ангіо- і васкулогенезу, що призводить до недостатнього кровопостачання ворсин хоріона та ендотеліальної дисфункції [43]. У дослідженнях зарубіжних авторів пропонується як скринінгові тести за еклампсії визначати в крові вагітних вміст показників ангіогенезу — sFlt-1, PIGF, зміна вмісту яких та їхнє співвідношення є високоінформативними [44,45].

У патогенезі гемодинамічних порушень у плода провідне місце посідає внутрішньоутробна гіпоксія, причиною якої можуть також бути вроджені вади розвитку [47]. Чільне місце в клінічній медицині займає пренатальна діагностика кардіоплацентарної недостатності та ВВС плода, яка передбачає ультразвукове, біохімічне та генетичне обстеження, а також

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

пренатальне і постнатальне консультування [48]. Проведено оцінку діагностичних можливостей методу допплерографії, завдяки якій виявлено порушення гемодинаміки плода з ВВС[49] як найчастішою патологією, що не завжди своєчасно діагностується пренатально. Частота дополологової діагностики вад серця коливається в межах 19–40% наприкінці першого триместру [50] та може досягати рівня 90% у другому та третьому триместрах вагітності [51]. Слід зазначити, що дані пренатальної діагностики ВВС різні і залежать від регіону дослідження, даних територіального моніторингу та форми ВВС з урахуванням синдромальної патології.

Враховуючи значну частоту ВВС серед новонароджених, питому вагу цих вад у перинатальній і неонатальній захворюваності та смертності, а також в інвалідизації раннього дитячого віку, слід вивчити фактори ризику їхнього виникнення. Різні автори до цих факторів відносять такі стани: анемію вагітної, хронічну плацентарну недостатність, загрозу переривання вагітності, наявність хронічних інфекцій та екстрагенітальної патології, а також екологічні та соціальні причини [52].

Отже, дослідження механізмів плодово-плацентарної взаємодії, компенсаторних можливостей на різних рівнях розвитку ВВС є важливим завданням як у практичній, так і в експериментальній медицині.

Висновки

Наведений огляд літератури вказує на можливі причини виникнення ВВС. Висвітлена актуальність проблеми пов'язана передусім зі значною частотою серцево-судинної патології та порушеннями взаємозв'язку і функціонування фетоплацентарної системи.

Серед причин виникнення ВВС найбільшу питому вагу займає мультифакторна патологія.

Як критерії пренатальної діагностики вад ССС можна рекомендувати визначення в крові плацентарних факторів PlGF і sFlt-1.

Забезпечення своєчасної пренатальної і постнатальної діагностики вад серця потребує мутидисциплінарного підходу за обов'язкової участі акушерів-гінекологів, кардіологів, фахівців ультразвукової діагностики, генетиків і патоморфологів.

Перспективним напрямом є визначення предикторів, зокрема, неінвазивних маркерів патологічних змін фетоплацентарного комплексу, що сприятиме виявленню груп ризику вагітних і оцінюванню потенційних методів лікування та профілактики.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abdul–Oglyi LV. (2010). Morfogeneticheskie osobennosti razvitiya serdtsa i platsentyi v norme i pri narushenii ee formirovaniya. VIsnik problem biologiyi i meditsini. 3: 231–237. [Абдул–Оглы ЛВ. (2010). Морфогенетические особенности развития сердца и плаценты в норме и при нарушении ее формирования. Вісник проблем біології і медицини. 3: 231–237].
2. Antipkin YuG, Zadorozhnaya TD, Parnitskaya OI. (2016). Patologiya platsentyi (sovremennyie aspektyi). Kiev: OOO «Atopol»: 127. [Антипкин ЮГ, Задорожная ТД, Парницкая ОИ. (2016). Патология плаценты (современные аспекты). Киев: ООО «Атопол»: 127].
3. Avramenko NV, Nikiforov OA, Suhonos EA i dr. (2013). Analiz chastotyi obnaruzheniya vrozhdennyih porokov serdtsa pri provedenii prenatalnoy diagnostiki v Zaporozhskoy oblasti. Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal. 3 (78): 5–8. [Авраменко НВ, Никифоров ОА, Сухонос ЕА и др. (2013). Анализ частоты обнаружения врожденных пороков сердца при проведении пренатальной диагностики в Запорожской области. Запорожский медицинский журнал. 3 (78): 5–8].
4. Binder J, Carta S, Carvalho JS, Kalafat E, Khalil A, Thilaganathan B. (2020). Evidence for uteroplacental malperfusion in fetuses with major congenital heart defects. PloS one. 15 (2): e0226741.
5. Bokeriya LA, Stupakov IN, Gudkova RG. (2016). Congenital anomalies (defects) of the circulatory system in the Russian population and their surgical treatment (2005–2014). Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. 4: 202–206.
6. Camm EJ, Botting KJ, Sferruzzi–Perri AN. (2018). Near to one's heart: the intimate relationship between the placenta and fetal heart. Frontiers in physiology. 9: 629.
7. Campanale CM, Pasquini L, Santangelo TP, Iorio FS, Bagolan P, Sanders SP, Toscano A. (2019, Jul). Prenatal echocardiographic assessment of right aortic arch. Ultrasound Obstet Gynecol. 54 (1): 96–102.
8. Chai H, Yan Z, Huang K, Jiang Y, Zhang L. (2018). MicroRNA expression, target genes, and signaling pathways in infants with a ventricular septal defect. Molecular and cellular biochemistry. 439 (1–2): 171–187. doi: 10.1007/s11010-017-3146-2.
9. Chaithra S, Agarwala S, Ramachandra NB. (2022, Oct 5). High-risk genes involved in common septal defects of congenital heart disease. Gene. 840: 146745. Epub 2022 Jul 18. doi: 10.1016/j.gene.2022.146745. PMID: 35863714.
10. De La Calle M, Delgado JL, Verlohren S, Escudero AI, Bartha JL, Campillos JM et al. (2021). Gestational Age-Specific Reference Ranges for the sFlt-1/PlGF Immunoassay Ratio in Twin Pregnancies. Fetal Diagn Ther. 48 (4): 288–296. Epub 2021 Mar 30. doi: 10.1159/000514378. PMID: 33784677; PMCID: PMC8117392.
11. De Vivo A, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, D'anna R. (2008). Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand. 87 (8): 837–842. doi: 10.1080/00016340802253759. PMID: 18607829.
12. Fantasia I, Andrade W, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. (2019). Impaired placental perfusion and major fetal cardiac defects. Ultrasounds in Obstetrics & Gynecology. 53 (1): 68–72.
13. Findley TO, Crain AK, Mahajan S, Deniwar A, Davis J, Solis Zavala AS et al. (2022, Jan). Congenital heart defects and copy number variants associated with neurodevelopmental impairment. Am J Med Genet A. 188 (1): 13–23. Epub 2021 Sep 2. doi: 10.1002/ajmg.a.62484. PMID: 34472185.
14. Fung A, Manlhiot C, Naik S et al. (2013). Impact of Prenatal Risk Factors on Congenital Heart Disease in the Current Era. J Am Heart Assoc. 2: e00006410.
15. Galagan V et al. (2020). Genetic components of congenital heart defects in children. European journal of human genetics. 28; Suppl 1.
16. Garne E, Stoll C, Clementi M, Euroscan Group. (2001). Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart diseases

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

by ultrasound: experience from 20 European registries. Ultrasound Obstet. Gynecol. 17; 5: 386–391.
17. Grill S, Rusterholz C, Zanetti–Dällenbach R, Tercanli S, Holzgreve W, Hahn S, Lapaire O. (2009). Potential markers of preeclampsia-a review. Reproductive biology and endocrinology. 7 (1): 1–14.
18. Jayasena CN, Abbara A, Comninos AN, Narayanaswamy S, Maffe JG, Izzi–Engbeaya C et al. (2016). Novel circulating placental markers prokineticin-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1, soluble endoglin and placental growth factor and association with late miscarriage. Human Reproduction. 31 (12): 2681–2688.
19. Jeon HR, Jeong DH, Lee JY, Woo EY, Shin GT, Kim SY. (2021, Jul). sFlt-1/PlGF ratio as a predictive and prognostic marker for preeclampsia. J Obstet Gynaecol Res. 47 (7): 2318–2323. Epub 2021 May 10. doi: 10.1111/jog.14815. PMID: 33973302.
20. Josowitz R, Linn R, Rychik J. (2023). The Placenta in Congenital Heart Disease: Form, Function and Outcomes. NeoReviews. 24 (9): e569–e582.
21. Kardasevic M, Jovanovic I, Samardzic JP. (2016, Oct). Modern Strategy for Identification of Congenital Heart Defects in the Neonatal Period. Med Arch. 70 (5): 384–388. Epub 2016 Oct 25.
22. Kosharnyiy VV. Abdul–Oglyi LV, Demyanenko IA, Snisar ES. (2011). Morfogeneticheskie paralleli razvitiya serdtsa i platsentyi v norme i formirovanie porokov razvitiya serdtsa pri narushenii formirovaniya platsentyi. VIsnik problem blologlYi I meditsini. 2 (2): 145–148. [Кошарный ВВ. Абдул–Оглы ЛВ, Демьяненко ИА, Снисар ЕС. (2011). Морфогенетические параллели развития сердца и плаценты в норме и формирование пороков развития сердца при нарушении формирования плаценты. Вісник проблем біології і медицини. 2 (2): 145–148].
23. Krasuski RA, Bashore TM. (2016). Congenital heart disease epidemiology in the United States: blindly feeling for the charging elephant. Circulation. 134.2: 110–113.
24. Lalani SR, Belmont JW. (2014). Genetic basis of congenital cardiovascular malformations. Eur J Med Genet. 57 (8): 402–413. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.04.010.
25. Lawera A, Tong Z, Thorikay M, Redgrave RE, Cai J, Dinther M et al. (2019). Role of soluble endoglin in BMP9 signaling. Proceedings of the National Academy of Science of USA. 116 (36): 17800–17808.
26. Mahadevan A, Tipler A, Jones H. (2023, Sep 26). Shared developmental pathways of the placenta and fetal heart. Placenta. 141: 35–42.
27. Marelli AJ, Ionescu–Ittu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. (2014). Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. Circulation. 130 (9): 749–756.
28. Marigorta UM, Navarro A. (2013). High trans-ethnic replicability of GWAS results implies common causal variants. PLoS genetics. 9.6: e1003566.
29. Maslen, Cheryl L. (2018). Recent Advances in Placenta – Heart Interactions. Frontiers in Physiology. 9: 735.
30. Nejabati HR, Latifi Z, Ghasemnejad T, Fattahi A, Nouri M. (2017, Sep). Placental growth factor (PlGF) as an angiogenic/inflammatory switcher: lesson from early pregnancy losses. Gynecol Endocrinol. 33 (9): 668–674. Epub 2017 Apr 27.
31. Nussbaum R, Mclnnes RR, Willard HF. (2015). Thompson & Thompson genetics in medicine e-book. Elsevier Health Sciences.
32. Ou Y, Mai J, Zhuang J et al. (2016). Risk factors of different congenital heart defects in Guangdong, China. Pediatric research. 79: 549–558.
33. Ozcan T, Kikano S, Plummer S, Strainic J, Ravishankar S. (2021, May-Jun). The Association of Fetal Congenital Cardiac Defects and Placental Vascular Malperfusion. Pediatr Dev Pathol. 24 (3): 187–192. Epub 2021 Jan 25.
34. Pang V, Bates DO, Leach L. (2017). Regulation of human fetoplacental endothelial barrier integrity by vascular endothelial growth factors: competitive interplay between VEGF-A 165 a, VEGF-A 165 b, PlGF and VE-cadherin. Clinical Science. 131 (23): 2763–2775.
35. Pavlova A, Gurjeva O, Kurkevych A, Rudenko N, Yemec I. (2018). Assessment of accuracy of echocardiographic parameters in prenatal diagnostics of isolated vascular ring. Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery. 4 (33): 60–63.
36. Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK et al. (2018). Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited: A Scientific Statement From the American Heart Association. 138: 653.
37. Pishak VP, Ryznychuk MO. (2013). Analiz poshyrenosti pryrodzhenykhvadrozvytkuunovonarodzhenykhChernivetskoi oblasti za danymy henetychnoho monitorynhu. Ukraina. Zdorovia natsii. 1 (25): 28–32. [Пішак ВП, Ризничук МО. (2013). Аналіз поширеності природжених вад розвитку у новонароджених Чернівецької області за даними генетичного моніторингу. Україна. Здоров'я нації. 1 (25): 28–32].
38. Ramhorst R, Calo G, Paparini D, Vota D, Hauk V, Gallino L et al. (2019, Feb). Control of the inflammatory response during pregnancy: potential role of VIP as a regulatory peptide. Ann NY Acad Sci. 1437 (1): 15–21. Epub 2018 May 8. doi: 10.1111/nyas.13632. PMID: 29740848.
39. Rosamond W, Flegal K, Friday G et al. (2007). Heart disease and stroke statistics – 2007 update. Circulation. 115 (5): e69-e171. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179918. Erratum in Circulation. 115 (5):e172. Circulation. 2010 Jul 6; 122 (1) :e9.
40. Rossberg N, Stangl K. (2016). Pregnancy and cardiovascular risk: A review focused on women with heart disease undergoing fertility treatment. Eur J Prev Cardiol. 17: 567–623.
41. Rychik J, Goff D, McKay E, Mott A, Tian Z, Licht DJ, Gaynor JW. (2018). Characterization of the Placenta in the Newborn with Congenital Heart Disease: Distinctions Based on Type of Cardiac Malformation. Pediatric Cardiology. 39 (6): 1165–1171.
42. Saito, Yoshihiko. (2021). The role of the PlGF/Flt-1 signaling pathway in the cardiorenal connection. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 151: 106–112.
43. Shabana NA, Shahid SU, Irfan U. (2020). Genetic Contribution to Congenital Heart Disease (CHD). Pediatric Cardiology. 41 (1): 12–23.
44. Su W, Zhu P, Wang R. (2017). Congenital heart diseasesand their assosiatrion with the variant distribution features on susceptibility genes. Clin. Genet. 91 (3): 349–354.
45. Sun, Heather Y. (2021). Prenatal diagnosis of congenital heart defects: echocardiography. Translational pediatrics. 10.8: 2210.
46. Talalaiev KO, Babenko VA, Puchkova HV. (2017). Sposib zhyttia yak kliuchovyi chynnyk zdorovia natsii. Sotsialno-ekonomichnyi aspekt. Odeskyi medychnyi zhurnal. 6: 63–67. [Талалаєв КО, Бабенко ВА, Пучкова ГВ. (2017). Спосіб життя як ключовий чинник здоров'я нації. Соціально-економічний аспект. Одеський медичний журнал. 6: 63–67].
47. Vranekovic J, Bozovic IB, Zivkovic M, Stankovic A, Milic BB. (2019). LINE-1 DNA Bmethylation and congenital heart defects in down syndrome. Molecular and experimental biology in medicine. 2 (1): 34–37.
48. Warrington NM, Beaumont RN, Horikoshi M et al. (2019). Maternal and fetal genetic effects on birth weight and their relevance to cardio-metabolic risk factors. Nature Genetics. 51: 804–814.
49. Weckman AM, Ngai M, Wright J, McDonald CR, Kain KC. (2019). The Impact of Infection in Pregnancy on Placental Vascular Development and Adverse Birth Outcomes. Frontiers in Microbiology. 10: e1924.
50. Yoo SA, Kim M, Kang MC, Kong JS, Kim KM, Lee S, Kim WU. (2019). Placental growth factor regulates the generation of TH17 cells to link angiogenesis with autoimmunity. Nature Immunology. 20 (10): 1348–1359.
51. Zaidi S, Brueckner M. (2017). Genetics and Genomics of Congenital Heart Disease. Circulation Research. 120 (6): 923–940.
52. Zarrei M, MacDonald JR, Merico D, Scherer SW. (2015). A copy number variation map of the human genome. Nat Rev Genet. 16 (3): 172–183. doi: 10.1038/nrg3871.

Відомості про авторів:
Галаган Віра Олексіївна — д.мед.н., проф., зав. Спеціалізованого медико-генетичного центру НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. Чорновола, 28/1. https://orcid.org/0000-0001-6889-5152.
Лакатош Володимир Павлович — д.мед.н., проф. каф. акушерства та гінекології №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9. https://orcid.org/0000-0002-7999-1358.
Стаття надійшла до редакції 27.07.2023 р., прийнята до друку 10.10.2023 р.

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

УДК 612.017.1:615.37-039.42-053.2

О.А. Ошлянська[1], О.М. Охотнікова[1], О.І. Усова[1], І.В. Гедеон[2]

Випадок ранньої інтерферонопатії у дитини в розрізі використання сучасних рекомендацій із ведення цієї патології

[1]Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ
[2]Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 24-35. doi 10.15574/SP.2023.134.24

For citation: Oshlianska OA, Okhotnikova OM, Usova OI, Gedeon IV. (2023). A case of early interferonopathy in a child using modern recommendations for their management. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 24-35. doi 10.15574/SP.2023.134.24.

У статті викладені дані наукової літератури щодо етіології, патогенезу та клінічних проявів нещодавно виявленого захворювання — STING-асоційованої васкулопатії (SAVI) з дебютом в дитинстві, яка є генетично-детермінованою інтерферонопатією I типу, і клінічно проявляється симптомокомплексом акральної ішемії (lupus-like chilblain), інтерстиційним ураженням легень і іншою патологією внутрішніх органів. SAVI частіше маніфестує в перші місяці життя дитини і перебігає під масками різноманітних автоімунних та інфекційних хвороб. В статті наведені дані про диференційний діагноз SAVI, підкреслена важливість проведення генетичного дослідження для встановлення діагнозу. Зважаючи на рідкісність патології, в статтю включений переклад ACR-рекомендацій (2021) щодо лікування і спостереження хворих на інтерферонопатії. Стаття ілюстрована описом власного спостереження дитини з SAVI, діагностика якого проводилась за принципами, запропонованими в даних рекомендаціях. Описані принципи подальшого спостереження дитини, підкреслена необхідність мультидисциплінарного ведення пацієнтів з SAVI. Надані сучасні дані щодо прогнозу та подальшого перебігу захворювання.

Спостереження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення спостережень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, інтерферонопатія, випадок SAVI, ведення.

A case of early interferonopathy in a child using modern recommendations for their management

O.A. Oshlianska[1], O.M. Okhotnikova[1], O.I. Usova[1], I.V. Gedeon[2]
[1]Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine
[2]National Children's Specialised Hospital "OKHMATDYT", Kyiv, Ukraine

The article presents data from the scientific literature about the etiology, pathogenesis, and clinical manifestations of a recently discovered disease — childhood-onset STING-associated vasculopathy (SAVI), which is a genetically determined type I interferonopathy, and it clinically manifestes by a symptom complex of acral ischemia (lupus-like chilblain), interstitial lesions of the lungs and other pathologies of internal organs. SAVI more often manifests itself in the first months of a child's life and passes under the guise of various autoimmune and infectious diseases. The article provides data on the differential diagnosis of SAVI, and emphasizes the importance of genetic testing for diagnosis. Considering the rarity of the pathology, the article includes a translation of the ACR recommendations (2021) regarding the treatment and observation of patients with interferonopathy. The article is illustrated by a description of a child with SAVI, whose diagnosis was carried out according to the principles proposed in these recommendations. The principles of follow-up of the child are described, the need for multidisciplinary management of patients with SAVI is emphasized. Current data on the prognosis and further course of the disease are provided.

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, interferonopathy, SAVI case, management.

З 2004 р. перелік рідкісних ревматичних захворювань доповнився великою групою генетично обумовлених імуноопосередкованих патологій — автозапальними захворюваннями. Проте внаслідок рідкісності, ендемічності та полісиндромності, малодоступності генетичних досліджень у рутинній клінічній практиці, необхідних для підтвердження діагнозу, своєчасне виявлення часто залишається утрудненим. До однієї з груп автозапальних хвороб належить STING-асоційована васкулопатія з дебютом у дитинстві (SAVI), яка є розладом, що передбачає аномальне системне запалення, максимальні прояви якого спостерігаються у шкірі, кровоносних судинах і легенях. SAVI, як і інші автозапальні хвороби, є наслідком генетично обумовленої аномально посиленої неспецифічної імунної відповіді.

SAVI викликається мутаціями в гені білка STING1, який сприяє синтезу β-інтерферону (IFNβ). Фізіологічною функцією сигналопосередкованого білка STING є посилення вироблення інтерферонів проти вірусної ДНК та експресії генів, пов'язаних з інтерферонами. Мутація гена TMEM173 (або STING1), що кодує білок STING, є мутацією «посилення функції», оскільки за її наявності зростає активність білка STING, що призводить до надмірного синтезу IFNβ із подальшою постійною активацією ендотеліну [31]. Водночас аномально високі рівні IFNβ викликають надмірне запалення, що призводить до пошкодження тканин і розвитку симптомів SAVI.

Інтерферони (IFN) здебільшого продукуються плазмоцитами і є основою захисту організму від вірусних інфекцій. Існує три різних

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

типи IFN (рис. 1). IFN I типу становлять найбільше сімейство і поділяються на п'ять класів (IFNα, β, ε, κ і ω), які зазвичай розпізнаються клітинними рецепторами імунокомпетентних клітин (Toll-подібними рецепторами; рецепторами, подібними до гена-1, індукованого ретиноєвою кислотою; рецепторами, подібними до домену олігомеризації нуклеотидів), що призводить до їхньої активації. Також усі IFN I типу зв'язуються зі спільними рецепторами (IFNAR), подальший сигнальний шлях передбачає активацію янус-кінази-1 (JAK1) і тирозинкінази-2 (TYK2) та формування інтерферон-стимульованого генного фактора 3-комплексу (IGSF3), що включає перетворювач сигналу та активатор транскрипції (STAT) -1, -2 та інтерферонрегулюючий фактор (IRF) -9 [31].

У хворих із патогенними мутаціями в гені STING відбувається його автоактивація завдяки або повороту лігандзв'язуючого домену або унеможливленню зв'язування з його інгібітором. Водночас перериваються інші шляхи передачі сигналу.

Конститутивно надмірно активований STING сприяє фосфориляції рецепторів JAK1 і TYK2, зв'язуванню активаторів транскрипції STAT-1 і -2, після чого вони димеризуються, утворений димер переміщується до ядра клітини, де зв'язується з IFNγ-активованими сайтами (GAS), що посилює транскрипцію генів відповіді на IFN, у тому числі транскрипцію самого гена IFNβ [31].

Синтез і виділення інтерферонів та їх зв'язування з рецепторами IFN додатково активують STING і транскрипцію генів інших прозапальних цитокінів (інтерлейкіну (IL) -6, -1α, -10 і фактора некрозу пухлин-α) за механізмом позитивного зворотного зв'язку. Крім того, сама Янус-кіназа може безпосередньо дублювати ефекти STING. Унаслідок цього зростає кількість і відбувається активація Т-лімфоцитів-хелперів, посилюється презентація антигенів В-лімфоцитами та антитілоутворення, активуються макрофаги, дендритні клітини та природні кілери [31].

SAVI успадковується за автосомно-домінантним типом, тому в більшості випадків (73% [19]) цей стан є наслідком мутацій *de novo*, які виникають під час формування репродуктивних клітин (яйцеклітин або сперматозоїдів) або на ранніх стадіях ембріонального розвитку, а в родині хворої дитини не спостерігаються аналогічні випадки захворювання. Тому

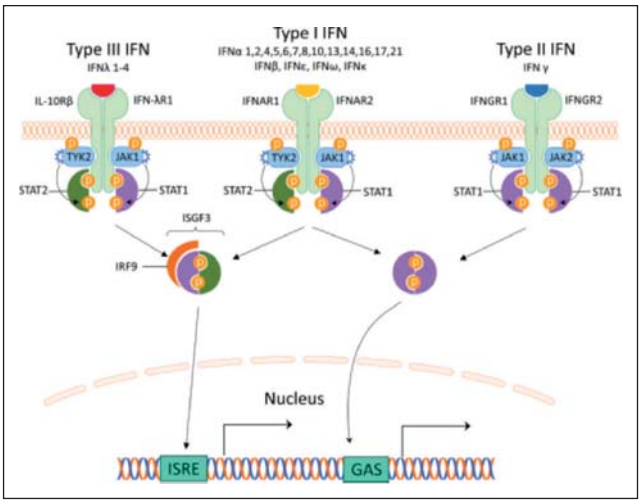


Рис. 1. Механізми імунотропної дії інтерферонів (пояснення в тексті) [31]

генетичне обстеження здорових батьків у таких випадках не доцільне. У пацієнтів із SAVI ідентифіковано 12 типів патогенних варіантів STING1, успадкованих або утворених *de novo* [42]. Варіанти автоактивації в STING1 описані за мутацій в екзонах 3–8, внесених до реєстру мутацій спадкових автозапальних захворювань [7,17]. Відомо сьогодні 777 варіантів послідовності в STING, найчастіше патогенні мутації спостерігаються в 5 екзоні гена STING1 [9]. Найпоширенішими є мутації p.N154S і p.V155M (35%) [19]. Гетерозиготні мутації є причиною захворювання у 81,8%, однак Lin та співавт. повідомили про 6 пацієнтів із SAVI з 4 неспоріднених сімей з рецесивною гомозиготною мутацією STING1 — p.R281W [17].

Тяжкість перебігу хвороби в більшості пацієнтів не залежить від типу мутації, але, за даними огляду H. Kim та співавт., пацієнти з мутацією p.N154S мають більш ранній початок захворювання (p=0,002) і більш серйозні ураження шкіри (p<0,001), ніж пацієнти з мутацією p.V155M, тоді як за різних мутацій не відмічено різниці в прояві респіраторних симптомів [19].

За даними різних метааналізів публікацій, серед описаних у 1980–2020 рр. 56 випадків SAVI вік на момент встановлення діагнозу коливається в широких межах від 1 дня до 65 років, обстежено трохи більше (54%) пацієнтів чоловічої статі [42]. Причому вік початку симптомів ще до 1 місяця від народження спостерігається в третини хворих, від 1 місяця до 1 року — у 41,2%, після 1 року — лише у 23,5% [13,19].

Першими проявами захворювання, які можна помітити вже в перші дні та місяці життя

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

хворої на SAVI дитини, є пошкодження тканин шкіри внаслідок порушення кровопостачання. Найчастіше вони локалізуються на обличчі, вухах, носі, пальцях рук і ніг.

Загалом, *ураження шкіри* притаманне 68–90,6% хворих на SAVI, причому у 29% пацієнтів відмічається тяжке ураження шкіри з великою втратою тканини [19,42]. Легкі ураження включають акральний та малярний висип, телеангіоектазії та ліведо. У когорті пацієнтів SAVI M.L. Fremond та співавт. [11] описують шкірні особливості в 21 хворого на SAVI як схожі на обмороження ураження з кількома типовими морфологічними ознаками (фіолетові бляшки, вузлики на обличчі, носі або вусі, дистально виразкові ураження з інфарктами, сітчасте ліведо, пустульоз), які провокуються холодом і локалізовані в акральних ділянках (пальці рук і ніг, вуха, ніс). Можуть відмічатися еритематозні бляшки і болючі виразки з утворенням струпів на інших відкритих ділянках — щоках, вилицях [1]. Більшість авторів [5,8,20] відмічають, що тяжка васкулопатія спостерігається в більшості (до 71%) пацієнтів. Проблеми зі шкірою загострюються в холодну погоду і здатні призводити до таких ускладнень, як рубці на вухах, перфорації носової перетинки (23,5% [19]), самоампутації пальців (25,5% [16,19]), дистрофії нігтів, порідіння волосся. Капіляроскопія визнана малоінформативним методом оцінювання стану мікроциркуляції за цієї патології [42].

Біопсія шкіри з ушкодженнями в доступних ділянках може бути корисною для виявлення нейтрофільного дерматозу, судинного васкуліту, фасціїту і гранулематозного нодулярного дерматиту, що в деяких випадках дає змогу підтвердити діагноз SAVI [10,37].

У середньому, за даними різних авторів, 70–84% хворих на SAVI розвивають другий важливий симптом — *інтерстиційне ураження легенів* [19,42]. Опис SAVI Y. Liu та співавт. надає класичний симптомокомплекс із наявністю легеневих, шкірних і судинних проявів, які маніфестували водночас в перші 8 тижнів життя, причому скарги у 2 пацієнтів на тахіпное відмічено ще в період новонародженості [25]. Ураження легень у процесі тривалого спостереження хворих відзначається у всіх пацієнтів і саме воно обумовлює високий ступінь інвалідності та смертності за цього захворювання, більше третини хворих потребують оксигенотерапії [19,22,25].

Незважаючи на те, що дебют інтерстиційного легеневого ураження у хворих на SAVI здебільшого відбувається в дитинстві, деякими авторами наведено описи респіраторних симптомів, які маніфестували у 64-, 17- і 6-річному віці. Клінічні прояви інтерстиційного ураження легень у пацієнтів з SAVI розвиваються поступово, спостерігається прогресуюча задишка (28,57%) і/або тахіпное, кашель до них додається лише у 12,5% пацієнтів [19,43]. Також є повідомлення про альвеолярні кровотечі у хворих на SAVI [29,35]. У 15,3% хворих на SAVI можливий розвиток легеневої артеріальної гіпертензії [19]. У разі тяжкого природного перебігу SAVI пацієнти можуть потребувати трансплантації легень. Іноді у хворих описуються інструментально підтверджені обструктивні порушення, в абсолютної більшості (80,9%) хворих знижується дифузійна здатність легень, дослідження якої вважається необхідним [19].

Важливим для своєчасного виявлення субклінічних уражень легень є залучення інших інструментальних методів дослідження. Рентгенологічно фіброз легень описано у ¾ пацієнтів ще в першому півріччі життя, здебільшого за відсутності клінічних проявів. Особливостями проявів легеневих уражень за даними комп'ютерної томографії постають матові помутніння, порушення легеневого малюнка за типом булижної мостової і кісти, що наближає їх до проявів уражень органів дихання за системних васкулітів та інших системних хвороб сполучної тканини. Використання комп'ютерної томографії високої розрішувальної здатності дає змогу розрізняти ділянки тканини у вигляді матового скла, кісти, ретикуляції, потовщення плеври, бронхоектази, виявляти ознаки емфіземи легень, лімфаденопатію та прояви легеневої гіпертензії. Біопсія легенів, незважаючи на можливість відокремлення імунного запалення від інфекційного, не доцільна для встановлення діагнозу SAVI, на думку більшості експертів [17,29,37]. Описано серію випадків SAVI з переважанням проявів ураження легень за відсутності шкірних уражень [29,30,32].

J. Munoz та співавт. [27] у своєму описі SAVI у хлопчика із васкулопатією шкіри, рецидивними лихоманками, інтерстиційним захворюванням легень і затримкою розвитку підкреслюють, що діагноз встановлено лише через 7 років, до чого пацієнт спостерігався та отримував лікування як хворий на гранулематоз з поліангіїтом. N. Konig та співавт. [21]

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

повідомляють про родичів із чотирьох поколінь із п'ятьма членами сім'ї, які мали ураження за типом вовчакоподібних обморожень (lupus-like chilblain). S.L.N. Clarke та співавт. [3] описують родину, у трьох поколіннях якої відмічалося інтерстиційне ураження легень у комбінації з раннім ювенільним артритом. Загалом близько 38% хворих на SAVI розвивають ураження суглобів, у 9,8–15,6% пацієнтів спостерігається міозит [19,39]. У випадках, серопозитивних за ревматоїдним фактором та антитілами, до циклічного цитрулінованого пептиду часто розвивається деструктивна артропатія, яку клінічно складно відрізнити від ювенільного ідіопатичного артриту [3,37].

У чверті пацієнтів спостерігаються патологічні переломи на тлі *остеопорозу* [39].

Сьогодні визнано, що клінічний фенотип SAVI дуже варіабельний, окрім проблем зі шкірою і легенями пацієнти можуть мати *рецидивну гарячку* (до 75,9 % [39]), *стійку лімфаденопатію та неврологічні прояви*. Останні реєструються рідше порівняно з іншими моногенними інтерферонопатіями, однак у 16,7% дітей першого року життя спостерігається кальцифікація базальних гангліїв [19]. Тому нейровізуалізацію слід проводити всім дітям із підозрою на інтерферонопатію, особливо за наявності неврологічної симптоматики, причому для виявлення кальцинатів краще обирати комп'ютерну томографію, для виявлення змін у речовині головного мозку доцільно віддати перевагу магнітно-резонансної томографії [40]. Є повідомлення про розвиток ураження очей (глаукоми та ретинопатії) за SAVI [4,11].

Інформація про клінічні особливості ураження печінки у хворих на SAVI обмежена, повідомляється про окремі випадки гепатиту та кістозного ураження печінки [15].

Затримка росту відмічається у 64,7% дітей з SAVI [19,39].

Майже в половині випадків SAVI у хворих спостерігається *цитопенічний синдром* (анемія та/або лейкопенія та/або тромбоцитопенія) [39].

Цікавим імунологічним феноменом у хворих на SAVI є виявлення автоантитіл, які реєструються, за метааналізами, у 90,3–98,22% [19,42]. Найчастіше автори виявляють антинуклеарні антитіла, антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла з низькою специфічністю до мієлопероксидази та протеїнази-3 і ревматоїдний фактор. Також відмічається помірне зменшення вмісту Т-лімфоцитів-хелперів, клітин пам'яті та зростання частки наївних Т-лімфоцитів. У всіх хворих підвищується вміст IFN у сироватці крові [39].

Хоча середній вік дебюту захворювання становить 8,5 місяця (0–13 років), загалом генетична діагностика проводиться із запізненням — у середньому у 8,5-річному віці (1,25–65 років, іноді — ретроспективно в пацієнтів, які померли в дорослому віці) [42].

За даними різних дослідників [19,39], існують асоціації між мутаціями генів і клінічними проявами хвороби. Так, у разі виявлення мутації p.S102P+F279L часто реєструється облітеруючий бронхіоліт, мутація p.V155M пов'язана з більш тяжким захворюванням легень (p=0,2), сімейні випадки з мутаціями p.G166E та p.G207E, навпаки, не мають легеневих уражень, пацієнти з мутацією p.N154S завжди мають васкулопатію (p=0,03), тоді як лише в пацієнтів із мутацією p.V155M вона реєструється лише в чверті випадків.

Отже, зазначений симптомокомплекс може суттєво відрізнятися, розвиватися неодночасно і нагадувати різні автоімунні захворювання. Диференційний діагноз SAVI має проводитися залежно від симптомокомплексу із захворюваннями, що проявляються інтерстиційним ураженням легень і ураженнями шкіри за типом *chilblain* чи інших синдромів акральної ішемії (насамперед із системними хворобами сполучної тканини та іншими автозапальними синдромами).

У поточний період важливу роль відіграє своєчасне проведення диференційного діагнозу з патологією, асоційованою із захворюванням, викликаним вірусом SARS-CoV-2 (COVID-19), оскільки вона також може супроводжуватися поточними й віддаленими ураженнями легень і шкіри. Метааналіз досліджень [34,36] свідчить, що ураження, подібні до обмороження, часто асоційовані з інфекцією SARS-CoV-2, найчастіше спостерігаються в пацієнтів молодшого віку, часто супроводжуються негативним тестуванням на SARS-CoV-2 та легкими (або повністю відсутніми) позашкірними симптомами. Проаналізовані авторами 4982 випадки *chilblain*, асоційованими з COVID-19, показують, що тільки 19% пацієнтів мають на момент клінічних проявів підтвердження інфікування SARS-CoV-2 (позитивні тести за полімеразною ланцюговою реакцією, серологічні тести або виявлення частинок вірусів у біоптатах). Клінічний перебіг *chilblain*, асоційованих із

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

COVID-19, є доброякісним: 80% повністю одужали, з них 47% — без лікування. Переважно шкірні прояви локалізуються на стопах (90%), на руках (18%), описуються як еритематозні або фіолетові папули, макули, бляшки, ерозії, везикули та булли [26,34]. Асоціація *chilblain* із COVID-19, на думку Axel De Greef [6], передбачувана, тому що підйом захворюваності на COVID-19 співпав із періодом максимальної маніфестації пов'язаних з автоімунною патологією і спричинених холодом сезонних уражень шкіри внаслідок вазоконстрикції глибоких шкірних артеріол, що призводить до аноксії, пошкодження капілярів і коагулопатії. Автор вважає, що більш тяжкі ураження шкіри є генетично обумовлені зниженою відповіддю на IFN або з наявністю антитіл до нього, проте підкреслює, що відсутність виявлення вірусних частинок у тканинах може свідчити, що вірус елімінований саме завдяки достатній активності IFN, що певною мірою суперечить цьому припущенню. Описані аналогічні випадки після вакцинації проти COVID-19 [28] свідчать, що вірус, як і вакцина, може бути тільки тригером *chilblain*-подібного ураження шкіри. Побічно ця гіпотеза передуючих інтерферонових порушень стверджується і в аналітичному огляді Hamideh Molaee, який у чверті пацієнтів зі шкірними маніфестаціями після клінічно маніфестного та безсимптомного COVID-19 відмічає наявність родинної історії *chilblain* (не пов'язаних із COVID-19) [26].

Саме тому, як зазначено вище, SAVI потребує проведення диференційного діагнозу з іншими інтерферонопатіями та іншими генетичними хворобами, які можуть мати спільні клінічні риси (табл. 1).

У разі виявлення підозрілого щодо інтерферонопатії симптомокомплексу в дитини «золотим стандартом» підтвердження діагнозу є проведення генетичного дослідження, яке дає змогу відокремити схожі на інтерферонопатії генетичні синдроми (табл. 2) та інші автозапальні хвороби.

Незважаючи на значний прогрес у вивченні патогенезу захворювання та впровадження в клінічну практику нових методів із використанням таргетної терапії, прогноз у пацієнтів із SAVI залишається не дуже оптимістичним: летальність і досі сягає 21,2% [39]. Середній вік на момент останнього обстеження пацієнтів, за даними більшості авторів, становить 12 років (діапазон — 0,4–54,1), більшість пацієнтів помирають у середньому віці 7 років (діапазон — 0,4–15); унаслідок дихальної недостатності, поліорганної недостатності, сепсису [19].

Протягом багатьох років спроби лікування SAVI відбувалися за загальними принципами лікування васкулопатій. Так, за даними ретроспективного аналізу [42], абсолютна більшість хворих отримує кортикостероїди (58,8% [42], 67,6% [11]) і 45,1% пацієнтів — імунодепресанти [19], 21,4% хворих послідовно отримують декілька імуносупресивних препаратів (хінолінові засоби, метотрексат, мофетилу мікофенолат, азатіоприн, лефлуномід, циклоспорин, циклофосфамід, колхіцин, талідомід) та біологічних засобів (ритуксимаб, тоцилізумаб, інфліксимаб, етанерцепт) без явного результату [19]. Більше третини пацієнтів, за даними різних метааналізів (30,3–35,3–43,24% [11,19,42]), отримують емпірично інгібітори Янус-кіназ, що дає змогу швидко купірувати лихоманку, поліпшити стан легень і шкіри. Лікування інгібіторами Янус-кіназ призупиняє прогресування ураження легенів у середньому протягом 2–3 років, але лише частково контролює периферичну васкулопатію та не нормалізує вмісту IFN [19]. Підкреслено, що стан шкіри та легеневого ураження поліпшується в 50% хворих на SAVI дітей. B. Lin та співавт. відмічають, що в пацієнтів з N154S-мутацією, коли не спостерігається поліпшення в разі призначення кортикостероїдів та інгібіторів Янус-кіназ, доцільно обговорити можливість призначення регуляторів Unc-51-подібної автофагію-активуючої кінази (ULK1) як альтернативного терапевтичного варіанта [23,24]. Повідомляється про випадки розвитку синдрому відміни інгібіторів Янус-кіназ і тяжкі інфекційні ускладнення з необхідністю подальшого проведення трансплантації легень в окремих випадках.

У 2021 р. ACR запропоновано рекомендації з ведення хворих на інтерферонопатії [14].

Метою лікування вважається контроль системних і органоспецифічних проявів захворювання та лікування ускладнень. За цими рекомендаціями, фармакологічне лікування інгібіторами Янус-кінази, зокрема барицитинібом, пропонується як оптимальний варіант лікування пацієнтів із I типом інтерферонопатії, оскільки дає змогу зменшити щоденне використання кортикостероїдів, призводить до клінічного поліпшення, включаючи зменшення проявів васкуліту, упередження спонтанних ампутацій та стабілізацію легеневого

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

Таблиця 1

Клінічні риси інтерферонопатій (хронічний атиповий нейтрофільний дерматоз із ліподистрофією та підвищеною температурою / синдром автозапального захворювання, пов'язаного з протеасомами (CANDLE/PRAAS), STING-асоційована васкулопатія з дебютом в дитинстві (SAVI) та Аркадьї–Гутьєра синдром (AGS) [14]

Генетичні захворювання	Клінічні риси інтерферонопатій
Системне запалення	
CANDLE/PRAAS, SAVI, AGS	Рекурентна лихоманка, гепатоспленомегалія, підвищення швидкості осідання еритроцитів, С-реактивного білка та вмісту IFN у крові
Шкірні ураження	
CANDLE/PRAAS	Нейтрофільний панікуліт, вузловий та анулярний висип, ліподистрофія
SAVI	*Chilblain*, акральна ішемія (від Рейноподібних феноменів до гангрени та втрати пальців)
AGS	*Chilblain*, панікуліт
Неврологічні ураження	
CANDLE/PRAAS	Головний біль, когнітивні порушення; люмбальна пункція: стерильний плейоцитоз. Кальцифікати базальних гангліїв
SAVI	Іноді кальцифікація базальних гангліїв
AGS	Затримка психічного розвитку, неврологічна регресія, прогресуюча мікроцефалія, вогнищеві моторні порушення, судоми. Люмбальна пункція: стерильний плейоцитоз, підвищення білків неоптерину та тетрагідронеоптерину, IFNα. За даними нейровізуалізації — лейкоенцефалопатія, кальцифікація, рання швидка атрофія мозку без кальцифікації, Моямоя-порушення
Легеневі ураження	
CANDLE/PRAAS	Легенева артеріальна гіпертензія без фіброзу
SAVI	Інтерстиційні легеневі ураження з- або без легеневої артеріальної гіпертензії
AGS	Легенева артеріальна гіпертензія
Ураження печінки	
CANDLE/PRAAS	Підвищення активності трансаміназ, стеатогепатоз
AGS	Підвищення активності трансаміназ
Метаболічні та ендокринні маніфестації	
CANDLE/PRAAS	Гіпертензія, гіперліпідемія, порушення толерантності до вуглеводів (метаболічний синдром)
AGS	Гіпотиреоїдизм, цукровий діабет, нецукровий діабет
М'язово-скелетні ураження	
CANDLE/PRAAS, SAVI, AGS	Артрит, контрактури суглобів, міозит
Ріст, розвиток	
CANDLE/PRAAS, SAVI, AGS	Затримка росту, зменшення кісткового віку, остеопороз, затримка пубертату
Гематологічні прояви	
CANDLE/PRAAS, SAVI, AGS	Анемія, лейкопенія, лімфопенія та/або тромбоцитопенія
Ураження очей	
CANDLE/PRAAS	Епісклерит, кератит
SAVI, AGS	Ретинопатія, глаукома
Кардіальні порушення	
AGS	Кальцифікація клапанів, кардіоміопатія

ураження в пацієнтів із SAVI [33]. Однак фармакокінетичні дослідження в дітей показують коротший період напіввиведення барицитинібу, вимагаючи частішого дозування, ніж у дорослих, що здатно суттєво погіршити комплаєнтність [18]. Руксолітиніб і тофацитиніб також пропонуються як потенційні варіанти лікування [12,21,41]. Однак на сьогодні жодний пацієнт із SAVI, який отримував лікування інгібіторами Янус-кіназ, не досяг повної ремісії [14].

Нижче наведено зазначені рекомендації з вказанням у дужках рівня згоди та рівня доказовості [14].

Головні принципи

A. Пацієнти з автозапальними інтерферонопатіями CANDLE/PRAAS, SAVI та/або AGS мають хронічне системне та органоспецифічне запалення; за відсутності лікування розвивається прогресуюче ураження органів і зростає ризик смертності (4C/4C/4C 9,8 0,7).

B. Для встановлення діагнозу CANDLE/PRAAS, SAVI та/або AGS необхідне генетичне дослідження, що полегшує вибір стартового лікування. Крім генетичного консультування, обов'язковим є скринінг на ускладнення для про-

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

Таблиця 2

Генетичні зміни за інтерферонопатій [14]

Генетичні захворювання	Гени
CANDLE/PRAAS-імітуючі синдроми/перехресні синдроми	
NEMO-NDAS-автозапальний синдром	IKBKG (екзон-5 делеція/поєднаний варіант)
SAMD9L-асоційований автозапальний синдром (SAAD)	SAMD9L (мутація зсуву)
Інші	RNASEH2B
SAVI-імітуючі синдроми/перехресні синдроми	
Дефіцит аденозин-дезамінази 2	ADA2
Сімейний люпус обмороження (CHBL)	TREX1, SAMHD1
COPA-синдром	COPA
AGS-імітуючі синдроми/перехресні синдроми	
Інші	RNASET2
Інші захворювання з частково перекриваючим фенотипом	
Спондилоенхондродисплазія	ACP5
Синглтон–Мертена синдром	IFIH1, DDX58
Ретинальна ангіопатія з церебральною лейкодистрофією	TREX1
Тріхогепатоентеритний синдром	TTC37, SCIV2L
Дефіцит ліпополісахаридвідповідаючого подібного до бежевого якоря білка (LRBA)	LRBA
Моногенні люпуси	Дефіцити компонентів комплементу та ін.

гнозування подальшого перебігу (5D/5D/4C 9,5 1,0).

C. Метою лікування інтерферонопатій I типу є зменшення ступеня системного запалення та ураження органів, щоб запобігти або обмежити розвиток і/або прогресування їх пошкодження та підвищити якість життя (2B/2B/2B 9,8 0,5)

D. У хворих на CANDLE/PRAAS, SAVI та/або AGS необхідність тривалого моніторингу активності захворювання, органоспецифічного ураження/пошкодження та ускладнень, пов'язаних із лікуванням, потребує участі мультидисциплінарної команди (5D/5D/4C 9,9 0,3).

Індивідуальні особливості спостереження

I. Пункти, які слід враховувати для діагностичної оцінки

1. Пацієнти з незрозумілим системним запаленням (у тому числі підвищення С-реактивного білка (СРБ), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) і/або IFN і клінічні прояви, які включають висип, ліподистрофію, скелетно-м'язові, неврологічні, легеневі та метаболічні знахідки) мають бути швидко обстежені для виключення CANDLE/PRAAS, SAVI та/або AGS, що включає проведення генетичного обстеження, клінічне оцінювання, зосереджене на ступені ураження органів, скринінг на наявність супутніх захворювань (4C/4C/4C 9,8 0,7).

2. Пацієнтів із клінічними симптомами CANDLE/PRAAS, SAVI та/або AGS, які не є носіями будь-якої мутації, що викликають зазначені захворювання, слід передати до спеціалізованих дослідницьких центрів, здатних провести подальше обстеження та лікування (5D/5D/5D 9,8 0,5).

Генетичне оцінювання

3. Мутації в таких генах, що викликають захворювання, мають бути включені в генетичний аналіз (у разі підозри на CANDLE/PRAAS: PSMB8, PSMA3, PSMB4, PSMB9, PSMB10, POMP і PSMG2; у разі підозри на SAVI: STING1 (раніше TMEM173); у разі підозри на AGS: TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR1, IFIH1, LSM11 і RNU7-1 (4C/4C/4C 9,8 0,6).

4. Генетичні ураження, що імітують CANDLE/PRAAS, SAVI та/або AGS, мають бути введені до діагностичного генетичного обстеження: для станів, подібних до CANDLE: варіанти сплайсингу в IKBKG, мутації зсуву кадра в SAMD9L та рецесивні мутації в RNASEH2 (A, B, C); для станів, подібних до SAVI: TREX1, ADA2 і COPA; для станів, подібних до AGS: RNASET2 (4C/4C/4C 9,4 0,9).

Клінічне оцінювання

5. У пацієнтів із підозрою на CANDLE/PRAAS, SAVI та/або AGS оцінювання захворювання та супутніх захворювань, пов'язаних із лікуванням, має включати скринінг на шкірні, неврологічні, легеневі, печінкові, серцеві, гематологічні, офтальмологічні, метаболічні ураження, ураження опорно-рухового апарату, оцінювання росту та розвитку.

6. Нейровізуалізацію слід проводити особам із підозрою на неврологічні симптоми (магнітно-резонансну томографію для виявлення змін білої та сірої речовини, комп'ютерну

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

томографію для виявлення церебральної кальцифікації) (4C/4C/4C 9,8 0,4).

7. У пацієнтів із передбачуваним CANDLE/PRAAS, SAVI та/або AGS забір зразків тканини за необхідності (наприклад, спинномозкової рідини, якщо є підозра на неврологічне ураження, або біопсія шкіри з уражень) можуть підтвердити діагноз (4C/4C/4C 9.4 1.1).

8. Усі пацієнти мають пройти базове обстеження для виключення імунодефіциту, яке включає щонайменше історію інфекцій, оцінювання субпопуляцій лімфоцитів і рівні імуноглобулінів (4C/4C/4C 9,3 1,5).

II. Що слід враховувати у лікуванні

9. Лікування пацієнтів із CANDLE/PRAAS, SAVI та/або AGS має бути спрямоване на досягнення ремісії або низької активності захворювання, щоб запобігти прогресуванню пошкодження органів. Для пацієнтів із SAVI та CANDLE/PRAAS контроль захворювання слід підтримувати за допомогою мінімально можливої дози глюкокортикоїдів (2B/2B/2B 4C/4C/ не визначені)

10. Інгібітори Янус-кіназ є корисними для поліпшення симптомів у CANDLE/PRAAS, SAVI та/або AGS (2B/2B/2B 9,3 0,9).

11. У пацієнтів із CANDLE/PRAAS, SAVI та/або AGS перед призначенням інгібіторів Янус-кіназ скринінг на супутні захворювання має велике значення. Наразі рекомендовано контролювати вірусне навантаження в сечі та крові, щоб запобігти вірусним ураженням органів, таким як нефропатія (4C/4C/5D 9,3 1,6).

12. Глюкокортикоїди є корисними для поліпшення симптомів CANDLE/PRAAS або SAVI. Тривале призначення глюкокортикоїдів не поліпшує неврологічних характеристик AGS, хоча в гострий період глюкокортикоїди можуть бути корисними для лікування запальних станів, не пов'язаних з ураженням центральної нервової системи (4C/4C/5D 9,0 1,3).

III. Що слід враховувати в довгостроковому моніторингу

13. Мультидисциплінарна команда потрібна для оптимального ведення пацієнтів з CANDLE/PRAAS, SAVI та/або AGS, вона збирається на основі проявів захворювання пацієнта (5D/5D/5D 9,9 0,3).

14. Слід регулярно контролювати активність захворювання та ушкодження від захворювання залежно від нозологічної одиниці, активності й тяжкості, оцінюючи специфічні для захворювання симптоми за допомогою валідованої шкали оцінки якості життя, а також шляхом урахування частоти пропусків школи (5D/5D/5D 5D/5D/5D 9,3 1,8).

15. Під час кожного відвідування слід контролювати розвиток дітей (5D/5D/5D 9,8 0,4).

16. Немає доказів того, що ризики для пацієнтів із CANDLE/PRAAS,SAVI та/або AGS щодо COVID-19 вищі, ніж у здорового населення. Тому лікування інтерферонопатії не слід припиняти, якщо немає конкретних протипоказань (5D/5D/5D 9,5 0,8).

17. Загалом, для CANDLE/PRAAS та SAVI усі рутинні вакцини (живі та неживі) показані за відсутності призначення імуносупресивної терапії або глюкокортикоїдів, хоча це має бути розглянутим індивідуально в кожному окремому випадку.

Отже, для своєчасного виявлення SAVI необхідно у всіх пацієнтів молодшого віку з комбінацією ураження легень і наявністю ознак шкірного васкуліту після проведення всебічного обстеження і виключення інших причин рекомендувати генетичне дослідження для підтвердження діагнозу. Принципи подальшого спостереження хворих на SAVI дітей передбачають оцінювання клінічних проявів захворювання (лихоманка, висип, периферичний акральний васкуліт і дистрофічні зміни, респіраторні симптоми — задишка, тахіпное, стомлюваність тощо) за кожного відвідування та лабораторний моніторинг системних проявів запалення, функції нирок, статевого розвитку, росту, щорічне дослідження мінеральної щільності кісток.

Крім того, залежно від виявлення тих чи інших симптомів хвороби доцільно регулярно проводити обстеження для виключення уражень суглобів, м'язів, ендокринних порушень, уражень печінки (у т.ч. еластографію), огляди окуліста, ортодонта, кардіолога, невролога, рекомендувати подальший щорічний інструментальний моніторинг у разі виявлених змін.

Нижче наведено випадок ранньої діагностики SAVI відповідно до використання вищенаведених рекомендацій. Спостереження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення спостережень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

Хлопчик народжений від здорових молодих батьків (родинний анамнез обтяжений: у бабусі — псоріаз), 1 вагітності (на 12–14-му тижнях мати отримувала антибіотикотерапію з

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

приводу бореліозу), 1 термінових фізіологічних пологів. Маса тіла при народженні — 3 кг 300 г, довжина тіла — 54 см. Оцінка за шкалою Апгар — 7/7 балів. Щеплений за календарем у перші півроку, у т.ч. БЦЖ. На грудному вигодовуванні був 2 місяці. На дитячі інфекційні захворювання не хворів. Зі слів матері, періодично відмічався розвиток афтозного стоматиту після вживання цитрусових. У віці 2,5 місяця був контакт із матір'ю, яка хворіла на лабораторно підтверджений COVID-19. Оскільки водночас у дитини помітили погіршення апетиту, її госпіталізували за місцем мешкання (медична документація відсутня), де у зв'язку з виявленим ураженням бронхолегеневої системи призначили антибактеріальну терапію. Дані проведеного обстеження та огляду дитини не надано.

У 4-місячному віці дитини мати почала відмічати гіперемію щік, стоп, іноді з ціанотичним відтінком. Хлопчика оглянуто педіатром, зміни розцінено як атопічний дерматит, проведено лікування зволожувальними засобами, антигістамінними препаратами без достатнього ефекту. Оглянуто дерматологом, запідозрено синдром Джанотті—Крості, рекомендовано використання топічних кортикостероїдів, після чого відмічено частковий ефект. Після їх припинення шкірні зміни прогресували, а після перенесення дитиною неуточненого респіраторного захворювання, що супроводжувалося інтестинальними проявами, у 9 місяців вже відмічено ціанотичну набряклу еритему з елементами деструкції на щоках, кінчику носа, пальцях кистей і стоп, підошвах над ліктьовими суглобами. На момент повторної консультації дерматологом припущено наявність *lupus pernio*, рекомендовано і проведено в 10 місяців панч-біопсію шкіри стегна, за результатами якої виявлено гіперкератоз епідермісу, інфільтрацію його нейтрофілами, базальну вакуолізацію, спонгіоз, міжволокнистий муциноз дерми та лімфоцитарну периваскулярну інфільтрацію. На підставі даних панч-біопсії дитині встановлено діагноз підгострого шкірного вовчака. Проте ретроспективно оцінюючи дані біопсії, можна відмітити, що наявність нейтрофільного дерматозу та васкулопатії в дитини молодшого віку дає змогу припустити автозапальне захворювання.

Для виключення системних проявів хвороби дитину вперше всебічно обстежено в умовах багатопрофільного стаціонару Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» у віці 11–12 місяців.

На момент госпіталізації стан хлопчика — середньої тяжкості, температура тіла — 36,6°С, частота дихання — 26 на хв, частота серцевих скорочень — 110 на хв. Сатурація кисню — 99%. Велике тім'ячко — 05×0,5 см. На обличчі, тулубі, стопах, кистях — поширена еритематозна висипка із синюшним відтінком, набряклістю пальців, ділянками виразок на IV–V пальцях кистей та стопах (рис. 2). Слизові оболонки — без патологічних змін. Лімфовузли не збільшені. Перкуторний тон над легенями — ясний легеневий. Аускультативно в легенях — пуерильне дихання, проводиться у всі відділи легень, без патологічних шумів. Тони серця за аускультації — достатньої звучності, ритм правильний, патологічні шуми не вислуховуються. Живіт доступний глибокій пальпації, не збільшений, безболісний. Печінка виступає з-під правої реберної дуги на 1 см, селезінка не пальпується. Випорожнення не змінені. Сечовипуск вільний, діурез достатній.

Нижче наведено дані досліджень, проведених дитині. Загальний аналіз крові: гемоглобін дещо знижений (108–109 г/л), невисокий лейкоцитоз (10,9–12,1×10^9/л), тромбоцитоз (664–539×10^9/л), ШОЕ помірно підвищене — 39–34 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: білок — 80 г/л, активність лужної фосфатази — 210 Од/л, лактат дегідрогенази — 353 Од/л, аланінамінотрансферази — 51 О/л, аспартатамінотрансферази — 56 Од/л, креатинфосфокінази — 16 Од/л, вміст сечовини — 3,8 ммоль/л, креатиніну — 16 мкмоль/л, глюкози — 4,7 мкмоль/л, калію — 4,8 ммоль/л, хлоридів — 105 ммоль/л, натрію — 138 ммоль/л, кальцію іонізованого — 1,2 ммоль/л, феритину — 117,8 мкг/л, СРБ — 4,3 мг/дл. Сироватковий амілоїд А — 6,5 мкг/мкл — не підвищений (норма — до 8 мкг/мкл).

Коагулологічне дослідження: парціальний тромбопластиновий час — 32 с, тромбіновий час — 13,8 с, фібриноген — 3,88 г/л, протромбіновий час 15 с, міжнародне нормалізоване відношення — 1,1, протромбіновий індекс — 88%, вовчаковий антикоагулянт — 1,18 (референтні значення — до 1,2), антитромбін III — 128,9% (норма — 80–120%), D-димер — 1,72 (норма — до 0,5).

Під час імунологічного дослідження виявлено суттєво підвищений вміст імуноглобулінів G у крові — 22,13 г/л, M — 1,19 г/л, A — 0,86 г/л; за даними оцінки субпопуляцій лімфоцитів пери-

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

Рис. 2. Ураження шкіри різних ділянок тіла за типом люпус-подібних *chilblain* у *дитини В.* 12-місячного віку з SAVI (фотографії люб'язно надано батьками дитини)

феричної крові відзначено збільшення популяції В-лімфоцитів, зниження абсолютної кількості Т-лімфоцитів, не виявлено зовсім природних кілерів. Вміст імуноглобуліну Д — у межах норми (0,1 г/л). С3-компонент комплементу — 1,56 г/л (референтні значення — 0,8–1,5 г/л), С4 — 0,27 г/л (0,12–0,36 г/л), активність (СН50) — 91 ЛО (19–65 ЛО). Вміст циркулюючих імунних комплексів дещо підвищений (69; за норми до 50). Ревматоїдний фактор — позитивний, антинуклеарні антитіла — 4,3 (позитивні), аДНКІІ — 52 МО/мл (позитивні). Вміст IL-1 у сироватці крові помірно підвищений (12 пг/л, за норми до 3 пг/л).

За результатами загального аналізу сечі та копрологічного дослідження не виявлено патологічних змін.

За даними рентгенографії органів грудної клітки відмічено двобічні полісегментарні затінення, потовщення плеври за відсутності лімфаденопатії.

Під час УЗД органів черевної порожнини відзначено збільшення передньо-заднього розміру печінки (81 мм) за її нормальної структури, з боку інших органів особливостей та патологічних проявів не встановлено.

Інших виразних змін з боку внутрішніх органів, центральної нервової системи та органів почуттів в дитини також не винайдено. За даними УЗД серця порожнини серця, стінки та клапани не змінені, патологічних токів не було, фракція викиду — 70%. Дуга аорти — без особливостей.

Хлопчика консультовано генетиком, хвороби накопичення та мітохондріальна патологія виключено за оцінкою результатів визначення профілів амінокислот та ацилкарнітинів методом тандемної мас-спектрометрії. Консультовано також гематологом, виключено патологію системи гемостазу. Оглянуто неврологом (без патології), окулістом (звуження судин сітківки). Враховуючи родинний анамнез псоріазу, консиліумом

Рис. 3. Зменшення проявів уражень шкіри носа, репарація уражень шкіри щоки через 1 місяць від початку лікування тофацитинібом у *дитини В.*, 1 рік 5 міс.

дерматологів обговорено виключення атипового псоріатичного ураження шкіри. Виписано зі стаціонару за наполяганням батьків у зв'язку з гострим респіраторним захворюванням у матері.

Дитині призначено патогенетичну дезагрегантну, вазоактивну терапію для симптоматичного поліпшення трофіки тканин із порушенням перфузії та профілактики розвитку легеневої артеріальної гіпертензії. Продовжено обстеження дитини для виключення *lupus-like*-змін (*chillblain*) за інших хвороб (постковідний синдром, паранеопластичний синдром та автозапальні захворювання) під час повторної госпіталізації через 1 місяць. Враховуючи анамнез COVID-19, виключено порушення, пов'язані з SARS-CoV-2. Імуноглобуліни класу М та G до SARS-CoV-2 та антитіла до S-та N-протеїнів у дитини не виявлено.

Проведено магнітно-резонансну томографію всього тіла (T2 COR 6 mm b50, b800/ADC TRA 5 mm, T2 TIRM SAG 4 mm, T1 TSE SAG 4 mm, T1VIBE DIX TRA 4 mm), за результатами якої не відмічено змін головного мозку та кісток черепа, проте відзначено збереження множинних ділянок гіповентиляції легень у дорзальних сегментах, підвищення гідрофільності середостіння.

Враховуючи виявлений симптомокомплекс зі шкірними змінами у вигляді подібних до обмороження акральних уражень, наявність

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

інтерстиційного ураження легень, взято біологічний матеріал для проведення генетичного дослідження.

Оскільки після 12 місяців у хлопчика виявлено погіршення стану шкіри, наростання уражень носа, вух, тому *ex juvantibus* розпочато системну кортикостероїдну терапію. На цей час батьки самостійно припинили вазоактивну терапію, після чого знову відмічено погіршення симптомів з боку шкіри.

Після цього отримано результати проведеного генетичного тестування варіантів 574 генів (лабораторія INVITAE, США), асоційованих з імунодефіцитами та автозапальними синдромами: виявлено патогенну гетерозиготну мутацію в гені TMEM173 (STING1) (exon 6, c.616T>G p.Cys206Gly). Також відмічено гетерозиготні мутації в генах NOD2, ITGB3, LLRC&A, TERT (імовірно, клінічно незначущі).

Дитині розпочато терапію інгібітором Янускіназ тофацитинібом. Через 1 місяць у дитини збережено підвищення ШОЕ, лейкоцитоз, проте виявлено невеликі позитивні зміни з боку шкіри (рис. 3).

Через 2 місяці імунологом запропоновано участь у клінічному дослідженні з використанням іншого інгібітора Янус-кіназ та одночасне припинення застосування інших медикаментів. Після чого дитина профільними фахівцями не спостерігалася, генетичне консультування родини не проводилося, батьки самостійно зробили генетичне обстеження (що було недоцільно, оскільки патологія є автосомно-домінантною, клінічних проявів хвороби в анамнезі у батьків не було, у дитини очікувалася мутація *de novo*), патогенні мутації не відмічалися. Дані подальшого катамнезу на момент написання статті відсутні.

Висновки

Отже, SAVI є тяжкою генетично обумовленою автозапальною хворобою (інтерферонопатією) з раннім початком, яка може призводити до самоампутації пальців, дихальної недостатності та передчасної смерті. В абсолютної більшості випадків SAVI є спорадичним захворюванням. SAVI слід запідозрити в будь-якого пацієнта раннього віку з інтерстиційним захворюванням легень навіть за відсутності васкулопатії; у разі комбінації ураження легень і наявності ознак акральної ішемії в дитини генетичне дослідження є обов'язковим під час обстеження дитини. Враховуючи подальшу можливість розвитку поліорганного ураження, спостереження дитини має бути обов'язково мультидисциплінарним.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Chia J, Eroglu F, Ozen S et al. (2016). Failure to thrive, interstitial lung disease, and progressive digital necrosis with onset in infancy. J Am Acad Dermatol. 74 (1): 186–189.
2. Clarke SL, Pellowe EJ, de Jesus AA et al. (2016). Interstitial lung disease caused by STING-associated vasculopathy with onset in infancy. Am J Respir Crit Care Med. 194 (5): 639–642.
3. Clarke SLN, Robertson L, Rice G et al. (2020). Type 1 interferonopathy presenting as juvenile idiopathic arthritis with interstitial lung disease: report of a new phenotype. Pediatr Rheumatol Online J. 18 (1): 37.
4. Cooray S, Henderson R, Solebo A L, Ancliffe P, Eleftheriou D, Brogan PA. (2021). Retinal vasculopathy in STING-associated vasculitis of infancy (SAVI). Rheumatology (Oxford). 60: e351–353.
5. Dai YF, Liu XY, Zhao ZP, He JX, Yin QQ. (2020). Stimulator of Interferon Genes-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy: A Systematic Review of Case Reports. Front. Pediatr. 8: 577918. doi: 10.3389/fped.2020.577918.
6. De Greef A, Pierre G, Baeck M. (2022). Pandemic chilblains: Are they SARS-CoV-2-related or not? Clinical Immunology. 237: 108984.
7. De Jesus AA (ed). (2002). STING1 (NM_198282.4) sequence variants. URL: https://infevers.umai-montpellier.fr/web/search.php?n=24.
8. Du Y, Liu M, Nigrovic PA, Dedeoglu F, Lee PY. (2023, Mar). Biologics and JAK inhibitors for the treatment of monogenic systemic autoinflammatory diseases in children. J Allergy Clin Immunol. 151 (3): 607–618. Epub 2023 Jan 25. doi: 10.1016/j.jaci.2022.12.816. PMID: 36707349; PMCID: PMC9992337.
9. Eleftheriou D et al. (2019). Genetic interpheronopathies. In: Hashkes Philip J, Laxer Ronald M, Simon Anna, editors. Textbook of autoinflammation. Cham Switzerland AG: Springer: 433–453.
10. Falcon S, Weinfurtner RJ, Mooney B, Niell BL. (2018). SAVI SCOUT® localization of breast lesions as a practical alternative to wires: Outcomes and suggestions for troubleshooting. Clinical Imaging. 52: 280–286. https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2018.07.008.
11. Fremond ML, Hadchouel A, Berteloot L et al. (2021). Overview of STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI) among 21 patients. J Allergy Clin Immunol Pract. 9 (2): 803–818.e11.
12. Frémond ML, Rodero MP, Jeremiah N, Belot A, Jeziorski E, Duffy D et al. (2016). Efficacy of the Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in the treatment of vasculopathy associated with TMEM173-activating mutations in 3 children. J Allergy Clin Immunol. 138: 1752–1755.
13. Ganeva M, Petrova G, Mihailova S et al. (2022). STING-associated vasculopathy with onset in infancy: the first case in Bulgaria and review of the literature, Biotechnology & Biotechnological Equipment. 36; 1: 773–781. doi: 10.1080/13102818.2022.2112909. https://www.tandfonline.com/loi/tbeq20.
14. Gedik KC, Lamot L, Romano M et al. (2022, May). The 2021 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology Points to Consider for Diagnosis and Management of Autoinflammatory Type I Interferonopathies: CANDLE/PRAAS, SAVI, and AGS. Arthritis & Rheumatology. 74; 5: 735–751. doi: 10.1002/art.42087.
15. Ishikawa T, Tamura E, Kasahara M, Uchida H, Higuchi M, Kobayashi H et al. (2021). Severe liver disorder following liver transplantation in STING-

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

associated vasculopathy with onset in infancy. J Clin Immunol. 41: 967–974.
16. Jain A, Misra DP, Sharma A, Wakhlu A, Agarwal V, Negi VS. (2018). Vasculitis and vasculitis-like manifestations in monogenic autoinflammatory syndromes [review]. Rheumatol Int. 38: 13–24.
17. Jeremiah N, Neven B, Gentili M, Callebaut I, Maschalidi S, Stolzenberg MC et al. (2014). Inherited STING-activating mutation underlies a familial inflammatory syndrome with lupus-like manifestations. J Clin Invest. 124: 5516–5520.
18. Kim H, Brooks KM, Tang CC, Wakim P, Blake M, Brooks SR et al. (2018). Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and proposed dosing of the oral JAK1 and JAK2 inhibitor baricitinib in pediatric and young adult CANDLE and SAVI patients. Clin Pharmacol Ther. 104: 364–373.
19. Kim H, de Jesus AA, Brooks SR et al. (2018). J Interferon Cytokine Res. 38: 171–185.
20. Kim H, de Jesus AA, Brooks SR, Liu Y, Huang Y, VanTries R et al. (2018). Development of a validated interferon score using NanoString technology. J Interferon Cytokine Res. 38: 171–185.
21. Konig N, Fiehn C, Wolf C et al. (2017). Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in STING. Ann Rheum Dis. 76 (2): 468–472.
22. Li J, An S, Du Z. (2020). Familial interstitial lung disease caused by mutation of the STING1 gene. Front Pediatr. 8: 543.
23. Lin B, Berard R, Al Rasheed A et al. (2020). A novel STING1 variant causes a recessive form of STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI). J Allergy Clin Immunol. 146: 1204–1208.e6.
24. Lin B, Berard R, Al Rasheed A, Aladba B, Kranzusch PJ, Henderlight M et al. (2020). A novel STING1 variant causes a recessive form of STING associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI). J Allergy Clin Immunol. 146: 1204–1248.
25. Liu Y, Jesus AA, Marrero B et al. (2014). Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. N Engl J Med. 371 (6): 507–518.
26. Molaee H, Emadi SN, M Imunya JMN, Davoudi–Monfared E, Mohammed A, Razavi Z. (2022, Mar). Chilblain or perniosis-like skin lesions in children during the COVID-19 pandemic: A systematic review of articles. Dermatol Ther. 35 (3): e15298. Epub 2022 Jan 25. doi: 10.1111/dth.15298. PMID: 34981615.
27. Munoz J, Rodiere M, Jeremiah N et al. (2015). Stimulator of interferon genes-associated vasculopathy with onset in infancy: a mimic of childhood granulomatosis with polyangiitis. JAMA Dermatol. 151 (8): 872–877.
28. Paparella R, Tarani L, Properzi E et al. (2022). Chilblain-like lesions onset during SARS-CoV-2 infection in a COVID-19-vaccinated adolescent: case report and review of literature. Italian Journal of Pediatrics. 48: 93. https://doi.org/10.1186/s13052-022-01296-5.
29. Picard C, Thouvenin G, Kannengiesser C, Dubus JC, Jeremiah N, Rieux–Laucat F et al. (2016). Severe pulmonary fibrosis as the first manifestation of Interferonopathy (TMEM173 mutation). Chest. 150: e65–71.
30. Raffaele CGL, Messia V, Moneta G et al. (2020). A patient with stimulator of interferon genes-associated vasculopathy with onset in infancy without skin vasculopathy. Rheumatology (Oxford). 59 (4): 905–907.
31. Runnblom L, Leonard D. (2019). Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease. Lupus Science & Medicine. 6: e000270. doi: 10.1136/ lupus-2018-000270.
32. Saldanha RG, Balka KR, Davidson S et al. (2018). A mutation outside the dimerizati on domain causing atypical STING-associated vasculopathy with onset in infancy. Front Immunol. 9: 1535.
33. Sanchez GA, Reinhardt A, Ramsey S, Wittkowski H, Hashkes PJ, Berkun Y et al. (2018). JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment ofautoinflammatory interferonopathies. J Clin Invest. 128: 3041–3052.
34. Sawires R, Pearce C, Fahey M et al. (2022). COVID-toes: An ecological study of chilblains and COVID-19 diagnoses in Victoria, Australia. PLOS Glob Public Health. 2 (10): e0000488. doi: 10.1371/journal.pgph.0000488.
35. Sönmez HE, Karaaslan C, de Jesus AA, Batu ED, Anlar B, Sözeri B et al. (2020). A clinical score to guide in decision making for monogenic type IFNopathies. Pediatr Res. 87: 745–752.
36. Starkey SY, Mar K, Kashetsky N. (2022, Nov 18). Chilblain-like lesions coinciding with the SARS-CoV-2 pandemic. Clinics in Dermatology. 18: 33. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2022.09.010.
37. Tang X, Xu H, Zhou C, Peng Y, Liu H, Liu J et al. (2020). STING-associated vasculopathy with onset in infancy in three children with new clinical aspect and unsatisfactory therapeutic responses to tofacitinib. J Clin Immunol. 40: 114–122.
38. Tokgun PE, Karagenc N, Karasu Uğ. (2023). Treatment of STING-associated vasculopathy with onset in infancy in patients carrying a novel mutation in the TMEM173 gene with the JAK3-inhibitor tofacitinib. Arch Rheumatol. 38 (x): I–VII. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2023.9927.
39. Torreggiani S, Alehashemi S, Mitchell J. (2020). Clinical Features and Outcomes in STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy (SAVI) ACR Convergence. Abstrac 1234567890Ct number: 1158. URL: https://acrabstracts.org/abstract/clinical-features-and-outcomes-in-sting-associated-vasculopathy-with-onset-in-infancy-savi/.
40. Vanderver A, Prust M, Kadom N, Demarest S, Crow YJ, Helman G et al. (2015). Early-onset Aicardi-Goutières syndrome: magnetic resonance imaging (MRI) pattern recognition. J Child Neurol. 30: 1343–1348.
41. Volpi S, Insalaco A, Caorsi R. (2019). Efficacy and Adverse Events During Janus Kinase Inhibitor Treatment of SAVI Syndrome. Journal of Clinical Immunology. 39: 476–485. https://doi.org/10.1007/s10875-019-00645-0.
42. Wang Y, Wang F, Zhang X. (2021). STING-associated vasculopathy with onset in infancy: a familial case series report and literature review. Ann Transl Med. 9 (2): 176. https://dx.doi.org/10.21037/atm-20-6198.

Відомості про авторів:
Ошлянська Олена Анатоліївна — д.мед.н., проф., проф. каф. педіатрії дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України імені П.Л. Шупика; керівник НПЦ дитячої ревматології та транзитивного супроводу дітей та підлітків з ревматичними хворобами ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-20. https://orcid.org/0000-0002-9782-9709.
Охотнікова Олена Миколаївна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6; тел. (044) 236-21-97. https://orcid.org/0000-0003-2498-0560.
Усова Олена Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6.
Гедеон Інна Володимирівна — зав. Спеціалізованим кабінетом медичної допомоги дітям із бульозним епідермолізом НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.
Стаття надійшла до редакції 11.07.2023 р., прийнята до друку 10.10.2023 р.

SCHONEN

FILTRUM®
Gastro Gel

Унікальна формула Silidex®5

колоїдна форма кремнію

+

гідратована форма кремнію

3-6 років
по 5 мл
3 рази на день*

6-12 років
по 10 мл
3 рази на день*

12 років та дорослі
по 15 мл
3 рази на день*

*Рекомендоване дозування для дітей від 3-х років в складі комплексної терапії при постінфекційному гастроентероколіті, згідно Експертної оцінки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України». Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я. Фільтрум Гастро гель, 200 мл. Не є лікарським засобом. Має побічні ефекти та протипоказання. За більш детальною інформацією звертайтесь до листка-вкладиша. DMUA.FILTR.23.11.01.

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

УДК 616.34-002.2-053.2-08

О.Г. Шадрін[1], Р.В. Марушко[1], Т.Л. Марушко[1], А.А. Ковальчук[1], Р.В. Мостовенко[2]

Синдром мальабсорбції після перенесеного гастроентериту в дітей, оптимізація терапії

[1]ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М Лук'янової НАМН України», м. Київ
[2]Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 37-43 doi 10.15574/SP.2023.37.

For citation: Shadrin OH, Marushko RV, Marushko TL, Kovalchuk AA, Mostovenko RV. (2023). Malabsorption syndrome after gastroenteritis in children, optimization of therapy. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 37-43 doi 10.15574/SP.2023.37.

Період реконвалесценції після перенесеного гастроентериту в дітей у сучасних умовах досить часто ускладнюється розвитком постінфекційного синдрому мальабсорбції, у патогенезі якого важливою ланкою є розвиток синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР). Наразі питання лікування СНБР у дітей остаточно не вирішені. Можливою альтернативою антибактеріальній терапії СНБР можна вважати застосування сучасних ентеросорбентів.

Мета — оцінити ефективність додавання високодисперсного діоксиду кремнію до комплексу терапії синдрому мальабсорбції після перенесеного гастроентериту в дітей.

Матеріали та методи. Під спостереженням було 30 дітей віком від 3 до 12 років із клінічними проявами синдрому мальабсорбції після перенесеного протягом останніх 6 місяців гастроентериту. Пацієнтам на тлі стандартного лікування призначено високодисперсний діоксид кремнію протягом 3–5 діб. У динаміці оцінено суб'єктивні скарги пацієнтів, клінічні симптоми та результати копрологічного і бактеріологічного дослідження фекалій.

Результати. У разі додавання високодисперсного діоксиду кремнію до комплексу лікування в переважної більшості пацієнтів (за окремими показниками, у 75–85%) відмічалася швидка нормалізація кратності та консистенції випорожнень, зменшення частоти та вираженості метеоризму, поліпшення перетравлення та засвоєння нутрієнтів за показниками копрологічного дослідження, що позитивно позначалося на загальному стані пацієнтів. Результати бактеріологічного дослідження фекалій у динаміці лікування показали суттєве зменшення частоти виявлення та кількості умовно-патогенних бактерій, грибків, а також тенденцію до підвищення кількості представників індигенної мікрофлори.

Висновки. Результати роботи дають змогу рекомендувати додавати ентеросорбцію із застосуванням високодисперсного діоксиду кремнію до комплексу відновлювальної терапії в дітей із синдромом мальабсорбції після перенесеного гастроентериту.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, синдром мальабсорбції, синдром надмірного бактеріального росту, ентеросорбенти, високодисперсний діоксид кремнію.

Malabsorption syndrome after gastroenteritis in children, optimization of therapy

O.H. Shadrin[1], R.V. Marushko[1], T.L. Marushko[1], A.A. Kovalchuk[1], R.V. Mostovenko[2]
[1]SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv
[2]National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT», Kyiv, Ukraine

The period of convalescence after gastroenteritis in children in modern circumstances is often complicated by the development of post-infectious malabsorption syndrome, in the pathogenesis of which the development of bacterial overgrowth syndrome (BOS) is important. At present, the issue of treatment of BOS in children has not been finally resolved. The use of modern enterosorbents can be considered a good alternative to antibacterial therapy of BOS.

Purpose — to evaluate the effectiveness of the inclusion of highly dispersed silicon dioxide in the complex therapy of malabsorption syndrome after gastroenteritis in children.

Materials and methods. 30 children aged from 3 to 12 years with malabsorption syndrome after gastroenteritis during the last 6 months were under observation. Patients on the background of standard treatment were prescribed highly dispersed silicon dioxide for 3–5 days. In dynamics, subjective complaints of patients and/or their parents were assessed, clinical symptoms and results of coprological and bacteriological examination of feces were evaluated.

Results. While including highly dispersed silicon dioxide into the treatment, in the vast majority of patients (according to individual indicators, 75–85%), a rapid normalization of the frequency and consistency of stools, a decrease in the frequency and severity of flatulence, improvement of digestion and assimilation of nutrients according to the indicators of a coprological study, which had a positive effect on the general condition, were noted. The results of the bacteriological examination of feces in dynamics showed a significant decrease in the frequency of detection and the number of opportunistic bacteria, fungal flora and tendency to increase the number of representatives of the indigenous microflora.

Conclusions. The results of the work make it possible to recommend the inclusion of enterosorption with the usage of highly dispersed silicon dioxide in the complex of restorative therapy in children with malabsorption syndrome after gastroenteritis.

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 institution mentioned in the work. The informed consent of the children's parents was obtained for the conducting the studies. No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, malabsorption syndrome, bacterial overgrowth syndrome, enterosorbents, highly dispersed silicon dioxide.

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

Вступ

Актуальність проблеми визначається тим, що гострі кишкові інфекції (ГКІ), поширеність яких посідає одне з найперших місць у структурі захворюваності дітей в усьому світі, у тому числі в Україні, у сучасних умовах досить часто спричиняють розвиток постінфекційної гастроінтестинальної патології, у тому числі функціональних розладів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), синдрому мальабсорбції, порушення мікробіоценозу верхніх і нижніх відділів кишечника, патології гепатобіліарного тракту, постінфекційних закрепів тощо [3,14]. Формування хронічної гастроінтестинальної патології після перенесеної ГКІ має довготривалі негативні наслідки для здоров'я дитини, які позначаються на фізичному розвитку, когнітивних функціях та емоційному статусі дитини, у деяких випадках слугують тригером розвитку тяжких хронічних захворювань органів ШКТ, у тому числі алергічних, аутоімунних [6,8].

До сучасних особливостей ГКІ в дітей відносять суттєве переважання в етіології захворювання вірусів (за даними різних авторів, від 60% до 90%), які викликають тяжкі та стійкі структурні ушкодження слизової оболонки тонкої кишки, над патогенними і умовно-патогенними бактеріями. Також обтяжують перебіг періоду реконвалесценції та створюють умови для формування постінфекційної гастроентерологічної патології такі особливості сучасного перебігу, як часте поєднання вірусно-вірусних і вірусно-бактеріальних етіологічних факторів захворювання, затяжний або атиповий перебіг, тривале виділення збудників, перебіг захворювання на тлі коморбідних станів (хронічна патологія ШКТ, харчова алергія, порушення мікробіоценозу біотопів ШКТ, імунодефіцитні стани) [3,4,8].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, 3–17% захворювань на ГКІ в дітей трансформується у хронічну діарею [2,4,14]. Як показали епідеміологічні дослідження, серед причин хронічної діареї в дітей старшого віку найчастішим є синдром мальабсорбції після перенесеного гострого гастроентериту. Клінічними ознаками синдрому мальабсорбції є діарея різної інтенсивності зі збільшенням кратності випорожнень, порушення характеру випорожнень (рідкі, пінисті, жирні), метеоризм, абдомінальний біль, відставання фізичного розвитку дитини, полігіповітаміноз.

У патогенезі синдрому мальабсорбції після перенесеного гастроентериту найбільш вагомими чинниками є ушкодження інфекційними агентами слизової оболонки тонкої кишки зі стійким порушенням структури і функціональних властивостей ворсинчастого епітелію та синдром надмірного бактеріального росту (СНБР), в основі якого лежить підвищене заселення тонкої кишки переважно фекальною мікрофлорою [4,6]. Встановлено, що найчастіше СНБР спостерігається за ротавірусних інфекцій. У нормі для дитячого віку характерним є низький рівень загального обсіменіння біотопу тонкої кишки. Але в умовах тривалого запального процесу в дітей збільшується загальна кількість бактерій та змінюється видовий склад мікрофлори. Унаслідок надлишкового бактеріального росту слизова оболонка тонкої кишки заселяється мікроорганізмами до основи ворсинок та власної пластинки за її патології.

За сучасними уявленнями, основними причинами СНБР, який розвивається після перенесеної ГКІ, є моторні порушення, порушення процесів порожнинного та пристінкового травлення, тривала дієтотерапія в гострому періоді кишкової інфекції, порушення слизового бар'єра та місцевого імунітету тонкої кишки [9,10].

Наявність СНБР у періоді реконвалесцентності створює умови, що забезпечують підтримання мінімального запалення слизової оболонки тонкої кишки, порушення процесів перетравлення та абсорбції нутрієнтів, надмірне газоутворення, розвиток та підтримання гіперсенситивності слизової оболонки кишечника, розвиток порушень кишкової моторики [6,9].

У лікуванні синдрому мальабсорбції після перенесеного гастроентериту в дітей використовують ферменти, препарати симетикону, регулятори моторики кишечника, цитопротектори, вітаміни групи В, гепатопротектори, пробіотики.

Поширеним методом лікування СНБР є застосування антибактеріальної терапії, хоча доцільність її застосування сьогодні багатьма педіатрами піддається сумніву, зважаючи на стрімке зростання антибіотикорезистентності в усьому світі та значну частоту розвитку побічних ефектів від застосування антибіотиків, особливо широкого спектра дії.

Тому актуальним є пошук ефективних і безпечних методів лікування СНБР у пацієнтів дитячого віку. Перспективним у цьому плані можна вважати додавання ентеросорбції для ко-

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

рекції стану біотопу тонкої кишки до комплексу лікування синдрому мальабсорбції після перенесеного гастроентериту.

Сьогодні ентеросорбенти широко застосовуються в педіатричній практиці, входять до схем лікування багатьох захворювань у дитячій гастроентерології та алергології, у тому числі за гострих кишкових інфекцій, функціональних та органічних захворювань ШКТ, харчової алергії та інших алергічних захворювань, а також за наявності захворювань, що супроводжуються гострою або хронічною інтоксикацією, за гострих отруєнь тощо. Сучасні ентеросорбенти для застосування в педіатрії повинні відповідати високим вимогам: мати високу сорбційну ємкість для забезпечення достатнього клінічного ефекту від застосування відносно невеликих доз, проявляти селективну сорбційну активність щодо токсичних речовин та не виводити з організму корисні нутрієнти і бактерії, не подразнювати слизові оболонки травного тракту, мінімально всмоктуватись у кишечнику та не чинити системної дії, мати зручну для застосування в дітей форму випуску.

Цим вимогам відповідають сучасні ентеросорбенти на основі високодисперсного діоксиду кремнію. Ця група сорбентів характеризується вираженою сорбуючою активністю щодо широкого спектра ендогенних та екзогенних токсичних речовин різного походження, у тому числі бактерій та мікробних ендотоксинів, вірусів, харчових алергенів, токсичних продуктів, що можуть утворюватися внаслідок порушення процесів перетравлювання їжі.

Основною особливістю високодисперсного діоксиду кремнію, що обумовлена його фізико-хімічними властивостями, є висока здатність сорбувати білок. Ця властивість лежить в основі його застосування для видалення екзотоксинів, ендотоксинів, а також для фіксування мікроорганізмів, міцел, ліпопротеїдів. Завдяки наявності на поверхні мікроорганізмів різноманітних білкових структур, високодисперсний діоксид кремнію активно сорбує патогенну мікрофлору (до 10^{10} мікробних тіл на 1 грам речовини) та виводить її з кишечника, а це забезпечує виражений протимікробний ефект [13,16].

Є думка, що механізм протимікробної дії високодисперсного діоксиду кремнію ґрунтується на деяких особливостях взаємодії сорбенту з мікроорганізмами. Розміри частинок діоксиду кремнію значно менші (4–40 нм) за розміри мікроорганізмів (1–10 мм). За рахунок цього саме частинки сорбенту активно сорбуються на мікробних клітинах, а не навпаки, викликаючи ефект аглютинації, що значно збільшує адсорбційну здатність сорбенту до мікроорганізмів [15]. При цьому навіть за низької концентрації високодисперсні частинки діоксиду кремнію здатні ефективно об'єднувати мікроорганізми в конгломерати, що перешкоджає їхній адгезії на поверхні слизової оболонки кишечника.

Експериментальні дослідження показали, що високодисперсний діоксид кремнію має також виражені антидіарейні властивості, що пояснюється блокуванням дії стимуляторів секреції рідини в кишечнику (дезоксихолатів натрію, цАМФ і серотоніну) шляхом впливу на відповідні рецептори та вираженими гідрофільними властивостями діоксиду кремнію, що забезпечує структурування кишкового вмісту [13,15].

Клінічними дослідженнями підтверджено високу ефективність застосування ентеросорбентів на основі діоксиду кремнію за наявності захворювань ШКТ (ГКІ, синдром подразненого кишечника, функціональна диспепсія тощо), у тому числі в педіатричній практиці [5,12,13]. У ряді робіт показано, що додавання ентеросорбції до комплексу лікування бактеріальних та вірусних кишкових інфекцій у дітей сприяє швидкому усуненню основних гастроентерологічних симптомів і скороченню тривалості захворювання [7].

Встановлено, що діоксид кремнію практично не всмоктується через слизові оболонки ШКТ — понад 99% виводиться з калом у незміненому вигляді, до системного кровотоку проникає менше 1% діоксиду кремнію. У крові кремній не зв'язується з білками, а перебуває у формі водорозчинної ортокремнієвої кислоти та виводиться із сечею [1,15].

Експериментально доведено, що діоксид кремнію не токсичний та не канцерогенний за тривалого (21 місяць для мишей та 24 місяці для щурів) введення з кормом. Також доведено відсутність репродуктивної токсичності та генотоксичності [17].

Усе вищенаведене підтверджує перспективність застосування ентеросорбентів на основі високодисперсного діоксиду кремнію в педіатричній практиці. Однак їхня ефективність за наявності різної патології, вибір оптимальних доз та курсу застосування, питання безпечності використання в дітей наразі залишаються предметом вивчення.

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

Мета дослідження — оцінити ефективність додавання ентеросорбенту на основі високодисперсного діоксиду кремнію до комплексу терапії синдрому мальабсорбції після перенесеного гастроентериту в дітей.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням було 30 дітей віком від 3 до 12 років зі стійкими гастроінтестинальними розладами після перенесеного протягом останніх 6 місяців вірусного або бактеріального гастроентериту, у тому числі 17 дітей віком від 3 до 6 років, 13 дітей віком від 6 до 12 років.

Усі діти пройшли детальне обстеження з урахуванням скарг, анамнезу, результатів клінічного обстеження (дані про перенесені ГКІ, особливості перебігу захворювання, наявність синдрому мальабсорбції), клініко-параклінічного обстеження із застосуванням лабораторних загальноклінічних, бактеріологічних, алергологічних, інструментальних методів обстеження для виключення функціональних захворювань кишечника, затяжної кишкової інфекції, паразитарної інвазії, харчової алергії, целіакії, вродженої ферментопатії, дебюту запального захворювання кишечника.

У клінічній картині всіх хворих переважали прояви синдрому мальабсорбції (збільшення кратності випорожнень, рідкі, пінисті і/або жирні випорожнення, метеоризм, підвищений вміст нейтрального жиру, неперетравленої клітковини, крохмалю, м`язових волокон у калі за результатами копрограми).

Пацієнти на тлі стандартного комплексного лікування (лікувальне харчування, пробіотики, ферменти, симетикон) отримували високодисперсний діоксид кремнію — дієтичну добавку «Фільтрум® Гастро Гель», активним інгредієнтом якої є стандартизований дрібнодисперсний гідрат діоксиду кремнію з питомою площею поверхні частинок понад 230 м^2/г, зареєстрований під торговою маркою Silidex 5™ [11].

Крім високої сорбційної ємності за рахунок основної діючої речовини, цей ентеросорбент має додаткові переваги завдяки особливій формі гелю кремнієвої кислоти, який обволікає слизову оболонку кишечника, тим самим перешкоджає адгезії мікроорганізмів, їхній колонізації, транслокації з кишечника у внутрішнє середовище організму, а також чинить цитопротекторну та протизапальну дію на слизові оболонки, що є важливим для відновлення морфологічного та функціонального стану слизових оболонок ШКТ після перенесеного гастроентериту.

Пацієнти отримували ентеросорбент «Фільтрум® Гастро Гель» у дозі:

— діти віком від 3 до 6 років — по 5 мл 3 рази на добу,

— діти віком від 6 до 12 років — по 10 мл 3 рази на добу, протягом 3–5 діб.

Для оцінювання ефективності використовували:

- клініко-епідеміологічний анамнез;

оцінку суб'єктивних скарг пацієнтів і/або батьків;

- об'єктивну оцінку динаміки клінічних симптомів (кратність і характер випорожнень, загальний стан дитини, стан ШКТ, апетит, сон);
- результати копрограми та бактеріологічного дослідження калу.

Статистичну обробку результатів проведено з використанням електронних таблиць програми «Microsoft Exel» та пакету прикладних програм «Statistica for Windows» v.6.0, Stat SoftInc. (США), SPSS 13.0. Вірогідність відмінностей порівняльних показників визначено за допомогою критерію Стьюдента (t) та номінальних даних за допомогою точного критерію Фішера, відмінності прийнято статистично значущими за $p<0,05$.

Роботу виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол обстеження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення обстеження отримано інформовану згоду батьків дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати аналізу клініко-лабораторних показників у динаміці застосування ентеросорбенту на основі високодисперсного діоксиду кремнію в комплексі загальноприйнятої терапії в дітей із синдромом мальабсорбції після перенесеного гастроентериту наведено в таблиці.

Аналіз динаміки клінічних симптомів показав, що на початку дослідження такі прояви синдрому мальабсорбції, як порушення кратності та характеру випорожнень, метеоризм, відмічалися у 80–90% дітей. На 3-тю добу застосування ентеросорбенту прояви метеоризму зникли або значно зменшились у 16 (53,3%) із 24 дітей, на 5-ту добу тільки 5 (16,7%) дітей мали незначні прояви метеоризму. У динаміці застосування ентеросорбенту відмічалася також швидка нормалізація кратності випорожнень та їхньої консистенції. На початку обстеження кратність випорожнень була збільшена в переважної більшості пацієнтів: у 19 (63,3%) дітей вона

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

Таблиця

Частота основних симптомів захворювання в дітей (n=30) у динаміці застосування високодисперсного діоксиду кремнію, абс. (%)

Клінічні симптоми	До застосування	3-тя доба застосування	5-та доба застосування
Порушення загального стану	16 (53,3)	9 (30,0)	5 (16,7)
Больовий абдомінальний синдром	15 (50,0)	7 (23,3)	3 (10,0)
Метеоризм	24 (80,0)	8 (47,0)	5 (16,7)
Нудота	18 (60,0)	11 (36,7)	7 (23,3)
Порушення апетиту	21 (70,0)	16 (53,3)	5 (16,7)
Підвищення кратності випорожнень (понад 2 рази/добу)	25 (83,3)	8 (26,7)	4 (13,3)
Порушення характеру випорожнень (рідкі, пінисті, жирні)	27 (90,0)	10 (33,3)	6 (20,0)
Патологічні домішки в калі (неперетравлена їжа, слиз)	20 (66,7)	5 (16,7)	4 (13,3)

становила від 3 до 5 разів на добу, у 6 (20,0%) дітей — від 5 до 7 разів на добу. У 20 (66,7%) дітей консистенція випорожнень була рідкою, у 7 (23,3%) — кашкоподібною, 16 (53,3%) дітей у випорожненнях мали домішки неперетравленої їжі, 9 (30,0%) — значну кількість слизу. Спостереження в динаміці показало, що на 5-ту добу застосування високодисперсного діоксиду кремнію тільки в 4 (13,3%) дітей зберігалося підвищення кратності випорожнень до 3–4 разів/добу. Відмічалася також швидка нормалізація характеру випорожнень — вже на 3-тю добу консистенція випорожнень нормалізувалася в більшості пацієнтів, на 5-ту добу тільки 6 (20,0%) дітей мали розріджені або кашкоподібні випорожнення. Цей ефект зберігався в більшості дітей і після завершення курсу ентеросорбенту — на момент контрольного огляду через 7 діб після завершення курсу високодисперсного діоксиду кремнію 21 (70,0%) дитина не мала порушень консистенції випорожнень, у 9 (30,0%) дітей вони мали кашкоподібну консистенцію та незначні домішки слизу.

На початку спостереження більшість пацієнтів мали скарги на періодичний біль у животі, зазвичай пов'язаний з метеоризмом, нудоту, зниження і/або вибірковість апетиту. У динаміці відмічалася тенденція до зменшення частки дітей з цими скаргами. Так, больовий абдомінальний синдром уже за 3 доби лікування значно зменшився в половини дітей, на 5-ту добу лікування із застосуванням ентеросорбенту скарги на періодичний біль у животі спостерігалися тільки в 3 (10,0%) пацієнтів. Суттєве поліпшення апетиту в динаміці спостереження виявлялося в 15 (50,0%) дітей. На завершення обстеження лабільність апетиту залишалася тільки в 5 (16,7%) осіб.

За результатами контрольного клінічного огляду дітей через 7 діб після завершення курсу ентеросорбції із застосуванням високодисперсного діоксиду кремнію, позитивний клінічний ефект зберігався практично у всіх пацієнтів.

Копрологічне та бактеріологічне дослідження фекалій у динаміці показало, що за результатами копрограми до застосування ентеросорбенту вміст нейтрального жиру в калі був помірним у 15 (50,0%) дітей та значним — у 10 (33,3%) дітей, неперетравлена та перетравлена клітковина, крохмаль виявлялися в значній кількості у 18 (60,0%) дітей, неперетравлені м'язові волокна — в 11 (36,7%) дітей, що свідчило про порушення процесів перетравлення та процесів абсорбції нутрієнтів у кишечнику. На момент обстеження на 5-ту добу застосування ентеросорбенту нейтральний жир у калі виявлявся в значній кількості в 1 (3,3%) дитини, у помірній кількості — у 5 (16,7%) дітей, неперетравлена та перетравлена клітковина, крохмаль, неперетравлені м'язові волокна в помірній кількості — у 8 (26,7%) пацієнтів.

Бактеріологічне дослідження фекалій у 20 (66,6%) пацієнтів у динаміці (до курсу ентеросорбції із застосуванням високодисперсного діоксиду кремнію та за 2 тижні після курсу) показало достовірне зниження рівня умовно-патогенних бактерій (клебсієла, протей, ентеробактер, стафілококи) у середньому від 6,9±0,6 lgКУО/г до 4,7±0,53 lgКУО/г ($P<0,05$) та грибів роду *Candida* — від 4,3±0,45 lgКУО/г до 3,2±0,35 lgКУО/г ($P<0,05$), а також зменшення в динаміці частоти асоціацій умовно-патогенних бактерій (від 45% до 10%). Поряд із цим виявлялася тенденція до збільшення рівня біфідобактерій (від 6,45±0,76 lgКУО/г до 7,8±0,9 lgКУО/г, $P<0,05$), лактобактерій (від 6,74±0,62 lgКУО/г до 7,57±0,7 lgКУО/г, $P<0,05$) та *Escherichia coli* з нормальними властивостями (від 6,03±0,7 lgКУО/г до 6,5±0,66 lgКУО/г, $P>0,05$).

Аналіз отриманих результатів показав, що додавання високодисперсного діоксиду кремнію

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

(дієтична добавка «Фільтрум® Гастро Гель») до комплексу лікування синдрому мальабсорбції в дітей після перенесеного гастроентериту дало змогу насамперед швидко нормалізувати кратність і консистенцію випорожнень (відповідно у 84,0% і 77,8% пацієнтів), зменшити частоту і вираженість метеоризму (у 79,2% пацієнтів), поліпшити перетравлення та засвоєння нутрієнтів за показниками копрологічного дослідження, нормалізувати або покращити показники мікрофлори кишечника, що позитивно позначилося на загальному стані пацієнтів.

На думку авторів, позитивні ефекти від додавання високодисперсного діоксиду кремнію у формі гелю кремнієвої кислоти до комплексу лікування постінфекційного синдрому мальабсорбції передусім можна пояснити його високою сорбційною активністю, яка дає змогу швидко усувати СНБР, а також цитопротекторними та відновлювальними властивостями гелевої форми ентеросорбенту.

Враховуючи дані про високу частоту розвитку синдрому мальабсорбції після перенесеного гастроентериту, патогенетичну роль СНБР та значне і тривале порушення структури й функціональних властивостей ворсинчастого епітелію у його виникненні та підтриманні, а також результати цього спостереження, можна вважати доцільним додавання ентеросорбції із застосуванням високодисперсного діоксиду кремнію до комплексу лікування дітей з вищезазначеною патологією. Перевагу можуть мати гелеві форми ентеросорбенту, які поряд із сорбувальним ефектом чинять цитопротекторну та відновлювальну дію на слизові оболонки ШКТ.

Індивідуальна переносимість ентеросорбенту «Фільтрум® Гастро Гель» у застосованих дозах була доброю у всіх 30 хворих. У динаміці застосування в жодному випадку не виявлено будь-яких негативних реакцій або посилення гастроентерологічних проявів, у тому числі закрепів. Алергічних реакцій також не відмічено. Вищезазначений продукт має гарні органолептичні властивості і добре сприймається дітьми. Він зручний для застосування та легко дозується. Відмови пацієнта від застосування продукту не було.

Висновки

За літературними даними, у сучасних умовах період реконвалесценції після перенесеного гастроентериту в дітей досить часто ускладнюється формуванням гастроінтестинальної патології, у тому числі розвитком постінфекційного синдрому мальабсорбції, який має довготривалі негативні наслідки для здоров'я дитини, позначається на її загальному стані, фізичному розвитку, когнітивних функціях та емоційному статусі. У патогенезі синдрому мальабсорбції після перенесеного гастроентериту однією з визначальних ланок є розвиток СНБР, який забезпечує підтримання мінімального запалення слизової оболонки тонкої кишки, порушення процесів перетравлення та абсорбції нутрієнтів, надмірне газоутворення, формування вісцеральної гіперчутливості та гіперсенситивності слизової оболонки кишечника, розвиток порушень кишкової моторики.

Наразі питання лікування СНБР у дітей остаточно не вирішені. Антибактеріальна терапія не завжди ефективна, враховуючи стрімкий розвиток антибіотикорезистентності, та має високу частоту негативних реакцій у пацієнтів дитячого віку. Можливою альтернативою антибактеріальній терапії можна вважати застосування сучасних високоефективних ентеросорбентів.

Наведений досвід додавання ентеросорбції із застосуванням високодисперсного діоксиду кремнію до комплексу лікування синдрому мальабсорбції після перенесеного гастроентериту в дітей показав, що в переважної більшості пацієнтів (за окремими показниками, у 75–85%) швидко нормалізувалася кратність і консистенція випорожнень, зменшилася частота і вираженість метеоризму, поліпшилося перетравлення і засвоєння нутрієнтів за показниками копрологічного дослідження, що позитивно позначилося на загальному стані пацієнтів. Результати бактеріологічного дослідження фекалій у динаміці показали, що в лікуванні постінфекційного синдрому мальабсорбції із додаванням високодисперсного діоксиду кремнію суттєво зменшилася частота виявлення і кількість умовно-патогенних бактерій та відмічалася тенденція до підвищення кількості представників індигенної мікрофлори (лакто- і біфідобактерії, *Escherichia coli* з нормальними властивостями).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

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

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Aguilar F, Charrondiere UR. Dusemund B, Galtier P, Gilbert J, Gott DM et al. (2009). Calcium silicate and silicon dioxide/silicic acid gel added for nutritional purposes to food supplements. EFSA J. 1132: 1–24. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1132.
2. Das JK, Bhutta ZA. (2016). Global challenges in acute diarrhea. Curr. Opin. Gastroenterol. 32 (1): 18–23. https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000236.
3. GBD Diarrhoeal Diseases Collaborators. (2017). Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Infect. Dis. 17 (9): 909–948. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30276-1.
4. Guerrant RG, DeBoer MD, Moore SM, Scharf RJ, Lima AAM. (2013). The impoverished gut — a triple burden of diarrhoea, stunting and chronic disease. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 10 (4): 220–229. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.239.
5. Howell CA, Markaryan E, Allgar V, Kemppinen A et al. (2019). Enterosgel for the treatment of adults with acute diarrhoea in a primary care setting: a randomised controlled trial. BMJ Open Gastroenterol. 6 (1): e000287. https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000287.
6. Iddrisu I, Monteagudo–Mera A, Poveda C, Pyle S, Shahzad M, Andrews S, Walton GE. (2021). Malnutrition and Gut Microbiota in Children. Nutrients. 13 (8): 2727. https://doi.org/10.3390/nu13082727.
7. Malyi VP, Asoian IM, Tkachuk YuV, Nartov PV, Maslova VS. (2019). Optimization of detoxification therapy in patients with gastro-intestinal infections. Clinical immunology. Allergology. Infectology. 5 (118): 42–45. URL: https://kiai.com.ua/uploads/issues/2019/5(118)/kiai19_42–45_9b77012e-0ab992463a9e031078d601b5.pdf.
8. Patterson GT, Manthi D, Osuna F, Muia A, Olack B, Mbuchi M et al. (2021). Environmental, Metabolic, and Inflammatory Factors Converge in the Pathogenesis of Moderate Acute Malnutrition in Children: An Observational Cohort Study. Am. J. Trop. Med. Hyg. 104 (5): 1877–1888. https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0963.
9. Rodriguz DA, Mac Daragh PR, Monjaraz EM et al. (2019). Small Intestimal Bacterial Overgrawth in Children: A State-Of-the Art Review. Front Pediatr. 7: 363. https://doi.org/10.3389/fped.2019.00363.
10. Sieczkowska A, Landowski P, Kamińska B, Lifschitz C. (2016). Small Bowel Bacterial Overgrowth in Children. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 62 (2): 196–207. https://doi.org/110.1097/MPG.0000000000000920.
11. Silicol. (2023). Manufacturer of healthcare products. Web-ресурс. URL: http://www.silicol.com/.
12. Squellati R. (2018). Evidence-based practice in the treatment for antibiotic-associated diarrhea in the intensive care unit. Crit. Care Nurs. Clin. North Am. 30 (1): 87–99. https://doi.org/10.1016/j.cnc.2017.10.008.
13. Tieroshyn V, Moroz L, Prishliak O et al. (2020). Colloidal Silicon Dioxide in Tablet form (Carbowhite) Efficacy in Patients with Acute Diarrhea: Results of Randomized, Double-Blind, Placebo–Controlled, Multi-Center Study. Sci Rep. 10: 6344. https://doi.org/10.1038/s41598-020-62386-0.
14. Troeger C, Colombara DV, Rao PC, Khalil IA, Brown A, Brewer TG e al. (2018). Global disability-adjusted life-year estimates of long-term health burden and undernutrition attributable to diarrhoeal diseases in children younger than 5 years. Lancet Glob Health. 6 (3): e255–e269. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30045-7.
15. Voronin EP, Chekman IS, Rudenko AV, Nosach LV, Osinnya LM. (2017). Properties of nanoscale silica as medical sorbent. Integrative Anthropology. 1 (29): 44–48. URL: http://files.odmu.edu.ua/anthropology/2017/01/a171_44.pdf.
16. Voronin EP, Nosach LV, Pakhlov EM, Gun'ko IS, Chekman VM, Rudenko AV et al. (2016). Creation of stable aqueous dispersions of nanosilica as an enterosorbent. Poverkhnost. 8 (23): 267–283. URL: http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/148509/24-Voronin.pdf?sequence=1.
17. Younes M, Aggett P, Aguilar F et al. (2018). Scientific Opinion on the re-evaluation of silicon dioxide (E 551) as a food additive. EFSA Journal. 16 (1): 5088, 70. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5088.

Відомості про авторів:
Шадрін Олег Геннадійович — д.мед.н., проф., зав. відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук`янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orsid.org/0000-0002-5901-7013.
Марушко Ростислав Володимирович — д.мед.н., зав. науково-організаційного відділення ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 4841871. http://orcid.org/0000-0001-7855-1679.
Марушко Тетяна Лемарівна — к.мед.н., пров.н.с. відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orsid.org/0000-0001-5139-882X.
Ковальчук Алла Андріївна — к.мед.н., ст.н.с. відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orsid.org/0009-0000-3561-2865.
Мостовенко Раїса Василівна — к.мед.н., зав. інфекційним діагностичним боксованим відділенням НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.

Стаття надійшла до редакції 15.07.2023 р., прийнята до друку 10.10.2023 р.

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

UDC 33/.34-008.6-053.2

O.Yu. Belousova[1], Vaidotas Urbonas[2], L.V. Kazarian[1]

The influence of serotonin on the formation of clinical symptoms of functional gastrointestinal disorders in children

[1]Kharkov National Medical University, Ukraine
[2]Vilnius University, Faculty of Medicine Institute of Clinical Medicine Clinic for Children's Diseases

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 44-47. doi 10.15574/SP.2023.134.44

For citation: Belousova OYu, Urbonas Vaidotas, Kazarian LV. (2023). The influence of serotonin on the formation of clinical symptoms of functional gastrointestinal disorders in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 44-47. doi 10.15574/SP.2023.134.44.

According to the Rome IV consensus (2016), functional gastrointestinal disorders (FGIDs) are disorders of the interaction between the gut and the brain. A crucial role in the realization of this mechanism is played by the key neurotransmitter serotonin.

Aim — to investigate the influence of serotonin on the formation of clinical symptoms in children with FGIDs.

Materials and methods. Under observation were 72 children aged 10–18 years with FGIDs. The Group I consisted of 30 children with combined functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS), the Group II included 42 children with FD. A control group of 20 healthy children was established. The diagnosis of FD and IBS was established based on the analysis of clinical symptoms according to the Rome IV criteria (2016). The severity of clinical symptoms was assessed using the Likert scale from 0 to 5 points. The study of serotonin content in whole blood was conducted using a fluorometric method after adsorption on carboxymethylcellulose.

Results. The intensity of abdominal pain and the severity of dyspeptic syndrome in children with combined FD and IBS is higher than in children with FD ($p<0.01$; $p<0.05$, respectively). The serotonin content in whole blood in children with FGIDs is lower than in healthy children ($p<0.001$). In children with combined FD and IBS, the serotonin content is lower than in children with FD ($p<0.05$). Reverse correlation links were found between serotonin content and the intensity of pain syndrome ($r=-0.7$), the severity of dyspeptic syndromes ($r=-0.5$), constipation ($r=-0.7$), and diarrhea ($r=0.7$).

Conclusions. The obtained research results indicate the influence of serotonin on the formation of clinical symptoms in children with FD and combined FD and IBS.

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: functional gastrointestinal disorders, functional dyspepsia, combined functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, children, serotonin.

Вплив серотоніну на формування клінічних симптомів функціональних шлунково-кишкових розладів у дітей

О.Ю. Бєлоусова[1], Vaidotas Urbonas[2], Л.В. Казарян[1]
[1]Харківський національний медичний університет, Україна
[2]Вільнюський університет, медичний факультет Інституту клінічної медицини клініки дитячих хвороб

Відповідно до Римського консенсусу IV (2016), функціональні шлунково-кишкові розлади (FGIDs) — це розлади взаємодії між кишечником і мозком. Вирішальну роль у реалізації цього механізму відіграє ключовий нейромедіатор серотонін.

Мета — вивчити вплив серотоніну на формування клінічних симптомів у дітей із FGIDs.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 72 дитини віком 10–18 років із FGIDs. Першу дослідницьку групу становили 30 дітей із поєднаною функціональною диспепсією (ФД) та синдромом подразненого кишечника (СПК), другу — 42 дитини з ФД. До контрольної увійшло 20 здорових дітей. Діагноз ФД і СПК встановлювали на підставі аналізу клінічних симптомів за IV Римськими критеріями (2016). Виразність клінічних симптомів оцінювали за шкалою Лайкерта від 0 до 5 балів. Дослідження вмісту серотоніну в цільній крові проводили флюорометричним методом після адсорбції на карбоксиметилцелюлозі.

Результати. Інтенсивність абдомінального болю та вираженість диспептичного синдрому в дітей із поєднаною ФД і СПК є вищими, ніж у дітей із ФД ($p<0,01$; $p<0,05$, відповідно). Вміст серотоніну в цільній крові дітей із FGIDs нижчий, ніж у здорових дітей ($p<0,001$). У дітей із поєднаною ФД і СРК вміст серотоніну нижчий, ніж у дітей із ФД ($p<0,05$). Виявлено зворотні кореляційні зв'язки між вмістом серотоніну та інтенсивністю больового синдрому ($r=-0,7$), вираженістю диспепсичних синдромів ($r=-0,5$), закрепів ($r=-0,7$), діареї ($r=0,7$).

Висновки. Отримані результати свідчать про вплив серотоніну на формування клінічної симптоматики в дітей із ФД та поєднанням ФД і СПК.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено комісією з біоетики вказаної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: функціональні шлунково-кишкові розлади, функціональна диспепсія, комбінована функціональна диспепсія та синдром подразненого кишечника, діти, серотонін.

Prevalence of functional gastrointestinal disorders (FGIDs) varies in children aged up to 4 years from 5.8% to 40%, and in children aged 4–18 years from 19% to 40% [11]. According to the Rome IV consensus review of 2016, FGIDs are disorders of the gut-brain interaction [4]. Serotonin plays a significant role in the functioning of the gut-brain axis, acting as a key neurotransmitter at both ends of this axis [12]. Serotonin is a mediator of the metasympathetic part of the autonomic nervous system, as well as a neurotransmitter produced in the brain (5%) and enterochromaffin cells of the intestines (95%). It is stored in platelets and plays an important

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

role in performing certain functions and reactions of the body [5].

It is known that serotonin acts through numerous types of receptors and plays a role in some nervous and psychological disorders, as well as gastrointestinal dysfunctions. The most common types of receptors in the gastrointestinal tract are 5-HT3, 5-HT4, and 5-HT7 [1]. Serotonin enhances peristalsis and propulsive contractions of the intestines by acting on the 5HT3 receptor, while it reduces motility by acting on the 5HT4 receptor [6,10].

Research results do not provide a clear answer about the nature of serotonin's impact on the formation of clinical symptoms in functional dyspepsia. Reports are conflicting, with some indicating a decrease in blood serotonin levels in patients with functional dyspepsia, while others suggest an increase [2,9]. The influence of the serotonergic system on the clinical course of «overlap syndrome» of irritable bowel syndrome (IBS) and functional dyspepsia (FD), especially in children, remains insufficiently studied.

The ***aim*** of the research — to study the impact of serotonin on the formation of clinical symptoms in children with FGIDs.

Materials and methods of the research

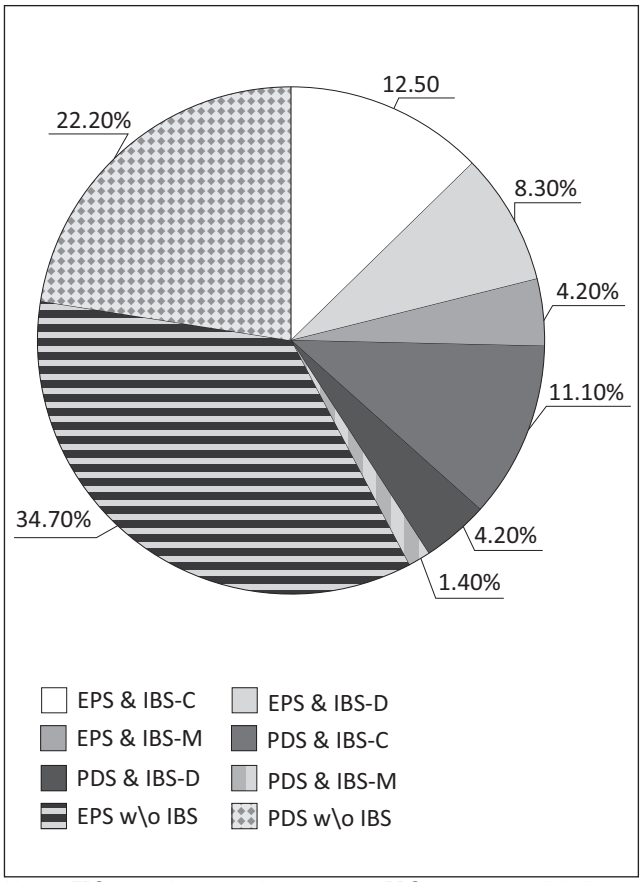
72 children aged 10–18 years with FGIDs were under observation. The Group I comprised 30 children with combined FD and IBS, and the Group II included 42 children with FD. A control group of 20 healthy children was established. The diagnosis of FD and IBS was determined based on clinical symptoms according to the Rome IV criteria (2016) [3]. The severity of clinical symptoms was assessed using the Likert scale: 0 — absence of the symptom, 1 — mild expression (1 point), mild — 2 points, moderate — 3 points, severe — 4 points, and very severe — 5 points [13]. The study of serotonin content in whole blood was conducted using a fluorometric method after adsorption on carboxymethylcellulose [7].

Statistical data processing was performed using the SPSS 19.0 software package. The statistical analysis was conducted using both quantitative and qualitative variables. Qualitative data were presented as percentages, while quantitative data were presented as mean and standard error (M±m). The Student's t-test and the χ^2 test were used for comparing indicators in independent samples. The Pearson correlation coefficient was utilized to identify correlation relationships. The critical significance level for testing statistical hypotheses in the study was set at 0.05.

Results of the research and discussion

According to the findings of the conducted study, more than half of the patients with FGIDs were female (55.5%). The average age of the children at the time of examination was 13.1±0.39 years.

Clinical variants of the disease course were identified in children with FGIDs based on the presence of symptoms (Figure 1). In the group of children with FD, 25 (34.7%) patients exhibited epigastric pain syndrome (EPS), and 16 (22.2%) patients had postprandial distress syndrome (PDS). Among children with the «overlap syndrome», EPS symptoms combined with IBS symptoms with a predominance of constipation (IBS-C) were observed in 9 (12.5%) patients, with IBS symptoms with a predominance of diarrhea (IBS-D) in 6 (8.3%) children, and with a mixed form of IBS (IBS-M) in 3 (4.2%) children. In children with PDS, symptoms of IBS-C were present in 8 (11.3%) cases, IBS-D in 3 (4.2%) patients, and only 1 (1.4%) patient exhibited IBS-M.



Notes: EPS — epigastric pain syndrome; PDS — postprandial distress syndrome; IBS-C — predominance of constipation; IBS-D — predominance of diarrhea; IBS-M — mixed form of IBS; w\o — without.

Fig. 1. Variants of the clinical course of FGIDs in children

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

Table 1

The frequency of dyspeptic symptoms in children with functional gastrointestinal disorders (%)

Dyspeptic symptom	Combined functional dyspepsia and IBS (the Group I) n=30		Functional dyspepsia (the Group II) n=42	
	N	%±m	n	%±m
Feeling of fullness after eating	8	18.2±5.8	16	24.2±5.3
Feeling of early satiety	9	20.5±6.6	10	15.2±4.4
Nausea	19	43.1±7.5	21	31.8±5.7
Belching	15	34.1±7.1*	6	9.1±3.5
Abdominal bloating	14	31.8±7.2*	7	10.6±3.8
Vomiting	4	9.1±4.3	8	12.1±4.0
Hiccup	6	13.6±5.2	11	16.6±4.6

Note: * — statistically significant difference (p<0.05) between the indicators of the Group I and the Group II.

Table 2

The serotonin levels in the blood of children depending on the clinical variant of functional dyspepsia and the «overlap syndrome» of functional dyspepsia and social-psychological correction (μmol/L)

IBS variants	Combined FD and IBS N=30		FD N=42		Control Group N =20
	EPS n=18	PDS n=12	EPS n=26	PDS n=16	
IBS-C	1.22±0.02***,##	1.15±0.03**,^	1.36±0.02*	1.37±0.02*,3)	1.47±0.02[4)]
IBS-D	1.33±0.02*	1.22±0.01**,^^			
IBS-M	1.26±0.03*,#	–			

Notes: 1) difference in indicators compared to the control group: * — p<0.05; ** — p<0.01; *** — p<0.001; 2) difference in indicators in children with SEB in the Groups I and II: # — p<0.05; ## — p<0.01; 3) difference in indicators in children with PPDS in the Groups I and II: ^ — p<0.05; ^^ — p<0.01; 3) the average serotonin level in the blood of children with EPS; 4) the average serotonin level in the blood of children with PDS.

One of the main symptoms of FGIDs was abdominal pain. All children in the Group I complained of pain of varying localization (100%), while in the Group II, this symptom was noted in 35 (83.3±5.8%) children (p<0.05). The intensity of abdominal pain on the Likert scale in the Group I reached 2.7±0.13 points, which exceeded the corresponding indicator in the Group II (1.2±0.15 points) (p<0.01).

Among the dyspeptic symptoms characteristic of FD, children in both groups complained equally about a feeling of early satiety (p>0.05) and a feeling of fullness in the postprandial period (p>0.05) (Table 1). Among the additional symptoms in children, nausea, vomiting, hiccups were noted, and their frequency did not differ between the groups (p>0.05). Belching and meteorism were likely more frequently observed in children in the Group I (p<0.05).

Despite the fact that most of the dyspeptic symptoms occurred with equal frequency in the groups, the severity of the disease course was higher in the group of children with combined pathology. The severity of the dyspeptic syndrome according to the Likert scale in the Group I was 2.13±0.14 points, which exceeded this indicator in the Group II (1.26±0.17 points) (p<0.05).

The severity of the clinical course in children of the Group I was also influenced by the presence of bowel disorders: constipation was observed in 17 (56.6%) patients, and diarrhea in 9 (30%) patients. A mixed form of bowel disorder was noted in 5 (13.3%) children.

The average serotonin level in the blood of children with FGIDs was 1.31±0.01 μmol/L, which was significantly lower compared to the control group's 1.47±0.02 μmol/L (p<0.001). Reverse correlation relationships were found between the serotonin content in the blood of children with FGIDs and the intensity of abdominal pain (r=-0.8), as well as between the serotonin content in the blood and the severity of the dyspeptic syndrome (r=-0.5).

In children with FD and IBS, the average serotonin level in the blood was 1.22±0.1 μmol/L, which was likely lower than in the control group (1.47±0.02 μmol/L) (p<0.001) and in children with FD alone (1.36±0.02 μmol/L) (p<0.05). In the Group I children, a reverse correlation relationship was found between the serotonin content in the blood and the severity of constipation (r=-0.7), and a positive correlation was found with the severity of diarrhea (r=0.7).

Serotonin level was studied in children with different variants of functional dyspepsia and «overlap syndrome» of FD and IBS (Table 2).

As seen from Table 2, in all variants of the «overlap syndrome», the blood serotonin level

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

is lower than in children with FD without the «overlap syndrome». It is noteworthy that regardless of the clinical variant of FD accompanied by IBS symptoms, the serotonin level was more decreased in children with constipation compared to those with diarrhea.

Literature contains conflicting data regarding the serotonin content in the whole blood of children with functional gastrointestinal symptoms. Our obtained results demonstrate a decrease in blood serotonin levels in children with FGIDs compared to healthy children, which is consistent with some literature findings [2]. We confirmed that in children with the «overlap syndrome», serotonin levels are decreased to a greater extent than in children with functional dyspepsia, correlating with the greater severity of clinical symptoms. Our findings also align with literature suggesting varying effects of serotonin on different types of bowel disorders in children [8,14,]. We found that in children with combined FD and IBS, blood serotonin levels are lower in those with constipation than in those with diarrhea.

Thus, the obtained results support the influence of serotonin on the formation of clinical symptoms in children with FD and the overlap syndrome of FD and IBS.

Conclusions

The course of functional gastrointestinal disorders in children is associated with a reduction in blood serotonin levels, more significantly so in Group I.

The severity of clinical symptoms correlates with blood serotonin levels, confirming its pathogenetic role.

The article is our original work and does not violate the copyrights of others. It has not been previously published or submitted to the editorial board of another journal.

No conflict of interests was declared by the authors.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Barnes NM, Ahern GP, Becamel C, Bockaert J et al. (2021, Jan). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CX. Classification of Receptors for 5-hydroxytryptamine; Pharmacology and Function. Pharmacological Reviews. 73 (1): 310–520. https://doi.org/10.1124/pr.118.015552.
2. Cheung CK, Lee YY, Chan Y, Cheong PK, Law WT, Lee SF et al. (2013, Sep). Decreased Basal and postprandial plasma serotonin levels in patients with functional dyspepsia. Clin Gastroenterol Hepatol. 11 (9): 1125–1129. Epub 2013 Apr 13. doi: 10.1016/j.cgh.2013.03.026. PMID: 23591288.
3. 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.
4. Drossman DA, Tack J. Ford AC, Szigethy E et al. (2018). Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. Gastroenterology. 154: 1140–1171.
5. Ferrão BM, Chehter EZ. (2023). The importance of serotonin in the treatment of functional dyspepsia. Seven Editora: 51–66. URL: https://sevenpublicacoes.com.br/index.php/editora/article/view/1142.
6. Guzel T, Mirowska–Guzel D. (2022). The Role of Serotonin Neurotransmission in Gastrointestinal Tract and Pharmacotherapy. Molecules. 27: 1680. https://doi.org/10.3390/molecules27051680.
7. Kostyukovska LS. (1993). Improved method for determining serotonin levels in the blood in patients in clinical neurology. Ukrainian Journal of Psychoneurology. 1–2 (25): 12–16.
8. Mishchuk V, Grygoruk G. (2018). Serotonin Level and Lipid Metabolism Indices in Patients with Irritable Bowel Syndrome with Constipation Against the Background of Various Degrees of Obesity. Galician Medical Journal. 25: 2. https://doi.org/10.21802/gmj.2018.2.1.
9. Poshehonova J, Makhmutov R, Shaban N. (2020). Some pathgenic aspects of functional dispepsia in children. Magyar Tudományos Journal. 38: 37–41.
10. Vahora IS, Tsouklidis N, Kumar R et al. (2020, Aug 19). How Serotonin Level Fluctuation Affects the Effectiveness of Treatment in Irritable Bowel Syndrome. Cureus. 12 (8): e9871. doi: 10.7759/cureus.9871.
11. Vernon–Roberts A, Alexander I, Day AS. (2021, Oct 29). Systematic Review of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders (Rome IV Criteria). J Clin Med. 10 (21): 5087. doi: 10.3390/jcm10215087. PMID: 34768604; PMCID: PMC8585107.
12. Videlock EJ, Chang L. (2021, Sep). Latest Insights on the Pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterol Clin North Am. 50 (3): 505–522. doi: 10.1016/j.gtc.2021.04.002. PMID: 34304785.
13. Xiao M, Ying J, Zhao Y, Zhao Y, Liu Y, Lu F. (2021, Jun 29). Developing a Scale for the Evaluation of People With Post-prandial Distress Syndrome. Front Public Health. 9: 695809. doi: 10.3389/fpubh.2021.695809. PMID: 34268292; PMCID: PMC8275927.
14. Zhai L, Huang C, Ning Z, Zhang Y et al. (2022). Phenethylamine-producing gut bacteria induces diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by increasing serotonin biosynthesis. bioRxiv. Preprint 2022.03.05.483096. https://doi.org/10.1101/2022.03.05.483096.

Відомості про авторів:
Бєлоусова Ольга Юріївна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії та дитячої гастроентерології ННІПО Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, вул. пр. Науки, 4; тел./факс: +38 (057) 707 72 93. https://orcid.org/0000-0003-4983-1713.
Urbonas Vaidotas — д.мед.н., проф. Клініки дитячих хвороб Інституту клінічної медицини медичного факультету Вільнюського університету, Литва. https://orcid.org/0000-0002-7779-5484.
Казарян Лариса Володимирівна — аспірант каф. педіатрії та дитячої гастроентерології ННІПО Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, пр. Науки, 4. https://orcid.org/0000-0002-4286-5606.
Стаття надійшла до редакції 29.06.2023 р., прийнята до друку 06.10.2023 р.

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

УДК 618.1-002.2:612.017.2-008

К.І. Давиденко, Д.В. Мальцев, Л.В. Натрус

Особливості імунних порушень у дівчат із рецидивами хронічних неспецифічних запальних захворювань статевих органів

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 48-55. doi 10.15574/SP.2023.134.48

For citation: Davydenko KI, Maltsev DV, Natrus LV. (2023). Immune disorders peculiarities in girls with relapses of chronic non-specific inflammatory diseases of the genital organs. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 48-55. doi 10.15574/SP.2023.134.48.

Неспецифічні запальні захворювання жіночих статевих органів (НЗЗЖСО) уражують жінок протягом усього життя і є важливою медико-соціальною проблемою, асоційованою зі зниженням репродуктивного потенціалу жінки.

Мета — вивчити імунний статус у дівчат із НЗЗЖСО порівняно зі змінами в дорослих жінок для удосконалення алгоритмів діагностики та лікування запальних вагінальних уражень залежно від віку.

Матеріали та методи. До проспективного одноцентрового контрольованого та нерандомізованого дослідження залучено 69 дівчат: 55 пацієнток із НЗЗЖСО, які мали різну частоту (від 1 до 4 та більше) рецидивів хвороби протягом першого року спостереження, та 14 здорових дівчат контрольної групи. Усім учасницям дослідження проведено стандартне гінекологічне обстеження і лабораторний скринінг.

Статистичний аналіз виконано за допомогою пакету «IBM SPSS Statistics 23» та програми «MedStat». Результати в групах порівняно за критеріями Краскела—Уолліса, Данна або Манна—Уітні з поправкою Бонферроні.

Результати. Вибіркові дефіцити IgE та NKT-клітин — основні імунні порушення в пацієнток із НЗЗЖСО обох вікових груп. Лише в дівчаток реєструються дефіцити IgA, C3 компонента системи комплемента та якісні фагоцитарні порушення, тоді як у дорослих жінок переважає дефіцит C4 компонента комплемента, CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів і NK-клітин.

Висновки. Протилежний напрямок змін вмісту молекули IgE та кількості NKT-клітин у крові пацієнтів із НЗЗЖСО в різних вікових групах зі збереженням співвідношення результатів у підгрупах із різною частотою рецидивів вказує на необхідність диференційного підходу до діагностики, лікування і профілактики розладів імунітету в осіб із рецидивними НЗЗЖСО в різних вікових групах.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено комісією з біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. На проведення дослідження отримано інформовану згоду пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: імунограма, імунодефіцит, вагініти, мікробіом, імуноскомпроментованість, профілактика рецидивів, дівчата, жінки.

Immune disorders peculiarities in girls with relapses of chronic non-specific inflammatory diseases of the genital organs

K.I. Davydenko, D.V. Maltsev, L.V. Natrus

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Nonspecific inflammatory diseases of the female genital organs (NIDFGO) affect women throughout their lives and are an important medical and social problem associated with a decrease in a woman's reproductive potential.

Purpose — to study the immune status of girls with HCV in comparison with changes in adult women in order to improve algorithms for the diagnosis and treatment of inflammatory vaginal lesions depending on age.

Materials and methods. In a prospective, single-center controlled and non-randomized study, 69 girls were involved: 55 patients with NIDFGO, who had a different frequency (from 1 to 4 or more) of disease recurrence during 1 year of observation, and 14 healthy girls of the control group. All study participants underwent a standard gynecological examination and laboratory screening. 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 Bogomolets National Medical University. The informed consent of the children's parents was obtained for the conducting the studies. Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics 23 package and the MedStat program. Results in groups were compared using Kruskal—Wallis, Dunn, or Mann—Whitney tests with Bonferroni correction.

Results. Selective deficiencies of IgE and NKT-cells are the main immune disorders in patients with , NIDFGO of both age groups. Deficiencies of IgA, C3 component of the complement system and qualitative phagocytic disorders are registered only in girls, while in adult women, deficiency of C4 component of complement, CD8+ cytotoxic T-lymphocytes and NK cells predominate.

Conclusions. The opposite direction of changes in the content of the IgE molecule and the number of NKT cells in the blood in patients with NIDFGO in different age groups, with the preservation of the ratio of results in subgroups with different frequency of relapses, indicates the need for a differentiated approach to the diagnosis, treatment and prevention of immune disorders in people with recurrent NIDFGO in different age groups.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: immunogram, immunodeficiency, vaginitis, microbiome, immunocompromised, prevention of relapses, girls, women.

Неспецифічні запальні захворювання жіночих статевих органів (НЗЗЖСО) уражують жінок протягом усього життя і є важливою медико-соціальною проблемою сьогодення з огляду на великий рівень поширеності в популяції, виразний негативний вплив на якість життя уражених пацієнток і асоційоване зниження репродуктивного потенціалу жінки. Тому вельми актуальним видається проведення раціонально спланованих клінічних досліджень, присвячених всебічному вивченню механізмів розвитку

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

НЗЗЖСО для удосконалення існуючих методів діагностики, лікування і профілактики цієї соціально значущої патології статевої системи.

Як відомо, найчастішою причиною гінекологічних скарг у дітей та молодих дівчат є вульвовагініт [1]. Чинники ризику розвитку вульвовагініту включають гіпоестрогенію, анатомічну близькість прямої кишки, ніжну шкіру вульви та тонку слизову оболонку піхви. Мікробіом піхви дівчаток-підлітків нагадує склад вагінальної мікрофлори дорослих жінок із переважанням *L. crispatus, L. gasseri, L. iners і L. jensenii* [6]. Утім, у дівчаток препубертатного віку відзначається низький вміст лактобацил *G. vaginalis* і *P. bivia* у піхвовому тракті порівняно з дорослими особами, що полегшує умови для формування запальних уражень, індукованих умовно патогенними мікробними агентами через порушення механізмів конкуренції між мікроорганізмами вагінального мікробіому [8]. Відповідно до цього результати клінічних досліджень показують, що основні збудники препубертатного вульвовагініту мають умовно патогенні властивості і характеризуються фекальним походженням, оскільки переважають саме *E. coli* та *E. faecalis*, широко представлені в кишковому мікробіомі людини [12].

Відомо, що вагінальний мікробіом є динамічним середовищем, який залежить від результатів складної та безперервної двобічної взаємодії між мікроорганізмами піхви і чинниками організму хазяїна, у тому числі імунний нагляд. Встановлено, що імунна відповідь тісно взаємодіє та суворо регулює склад і функціональну активність вагінальної мікробіоти. Відповідно до цього з'ясовано, що розлади функціонування імунної системи асоційовані з порушенням складу вагінального мікробіому і є важливими чинниками ризику формування НЗЗЖСО. Однак остаточно механізми зв'язку мікробіому піхви з регуляторними системами організму хазяїна досі не з'ясовані і є об'єктом активних наукових досліджень останніх років [4]. Особливу увагу серед багатьох аспектів зазначеної взаємодії надають саме імунному нагляду, з порушеннями якого пов'язують як феномен вагінального дисбіозу, так і розвиток власне НЗЗЖСО.

Дані наших попередніх досліджень показують, що в дорослих жінок із частими рецидивами НЗЗЖСО відзначається стан імуноскомпроментованості з ураженням різних ланок імунної системи, однак переважним формуванням вибіркових дефіцитів молекули IgE (56% випадків) і природних кілерних Т-лімфоцитів, або NKT-клітин (65%) [2]. Також показано, що саме вибіркові дефіцити IgE та NKT-клітин у дорослих жінок із НЗЗЖСО є чинниками, що зумовлюють частіші загострення вагінального запалення протягом року, тобто виступають предикторами несприятливого перебігу хвороби [3]. Отже, якщо особливості зв'язку між станом імунної системи і характером перебігу НЗЗЖСО в дорослих людей стають дедалі зрозумілішими завдяки накопиченню результатів останніх наукових досліджень, у дітей із НЗЗЖСО все ще залишається достеменно нез'ясованим як імунний статус, так і характер зв'язку між станом окремих чинників імунітету та перебігом мікробоіндукованої запальної реакції в піхві. Також остаточно не зрозуміло, якою мірою нові дані щодо переважних форм імунодефіцитів і виявлені їхні асоціації з частотою рецидивів НЗЗЖСО, отриманих у дорослій популяції, можуть бути екстрапольовані на дітей з огляду на вікові особливості функціонування імунної системи людини та відомі відмінності в частоті і структурі імунодефіцитних хвороб у пацієнтів різного віку. Відповідно до цього за нульову гіпотезу можна прийняти тезу щодо існування потенційних відмінностей у стані імунітету дівчаток і дорослих жінок із рецидивними НЗЗЖСО, що зумовлено відмінностями механізмів формування імунної відповіді на вагінальне запалення в осіб різного віку. Таке припущення обґрунтовує неоднакову потребу здійснення діагностичних підходів у пацієнток різних вікових груп і проведення тих чи інших лікувальних та профілактичних інтервенцій [9].

Для перевірки нульової гіпотези доцільна реалізація спеціально сплановних контрольованих клінічних досліджень з оцінки імунного статусу в дівчаток із НЗЗЖСО, подібних за дизайном на відповідні випробування в дорослих жінок. Отримані результати дали б змогу оптимізувати розроблені в гінекології алгоритми діагностики, лікування і профілактики НЗЗЖСО з урахуванням вікового чинника, що допомогло б суттєво знизити рівень захворюваності на НЗЗЖСО, тяжкість перебігу захворювання, а головне — скоротити негативні наслідки цієї хвороби в сучасній дитячій популяції, забезпечивши збереження здоров'я підростаючого покоління та поліпшення репродуктивного потенціалу жінки.

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

Мета дослідження — вивчити імунний статус у дівчат із НЗЗЖСО, частоту рецидивів запальної реакції в піхві протягом року для подальшого порівняння отриманих даних з аналогічними результатами в дорослій популяції й удосконалення існуючих алгоритмів діагностики, лікування та профілактики запальних вагінальних уражень залежно від віку.

Матеріали та методи дослідження

До клінічного дослідження, проведеного протягом 20 місяців (у період 2020–2021 рр.) і організованого як проспективне одноцентрове контрольоване та нерандомізоване, залучено 69 дівчат. До дослідної групи (ДГ) залучено 55 пацієнток віком (M; Me; [QI÷QIII] (Max-Min) 8,4±0,89; 8,5; [3÷11] 1–17 років, які зверталися по медичну допомогу в жіночу консультацію Подільського району (м. Київ) із приводу часто рецидивних НЗЗЖСО, зокрема, вульвовагінітів, вагінітів і цервіцитів. Усім учасницям дослідження проведено стандартне гінекологічне обстеження і лабораторний скринінг. *Критерієм залучення* до клінічного дослідження була відсутність позитивної відповіді на стандартне протизапальне лікування або наявність короткострокового ефекту, після якого наставав рецидив захворювання протягом 3 міс або раніше. *Критерієм вилучення* була наявність даних про специфічні інфекції, у тому числі такі, що передаються статевим шляхом. Для цього усім пацієнткам виконано комплекс досліджень: бактеріоскопічні, бактеріологічні, цитологічні та аналіз полімеразно-ланцюгової реакції.

До контрольної групи (КГ) залучено дівчат (n=14) аналогічного віку, які не мали відповідних скарг, за даними гінекологічного огляду були здоровими, але звернулися до гінеколога по консультацію або з метою профілактичного огляду. Венозну кров для дослідження взято за письмової згоди їхніх батьків (або опікунів), але як додатковий об'єм під час венепункції, виконаної як запланований забір крові для інших досліджень, призначених дитині. Матеріали про інформовану згоду та біоетичні аспекти дослідження обговорено на комісії з біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Дизайном дослідження передбачено порівняння даних у трьох підгрупах ДГ відповідно до частоти рецидивів хвороби протягом 1 року спостереження. До першої підгрупи (ДГ1) увійшли дівчата з одним рецидивом неспецифічного запального інфекційного процесу в статевих шляхах за 1 рік (n=14); до другої (ДГ2) — із 2–3 такими рецидивами (n=23), до третьої (ДГ3) — із частими рецидивами — 4 і більше за 1 рік (n=18). Аналогічний розподіл на групи використано в когорті дорослих жінок. Дані дослідження імунного статусу дорослих оприлюднено в наших попередніх роботах [2,3].

Для дослідження і клінічного аналізу крові — гемограми – виконано забір венозної крові в пробірку об'ємом 1,0 мл з антикоагулянтом (етилендіамінтетраоцтовою кислотою — ЕДТА). Для виконання імунограми проведено забір крові в пробірку об'ємом 3–4 мл з активатором згортання. Лабораторні дослідження виконано в лабораторії імунології та молекулярної біології Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на гематологічному аналізаторі «MicroCC-60» (Китай) і проточному цитофлуориметрі «Beckman Coulter» (США). Деякі показники імунограми виконано в лабораторії «Сінево» (за договором) електрохемілюмінесцентним методом на аналізаторі «Cobas 8000/Cobas Pro/Cobas 6000/Cobas e411» (Швейцарія) з використанням реагентів «Roche Diagnostics» (Швейцарія) та забезпеченням повної стандартизації дослідження.

Оскільки показники імунограми в дітей мають розбіжності на різних вікових періодах, для кожного показника імунограми обґрунтовано референтні межі. Під час визначення цих референтних значень враховано рекомендовані коливання за довідниковими джерелами, рекомендації виробників наборів реактивів, власні вимірювання в групах дітей відповідної вікової групи, а також проведено міжлабораторне порівняння усіх показників із лабораторією «Сінево». Порушенням імунної системи вважали вихід показника на межі, визначені як референтні для кожного вимірювання.

Статистичний аналіз результатів проведено за допомогою пакету «IBM SPSS Statistics 23» та програми «MedStat». Перевірку розподілу кількісних значень досліджуваної вибірки на відповідність закону Гауса виконано за допомогою критерію Шапіро–Уілка. Для параметрів, які не відображали нормального розподілу варіанта в ряді, результати в групах спостереження порівняно за допомогою рангового однофакторного аналізу за критерієм Краскела–Уолліса, а для попарного порівняння застосова-

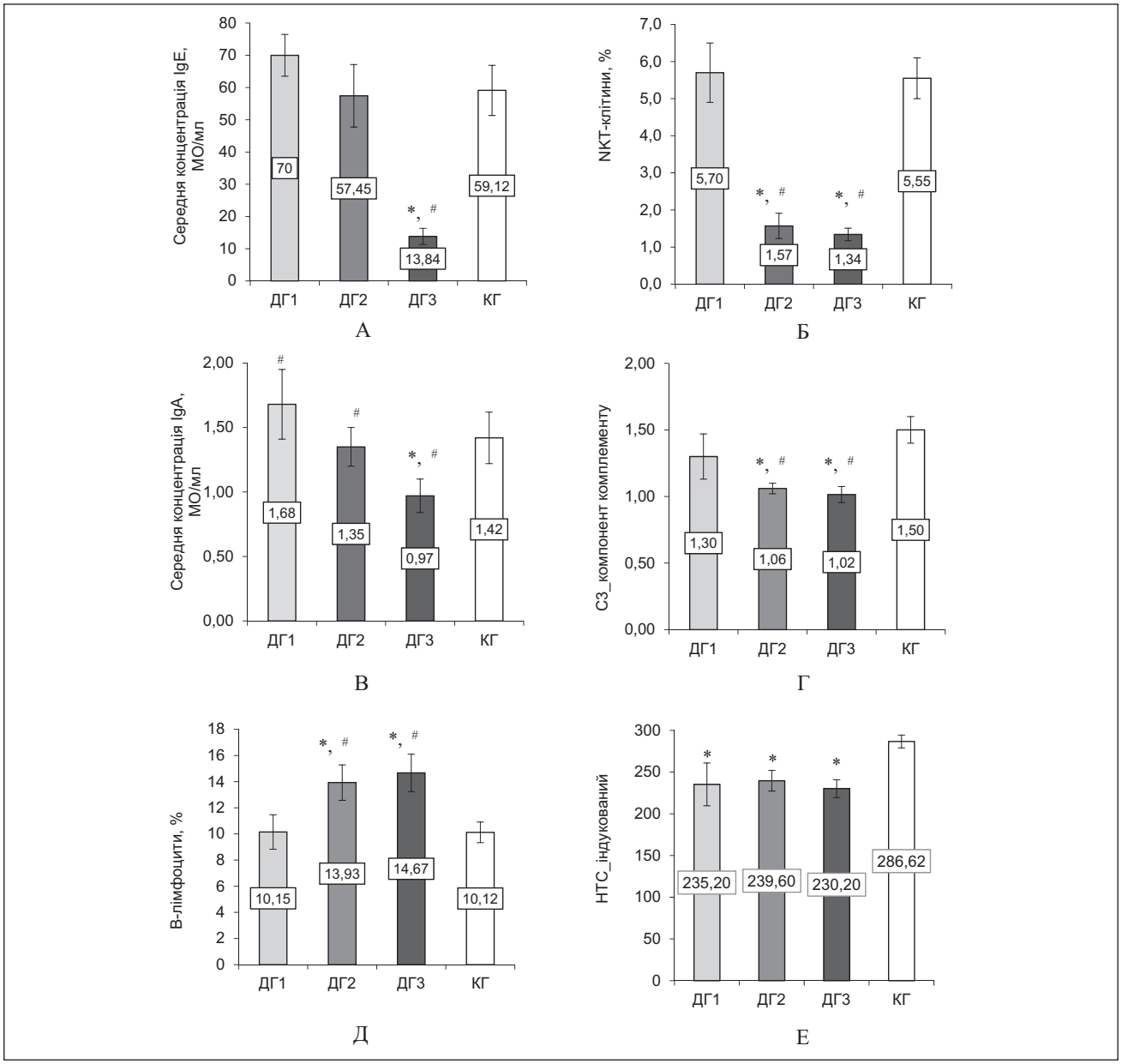
Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

но критерій Данна або Манна–Уітні з поправкою Бонферроні. Для опису отриманих результатів у групах спостереження наведено значення M±σ, де M — середнє значення, σ — стандартне відхилення, у разі нормального розподілу даних. Для інтервальної оцінки середнього розраховано значення довірчого інтервалу (95%), який вказано на діаграмах. Відмінності по групах наведено у вигляді p із зазначенням рівня значущості.

Результати дослідження та їх обговорення

За даними аналізу результатів оцінки імунного статусу в групах спостереження, у ДГ спостерігалася критична зміна двох показників імунограми: середньої сироваткової концентрації молекули IgE і кількості природних кілерних Т-лімфоцитів у крові (natural killer T-cells, NKT-cells) (рис. 1). Також відмічалося достовірне зменшення вмісту молекули IgA та С3 компонента комплементу, кількості В-лімфоцитів у крові та результатів індукованого тесту відновлення нітросинього тетразолію порівняно з КГ.

Підгрупний аналіз показав такі результати. У ДГ3 відмічалося достовірне зменшення середньої сироваткової концентрації IgE в 4,3 раза ($p<0,05$) порівняно з КГ, значення якого становило 13,84 МО/мл, що відповідало клініч-



Примітки: * — відмінність із відповідним показником КГ, $p<0,05$, # — відмінність між підгрупами ДГ із різною кількістю рецидивів, $p<0,05$.

Рис. 1. Відмінності показників імунограми: сироваткової концентрації молекули IgE (А), кількості NKT-клітин (Б), сироваткової концентрації молекули IgA (В), сироваткової концентрації молекули С3 компонента системи комплементу (Г) у крові, кількості В-лімфоцитів (Д) та рівня показника тесту відновлення нітросинього тетразолію (Е) у крові пацієнток дослідної групи з різною кількістю рецидивів захворювання та контрольної групи

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

Таблиця

Показники імунограми в пацієнток із різною частотою рецидивів неспецифічних запальних захворювань жіночих статевих органів та осіб контрольної групи

Показник імунограми	ДГ1 (n=14)	ДГ2 (n=23)	ДГ3 (n=18)	КГ (n=14)	Відмінність
Лейкоцити (WBC), ($\times 10^9$)	8,05±0,42	7,17±0,44	7,5±0,61	6,5±0,46	p⩾0,05
Нейтрофіли, ($\times 10^9$)	4,5±0,32	3,21±0,25	3,3±0,5	4,3±0,19	p⩾0,05
Лімфоцити, ($\times 10^9$)	2,9±0,18	3,2±0,22	3,4±0,35	2,7±0,15	p⩾0,05
Моноцити, ($\times 10^9$)	0,65±0,03	0,60±0,04	0,72±0,06	0,54±0,04	p⩾0,05
Еозинофіли, ($\times 10^9$)	0,23±0,2	0,28±0,08	0,20±0,03	0,25±0,01	p⩾0,05
Базофіли, ($\times 10^9$)	0,04±0,007	0,07±0,03	0,04±0,003	0,05±0,008	p⩾0,05
IgM, г/л	1,30±0,2	1,39±0,14	1,01±0,12	1,02±0,15	p⩾0,05
IgG, г/л	10,7±0,7	9,6±1,0	9,1±0,5	10,02±0,58	p⩾0,05
С4_2_компонент	0,22±0,1	0,18±0,1	0,22±0,01	0,21±0,03	p⩾0,05
Т-лімфоцити, %	72,7±3,5	68,99±2,01	68,68±2,12	68,28±2,77	p⩾0,05
Т-хелпери, %	44,75±3,4	42,70±1,76	40,14±1,86	40,37±3,06	p⩾0,05
Т-супресори	29,72±1,8	22,8±1,14	22,86±1,51	28,58±2,15	p⩾0,05
Імунорегуляторний індекс	1,77±0,19	1,91±0,09	1,97±0,11	2,06±0,21	p⩾0,05
NK-клітини	9,02±1,2	12,18±1,1	11,1±1,7	11,4±0,87	p⩾0,05
Макрофаги	9,22±0,95	9,19±0,65	9,20±0,71	9,45±0,82	p⩾0,05
ЗЛА	98,97±0,3	99,06±0,19	99,44±0,24	98,92±0,12	p⩾0,05
НСТ_спонтан	114,2±5,8	107,3±2,6	107,7±4,4	108,5±3,8	p⩾0,05
Фагоцитарний індекс	2,3±0,2	2,4±0,1	2,3±0,1	2,5±0,15	p⩾0,05

Примітки: НСТ-тест (тест відновлення нітросинього тетразолію); ЗЛА — загальний лейкоцитарний антиген.

ним критеріям діагнозу вибіркового дефіциту молекули IgE у людей (N=30-100 МО/мл) (рис. 1А). Проте в пацієнток ДГ1 з малою кількістю рецидивів спостерігалося незначне підвищення, щонайбільше — в 1,2 раза, середньої концентрації молекули IgE в сироватці крові порівняно з КГ, а рівень цього лабораторного показника в ДГ2 практично дорівнював такому в КГ. Щодо кількості NKT-клітин у крові отримані закономірності, аналогічні таким під час аналізу середніх сироваткових концентрацій IgE. Так, кількість NKT-клітин у групі ДГ1 не відрізнялася від аналогічного показника в КГ, проте в підгрупах із більшою кількістю рецидивів знижувалася в 3,5–4 рази порівняно з КГ ($p<0,05$) (рис. 1Б).

Зміни середньої сироваткової концентрації молекули IgA були схожими на такі в IgE (рис. 1В). У підгрупі ДГ1 цей показник був дещо підвищеним, у підгрупі ДГ2 — на рівні контролю, а в підгрупі ДГ3 із найбільшою частотою рецидивів виявився в 1,5 раза меншим ($p<0,05$) порівняно з КГ. Спостерігалося достовірне зниження сироваткової концентрації молекули С3 компонента системи комплементу в підгрупах ДГ2 та ДГ3 — майже в 1,5 раза ($p<0,05$) порівняно з КГ (рис. 1Г). Середня кількість В-лімфоцитів у пацієнток із поодинокими рецидивами не відрізнялася від такої в КГ. А в підгрупах із множинними рецидивами цей показник був вірогідно більшим, ніж у КГ. Так, у ДГ2 середня кількість В-лімфоцитів у крові була вищою в 1,4 раза, а в ДГ3 — щонайменше в 1,5 разу ($p<0,05$) порівняно з КГ (рис. 1Д). Середній рівень показника індукованого тесту відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тесту) в пацієнток ДГ був меншим, ніж у КГ щонайменше в 1,2 раза ($p<0,05$) (рис. 1Е).

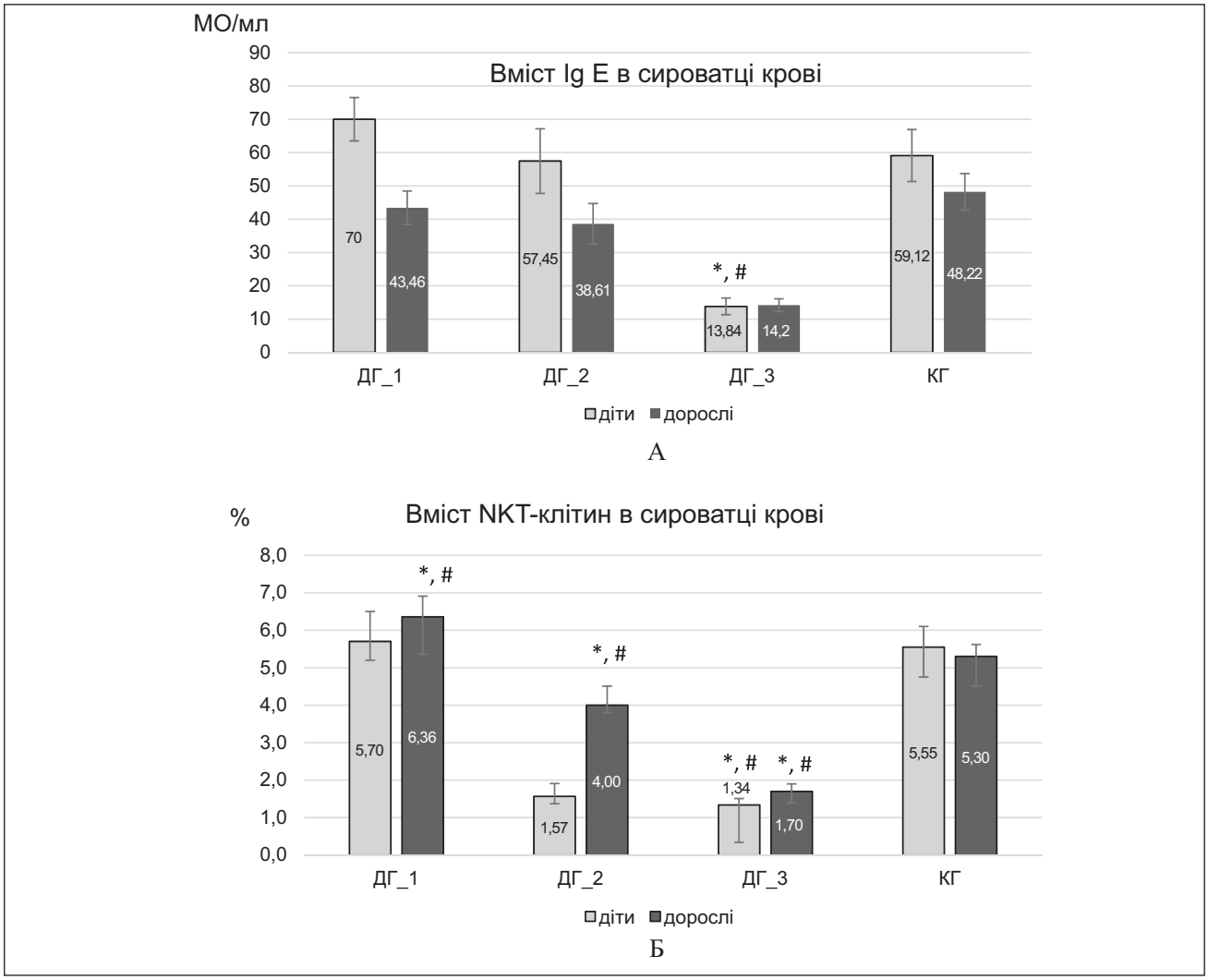
Щодо результатів вимірювання інших досліджуваних лабораторних показників імунного статусу (табл.), так само як і щодо індикаторів загального аналізу крові, не виявлено імовірних відмінностей у середніх сироваткових концентраціях і кількостях чинників при порівнянні між собою результатів як підгруп ДГ із різною частотою рецидивів, так і ДГ та КГ у цілому.

У ході цього контрольованого клінічного дослідження в дівчаток із рецидивними НЗЗЖСО виявлено і охарактеризовано специфічний патерн імунологічних порушень, асоційований із частотою загострень хвороби, слід враховувати в чинних діагностичних алгоритмах і протоколах лікувальних втручань. Важливо з'ясувати, якою мірою виявлені імунні порушення є характерними саме для дитячого віку, а якою — є типовими для НЗЗЖСО незалежно від вікового чинника. Це допоможе правильно оцінити потребу в реалізації диференційного підходу до діагностики, лікування та профілактики порушень імунного статусу за НЗЗЖСО в осіб різних вікових груп.

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

Отже, у дорослих жінок із частими рецидивами НЗЗЖСО, як і в дівчаток ДГ, відмічається критичне зниження сироваткової концентрації молекули IgE та кількості NKT-клітин у крові (рис. 2). В обох випадках це — найпоширеніші, найтиповіші і найглибші порушення імунного статусу, що слід враховувати в плануванні алгоритму діагностичних лабораторних досліджень під час клінічного ведення пацієнток із рецидивними НЗЗЖСО. Однак за результатами порівняння вказаних параметрів імунограми в різних вікових групах виявляється, що в дорослих жінок із поодинокими рецидивами та рецидивами середньої частоти рівень IgE практично не відрізняється, а критичний дефіцит цієї молекули асоційований з максимальною кількістю рецидивів хвороби. Утім, розподіл середніх концентрацій молекули IgE в сироватці крові дітей у підгрупах із різною частотою рецидивів є подібним, однак не ідентичним до такого в дорослих. Базовий рівень IgE у дівчаток все ж таки достовірно вищий, ніж у дорослих. Можна сказати, що виявлено феномен виснаження синтезу IgE у пацієнток із НЗЗЖСО в залежній від віку манері.

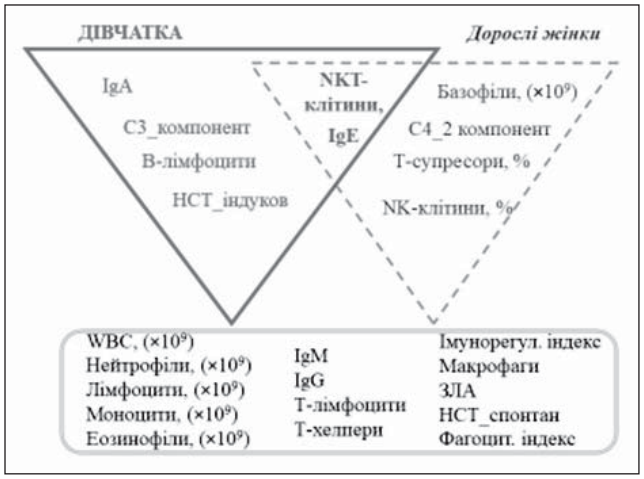
Протилежна картина спостерігається за порівняння результатів вимірювання середньої кількості NKT-клітин у крові, оскільки в дорослих пацієнток базовий рівень NKT-лімфоцитів є вищим, ніж у дівчаток, хоча розподіл середніх кількостей цих клітин у крові в підгрупах із різною частотою рецидивів НЗЗЖСО в осіб обох вікових груп є аналогічним. Можна говорити про феномен дозрівання формування NKT-клітин в осіб із НЗЗЖСО в залежній від віку манері. Ці відмінності в отриманих результатах можуть бути пов'язаними з віковими особливостями імунного статусу та асоційованою з цим неоднаковістю механізмів розвитку імунного запалення у вагінальній слизовій оболонці,



Примітки: * — відмінність із відповідним показником КГ, p<0,05; # — відмінність між підгрупами ДГ із різною кількістю рецидивів, p<0,05.

Рис. 2. Порівняння середніх сироваткової концентрації молекули IgE (А) та кількості NKT-клітин (Б) у крові пацієнток із різною частотою рецидивів неспецифічних запальних захворювань жіночих статевих органів у різних вікових групах

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



Примітки: WBC — лейкоцити, НСТ-тест (тест відновлення нітросинього тетразолію); ЗЛА — загальний лейкоцитарний антиген.

Рис. 3. Схема інформативності імунологічних показників крові пацієнток із неспецифічними запальними захворюваннями жіночих статевих органів. Трикутник ліворуч об'єднує показники, зміни яких виявлені лише в дівчат, трикутник праворуч (пунктирний) — показники, що змінюються в дорослих жінок. Перетин трикутників відображує показники, які змінюються в пацієнток обох вікових категорій. Зона прямокутника вміщує показники імунограми, які достовірно не змінюються

що лежать в основі патогенезу НЗЗЖСО в осіб різних вікових груп. Протилежний напрямок змін вмісту молекули IgE та кількості NKT-клітин у крові пацієнтів із НЗЗЖСО в різних вікових групах (зменшення базового рівня молекули IgE та, навпаки, зростання — NKT-лімфоцитів) зі збереженням співвідношення результатів у підгрупах із різною частотою рецидивів можна назвати синдромом «імунологічних ножиць», своєрідним аналогом подібних синдромів, добре відомих у гематології.

Можна сказати, що в дітей із НЗЗЖСО відзначаються глибші порушення саме клітинного імунітету, а в дорослих — гуморального. Це може визначати відмінності в потребі тих чи інших імунотерапевтичних втручань для корекції імунного статусу в пацієнтів із НЗЗЖСО в різних вікових групах. Так, для дітей визначається вища потреба в цитокінотерапії, зокрема, у препаратах, рекомбінантних альфа2b-інтерферону [7,13] та гранулоцитарного колонієстимулювального чинника людини [5], а також в імунному пептиді тимозині-1-альфа [10], які показали клінічну ефективність у вибірковому дефіциті NKT-клітин. Тоді як дорослі пацієнти з НЗЗЖСО потребують вищої дози нормального імуноглобуліну людини, що виявився ефективним при селективному дефіциті IgE у людей [11].

Подальший аналіз імунних порушень у дівчат і дорослих жінок із рецидивами НЗЗЖСО дає підставу виділити три групи показників імунограми з неоднаковою діагностичною значущістю в клінічній практиці (рис. 3). До I групи можна віднести вибіркові дефіцити IgE та NKT-клітин, що відзначаються в обох вікових групах як основні імунні порушення. Це універсальні імунодефіцити за НЗЗЖСО у людей, що є спільною специфічною ознакою імунного статусу як дівчаток, так і дорослих. До II групи слід віднести імунні порушення, що відзначаються як типові тільки для однієї з вікових груп, однак майже не відзначаються в іншій. Так, у дівчаток реєструються дефіцити IgA, C3 компонента системи комплементу та якісні фагоцитарні порушення, тоді як у дорослих жінок — переважно дефіцит C4 компонента комплементу, CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів і NK-клітин. Отже, це вікозалежні імунодефіцити за НЗЗЖСО.

До III групи належать порушення імунного статусу, що не є характерними для НЗЗЖСО в цілому — ні залежно від віку, ні від частоти загострень. Ідеться про нейтропенію, лімфоцитопенію, дефіцити IgG, IgM, CD3+ Т-лімфоцитів і Т-хелперів. Імовірно, це — нехарактерні або нетипові імунні порушення за НЗЗЖСО. Під час раціонального планування імунологічних досліджень пацієнтам із рецидивними НЗЗЖСО слід враховувати передовсім універсальні та вікозалежні імунні порушення, а показникам, що характеризують імунні розлади III групи, можна приділяти другорядну увагу, що дасть змогу оптимізувати оцінку імунного статусу за НЗЗЖСО в осіб різного віку і з неоднаковою частотою рецидивів запалення, що, своєю чергою, поліпшить підбір імунотерапевтичних втручань і відповідно результати лікування.

Висновки

У дівчаток із рецидивними НЗЗЖСО відмічено специфічний патерн імунологічних порушень, асоційованих зі зростанням частоти рецидивів хвороби, передовсім — дефіцити IgE та NKT-клітин, і меншою мірою — дефіцити IgA, C3 компонента комплементу.

Виявлено протилежний напрямок змін вмісту молекули IgE та кількості NKT-клітин у крові в пацієнтів із НЗЗЖСО в різних вікових групах (зменшення базового рівня молекули IgE та, навпаки, зростання — NKT-лімфоцитів) зі збереженням співвідношення результатів у підгрупах із різною частотою рецидивів. Так званий синдромом «імунологічних ножиць» вказує на необхідність диференційного підходу до діагностики, лікування і профілак-

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

тики розладів імунітету в осіб із рецидивними НЗЗЖСО в різних вікових групах.

Перспективи подальших досліджень. Проведені дослідження мають певні обмеження через незначну кількість спостережень, яка є зрозумілою у зв'язку з технічними труднощами дослідження дитячого контингенту. Проте отримані дані дають підґрунтя оцінити реальний внесок дефіцитів різних компонентів імунної системи у формування частоти загострень НЗЗЖСО, що може бути використано в плануванні та проведенні подальших клінічних досліджень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Beyitler I, Kavukcu S. (2017). Clinical presentation, diagnosis and treatment of vulvovaginitis in girls: a current approach and review of the literature. World J Pediatr. 13: 101–105. doi: 10.1007/s12519-016-0078-y.
2. Davydenko KI, Maltsev DV, Batman YuA, Natrus LV. (2022). Study of the immune disorders in nonspecific chronic inflammatory diseases of the genital organs. Fiziologichnyi Zhurnal. 68; 3: 68–77. [Давиденко КІ, Мальцев ДВ, Батман ЮА, Натрус ЛВ. (2022). Вивчення імунних порушень при неспецифічних хронічних запальних захворюваннях статевих органів. Фізіологічний журнал. 68; 3: 68–77]. URL: https://fz.kiev.ua/index.php?list1=147.
3. Davydenko KI, Maltsev DV, Natrus LV. (2023). Indicators of immune status in women with different recurrence rates of nonspecific inflammatory diseases of the genital organs. Zaporozhye medical journal. 25 (3): 248–254. [Давиденко КІ, Мальцев ДВ, Натрус ЛВ. (2023). Показники імунного статусу в жінок із різною частотою рецидивів неспецифічних запальних захворювань статевих органів. Запорізький медичний журнал. 25 (3): 248–254]. doi: 10.14739/2310–1210.2023.3.269374.
4. Hughes SM, Levy CN, Calienes FL et al. (2022). Starting to have sexual intercourse is associated with increases in cervicovaginal immune mediators in young women: a prospective study and meta-analysis. Elife. 25; 11. doi: 10.7554/eLife.78565.
5. Imataki O, Heike Y, Makiyama H et al. (2008). Insufficient ex vivo expansion of Valpha24(±) natural killer T cells in malignant lymphoma patients related to the suppressed expression of CD1d molecules on CD14(±) cells. Cytotherapy. 10 (5): 497–506.
6. Lehtoranta L, Ala–Jaakkola R, Laitila A, Maukonen J. (2022, Apr 8). Healthy Vaginal Microbiota and Influence of Probiotics Across the Female Life Span. Front Microbiol. 13: 819958. doi: 10.3389/fmicb.2022.819958.
7. Okumura A, Ishikawa T, Maeno T et al. (2005). Changes in natural killer T cells subsets during therapy in type C hepatitis and hepatocellular carcinoma. Hepatol. Res. 32 (4): 213–217.
8. Ranđelovіė G, Mladenović V, Ristić L et al. (2012). Microbiological aspects of vulvovaginitis in prepubertal girls. Eur. J. Pediatr. 171: 1203–1208. doi: 10.1007/s00431-012-1705-9.
9. Strzelec M, Detka J, Mieszczak P, Sobocińska MK, Majka M. (2023, Mar 9). Immunomodulation-a general review of the current state-of-the-art and new therapeutic strategies for targeting the immune system. Front Immunol. 14: 1127704. doi: 10.3389/fimmu.2023.1127704.
10. Sugahara S, Ichida T, Yamagiwa S et al. (2002). Thymosin-alpha1 increases intrahepatic NKT cells and CTLs in patients with chronic hepatitis B. Hepatol. Res. 24 (4): 346–354.
11. Tsaryk VV. (2014, Dec). Treatment of Refractory Rhinosinusitis In Patients With IgE-Deficiency. Lik Sprava. 12: 3–10. PMID: 26638461.
12. Villa P, Cipolla C, D'Ippolito S, Amar ID et al. (2020). The interplay between immune system and microbiota in gynecological diseases: a narrative review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 24 (10): 5676–5690. doi: 10.26355/eurrev_202005_21359.
13. Yamagiwa S, Matsuda Y, Ichida T et al. (2008). Sustained response to interferon-alpha plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C is closely associated with increased dynamism of intrahepatic natural killer and natural killer T cells. Hepatol. Res. 38 (7): 664–672.

Відомості про авторів:
Давиденко Катерина Іванівна — лікар-гінеколог, гінекологія UNICO, Подільський район, м. Київ, Україна; аспірант кафедри сучасних технологій медичної діагностики та лікування НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. Берестейський, 34. https://orcid.org/0000-0001-9623-2188.
Мальцев Дмитро Валерійович — к.мед.н., асистент каф. сучасних технологій медичної діагностики та лікування НМУ імені О.О. Богомольця.
Адреса: м. Київ, просп. Берестейський, 34. https://orcid.org/0000-0002-6615-3072.
Натрус Лариса Валентинівна — д.мед.н., проф. зав. каф. сучасних технологій медичної діагностики та лікування НМУ імені О.О. Богомольця.
Адреса: м. Київ, просп. Берестейський, 34. https://orcid.org/0000-0003-1763-0618.
Стаття надійшла до редакції 04.07.2023 р., прийнята до друку 06.10.2023 р.

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

УДК 616.89-008.454-053.2:616.988:612.018

М.В. Невоя, Л.В. Пипа, Р.В. Свістільнік, Н.О. Зимак–Закутня

Асоціація поліморфізму T102C (rs6313) гена рецептора серотоніну HTR2A з розвитком тривожних, депресивних розладів у дітей з органічними та функціональними респіраторними патологіями

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 56-67. doi 10.15574/SP.2023.134.56

For citation: Nevoia MV, Pypa LV, Svistilnik RV, Zymak-Zakutnia NO. (2023). Association of T102C (rs6313) serotonin receptor gene HTR2A polymorphism with the development of anxiety, depressive disorders in children with organic and functional respiratory pathologies. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 56-67. doi 10.15574/SP.2023.134.56.

Мета — встановити взаємозв'язок поліморфізму T102C (rs6313) гена рецептора серотоніну HTR2A з ризиком розвитку соматоформних та коморбідних їм тривожних і депресивних розладів у дітей з респіраторними патологіями.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 90 хворих, середній вік яких становив 11,6±3,3 року (M±σ), з яких було 63,3% (n=57) хлопчиків і 36,7% (n=33) дівчаток. Хворих поділено на три групи — по 30 (33,3%) осіб: із бронхіальною астмою (БА), із пневмоніями та із соматоформними респіраторними розладами. Також обстежено 30 здорових дітей контрольної групи. Для виявлення депресії використано опитувальник — Children's depression inventory M. Kovacs (1992), для дослідження тривожності — опитувальник Спілбергера–Ханіна. В усіх дітей у сироватці крові визначено концентрацію серотоніну та гамма-аміномасляної кислоти методом імуноферментного аналізу. Генетичні дослідження проведено з визначенням генетичного поліморфізму T102C (rs6313) рецептора серотоніну 5-HTR2A методом полімеразної ланцюгової реакції. Статистичні дослідження виконано з визначенням абсолютного та атрибутивного ризику, відношення шансів (ВШ) і відносного ризику, індексу потенційної шкоди. Вірогідність відмінностей оцінено за допомогою двовибіркового t-критерію Стьюдента і побудовою 95% довірчого інтервалу (ДІ) для різниці середніх, а також точний критерій Фішера, χ^2 з поправкою Йейтса та коефіцієнта Пірсона. Вірогідними прийнято значення за p<0,05.

Результати. У загальному, у хворих носіїв алелі T/T спостерігався найвищий рівень особистісної тривожності (46,9±8,9 бала), досягнувши найнижчого рівня в носіїв алелі C/C — 41,6±8,5 бала (95% ДІ: 0,13–10,47; p<0,045). У дітей із соматоформною вегетативною дисфункцією дихальної системи — носіїв алелі T/T — відмічався найвищий рівень особистісної тривожності (52,3±6,3 бала), тоді як у носіїв алелі C/C особистісна тривожність була значно нижчою — 44,8±7,7 бала (95% ДІ: 0,26–14,7; p<0,05). Наявність алелі T/T збільшувала в середньому захворюваність на тривожні порушення у хворих із соматоформною вегетативною дисфункцією дихальної системи на 41,7±16,0%, при цьому ВШ становило 7,00 (95% ДІ: 1,38–35,47). Тривожні порушення в дітей із БА збільшувалися на 44,2±16,0%, при цьому ВШ дорівнювало 8,10 (95% ДІ: 1,61–40,76). За результатами дослідження рівня серотоніну виявлено достовірне зниження його в дітей із захворюваннями дихальних шляхів, які є носіями алелі T/T порівняно з наявністю алелі C/C (95% ДІ: 0,084–0,656; p<0,012).

Висновки. Наявність поліморфізму T/T є предиктором розвитку соматоформних респіраторних розладів і тривожних станів у дітей (p=0,021), а також збільшує вірогідність розвитку їхніх комор бідності в дітей з БА (p=0,010), вірогідно за рахунок порушення обміну серотоніну.

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 шкільного віку, тривожність, депресія, бронхіальна астма, пневмонія, соматоформний розлад, однонуклеотидний поліморфізм.

Association of T102C (rs6313) serotonin receptor gene HTR2A polymorphism with the development of anxiety, depressive disorders in children with organic and functional respiratory pathologies

M.V. Nevoia, L.V. Pypa, R.V. Svistilnik, N.O. Zymak–Zakutnia

National Pyrogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Purpose — to establish the relationship between the polymorphism T102C (rs6313) of the HTR2A serotonin receptor gene and the risk of developing somatoform and comorbid anxiety and depressive disorders in children with respiratory pathologies.

Materials and methods. The study involved 90 patients, whose average age was 11.6±3.3 years (M±σ), of whom 63.3% were boys (n=57) and 36.7% were girls (n=33). The patients were divided into three groups of 30 (33.3%) people in each: with bronchial asthma (BA), with pneumonia, and with somatoform autonomic dysfunction of the respiratory system (SADRS). Also, 30 healthy children of the control group were examined. The Children's depression inventory M. Kovacs (1992), questionnaire was used to detect depression, and the Spielberger–Hanin test-questionnaire was used to study anxiety. In all children, serotonin and gamma aminobutyric acid concentrations in blood serum were determined by the ELISA method. Genetic studies were carried out with the determination of the T102C (rs6313) serotonin receptor 5-HTR2A genetic polymorphism by polymerase chain reaction. Statistical analyses were performed to determine the absolute and attributable risk, odds ratio (OR) and relative risk, and the potential harm index. The significance of differences was assessed using the two-sample Student's t-test and the construction of a 95% confidence interval (CI) for the difference in means, as well as Fisher's exact test, χ^2 with Yates' correction, and Pearson's coefficient. Values with p<0.05 were considered significant.

Results. In general, sick carriers of the T/T allele have the highest level of personal anxiety of 46.9±8.9 points, reaching the lowest level in sick carriers of the C/C allele of 41.6±8.5 points (95% CI: 0.13–10.47; p<0.045). The highest level of personal anxiety was also observed in patients carrying the T/T allele with SADRS (52.3±6.3 points), reaching the lowest level in patients carrying the C/C allele – 44.8±7.7 points (95% CI: 0.26–14.7; p<0.05). The presence of the T/T allele increases, on average, the incidence of anxiety disorders in patients with SADRS by 41.7±16.0%, while the OR is 7.00 (95% CI: 1.38–35.47) and anxiety disorders and SADRS in patients with BA by 44.2±16.0%, while the OR

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

is 8.10 (95% CI: 1.61–40.76). In general, the level of serotonin in patients with respiratory pathologies with the presence of the T/T allele was lower compared to the presence of the C/C allele (95% CI: 0.084–0.656 μmol; p<0.012).
Conclusions. The presence of the T/T polymorphism is a predictor of the development of SADRS and anxiety disorders in children (p=0.021) and increases the incidence of SADRS and anxiety disorders in patients with BA (p=0.010), probably due to disruption of serotonin metabolism. 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, anxiety, depression, bronchial asthma, pneumonia, somatoform disorder, single nucleotide polymorphism.

Вступ

Хронічні респіраторні захворювання впливають на особистість та емоційний стан людей, які на них хворіють. Зокрема, пацієнти з тяжкою астмою можуть мати супутні психопатологічні порушення, такі як алекситимія, тривожність і/або депресія, що, своєю чергою, призводить до погіршення клінічного перебігу основного захворювання [6].

Бронхіальна астма (БА) є хронічним гетерогенним запальним процесом дихальних шляхів, яка зазвичай загрожує психологічному здоров'ю через вплив на повсякденне життя. У хворих на БА спостерігається високий ризик психіатричної захворюваності через її епізодичний характер, а тривожність і депресія є найпоширенішими супутніми патологіями [8].

Відомості про те, що емоційне навантаження та психологічний стрес формують і викликають напад бронхіальної БА, доводять важливу роль психічних факторів у патогенезі психосоматичних захворювань [3].

Високий рівень алекситимії у хворих на БА, часте виникнення розладів, які вважаються психосоматичного походження, а також значний вплив стресу та сильних емоцій на розвиток загострення захворювання підтверджують, що БА можна вважати психосоматичним розладом [21].

Типова клінічна картина соматоформної вегетативної дисфункції (СВД) характеризується вираженою участю вегетативної нервової системи (ВНС), додаткових неспецифічних суб'єктивних скарг і постійних посилань хворого на певний орган або систему в якості причини свого розладу [12].

Одними з можливих психосоматичних проявів розладу дихання можуть бути дисфункціональні розлади дихання, які визначаються як хронічні зміни в схемі дихання, що не вкладаються в окремий медичний діагноз, викликають респіраторні порушення та супутні скарги, такі як тривожність і запаморочення [1].

На сьогодні визначають такі дисфункціональні розлади дихання: гіпервентиляційний синдром (ГВС — *Hyperventilation syndrome*), періодичні глибокі зітхання (*Periodic deep sighing*), торакальне домінантне дихання (*Thoracic dominant breathing*), форсовані черевні видихи (*Forced abdominal expiration*) та торакоабдомінальна асинхронія (*Thoracoabdominal asynchrony*) [2].

Основними етіологічними факторами ГВС є тривожно-депресивні розлади різного ступеня виразності [15].

У МКХ-10 ГВС належить до соматоформної дисфункції ВНС органів дихання (F45.33). F45.33 — Соматоформна дисфункція ВНС органів дихання включає, у тому числі, психогенні форми кашлю та задишки. Слід зазначити, що група соматоформних розладів була дещо категоріально змінена в класифікації DSM-5 проти МКБ-10. Так, у DSM-5 з'явилася категорія «Розлад із соматичними симптомами та аналогічні розлади» (Somatic symptom and related disorders), що відповідає категорії соматоформних розладів у МКХ-10 [12].

Середня частота в загальній популяції розладу із соматичними симптомами становить 12,9%, що пов'язано зі збільшенням функціональних порушень, зниженням якості життя і високою коморбідністю з тривожністю й депресивними розладами [20].

У пацієнтів із БА наявність ГВС може призводити до переоцінки тяжкості симптомів БА і впливати на її лікування [29]. Також у хворих на БА або інші органічні патології легень ГВС може додатково призводити до появи або посилення таких симптомів, як охолодження та висихання дихальних шляхів від гіпервентиляції, звуження дихальних шляхів через холінергічну активацію [4].

У генезі вегетативної дисфункції наявна зацікавленість різних нейромедіаторних структур, що призводить вже до змін в афективній сфері (виникнення депресії або тривожності), додатково посилюючи вегетативну симптоматику [12].

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

Однією з таких структур у головному мозку та на периферії є серотонінергічна система.

Передбачається її роль в етіології багатьох захворювань, у тому числі депресія, шизофренія, тривожність і панічні розлади, мігрень, гіпертонія, легенева гіпертензія, розлади харчування, блювання і синдром подразненого кишечника. Серотонін діє через кілька типів і підтипів рецепторів. Ідентифіковано сім різних сімейств рецепторів серотоніну і 14 підтипів, а також описано різні субпопуляції, де 5-HT_1 і 5-HT_5 мають інгібіторну функцію, інші — збудливі [23]. Також встановлено значну роль серотоніну в регуляції та функції дихання [5].

Одним із рецепторів серотоніну, який відіграє значну роль у розвитку різноманітних психічних порушень, за даними окремих досліджень, є рецептор 5-HT2A.

Цей клас має три підтипи рецепторів — 5-HT2A, 5-HT2B і 5-HT2C, демонструючи 46–50% структурної гомології. 5-HT2A — це головний збудливий підтип рецепторів серед G-білкових рецепторів серотоніну, переважно пов'язаний з білком Gq11, і збільшує інозитолтрифосфатний гідроліз і внутрішньоклітинну концентрацію Ca^{2+}. Рецептор 5-HT2A експресується в багатьох центральних і периферичних тканинах. Ці рецептори опосередковують відповідь скорочення гладеньких м'язів, їхня активація сприяє підвищенню агрегації тромбоцитів і збільшення проникності капілярів. У центральній нервовій системі (ЦНС) рецептори 5-HT2A присутні переважно в корі, клауструмі та базальних гангліях. Активація рецептора 5-HT2A призводить до стимуляції секреції адренокортикотропного гормону, кортикостерону, окситоцину, реніну та пролактину [23].

5-HT2A бере участь у регуляції таких станів, як тривожність, розлади апетиту, розвиток залежності, навчання, пам'ять, настрій, сексуальна поведінка, сон, терморегуляція. Його агоністами є дислептики, а антагоністами — нейролептики [23].

У людини ген HTR2A локалізований на 13-й хромосомі в положенні 13q14-q21 і складається з трьох екзонів і двох інтронів. Однонуклеотидна заміна T (тимін) на C (цитозин) знаходиться в першому екзоні гена HTR2A в положенні 102 (rs6313). Цей поліморфізм пов'язаний із рівнем експресії гена. Наявність алелей C/C і C/T спричиняє підвищений ризик до ревматоїдного артриту, а наявність алелі T/T — до розвитку депресії, тривожних порушень і стресових реакцій. Локус -1438 (rs6311), де виявлено однонуклеотидну заміну A (аденін) на G (гуанін), розташований поблизу промотора і може модулювати активність гена 5HTR2A. Цей поліморфізм асоціюється з агресивною поведінкою, шизофренією, ризиком виникнення ревматоїдного артриту [30].

Однонуклеотидні поліморфізми (SNP) можуть діяти як біологічні маркери, оскільки вони можуть бути пов'язані з генами, асоційованими з різними складними захворюваннями, такими як хвороби серця, діабет, рак, шизофренія, артеріальний тиск, мігрень тощо. Ці SNP здебільшого розташовані в гені або в регуляторній ділянці поблизу гена і можуть впливають на функцію гена, відіграючи безпосередню роль у розвитку захворювання [16].

Функціональне значення поліморфізму промотора 102T/C (rs6313) в одному з основних генів цієї системи (рецептор серотоніну HTR2A) залишається недостатньо вивченим щодо його впливу на виникнення тривожних, депресивних і соматоформних розладів у дітей взагалі та в контексті респіраторних захворювань зокрема.

Мета дослідження — встановити взаємозв'язок поліморфізму T102C (rs6313) гена рецептора серотоніну HTR2A з ризиком розвитку соматоформних та коморбідних їм тривожних і депресивних розладів у дітей із респіраторними патологіями.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано на клінічній базі кафедри педіатрії, акушерства і гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова в пульмонологічному відділенні КНП «Хмельницька обласна дитяча лікарня» Хмельницької обласної ради.

Після підписання інформованої згоди батьків і дітей до дослідження залучено 90 хворих, у яких діагностовано основні респіраторні патології. Середній вік дітей становив 11,6±3,3 року (M±σ), з яких було 63,3% (n=57) хлопчиків і 36,7% (n=3) дівчаток. Хворих поділено на три групи: з БА — 30 (33,3%) дітей, із них 20,0% дівчаток і 80% хлопчиків, із пневмоніями — 30 (33,3%) дітей, із них 53,3% дівчаток і 46,7% хлопчиків, а також із СВД дихальної системи (ДС) — 30 (33,3%) дітей, серед яких з однаковою частотою зустрічалися діти жіночої і чоловічої статі (по 50,0%). Також обстежено

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

30 дітей, середній вік яких становив 12,1±3,7 року (M±σ), які лікувалися в інших соматичних відділеннях і не мали емоційних розладів та гострої або хронічної респіраторної патології. Ці діти становили контрольну групу.

Відбір дітей і встановлення діагнозу проведено після загальноклінічного обстеження та відповідно до критеріїв МКХ-10.

Для виявлення наявності депресії та її клінічних симптомів у відібраній групі дітей з соматоформними розладами та органічними захворюваннями органів дихання використано опитувальник дитячої депресії — Children's depression inventory (CDI) M. Kovacs, 1992. Цей опитувальник розроблено Maria Kovacs і адаптовано співробітниками лабораторії клінічної психології і психіатрії. Методика призначена для дослідження дітей і підлітків віком 6–17 років та дає змогу оцінити афективні й когнітивні симптоми депресії, соматичні скарги, соціальні проблеми і проблеми в поведінці. Загальний нормальний показник за CDI може варіювати від 0 до 54, де 50 — це критичне значення, після якого глибина симптоматики зростає [17]. Наявність депресії діагностовано за наявності Т-показника вище середнього (>60), у який переведено загальну суму балів за шкалою. Для дослідження тривожності використано тест-опитувальник Спілбергера — State-Trait Anxiety Inventory (STAI), модифікований Ю.Л. Ханіним, що дає змогу виявити рівень реактивної й особистісної тривожності. Показники інтерпретуються так: до 30 балів — низька тривожність, 31–44 бали — помірна, 45 і більше балів — висока [11]. Для діагностування ГВС як основного прояву соматоформного респіраторного розладу використано Наймігенський опитувальник — Nijmegen Questionnaire. Сума балів за Наймігенським опитувальником >23 має чутливість 91% і специфічність 95% для діагностики ГВС [28].

В усіх дітей, у тому числі контрольної групи, взято зразки крові для визначення концентрації серотоніну та гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК).

Серотонін у сироватці крові досліджено методом імуноферментного аналізу (ІФА) із застосуванням набору «Серотонін ІФА ВА Е-8900», виробник «LABOR DIAGNOSTIKA NORD GmbH & Co.KG» (Німеччина). Дослідження проведено на аналізаторі «Agilent Technologies 5977B MSD» (США). Референтні значення: 0,28–1,62 мкмоль/л. Рівень ГАМК у сироватці крові визначено після його виділення методом високоефективної рідинної хроматографії. Дослідження проведено на аналізаторі «Agilent Technologies 5977B MSD» (США) із застосуванням набору «Florisil for chromatography 60–100 mech». Референтні значення: діти віком до 2 років – 0,00–0,001 мкмоль/л, від 2 років і дорослі – 0,00–0,015 мкмоль/л. Дані нейротрансмітери досліджено в лабораторії ТОВ «Діагностика плюс», м. Харків.

Генетичні дослідження проведено з визначенням генетичного поліморфізму рецептора серотоніну 5-HTR2A. У людини ген 5-HTR2A локалізований на 13-й хромосомі в положенні 13q14-q21 та складається з трьох екзонів і двох інтронів. Однонуклеотидна заміна Т (тиамін) на С (цитозин) знаходиться в першому екзоні гена 5-HTR2A в положенні 102 (rs6313). Генетичний поліморфізм визначено методом полімеразної ланцюгової реакції в ПП «МІЛАМЕД», м. Хмельницький.

У статистичній обробці матеріалу використано визначення абсолютного ризику (АР) експоненційної групи (тобто ризик розвитку захворювання під дією фактора ризику в цій групі) та неекспоненційної групи або Experimental Event Rate (EER) і Control Event Rate (CER). Для встановлення того, наскільки вагомий внесок робить цей фактор ризику в збільшення частоти захворюваності, визначено атрибутивний ризик (АтР) (*attributable risk*). Крім того, визначено відносний ризик (ВР) (*relative risk*) та відношення шансів (ВШ) (*odds ratio*). Розраховано індекс потенційної шкоди (ІПШ) — необхідна кількість осіб, які були під дією провокуючого фактора для розвитку одного захворювання.

Вірогідність відмінностей оцінено за допомогою двовибіркового t-критерію Стьюдента і побудовою 95% довірчого інтервалу (ДІ) (*confidence interval*) для різниці середніх, а також із використанням точного критерію Фішера, χ^2 з поправкою Йейтса та коефіцієнта Пірсона. Вірогідними прийнято значення за $p<0,05$.

Під час досліджень дотримано вимог нормативно-правових документів із біометричної етики: Женевської декларації, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, де людина є їхнім об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1994, 2000, 2008), Міжнародного кодексу медичної етики, Міжнародного керівництва з етики біомедичних досліджень за участі

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

людини, CIOMS (Женева, 1993 р.), Керівництва з належної клінічної практики, яке підготовлене Міжнародною конференцією з гармонізації, ICH GCP (1996 р.), Конвенції про захист прав і гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини (Рада Європи, 1997 р.) з наступними «Додатковими протоколами», Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 14.02.2012 № 110 «Інформована добровільна згода пацієнта на обробку персональних даних».

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчення поліморфізмів генів-кандидатів можуть допомогти визначити ступінь схильності до різноманітних емоційних порушень, у тому числі тривожних розладів і депресії. Відповідно до сучасних теорій, особливу роль у патогенезі емоційних порушень відіграють нейромедіаторні структури та гени, що їх кодують. Найвідомішими генами, для яких встановлений зв'язок з емоційними порушеннями, є гени транспортерів і рецепторів серотоніну.

Дослідження генів-кандидатів показують, що певні алельні та однонуклеотидні поліморфізми (SNP — single nucleotide polimorphisms) у гені HTR2A можуть впливати на психіатричний ризик і ефекти лікування. Алелі G/C, rs6311 (тобто — 1438G > A, промотор) і rs6313 (тобто 102C > T, екзон 1) пов'язані з підвищеним ризиком депресії і шизофренії [26].

Аналіз SNP за шизофренії показав, що частоти GG (30%, rs6311) та генотипи CC (32%, rs6313) вищі в пацієнтів основної групи ($p<0,05$) порівняно з контрольною [27].

Однонуклеотидні поліморфізми є найпоширенішим типом варіацій у геномі людини. SNP класифікуються як нейтральні і функціональні. Нейтральні зазвичай не впливають і не змінюють функції геному, тоді як функціональні впливають на різні біологічні процеси та постійно створюють ризик багатофакторних захворювань [24].

Отримані результати щодо впливу 5-HTR2A на різні психічні порушення за різних патологій та в різних етнічних групах в окремих дослідженнях не однозначні, тому метою цього дослідження є визначення асоціації між однонуклеотидним поліморфізмом (SNP) T102C (rs6313) у гені рецептора серотоніну (5HTR2A) та алельними генотипами з виникненням емоційних порушень у дітей на органічні і функціональні респіраторні захворювання.

Серед обстежених нами дітей із соматоформними респіраторними розладами гомозиготний варіант HTR2A (T/T) був у 10 (33,3%) осіб. Усі діти — носії алелі T/T — мали високий рівень особистісної тривожності (51,3±7,5 бала) і надмірну реактивну тривожність (44,0±7,0 бала). Депресія легкого або помірного ступеня спостерігалась у 90% хворих дітей цієї групи — носіїв алелі T/T (64,3±4,8 бала). У всіх цих дітей відмічалося поєднання тривожності та депресії.

У 43,4% дітей із соматоформними респіраторними розладами виявлявся гетерозиготний (C/T) варіант даного гена. У них відмічалася різного ступеня особистісна (50,0±7,8 бала) та у 92,3% осіб — надмірна реактивна тривожність (40,6±6,6 бала). Депресія легкого або помірного ступеня (63,7±6,6 бала) спостерігалась у всіх дітей із цим генотипом і поєднувалась із різним ступенем тривожності.

У 23,3% дітей із соматоформними респіраторними розладами відмічався гомозиготний (C/C) варіант даного гена. У цих дітей також виявлялася різного ступеня особистісна (45,4±8,5 бала) і реактивна тривожність (44,2±6,9 бала). Депресія легкого ступеня (64,8±5,4 бала) спостерігалася лише в однієї дитини.

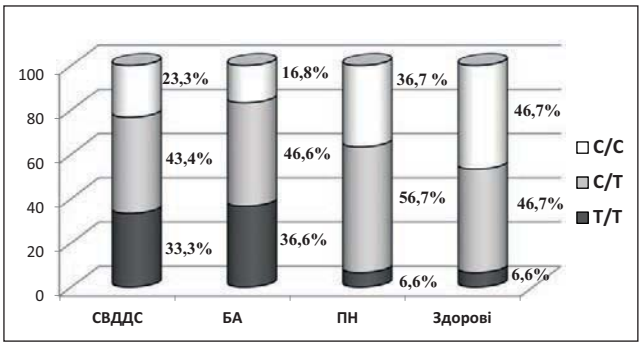
Отже, у підгрупі дітей із соматоформними респіраторними розладами, які асоціювалися з емоційними порушеннями, у 76,7% випадках відмічалося носійство алелі T. Ймовірно, алель T гена — рецептора серотоніну є фактором ризику щодо розвитку афективних і соматоформних розладів.

Такі емоційні розлади, як тривожність і депресія, впливають на контроль симптомів БА в дітей, однак на них часто не звертають уваги в клінічній практиці. D.S. Lakshminarasappa та співавт. (2021) вказують, що з 176 дітей із БА у 13,1% осіб виявлено підвищену тривожність, у 8% — депресію, у 16,5% — поєднання тривожності і депресії. У дітей з неконтрольованою БА у більшості випадків відмічено депресію та поєднання тривожності й депресії, ніж у дітей з контрольованою БА [18].

У наведеному нами дослідженні отримано інший відсоток наявності тривожності, депресії та змішаних станів у дітей, хворих на бронхіальну БА.

Серед обстежених дітей з БА гомозиготний варіант HTR2A (T/T) відмічався у 36,6% осіб. Усі діти цієї підгрупи мали надмірний рівень особистісної тривожності (41,8±7,5 бала), а у 81,8% дітей визначався ще й надмірний рівень реактивної тривожності (38,0±6,3 бала).

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



Примітки: СВДДС — соматоформна вегетативна дисфункція дихальної системи; БА — бронхіальна астма; ПН — позалікарняна пневмонія.

Рис. 1. Частота зустрічальності алельного поліморфізму HTR2A C102T (rs6313) у дітей з органічною та функціональною респіраторною патологією

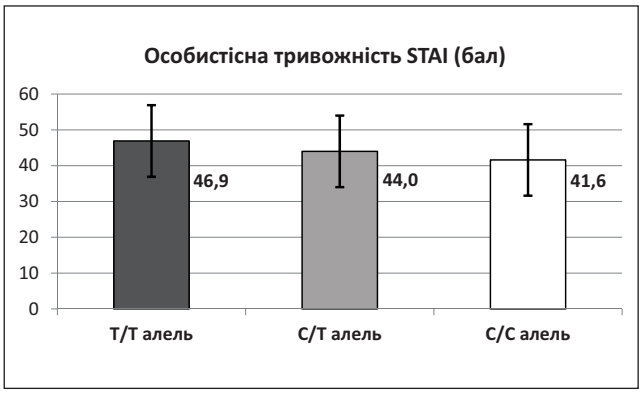


Рис. 2. Загальне значення особистісної тривожності залежно від алельного поліморфізму HTR2A C102T (rs6313) у дітей із респіраторною патологією

У 46,6% дітей, хворих на БА, виявлявся гетерозиготний (C/T) варіант рецептора гена серотоніну. У 92,8% осіб спостерігалася різного ступеня особистісна тривожність (45,9±8,9 бала), у 85,7% осіб — надмірна реактивна тривожність (44,6±10,5 бала). Депресія легкого або помірного ступеня відмічалася в 5 дітей, що становило 35,7% (65,0±5,7 бала). У 5 (35,7%) хворих було поєднання тривожності та депресії.

У 16,8% дітей із БА спостерігався гомозиготний (C/C) варіант рецептора гена серотоніну. У них також виявлялися різного ступеня особистісна та реактивна тривожність (42,6±6,1 бала і 43,6±7,2 бала, відповідно). Депресивних розладів у носіїв алелі C/C в цій підгрупі дітей не було. Отже, 83,2% дітей з БА були носіями алелі T гена рецептора серотоніну (46,6% — із гетерозиготним варіантом C/T, 36,6% — із гомозиготним T/T).

Серед обстежених нами дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію, гомозиготний варіант HTR2A (T/T) відмічався лише у 2 (6,6%) осіб. В 11 (36,7%) дітей із пневмонією був гомозиготний (C/C) варіант даного гена. У 56,7% дітей з позагоспітальною пневмонією спостерігався гетерозиготний (C/T) варіант даного гена, серед яких у 88,2% дітей виявлялася різного ступеня особистісна тривожність (39,3±6,0 бала), а у 64,7% осіб — надмірна реактивна тривожність (35,3±4,8 бала). Депресія спостерігалась у 35,3% осіб (59,5±2,2 бала). У 23,5% хворих відмічалося поєднання тривожності та депресії.

За результатами обстеження 30 дітей контрольної групи поліморфізм T/T відмічався лише у 2 дітей, що становило 6,6%, 14 (46,7%) дітей були носіями алелі T/C, а 11 (46,7%) дітей — алелі C/C. На рисунку 1 наведено процентне співвідношення дітей із різними варіантами алелі.

У загальному, у хворих дітей — носіїв алелі T/T — спостерігався найвищий рівень особистісної тривожності (46,9±8,9 бала), який явно зменшувався в носіїв алелі C/T (44,0±9,1 бала), досягаючи найнижчого рівня у хворих носіїв алелі C/C (41,6±8,5 бала) порівняно з носіями алелі T/T (95% ДІ: 0,13–10,47, p<0,045) (рис. 2).

Імовірно, наявність алельного поліморфізму HTR2A C102T (rs6313) з носійством алелі T/T, під впливом факторів зовнішнього середовища, особливостей виховання, може призводити до розвитку та формування особистісної тривожності в дитячому віці.

У таблиці 1 показано різницю щодо частоти розвитку різних емоційних порушень у дітей із респіраторною патологією залежно від алельного поліморфізму гена рецептора серотоніну.

За даними таблиці 1, особистісна тривожність достовірно частіше відмічалася в носіїв T/T генотипу, а серед носіїв різних алелей не виявлено значущої різниці в показниках реактивної тривожності та депресії.

Дослідженням взаємодії генів із середовищем сприяли досягнення в молекулярній біології наприкінці XX століття, особливо у вивченні психічного здоров'я. У дослідженні 402 дорослих бразильців із різним соціально-економічним становищем, проведеному протягом 2011–2014 рр., взаємодія повідомлених негараздів у дитинстві та поліморфізму рецептора серотоніну 2A пов'язана з вираженими симптомами депресії. Отримані дані дослідження підтверджують роль серотонінергічної системи в регуляції реакції на стрес, навчання та пам'ять, а також те, як ці процеси, своєю чергою, взаємодіють із подіями та обставинами навколишнього середовища [9].

Однак зустрічальність того чи іншого поліморфізму та його вплив на прояви патології

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

Таблиця 1

Наявність тривожних і депресивних розладів залежно від алельного поліморфізму HTR2A C102T (rs6313) у дітей із респіраторною патологією

Алелі	N	CDI (бал)	STAI (бал) Особистісна тривожність	STAI (бал) Реактивна тривожність
T/T	23	54,6±10,5	46,9±8,9*	39,6±7,6
C/T	44	54,9±10,6	44,0±9,1	35,8±12,7
C/C	23	57,3±9,3	41,6±8,5*	39,1±7,9

Примітка: * — достовірність різниці частоти розвитку емоційних порушень залежно від алельного поліморфізму гена рецептора серотоніну в дітей із захворюваннями дихальної системи.

Таблиця 2

Наявність тривожних і депресивних розладів залежно від алельного поліморфізму HTR2A C102T (rs6313) у пацієнтів із соматоформними респіраторними розладами

Алелі	N	CDI (бал)	STAI (бал) Особистісна тривожність	STAI (бал) Реактивна тривожність
T/T	10	62,8±6,6	52,3±6,3*	44,0±7,0
C/T	13	63,7±6,7	50,1±7,8	40,6±6,6
C/C	7	64,8±5,4	44,8±7,7*	44,2±6,9

Примітка: * — достовірність різниці частоти розвитку емоційних порушень залежно від алельного поліморфізму гена рецептора серотоніну в дітей із соматоформною вегетативною дисфункцією дихальної системи.

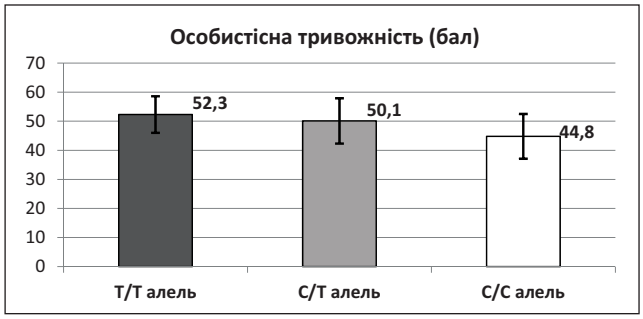


Рис. 3. Значення особистісної тривожності за шкалою STAI залежно від алельного поліморфізму HTR2A C102T (rs6313) у дітей із соматоформними респіраторними розладами

можуть залежати від багатьох інших факторів. Алель SNP, поширений в одній географічній області або етнічній групі, може значно рідше зустрічатися в іншій [31].

Останній метааналіз також показує, що поліморфізми rs6311 і rs6313 не відіграють значної ролі в схильності до розвитку депресії [30].

У нашому дослідженні не виявлено залежності між поліморфізмом HTR2A C102T (rs6313) у дітей із функціональною та органічною респіраторною патологією та розвитком у них депресії (табл. 1), що також може бути пов'язане з певними етнічними і географічними особливостями обстежених дітей та їх захворюванням. Однак встановлено, що в дітей із соматоформними респіраторними розладами, носіїв алелі T/T, спостерігається найвищий рівень особистісної тривожності (52,3±6,3 бала), який дещо зменшується в носіїв алелі C/T (50,1±7,8 бала), досягаючи найнижчого рівня у носіїв алелі C/C (44,8±7,7 бала) порівняно з носіями алелі T/T, 95% ДІ: 0,26–14,7; p<0,05 (рис. 3).

Отже, як у загальній вибірці, так і у хворих із соматоформними респіраторними розладами спостерігається явна залежність між наявністю алелі T/T і вищим рівнем особистісної тривожності, особливо порівняно з алеллю C/C, що, можливо, відіграє окрему роль у формуванні тривожної особистості та розвитку під дією провокуючих факторів зовнішнього середовища тривожних розладів, які можуть лежати в основі соматоформних розладів та емоційних порушень, оскільки особистісна тривожність є індивідуальною стійкою психологічною особливістю, що спричиняє схильність людини сприймати велике коло ситуацій як загрозливі і постійно реагувати на них станом тривожності.

У таблиці 2 наведено різницю щодо частоти розвитку різних емоційних порушень у дітей із соматоформними респіраторними розладами залежно від алельного поліморфізму гена рецептора серотоніну.

Значущої різниці в показниках реактивної тривожності та депресії серед носіїв різних алелей не виявлено (табл. 2).

Патофізіологія дисфункціональних розладів дихання не до кінця зрозуміла. Припущено, що виникнення характерного комплексу симптомів (задишка, стиснення в грудях, зітхання, позіхання, дискомфорт за грудиною, загальна втома, занепокоєння і здуття живота) можна розглядати як засвоєну умовну реакцію до якогось емоційного стресу, яка проявляється соматичними симптомами. Пацієнти з дисфункціональними розладами дихання часто не визнають, що їхні симптоми виникають саме таким чином і можуть «катастрофізувати» здоров'я, побоюючись серйозних причин захворювання. Унаслідок цього виникає перешкода нормальному автоматичному управлінню функції, що, імовірно,

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

відбувається на підсвідомому рівні. Симптоми соматизації зазвичай нагадують симптоми хвороби. У цьому контексті загальновизнано, що в пацієнтів, які звертаються з гострою гіпервентиляцією, зазвичай не виявляють БА, тоді як у хворих зі встановленим діагнозом БА може мати місце коморбідний розвиток ГВС. Тривожність і психологічні розлади вважаються основними провокуючими факторами його розвитку в дітей із БА [4].

Особистісна тривожність, яка створює тривожний фон і може бути основою виникнення патологічних тривожних розладів і соматичних симптомів, у тому числі ГВС та інші дисфункціональні розлади, може бути генетично детермінованою і проявлятися під впливом різноманітних факторів зовнішнього середовища.

Враховуючи наявні дані про значно вищий рівень особистісної тривожності в дітей із функціональними та органічними захворюваннями ДС — носіїв алелі T/T, порівняно з іншими алелями, встановлено, який внесок робить ця алель у розвиток емоційних та соматоформних розладів, а, відповідно, і їхній вплив на перебіг основного захворювання.

Як видно з вищенаведеного, у дітей з соматоформними респіраторними симптомами алельний поліморфізм T/T HTR2A C102T (rs6313) серотонінового рецептора зустрічався в 5 разів частіше, ніж у здорових дітей та в дітей з пневмоніями. АР експоненційної групи (тобто частота розвитку соматоформних розладів і тривожних порушень під дією алелі T/T) становила 83,3±10,7% (95% ДІ: 62,4–104,2%), тоді як АР неекспоненційної групи (тобто частота розвитку тривожних порушень під дією алелей C/T і C/C) дорівнювала 41,6±7,1% (95% ДІ: 27,7–55,5%). Для визначення того, наскільки такий фактор збільшував частоту розвитку тривожності та соматоформних розладів, визначено АтР, який становив 41,7±16,0% (95% ДІ: 10,4–73,0%), тобто наявність алелі T/T збільшувала в середньому захворюваність на тривожні порушення та соматоформні розлади на 41,7±16,0%. Визначаючи ВР, встановлено, у скільки разів збільшувалася захворюваність на соматоформні респіраторні симптоми та афективні розлади за наявності алелі T/T. При цьому ВР дорівнював 2,00 (95% ДІ: 1,10–2,53), тобто наявність алелі T/T призвела до збільшення даних патологічних станів у 2,0 рази. У дітей за наявності алелі T/T ВШ становило 7,00 (95% ДІ: 1,38–35,47), ІПШ у цьому випадку становив 2,4. Отже, можна зазначити, що за наявності алелі T/T у кожного 2,4 експонованого пацієнта (за наявності алелі T/T) розвинуться тривожні порушення або соматоформні розлади. Точний критерій Фішера для цих вибірок становив p=0,021 і достовірно засвідчив, що наявність такого поліморфізму була предиктором розвитку соматоформних симптомів або тривожних розладів. При цьому значення χ^2 дорівнювало 6,667 з поправкою Йейтса 5,104, відповідно, залежність частоти випадків соматоформного розладу або тривожних порушень від наявності алелі T/T була статистично значущою (p<0,010 і p<0,024, відповідно).

Висока частота тривожності, алекситимії та ГВС також спостерігається у хворих на БА, призводячи до більшої ймовірності ускладнень, може впливати на прогноз і погіршувати якість життя пацієнтів [6,8].

Дослідженнями Stefano R. Del Giacco та співавт. (2016) виявлено значний зв'язок між перебігом БА та тривожними розладами протягом життя (ВР=3,03; p=0,003) і не відмічено істотного зв'язку з іншими психіатричними діагнозами. БА передувала тривожності в 48% випадків; а в 52% випадків тривожність передувала розвитку БА. Отже, тривожність та БА взаємопов'язані двоспрямованим зв'язком, кожен з яких може бути спричинений наслідком дії іншого [7].

У дітей з БА алельний поліморфізм T/T HTR2A C102T (rs6313) серотонінового рецептора також зустрічався в 5,5 раза частіше, ніж у здорових дітей та в дітей з пневмоніями. АР експоненційної групи (тобто частота розвитку соматоформних і тривожних порушень під дією алелі T/T у дітей з БА) становив 84,6±10,0% (95% ДІ: 65,0–104,2%), тоді як АР неекспоненційної групи — 40,4±7,1% (95% ДІ: 26,5–54,3%), тобто отримано абсолютні показники залежності щодо розвитку комор бідних афективних станів та соматоформних респіраторних симптомів у дітей з БА під дією носійства алелі T/T рецептора гена серотоніну. АтР при цьому дорівнював 44,2±16,0% (95% ДІ: 12,9–57,5%), тобто наявність алелі T/T збільшувала в середньому розвиток даних комор бідних станів у дітей з БА на 44,2±16,0%. Визначаючи ВР, встановлено, у скільки разів збільшувався розвиток таких афективних і соматоформних розладів за наявності алелі T/T у дітей з БА. При цьому ВР становив 2,09 (95% ДІ: 1,18–2,63), тобто наявність алелі T/T призвела до збільшення

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

Таблиця 3

Рівні серотоніну залежно від алельного поліморфізму HTR2A

Група дітей	Рівень серотоніну (мкмоль/л)					
	n	T/T	n	C/T	n	C/C
Респіраторні патології в загальному	23	0,46±0,30	44	0,60±0,54	23	0,83±0,61
СВДДС	10	0,51±0,35	13	0,64±0,54	7	0,40±0,32
БА	11	0,34±0,19	14	0,39±0,32	5	0,86±0,62
Пневмонії	2	–	17	0,73±0,66	11	1,07±0,64
Контрольна група	2	–	14	1,00±0,52	14	1,38±0,73

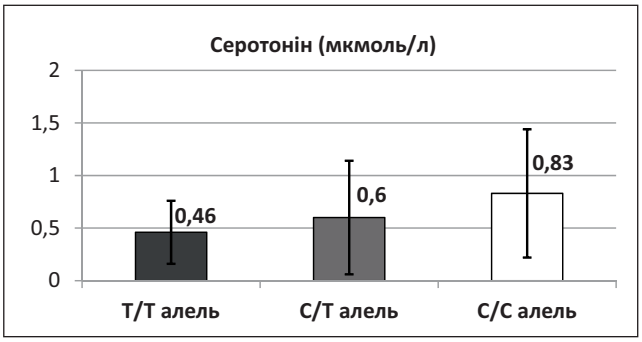


Рис. 4. Рівні серотоніну залежно від генетичного поліморфізму HTR2A C102T (rs6313) у дітей з респіраторною патологією

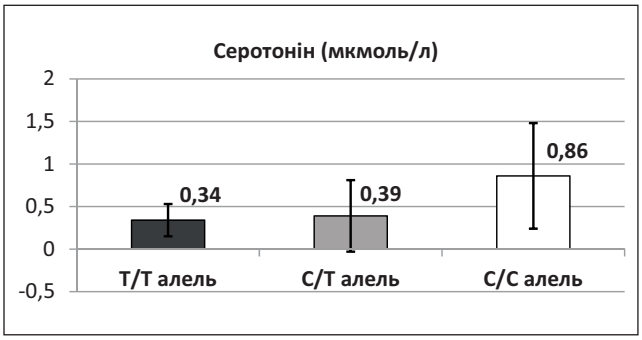


Рис. 5. Рівні серотоніну залежно від генетичного поліморфізму HTR2A в дітей з бронхіальною астмою

соматоформних розладів і тривожних станів, комор бідних з БА, у 2,1 раза. У дітей за наявності T/T алелі ВШ становило 8,10 (95% ДІ: 1,61–40,76). Розраховуючи ІПШ, який у даному випадку дорівнював 2,2, можна зазначити, що за наявності алелі T/T у кожного 2,2 експонованого пацієнта (за наявності алелі T/T) цієї групи розвинуться тривожні порушення або соматоформні розлади. Точний критерій Фішера для даних вибірок становив p=0,010 і достовірно засвідчив, що наявність такого поліморфізму була предиктором розвитку тривожності та соматоформних розладів. При цьому значення χ^2 дорівнювало 7,954 з поправкою Йейтса 6,285, відповідно, залежність частоти випадків афективних і соматоформних порушень від наявності алелі T/T була статистично значущою (p<0,005 і p<0,012, відповідно).

Отже, встановлено можливий зв'язок між розвитком особистісної тривожності та наявністю поліморфізму гена HTR2A C102T (rs6313) серотонінового рецептора в пацієнтів з органічною та функціональною респіраторною патологією. Іншим аспектом, який міг би зацікавити в контексті цього дослідження, є можливий вплив відповідного поліморфізму на рівень серотоніну в сироватці крові та на патофізіологічні процеси за функціональних та органічних респіраторних патологій.

Одним із завдань дослідження було виявити залежність варіанта даного алельного поліморфізму та рівня в сироватці крові серотоніну та ГАМК у дітей з органічними і соматоформними вегетативними респіраторними симптомами.

У загальному, рівень серотоніну в дітей із захворюваннями ДС за наявності алелі T/T становив 0,46±0,30 мкмоль/л і був нижчим порівняно з дітьми за наявності алелі C/T (0,60±0,54 мкмоль/л; p⩽0,05) та алелі C/C (0,83±0,61 мкмоль/л; 95% ДІ: 0,084–0,656; p<0,012). Отже, отримані дані свідчать, що наявність алелі T/T може бути фактором порушення обміну серотоніну і відповідно підвищувати ризик розвитку як соматоформних розладів, так і тривожних станів у цієї категорії хворих дітей (рис. 4).

Найнижчий рівень серотоніну спостерігався в дітей, хворих на БА, порівняно з дітьми, які мали інші захворювання ДС (табл. 3).

У хворих за наявності алелі T/T рівень серотоніну становив 0,34±0,19 мкмоль/л і був нижчим порівняно з дітьми за наявності алелі C/T (0,39±0,32 мкмоль/л; p⩽0,05) та алелі C/C (0,86±0,62 мкмоль/л; 95% ДІ: 0,094–0,946, p<0,02) (рис. 5).

Найнижчий рівень серотоніну у хворих на БА можна пояснити кількома механізмами, які виникають незалежно один від одного, але подвоюють залучення серотонінергічної системи. Алель T/T за БА підвищує ризик розвитку комор бідності з нею тривожних порушень і соматоформних респіраторних розладів. Водночас спостерігається залучення периферичної серотонінергічної нейротрансмісії в патогенез розвитку БА на рівні бронхів і легеневої тканини з втягуванням у процес тромбоцитів та еозинофілів, що спричиняє додаткове за-

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

лучення серотоніну з його рецепторами до патофізіологічних механізмів БА (бронхоконстрикція, запалення, активація еозинофілів і тромбоцитів тощо). У комбінації всі ці порушення можуть значною мірою впливати на рівень серотоніну та серотонінергічну нейротрансмісію. Не виключено, що активне залучення серотонінергічної нейротрансмісії на периферії може впливати на центральні механізми, спричиняючи тим самим розвиток досить частих коморбідних БА тривожних і депресивних порушень. Отже, залишається багато питань, які потребують подальших досліджень для їх вирішення, підтвердження або спростування.

Деякі автори у своїх спостереженнях, спираючись на наявність високого рівня тривожності, алеситимії, депресії та соматизації, а також вплив стресу і сильних емоцій на розвиток загострення БА та часте її співіснування із психосоматичними розладами (у 50% випадків), вказують, що БА може мати психосоматичне походження [21].

І дійсно, часто БА описують як класичний психосоматичний розлад, що поділяє загальні пато-фізіо-психологічні шляхи з тривожністю і депресією. Використання багатофакторного регресійного аналізу супутніх захворювань із тривожністю або депресією показує, що вони є незалежними факторами ризику погано контрольованої БА. Крім того, тяжка БА, неконтрольована БА та супутні захворювання з депресією є незалежними факторами ризику тривожності в дітей-астматиків. Тоді як тривалість БА понад 5 років і наявність інших атопічних захворювань є незалежними факторами ризику розвитку депресії [8].

Супутні захворювання можуть ускладнювати діагностику та лікування БА. У різних вікових групах коморбідні захворювання можуть становити різні проблеми, включаючи діагностичну плутанину через імітацію симптомів БА, загострення симптомів БА, терапію супутніх захворювань, що впливають на БА, або терапію БА, що впливає на ці стани [14].

Другою з можливих причин низького рівня серотоніну в сироватці крові хворих на БА є безпосереднє залучення серотоніну в патофізіологічні механізми її розвитку не тільки на центральному, але й на периферичному рівні. Давно відомо, що серотонін як нейромедіатор бере участь у запальних процесах, однак його точна роль у розвитку БА не відома. Деякі результати досліджень підкреслюють імовірну роль рецепторів 5-HT2 в алергічних захворюваннях дихальних шляхів і припускають, що агоністи рецепторів 5-HT2 можуть являти собою ефективну та нову терапію БА [22].

Сукупні дані свідчать про важливу біологічну роль серотонінергічної системи в легенях, з підвищеними рівнями серотоніну та його активністю, пов'язаною з кількома хронічними легеневими захворюваннями, визнаючи антагоністи рецепторів 5-HT2 кетансерину (антагоніст рецептора 5-HT2A/2C) потенційними інгібіторами ремоделювання легеневої тканин. Серотонін здатний індукувати проліферацію фібробластів через 5-HTR2A, 5-HTR2B рецептори [19].

Щодо потенційної ролі серотоніну в розвитку та перебігу БА відомо, що рецептори 5-HT2A функціонально експресуються в активованих CD4+ Т-клітинах, альвеолярних макрофагах, еозинофілах, епітеліальних і гладком'язових клітинах легень. Насправді нещодавно показано, що міграція еозинофілів за алергічної БА залежить від активації рецептора 5-HT2A [13]. Також рецептори 5-HT2 беруть участь у функції тромбоцитів, що також має відношення до атопічної БА [10].

У дослідженні H. Sheikhha та співавт. (2014) виявлено зв'язок між збільшенням експресії гена рецептора серотоніну (5-HT2A), забрудненням повітря і захворюваністю на БА [25].

Таким чином, рівень серотоніну у хворих на БА може регулюватися значною кількістю факторів, пов'язаних із патофізіологічними процесами в легеневій тканині, бронхах та крові, а також пов'язаних із факторами психоемоційних порушень. Детальне вивчення внеску того чи іншого механізму залучення серотонінергічної системи в розвиток БА в сукупності з іншими механізмами може дати відповідь на походження самої БА та її взаємозв'язок із соматоформними порушеннями, що може змінити підхід і доповнити тактику її лікування.

У проведеному нами дослідженні не виявлено значущої різниці в концентраціях ГАМК залежно від окремо взятого поліморфізму у хворих із різними легеневими патологіями.

Висновки

Отже, у дітей із соматоформними респіраторними розладами алель Т гена рецептора серотоніну як предиктор схильності до розвитку афективних станів і соматоформних розладів

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

зустрічається в 5 разів частіше, ніж у дітей контрольної групи, у дітей із БА — у 5,5 раза частіше, тоді як у дітей з позалікарняною пневмонією не виявлено різниці порівняно з дітьми контрольної групи.

Як у загальній вибірці, так і особливо серед дітей із соматоформними респіраторними розладами відмічається явна залежність між наявністю алелі T/T та вищим рівнем особистісної тривожності порівняно з алеллю C/C (95% ДІ: 0,13–10,5; p<0,045 та 95% ДІ: 0,26–14,7; p<0,05, відповідно).

Наявність алельного поліморфізму T/T C102T (rs6313) серотонінового рецептора HTR2A збільшує в середньому вірогідність розвитку соматоформних розладів і тривожних станів на 41,7±16,0%, а показник співвідношення шансів свідчить, що наявність цього поліморфізму є предиктором розвитку соматоформних та афективних розладів у дітей (p=0,021), а частота їх розвитку має статистично значущу залежність від наявності алелі T/T, про що свідчить значення χ^2 (p<0,010) з поправкою Йейтса (p<0,024).

На нашу думку, БА може бути поєднана із соматоформними та емоційними розладами, які можуть виникати за двоспрямованим зв'язком: соматоформні розлади або афективні стани можуть виникати на тлі частих загострень БА у відповідь на захворювання з наступною соматиз цією або, навпаки, схильність до БА може зростати на тлі тривожних і соматичних розладів, що ставить її поряд із розладами психосоматичного спектра, поєднуючи в собі дві основи — органічну і дисфункціональну.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Agache I, Ciobanu C, Paul G, Rogozea L. (2012). Dysfunctional breathing phenotype in adults with asthma — incidence and risk factors. Clinical and Translational Allergy. 2: 18. doi: 10.1186/2045-7022-2-18.
2. Boulding R, Stacey R, Niven R, Fowler SJ. (2016). Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. Eur. Respir. Rev. 25: 287–294. doi:10.1183/16000617.0088-2015.
3. Brehm JM, Ramratnam SK, Tse SM, Croteaci–Chonka DS, Pino–Yanes M, Rosas–Salazar C et al. (2015). Stress and bronchodilator response in children with astma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 192; 1: 47–56. doi: 10.1164/rccm.201501-0037OC.
4. Connett GJ, Thomas M. (2018). Dysfunctional Breathing in Children and Adults With Asthma. Front. Pediatr. 6: 406. doi: 10.3389/fped.2018.00406.
5. Cummings KJ, Hodges MR. (2019). The serotonergic system and the control of breathing during development Author links open overlay panel. Respir Physiol Neurobiol. 270: 103255. doi: 10.1016/j.resp.2019.103255.
6. Dafauce L, Romero D, Carpio C, Barga P, Quirce S, Villasante C et al. (2021). Psychodemographic profile in severe asthma and effect of emotional mood disorders and hyperventilation syndrome on quality of life. BMC Psychol. 9; 1: 3. doi: 10.1186/s40359-020-00498-y.
7. Del Giacco SR, Cappai A, Gambula L, Cabras S, Perra S, Manconi PE et al. (2016). The asthma-anxiety connection. Respiratory Medicine. 120: 44–53. doi: 10.1016/j.rmed.2016.09.014.
8. Deraz T, Morsy M, Youssef W, Ezz B. (2018). Anxiety and depression in asthmatic children: impact on asthma control. QJM: An International Journal of Medicine. 111; 1: 60.
9. Dressler WW, Balieiro MC, Ferreira de Araújo L, Silva Jr WA, Ernesto dos Santos J. (2016). Culture as a mediator of gene-environment interaction: Cultural consonance, childhood adversity, a 2A serotonin receptor polymorphism, and depression in urban Brazil. Soc Sci Med. 161: 109–117. doi: 10.1016/j.socscimed.2016.05.033.
10. Dürk T, Duerschmied D, Müller T, Grimm M, Reuter S, Vieira RP et al. (2013). Production of serotonin by tryptophan hydroxylase 1 and release via platelets contribute to allergic airway inflammation. Am J Respir Crit Care Med. 187; 5: 476–485. doi: 10.1164/rccm.201208-1440OC.
11. Greben NF. (2007). Psychological tests for professionals. Minsk: Modern school, 496. [Greben NF. (2007). Психологические тесты для профессионалов. Минск: Современная школа: 496].
12. Haustova OO. (2016). Psychosomatic approach to disorders of the autonomic nervous system in general medical practice. Neuronews. 2-1: 34–39. [Хаустова ОО. (2016). Психосоматичний підхід до порушень вегетативної нервової системи у загальній лікарській практиці. НейроNews. 2–1: 34–39].
13. Kang BN, Ha SG, Bahaie NS, Hosseinkhani MR, Ge XN, Blumenthal MN et al. (2013). Regulation of serotonin-induced trafficking and migration of eosinophils. PLoS One. 8; 1: 54840. doi: 10.1371/journal.pone.0054840.
14. Kaplan A, Szefler SJ, Halpin DMG. (2020). Impact of comorbid conditions on asthmatic adults and children. Primary Care Respiratory Medicine. 30: 36. doi: 10.1038/s41533-020-00194-9.
15. Katilov AV, Zajkov SV, Bulat LM, Lajko LI. (2016). Psychogenic respiratory disorders in children. Children's doctor. 1; 46: 26–33. [Катілов ОВ, Зайков СВ, Булат ЛМ, Лайко ЛІ. (2016). Психогенные расстройства дыхания у детей. Дитячий лікар. 1; 46: 26–33].
16. Kaur S, Ali A, Ahmad U, Siahbalaei Y, Pandey AK, Singh B. (2019). Role of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in common migraine. The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. 55: 47.

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

17. Kovacs M. (1992). The Children's Depression Inventory. North Tonawanda, NY, USA: Multi-Health Systems.
18. Lakshminarasappa DS, Chandrasekaran V, Kandasamy P. (2021). Co-morbid anxiety and depression in childhood asthma and its effect on symptom control: A cross sectional study Pediatric Pulmonology. 56; 2: 378–383. doi: 10.1002/ppul.25180.
19. Löfdahl A, Wenglén C, Törmänen KR, Westergren–Thorsson G, Larsson–Callerfelt A–K. (2018). Effects of 5-Hydroxytryptamine Class 2 Receptor Antagonists on Bronchoconstriction and Pulmonary Remodeling Processes. The American Journal of Pathology. 188; 5: 1113–1119. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.01.006.
20. Löwe B, Levenson J, Depping M, Hüsing P, Kohlmann S, Lehmann M et al. (2022). Somatic symptom disorder: a scoping review on the empirical evidence of a new diagnosis. Psychological Medicine. 52; 4: 632–648. doi: 10.1017/S0033291721004177.
21. Moes–Wójtowicz A, Wójtowicz P, Postek M, Domagała–Kulawik J. (2012). Asthma as a psychosomatic disorder: the causes, scale of the problem, and the association with alexithymia and disease control. Pneumonol Alergol Pol. 80; 1: 13–19.
22. Nau Jr F, Miller J, Saravia J, Ahlert T, Yu B, Happe KI et al. (2015). Serotonin 5-HT2 receptor activation prevents allergic asthma in a mouse model. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 308; 2: 191–198. doi: 10.1152/ajplung.00138.2013.
23. Pytliak M, Vargová V, Mechírová V, Felšöci M. (2011). Serotonin Receptors – From Molecular Biology to Clinical Applications. Physiol. Res. 60; 1: 15–25. doi: 10.33549/physiolres.931903.
24. Ramírez–Bello J, Jiménez–Morales M. (2017). Functional implications of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in protein-coding and non-coding RNA genes in multifactorial diseases. Gac Med Mex. 153: 218–229.
25. Sheikhha H, Emadi S, Jorbozedar S, D Deilami G, Ahangari G. (2014). Investigation of Gene Expression Pattern of 5HTR2a and MAO-A in PBMCs of Individuals Who Had Been Exposed to Air Pollution in Highly Polluted Area. Recent pat Inflamm Allergy Drug Discov. 8; 3: 203–210. doi: 10.2174/1872213x08666141016145012.
26. Spies M, Nasser A, Ozenne B, Jensen PS, Knudsen GM, Fisher PM. (2020). Common HTR2A variants and 5-HTTLPR are not associated with human in vivo serotonin 2A receptor levels Hum. Brain Mapp. 2020; 41: 4518–4528. doi: 10.1002/hbm.25138.
27. Sujitha SP, Nair A, Banerjee M, Lakshmanan S, Harshavaradhan S, Gunasekaran S, Gopinathan A. (2014). 5-Hydroxytryptamine (serotonin) 2A receptor gene polymorphism is associated with schizophrenia. Indian J Med Res. 140; 6: 736–743.
28. Van Dixhoorn J, Duivenvoorden HJ. (1985). Efficacy of Nijmegen Questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. J Psychosom Res. 29 (2): 199–206. doi: 10.1016/0022-3999(85)90042-x.
29. Veidal S, Jeppegaard M, Sverrild A, Backer V, Porsbjerg C. (2017). The impact of dysfunctional breathing on the assessment of asthma control. Respiratory Medicine. 123: 42–47. doi: 10.1016/j.rmed.2016.12.008.
30. White KC, McDonald AK, Compton DM. (2022). 5-HTR2A Polymorphisms rs6311 and rs6313 and Major Depressive Disorder: A MetaAnalysis. Journal of Behavioral and Brain Science. 12: 499–513. doi: 10.4236/jbbs.2022.1210029.
31. Zhou X. (2022). DNA Sequence Variation of Single Nucleotide Polymorphism (SNP) J Genet Syndr Gene Ther. 13; 1: 351.

Відомості про авторів:
Невоя Марія Василівна — аспірант каф. педіатрії, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.
Адреса: м. Хмельницький, вул. Кам'янецька, 94. https://orcid.org/0000-0001-7661-9457.
Пипа Лариса Володимирівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.
Адреса: м. Хмельницький, вул. Кам'янецька, 94. https://orcid.org/0000-0002-4448-5308.
Свістільнік Руслан Вікторович — к.мед.н., доц. каф. неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.
Адреса: провулок Пилипчука, 1. https://orcid.org/0000-0002-9378-7388.
Зимак–Закутня Наталя Олегівна — директор КП «Хмельницька міська дитяча лікарня» ХМР, головний експерт з питань дитячої генетики ДОЗ ХОР.
Адреса: 29001, м. Хмельницький, вул. Ольжича, 1. https://orcid.org/0009-0006-8973-1054.
Стаття надійшла до редакції 30.07.2023 р., прийнята до друку 10.10.2023 р.

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

UDC 616-053.4:612.176:159.923:31.212:355.422 (477)

O. Kostiuk[1], S. Lesinskiene[2], A. Lapinskaite[3], R. Sambaras[2]

How preschool children in Lithuania perceive the war in Ukraine: analysis of drawings

[1]Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv
[2]Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Clinic of Psychiatry, Vilnius, Lithuania
[3]Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 68-76. doi 10.15574/SP.2023.134.68

For citation: Kostiuk O, Lesinskiene S, Lapinskaite A, Sambaras R. (2023). How preschool children in Lithuania perceive the war in Ukraine: analysis of drawings. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 68-76. doi 10.15574/SP.2023.134.68.

Lithuanian society actively supports Ukraine and is very close to the threat of extended war. How to communicate with preschool children about cruel war events is a problematic question for many parents and educators.

Purpose — to study the attitude of parents to communicate with children about the war, to determine the ways of thinking and perception of military events by children through drawings.

Materials and methods. The study was conducted in 5 kindergartens in Vilnius with the participation of 113 parents of 36 children.

Results. Results revealed that 54.9% parents noted that they are talking about the war with their preschool-age child. 31.8% parents gave permission to speak and draw with their children about the war. The average age of children was 5.3±0.7 years. 72.2% of parents who permitted to talk about the war in Ukraine with their children indicated that they speak to their children about the war, and only 46.7% of parents who not gave permission indicated that they speak to their children about the war (p=0.006).

Data showed that even children not directly impacted by war violence often are aware of current war events. Children's drawings demonstrated a concrete understanding of war events and emphasized war's negative emotions and destructive consequences. The predominant theme of the drawings were weapons, war events, falling bombs, destroyed houses, dying people, soldiers, and frightened faces.

Conclusions. The study revealed that only half of the parents talked to their children about the war in Ukraine. Analysis of the form and content of the drawings show that the experienced war events left a robust impression on the children. It is essential to know the feelings and experiences of preschool children, to react appropriately according to their age and respond to their needs. It is necessary to talk to children about the war, trying to understand their worldviews, imaginations, and fears, because war experiences at an early age are a severe factor for the child's further development.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, drawing, preschool age, kindergarten, war, Ukraine, Lithuania.

Як дошкільнята в Литві сприймають війну в Україні: аналіз малюнків

О. Костюк[1], С. Лесінскієне[2], А. Лапінскайте[3], Р. Самбарас[2]
[1]Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ
[2]Вільнянський університет, Медичний факультет, Інститут клінічної медицини, Клініка психіатрії, Литва.
[3]Вільнюський університет, Медичний факультет, Литва.

Литовське суспільство активно підтримує Україну в умовах широкомасштабної війни. Як розповісти дітям дошкільного віку про жорстокі воєнні події — проблемне питання для багатьох батьків і педагогів.

Мета — вивчити ставлення батьків до спілкування з дітьми про війну; визначити способи мислення і сприйняття воєнних подій дітьми через малюнки.

Матеріали та методи. Дослідження проведено в 5 дитячих садках Вільнюса за участю 113 батьків і 36 дітей.

Результати. Серед опитаних батьків 39,8% дозволили говорити з дітьми про війну та малювати враження. Середній вік дітей становив 5,3±0,7 року. За отриманими даними, навіть діти, які безпосередньо не постраждали від війни, часто знають про поточні воєнні події. Аналіз форми і змісту малюнків засвідчив, що пережиті воєнні події справили на дітей сильне враження. Дитячі малюнки показали конкретне розуміння воєнних подій, підкреслили негативні емоції та руйнівні наслідки війни. Переважною темою малюнків були зброя, воєнні події, падаючі бомби, зруйновані будинки, вмираючі люди, солдати, перелякані обличчя.

Висновки. Образотворчі засоби виразності під час розмови з дітьми про пережиті події видалися дуже доречними й потрібними, дали змогу відчути й зрозуміти сприйняття війни дітьми.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, малювання, дошкільний вік, дитячий садок, війна, Україна, Литва.

Introduction

War causes stress and negative experiences, and children are especially vulnerable. Understanding and exploring what children perceive and understand about war is essential in helping them cope with direct or non-direct war exposure and the associated feelings and fantasies. As children grow up, they encounter battles and warring people in fairy tales, movies, computer games, and reality. It's a pity, but wars are happening in the world now. Still, many beautiful and good initiatives are trying to help societies that have survived the horrors of war or war refugees. We all understand that peace is the best environment for children to grow up in, but many people deal with war experiences and consequences. There are relatively few scientific articles on these topics related to the war experiences of preschool age children [1,2,10,13,14].

Russia's sudden attempts to occupy Ukraine and the ongoing brutal war on the territory of Ukraine posed and continue to pose a threat to

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

Lithuania and the Baltic countries as well. The state of Lithuania and the people of Lithuania strongly support and help the people of Ukraine and their tenacious defense and brave fight for freedom in every possible way. In Lithuanian society, there are many actions of support for Ukraine, and a lot of verbal and visual information about the war's progress in the media, primarily through television, radio, and internet portals. Adults and teenagers actively help Ukrainian families who fled the war to Lithuania. How preschool children perceive the ongoing war in Ukraine has not been studied and paid little attention to. Communication with children about cruel war events is a problematic question for many parents and educators. Because a vivid imagination and symbolic way of thinking characterize 4–6-year-olds, the perception and understanding of this unexpectedly brutal war in Ukraine by preschool-age children still remains unclear. There is little information about how to discuss the events of the ongoing war with children. According to the W.P. Candy, «children's mark making and graphic symbol making appears to be a universal phenomenon; the preschool children's drawings and verbal accounts are related in a number of different ways» [2]. Drawing could help the child to depict imagination and serve as an appropriate way to ventilate and explain war-related worries and other emotional experiences [7].

The ***purpose*** of the research — to investigate how preschool children and their parents communicate about the war with each other. Also, to find out what symbols, details, colors, and motifs prevail in children's drawings about the war in order to understand how children feel after the start of the war in Ukraine.

Materials and methods of the research

113 Parents in 5 kindergartens in Vilnius (with the agreement of the administrations) filled out an anonymous questionnaire developed by the authors. 15 item questionnaire comprised general data about the respondent and child, ways of communicating with the child about the war events, attitudes of parents, and impact of war events on the child's emotions, mood, general well — being, behavior, drawings, games, communication, appetite, sleep. Parents were asked permission to meet their children, discuss the war, and make drawings. Children were interviewed individually with open-ended structured questions about the war designed in a child-appropriate way. Children were interviewed in the kindergartens individually in comfortable and quiet settings and were asked to draw the war. Quantitative and qualitative analyses of children's drawings were made in this study.

In addition, Ukrainian children who came to Lithuania also visited the kindergartens where the research was conducted. There were 9 of these children. With their parents' permission, we asked them to draw a war. When the children finished drawing, they were given emotional support. And as a final ritual, each child was asked to outline their palm on a piece of paper. Together with the pupils of the kindergarten from the colored palms of the children was drawing a Sunflower as a symbol of Ukrainian victory.

Continuous variables were expressed as the mean ± standard deviation, and qualitative data were reported as numbers and percentages. Associations between qualitative parameters were tested using the χ^2 test or Fisher's exact test. The level of statistical significance was $p<0.05$. Microsoft Excel 2010 was used for coding the procedures, and IBM SPSS 20.0 was used for statistical data analysis.

Results of the research

113 Parents in 5 kindergartens in Vilnius filled in the questionnaires. 36 (31.8%) parents gave their permission to talk about the war with their child. Meanwhile, 77 (68.2%) did not give consent.

Results revealed that 62 (54.9%) parents noted that they are talking about the war with their preschool-age child, 3 (2.5%) respondents chose to answer «not know» and 1 (0.9%) didn't answer this question.

23 (63.9%) parents who gave permission to talk about the war with their children indicated their children were asking them about the war. Meanwhile, only 33 (42.9%) parents who not gave permission, indicated that their children ask about the war ($p=0.106$). Furthermore, parents who permitted to talk about the war in Ukraine with their children significantly more often indicated that they speak to their children about the war (26 parents (72.2%)) compared to parents who did not give permission (36 (46.7%) parents) ($p=0.006$).

Parents' notes about how kids' drawings changed in the ongoing war context. Parents have noted in the questionnaires that they have noticed a change in their children's drawings regarding the context of the war in Ukraine. According to the parents' most frequent answers in their

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

Table

Characteristics of preschoolers' drawings

Characteristics				%	n
War action 61.1% (n=22)					
Planes, drones, bombs, bullets				27.8	10
Tanks				38.9	14
Fire				19.4	7
Dead people lying on the ground				13.9	5
Destroyed, demolished houses in war action danger, frightened people				16.7	6
Helpless, running people in war attack situations				30.6	11
Fighting soldiers, attacking people				36.1	13
Other contents 38.89% (n=14)					
Human figures and emotions				2.2	8
Only Ukrainian flag				5.5	2
Undefined chaotic lines				5.5	2
Little peaceful symbols without people and big empty space				5.5	2
Shapes					
1. Brightness of the line:	*%*	*n*	*2. Intensity of colors:*	*%*	*n*
Bright line	94.4	34	Intense color line	94.4	34
Medium line	5.4	2	Dull/pale color line	5.6	2
Pale line	0	0			
Chaotic, unfinished line	0	0			
3. Number of colors used in a drawing:					
One	2.8	1	Two	8.3	3
Three	5.6	2	Four	11.1	4
Five	11.1	4	Six	36.1	13
Seven	13.9	5	Eight	11.1	4
4. Paper sheet filling:					
Fulfilled paper sheet				66.7	24
Incompletely filled paper sheet				33.3	12
Centered paper sheet filling				0	0
5. Colors:					
Blue	88.9	32	Yellow	80.6	29
Green	72.2	26	Black	69.4	25
Brown	41.7	15	Red	75.0	27
Orange	30.6	11	Pink	55.6	20
Purple	38.9	14			
Dominant other than war action images in drawings:					
Ukrainian flag	33.3	12	Lithuanian flag	8.3	3
Clouds	33.3	12	Sun	25.0	12
Hearts	8.3	3	Flowers	8.3	3
Rain	5.6	2	Butterflies, birds	5.6	2
Usual home living	2.8	1			

children's drawings, «appeared more hearts and blue-yellow colors», «the child started to draw Ukrainian flags», and «child mostly uses blue-yellow colors in his drawings, often draws Ukrainian flags».

An interview was conducted with 36 children, and all children made their drawing. The average age of children was 5.3±0.7 years.

Each child's drawing was studied, examining the filling of the page space, choice of tools, colors, represented symbols according to content, form, and prevailing themes, and the child's verbal descriptions or comments while drawing, if there were any. The content and characteristics of drawings are presented in Table.

Content, symbols and characteristics of the drawings

Comparison of boys' and girls' drawings. Both boys' and girls' drawings show action and military equipment — tanks, rockets, shotguns, bullets, falling bombs and soldiers in action. Boys depicted more air military equipment — aeroplanes, drones, and girls depicted more land military weapons — tanks, shotguns. In all children's drawings dominate bright colors — blue, green, yellow, and red. In girls' drawings, orange, pink, and purple

colors were also noticeable. Boys used more cold colors like blue, black and green. Moreover, many children drew scared people with hands up and sad faces. The girls drew burning houses, fire and people running away from them more often. Also, more symbols like the sun, rain, clouds, and hearts are seen in girls' drawings. Although the children were asked to draw a war (in general), most of them drew the ongoing war in Ukraine. The drawings of all children often depicted Ukrainian flags.

Comparison of drawings of children who talk and do not talk about the war with their parents. Considerable differences were not noticed when comparing drawings of children who talk about the war with their parents and who do not talk. Children see war images on television in the pictures of both subgroups' dominated war images — soldiers in action, running, leaving home, and military equipment (tanks, rockets, aeroplanes). Both groups also portrayed burning houses and destroyed houses with broken windows; such views were often shown on the news.

Children's verbal thoughts and statements during the drawing process. 19 children expressed their thoughts during the drawing process. Most often: «during the war the sky is red», «I am angry because Russian soldiers destroy houses», «Russia is a «bad country», so I color it in black in the map», «people running from a war», «a house is on fire and people leaving their home», «I am angry and I draw an angry face», «Scared people», «I drew a rain, sad sun and sad people». One child drew a war drone and told stories about Bayraktar. Children also told how they or their families are helping Ukrainian refugees.

All examined children's drawings are presented in Figures 1–4.

Comparison of Lithuanian and Ukrainian children's drawings. Ukrainian children's drawings in Vilnius (Lithuania) reflects the immediate encounter with traumatic war situations and events that are difficult for them to depict, the lines of the drawing are blurred, shaky, different from the bright drawings of Lithuanian children, which reflect their vivid impressions about the war events

Fig. 1. Children's drawings

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

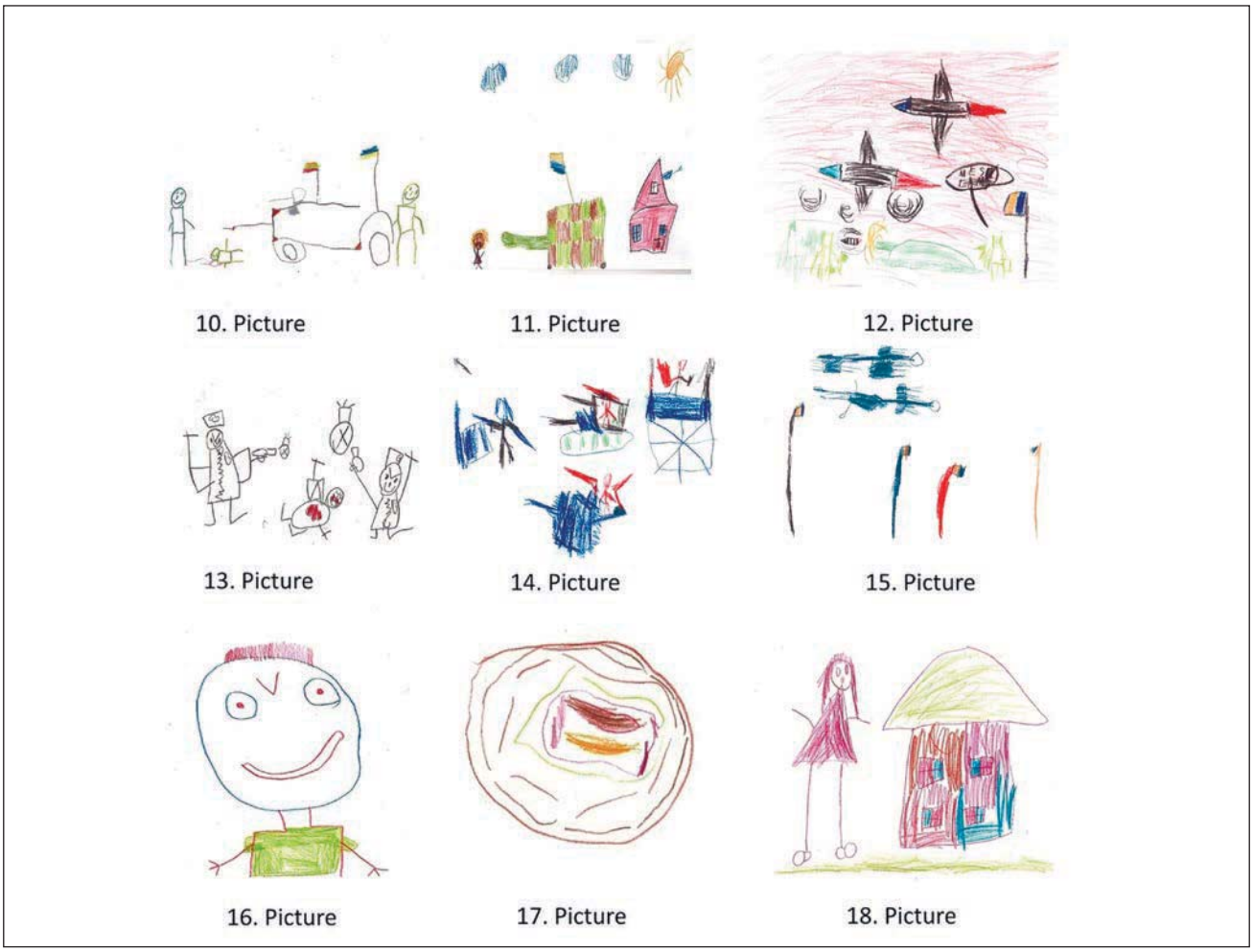


Fig. 2. Children's drawings

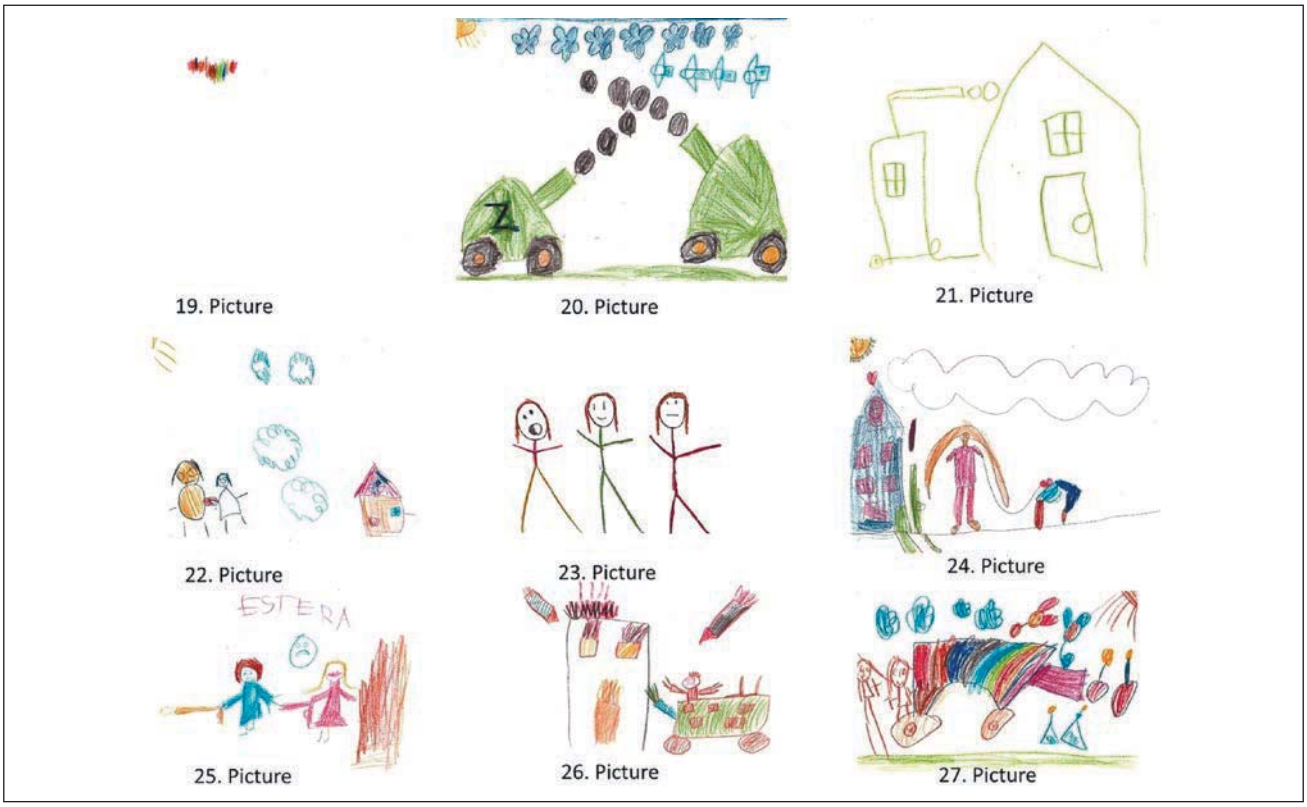


Fig. 3. Children's drawings

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

Fig. 4. Children's drawings

from the media. Ukrainian children's drawings are presented in Figures 5, 6.

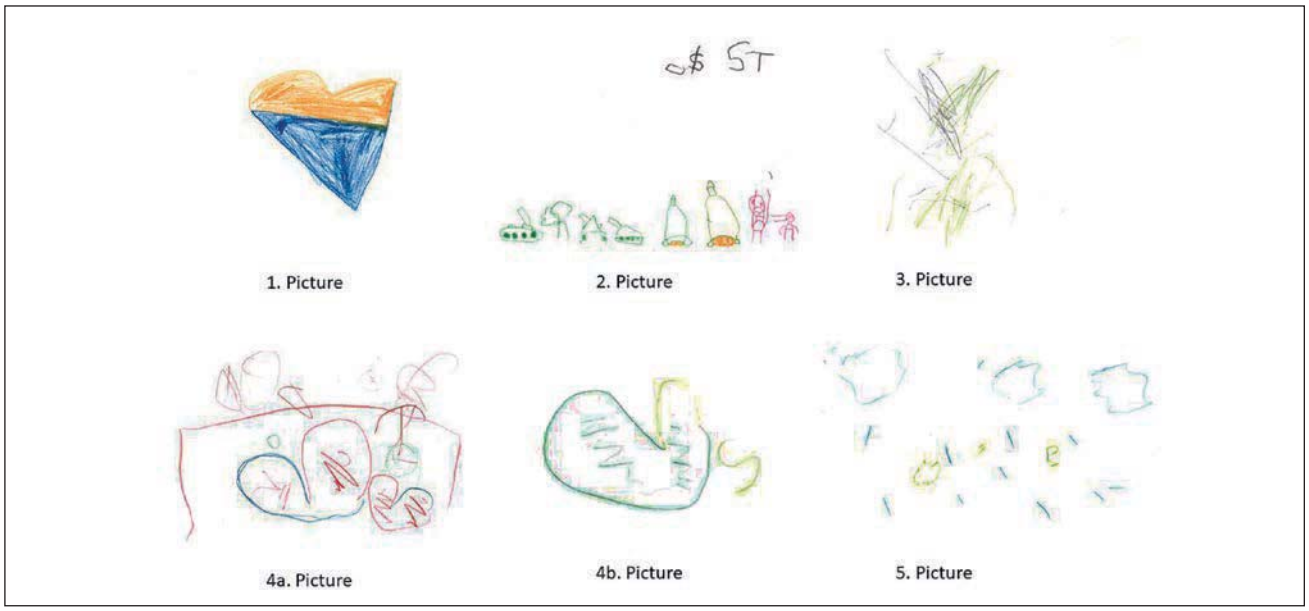
Discussion

In our study, similar to the results of other studies [3,13] of children's war drawings they presented depictions that reflected a concrete understanding of war events and emphasized the negative emotions and destroying consequences of war. The recent outbreak of war in Ukraine, frequent and frightening reports of war events in the media and the great concern of the country's public reflected in children's drawings in this study. Most children drew bright, solid lines and colored intense pictures of war events illustrating their vivid impressions. The dominating themes identified in the children's war drawings: war as armed and dangerous activity; war as an expression of aggressiveness and conflict; war destroying houses and daily living of people; and death.

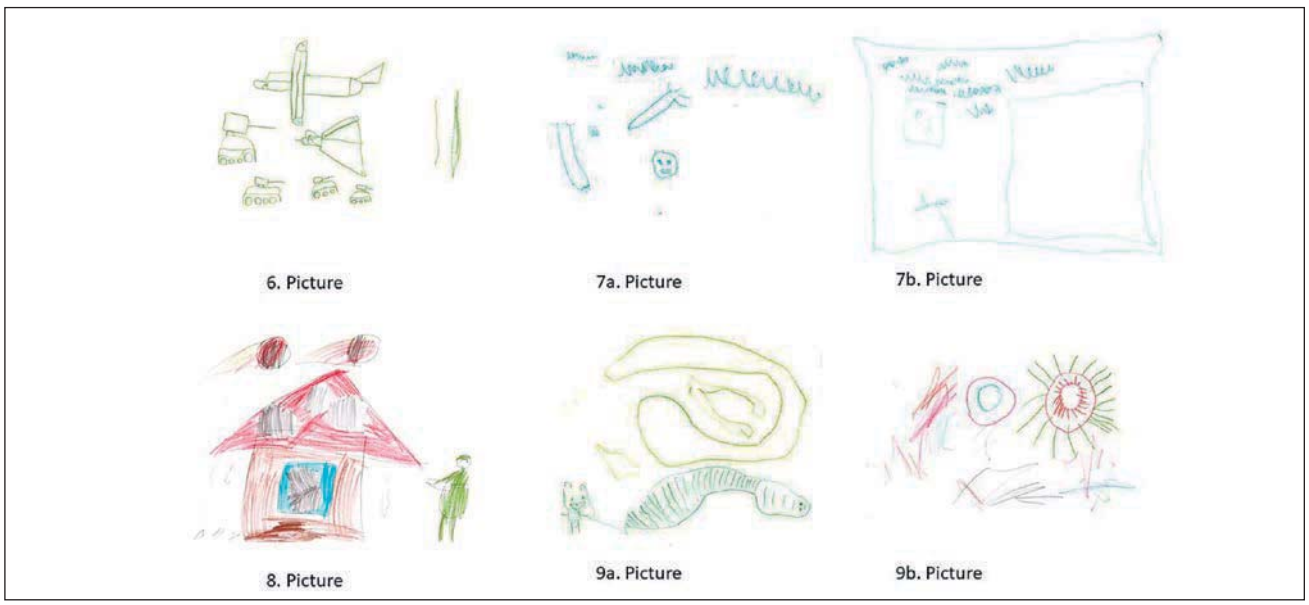
The horrors of Russia's war against Ukraine have affected millions of Ukrainians and their supporters worldwide. Some of the people who were forced to flee from the terrible events of the war stayed in Lithuania. The events of this ongoing war affect the daily lives of children and adults and are a frequent topic of conversation. It was essential to investigate how parents in Lithuania talk about the war events with preschool children. Assuming that less than half of parents permitted to speak and draw with their child about the war demonstrates that they are not sure what and how to talk with the child and that finding appropriate ways for a conversation about the ongoing war is challenging. While refusing to give their consent, parents noted their will to protect their children from the severe painful information.

Data from this study revealed that children see war events in media and know about the ongoing war; content and symbols of the ongoing war events were depicted in children's drawings. Thus, the possibility to draw the war expands the child possibility to communicate perceptions, imagination and worries. Research data shows that even children not directly impacted by political violence often are aware of current conflicts and report feelings of fear, anxiety, anger, sadness and confusion. Although not directly in harm's way,

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



Note: *Pictures marked with the letters a or b represent the same sheet, only different sides of it.
Fig. 5. Children's drawings



Note: *Pictures marked with the letters a or b represent the same sheet, only different sides of it.
Fig. 6. Children's drawings

children exposed to war through the media or other sources must try to make sense of the information they receive [14].

It is important to understand what and how children perceive and imagine the ongoing war and encourage parents and educators to find appropriate ways for such communications with preschool children. It is essential to know the feelings and experiences of preschool children, to react appropriately according to their age and respond to their needs. Research shows that it is necessary to talk to children about the war, trying to understand their worldviews, imaginations, and fears, because war experiences at an early age are a severe factor for the child's further development [7,11,12]. Visual means of expression appeared to be very appropriate when talking to children about their experiences of war events because verbal information alone is not enough. Drawing is a suitable and helpful way to talk with a child about difficult experiences, helping them explore, understand, react, process and integrate experiences into the life narrative they create.

Parents and educators of the preschool children demonstrated a big interest in the ongoing study and drawing as a relevant communication form with the child on challenging themes. W.P. Candy notes in her dissertation, «teachers of young children should understand that there is a significant relationship between children's

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

drawings and their verbal accounts [2]. Young children use their drawings and associated talk as a way of communicating to each other and adults. It is not only important to provide opportunities for children to create spontaneous art and listen to their stories but also to observe children as they draw. Sometimes it is only through attentive observation, coupled with sensitive questioning that a sound interpretation of the child's story is possible» [2]. Data of our study also revealed that children's verbal thoughts and statements during the drawing process naturally took place in a mutually complementary interaction.

In the research the concepts of war and peace are often investigated and explored together [3,4,9,11]. Research findings indicate that developmental differences between children were evident via their drawings and knowledge of peace and war, confirming that children's understanding of war precedes their understanding of peace [6]. Understanding the enemy concept also is described as an essential component of picturing war in preschool children [8,9]. Our study didn't investigate peace concepts and drawings of peace or enemies. A brief ritual was elaborated at the end of the communication to help the child to close the interview in a more positive way and provide the possibility to be active and do a symbolical thing to help Ukraine and Ukrainians to defend their country. Children were doing this willingly and participated in this symbolical play: they drew counters of their hands then cut off, researcher wrote their wishes to Ukrainians, and put them into a circle as a sunflower (often associated with Ukrainians). This symbolical ritual appeared to serve as a helpful ending tool. It enabled children to be active participants and contribute to helping people in war while sending them personal regards. The literature indicates that taking into account the creative imagination of children, the elements of play and drawing can be successfully combined when studying children's inner well-being and emotional experiences [8,9,14].

It is crucial to study the impact of the recent war in Ukraine for children and find appropriate ways in which parents and educational institutions can contribute to the proper support of children during the events of the war. Hence, preschoolers need to be informed and involved in community life in an age-appropriate way when trying to help Ukraine live in peace. Children of preschool age have a sensitive, magical, symbolic perception of the world, so it is often uncomfortable for adults to talk to them about the problematic experiences of war, death, the destruction of cities and other disasters. Or adults are avoiding, not knowing how much children understand, or how to tell them about the war events. When bereavement occurs, there is often a desire to protect children from sad, painful experiences. It is impossible to protect children from news about the war, but what and how adults tell them is important. Even then, if the children are not told about the war, they hear about it from those around them in kindergarten, society, on the radio, on television. To what extent and how children understand the ongoing war, how much they need to feel involved depends on sociocultural traditions and age characteristics of children. In our study, participants were five year olds; all knew about the ongoing war in Ukraine and willingly communicated about the events, demonstrating empathy and understanding of war-related difficulties. Families of some children were actively involved in helping war refugees, and children told about this.

It is difficult for children to formulate and express their emotional states in words, so it is easier and more informative to translate and describe their attitude through drawing [7]. While drawing and playing, or moving, children have the opportunity to relax, create and convey what is important to them and what they would not be able to describe and name in words [1,2,12]. Seeing children's drawings makes it easier for adults to feel and understand their inner world and imaginations and find ways to appropriately respond to the child's individual needs. By drawing, playing, and talking, children can express and understand their experiences and safely return to them, process them, and react.

In conducting this study, authors also noted the importance of creating safe environment for communication with the child. Like other researchers [8,12,13], we also chose a semi-structured form of interview, communicating with the child in the preschool educational institution he or she attends (where the child is already accustomed) and creating a supportive, cooperative relationship. During the interview the investigators built connection with the children and created conditions for them to express themselves, to feel accepted, safe and calm, and children found a desire to communicate and draw.

Adults tend not to discuss serious topics with children, but when sad events directly affect everyday life, talking about difficult war events becomes

necessary. Children should have the opportunity to talk about their experiences, expectations, and imaginations and think about the causes, effects, and goals of war according to magical, symbolic thinking characteristics. Children who have experienced difficult experiences of war and migration are at a higher risk of having psychosocial development difficulties later in life, therefore complex support services and programs are being developed and implemented in various countries in order to cover all areas of life, especially in the early years of the child [5,9].

Conclusions

Children's perception of ongoing war events and their representation is shaped by their immediate experience, the nature of the events themselves, and the images they see in media. The predominant theme of the drawings were weapons, war events, falling bombs, destroyed houses, soldiers, dead people, and frightened faces. The opinions and statements of parents, and family members, and the nature of public information tools and media broadcasts news were important for children's understanding of ongoing war events. When a child is drawing war experiences and depicting war events, it is essential to be close to the child, talk to him, and discuss the depicted symbols, creating conditions and opportunities for the child to express safely arising thoughts and frightening associations. Empowerment of the children to participate actively in experiencing their reactions in a safe and supporting environment was helpful using drawing, talking and creative symbolic play elements. It is essential to know the feelings and experiences of preschool children, to react appropriately according to their age and respond to their needs. It is necessary to talk to children about the war, trying to understand their worldviews, imaginations, and fears, because war experiences at an early age are a severe factor for the child's further development. Parents and educators need to be counselled on how to talk to their children about the war in appropriate and acceptable ways, taking into account their age and experiences.

Acknowledgment. The article's authors sincerely thank the kindergarten administrations and teachers for their help and goodwill in organizing and conducting the research, as well as all those who participated in this research for their opinions, answers and drawings.

No conflict of interests was declared by the authors.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Alabdulkarim SO, Khomais S, Hussain IY, Gahwaji N. (2022). Preschool Children's Drawings: A Reflection on Children's Needs within the Learning Environment Post COVID-19 Pandemic School Closure. Journal of Research in Childhood Education. 36 (2): 203–218. https://doi.org/10.1080/02568543.2021.1921887.
2. Candy WP. (2000). The narrative content of preschool children's drawing. URL: https://ro.ecu.edu.au/ theses_hons/521/.
3. Hakvoort I, Hagglund S. (2001). Concepts of peace and war as described by Dutch and Swedish girls and boys. Peace and Conflict: Journal of Peace Psychology. 7 (1): 29–44. https://doi.org/10.1207/S15327949PAC0701_03.
4. Hakvoort I. (1996). Children's conceptions of peace and war: A longitudinal study. Peace and Conflict: Journal of Peace Psychology. 2 (1): 1–15. https://doi.org/10.1207/s15327949pac0201_1.
5. Halevi G, Djalovski A, Vengrober A, Feldman R. (2016). Risk and resilience trajectories in war-exposed children across the first decade of life. Journal of Child Psychology and Psychiatry. 57 (10): 1183–1193. https://doi.org/10.1111/jcpp.12622.
6. Jabbar S, Betawi A. (2019). Children express: war and peace themes in the drawings of Iraqi refugee children in Jordan. International Journal of Adolescence and Youth. 24 (1): 1–18. https://doi.org/10.1080/02673843.2018.1455058.
7. Lesinskienė S, Lesinskaitė A, Šambaras R, Karalienė V. (2018). Survey of drawing and art activities of preschoolers: Attitudes and experiences of parents. Health education and care. 3 (1): 1–4. https://doi.org/10.15761/HEC.1000134.
8. MacMillan KK, Ohan J, Cherian S, Mutch RC. (2015). Refugee children's play: Before and after migration to Australia. Journal of paediatrics and child health. 51 (8): 771–777. https://doi.org/10.1111/jpc.12849.
9. Murphy KM, Yoshikawa H, Wuermli AJ. (2018). Implementation research for early childhood development programming in humanitarian contexts. Annals of the New York Academy of Sciences. 1419 (1): 90–101. https://doi.org/10.1111/nyas.13691.
10. Myers–Bowman KS, Walker K, Myers–Walls JA. (2003). A Cross–Cultural Examination of Children's Understanding of «The Enemy». Psychological Reports. 93; 3: 779–790.
11. Oztabak MU. (2020). Refugee Children's Drawings: Reflections of Migration and War. International Journal of Educational Methodology. 6 (2): 481–495. https://doi.org/10.12973/ijem.6.2.481.
12. Shaban MS, Al–Awidi HM. (2013). Understanding Emirati children's drawing in relation to self and identity through the interaction of social context. Journal of Research in Childhood Education. 27 (3): 330–350. https://doi.org/10.1080/02568543.2013.795508.
13. Slone M, Mann S. (2016). Effects of war, terrorism and armed conflict on young children: a systematic review. Child Psychiatry & Human Development. 47 (6): 950–965. https://doi.org/10.1007/s10578-016-0626-7.
14. Walker K, Myers-Bowman KS, Myers-Walls JA. (2003). Understanding war, visualizing peace: Children draw what they know. Art Therapy. 20 (4): 191-200. https://doi.org/10.1080/07421656.2003.10129605.

Відомості про авторів:
Костюк Олена Олександрівна — к.мед.н., доц. каф. неонатології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. https://orcid.org/0000-0003-2561-9347.
Lesinskiene Sigita — проф., д.мед.н., Вільнянський університет, медичний факультет, інститут клінічної медицини, клініка психіатрії, Литва. E-mail: sigita.lesinskiene@mf.vu.lt. https://orcid.org/0000-0003-2922-8626.
Lapinskaitė Augustė — Вільнюський університет, медичний факультет, Литва. E-mail: auguste.lapinskiene@mf.stud.vu.lt.
Sambaras Rokas — Вільнянський університет, медичний факультет, інститут клінічної медицини, клініка психіатрії, Литва. E-mail: rokas.sambaras@mf.vu.lt. https://orcid.org/0000-0002-0306-0987.
Стаття надійшла до редакції 07.06.2023 р., прийнята до друку 10.10.2023 р.

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

УДК 616.94-053.31-07-08-035:612.017.1

О.К. Колоскова[1], У.І. Марусик[1], С.І. Сажин[1], Л.В. Пісьменна[2]

Особливості лікувальної тактики за неонатального сепсису залежно від запальної відповіді організму

[1]Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна
[2]Чернівецький фаховий медичний коледж, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 77-83. doi 10.15574/SP.2023.134.77

For citation: Koloskova OK, Marusyk UI, Sazhyn SI, Pismenna LV. (2023). Peculiarities of therapeutic tactics in neonatal sepsis depending on the body's inflammatory response. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 77-83. doi 10.15574/SP.2023.134.77.

Мета — провести порівняльний аналіз ефективності етіотропного лікування та підтримувальної терапії хворих на сепсис немовлят з альтернативним вмістом у сироватці крові С-реактивного білка для поліпшення індивідуалізованої терапії цієї когорти пацієнтів.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 56 новонароджених, які хворіють на неонатальний сепсис, у 1, 3 і 7-му добу захворювання. До I групи увійшло 25 хворих на неонатальний сепсис із рівнем у сироватці крові С-реактивного білка <20 мг/л, до II групи — 31 новонароджений із сепсисом у сироватці крові С- реактивного білка >20 мг/л.

Вміст С-реактивного білка в сироватці крові (мг/л) визначено методом імуноферментного аналізу на апараті «StatFax 303 / Plus». Отримані результати проаналізовано методами описової статистики, біостатистики та клінічної епідеміології. Використано точний критерій Фішера (Pφ) та критерій Стьюдента; достовірними прийнято результати за p<0,05 із тенденцією до достовірності за p=0,05–0,1.

Результати. Встановлено, що у 20,0% новонароджених I групи та в 11,4% хворих II групи (Pφ>0,05) змінювалось етіотропне лікування у зв'язку з недостатньою ефективністю попередніх двох курсів. У хворих I групи визначався вищий ризик необхідності в повторному перегляді складу антибіотикотерапії: співвідношення шансів (OR) =1,9 (95% довірчий інтервал (95% CI): 0,8–4,3), атрибутивний ризик (AR) = 16,0%. Практично всі пацієнти I групи були на кисневій підтримці, ризик реалізації цієї події в них був достовірно вищим порівняно з дітьми II клінічної групи: OR=2,7 (95% CI: 1,2–6,6).

Новонароджені II групи порівняно з малюками I групи менше часу отримували стаціонарне лікування, шанси виписатися зі стаціонару до 20-ї доби в них були вірогідно вищими: OR=5,7 (95% CI: 1,85–17,32). Кращу ефективність стандартного лікування сепсису новонароджених у II групі за частотою виписки зі стаціонару до 20-ї доби показало зниження AR реалізації події, який становив 15,4%.

Висновки. Хворі I групи удвічі частіше отримували третій курс антибіотикотерапії. Немовлята II групи частіше потребували комбінованої антибактеріальної терапії за дещо коротшого курсу, а також швидше одужували з випискою кожного п'ятого немовляти до 20-ї доби. На тлі відносно вищого вмісту в сироватці крові С-реактивного білка стандартне лікування новонароджених було ефективнішим і дало змогу на 79,3% збільшити відносний ризик швидкого одужання, при цьому мінімальна кількості пролікованих хворих становила 1,3.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: новонароджені, неонатальний сепсис, антибактеріальна терапія.

Peculiarities of therapeutic tactics in neonatal sepsis depending on the body's inflammatory response

O.K. Koloskova[1], U.I. Marusyk[1], S.I. Sazhyn[1], L.V. Pismenna[2]
[1]Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
[2]Chernivtsi Professional Medical College, Ukraine

Purpose — to conduct a comparative analysis of the effectiveness of etiotropic treatment and supporting therapy of infants with neonatal sepsis with an alternative content of C-reactive protein in the blood serum to improve individualized therapy of generalized infectious and inflammatory diseases in the newborn period.

Materials and methods. A comprehensive examination of 56 newborns suffering from neonatal sepsis the 1st, 3rd and 7th days of the disease. The Group I included 25 patients with neonatal sepsis with a serum C-reactive protein level <20 mg/l, and the Group II included 31 newborns with sepsis with a serum C-reactive protein level >20 mg/l.

Determination of the content of C-reactive protein in blood serum (mg/l) was carried out by the method of immunoenzymatic analysis on the «StatFax 303 / Plus» device.

The obtained results were analyzed by methods of descriptive statistics, biostatistics and clinical epidemiology. Fisher's exact test (Pφ) and Student's test were used for statistical processing; the results were significant at p<0.05 with a tendency to significance — at p=0.05–0.1.

Results. It was established that in 20.0% of newborns of the Group I and in 11.4% of patients of the Group II (Pφ>0.05), etiotropic treatment was changed due to insufficient effectiveness of the previous two courses. Patients of the Group I had a higher risk of needing to re-review the composition of antibiotic therapy: odds ratio (OR) = 1.9 (95% confidence interval (95% CI): 0.8–4.3), attributive risk (AR) = 16.0%. Practically all patients of the Group I were on oxygen support, the risk of this event was significantly higher for them compared to children of the Group II: OR=2.7 (95% CI: 1.2–6.6).

Newborns of the Group II compared to babies of the Group I received inpatient treatment for less time, their chances of being discharged from the hospital before the 20th day were probably higher: OR=5.7 (95% CI: 1.85–17.32). The better effectiveness of the standard treatment of sepsis of newborns in the Group II in terms of the frequency of discharge from the hospital up to 20 days is demonstrated by a decrease in the AR of event realization, which is 15.4%.

Conclusions. Patients of the Group I twice as often received the third course of antibiotic therapy. Infants of the Group II more often needed combined antibacterial therapy with a slightly shorter course and also recovered faster with discharge of every fifth baby by the 20th day. Against the background of a relatively higher content of C-reactive protein in blood serum, the standard treatment of newborns is more effective and allows for a 79.3% increase in the relative risk of rapid recovery at the same time, the minimum number of treated patients — 1.3.

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 institution mentioned in the work. The informed consent of the children's parents was obtained for the conducting the studies. No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: newborns, neonatal sepsis, antibacterial therapy.

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

Вступ

Всесвітня організація охорони здоров'я підкреслює пріоритетність проблеми сепсису через його величезний вплив на глобальну смертність [15], а також значні віддалені наслідки для розвитку нервової системи дітей [23]. Приблизно 3 млн немовлят у світі уражені септичним процесом, а рівень смертності від нього в цій віковій групі коливається в межах від 11% до 19% [5].

Інфекція та запалення за сепсису є основними факторами ризику несприятливих результатів, зокрема, у недоношених новонароджених [9]. Так, спостереження та експериментальні дослідження вказують на підвищену сприйнятливість як недоношених, так і доношених до незбалансованого і тривалого запалення [19].

Сучасні запальні біомаркери сепсису дають змогу стратифікувати підгрупи пацієнтів, які потребують індивідуального підходу до лікування, а також виступають маркерами відповіді хворих на терапію. Наприклад, розроблено модель біомаркерів ризику (PERSEVERE), яка включає панель сироваткових білків, виміряних протягом 24 год після діагностики сепсису, для оцінювання вихідного ризику смертності хворих дітей із септичним шоком [13].

Тривають спроби найефективнішого обґрунтування вибору та використання антибіотиків за сепсису [1], оскільки неадекватне або невідповідне застосування антибіотиків підвищує ризики ускладнень і побічних ефектів, а також призводить до формування антибактеріальної резистентності [20].

Так, надмірне застосування антибіотиків негативно впливає на мікробіом [22], спричиняє дисфункцію органів, може володіти токсичністю і спровокувати ідіосинкразію. Індивідуальний підхід до дозування й тривалості терапії з урахуванням відповіді організму і концентрації біомаркерів можуть мінімізувати застосування антибіотиків, не збільшуючи шкоду.

На противагу цьому, авторами Кокранівського дослідження [11] не виявлено достатньо доказів, які б підтверджували перевагу будь-якої схеми антибіотикотерапії над іншою за пізнього неонатального сепсису. Водночас у дитячому віці пріоритетним залишається пошук адекватних схем антибіотикотерапії за умов формування мультирезистентних мікроорганізмів [4].

Отже, комплексне лікування хворих на сепсис немовлят потребує, з одного боку, індивідуалізованого підходу і менеджменту з урахуванням біомаркерів, а з іншого — міждисциплінарного комплексного бачення проблем поліорганної невідповідності [21], у тому числі синдромів гіперзапалення, тяжкого мультисистемного запального синдрому з індивідуальним лікуванням цих складних розладів.

Мета дослідження — провести порівняльний аналіз ефективності етіотропного лікування та підтримувальної терапії хворих на неонатальний сепсис немовлят з альтернативним вмістом у сироватці крові С-реактивного білка для поліпшення індивідуалізованої терапії генералізованих інфекційно-запальних захворювань у періоді новонародженості.

Матеріали та методи дослідження

Проведено комплексне обстеження 56 новонароджених, хворих на неонатальний сепсис, у неонатальних відділеннях ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» упродовж 2021–2022 рр.

Групоформувальною ознакою виступав середньогруповий показник сироваткового вмісту С-реактивного білка.

Так, до першої (I) клінічної групи залучено 25 хворих на неонатальний сепсис із рівнем у сироватці крові С-реактивного білка <20 мг/л (середньогруповий показник — 8,8±0,41 мг/л); до другої (II) клінічної групи — 31 новонародженого із сепсисом у сироватці крові С-реактивного білка >20 мг/л (середньогруповий показник — 29,7±1,89 мг/л; $p<0,05$).

Діагностування і лікування неонатального сепсису здійснено згідно з рекомендаціями провідних неонатологів України [17] з урахуванням міжнародних рекомендацій [3].

Комплексне обстеження дітей проведено в неонатальних відділеннях після встановлення діагнозу сепсис у 1, 3 і 7-му добу захворювання та проведення інтенсивної терапії.

Вміст С-реактивного білка в сироватці крові (мг/л) визначено методом імуноферментного аналізу на апараті «StatFax 303 / Plus» із використанням реагентів «СРБ ІФА — БЕСТ високочутливий» у лабораторії КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці.

Отримані результати дослідження проаналізовано за допомогою комп'ютерних пакетів «Statistica 6.0» та «Excel» із використанням методів описової статистики. Вірогідні відмінності між абсолютними числами визначено за критерієм Стьюдента (P), між відносними по-

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

Таблиця 1

Характеристика дітей груп спостереження

Клінічна група	Абс. кількість пацієнтів	Проживання в місті, %	Хлопчики, %	Задовільний соціальний статус, %	Зареєстрований шлюб, %
I група	25	80,0	52,0	75,0	76,1
II група	31	57,1	62,8	80,0	87,8
P	НВ	НВ	НВ	НВ	НВ

Примітка: НВ — немає відмінностей.

Таблиця 2

Відносна частка пацієнтів груп порівняння, які отримували комбіновану стартову етіотропну терапію (%)

Комбінація антибактеріальних препаратів	I група	II група	Рф
Амінопеніциліни з аміноглікозидами	80,0±8,0	83,9±6,6	>0,05
Цефалоспорини з аміноглікозидами	16,0±7,3	12,9±6,0	>0,05

казниками — за критерієм Фішера (Рφ). Діагностичну та прогностичну цінність окремих клініко-параклінічних показників, а також ризики реалізації події визначено з позиції біостатистики та клінічної епідеміології з обчисленням співвідношення шансів (OR), відносного ризику (RR), атрибутивного ризику (AR), зниженням AR і RR реалізації події, мінімальної кількості хворих, яких слід пролікувати для отримання одного позитивного результату, із зазначенням 95% довірчого інтервалу (95% CI).

Обстеження проведено з урахуванням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Загальну характеристику дітей груп порівняння наведено в таблиці 1.

Частка доношених немовлят із неонатальним сепсисом у I клінічній групі становила 16,0% проти 11,3% — у II клінічній групі (P>0,05). Частка немовлят із раннім неонатальним сепсисом збігалася в обох клінічних групах і сягала 40,0%.

Попри відсутність суттєвих відмінностей за частотою передчасних пологів, серед пацієнтів II клінічної групи переважали глибоко недоношені діти, народжені в терміні гестації до 32 тижнів, частка яких становила 68,5% проти 48,0% (Рφ>0,05) немовлят I групи. Частка немовлят, народжених у терміні гестації до 28 тижнів, у групах спостереження дорівнювала відповідно 31,4% і 20,0% (Рφ>0,05). Незважаючи на відсутність статистично достовірних відмінностей за терміном гестації немовлят у групах порівняння, слід звернути увагу, що у хворих на сепсис новонароджених, які народилися до 32 тижнів, зростав ризик низької концентрації С-реактивного білка в сироватці крові як маркера генералізованого інфекційно-запального процесу: OR=2,4 (95% CI: 1,3–4,2), RR=1,6 (95% CI: 1,2–2,0), AR=20%.

Переважно діти народилися в головному передлежанні (68,0% і 68,5% випадків, відповідно) (Рφ>0,05). Половина (52,0%) немовлят I клінічної групи народилися за допомогою операції кесаревого розтину, у II клінічній групі цей показник становив 40,0% (Рφ>0,05). У кожної п'ятої (20%) жінки I клінічної групи кесарів розтин проводився у зв'язку з відшаруванням плаценти порівняно з 8,6% (Рφ>0,05) матерів II групи.

Отже, за основними клінічними характеристиками групи порівняння були зіставними.

Лікування неонатального сепсису спрямоване на ерадикацію інфекційної причини захворювання та корекцію пов'язаної із запаленням мультисистемної дисфункції шляхом підтримки дихання, кровообігу, усунення метаболічних порушень і проблем із терморегуляцією та харчуванням [14].

Встановлено, що стартове етіотропне лікування в клінічних групах порівняння принципово не відрізнялося. Відносну кількість немовлят груп порівняння, які отримували комбіновану стартову етіотропну терапію, наведено в таблиці 2.

За даними таблиці 2, у новонароджених за альтернативного вмісту С-реактивного білка в сироватці крові не відмічалося відмінностей у складі стартової емпіричної антибактеріальної терапії, призначеної з приводу неонатального сепсису, та вона повністю відповідала сучасним уявленням про спектр найпоширеніших збудників [7].

Так само не спостерігалося статистично достовірних розбіжностей за призначенням

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

стартової комбінованої антибіотикотерапії недоношеним дітям. Так, у передчасно народжених дітей I клінічної групи комбінація амінопеніцилінів з аміноглікозидами використовувалася у 90% випадків, а у II групі — у 85,7% (Рφ>0,05).

Під час дослідження не виявлено впливу виразності запальної реакції організму на відповідь пацієнтів на призначену терапію, оскільки переважна частка дітей (96,0% — у I клінічній групі проти 96,8% — у II клінічній групі, Рφ>0,05) потребувала заміни стартового етіотропного лікування, яке тривало відповідно 5,2±1,3 доби і 5,0±1,2 доби (P>0,05).

Наступний курс антибактеріальної терапії передбачав заміну амінопеніцилінів на цефалоспорини III покоління з продовженням комбінованого введення з аміноглікозидами у 79,2±8,35% хворих I клінічної групи та у 83,9±6,8% дітей II клінічної групи (Рφ>0,05). Ця комбінація наразі рекомендована для випадків невідомого збудника у хворих на менінгіт [14]. Серед недоношених дітей I клінічної групи така заміна стартового етіотропного лікування відбувалася у 82,4% випадків, а серед передчасно народжених немовлят II клінічної групи — у 88,8% спостережень (Рφ>0,05).

Отже, відповідь на стартову антибактеріальну терапію і тактика наступного протимікробного лікування не залежали ні від терміну гестації, ні від рівня С-реактивного білка в сироватці крові. Перехід на монотерапію цефалоспоринами відмічався у 12,5±6,8% представників I клінічної групи та був удвічі меншим серед хворих II клінічної групи (6,7±4,6%; Рφ>0,05), що могло свідчити про вплив цього маркера запального процесу на вибір подальшої тактики ведення пацієнтів. Тим паче існують рекомендації, що підставою для такої тактики є менінгіт, спричинений *Neisseria meningitidis* або *Haemophilus influenzae,* та водночас аміноглікозиди слід додавати в разі виділення *Enterobacteriacae* переважно в немовлят до 3-місячного віку [16]. При цьому варто зауважити, що навіть у найпотужніших мікробіологічних лабораторіях, які обслуговують відділення невідкладної допомоги, посів спинномозкової рідини залишається стерильним у 50% пацієнтів із бактеріальним менінгітом [2].

Встановлено, що пацієнти II клінічної групи мали більшу потребу в комбінованій антибактеріальній терапії порівняно з хворими I клінічної групи.

Показано, що середня тривалість другого курсу антибактеріальної терапії становила 11,3±1,3 доби в I клінічній групі та 9,6±1,1 доби у II клінічній групі (P>0,05), що загалом узгоджується з даними науковців інших країн [6]. Імовірно, тенденція до тривалішого курсу етіотропної терапії в дітей I клінічної групи зумовлювалася швидким переведенням кожного десятого пацієнта на монотерапію антибіотиками. Оскільки зазвичай обґрунтуванням для ухвалення такого рішення виступає концентрація окремих біомаркерів сепсису, зокрема, С-реактивного білка в сироватці крові, у поєднанні з клінічними ознаками, отримані нами дані певною мірою не підтверджують прогностичної значущості С-реактивного білка.

Підтвердженням такого припущення стало те, що в кожного п'ятого (20,0%) новонародженого I клінічної групи і лише в 11,4% хворих II клінічної групи (Рφ>0,05) здійснювалася чергова зміна етіотропного лікування у зв'язку з недостатньою ефективністю попередніх двох курсів. Так, у немовлят I клінічної групи визначався вищий ризик необхідності в повторному перегляді складу етіотропної терапії: OR=1,9 (95% CI: 0,8–4,3), RR=1,3 (95% CI: 0,7–2,6), AR=16,0%. Частіше новонародженим II клінічної групи призначалася комбінація препаратів із груп карбапенемів та аміноглікозидів (відповідно 60,0±12,8% і 75,0±14,4%; Рφ>0,05).

Отримані результати не дають змоги погодитися з думкою авторів [10], які вважають, що підвищення рівня С-реактивного білка за початкового лікування неонатального сепсису, особливо протягом другої доби антимікробної терапії, слід сприймати як показання до заміни початкових антибіотиків, навіть до того, як будуть отримані результати чутливості мікроорганізмів до таких препаратів.

Загальна тривалість етіотропної терапії сепсису в новонароджених I клінічної групи максимально сягала 24 доби, а в пацієнтів II клінічної групи — до 33 діб (P>0,05).

Підсумовуючи отримані дані, можна зробити висновок, що стартове етіотропне лікування неонатального сепсису в групах новонароджених за альтернативним вмістом С-реактивного білка в сироватці крові не залежить від виразності запальної відповіді організму та терміну гестації немовляти та практично в усіх хворих потребує посилення за рахунок цефалоспоринів III покоління. Водночас пацієнти I клінічної групи мають статистично вищі шанси переходу

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

на монотерапію цефалоспоринами, проте удвічі частіше отримують третій курс антибактеріальної терапії. Адже до особливостей імунної системи доношених і недоношених новонароджених, які мають підвищену вразливість до інфекції, наразі відносять зниження клітинної активності, недостатньо розвинену систему комплементу, недостатню імунну пам'ять на патогени, а також переважно протизапальні реакції, що власне презентовані низьким вмістом прозапальних маркерів у біосередовищах [7].

Так, за педіатричного сепсису в когорті 103 хворих віком від 1 місяця до 12 років рівень смертності достовірно асоціював зі зниженою прозапальною відповіддю у вигляді рівня С-реактивного білка, а саме: втрати за швидкої відповіді становили 4,5%; за повільної реакції — 5,8%; за відсутності відповіді — 29,4%; а за двофазної відповіді — 42,8% [12].

Водночас отримані результати узгоджуються в цілому з висновками дослідників [18], які зазначають, що рівень С-реактивного білка, а також потреба у вазопресорах і штучній вентиляції легень (ШВЛ) впливають на тактику антибактеріальної терапії неонатального сепсису з раннім початком.

У наведеному дослідженні встановлено, що частка новонароджених, які в комплексному лікуванні сепсису потребували респіраторної підтримки у вигляді додаткової кисневої дотації та кардіоваскулярної протекції вазоактивними препаратами, у групах порівняння вірогідно не відрізнялася (рис. 1).

Високі концентрації С-реактивного білка в сироватці крові хворих на неонатальний сепсис немовлят асоціювалися з меншою потребою в кисневій терапії та призначенні вазоактивних препаратів. Натомість практично всі пацієнти I клінічної групи були на кисневій підтримці порівняно з дітьми II клінічної групи та мали статистично достовірно вищий ризик реалізації цієї події: OR=2,7 (95% CI: 1,2–6,6), RR=1,8 (95% CI: 1,6–2,0), AR=24,0%.

Серед пацієнтів II клінічної групи, які отримували кисневу терапію, інвазійна ШВЛ застосовувалася у 36,0±9,6% випадках, неінвазивний методвентиляціїлегень(CPAP)—у56,0±9,9%ви-

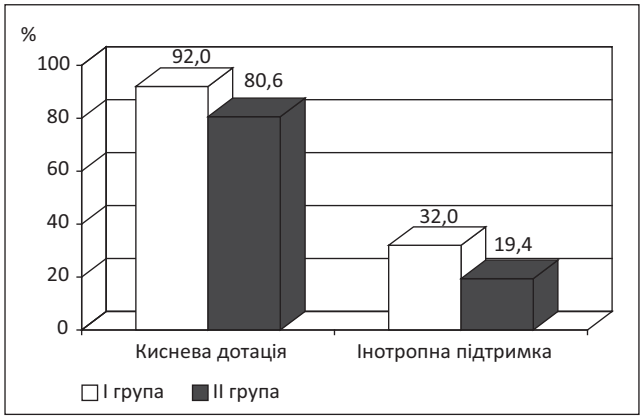
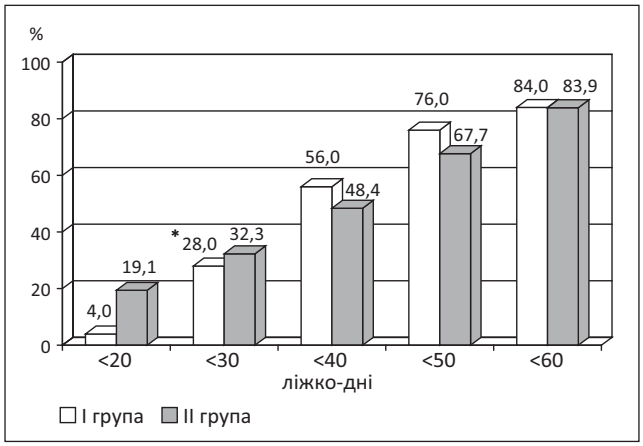


Рис. 1. Особливості підтримувальної терапії в дітей клінічних груп порівняння



Примітка: * — відсоток пацієнтів II клінічної групи, які потребували стаціонарного лікування менше 20 ліжко-днів, був достовірно вищим порівняно з I клінічною групою, Pφ<0,05.

Рис. 2. Порівняльний розподіл часток виписаних зі стаціонару пацієнтів клінічних груп

падків. Натомість серед новонароджених I клінічної групи інтубація для проведення ШВЛ проводилася у 60,9±10,2% немовлят (Pφ<0,05), неінвазивна CPAP-терапія для доставки кисню — у 30,4±9,6% випадків (Pφ<0,05). Показник клініко-епідеміологічного ризику необхідності ШВЛ у дітей I клінічної групи відносно представників II клінічної групи становив: OR=2,8 (95% CI: 1,6–4,9), RR=1,7 (95% CI: 1,2–2,2), AR=24,0%.

Середню тривалість кисневої дотації серед пацієнтів груп порівняння наведено в таблиці 3.

За наведеними даними, тривалість інвазивної ШВЛ у новонароджених II клінічної групи достовірно переважала над аналогічним показником у I клінічній групі. Отримані дані зумовлені, ймовірно, тим, що у II клінічній групі

Таблиця 3

Середня тривалість кисневої дотації хворим груп порівняння (доби)

Методика кисневої підтримки	I клінічна група	II клінічна група	P
Інвазивна ШВЛ	5,8±1,5	18,4±5,3	<0,01
Неінвазивна CPAP-терапія	4,6±1,8	4,0±1,7	>0,05
Вільний потік	1,3±0,3	2,0±0,8	>0,05

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

Таблиця 4

Ефективність лікування сепсису в новонароджених II клінічної групи порівняно з пацієнтами I клінічної групи з огляду на тривалість стаціонарного лікування

Ліжко-дні	Зниження атрибутивного ризику, %	Зниження відносного ризику, 95% CI	Мінімальна кількість хворих, 95% CI
Менше 20	15,4	79,3 (70,1–86,8%)	1,3 (0,1–6,1%)
Менше 30	4,3	13,2 (7,2–21,5%)	7,6 (3,2–14,7%)

в 1,43 раза переважали новонароджені з терміном гестації менше 28 тижнів, які потребували доволі тривалої кисневої підтримки через незрілість респіраторної системи.

Як засіб інотропної підтримки пацієнтам груп порівняння призначався допамін із середньою тривалістю в I клінічній групі 2,6±0,5 доби, а у II клінічній групі — 2,2±0,6 доби (P>0,05). Водночас кожний третій хворий I клінічної групи мав ознаки міокардіальної дисфункції на тлі неонатального сепсису з відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику реалізації цієї події відносно представників II клінічної групи: OR=2,0 (95% CI: 1,02–3,75), RR=1,4 (95% CI: 1,0–2,22), AR=16,5%.

Середня тривалість лікування в стаціонарі хворих на неонатальний сепсис сягала 43,1±3,8 і 41,4±3,4 ліжко-дня в пацієнтів I та II клінічних груп, відповідно (P>0,05). Відсотковий розподіл виписаних з одужанням пацієнтів до 20, 30, 40, 50, 60-ї доби після встановлення діагнозу неонатального сепсису наведено на рис. 2.

За наведеними даними очевидно, що новонароджені II клінічної групи менше часу отримували лікування в умовах стаціонару і швидше були виписані. Отже, у хворих II групи порівняно з малюками I клінічної групи вірогідно вищі шанси одужати і виписатися зі стаціонару до 20-ї доби: OR=5,7 (95% CI: 1,85–17,32), RR=1,8 (95% CI: 0,63–5,12), AR=0,36%.

Контраверсійними щодо оцінки наведених результатів видаються отримані іншими авторами свідчення того, що за раннього неонатального сепсису прийняття тактичних рішень на основі С-реактивного білка та клінічних симптомів значно зменшує тривалість призначення антибіотиків і скорочує час перебування в стаціонарі, а отже, зменшує і витрати на лікування доношених немовлят [8]. Можливо, наявність у групах порівняння передчасно народжених, зокрема глибоко недоношених хворих, може бути поясненням такої розбіжності в оцінках.

Насамкінець наведено оцінку ефективності комплексної терапії неонатального сепсису в малюків з альтернативним рівнем С-реактивного білка з урахуванням скорочення терміну стаціонарного лікування (табл. 4).

Наведені в таблиці 4 показники зниження AR та RR підтверджують вірогідно вищу ефективність стандартного лікування сепсису новонароджених у II клінічній групі за частотою виписки зі стаціонару до 20-ї доби. Водночас досягнення позитивного ефекту стандартної етіотропної терапії неонатального сепсису на тлі відносно вищого вмісту в сироватці крові С-реактивного білка до 30-ї доби відмічатиметься в кожного восьмого пацієнта.

Висновки

Стартова комбінація антибактеріальних препаратів за неонатального сепсису представлена комбінацією амінопеніцилінів та аміноглікозидів у 96,0% випадків, вона потребує заміни амінопеніцилінів на цефалоспорини III покоління з продовженням застосування аміноглікозидів незалежно від сироваткової концентрації С-реактивного білка і терміну гестації хворих.

Хворі на неонатальний сепсис із відносно нижчою концентрацією С-реактивного білка в сироватці крові мають статистично вищі шанси переходу на монотерапію цефалоспоринами, удвічі частіше отримують третій курс антибактеріальної терапії, мають вищий ризик потреби у ШВЛ (OR=2,8) і вищий ризик міокардіальної дисфункції (OR=2,0).

Особливостями неонатального сепсису в немовлят із відносно вищою сироватковою концентрацією С-реактивного білка є більша потреба в комбінованій антибактеріальній терапії за дещо коротшого курсу, менша залежність хворих від уведення інотропних препаратів за статистично тривалішої респіраторної підтримки, а також швидкі темпи одужання немовлят із випискою кожного п'ятого до 20-ї доби стаціонарного лікування.

На тлі відносно вищого вмісту в сироватці крові С-реактивного білка стандартне лікування новонароджених є ефективнішим і дає змогу на 79,3% збільшити RR швидкого одужання за мінімальної кількості пролікованих хворих 1,3.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

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

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bruns N, Dohna–Schwake C. (2022). Antibiotics in critically ill children-a narrative review on different aspects of a rational approach. Pediatr. Res. 91 (2): 440–446. doi: https://doi.org/10.1038/s41390-021-01878-9.
2. Cohen–Bacrie S, Ninove L, Nougairède A, Charrel R, Richet H, Minodier P et al. (2011). Revolutionizing clinical microbiology laboratory organization in hospitals with in situ point-of-care. PLoS One. 6 (7): e22403. doi: 10.1371/journal.pone.0022403.
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. (2013). Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 41 (2): 580–637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
4. Flannery DD, Chiotos K, Gerber JS, Puopolo KM. (2022). Neonatal multidrug-resistant gram-negative infection: epidemiology, mechanisms of resistance, and management. Pediatr. Res. 91 (2): 380–391. doi: https://doi.org/10.1038/s41390-021-01745-7.
5. Fleischmann–Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. (2018). The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. The Lancet Respiratory Medicine. 6 (3): 223–230. doi:https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
6. Giannoni E, Dimopoulou V, Klingenberg C, Navér L, Nordberg V, Berardi A et al. (2022). Analysis of Antibiotic Exposure and Early–Onset Neonatal Sepsis in Europe, North America, and Australia. JAMA Netw Open. 5 (11): e2243691. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.43691.
7. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. (2021). Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. Adv Neonatal Care. 21 (1): 49–60. doi: 10.1097/ANC.0000000000000769.
8. Gyllensvärd J, Ingemansson F, Hentz E, Studahl M, Elfvin A. (2020). C-reactive protein- and clinical symptoms-guided strategy in term neonates with early-onset sepsis reduced antibiotic use and hospital stay: a quality improvement initiative. BMC Pediatr. 20 (1): 531. doi: 10.1186/s12887-020-02426-w.
9. Humberg A, Fortmann I, Siller B, Kopp MV, Herting E, Göpel W et al. (2020). Preterm Birth and Sustained Inflammation: Consequences for the Neonate. Semin. Immunopathol. 42: 451–468. doi:https://doi.org/10.1007/s00281-020-00803-2.
10. Janković B, Pasić S, Marković M, Veljković D, Milicić M. (2001). Koncentracije C-reaktivnog proteina tokom pocetnog lecenja sepse kod novorodjenceta [C-reactive protein concentrations during initial (empiric) treatment of neonatal sepsis]. Srp Arh Celok Lek. 129 (1): 17–22. Serbian. PMID: 15637985.
11. Korang SK, Safi S, Nava C, Greisen G, Gupta M, Lausten–Thomsen U et al. (2021). Antibiotic regimens for late-onset neonatal sepsis. Cochrane Database of Systematic Reviews: 5. doi: 10.1002/14651858.CD013836.pub2.
12. Lanziotti VS, Póvoa P, Prata–Barbosa A, Pulcheri LB, Rabello LSCF, Lapa E Silva JR et al. (2018). Patterns of C-reactive protein ratio response to antibiotics in pediatric sepsis: A prospective cohort study. J Crit Care. 44: 217–222. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.11.018.
13. Molloy EJ, Bearer CF. (2022). Paediatric and neonatal sepsis and inflammation. PediatrRes. 91 (2): 267–269. doi: 10.1038/s41390-021-01918-4.
14. Procianoy RS, Silveira RC. (2020). The challenges of neonatal sepsis management. J Pediatr (Rio J). 96 (1): 80–86. doi: 10.1016/j.jped.2019.10.004.
15. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. (2017). Recognizing sepsis as a global health priority — a WHO resolution. N Engl J Med. 377 (5): 414–417. doi: 10.1056/NEJMp1707170.
16. Sarlangue J, Castella C, Lehours P. (2009). Modalités de l'antibiothérapie (initiale et ultérieure) chez l'enfant d'un à trois mois et de plus de trois mois (examen direct positif et examen direct négatif) [First and second line antibiotic therapy for bacterial meningitis in infants and children]. Med Mal Infect. 39 (7–8): 521–530. French. doi: 10.1016/j.medmal.2009.02.031.
17. Shunko YeYe, editor. (2015). Neonatolohiia. Natsionalnyi pidruchnyk. [Neonatology. National textbook]. Kyiv: 93–138.
18. Songer CN, Calip GS, Srinivasan N, Barbosa VM, Pham JT. (2021). Factors influencing antibiotic duration in culture-negative neonatal early-onset sepsis. Pharmacotherapy. 41 (2): 148–161. doi: 10.1002/phar.2507.
19. Speer CP. (2009). Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia. Neonatology. 95 (4): 353–361. doi: https://doi.org/10.1159/000209301.
20. Stocker M, Klingenberg C, Navér L, Nordberg V, Berardi A, El Helou S et al. (2023). Less is more: Antibiotics at the beginning of life. Nat Commun. 14 (1): 2423. doi: 10.1038/s41467-023-38156-7.
21. Swigart LR, Sanchez–Pinto LN, Nolan BE, Seed PC, Coates BM. (2022). A specialized multi-disciplinary care program for children with sepsis and multiple organ dysfunction-associated immune dysregulation. Pediatr. Res. 91 (2): 464–469. doi: https://doi.org/10.1038/s41390-021-01891-y.
22. Weimer KE, Smith PB, Puia–Dumitrescu M, Aleem S. (2022). Invasive fungal infections in neonates: a review. Pediatr. Res. 91 (2): 404–412. doi: https://doi.org/10.1038/s41390-021-01842-7.
23. Wong HR. (2022). Pediatric sepsis biomarkers for prognostic and predictive enrichment. Pediatric Research. 91 (2): 283–288. doi: https://doi.org/10.1038/s41390-021-01620-5.

Відомості про авторів:
Колоскова Олена Костянтинівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а; тел.: (0372) 575-660. https://orcid.org/0000-0002-8878-7041.
Марусик Уляна Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а; тел. (0372) 575-660. https://orcid.org/0000-0002-4789-7367.
Сажин Сергій Іполитович — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а; тел. (0372) 575-660. https://orcid.org/0000-0002-4789-7367.
Пісьменна Лариса Володимирівна — викладач вищої кваліфікаційної категорії Чернівецького медичного фахового коледжу. Адреса: м. Чернівці, вул. Героїв Майдану, 60.
Стаття надійшла до редакції 20.07.2023 р., прийнята до друку 10.10.2023 р.

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

УДК 616-003.218-008.817-056.7-0.36-053.2

І.Ф. Лазаренко, Т.В. Куріліна, Н.П. Глядєлова

Дотримання режиму лікування і причини його порушення в дітей, хворих на муковісцидоз

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 84-90. doi 10.15574/SP.2023.134.84

For citation: Lazarenko IF, Kurilina TV, Hliadielova NP. (2023). Adherence to the treatment regimen and causes of its violation in children with cystic fibrosis. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 84-90. doi 10.15574/SP.2023.134.84.

Медична дієтична терапія (МДТ) спрямована на запобігання ускладненням, пов'язаним як із самим хронічним захворюванням, так і з його наслідками, які можуть розвинутися в окремі нозологічні форми через недотримання певних рекомендацій. Водночас показники прихильності щодо рекомендацій МДТ серед дітей досить низькі, незважаючи на несприятливі наслідки недотримання терапії. Ці труднощі обумовлюють необхідність додаткового консультування поведінковими педіатрами та психологами.

Мета — дослідити ступінь дотримання рекомендацій із дієтичного харчування та замісної терапії панкреатичними ферментами в дітей з муковісцидозом (МВ) м. Києва і Київської області; визначити вплив на антропометричні показники, тривалість госпіталізації та імовірність колонізації дихальних шляхів *Ps. aeruginosa.*

Матеріали та методи. Проведено інтерв'ювання 17 дітей із кістозним МВ віком від 5 до 17 років, а також їхніх батьків. Дітям і батькам запропоновано заповнити опитувальник ставлення до їжі EAT-26. В усіх опитуваних пацієнтів оцінено нутритивний стан, зроблено посів харкотиння. Пацієнтів поділено на три групи залежно від повноти дотримання рекомендацій.

Результати. За загальними результатами опитування, лише 47% з усіх пацієнтів впевнені, що повністю дотримувалися рекомендацій. Діти, хворі на МВ, які не регулярно або не в повному обсязі вживали спеціалізовані харчові суміші, мали вищий відсоток колонізації дихальних шляхів *Ps. aeruginosa,* довше перебували в стаціонарі, а частина з них мали порушення нутритивного стану.

За даними опитувальника EAT-26 та очного інтерв'ю встановлено, що діти з МВ формують власне ставлення до вживання їжі крізь призму сприйняття діагнозу. Щоденний «тягар хвороби» і пов'язаних із нею додаткових обов'язків відображається у відповідях пацієнтів.

Висновки. Важливою складовою роботи дітьми, хворими на МВ, є визначення зниження прихильності до дотримання дієтичної терапії. Тестування EAT-26 може бути корисним для виявлення найбільш вагомих факторів, які потребують корекції в конкретної дитини членами мультидисциплінарної команди (педіатр, дієтолог, психолог).

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: муковісцидоз, діти, нутритивний стан, EAT-26, порушення рекомендацій з лікування.

Adherence to the treatment regimen and causes of its violation in children with cystic fibrosis

I.F. Lazarenko, T.V. Kurilina, N.P. Hliadielova

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Medical dietary therapy (MDT) is aimed at preventing complications related to both the chronic disease itself and complications that may develop into separate nosological forms as a result of non-compliance with such recommendations. At the same time, adherence to MDT recommendations among children is quite low, despite the adverse consequences of non-adherence to therapy. These difficulties determine the need for additional counseling by behavioral pediatricians and psychologists.

Purpose — to study the degree of adherence to dietary recommendations and pancreatic enzyme replacement therapy in children with cystic fibrosis (CF) in Kyiv and the Kyiv region, and the impact on anthropometric indicators, length of hospitalization, and the probability of respiratory tract colonization by *Ps. aeruginosa.*

Materials and methods. Interviews were conducted with 17 children with cystic CF aged 5 to 17 years, as well as their parents. Children and parents were asked to fill out the EAT-26 food attitude questionnaire. All interviewed patients were assessed for nutritional status and sputum culture. Patients were divided into 3 groups depending on the completeness of compliance with the recommendations.

Results. According to the general results of the survey, only 47% of all patients are sure that they fully followed the recommendations. Children with CF who did not regularly or substandardly consume specialized food mixtures had a higher percentage of respiratory tract colonization by *Ps. aeruginosa,* stayed longer in the hospital, and some of them had nutritional disorders. According to the EAT-26 questionnaire and a face-to-face interview, it was established that children with CF form their attitude to eating through the prism of the perception of the diagnosis. The daily «burden of the disease» and the additional responsibilities associated with it are reflected in the patients' answers.

Conclusions. An important component of the work with children with CF is the determination of reduced adherence to diet therapy. EAT-26 testing can be useful for identifying the most significant factors that require correction in a specific child by members of a multidisciplinary team (pediatrician, nutritionist, psychologist). 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: cystic fibrosis, children, violation of treatment recommendations, EAT-26, nutritional status.

Вступ

Розвиток хронічних захворювань на теперішній спостерігається в третини педіатричної популяції. Модифікація дієти або медична нутритивна (дієтична) терапія (МДТ) розглядається за широкого кола захворювань залежно від ступеня залучення в патофізіологічні механізми розвитку хвороби обмінних процесів [23]. Часто дієтичні рекомендації за окремих захворювань можуть суперечити уявленню про здорове харчування загального дитячого населення.

Медична дієтична терапія спрямована на запобігання ускладненням, пов'язаним як із самим хронічним захворюванням, так і з його наслідками, які можуть розвинутися в окремі нозологічні форми через недотримання певних рекомендацій. Водночас показники прихильності щодо рекомендацій МДТ серед педіатрич-

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

ного населення досить низькі, незважаючи на несприятливі наслідки недотримання приписаної дієти. Але дослідженнями різних хронічних захворювань у дітей, які потребують суворого дотримання рекомендацій МДТ, встановлено, що зміна харчування є однією з найтяжчих змін поведінки [1,4,5,7,8,12,17,19,20–23]. Ці труднощі обумовлюють необхідність додаткового консультування поведінковими педіатрами та психологами.

Загальновідомими є рекомендації з харчування дітей, хворих на кістозний фіброз, або муковісцидоз (МВ): висококалорійна їжа з високим вмістом жирів та саплементацією додаткових макро- і мікронутрієнтів через особливості абсорбції в шлунково-кишковому тракті. Хворі на МВ мають певні харчові потреби, які допомагають їм залишатися здоровими. Отримання достатньої кількості поживних речовин, таких як білок і мінерали (наприклад, залізо і цинк), щоб допомогти боротися з інфекцією, і кальцію (щоб запобігти високому ризику розвитку остеопорозу в людей з МВ) є життєво важливим для довгострокового здоров'я. Таким чином, здатність їсти достатньо насиченої поживними речовинами їжі частково залежить від обмеження тих продуктів, які не забезпечують вкрай необхідних корисних жирів, білків і вуглеводів. Прихильність до замісної терапії ферментами підшлункової залози також є низькою і, за даними різних досліджень, становить 27–43% [9,15], що призводить до коротко- та довгострокових негативних наслідків [11,21,23].

Однак повідомляється, що пацієнти з МВ мають вищу ймовірність виникнення таких психічних проблем, як депресія, тривожність, опозиційні розлади та порушення харчування [1,3,9,23].

Факторами, які вважають тригерами кращого дотримання МДТ, є неаверсивна поведінка дітей і батьків під час їжі, розподіл відповідальності за харчування між батьками та дитиною, краща психологічна адаптація дитини та функціонування сім'ї, більша соціальна підтримка та вищий рівень розвитку дієти [12]. Освіта батьків відносно особливостей харчування їхніх хворих дітей проводиться з моменту встановлення діагнозу МВ, але тільки вона не є запорукою дотримання специфічного харчування. Основними найпоширенішими для дотримання режиму лікування бар'єрами пацієнти та їхні батьки визначають брак часу, забудькуватість, сором'язливість і небажання застосовувати ліки в громадських місцях, необхідність вживати їх кілька разів на добу і бажання втратити вагу, особливо в дівчат-підлітків [5,13,18].

Незважаючи на важливість високої прихильності до приписаної дієти, кількість досліджень щодо дотримання специфічних дієтичних рекомендацій дітьми з МВ обмежена [4,6,7,17,20,21].

Мета роботи — дослідити ступінь дотримання рекомендацій із харчування та замісної терапії ферментами підшлункової залози в дітей із МВ, які мешкають у м. Києві і Київській області; визначити вплив на ауксилогічні (антропометричні) показники, тривалість госпіталізації та ймовірність колонізації дихальних шляхів *Pseudomonas aeruginosa (Ps. aeruginosa)*.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено в КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1», яка є клінічною базою кафедри педіатрії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Здійснено інтерв'ювання педіатричних пацієнтів із кістозним фіброзом та їхніх батьків під час госпіталізації до стаціонару у 2020–2021 рр. Питання стосувалися повноти дотримання дітьми, хворими на кістозний фіброз, дієтичних рекомендацій (вживання спеціалізованих сумішей та дотримання дієти), а також регулярності та повноти вживання ферментів підшлункової залози.

У дослідженні взяли участь 17 пацієнтів (8 хлопчиків, 9 дівчаток). Вік учасників становив від 5 до 17 років (середній вік — 11,1 року). Залучених до дослідження дітей поділено на три групи залежно від дотримання дієтичних рекомендації і замісної ферментної терапії препаратами підшлункової залози (Pancreatic enzyme replacement therapy — PERT).

До 1-ї групи залучено дітей, які повністю дотримувалися рекомендацій зі вживання спеціалізованих сумішей та режиму застосування замісної терапії препаратами підшлункової залози, — 8 (47,1%) дітей, із них 5 хлопчиків і 3 дівчинки. Середній вік — 10,8 року.

До 2-ї групи залучено дітей з МВ, які дотримувалися лише PERT, — 2 (11,8%) дитини (дівчатка). Середній вік — 12 років.

До 3-ї групи залучено хворих на МВ, які не дотримувалися ні медикаментозного лікування, ні дієтичних рекомендацій, — 7 (41,2%) дітей, із них 3 хлопці і 4 дівчинки. Середній вік — 11 років.

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

Критерії залучення до дослідження: вік понад 5 років, встановлений діагноз МВ, добровільна згода на участь у дослідженні.

Критерії вилучення: відмова пацієнта або його батьків від участі в дослідженні.

Для встановлення причин порушення дієтичних рекомендацій педіатричними пацієнтами, дітям та їхнім батькам запропоновано заповнити опитувальник ставлення для їжі EAT-26 (Eating attitude test) [10]. Опитувальник EAT-26 є одним із поширених стандартизованих інструментів, який вимірює ставлення до харчування та допомагає виявити фактори ризику харчових порушень. Опитувальник складається з трьох шкал: дотримання дієти, заклопотаність їжею та контроль харчування. Включення опитувальника EAT-26 ґрунтувалося на необхідності визначення факторів, які призводять до порушення рекомендацій з дієтичної терапії.

Опитувальник EAT-26 призначено для отримання інформації щодо факторів, які призводять до порушення дієтичних рекомендацій, а також дає змогу визначити пацієнта, який потребує консультування нутриціолога/дієтолога або психологічної підтримки. Особливо корисним інструментом опитувальних EAT-26 визнано для оцінювання «ризику розладу харчової поведінки» в підлітків. Інтерпретувати питання тесту в контексті особливостей харчування за кістозного фіброзу можуть діти від 9 років.

Дозвіл для використання тесту EAT-26 отримано в автора інструмента David M. Garner.

Усім опитуваним пацієнтам проведено антропометричне обстеження: виміряно зріст та масу тіла пацієнтів, розраховано індекс маси тіла (ІМТ) із подальшим зіставленням показників із відповідною шкалою z-відхилень (z-scores) для показників маси до віку (Wa), зросту до віку (Ha) та ІМТ для дітей обох статей, відповідно. Також проаналізовано медичні карти стаціонарного хворого (ф. № 003/о) залучених до дослідження пацієнтів за період 2020–2021 рр.

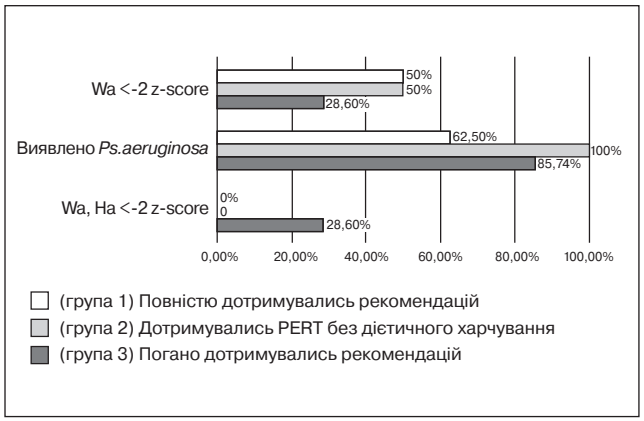


Рис. 1. Антропометричні показники та частота висіву *Ps. aeruginosa* за групами залежно від дотримання рекомендацій, %

Проведено мікробіологічне дослідження шляхом посіву матеріалу з мокроти на агар Ендо та виділенням *Ps. aeruginosa*.

Отримані дані оброблено загальноприйнятими методами медичної статистики.

Дослідження проведено відповідно до Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину та законодавства України, що регулює дослідження на людях. На участь у дослідженні отримано згоду пацієнтів та їхніх батьків.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз даних антропометрії в пацієнтів 1-ї групи виявив зниження показника маси тіла на вік за z-score нижче -2 за збереженого показника зросту у 2 (25%) дітей. ІМТ до віку за z-score становив нижче -2 у 3 (37,5%) дітей з цієї групи. Решта (n=3, 37,5%) дітей мали Wa та ІМТ понад -2 відповідно до віку. Слід зазначити, що 4 (37,5%) з 8 дітей у 1-й групі мали показник зросту до віку за z-score від 0 до +2. Імовірно, низький z-score маси тіла та добрий показник зросту в дітей цієї групи обумовлював зниження показника ІМТ і призводив до визнання дітей з інтенсивним лінійним зростанням гіпотрофічними.

Згідно з аналізом медичної документації, середня тривалість госпіталізації в 1-й групі становила 31,9±16,1 доби.

За результатами бактеріологічного аналізу зразків мокроти у 5 (62,5%) з цих дітей виявлено ріст *Ps. aeruginosa* понад 10^5 (рис. 1).

Діти 2-ї групи дотримувалися лише рекомендацій із замісної терапії препаратами підшлункової залози. Вони здебільшого відмовлялися від дотримання режиму регулярного вживання засобів спеціалізованого харчування або ж у ході опитування не були впевнені в правильності й регулярності виконання дієтичних рекомендацій.

Середня тривалість госпіталізації в групі становила 28±19,7 доби. Під час бактеріологічного аналізу зразків мокроти в обох (100%) пацієнтів виявлено ріст *Ps. aeruginosa* понад 10^5 (рис. 1).

Одна (50%) з пацієнток мала показник Wa нижче -2. Інша дівчинка мала гармонійний розвиток.

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

Рис. 2. Частка дітей, які повністю дотримувалися дієтичних рекомендацій, %

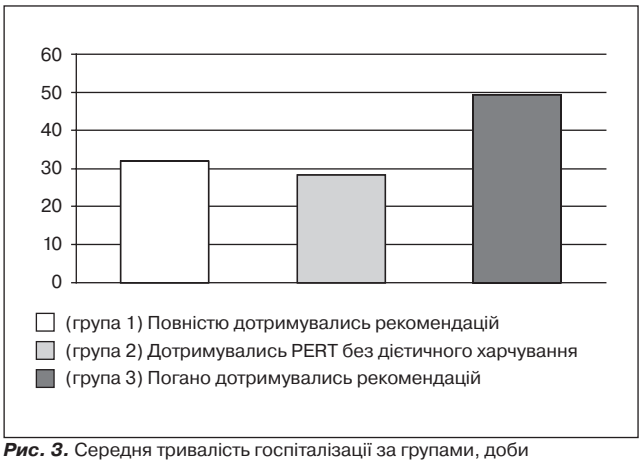


Рис. 3. Середня тривалість госпіталізації за групами, доби

Аналіз антропометричних даних дітей 3-ї гру-пи, які не дотримувалися ні медикаментозного лікування, ні дієтичних рекомендацій, виявив, що 4 (57,16%) дітей мали мальнутрицію, асоційовану з МВ за показником Wa нижче -2, що відповідає діагнозу білково-енергетичної недостатності. З цих пацієнтів у 2 (28,58%) осіб спостерігалося зниження маси тіла і лінійного зросту, що є свідченням хронічної білково-енергетичної недостатності. Решта 3 (42,87%) пацієнтів мали гармонійний розвиток відповідно за показниками на вік.

У 6 (85,74%) дітей 3-ї групи в ході бактеріологічного дослідження в зразках мокроти виявлено *Ps. aeruginosa* на рівні вище 10^5 (рис. 1).

Середня тривалість госпіталізації в групі становила 49,6±15 діб.

Отже, за загальними результатами опитування, лише 47% (n=8) пацієнтів зазначили, що цілком і регулярно виконують ці рекомендації (рис. 2).

У 2 (28,6%) дітей 3-ї групи спостерігалося відставання як за масою тіла, так і за зростом (рис. 1).

Також у 3-й групі відмічався вищий відсоток колонізації дихальних шляхів *Ps. aeruginosa*, ніж у 1-й групі дітей, які в повному обсязі дотримувалися дієтичних рекомендацій (85,74% проти 62,5%; $p<0,05$).

Порівняння показників тривалості госпіталізації встановило, що у 2-й групі дітей, які відмовлялися від систематичного вживання препаратів підшлункової залози та переважно не вживали спеціалізованих харчових сумішей, була вищою середня тривалість перебування в стаціонарі у 2020–2021 рр. (рис. 3).

Аналіз відповідей пацієнтів на тест ставлення до їжі (EAT-26) дав змогу виявити особливості ставлення до дієтичних рекомендацій та фактори ризику недотримання умов медичної дієтичної терапії.

Серед пацієнтів двоє (18,2%) відповіли, що певною мірою бояться надмірної ваги. 8 (72,7%) дітей зазначили, що інколи можуть не їсти, коли відчувають голод. Близько половини (45,5%, 5 пацієнтів) відповіли, що інколи заклопотані їжею, а пацієнти старшого шкільного віку це питання прокоментували з огляду на необхідність вживати ферменти підшлункової залози і потреби розрахунку дози залежно від вжитої страви.

На питання «продовжую жадібно їсти і відчуваю, що не можу зупинитися» 3 (27,2%) дитини відповіли, що іноді таке відбувається. Усі діти за категоріями «іноді» та «рідко» зазначили, що нарізають їжу маленькими шматочками. Більшість (9 пацієнтів, 81,8%) усвідомлює калорійність їжі з розподілом відповідей за категоріями «зазвичай» (3 дитини, 27,3%) і «часто» (6 дітей, 54,5%). Жоден із пацієнтів не уникає їжі з високим вмістом вуглеводів або цукру та не відчуває дискомфорту після вживання солодощів.

Усі опитані пацієнти відповіли, що мають враження, ніби оточуючі хочуть, аби вони їли більше (категорія «зазвичай»).

Також виявлено вплив зовнішньої думки на ставлення дітей із МВ до їжі. Усі діти відповіли, що інші вважають їх занадто худими (категорія «зазвичай»). Лише 2 (18,2%) пацієнти «рідко» думають про спалювання калорій під час фізичних вправ, інші — «ніколи». Третина (3 дітей, 27,2%) відмітили, що турбуються наявністю на своєму тілі жиру зі ступенем виразності в категоріях «рідко» та «іноді». Слід зауважити, що таку відповідь давали виключно дівчата віком від 10 років. Пацієнтки, які так відповідали, мали ІМТ 16,4–18,3 кг/м^2, що є нормальним значенням ($-2,0 \leqslant ІМТ < 1,0$).

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

Така відповідь часто корелювала з позитивним твердженням «я стурбований(а) бути стрункішим».

Усі пацієнти відповіли, що «іноді» їм загалом потрібно більше часу, аби поїсти. Звертає увагу, що 6 (54,5%) дітей зазначили, що «іноді» їдять дієтичну їжу, тільки 5 (45,5%) пацієнтів «зазвичай» дотримуються дієти. Тобто опитування свідчить, що відсутні хворі, які «завжди» виконують терапевтичні рекомендації щодо харчування.

Половина (6 пацієнтів, 54,5%) відповіли, що мають відчуття, ніби їжа керує їхнім життям (у категоріях від «іноді» до «часто»). На питання «проявляю самоконтроль щодо їжі» пацієнти відмітили категорії від «рідко» до «ніколи», але деякі діти навели пояснення щодо власної відповіді, що примушують себе вживати спеціалізовані харчові суміші та проявляють самодисципліну щодо регулярного прийому препаратів.

Усі пацієнти відчувають, що інші змушують їх їсти (у категоріях від «іноді» до «завжди»). 8 (72,7%) пацієнтів вважають, що приділяють надто багато часу та думок їжі, але ці думки виникають у них «іноді» або «рідко».

За питанням «дотримання дієтичного режиму» розподілення опитаних дітей із МВ виглядає так: «іноді» — 2 (18,2%), «часто» — 3 (27,3%), «зазвичай» — 4 (36,3%), «завжди» — 2 (18,2%).

Усі пацієнти відповіли, що насолоджуються, коли куштують нові страви, але ступінь — від «іноді» до «зазвичай».

Стосовно контексту питання «я відчуваю сильну провину після їжі» пацієнти пояснили, що відчувають провину перед батьками за недоїдену порцію дієтичної страви, а також за вживання не дієтичної їжі замість повноцінного обіду (чіпси, сухарики, шоколадні батончики, енергетичні напої), наприклад, під час перебування в школі.

Паралельно заповнення опитувальника запропоновано батькам хворих на МВ дітей. Частина батьків зазначила, що «іноді» їхня дитина не їсть, коли відчуває голод; кожен із батьків впевнений, що їхні діти обізнані в калорійності їжі («часто» і «зазвичай»). «Іноді» або «рідко» їхні діти скаржаться на нудоту після вживання їжі або відмовляються їсти повну порцію, пояснюючи, що їх нудить. Загалом, батьки відмітили, що їхнім дітям потрібно більше часу на вживання їжі. Усі батьки відповіли, що «зазвичай» або «часто» діти вживають виключно дієтичні страви, але батьки дітей старшого шкільного віку зізналися, що не знають, чим харчуються їхні діти в школі. Третина батьків зазначили, що їхні діти стурбовані бажанням бути стрункішими («рідко»), тому не постійно вживають дієтичні суміші.

Результати проведеного дослідження з використанням очного інтерв'ювання та опитувальника ставлення до їжі EAT-26 загалом збігаються з даними досліджень щодо прихильності дітей, хворих на МВ, до терапевтичних і медичних дієтичних рекомендацій. Прихильність до лікування дітей підліткового віку, за результатами опитування, становить менше 50%, що співвідноситься з даними інших наукових досліджень [3,5,14,19]. Серед 52,9% (9 дітей) опитаних пацієнтів, які переважно не дотримувалися рекомендацій, не вживали спеціалізованих сумішей або не були впевнені в повноті дотримання рекомендацій, дві третини становлять дівчата, результат подібний до іншого дослідження, у якому лише 61% хлопців і 35% дівчат підлітків дотримувалися рекомендацій [8].

Діти, хворі на МВ, які не регулярно або не в повному обсязі вживали спеціалізовані харчові суміші, мали вищий відсоток колонізації дихальних шляхів *Ps. aeruginosa*, довше перебували в стаціонарі, а частина з них мали порушення нутритивного стану. Хоча спектр «специфічних» збудників МВ є значним, найпоширенішим є саме ця бактерія. Її колонізація та персистенція пов'язані з погіршенням стану легень і прогресуванням їх захворювання, частими загостреннями та підвищенням рівня смертності. Оскільки інфекція *Ps. aeruginosa* є основною причиною захворюваності та смертності пацієнтів із МВ [16,18], наслідки для пацієнта значною мірою залежать від раннього виявлення і профілактичного лікування хронічної інфекції та усунення факторів ризику [2].

Аналіз результатів тесту ставлення до їжі (EAT-26) та очного інтерв'ювання показав, що структура і ступінь відповідей до встановлення ризиків або наявних факторів порушення харчування корелює між двома підходами. Так, 5 (45,5%) пацієнтів під час тестування за EAT-26 відповіли, що зазвичай їдять дієтичну їжу, що зіставно з 8 (47%) пацієнтами, які дотримуються дієтичних рекомендацій, за даними інтерв'ювання, а 6 (54,5%) дітей, які «іноді» їдять дієтичну їжу, за даними опитувальника,

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

відповідають 9 (53%) тих, хто не дотримується рекомендацій або неповністю їх дотримується, за даними очного інтерв'ю.

Можна припустити, що діти з МВ дивляться на власне ставлення до вживання їжі крізь призму сприйняття діагнозу. Діти, які коментували, як зрозуміли те чи інше запитання з тесту, сприймали їх з огляду на необхідність постійно дотримуватися дієти, вживати спеціалізовані харчові суміші, ферменти підшлункової залози залежно від з'їденої кількості ліпідів, регулярно застосовувати вітамінні препарати.

Цей щоденний «тягар хвороби» і пов'язаних із нею додаткових обов'язків відображається у відповідях пацієнтів, які змушені бути обізнаними в калорійності та жирності продуктів, довше їдять через необхідність набору необхідного калоражу, витрачають додатковий час на підрахунок дози ферментних засобів та думки про вживання вітамінів, урсодезоксихолевої кислоти тощо. Як наслідок, частина дітей має враження, що оточуючі вважають їх занадто худими і примушують їсти, відчувають, що їжа контролює їхнє життя, відчувають провину за те, що не мають бажання їсти дієтичну страву, вживати спеціалізовані суміші, пропускають застосування ферментів або порушують дієту, аби «насолодитися, коли куштують нові страви».

Аналіз відповідей батьків пацієнтів проведено лише за окремими запитаннями тесту EAT-26, оскільки решта запитань спрямовані на персоналізоване сприйняття (відчуваю, стурбований, виявляю) пацієнта, тому не можуть ними оцінюватися. Але відповіді батьків, як вони бачать ставлення власних дітей до вживання їжі, наводять на думку про часткову нещирість відповідей дітей про власну харчову поведінку.

Тест EAT-26 показав свою корисність в оцінюванні ставлення дітей до їжі, незважаючи на те, що жодний пацієнт не виявив патологічного порушення харчової поведінки. Симптоми заперечення або мінімізації у відповідях на потенційно неприємне питання тесту є загальними проблемами для тих, хто має серйозні проблеми з харчуванням. Незалежно від отриманих результатів, якщо складається враження занепокоєння щодо дотримання дієтичних рекомендацій або прихованих харчових розладів, слід скерувати родину та дитину до спеціаліста для відповідної корекційної роботи та формування мотивації дотримуватися лікування.

Паралельне опитування пацієнтів та їхніх батьків також приносить певну користь, оскільки дає змогу порівняти відповідь дитини щодо власної харчової поведінки з поглядом на це «збоку» і виявити ризики харчових порушень, які можуть підлягати психологічній корекції.

Висновки

Прихильність до медикаментозного і дієтичного лікування серед дітей із МВ — це складна проблема, на яку впливають різні фактори. Виявлення основних причин недотримання рекомендацій із харчування є важливим кроком у подальшому розробленні індивідуалізованого більш прийнятного плану харчування з підбором продуктів клінічного харчування та дотримання медикаментозного лікування.

Важливою складовою роботи з педіатричними пацієнтами з МВ є визначення зниження прихильності до дотримання дієтичної терапії. Тестування щодо прихильності до харчування за EAT-26 може бути корисним для виявлення найбільш вагомих факторів, які потребують корекції в конкретної дитини членами мультидисциплінарної команди (педіатр, дієтолог, психолог).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Ashkenazi M, Nathan N, Sarouk I, Aluma BEB, Dagan A, Bezalel Yet al. (2019). Nutritional Status in Childhood as a Prognostic Factor in Patients with Cystic Fibrosis. Lung. 197: 371–376.
2. Barker DH, Quittner AL. (2016). Parental Depression and Pancreatic Enzymes Adherence in Children With Cystic Fibrosis. Pediatrics. 137 (2): e20152296. https://doi.org/10.1542/peds.2015–2296
3. Benoit CM, Christensen E, Nickel AJ, Shogren S, Johnson M, Thompson EF, McNamara J. (2020). Objective Measures of Vest Therapy Adherence Among Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis. Respiratory care. 65 (12): 1831–1837. https://doi.org/10.4187/respcare.07421.
4. Bonfim BS, de Melo Filho VM, Fontenelle FM, Souza EL. (2020). Treatment adherence among children and adolescents in a cystic fibrosis reference center. Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo. 38: e2018338. https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018338.
5. Bregnballe V, Schiotz PO, Boisen KA et al. (2011). Barriers to adherence in adolescents and young adults with cystic fibrosis: a questionnaire study in young patients and their parents. Patient Prefer Adherence. 5: 507–515.
6. Burker EJ, Sedway J, Carone S. (2004). Psychological and educational factors: better predictors of work status than

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

FEV1 in adults with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 38: 413–418.
7. Crist W, Napier–Phillips A. (2001). Mealtime behaviors of young children: a comparison of normative and clinical data. Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP. 22 (5): 279-286. https://doi.org/10.1097/00004703-200110000-00001.
8. Ferreira DP, Chaves CRMM, Costa ACCD. (2019). Adherence of adolescents with cystic fibrosis to enzyme replacement therapy: associated factors. Ciencia & saude coletiva. 24 (12): 4717–4726. https://doi.org/10.1590/1413-812320182412.31622017.
9. Flores JS, Teixeira FA, Rovedder PM et al. (2013). Adherence to airway clearance therapies by adult cystic fibrosis patients. Respir Care. 58: 279–285. Epub 2012/07/12.
10. Garner DM. (2023). The Eating Attitudes Test (EAT-26). URL: https://www.eat-26.com/.
11. Goodfellow NA, Hawwa AF, Reid AJ, Horne R, Shields MD, McElnay JC. (2015). Adherence to treatment in children and adolescents with cystic fibrosis: a cross-sectional, multi-method study investigating the influence of beliefs about treatment and parental depressive symptoms. BMC pulmonary medicine. 15: 43. https://doi.org/10.1186/s12890-015-0038-7.
12. Mackner LM, McGrath AM, Stark LJ. (2001). Dietary recommendations to prevent and manage chronic pediatric health conditions: adherence, intervention, and future directions. Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP. 22 (2): 130–143. https://doi.org/10.1097/00004703-200104000-00008.
13. Modi AC, Quittner AL. (2006). Barriers to treatment adherence for children with cystic fibrosis and asthma: what gets in the way? J Pediatr Psychol. 31: 846–858.
14. Nicolais CJ, Bernstein R, Saez–Flores E, McLean KA, Riekert KA, Quittner AL. (2019). Identifying Factors that Facilitate Treatment Adherence in Cystic Fibrosis: Qualitative Analyses of Interviews with Parents and Adolescents. Journal of clinical psychology in medical settings. 26 (4): 530–540. https://doi.org/10.1007/s10880-018-9598-z.
15. Oates GR, Stepanikova I, Gamble S et al. (2015). Adherence to airway clearance therapy in pediatric cystic fibrosis: socioeconomic factors and respiratory outcomes. Pediatr Pulmonol. 50: 1244–1252.
16. Parkins MD, Somayaji R, Waters VJ. (2018). Epidemiology, Biology, and Impact of Clonal Pseudomonas aeruginosa Infections in Cystic Fibrosis. Clinical microbiology reviews. 31 (4): e00019-18. https://doi.org/10.1128/CMR.00019-18.
17. Poulimeneas D, Grammatikopoulou MG, Petrocheilou A, Kaditis AG, Vassilakou T. (2020, Dec 4). Triage for Malnutrition Risk among Pediatric and Adolescent Outpatients with Cystic Fibrosis, Using a Disease-Specific Tool. Children (Basel). 7 (12): 269. doi: 10.3390/children7120269.
18. Saiman L, Siegel J. (2003). Infection Control Recommendations for Patients With Cystic Fibrosis: Microbiology, Important Pathogens, and Infection Control Practices to Prevent Patient-to-Patient Transmission. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 24: S6-S52. doi: 10.1086/503485.
19. Shakkottai A, Kidwell KM, Townsend M, Nasr SZ. (2015). A five-year retrospective analysis of adherence in cystic fibrosis. Pediatric Pulmonology. 50 (12): 1224–1229. doi: 10.1002/ppul.23307.
20. Simon SL, Duncan CL, Horky SC, Nick TG, Castro MM, Riekert KA. (2011). Body satisfaction, nutritional adherence, and quality of life in youth with cystic fibrosis. Pediatric pulmonology. 46 (11): 1085–1092. https://doi.org/10.1002/ppul.21477.
21. Stark LJ, Opipari–Arrigan L, Filigno SS, Simon SL, Leonard A, Mogayzel PJ et al. (2016). Web–Based Intervention for Nutritional Management in Cystic Fibrosis: Development, Usability, and Pilot Trial. Journal of pediatric psychology. 41 (5): 510–521. https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsv108.
22. Yen EH, Quinton H, Borowitz D. (2013). Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. J Pediatr. 162 (3): 530–535.e1
23. Young C, Campolonghi S, Ponsonby S, Dawson SL, O'Neil A, Kay–Lambkin F et al. (2019). Supporting Engagement, Adherence, and Behavior Change in Online Dietary Interventions. Journal of nutrition education and behavior. 51 (6): 719–739. https://doi.org/10.1016/j.jneb.2019.03.006.

Відомості про авторів:
Лазаренко Ігор Федорович — аспірант каф. педіатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.
https://orcid.org/0000-0003-3643-9763.
Куріліна Тетяна Вікторівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: +38 (044) 201-32-15.
https://orcid.org/0000-0003-3828-2173.
Глядєлова Наталія Павлівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: +38 (044) 201-32-15.
http://orcid.org/0000-0001-6862-837X.
Стаття надійшла до редакції 05.07.2023 р., прийнята до друку 10.10.2023 р.

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

УДК 612.766.1-053.2:[616.98:578.834COVID-19]-036.8

Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак, О.А. Дмитришин

Стан толерантності до фізичного навантаження та характеристика міокардіальних резервів у дітей, які перенесли COVID-19

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 91-97. doi 10.15574/SP.2023.134.91

For citation: Marushko YuV, Hyshchak TV, Dmytryshyn OA. (2023). State of the tolerance to physical activity and characteristics of myocardial reserves in children after COVID-19. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 91-97. doi 10.15574/SP.2023.134.91.

Оцінювання стану толерантності до фізичного навантаження (ТФН) після перенесеного COVID-19 є необхідним для визначення віддалених наслідків коронавірусної хвороби.

Мета — оцінити стан ТФН і проаналізувати зміни показників міокардіальних резервів у дітей, які перенесли COVID-19 різного ступеня тяжкості.

Матеріали та методи. У дослідженні взяло участь 155 дітей шкільного віку. 120 дітей з підтвердженим діагнозом COVID-19 в анамнезі та терміном після COVID-19 понад 12 тижнів (основна група) та 35 здорових дітей, які на COVID-19 не хворіли (група контролю). До I групи (n=49) увійшли діти, які перехворіли на COVID-19 легкого ступеня; до II групи (n=40) — діти, які перенесли COVID-19 середнього ступеня тяжкості, до III групи (n=31) — діти, які перехворіли на COVID-19 із тяжким перебігом. Використано загальноклінічний, інструментальний (велоергометрія) і статистичний методи дослідження.

Результати. В основній групі середнє значення максимального споживання кисню (VO_{2max}) становило 26,86±6,69 мл/кг/хв, у групі контролю — 38,29±5,54 мл/кг/хв ($p<0,001$). Аналіз цього показника в I, II і III групах показав, що перенесений COVID-19 впливав на рівень ТФН у хлопчиків незалежно від ступеня тяжкості COVID-19 ($p<0,01$). У дівчаток знижена ТФН визначалася в разі середнього і тяжкого перебігу COVID-19. Аналіз показників міокардіальних резервів показав, що серед дітей, які перехворіли на COVID-19, найгірші показники спостерігалися в II і III групах ($p<0,01$).

Висновки. Перенесений COVID-19 впливає на стан ТФН і показники міокардіальних резервів у дітей в періоді понад 12 тижнів після COVID-19. Рівень зміни стану ТФН, значень серцевого та судинного компонента забезпечення фізичного навантаження, міокардіальних резервів залежить від ступеня тяжкості перенесеного COVID-19, що підтверджується кореляційними зв'язками різної сили між цими показниками і ступенем тяжкості COVID-19.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: коронавірусна хвороба, COVID-19, коронавірусна інфекція, SARS-CoV-2, толерантність до фізичного навантаження, велоергометрія, міокардіальні резерви, діти.

State of the tolerance to physical activity and characteristics of myocardial reserves in children after COVID-19

Yu.V. Marushko, T.V. Hyshchak, O.A. Dmytryshyn

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Assessment of the state of exercise tolerance (ET) after the transfer of COVID-19 is necessary to determine the long-term consequences of the coronavirus disease.

Purpose — to assess the state of ET and analyze changes in myocardial reserve indicators in children who have experienced COVID-19 of varying degrees of severity.

Materials and methods. 155 school-age children took part in the study. 120 children with a confirmed diagnosis of COVID-19 in the anamnesis and a period after COVID-19 of more than 12 weeks (main group) and 35 healthy children who did not suffer from COVID-19 (control group). The Group I (n=49) included children who contracted mild COVID-19; the Group II (n=40) — children who suffered from COVID-19 of moderate severity, the Group III (n=31) — children who contracted COVID-19 with a severe course. General clinical, instrumental (cycle ergometry), and statistical research methods were used.

Results. In the main group, the average value of maximum oxygen consumption (VO_{2max}) was 26.86±6.69 ml/kg/min, and in the control group — 38.29±5.54 ml/kg/min ($p<0.001$). The analysis of this indicator in the Groups I, II, and III showed that transferred COVID-19 affects the level of ET in boys regardless of the severity of COVID-19 ($p<0.01$). In girls, reduced ET was determined in the case of moderate and severe course of COVID-19. The analysis of myocardial reserves indicators showed that among children who fell ill with COVID-19, the worst indicators were observed in the Groups II and III ($p<0.01$).

Conclusions. Transmitted COVID-19 affects the state of ET and indicators of myocardial reserves in children in the period more than 12 weeks after COVID-19. The level of changes in the state of ET, values of the cardiac and vascular component of physical load support, and myocardial reserves depend on the degree of severity of the transferred COVID-19, which is confirmed by correlations of varying strength between these indicators and the degree of severity of COVID-19.

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: coronavirus disease, COVID-19, coronavirus infection, SARS-CoV-2, exercise tolerance, bicycle ergometry, myocardial reserves, children.

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

Оцінювання стану здоров'я дітей після гострого епізоду COVID-19 є важливим аспектом реабілітаційного процесу та визначення віддалених наслідків коронавірусної хвороби. Саме з цією метою більшість учених формулюють рекомендацію щодо обов'язкового клінічного огляду дітей після COVID-19, щоб визначити, чи є в них стійкі симптоми постковідного стану, які впливають на повсякденне життя, чи відбулася нормалізація режиму дня, ритму фізичної активності після гострого епізоду COVID-19 [3].

У настанові «Post-Covid-19 conditions in children and adolescents» від 2022 року, авторами якої є лікарі та науковці Американської академії педіатрії (American Academy of Pediatrics, APA), вказано важливість обстеження всіх дітей після перенесеного COVID-19. При цьому рекомендовано, щоб це обстеження відбулося або до відновлення занять спортом чи фізичної активності, або протягом 2–4 тижнів після позитивного результату тесту на SARS-CoV-2, залежно від того, що відбудеться раніше. І важливим моментом обстеження є оцінювання функціонального стану серцево-судинної системи (ССС), зокрема, визначення толерантності до фізичного навантаження (ТФН) [1].

Визначення ТФН — це один із методів клінічної діагностики стану здоров'я людини, що дає змогу оцінити та комплексно проаналізувати ступінь фізичної тренованості пацієнта, його здатність переносити фізичне навантаження, адаптаційні можливості дихальної системи та ССС, адже саме від функціональної здатності цих систем залежить ступінь ТФН [16].

Рівень ТФН оцінюється за показником максимального споживання кисню (VO_{2max}), що є «золотим стандартом» визначення ТФН під час виконання проб із дозованим фізичним навантаженням [2,11].

Одним із різновидів таких тестів є велоергометрія (ВЕМ) [9]. Під час виконання ВЕМ є можливість не тільки визначати VO_{2max}, але й фіксувати зміни частоти серцевих скорочень (ЧСС), артеріального тиску (АТ), проводити запис електрокардіограми (ЕКГ) під час фізичного навантаження та в періоді відновлення. Отримані значення роботи ССС можуть використовуватися для обчислення показників резервних можливостей міокарда та оцінювання раціональності їх використання [9,13].

Наприклад, можливе визначення показників, що характеризують гемодинамічне забезпечення фізичного навантаження: хронотропний резерв (ХР) та індекс хронотропного резерву (ІХР); інотропний резерв (ІР) та індекс інотропного резерву (ІІР). ХР та ІХР відображають можливості серцевого компонента функціональних резервів, а ІР та ІІР — судинного [6,9,12].

Міокардіальні резерви дають змогу оцінити адаптаційні можливості організму. До них належать такі показники, як індекс енергетичних витрат міокарда (ІЕВ), коефіцієнт витрачання резервів міокарда (КВРМ). ІЕВ характеризує енергетичні витрати організму на досягнення порогового навантаження. Чим вище значення ІЕВ, тим більша потреба міокарда в кисні і менш економне використання його енергетичних резервів під час фізичного навантаження.

Коефіцієнт витрачання резервів міокарда — це один із міокардіальних резервів, високе значення якого свідчить про нераціональне використання хроноінотропного резерву міокарда, що зумовлено скоротливою недостатністю міокарда [6,9,12].

Діагностична цінність проб із фізичним навантаженням, зокрема ВЕМ, для дітей після COVID-19 є значною. Вона полягає у вчасному оцінюванні фізичного стану здоров'я дітей після COVID-19, ранньому виявленні незадовільного рівня ТФН та погіршення показників міокардіальних резервів із метою попередження негативних наслідків у відповідь на повсякденне фізичне навантаження [15]. Також визначення ТФН є важливим для виявлення віддалених наслідків коронавірусної хвороби, формування рекомендацій щодо подальшої фізичної активності, повернення до занять спортом, визначення персоналізованої стратегії лікувально-реабілітаційних заходів, що допоможуть повернутися до звичного життя якнайшвидше [1].

Мета дослідження — оцінити стан ТФН і проаналізувати зміни показників міокардіальних резервів у дітей, які перенесли COVID-19 різного ступеня тяжкості.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 155 дітей шкільного віку (від 6 до 18 років). Серед них 120 дітей, які хворіли на COVID-19, становили основну групу (мали підтверджений діагноз COVID-19 за допомогою методу позитивної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зразка носоглотки

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

або за результатами швидкого тесту на антиген SARS-CoV-2 і термін після коронавірусної хвороби понад 12 тижнів). Також до дослідження залучено 35 соматично здорових дітей аналогічного віку, які на COVID-19 не хворіли (група контролю). Крім цього, дітей основної групи поділено на додаткові досліджувані групи залежно від ступеня тяжкості перенесеного COVID-19. Розподіл проведено з урахуванням даних медичної документації пацієнта та відповідності перебігу гострого епізоду COVID-19 критеріям тяжкості згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02.04.2020 № 762 «Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» [14]. Отже, до I групи (n=49) залучено дітей, які перехворіли на COVID-19 легкого ступеня; до II групи (n=40) — дітей, які перенесли COVID-19 середнього ступеня тяжкості, до III групи (n=31) — дітей, які перехворіли на COVID-19 із тяжким перебігом. Статевий і віковий розподіл досліджуваних груп був рівномірним.

Велоергометрію 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 [9]. У разі досягнення ЧСС 170 уд./хв, появи будь-яких скарг із боку пацієнта виконання проби припиняли [4].

На початку дослідження, під час фізичного навантаження та у фазі відпочинку проведено моніторинг ЧСС (постійно), АТ (у спокої, кожні 3 хвилини під час навантаження і щохвилинно у фазі відновлення). Також виконано запис ЕКГ у спокої та безперервно під час навантаження з подальшим аналізом запису на предмет виявлення патологічних змін. Фіксовано значення VO_{2max} у л/хв, найвищу потужність, досягнуту під час випробування (Р) у Вт, а також обсяг виконаної роботи (А) у кгм [9,10].

Показники гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження та міокардіальних резервів обчислено за такими формулами:

1. Хронотропний резерв у пошт./хв: $ХР = ЧСС_{макс} - ЧСС_0$ та індекс хронотропного резерву $ІХР = (ЧСС_{макс} - ЧСС_0)/ЧСС_0$.

2. Інотропний резерв у мм рт. ст.: $ІР = САТ_{макс} - САТ_0$ та індекс інотропного резерву $ІІР = (САТ_{макс} - САТ_{0)}/САТ_0$.

3. Індекс енергетичних витрат в у.о.: ІЕВ = ПД×100/А.

4. Коефіцієнт витрачання резервів міокарда в у.о. (КВРМ = приріст ПД×100/А) [12].

Статистичну обробку результатів дослідження проведено за допомогою статистичних пакетів «MedStat v5.2» та EZR v. 1.54 (graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [7]. Розподіл даних на нормальність перевірено за допомогою критерію Шапіро–Уілка, Д'Агостіно–Пірсона. Залежно від отриманих результатів для представлення даних використано медіану (Me) і квартилі (Q_I–Q_{III}, а також середнє значення ($\bar{X}$) і стандартне відхилення (±SD). Попарні порівняння проведено за критерієм Стьюдента для незалежних вибірок. Для множинних порівнянь використано дисперсійний аналіз і метод множинних порівнянь Шеффе, ранговий однофакторний аналіз Краскела–Уолліса і критерій Данна. Для встановлення кореляційного зв'язку — показник рангової кореляції Спірмена. Критичний рівень значущості (p) під час порівняння досліджуваних груп прийнято $p<0,05$.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації і Якісної клінічної практики (GCP) стосовно медичного дослідження, що проводиться на людях. Протокол дослідження, а також текст інформованої згоди на участь у дослідженні для батьків/опікунів і дітей затверджено на засіданні Комісії з питань біоетичної експертизи при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

В основній групі середнє значення VO_{2max} становило 26,86±6,69 мл/кг/хв, у групі контролю — 38,29±5,54 мл/кг/хв ($p<0,001$ за критерієм Стьюдента для двох незалежних вибірок). Аналіз середнього значення $VO_{2\ max}$ окремо в хлопців і дівчат у групах наведено в таблиці 1.

За даними таблиці 1, як серед хлопчиків, так і серед дівчаток, які перенесли COVID-19, найгірші результати середнього значення VO_{2max} відмічалися в III групі. При цьому в хлопчиків усіх трьох груп показники VO_{2max} були достовірно гіршими порівняно з групою контролю ($p<0,01$). А в дівчаток II і III груп дані VO_{2max} були гіршими, ніж у групі контролю, у групі I достовірно не відрізнялися від групи

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

Таблиця 1

Значення показників середнього VO_{2max} у хлопців і дівчат у проаналізованих групах ($\bar{X}$±SD, мл/кг/хв)

Показник	I група	II група	III група	Група контролю
Середнє значення VO_{2max} у хлопців	31,79±4,85[2,3,4]	26,04±3,03[1,3,4]	19,19±2,86[1,2,4]	40,42±3,44[1,2,3]
Середнє значення VO_{2max} у дівчат	33,71±4,73[2,3]	25,59±3,56[1,3,4]	18,98±2,37[1,2,4]	36,04±6,49[2,3]

Примітки: 1 — відмінність від I групи, p<0,01; 2 — відмінність від II групи, p<0,01; 3 — відмінність від III групи, p<0,01; 4 — відмінність від групи контролю, p<0,01 (за методом множинних порівнянь Шеффе).

Таблиця 2

Показники серцевого компонента забезпечення фізичного навантаження в пацієнтів в обстежуваних групах ($\bar{X}$±SD)

Показник	I група	II група	III група	Група контролю
ХР у хлопців, пошт./хв	63,3±15,31[3]	58,24±13,45[4]	44,87±15,49[1,4]	72,83±12,79[2,3]
ХР у дівчат, пошт./хв	70±12,04[3]	57,59±19,6	49,38±13,72[1,4]	70,59±14,29[3]
ІХР у хлопців, у.о.	0,67±0,19[3,4]	0,62±0,16[4]	0,44±0,15[1,4]	0,86±0,25[1,2,3]
ІХР у дівчат, у.о.	0,74±0,19[3]	0,59±0,23[4]	0,48±0,18[1,4]	0,83±0,23[2,3]

Примітки: 1 — відмінність від I групи, p<0,01; 2 — відмінність від II групи, p<0,01; 3 — відмінність від III групи, p<0,01; 4 — відмінність від групи контролю, p<0,01 (за методом множинних порівнянь Шеффе).

Таблиця 3

Показники судинного забезпечення фізичного навантаження в пацієнтів в обстежуваних групах (Me [QI; QIII])

Показник	I група	II група	III група	Група контролю
ІР у хлопців, мм рт. ст.	40 [30; 50][3]	30 [25;40][4]	28 [20; 30][1,4]	45 [40; 50][2,3]
ІР у дівчат, мм рт. ст.	40 [30; 45][3]	30 [20;40][4]	25 [20; 30][1,4]	40 [40; 45][2,3]
ІІР у хлопців, у.о.	0,37 [0,28; 0,5][3]	0,3 [0,25; 0,4]	0,23 [0,2; 0,25][1,4]	0,42 [0,33; 0,45][3]
ІІР у дівчат, у.о.	0,39 [0,25; 0,45][3]	0,25 [0,17; 0,4]	0,20 [0,19; 0,25][1,4]	0,37 [0,33;0,43][3]

Примітки: 1 — відмінність від I групи, p<0,05; 2 — відмінність від II групи, p<0,05; 3 — відмінність від III групи, p<0,05; 4 — відмінність від групи контролю, p<0,01 (за методом множинних порівнянь за критерієм Данна).

контролю (p=0,47). Також як у хлопчиків, так і в дівчаток показники VO_{2max} поступово зменшувалися від I до III групи (p<0,01).

Отже, аналіз середнього значення VO_{2max} у групах дітей, які перехворіли на COVID-19 різного ступеня тяжкості та класифіковані за статтю, показав, що перенесений гострий епізод COVID-19 впливав на рівень ТФН у хлопчиків незалежно від ступеня тяжкості перенесеної SARS-CoV-2 інфекції (p<0,01). У дівчаток коронавірусна хвороба залишала по собі наслідки у вигляді зниженої ТФН переважно в разі середнього і тяжкого перебігу COVID-19.

Отримані результати збігаються з нашими попередніми результатами та з даними інших дослідників, що також вивчали вплив COVID-19 на рівень ТФН [6,10]. Зокрема, результати дослідження, проведеного в Іспанії у 2021 р. серед підлітків, показали різницю зменшення VO_{2max} від 0,5 мл/кг/хв до 1,5 мл/кг/хв у дівчат (p<0,05) та від 0,4 мл/кг/хв до 1,2 мл/кг/хв у хлопців (p<0,05) після коронавірусної хвороби порівняно з результатами до COVID-19 [8].

Результати іншого ретроспективного дослідження, під час якого також проведено порівняння показників VO_{2max} між досліджуваними групами до та після COVID-19, показали подібну тенденцію. VO_{2max} у групі після COVID-19 було значно нижчим, ніж у групі до COVID-19 (39,1 мл/кг/хв проти 44,7 мл/кг/хв, p=0,031) [5].

У цьому дослідженні також проаналізовано показники інших функціональних параметрів, зокрема, гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження. Проаналізовано ХР та ІХР, що є характеристиками серцевого компонента функціональних резервів. Результати наведено в таблиці 2.

Щодо показників серцевого компонента забезпечення фізичного навантаження нами виявлено схожі з VO_{2max} тенденції змін залежно від тяжкості перенесеного COVID-19. Зокрема, у хлопчиків порівняно з дівчатками відмічалися низькі показники ХР та ІХР незалежно від ступеня тяжкості перенесеного COVID-19. У дівчаток низькі значення ХР та ІХР спостерігалися у II і III групах, тобто в дівчат, які перенесли COVID-19 середнього або тяжкого ступеня.

Для аналізу характеристик судинного компонента гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження обчислено ІР та ІІР. Результати аналізу наведено в таблиці 3.

Аналіз результатів, наведених у таблиці 3, виявив, що зміни ІР та ІІР як у хлопчиків, так і в дівчаток досліджуваних груп характеризувалися зниженням показників судинного резерву забезпечення фізичного навантажен-

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

Таблиця 4

Показники міокардіальних резервів пацієнтів в обстежуваних групах (Me [QI; QIII], у.о.)

Показник	I група	II група	III група	Група контролю
ІЕВ у хлопців, у.о.	6,35 [5,25; 8,66][3,4]	6,76 [6,34; 8,96][4]	12,34 [7,48; 14,70][1,4]	4,49 [3,50; 5,63][1,2,3]
ІЕВ у дівчат, у.о.	6,47 [5,38; 7,38][2,3]	8,57 [7,7; 10,55][1,4]	13,69 [11,00; 18,52][1,4]	5,06 [4,18; 5,61][2,3]
КВРМ у хлопців, у.о.	3,46 [2,91; 4,79]	3,76 [2,49; 4,78]	5,49 [3,02; 6,95][4]	2,84 [2,19; 3,29][3]
КВРМ у дівчат, у.о.	3,49 [3,07; 4,35][3]	4,48 [3,54; 6,54][4]	5,89 [4,55; 8,13][1,4]	3,04 [2,67; 3,38][2,3]

Примітки: 1 — відмінність від I групи, p<0,05; 2 — відмінність від II групи, p<0,05; 3 — відмінність від III групи, p<0,05; 4 — відмінність від групи контролю, p<0,05 (за методом множинних порівнянь за критерієм Данна).

Таблиця 5

Таблиця показників рангової кореляції Спірмена значень VO_{2max}, показників гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження, міокардіальних резервів та ступеня тяжкості перенесеного COVID-19 у проаналізованих групах (r)

Показник	Значення рангової кореляції Спірмена, r	Рівень значущості відмінності, p
VO_{2max}	-0,842	p<0,001
ХР	-0,455	p<0,001
ІХР	-0,454	p<0,001
ІР	-0,455	p<0,001
ІІР	-0,472	p<0,001
ІЕВ	0,515	p<0,001
КВРМ	0,331	p<0,005

ня переважно в дітей II і III груп. Значення ІР та ІІР у хлопчиків і дівчаток I групи не відрізнялися від групи контролю, що свідчить про відсутність впливу перенесеної коронавірусної хвороби з легким перебігом на ці параметри.

Отже, результати комплексного аналізу показників серцевого та судинного компонентів гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження дають змогу зробити висновок про наявність негативного впливу та погіршення описаних характеристик унаслідок перенесеного, особливо з тяжким перебігом, COVID-19.

З метою оцінювання ефективності використання серцево-судинних резервів під час фізичного навантаження та адаптаційних можливостей організму проаналізовано показники міокардіальних резервів, зокрема ІЕВ та КВРМ. Дані міокардіальні резерви відображають ступінь залученості резервних можливостей ССС до виконання фізичного навантаження. Чим вище значення цих показників, тим більш значним є витрачання резервів ССС, що є несприятливою ознакою адаптаційних можливостей організму дитини. Результати аналізу наведено в таблиці 4.

Аналіз значень ІЕВ та КВРМ показав, що серед дітей, які перехворіли на коронавірусну інфекцію, найгірші показники спостерігалися у II і III групах із достовірно значущою відмінністю від групи контролю (p<0,01). Як у хлопців, так і в дівчат I групи визначалися нижчі значення ІЕВ та КВРМ, ніж у II і III групах, проте достовірна різниця медіан за результатами порівняння з групою контролю спостерігалася лише в показника ІЕВ у хлопців.

Отримані дані свідчать про найменш економне використання резервів міокарда в дітей, які перенесли COVID-19 середньої тяжкості і з тяжким перебігом. Отже, перенесений гострий епізод COVID-19 має негативний вплив на показники ІЕВ та КВРМ, зміни яких залежать від ступеня тяжкості перенесеного COVID-19.

З метою підтвердження впливу перенесеного COVID-19 на стан ТФН, показники серцевого та судинного компонентів гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження, міокардіальні резерви дітей проведено кореляційний аналіз зв'язку цих показників зі ступенем тяжкості COVID-19 (табл. 5).

За даними таблиці 5, зміни ТФН залежали від ступеня тяжкості перенесеного COVID-19, що підтверджувалося негативним ранговим сильним кореляційним зв'язком і свідчило про те, що для більш вираженого ступеня тяжкості перенесеного COVID-19 характерні більш значні зміни ТФН, за рахунок зменшення показника VO_{2max}. Зміни показників серцевого та судинного компонентів гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження, а також ІЕВ залежали від ступеня тяжкості перенесеної коронавірусної хвороби, що підтверджувалося ранговим кореляційним зв'язком середньої сили. Спостерігався слабкий позитивний кореляційний зв'язок між КВРМ і ступенем тяжкості COVID-19, що свідчить про вплив коро-

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

навірусної хвороби різного ступеня тяжкості на цей показник певною мірою.

Отже, за результатами нашого дослідження, визначалося зниження рівня ТФН у дітей у періоді понад 12 тижнів після коронавірусної хвороби порівняно з дітьми, які на COVID-19 не хворіли. Також виявлено, що в дітей після COVID-19 показники гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження та міокардіальних резервів були гіршими порівняно зі здоровими дітьми. Отримані результати засвідчили вплив гострого COVID-19 на функціональний стан ССС та адаптаційні можливості організму дітей. При цьому встановлено, що ступінь змін залежав від тяжкості перенесеного COVID-19. Наші дані доцільно враховувати в призначенні лікувально-реабілітаційних методів корекції стану ТФН дітям, які перехворіли на COVID-19.

Висновки

Перенесений гострий COVID-19 впливає на стан ТФН і показники міокардіальних резервів у дітей, що визначено в періоді понад 12 тижнів після коронавірусної хвороби. Виявлено нижчі показники VO_{2max} у дітей, які хворіли на COVID-19, порівняно з дітьми, які не мали коронавірусної хвороби. Середнє значення VO_{2max} у дітей, які перенесли COVID-19, становить 26,86±6,69 мл/кг/хв, у групі контролю — 38,29±5,54 мл/кг/хв ($p<0,001$).

У дітей, які перенесли COVID-19 із тяжким перебігом, спостерігаються найбільш виражені зміни стану ТФН, найгірші значення VO_{2max}, серцевого та судинного компонентів гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження, міокардіальних резервів, що достовірно відрізняються від значень групи контролю.

Рівні зміни стану ТФН, значень серцевого та судинного компонента забезпечення фізичного навантаження, міокардіальних резервів залежать від ступеня тяжкості перенесеного COVID-19, що підтверджується кореляційними зв'язками різної сили між цими показниками і ступенем тяжкості коронавірусної хвороби.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. American Academy of Pediatrics. (2022). Post-COVID-19 conditions in children and adolescents. URL: https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/post-covid-19-conditions-in-children-and-adolescents/.
2. Baechle TR, Earle RW (Eds.). (2008). Essentials of strength training and conditioning. Human kinetics: 641.
3. Buonsenso D, Gennaro LD, Rose CD, Morello R, D'Ilario F, Zampino G et al. (2022). Long-term outcomes of pediatric infections: from traditional infectious diseases to long Covid. Future microbiology. 17 (7): 551–571.
4. Buttar KK, Saboo N, Kacker S. (2019). A review: Maximal oxygen uptake (VO_2 max) and its estimation methods. IJPESH. 6: 24–32.
5. Dayton JD, Ford K, Carroll SJ, Flynn PA, Kourtidou S, Holzer RJ. (2021). The deconditioning effect of the COVID-19 pandemic on unaffected healthy children. Pediatric cardiology. 42 (3): 554–559.
6. 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. [Гищак 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/SP.2022.125.108.
7. Kanda Y. (2013). Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 48: 452–458.
8. López–Bueno R, Calatayud J, Andersen LL, Casaña J, Ezzatvar Y, Casajús JA et al. (2021). Cardiorespiratory fitness in adolescents before and after the COVID-19 confinement: a prospective cohort study. European journal of pediatrics. 180 (7): 2287–2293. https://doi.org/10.1007/s00431-021-04029-8.
9. 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, Гищак 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.
10. 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. [Марушко ЮВ, Дмитришин ОА. (2023). Оцінка ефективності магній-калієвого комплексу в корекції стану здоров'я дітей, які перенесли COVID-19. Сучасна педіатрія. Україна. 4 (132): 7–15]. doi: 10.15574/SP.2023.132.7.
11. Marushko YuV, Hyshchak 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, Гищак 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/SP.2023.131.37.
12. Marushko YuV, Hyshchak TV. (2014). Systemni mekhanizmy adaptatsii. Stres u ditei. Monohrafiia. Kyiv: 138. [Марушко ЮВ, Гищак ТВ. (2014). Системні механізми адаптації. Стрес у дітей. Монографія. Київ: 138].
13. Marushko YuV, Hyshchak TV. (2017). Osoblyvosti funktsionalnykh rezervivsertsevo-sudynnoi systemyza rezultatamyveloerhometrii u ditei z pervynnoiu arterialnoiu hipertenziieiu i defitsytom

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

mahniiu ta vyiavlenykh porushen. Sovremennaia pedyatryia. 1 (81): 92–98. [Марушко ЮВ, Гищак ТВ. (2017). Особливості функціональних резервів серцево-судинної системи за результатами велоергометрії у дітей з первинною артеріальною гіпертензією і дефіцитом магнію та виявлених порушень. Современная педиатрия. 1 (81): 92–98].
14. MOZ Ukrainy. (2020). Pro zatverdzhennia protokolu "Nadannia medychnoi dopomohy dlia likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)". Ofitsiinyi vebportal parlamentu Ukrainy. [МОЗ України. (2020). Про затвердження протоколу "Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)" Офіційний вебпортал парламенту України]. URL: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0762282-20#Text.
15. Senatorova HS, Honchar MA, Sanina IO, Onikiienko OL, Strashok OI. (2014). Funktsionalni proby sertsevo-sudynnoi systemy v dytiachii kardiolohii. Kharkiv: KhNMU: 32. [Сенаторова ГС, Гончарь МА, Саніна ІО, Онікієнко ОЛ, Страшок ОІ. (2014). Функціональні проби серцево-судинної системи в дитячій кардіології. Харків: ХНМУ: 32].
16. Shevchenko N, Holovko T, Aghogho A, Margret M, Bernard OF. (2021). Рівень толерантності до фізичного навантаження у здорових підлітків. Актуальні проблеми сучасної медицини: 7. [Шевченко Н, Головко Т, Агхогхо А, Маргрет М, Бернард О. (2021). Рівень толерантності до фізичного навантаження у здорових підлітків. Актуальні проблеми сучасної медицини: 7].

Відомості про авторів:
Марушко Юрій Володимирович — д.мед.н, проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. https://orcid.org/0000-0001-8066-9369.
Гищак Тетяна Віталіївна — д.мед.н, проф. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. 01601. https://orcid.org/0000-0002-7920-7914.
Дмитришин Ольга Андріївна — асистент каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. https://orcid.org/0000-0002-5550-7234.
Стаття надійшла до редакції 01.07.2023 р., прийнята до друку 10.10.2023 р.

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

УДК 616.248-053.2-07:575.21/.22:57.088.7

В.О. Дитятковський

Зв'язок розвитку фенотипів бронхіальної астми в дітей з однонуклеотидними варіантами генів філагрину, тимічного стромального лімфопоетину та орсомукоїд-1-подібного білка 3

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 98-104. doi 10.15574/SP.2023.134.98

For citation: Dytiatkovskyi VO. (2023). Association of bronchial asthma phenotypes in children with single-nucleotide variants of filaggrin, thymic stromal lymphopoietin and orsomucoid-1-like protein 3 genes. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 98-104. doi 10.15574/SP.2023.134.98.

Бронхіальна астма (БА) становить найтяжчу форму атопічного маршу (АМ) у дітей, до якого також входять атопічний дерматит (АД), алергічний риніт і ринокон'юнктивіт (АР/АРК). АМ може клінічно маніфестувати моноорганними фенотипами АД, АР/АРК та БА або поліорганними фенотипами АД+АР/АРК, БА+АР/АРК, АД+АР/АК+БА. Важливими факторами розвитку АМ у дітей є однонуклеотидні варіанти (SNV) генів: rs_7927894 філагрину (*FLG*), rs_11466749 тимічного стромального лімфопоетину (*TSLP*) та rs_7216389 орсомукоїд-1-подібного білка 3 (*ORMDL3)*.

Мета — вивчити роль різних варіантів rs_7927894 *FLG*, rs_11466749 *TSLP* та rs_7216389 *ORMDL3* у ризиках розвитку фенотипів АМ — БА, БА+АР/АРК та АД+АР/АРК+БА.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 121 дитину основної та 105 — контрольної груп віком від 3 до 18 років. Когорти основної групи: БА — 23 дитини, БА+АР/АРК — 72 дитини, АД+АР/АРК+БА - 26 дітей. Контрольну групу становили 105 дітей без нозологій АМ. Всім дітям зроблено генотипування методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі на SNV C/T, C/C T/T rs_7927894 *FLG,* A/A, A/G, G/G rs_11466749 *TSLP* та C/C, C/T, T/T rs_7216389 *ORMDL3*. Для статистичної обробки отриманих результатів застосовано методи варіаційної статистики з порогом достовірності на рівні $p<0,05$, тенденції до достовірності — $p=0,05–0,1$.

Результати. АД+АР/АРК+БА відносно БА+АР/АРК: A/G rs_11466749 — знижує ризик, r=0,204, ВШ=0,28 (0,08–1,0, $p<0,05$); T/T rs_7216389 — знижує ризик, r=0,172, ВШ=0,40 (0,13–1,17, p=0,09). АД+АР/АРК+БА відносно БА: A/A rs_11466749 — підвищує ризик, r=0,259, ВШ=3,06 (0,9–10,4, p=0,07), A/G rs_11466749 — знижує ризик, r=0,320, ВШ=0,20 (0,05–0,88, $p<0,05$).

Висновки. SNV C/T rs_7927894 *FLG*, A/A rs_11466749 *TSLP* та T/T rs_7216389 *ORMDL3* асоційовані та підвищують ризик розвитку фенотипу БА+АР/АРК в 1,87,1,84 і 3,34 рази, а C/C rs_7216389 *ORMDL3* та A/G rs_11466749 *TSLP* знижують його до 0,42 і 0,56 рази. SNV C/T rs_7927894 *FLG* та A/A rs_11466749 *TSLP* асоційовані та підвищують ризик розвитку повного фенотипу АМ АД+АР/АРК+БА у 3,34 і 3,27 рази, а C/C rs_7927894 *FLG* та A/G rs_11466749 *TSLP* — асоційовані та знижують його до 0,45 і 0,15 рази. SNV A/A rs_11466749 *TSLP* асоційований із підвищеним ризиком розвитку АД+АР/АРК+БА відносно БА до 3,06 рази, а SNV A/G rs_11466749 *TSLP* — асоційований та знижує його до 0,20 рази. SNV A/G rs_11466749 *TSLP* та T/T rs_7216389 *ORMDL3* асоційовані та знижують ризик розвитку фенотипу АД+АР/АРК+БА відносно БА+АР/АРК до 0,28 і 0,40 рази, відповідно.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: атопічний марш, діти, бронхіальна астма, поліорганний фенотип, моноорганний фенотип, однонуклеотидні варіанти.

Association of bronchial asthma phenotypes in children with single-nucleotide variants of filaggrin, thymic stromal lymphopoietin and orsomucoid-1-like protein 3 genes

V.O. Dytiatkovskyi

Dnipro State Medical University, Ukraine

Bronchial asthma (BA) composes the most severe form of atopic march (AM) in children, which also includes atopic dermatitis (AD), allergic rhinitis and rhino-conjunctivitis (AR/ARC). AM can clinically manifest as mono-organ phenotypes of AD, AR/AR and BA or poly-organ phenotypes of AD+AR/ARC, BA+AR/ARC, AD+AR/ARC+BA. Single nucleotide variants (SNVs) of genes: rs_7927894 of filaggrin *(FLG)*, rs_11466749 of thymic stromal lymphopoietin (*TSLP*) and rs_7216389 of orsomucoid-1-like protein 3 *(ORMDL3)* are important factors in the development of AM in children.

The aim was to study the role of different variants of rs_7927894 *FLG*, rs_11466749 *TSLP* and rs_7216389 *ORMDL3* genotypes in the risks of AM — BA, BA+AR/ARC and AD+AR/ARC+BA phenotypes` development.

Materials and methods. 121 children of the main group and 105 of the control group aged from 3 to 18 years were involved in the study. Cohorts of the main group: BA — 23 children, BA+AR/ARC — 72 children, AD+AR/ARC+BA — 26 children. The control group consisted of 105 children without AM nosoloies. All children were genotyped by polymerase chain reaction in real time for SNVs C/T, C/C T/T rs_7927894 *FLG*, A/A, A/G, G/G rs_11466749 *TSLP* and C/C, C/T, T/T rs_7216389 *ORMDL3*. For the statistical processing of the obtained results, the methods of variational statistics were applied with the statistical significance threshold at the value of $p<0.05$, trend to significance — $p=0.05–0.1$.

Results. AD+AR/ARC+BA correlated to BA+AR/ARC: A/G rs_11466749 — reduces the risk, r=0.204, odds ratio (OR)=0.28 (0.08–1.0, $p<0.05$); T/T rs_7216389 — reduces the risk, r=0.172, OR=0.40 (0.13–1.17, p=0.09). AD+AR/ARC+BA correlated to BA: A/A rs_11466749 – elevates the risk, r=0.259, OR=3.06 (0.9–10.4, p=0.07), A/G rs_11466749 — reduces the risk, r=0.320, OR=0.20 (0.05–0.88, $p<0.05$).

Conclusions. SNV C/T rs_7927894 *FLG,* A/A rs_11466749 *TSLP* and T/T rs_7216389 *ORMDL3* are associated and elevate the risk of BA+AR/ARC phenotype by 1.87, 1.84 and 3.34 fold, and C/C rs_7216389 *ORMDL3* and A/G rs_11466749 *TSLP* reduce it to 0.42 and 0.56 times. SNV C/T rs_7927894 *FLG* and A/A rs_11466749 TSLP are associated and increase the risk of developing the full AM AD+AR/ARC+BA phenotype by 3.34 and 3.27fold, and C/C rs_7927894 *FLG* and A/G rs_11466749 *TSLP* – are associated and reduce it by 0.45 and 0.15 fold. SNV A/A rs_11466749 *TSLP* is associated with an elevated risk of developing AD+AR/ARC+BA correlated to BA up to 3.06 fold, and SNV A/G rs_11466749 TSLP is associated and reduces it by 0.20 fold. SNV A/G rs_11466749 *TSLP* and T/T rs_7216389 *ORMDL3* are associated and reduce the risk of AD+AR/ARC+BA phenotype development correlated to BA+AR/ARC by 0.28 and 0.40 fold, respectively.

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 institution mentioned in the work. The informed consent of the parents and the children was obtained for the conducting the study.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: atopic march, children, bronchial asthma, poly-organ phenotype, mono-organ phenotype, single-nucleotide variants.

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

Вступ

Бронхіальна астма (БА) є однією з найбільших проблем сучасної медицини загалом, педіатрії та дитячої алергології зокрема. Базуючись патогенетично на набряку слизової оболонки бронхів, гіперсекреції слизу та спазмі гладенької мускулатури, БА часто має однакову природу з атопічним дерматитом (АД) та алергічним ринітом / алергічним ринокон'юнктивітом (АР/АРК), формуючи так звану атопічну тріаду [14]. Атопічна тріада також називається атопічним маршем (АМ) і являє собою лінійну прогресію від моноорганних фенотипів (МОФ) до поліорганних фенотипів (ПОФ), які становлять комбінації АД, АР/АРК та БА [7,12]. Незважаючи на значну кількість досліджень із механізмів БА, проведених від початку досліджень до цього часу, її генетична складова залишається недостатньо висвітленою. Власні дослідження останніх років вказують на важливу роль у патогенезі фенотипів АМ, які включають у себе БА, однонуклеотидних варіантів (*single nucleotide variants* — SNV), генів філагрину (*FLG*), тимічного стромального лімфопоєтину (*TSLP*) та орсомукоїд-1-подібного білка 3 (*ORMDL3*) [7–9]. Ці дослідження підтверджують складну генетичну природу захворювань АМ, зокрема БА. Так, у дослідженні про роль SNV *FLG* та генів глюкортикоїдних рецепторів людини вказується на достовірну асоціацію генотипного варіанта C/T SNV rs7927894 *FLG* та підвищений ризик розвитку ПОФ АД+АР/АРК та повного ПОФ АМ АД+АР/АРК+БА відносно МОФ АР/АРК [7]. У дослідженні ролі SNV *TSLP* від 2021 року зазначається про такі знахідки в генетиці АМ: генотип варіанта A/G SNV rs11466749 *TSLP* достовірно підвищує ризик розвитку МОФ БА та ПОФ БА+АР/АРК відносно повного ПОФ АМ АД+АР/АРК+БА; у носіїв генотипу A/A SNV rs11466749 *TSLP* із тенденцією до достовірності зменшений ризик розвитку МОФ БА відносно повного ПОФ АМ АД+АР/АРК+БА [8]. Нещодавнє дослідження ролі SNV *ORDML3* у ризику розвитку нозологій АМ у дітей показує, що генотип T/T SNV rs7216389 *ORMDL3* достовірно підвищує ризик розвитку як МОФ АР/АРК, так і ПОФ АД+АР/АРК та БА+АР/АРК [9].

Водночас пангеномні дослідження у світі наводять суперечливі результати дослідження генетики БА. У 2018 р. в одному з таких досліджень на біобанку Великої Британії ідентифіковані близько 30 генних локусів, асоційованих із розвитком БА [19]. P. Ntonsi та співавт. (2021) вказують на маркери в регіоні гена *ORDML3*, асоційовані з початком БА у дитячому віці, тоді як *TSLP* виявлений як протекторний агент стосовно ризику розвитку Т-хелпер-2-асоційованої БА [16]. У дослідженні Y. Gautam та співавт. (2020) показана роль локусів 17q12–21 та 5q22, які кодують білки *ORMDL3* — SNV rs4065275 і rs12936231, та SNV *TSLP* rs3806932 і rs10073816. У цьому дослідженні проаналізовані дані багатьох пангеномних досліджень або баз/каталогів даних на 29371 хворому кавказького або африканського походження, у яких знайдені 274 варіанти асоційованих з БА. У цьому ж дослідженні доведено асоціацію між варіантами *ORMDL3* і *TSLP* та розвитком клінічних фенотипів БА, АР та інших захворювань респіраторного тракту [10]. Асоціація між SNV/поліморфізмами гена *ORMDL3* rs8076131 і rs4065275 та розвитком дитячої БА підтверджена у двох дослідженнях — International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase II, Multicenter Asthma Genetics in Childhood Study/International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase II — вони мають нерівномірний зв'язок (асоціацію) з іншими SNV 17q21, які досліджувалися раніше [17]. Асоціація хромосомного регіону 17q12–21 з алергічною БА підтверджена і в інших дослідженнях. Так, на дорослих пацієнтах китайського походження продемонстровано, що SNV rs8076131 *ORMDL3* пригнічує експресію цього гена в білок, а також продукцію протеїнової фосфатази, зв'язуючого протеїну прозорої зони та гасдерміну (GSDMB), і асоційований із підвищеними рівнями загального імуноглобуліну E та еозинофілією [2]. Водночас нещодавній аналіз датської і британської дорослих астма-когорт наводить суперечливі дані, що Т-алель SNV rs7216389 *ORMDL3* не пов'язаний ані з ризиком розвитку БА в дорослому віці, ані з підвищеним ризиком розвитку БА внаслідок тютюнокуріння [13]. Це дало змогу авторам мета-аналізу зробити висновок, що локус 17q12–21 пов'язаний із ризиком розвитку БА у дитячому віці. У статті з дослідження асоціації SNV *ORMDL3* та гена GSDMB виявлено, що SNV rs7216389 *ORMDL3* достовірно асоційований із рівнем експресії мРНК ORMDL3, який впливає на схильність до розвитку БА [1].

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

Мета дослідження — визначити роль SNV rs7927894 *FLG*, rs11466749 *TSLP* та rs7216389 *ORMDL3* у ризику розвитку фенотипів АМ, що базуються на БА — МОФ БА та ПОФ БА+АР/АРК та АД+АР/АРК+БА, у дітей.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 121 дитина основної та 105 — контрольної групи віком від 3 до 18 років. Когорти дітей із фенотипами АМ, які становили основну групу: МОФ БА — 23 пацієнти; ПОФ БА+АР/АРК — 72 пацієнти; ПОФ АД+АР/АРК+БА — 26 пацієнтів. Контрольну групу становили 105 пацієнтів, хворих на патологію травної системи та без клінічних або параклінічних ознак нозологій АМ; у цих дітей зафіксовані такі діагнози: функціональна диспепсія, хронічний гастрит, хронічний дуоденіт, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, функціональні розлади біліарної системи і/або сфінктера Одді. Діагнози БА як МОФ або в сполученні з АР/АРК та АД підтверджені за допомогою аналізів крові, загального та специфічного імуноглобулінів Е (IgE), спірометрії та тесту на видихуваний монооксид азоту (FeNO).

Перед набором до груп дослідження батьки або інші законні представники дітей підписали добровільні інформовані згоди на медичне втручання та обстеження згідно з Універсальною декларацією з біоетики та прав людини ЮНЕСКО (2005, м. Париж, Франція) та Гельсінською декларацією з прав людини Всесвітньої медичної асоціації в останній редакції, прийнятій на 64-й генеральній асамблеї (2013, м. Форталеза, Бразилія). Усім пацієнтам зроблений букальний зіскрібок на визначення SNV rs7927894 *FLG*, rs11466749 *TSLP* та rs7216389 *ORMDL3*; отриманий матеріал заморожений до температури -32°С і транспортований до лабораторії відділу загальної і молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України. У цій лабораторії виділений супернатант ДНК пацієнтів груп дослідження, на якому проведений дискримінаційний алельний аналіз методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з рестриктивною довжиною фрагмента поліморфізму (qPCR). Для проведення qPCR застосований аналізатор ампліфікації та сертифіковані набори праймерів від «Applied biosystems by Thermo Fischer Scientific» для досліджуваних SNV rs7927894 *FLG*, rs11466749 *TSLP* та rs7216389 *ORMDL3*: C3243267_10, C31152869_10 та C29062108_10, відповідно.

Для статистичної обробки та наведення отриманих результатів застосовані такі інструменти: вікова та гендерна структура груп і когорт дослідження, зустрічальність генотипних варіантів SNV rs7927894 *FLG*, rs11466749 *TSLP* та rs7216389 *ORMDL3,* представлена у вигляді відносних величин (%); асоціація між досліджуваними генотипами SNV rs7927894 *FLG*, rs11466749 *TSLP* та rs7216389 *ORMDL3* та фенотипами АМ у дітей визначена за допомогою коефіцієнта контингенції Бравайса–Пірсона (r); для валідації отриманих різниць між групами і когортами дослідження — критерій хі-квадрат Пірсона (χ^2) для груп більше 5 пацієнтів і точний критерій Фішера (ТКФ) для груп менше 5 пацієнтів. Для обчислення ризику розвитку фенотипів МОФ БА та ПОФ БА+АР/АРК та АД+АР/АРК+БА — регресійний логістичний аналіз з обчисленням відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). Для визначення показників специфічності (Sp) і сенситивності (Se) носійства досліджуваних генотипів у відсотках і для фенотипів АМ у дітей використаний ROC-аналіз (Reciever operator characteristics) з визначенням площі під кривою AUC (Area under the curve) з 95% ДІ.

Поріг статистичної достовірності за перевірки всіх гіпотез встановлений на рівні $p<0,05$, тенденції до достовірних змін — на рівні $p=0,05–0,1$.

Вищезазначені обчислення проведені з використанням програмного забезпечення «Statistica v.6.1» (№ AGAR909E415822FA, Statsoft Inc., США) та «MedCalc Software trial version 22.003» (MedCalc Software Ltd, Ostende, Belgium; https://www.medcalc.org; 2023).

Результати дослідження та їх обговорення

Гендерний розподіл у когортах дослідження показав переважання хлопчиків, найбільш виражене за фенотипів АМ, ніж у контрольній групі (табл. 1). Незважаючи на відсутність достовірних відмінностей за цим параметром між повним ПОФ АД+АР/АРК+БА та контрольною групою, це засвідчило більшу схильність осіб чоловічої статі до розвитку алергічних хвороб.

У таблиці 2 наведено дані вікового розподілу дітей когорт основної та контрольній групах.

За даними таблиці 2, єдиним фенотипом, за якого спостерігалися достовірні відмінності

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

Таблиця 1

Структура гендерного розподілу в когортах основної та контрольній групах

Фенотип		Стать		Усього
		жіноча	чоловіча	
БА	N	5	18	23
	%	21,7**	78,3**	100
БА+АР/АРК	N	17	55	72
	%	23,6*	76,4*	100
АД+АР/АРК+БА	N	7	19	26
	%	26,9***	73,1***	100,0
Контрольна група	N	42	63	105
	%	40,0	60,0	100,0

Примітки: * — p<0,05, ** — p=0,099, *** — p>0,05 щодо контрольної групи за критерієм χ^2.

Таблиця 2

Структура вікового розподілу в когортах основної та контрольній групах

Фенотип		Вік, роки				Статистична значущість відмінностей між групами (p)*			
		0–3	4–6	7–11	12–18	БА	БА+АР/АРК	АД+АР/АРК+БА	Контрольна
БА	N	0	6	12	5	–	<0,05	<0,01	<0,05
	%	0,0	26,1	52,2	21,7				
БА+АР/АРК	N	1	5	28	38	<0,05	–	>0,05	>0,05
	%	1,4	6,9	38,9	52,8				
АД+АР/АРК+БА	N	2	0	10	14	<0,01	>0,05	–	>0,05
	%	7,7	0,0	38,5	53,8				
Контрольна група	N	2	14	32	57	<0,05	>0,05	>0,05	–
	%	1,9	13,3	30,5	54,3				

Примітка: * — за критерієм χ^2.

Таблиця 3

Структура генотипів SNV rs_7927894 *FLG*, rs_11466749 *TSLP* та rs_7216389 *ORMDL3* в когортах основної та контрольній групах

Фенотип		rs_7927894 *FLG*			rs_11466749 *TSLP*			rs_7216389 *ORMDL3*		
		C/C	C/T	T/T	A/A	A/G	G/G	C/C	C/T	T/T
БА	N	12	9	2	12	9	2	4	11	8
	%	52,2	39,1	8,7	52,2	39,1	8,7	17,4	47,8	34,8
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	**<0,05**
БА+АР/АРК	N	28	34	10	47	23	2	10	35	27
	%	38,9	47,2	13,9	65,3	31,9	2,8	13,9	48,6	37,5
	p	>0,05	**<0,05**	>0,05	**<0,05**	**0,066**	>0,05	**<0,05**	>0,05	**<0,001**
АД+АР/АРК+БА	N	8	16	2	20	3	3	4	17	5
	%	30,8	61,5	7,7	77,0	11,5	11,5	15,4	65,4	19,2
	p	**0,086**	**<0,01**	>0,05	**<0,05**	**<0,01***	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Контрольна група	N	52	34	19	53	48	4	29	60	16
	%	49,5	32,4	18,1	50,5	45,7	3,8	27,6	57,1	15,2

Примітки: p — статистична значущість відмінностей порівняно з контрольною групою за критерієм χ^2; * — за критерієм ТКФ.

за віком із контрольною групою та іншими когортами основної групи, був МОФ БА; за іншими ПОФ основної групи достовірних відмінностей із МОФ БА та контрольною групою не виявлено.

Оскільки розвиток фенотипів АМ у дітей визначається як окремими генотипним варіантами SNV, так і їх сполученнями, визначено структури зустрічальності відповідних генотипних варіантів у дітей когорт основної групи відносно дітей контрольної групи (табл. 3, 4).

Дані, наведені в таблиці 3, показали достовірні відмінності (від p<0,05 до p<0,001) для носійства таких генотипів для фенотипів АМ відносно контрольної групи: T/T rs_7216389 *ORMDL3* для МОФ БА; C/T rs_7927894 *FLG*, A/A rs_11466749 *TSLP*, C/C та T/T rs_7216389 *ORMDL3* для ПОФ

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

Таблиця 4

Вектори ризику розвитку різних фенотипів атопічного маршу в дітей за носійства різних генотипних варіантів rs_7927894 *FLG*, rs_11466749 *TSLP* та rs_7216389 *ORMDL3* відносно контрольної групи

Генотип	Кореляційний аналіз	Логістичний регресійний аналіз		ROC-аналіз		
	r (p)	ризик*	ВШ (95% ДІ)	AUC (95% ДІ)	p_1	Se/Sp (%)
МОФ БА						
T/T rs_7216389 *ORMDL3*	0,192 (p<0,05)	↑	2,97 (1,08–8,14)	0,598 (0,492–0,703)	0,069	34,8/84,8
ПОФ БА+АР/АРК						
C/T rs_7927894 *FLG*	0,150 (p<0,05)	↑	1,87 (1,01–3,46)	0,574 (0,501–0,648)	0,048	47,2/67,6
C/C rs_7216389 *ORMDL3*	0,163 (p<0,05)	↓	0,42 (0,19–0,93)	0,569 (0,510–0,628)	0,022	86,1/27,6
T/T rs_7216389 *ORMDL3*	0,255 (p<0,001)	↑	3,34 (1,63–6,82)	0,611 (0,545–0,677)	0,001	37,5/84,8
A/A rs_11466749 *TSLP*	0,147 (p<0,05)	↑	1,84 (1,0–3,42)	0,574 (0,501–0,647)	0,048	65,3/49,5
A/G rs_11466749 *TSLP*	0,138 (p=0,066)	↓	0,56 (0,30–1,04)	0,569 (0,497–0,641)	0,062	68,1/45,7
ПОФ АД+АР/АРК+БА						
C/C rs_7927894 *FLG*	0,150 (p=0,086)	↓	0,45 (0,18–1,13)	0,594 (0,491–0,696)	0,073	69,2/49,5
C/T rs_7927894 *FLG*	0,239 (p<0,01)	↑	3,34 (1,37–8,13)	0,646 (0,540–0,751)	0,007	61,5/67,6
A/A rs_11466749 *TSLP*	0,212 (p<0,05)	↑	3,27 (1,22–8,80)	0,632 (0,537–0,728)	0,007	77,0/49,5
A/G rs_11466749 *TSLP*	0,280 (p=0,001)	↓	0,15 (0,04–0,55)	0,671 (0,592–0,750)	<0,001	88,5/45,7

Примітки: p — статистична значущість коефіцієнта кореляції; * — ризик знижений (↓) або підвищений (↑); AUC (95% ДІ) — площа під ROC-кривою з 95% ДІ; p_1 — статистична значущість AUC.

Таблиця 5

Вектори ризику розвитку МОФ та ПОФ атопічного маршу в дітей за різних генотипних варіантів rs_7927894 *FLG*, rs_11466749 *TSLP* та rs_7216389 *ORMDL3*

Генотип	Кореляційний аналіз	Логістичний регресійний аналіз		ROC-аналіз		
	r (p)	ризик*	ВШ (95% ДІ)	AUC (95% ДІ)	p_1	Se/Sp (%)
ПОФ АД+АР/АРК+БА відносно МОФ БА						
A/A rs_11466749 *TSLP*	0,259 (p=0,069)	↑	3,06 (0,90–10,41)	0,624 (0,491–0,757)	0,068	76,9/47,8
A/G rs_11466749 *TSLP*	0,320 (p<0,05)	↓	0,20 (0,05–0,88)	0,638 (0,518–0,758)	0,024	88,5/39,1
ПОФ АД+АР/АРК+БА відносно ПОФ БА+АР/АРК						
A/G rs_11466749 *TSLP*	0,204 (p<0,05)	↓	0,28 (0,08–1,0)	0,602 (0,519–0,685)	0,016	88,5/31,9
T/T rs_7216389 *ORMDL3*	0,172 (p=0,089)	↓	0,40 (0,13–1,17)	0,591 (0,496–0,687)	0,061	80,8/37,5

Примітки: p — статистична значущість коефіцієнта кореляції; * — ризик знижений (↓) або підвищений (↑); AUC (95% ДІ) — площа під ROC-кривою з 95% ДІ; p_1 — статистична значущість AUC.

БА+АР/АРК; C/T rs_7927894 *FLG*, A/A та rs_11466749 *TSLP* для повного ПОФ АД+АР/РК+БА. Визначено тенденції до достовірних відмінностей (0,05<p<0,1) за носійства таких генотипів: A/G rs_11466749 *TSLP* для ПОФ БА+АР/АРК та повного ПОФ АД+АР/АРК+БА, C/C rs_7927894 *FLG* для повного ПОФ АД+АР/АРК+БА.

У таблиці 4 показано вектори ризику розвитку різних фенотипів АМ за різних варіантів досліджуваних генотипів SNV rs_7927894 *FLG*, rs_11466749 *TSLP* та rs_7216389 *ORMDL3* відносно пацієнтів контрольної групи за даними кореляційного (r), регресійного (ВШ (95% ДІ) та ROC- (Se/Sp) аналізів.

У таблиці 5 наведено вектори ризику розвитку різних фенотипів АМ відносно один одного за різних генотипних варіантів SNV rs_7927894 *FLG*, rs_11466749 *TSLP* та rs_7216389 *ORMDL3*.

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

Наведені в таблиці 5 дані засвідчили генотип-асоціації ризику (шансів) розвитку фенотипів АМ на основні БА відносно один одного. Так, генотип A/G rs_11466749 *TSLP* достовірно знижував ризик розвитку повного ПОФ АД+АР/АРК+БА відносно як МОФ БА до 0,20 рази (AUC=0,638, p<0,05), так і ПОФ БА+АР/АРК до 0,28 раза (AUC=0,602, p<0,05). Тенденцію до достовірності впливу на ризик розвитку повного фенотипу АМ мали такі генотипи: T/T rs_7216389 *ORMDL3* — зниження до 0,40 раза (AUC=0,591, p=0,089), A/A rs_11466749 *TSLP* — збільшення до 3,06 раза (AUC=0,259, p=0,069).

Отримані результати вказали на достовірно значущі ролі, які відіграють генотипні варіанти SNV rs_7927894 *FLG*, rs_11466749 *TSLP* та rs_7216389 *ORMDL3* у розвитку МОФ та ПОФ АМ у дітей. Незважаючи на визначення SNV rs_7216389 *ORMDL3* як основного маркера схильності до розвитку БА у локусі 17q-12.21 ще в одному з перших пангеномних досліджень, проведеному M.F. Moffat та співавт. [15], донині не визначено ризиків розвитку фенотипів самої БА залежно від різних алелів такого поліморфізму. У наведеному власному дослідженні достовірно встановлено, що за гомозиготного генотипу T/T rs_7216389 *OFRMDL3* ризик розвитку ПОФ БА+АР/АРК підвищений, а за гомозиготного генотипу C/C rs_7216389 *ORMDL3* — знижений. У роботі E. Birben та співавт. [3] щодо дослідження ефекту SNV *TSLP* на БА та АР у дітей, у якому брали участь 25 дітей із фенотипами БА або АР, виявлено асоціацію гомозиготного генотипу A/A rs_11466749 *TSLP* з БА у дітей, а гомозиготного G/G — з посиленням ризику виникнення ПОФ БА+АР. У власному дослідженні отримано результати з дисбалансом зв'язків, який проявлявся в наступному: у носіїв генотипу A/A rs_11466749 *TSLP* визначено достовірну асоціацію та підвищений ризик розвитку ПОФ БА+АР/АРК та АД+АР/АРК+БА, відповідно, r=0,147 та ВШ=1,84 (1,03–3,42, Se/Sp=65,3%/49,5%; p<0,05) і r=0,212 та ВШ=3,27 (1,22–8,80, Se/Sp=77,0%/49,5%; p<0,05). У нашому дослідженні також показано значущу асоціацію r=0,259 та ВШ=3,06 (0,90–10,4, Se/Sp=76,9%/47,8%; p=0,069) у підвищеному ризику виникнення повного ПОФ АД+АР/АРК+БА відносно МОФ БА за даного SNV. У великому дослідженні M. Harada та співавт. [11] на японській популяції встановлено достовірні асоціацію та ризик розвитку дитячої БА з SNV rs3806933 (ВШ=1,25 (1,07–1,47), p=0,0063), а також доведено значущу асоціацію між генотипним варіантом C/T SNV rs2289276 та дитячою БА — ВШ=1,33 (1,13–1,57, p=0,00066). Проте в даному дослідженні не досліджено ролі SNV rs_11466749 *TSLP* для когорт пацієнтів із дитячою БА — це вказує на необхідність подальших досліджень і на українській, і на інших дитячих популяціях всіх поліморфізмів, асоційованих із ризиком розвитку фенотипів БА.

Стосовно гена *FLG* загальна тенденція полягає в помірному підвищенні ризику розвитку ПОФ АМ у носіїв його поліморфізмів [18]. У дослідженнях більш раннього періоду встановлено вплив SNV *FLG* R501X та Del4 на ранній розвиток АД та БА зі специфічною алергічною сенсибілізацією до 4 років — розвиток ПОФ АД+БА з МОФ БА [4]. Підсумовуючи роль *FLG* у розвитку АМ, один із найповніших оглядів ролі філагрину в розвитку АД і інших хвороб АМ за авторством I. Čepelak та співавт. вказав на суперечливість даних щодо його впливу на травну систему та дихальні шляхи [6]. У власному дослідженні показано значущу роль rs_7927894 *FLG* у розвитку різних фенотипів АМ: C/T rs_7927894 *FLG* достовірно асоційований і підвищує ризик розвитку ПОФ БА+АР/АРК: r=0150, ВШ=1,87 (1,01–3,46), Se/Sp=47,2%/67,6%; p<0,05); а C/C rs_7927894 *FLG* з тенденцією до достовірності асоційований та знижує ризик розвитку повного ПОФ АД+АР/АРК+БА: r=0,239, ВШ=0,45 (0,18–1,13), Se/Sp=69,2%/49,5%; p=0,086).

Висновки

Генотипними варіантами, асоційованими з підвищеним ризиком (шансами) розвитку МОФ та ПОФ АМ із БА як стрижневою нозологією, є SNV C/T s_7927894 *FLG*, A/A rs_11466749 *TSLP* та T/T rs_7216389 *ORMDL3*.

SNV T/T rs_7216389 *ORMDL3* достовірно асоційований із підвищеним ризиком розвитку МОФ БА у 2,97 раза(p<0,05).

Ризик розвитку ПОФ БА+АР/АРК достовірно асоційований та підвищується за носійства SNV C/T rs_7927894 *FLG*, A/A rs_11466749 *TSLP* та T/T rs_7216389 *ORMDL3* у 1,87 (p<0,05), 1,84 (p<0,05) і 3,34 (p<0,001) раза, відповідно. Водночас ризик розвитку ПОФ БА+АР/АРК асоційований та знижується за носійства SNV C/C rs_7927894

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

FLG та A/G rs_11466749 *TSLP* до 0,42 (p<0,05) і 0,56 (p<0,066) раза, відповідно.

Ризик розвитку повного ПОФ АД+АР/АРК+БА достовірно асоційований та підвищується за носійства SNV C/T rs_7927894 *FLG* та A/A rs_11466749 *TSLP* у 3,34 (p<0,01) і 3,27 (p<0,05) раза, відповідно. Асоціації АД+АР/АРК+БА, що знижують ризик розвитку цього фенотипу, зафіксовані за носійства SNV C/C rs_7927894 *FLG* та A/G rs_11466749 *TSLP*: до 0,45 (p=0,086) і 0,15 (p<0,001) раза, відповідно.

SNV A/A rs_11466749 *TSLP* значуще підвищує до 3,06 раза (p=0,069), а SNV A/G rs_11466749 *TSLP* знижує до 0,20 (p<0,05) раза ризик розвитку повного фенотипу АМ – АД+АР/АРК+БА – відносно МОФ БА.

SNV A/G rs_11466749 *TSLP* та SNV T/T rs_7216389 *ORMDL3* асоційовані зі зниженим ризиком розвитку повного фенотипу АМ АД+АР/АРК+БА відносно ПОФ БА+АР/АРК до 0,28 (p<0,05) і 0,40 (p<0,089) раза, відповідно.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Acevedo N, Reinius LE, Greco D, Gref A, Orsmark–Pietras C, Persson H et al. (2015, Feb 1). Risk of childhood asthma is associated with CpG-site polymorphisms, regional DNA methylation and mRNA levels at the GSDMB/ORMDL3 locus. Hum Mol Genet. 24 (3): 875–890. doi: 10.1093/hmg/ddu479.
2. Andiappan AK, Sio YY, Lee B, Suri BK, Matta SA, Lum J et al. (2016, Mar). Functional variants of 17q12–21 are associated with allergic asthma but not allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 137 (3): 758–766.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.038.
3. Birben E, Sahiner UM, Karaaslan C, Yavuz TS, Cosgun E, Kalayci O, Sackesen C. (2014). The genetic variants of thymic stromal lymphopoietin protein in children with asthma and allergic rhinitis. Int Arch Allergy Immunol. 163 (3): 185–192. doi: 10.1159/000358488.
4. Bønnelykke K, Pipper CB, Tavendale R, Palmer CN, Bisgaard H. (2010, Sep). Filaggrin gene variants and atopic diseases in early childhood assessed longitudinally from birth. Pediatr Allergy Immunol. 21 (6): 954–961. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01073.x.
5. Bønnelykke K, Pipper CB, Tavendale R, Palmer CN, Bisgaard H. (2010, Sep). Filaggrin gene variants and atopic diseases in early childhood assessed longitudinally from birth. Pediatr Allergy Immunol. 21 (6): 954–961. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01073.x.
6. Čepelak I, Dodig S, Pavić I. (2019, Jun 15). Filaggrin and atopic march. Biochem Med (Zagreb). 29 (2): 020501. doi: 10.11613/BM.2019.020501.
7. Dytiatkovskyi VO, Naumenko NV, Alifirenko OO ta in. (2022). Odnonukleotydni varianty heniv filahrinu ta hliukokrotykoidnykh retseptoriv u ditei, khvorykh na rizni fenotypy atopichnykh zakhvoriuvan. Medychni perspektyvy. 27; 1: 132–139. [Дитятковський ВО, Науменко НВ, Аліфіренко ОО та ін. (2022). Однонуклеотидні варіанти генів філагрину та глюкокротикоїдних рецепторів у дітей, хворих на різні фенотипи атопічних захворювань. Медичні перспективи. 27; 1: 132–139]. https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.1.254378.
8. Dytiatkovskyi VO. (2021). Role of single nucleotide variants of thymic stromal lymphopoietin in the mono- and polyorganic lesions within atopic disorders in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 8 (120): 23–29. [Дитятковський ВО. (2021). Роль однонуклеотидних варіантів гена тимічного стромального лімфопоетину у прогнозуванні моно- та полі-органного ураження в дітей, хворих на атопічні захворювання. Сучасна педіатрія. Україна. 8 (120): 23–29]. doi 10.15574/SP.2021.120.23.
9. Dytiatkovskyi VO. (2023). Asotsiatsiia odnonukleotydnykh variantiv hena orsomukoid-1-podibnoho bilka 3 z fenotypamy atopichnoho marshu v ditei. Zdorov'ia dytyny. 3 (18): 52–58. [Дитятковський ВО. (2023). Асоціація однонуклеотидних варіантів гена орсомукоїд-1-подібного білка 3 з фенотипами атопічного маршу в дітей. Здоров'я дитини. 3 (18): 52–58]. doi: 10.22141/2224-0551.18.3.2023.1586.
10. Gautam Y, Afanador Y, Ghandikota S, Mersha TB. (2020, Aug). Comprehensive functional annotation of susceptibility variants associated with asthma. Hum Genet. 139 (8): 1037–1053. doi: 10.1007/s00439-020-02151-5.
11. Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T et al. (2011, Jun). Thymic stromal lymphopoietin gene promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. Am J Respir Cell Mol Biol. 44 (6): 787–793. doi: 10.1165/rcmb.2009-0418OC.
12. Hill DA, Spergel JM. (2018). The atopic march. Ann Allergy Asthma Immuno. 120 (2): 131–137. http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.037.
13. Kreiner–Møller E, Strachan DP, Linneberg A, Husemoen LL, Bisgaard H, Bønnelykke K. (2015, Jan). 17q21 gene variation is not associated with asthma in adulthood. Allergy. 70 (1): 107–114. doi: 10.1111/all.12537.
14. Lizzo JM, Cortes S. (2023, Jan). Pediatric Asthma. [Updated 2023 May 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551631.
15. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, Dixon AL, Strachan D, Heath S et al. (2007). Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. Nature. 448: 470–473.
16. Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, Xanthou G, Samitas K. (2021, Feb 27). Genetics and Epigenetics in Asthma. Int J Mol Sci. 22 (5): 2412. doi: 10.3390/ijms22052412.
17. Schedel M, Michel S, Gaertner VD, Toncheva AA, Depner M, Binia A et al. (2015, Oct). Polymorphisms related to ORMDL3 are associated with asthma susceptibility, alterations in transcriptional regulation of ORMDL3, and changes in TH2 cytokine levels. J Allergy Clin Immunol. 136 (4): 893–903.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.014.
18. Thomsen AF (ed.). (2014). Asthma. In: Thyssen JP, Maibach HI eds. Filaggrin. Basic Science, Epidemiology, Clinical Aspects and Management. Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer: 169–181.
19. Zhu Z, Lee PH, Chaffin MD, Chung W, Loh PR, Lu Q et al. (2018). A genome-wide cross-trait analysis from UK Biobank highlights the shared genetic architecture of asthma and allergic diseases. Nat Genet. 50 (6): 857–864. doi: 10.1038/s41588-018-0121-0.

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 22.07.2023 р., прийнята до друку 10.10.2023 р.

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

УДК 613.25+616.12-008.331.1+008.9-036-084-053.6

Л.А. Страшок[1,2], О.В. Бузницька[3], М.А. Хоменко[3]

Сучасні аспекти харчування українських підлітків з ожирінням

[1]ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків
[2]Харківський національний медичний університет, Україна
[3]Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 105-111. doi 10.15574/SP.2023.134.105

For citation: Strashok LA, Buznytska OV, Khomenko MA. (2023). Modern aspects of nutrition of ukrainian adolescents with obesity. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 105-111. doi 10.15574/SP.2023.134.105.

Мета — проаналізувати характер харчування та харчову поведінку підлітків з ожирінням для вдосконалення менеджменту даної категорії пацієнтів.
Матеріали та методи. Обстежено 140 підлітків. До основної клінічної групи залучено 108 підлітків віком 12–17 років з ожирінням (індекс маси тіла (ІМТ) — ⩾95 перцентиля); до контрольної групи — 32 здорові підлітки (ІМТ — 5–85-го перцентиля) аналогічного віку. Виконано комплекс стандартного клініко-анамнестичного дослідження, у тому числі вивчення харчових звичок, та лабораторно-інструментального дослідження. Для вивчення характеру та режиму харчування використано опитувальник, розроблений на базі ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Дослідження харчової поведінки (ХП) у підлітків проведено за допомогою Голландського опитувальника DEBQ (The Dutch Eating Behaviour Questionnaire).
Статистичний аналіз виконано з використанням програми «STATISTICA 6.0. FOR WINDOWS» (StatSoft Inc.). Для порівняння частотних показників незалежних груп застосовано критерій Хі-квадрат Пірсона (χ^2) і точний критерій Фішера (F). Для оцінювання напрямку, сили і значущості взаємозв'язку між досліджуваними ознаками використано кореляційний аналіз із визначенням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. За критичний рівень статистичної значущості при перевірці гіпотез прийнято $p<0,05$.
Результати. У підлітків з ожирінням достовірно частіше реєструвалися порушення регулярності харчування, а також звичка до перекусів здобними виробами та солодощами протягом дня та пізня вечеря порівняно з контрольною групою ($p<0,001$). Встановлено, що хворі на ожиріння достовірно частіше щодня або декілька разів на тиждень вживали цукерки, здобні вироби, продукти фастфуду, чіпси, сухарики порівняно з обстеженими контрольної групи ($p<0,05$). У ході кореляційного аналізу виявлено взаємозалежність між збільшенням частоти споживання цукерок, м'яса, ковбасних виробів, солодких газованих напоїв, фастфуду і підвищенням антропометричних показників, пов'язаних з ожирінням (індекс маси тіла, окружність талії та окружність стегон); між зростанням частоти споживання солодких газованих напоїв, ковбасних виробів і збільшенням розмірів печінки, між вищою частотою споживання фруктів і меншим рівнем тригліцеридів та холестерину ліпідів дуже низької щільності ($p<0,05$). З аналізу результатів опитування DEBQ відмічено, що в понад 70% хворих на ожиріння відзначалось обмежувальне порушення ХП, із меншою частотою зустрічались екстернальний (43,8%) та емоціогенний (39,3%) тип ХП, на відміну від контрольної групи ($p<0,05$).
Висновки. Проведене дослідження виявило проблему нераціонального та незбалансованого харчування у підлітків, яке також проявлялось у формі порушень ХП.
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, харчування, ожиріння, харчова поведінка.

Modern aspects of nutrition of ukrainian adolescents with obesity

L.A. Strashok[1,2], O.V. Buznytska[3], M.A. Khomenko[3]
[1]SI «Institute of Health Care of Children and Adolescents of the NAMS of Ukraine», Kharkiv
[2]Kharkiv National Medical University, Ukraine
[3]V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

Purpose — to analyze the nature of nutrition and eating behavior in adolescents with obesity in order to improve the management of this category of patients.
Materials and methods. A total of 140 adolescents were examined. The main clinical group included 108 adolescents aged 12–17 years with obesity (body mass index (BMI) ⩾95th percentile); the control group included 32 healthy adolescents (BMI 5–85th percentile) of the same age. The survey plan included a set of standard clinical and anamnestic studies, including the study of eating behavior, and laboratory and instrumental studies. To study the nature and diet, a questionnaire developed on the basis of the «Institute of Children and Adolescent Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» was used. The study of eating behavior (EB) in adolescents was carried out using the Dutch Questionnaire (DEBQ, The Dutch Eating Behavior Questionnaire).
Statistical analysis was performed using the software STATISTICA 6.0. FOR WINDOWS (StatSoft Inc.). Pearson's Chi-square test (χ^2) and Fisher's exact test (F) were used to compare the frequency indices of independent groups. To assess the direction, strength, and significance of the relationship between the studied characteristics, a correlation analysis was used to determine the Spearman's rank correlation coefficient. The critical level of statistical significance for testing hypotheses is $p<0.05$.
Results. Adolescents with obesity were significantly more likely to have eating disorders, as well as the habit of snacking on sweets and sweets during the day and late dinner compared with the control group ($p<0.001$). It was found that obese patients significantly more often used sweets, sweets, fast food, chips, croutons every day or several times a week compared to the examined control group ($p<0.05$). In the course of the correlation analysis, the interdependence between the increase in the frequency of consumption of sweets, meat, sausages, sweet carbonated drinks, fast food and the increase in anthropometric indicators associated with obesity (BMI, waist circumference and hip circumference) was established; between an increase in the frequency of consumption of sugary carbonated drinks, sausages and an increase in the size of the liver, between a greater frequency of consumption of fruits and a lower level of triglycerides and very low density lipid cholesterol ($p<0.05$). Analysis of the results of the DEBQ survey showed that more than 70% of obese patients had a restrictive violation of the EB, with a lesser frequency of external (43.8%) and emotiogenic (39.3%) type of EB in contrast to the control group ($p<0.05$).
Conclusions. The study revealed the problem of unbalanced nutrition in adolescents, which also manifested itself in the form of eating 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 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, nutrition, obesity, eating behavior.

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

Вступ

Поширеність ожиріння та його наслідків набуває глобального характеру серед населення, у тому числі в дитячій популяції. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), загальний рівень поширеності надлишкової маси тіла та ожиріння серед дітей і підлітків віком від 5 років до 19 років на сьогодні становить близько 18%, тоді як у 1975 р. — близько 4% [2,5,12,13]. З огляду на те, що значна кількість хворих із різних причин не спостерігається та не отримує кваліфікованої допомоги, реальний рівень поширеності захворювання значно вищий за уявний. На жаль, за останні роки немає даних щодо поширеності дитячого ожиріння в Україні. За даними статистики, в Україні у 2016 р. проживало понад 7 млн 614 тис. дітей, а рівень поширеності ожиріння серед дітей віком до 17 років становив понад 13,4%, тобто 1 млн 20 тис. дітей [14]. Також, за даними Міністерства охорони здоров'я України, у країні щороку фіксувалося близько 15,5 тис. нових випадків дитячого ожиріння [9].

За сучасними уявленнями, ожиріння визнається як мультифакторне захворювання, що розвивається під впливом генетичних і епігенетичних змін, факторів навколишнього середовища, зокрема, малорухливого способу життя, хронічних стресів, висококалорійного і незбалансованого харчування, порушення добового ритму вживання їжі та харчової поведінки (ХП) тощо [3,6,9,10]. Тому всебічне вивчення цієї проблеми в Україні як ніколи актуальне й необхідне для вдосконалення діагностики, лікування захворювання, профілактики його ускладнень, а також збереження найвищої цінності нації — здоров'я українських дітей.

Мета дослідження — проаналізувати характер харчування та ХП у підлітків з ожирінням для вдосконалення менеджменту даної категорії пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 140 підлітків. До основної клінічної групи залучено 108 підлітків віком 12–17 років (середній вік — 14,59±1,61 року) з ожирінням, серед яких — 55 (51,0%) юнаків і 53 (49,0%) дівчини. Ожиріння діагностовано за індексу маси тіла (ІМТ) ⩾95-го перцентиля для цього віку і статі за рекомендаціями ВООЗ і клінічної настанови «Ожиріння у дітей» [9,13]. До контрольної групи залучено 32 здорові підлітки (ІМТ — у межах 5–85-го перцентиля) віком 12–17 років (середній вік — 14,96±1,83 року), $p>0,05$, серед яких — 18 (56,2%) юнаків і 14 (43,8%) дівчат.

Виконано комплекс стандартного клініко-анамнестичного дослідження, у тому числі вивчення харчових звичок, і лабораторно-інструментального дослідження.

Під час проведення антропометрії вимірано зріст стоячи (см), масу тіла (кг), окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС), (см). ІМТ розраховано за формулою Кетле: ІМТ = маса тіла (кг) / зріст ($м^2$). Для вивчення характеру та режиму харчування використано опитувальник, розроблений на базі ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Опитувальник стосується певних продуктів харчування з варіантами відповіді щодо частоти їх споживання: «щодня», «2–3 рази на тиждень», «1 раз на тиждень», «1 раз на місяць», «ніколи». ХП у підлітків досліджено методом анкетування за допомогою Голландського опитувальника DEBQ (The Dutch Eating Behaviour Questionnaire).

Під час лабораторного дослідження підлітків з ожирінням визначено біохімічні показники ліпідного обміну, активність амінотрансфераз аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази, проведено ультразвукове дослідження печінки.

Статистичний аналіз виконано з використанням програми «STATISTICA 6.0. FOR WINDOWS» (StatSoft Inc.). Для порівняння частотних показників незалежних груп застосовано критерій Хі-квадрат Пірсона (χ^2) і точний критерій Фішера (F). Для оцінювання напрямку, сили і значущості взаємозв'язку між досліджуваними ознаками використано кореляційний аналіз із визначенням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. За критичний рівень статистичної значущості при перевірці гіпотез прийнято $p<0,05$.

Етичні норми на всіх етапах обстеження дотримано відповідно до сучасних вимог. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Результати дослідження та їх обговорення

З метою вивчення харчових звичок і режиму харчування проведено опитування пацієнтів. Встановлено, що нерегулярний режим харчування мали 78 (77,2%) і 11 (34,4%) обстежених основної та контрольної груп, відповідно

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

(p<0,001). Не відзначено статистично значущої різниці в кількості підлітків із нерегулярним типом харчування залежно від статі як серед хворих, так і серед здорових підлітків (p>0,05).

Після детального аналізу режиму харчування виявлено, що майже вдвічі більше підлітків основної групи порівняно з контрольною періодично пропускали вживання їжі на сніданок (40 (39,6%) і 7 (21,8%) осіб, відповідно, p>0,05) і обід (36 (35,6%) і 6 (18,7%) підлітків, відповідно, p>0,05). Періодично не вечеряли 15 (14,8%) підлітків основної групи та 3 (9,4%) особи контрольної групи (p>0,05), при цьому звичку пізньої вечері мали 62 (61,4%) і 7 (21,9%) осіб, відповідно, p<0,001 (рис.).

Встановлено, що дівчата основної групи дещо частіше за хлопців пропускали сніданок (23 (46,0%) і 17 (33,3%), відповідно, p>0,05) і/або обід (22 (44%) і 14 (27,5%), відповідно, p>0,05).

Перекуси здобними виробами та солодощами час від часу протягом дня були характерні для харчування 46 (45,5%) підлітків основної групи і 5 (15,6%) опитаних контрольної групи (p<0,01).

Проаналізовано особливості споживання окремих груп продуктів харчування обстеженими підлітками. Так, щодня вживали **м'ясо** 56 (55,4%) і 14 (43,7%) підлітків основної і контрольної груп, відповідно (p>0,05), декілька разів на тиждень — 38 (37,7%) і 16 (50,0%) осіб, відповідно, p>0,05, 1 раз на тиждень — 7 (6,9%) і 2 (6,3%) опитані, відповідно (p>0,05). Серед обстежених не було осіб, які не вживали м'яса взагалі.

Щодня або декілька разів на тиждень споживали **ковбасні вироби** 49 (48,5%) підлітків основної групи і 10 (31,2%) осіб контрольної груп (p>0,05), 1 раз на тиждень або рідше — 44 (43,6%) і 19 (59,4%) опитаних, відповідно (p>0,05). Ніколи не вживали такого виду продуктів 8 (7,9%) і 3 (9,4%) підлітки, відповідно (p>0,05).

Щодня або декілька разів на тиждень **рибні** страви були в раціоні лише 10 (9,9%) підлітків основної групи і 5 (15,6%) осіб контрольної групи (p>0,05), 1 раз на тиждень — 33 (32,7%) і 11 (34,4%) осіб, відповідно (p>0,05). Переважна більшість обстежених обох груп вживала рибні страви лише 1 раз на місяць — 47 (46,5%) і 14 (43,7%) підлітків, відповідно (p>0,05). Ніколи не вживали риби 11 (10,9%) і 2 (6,3%) опитані, відповідно (p>0,05).

Щодня споживали **молоко** 14 (13,7%) підлітків основної групи і 8 (25,0%) підлітків контрольної групи (p>0,05), **сир** — 16 (15,8%) і 4 (12,5%) осіб, відповідно, p>0,05, **молочні продукти** — 18 (17,8%) і 5 (15,6%) опитаних, відповідно (p>0,05). Декілька разів на тиждень молоко було в раціоні 40 (39,6%) осіб основної групи і у 12 (37,5%) підлітків контрольної групи (p>0,05), сир — у 37 (36,6%) і 13 (40,6%) осіб, відповідно, (p>0,05), молочні продукти — у 32 (31,7%) і 11 (34,4%) опитаних, відповідно (p>0,05). Встановлено, що 1 раз на тиждень та рідше молоко вживали 41 (40,6%) підліток основної групи і 10 (31,2%) осіб контрольної групи (p>0,05), сир — 45 (44,5%) і 13 (40,6%) осіб, відповідно (p>0,05), молочні продукти — 48 (47,6%) і 13 (40,6%) опитаних, відповідно (p>0,05). Молоко та сир були відсутні в раціоні відповідно у 6 (5,9%) і 2 (6,3%) підлітків основної групи (p>0,05) та в 3 (2,9%) і 1 (3,1%) особи контрольної групи (p>0,05). А взагалі не вживали молочних продуктів 3 (2,9%) і 3 (9,4%) опитані основної та контрольної груп, відповідно (p>0,05).

Щодня **овочі** були в раціоні 53 (52,3%) підлітків основної групи та у 24 (75,0%) обстежених контрольної групи (p<0,05), **фрукти** — у 52 (51,5%) і 18 (56,2%) підлітків, відповідно (p>0,05). Декілька разів на тиждень споживали овочі 37 (36,6%) підлітків основної групи і 7 (21,9%) осіб контрольної групи (p>0,05), фрукти — 43 (42,6%) і 13 (40,6%) опитаних, відповідно (p>0,05). Лише 1 раз на тиждень вживали овочі 11 (10,8%) підлітків основної групи і 1 (3,1%) обстежений контрольної групи (p>0,05), фрукти — 6 (5,9%) і 1 (3,1%) особа, відповідно (p>0,05).

У дослідженні жодний підліток не зазначив, що ніколи не їсть **цукерок і/або здобних виробів**. Натомість щодня або декілька разів на тиждень споживали цукерки 53 (52,3%) підліт-

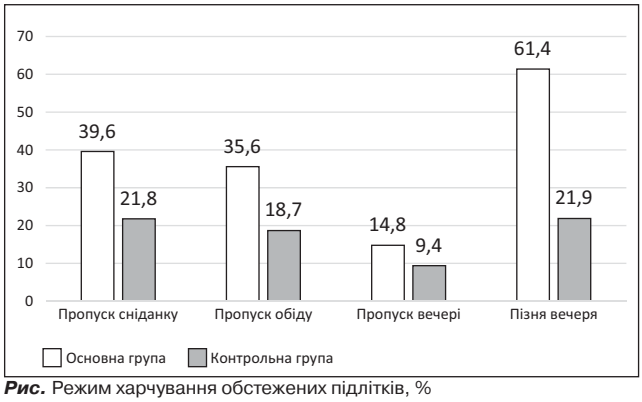


Рис. Режим харчування обстежених підлітків, %

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

ки основної групи і 9 (28,1%) осіб контрольної групи (p<0,05), здобні вироби — 41 (40,6%) і 6 (18,7%) опитаних, відповідно (p<0,05), **фастфуд**, чіпси, сухарики — 29 (28,7%) і 3 (9,4%) особи, відповідно (p<0,05), соуси — 24 (23,8%) і 5 (15,6%) підлітків, відповідно (p>0,05).

Щодня споживали **солодкі газовані напої** 4 (4,0%) підлітки основної групи, тоді як у контрольній групі — жоден опитаний, декілька разів на тиждень — 18 (17,8%) і 5 (15,6%) підлітків, відповідно (p>0,05), 1 раз на тиждень та рідше — 69 (68,3%) і 23 (71,9%) особи, відповідно (p>0,05), ніколи — 10 (9,9%) і 4 (12,5%) обстежених, відповідно (p>0,05).

У підлітків з ожирінням проведено кореляційний аналіз між споживанням окремих груп продуктів харчування і встановлено прямі кореляційні зв'язки між:

— споживанням здобних виробів і цукерок (r=0,241, p<0,05), здобних виробів і фастфуду (r=0,353, p<0,05), здобних виробів і солодких газованих напоїв (r=0,318, p<0,05);

— споживанням ковбасних виробів і сиру (r=0,271, p<0,05), ковбасних виробів і соусів (r=0,297, p<0,05), ковбасних виробів і фастфуду (r=0,304, p<0,05), ковбасних виробів і солодких газованих напоїв (r=0,244, p<0,05);

— споживанням овочів і фруктів (r=0,408, p<0,05);

— споживанням солодких газованих напоїв і соусів (r=0,276, p<0,05), солодких газованих напоїв і фастфуду (r=0,678, p<0,05).

Також проаналізовано кореляційні зв'язки між споживанням окремих груп продуктів харчування та антропометричними, анамнестичними, лабораторно-інструментальними показниками в підлітків з ожирінням. Встановлено прямі кореляційні зв'язки між:

— віком і споживанням фастфуду (r=0,269, p<0,05);

— ІМТ і споживанням цукерок (r=0,212, p<0,05), ІМТ і споживанням молока (r=0,245, p<0,05);

— зростом і споживанням м'яса (r=0,261, p<0,05);

— вагою і споживанням м'яса (r=0,245, p<0,05), вагою і споживанням ковбасних виробів (r=0,199, p<0,05), вагою і споживанням молока (r=0,201, p<0,05), вагою і споживанням солодких газованих напоїв (r=0,275, p<0,05);

— ОТ і споживанням ковбасних виробів (r=0,198, p<0,05), ОТ і споживанням фастфуду (r=0,213, p<0,05), ОТ і споживанням солодких газованих напоїв (r=0,276, p<0,05);

— ОС і споживанням цукерок (r=0,198, p<0,05), ОС і споживанням молока (r=0,281, p<0,05), ОС і споживанням фастфуду (r=0,212, p<0,05), ОС і споживанням солодких газованих напоїв (r=0,265, p<0,05);

— краніокаудальним розміром печінки (ККР) і споживанням ковбасних виробів (r=0,213, p<0,05), ККР і споживанням солодких газованих напоїв (r=0,273, p<0,05);

Встановлено обернені кореляційні зв'язки між споживанням молочних продуктів та ОТ (r=-0,200, p<0,05), споживанням фруктів і рівнем тригліцеридів та холестерину ліпідів дуже низької щільності (r=-0,248, p<0,05)

У підлітків контрольної групи проведено кореляційний аналіз між споживанням окремих груп продуктів харчування і встановлено прямі кореляційні зв'язки між споживанням:

— здобних виробів і фастфуду (r=0,367, p<0,05), здобних виробів і солодких газованих напоїв (r=0,424, p<0,05), здобних виробів і ковбасних виробів (r=0,366, p<0,05);

— фастфуду і соусів (r=0,422, p <0,05), фастфуду і солодких газованих напоїв (r=0,570, p<0,05);

— молока і сиру (r=0,355, p<0,05), молока і молочних продуктів (r=0,613, p<0,05);

— овочів і риби (r=0,367, p<0,05).

Також встановлено обернений кореляційний зв'язок між споживанням овочів та ОС (r=-0,385, p<0,05).

Результати Голландського опитувальника (табл.) показали, що обмежувальний тип ХП відзначався в більшості підлітків основної групи — 73,9±3,2%, тоді як у контрольній групі — у 31,73±2,4% дітей (p<0,05). Це порушення ХП характеризується надлишковими харчовими самообмеженнями, які чергуються із закономірними епізодами переїдання, що призводить до збільшення ваги і психологічного дискомфорту пацієнта.

Другим за поширеністю типом ХП був екстернальний — у 43,8±3,1% дітей основної групи проти 13,67±2,1% осіб контрольної групи (p<0,05). Цей тип ХП характеризується підвищеною реакцією хворого не на внутрішні стимули вживання їжі (наприклад, відчуття голоду), а на зовнішні стимули (реклама харчових продуктів тощо). Більше ніж у третини підлітків основної групи спостерігався емоціогенний тип ХП — у 39,3±3,1% проти 17,86±1,9% осіб

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

Таблиця

Типи харчової поведінки в підлітків за даними DEBQ (%)

Тип ХП	Основна група			Контрольна група
	юнаки	дівчата	загалом	
Обмежувальний	44,8±2,3	52,7±2,8	73,9±3,2*	31,73±2,4
Екстернальний	34,1±2,0	28,8±3,0	43,8±3,1*	13,67±2,1
Емоціогенний	14,7±1,9	29,5±2,9**	39,3±3,1*	17,86±1,9

Примітки: * — статистично значуща різниця між основною та контрольною групами (p<0,05); ** — статистично значуща різниця за статтю (p<0,05).

контрольної групи (p<0,05), із достовірною різницею за статтю, тобто з переважанням у дівчаток (p<0,05). За емоціогенної ХП стимулом до вживання їжі стає не голод, а емоційний дискомфорт, тобто пацієнт намагається нівелювати стрес, «заїдаючи» його.

За даними Українського інституту соціальних досліджень імені А. Яременка, у рамках міжнародного проєкту «Здоров'я та поведінкові орієнтації учнівської молоді» (2018) встановлено, що тенденція регулярного вживання як корисних (овочі, фрукти), так і потенційно шкідливих продуктів (газовані напої та солодощі) залишається стабільною у всіх статево-вікових групах, що свідчить про сформованість харчових уподобань і ХП у підлітковому віці. Крім того, відмічається висока частота вживання коли та інших газованих напоїв, що містять цукор, більше ніж 1 раз на тиждень (42,4% опитаних), особливо серед юнаків (48,7% проти 37,5% серед дівчат) [1]. У нашому дослідженні за даними опитування щодо режиму харчування встановлено, що в значно більшої кількості підлітків з ожирінням відмічаються порушення його регулярності порівняно з контрольною групою (p<0,001), а також звичка перекусів здобними виробами та солодощами час від часу протягом дня (p<0,01) та пізньої вечері (p<0,001). Можна припустити, що звичка до багаторазових перекусів протягом дня призводить до пропуску одного або декількох основних прийомів їжі, а також до зміщення вечері на пізню годину. Це є причиною перерозподілу добового споживання калорій та порушення енергетичної рівноваги з переважанням накопичення енергії над її витратами. Вживання протягом дня солодощів натще також негативно впливає на вуглеводний обмін, зокрема, різке підвищення рівня інсуліну у відповідь на постпрандіальну гіперглікемію з плином часу сприятиме виснаженню можливостей інсулярного апарату підшлункової залози з подальшим розвитком цукрового діабету.

Фастфуд, чіпси, сухарики, соуси тощо є висококалорійними, проте малопоживними продуктами харчування, з великим вмістом жирів і простих вуглеводів, які швидко перетравлюються і надають відчуття ситості лише на короткий період часу. Анкетне дослідження за участю понад 72 тис. дітей із 17 країн показує, що в респондентів, які частіше вживають фастфуд, спостерігається значно вищий ІМТ [2,3,6,8]. У нашій роботі підлітки достовірно частіше вживали фастфуд, чіпси, сухарики порівняно з обстеженими контрольної групи. Натомість овочі щодня були в раціоні лише половини підлітків з ожирінням, що статистично значуще менше порівняно з однолітками контрольної групи (p<0,05).

Збільшення споживання фастфуду з віком у нашому дослідженні може бути обумовлене зменшенням контролю батьків за якістю раціону харчування підлітків, а також певним підвищенням рівня фінансової самостійності в цьому віці. Встановлено взаємозалежність між зростанням частоти споживання цукерок, м'яса, ковбасних виробів, солодких газованих напоїв, фастфуду і підвищенням антропометричних показників, пов'язаних з ожирінням, а також між зростанням частоти споживання солодких газованих напоїв, ковбасних виробів і збільшенням ККР печінки, що є однією з ознак неалкогольної жирової хвороби печінки.

Шкідливий стиль харчування також проявлявся у вигляді порушень ХП із перевагою найбільш небезпечного, обмежувального типу, що характеризувався безсистемними, жорсткими дієтами, що впливало не лише на фізичне здоров'я, але й на психологічний стан пацієнтів.

Наведені результати підтверджують необхідність комплексного підходу до лікування ожиріння, зокрема корекції харчування. Отже, незбалансоване харчування, яке є характерною складовою повсякденного життя підлітків з ожирінням, призводить до прогресування захворювання й асоційованих із ним метаболічних порушень. Тому доцільний індивідуалізований підхід щодо модифікації способу життя та харчування для підвищення ефективності лікування ожиріння й профілактики ускладнень.

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

Висновки

У підлітків з ожирінням достовірно частіше реєструвалися порушення регулярності харчування ($p<0,001$), а також звичка до перекусів здобними виробами та солодощами протягом дня ($p<0,01$) і пізня вечеря ($p<0,001$) порівняно з контрольною групою.

Щодо якісного складу харчування встановлено, що хворі на ожиріння достовірно частіше щодня або декілька разів на тиждень вживали цукерки, здобні вироби, продукти фастфуду, чіпси, сухарики порівняно з обстеженими контрольної групи ($p<0,05$). Також підлітки з ожирінням достовірно рідше вживали овочі щодня порівняно з однолітками контрольної групи ($p<0,05$).

У ході кореляційного аналізу відмічено взаємозалежність між збільшенням частоти споживання цукерок, м'яса, ковбасних виробів, солодких газованих напоїв, фастфуду та підвищенням антропометричних показників, пов'язаних з ожирінням (ІМТ, ОТ, ОС); між зростанням частоти споживання солодких газованих напоїв, ковбасних виробів і збільшенням ККР; між вищою частотою споживання фруктів і меншим рівнем тригліцеридів та холестерину ліпідів дуже низької щільності ($p<0,05$).

У дослідженні виявлено проблему нераціонального та незбалансованого харчування у підлітків, яке також проявлялось у формі порушень харчової поведінки. З аналізу результатів опитування DEBQ встановлено, що в понад 70% хворих на ожиріння відзначалось обмежувальне порушення ХП, з меншою частотою зустрічались екстернальний (43,8%) і емоціогенний (39,3%) тип ХП, на відміну від контрольної групи ($p<0,05$).

Перспективним напрямом у вирішенні питання ожиріння та його наслідків у підлітковому віці є вивчення характеру харчування для своєчасної корекції раціону, що дасть змогу попередити прогресування захворювання й розвиток соціально значущих ускладнень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Balakirieva OM, Bondar TV ta in. (2019). Sotsialna obumovlenist ta pokaznyky zdorov'ia molodi ta pidlitkiv: za rezultatamy sotsiolohichnoho doslidzhennia v mezhakh mizhnarodnoho proektu «Zdorov'ia ta povedinkovi oriientatsii uchnivskoi molodi». Monohrafiia. Nauk. red. O.M. Balakirieva; YuNISEF, HO «Ukr. in-t sots. doslidzh. im. O. Yaremenka». K.: Polihrafichnyi tsentr «Foliant»: 127. [Балакірєва ОМ, Бондар ТВ та ін. (2019). Соціальна обумовленість та показники здоров'я молоді та підлітків: за результатами соціологічного дослідження в межах міжнародного проекту «Здоров'я та поведінкові орієнтації учнівської молоді». Монографія. Наук. ред. О.М. Балакірєва; ЮНІСЕФ, ГО «Укр. ін-т соц. дослідження ім. О. Яременка». К.: Поліграфічний центр «Фоліант»: 127]. ISBN 978-966-8474-93-4.
2. Calcaterra V, Verduci E, Milanta C et al. (2023). Micronutrient Deficiency in Children and Adolescents with Obesity — A Narrative Review. Children. 10 (4): 695. https://doi.org/10.3390/children10040695.
3. Encarnação S, Rodrigues F, Monteiro AM, Gouili H, Hattabi S, Sortwell A et al. (2023, Jun 13). Obesity Status and Physical Fitness Levels in Male and Female Portuguese Adolescents: A Two-Way Multivariate Analysis. Int J Environ Res Public Health. 20 (12): 6115. doi: 10.3390/ijerph20126115. PMID: 37372702; PMCID: PMC10298555.
4. Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, Baur LA. (2022, May). Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. Lancet Diabetes Endocrinol. 10 (5): 351–365. Epub 2022 Mar 3. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00047-X. PMID: 35248172; PMCID: PMC9831747.
5. Kansra AR, Lakkunarajah S, Jay MS. (2021, Jan 12). Childhood and Adolescent Obesity: A Review. Front Pediatr. 8: 581461. doi: 10.3389/fped.2020.581461. PMID: 33511092; PMCID: PMC7835259.
6. Kardaş F, Yücel AD, Kendirci M, Kurtoğlu S et al. (2021). Evaluation of micronutrient levels in children and adolescents with obesity and their correlation with the components of metabolic syndrome. Turk. J. Pediatr. 63: 48. doi: 10.24953/turkjped.2021.01.006.
7. Kozioł–Kozakowska A, Kozłowska M, Jagielski P. (2020). Assessment of diet quality, nutrient intake, and dietary behaviours in obese children compared to healthy children. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 26 (1): 27–38. doi: https://doi.org/10.5114/pedm.2020.93250.
8. Lioret S, Harrar F, Boccia D et al. (2023). The effectiveness of interventions during the first 1000 days to improve energy balance-related behaviors or prevent overweight/obesity in children from socio-economically disadvantaged families of high-income countries: A systematic review. Obes. Rev. 24: e13524. doi: 10.1111/obr.13524.
9. MOZ Ukrainy. (2022). Ozhyrinnia u ditei. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. [МОЗ України. (2022). Ожиріння у дітей. Клінічна настанова, заснована на доказах]. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/2022_08_29_kn_ozhyrinnya-u-ditej.pdf Пропонує це посилання
10. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/2022_08_29_kn_ozhyrinnya-u-ditej.pdf.

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

11. Smith JD, Fu E, Kobayashi MA. (2020, May 7). Prevention and Management of Childhood Obesity and Its Psychological and Health Comorbidities. Annu Rev Clin Psychol. 16: 351–378. Epub 2020 Feb 25. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-100219-060201. PMID: 32097572; PMCID: PMC7259820.
12. Strashok LA, Buznytska OV, Meshkova OM. (2021). Nutrition peculiarities of Ukrainian adolescents with metabolic syndrome. Wiadomosci Lekarskie. LXXIV; 3 (1): 492–497. doi: 10.36740/WLek202103120.
13. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH et al. (2017). Pediatric Obesity — Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 102 (3): 709–757. https://doi.org/10.1210/jc.2016–2573.
14. World Health Organization (WHO) Global Health Observatory Data Repository. Obesity and overweight (2021). URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.
15. Zelinska NB. (2018). Obesity in children: definition, treatment, prevention. Clinical practical guidelines of the Endocrinological Society. Part 2. Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology. 1: 65–76. doi: 10.1210/jc.2016-2573.

Відомості про авторів:
Страшок Лариса Анатоліївна — д.мед.н., зав. відділення наукової організації медичної допомоги школярам та підліткам ДУ «ІОЗДП НАМН України», проф. каф. педіатрії № 3 та неонатології Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. https://orcid.org/0000-0002-9683-4776.
Бузницька Олена Вікторівна — к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, майдан Свободи, 4. https://orcid.org/0000-0001-6293-1933.
Хоменко Маргарита Андріївна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, майдан Свободи, 4. https://orcid.org/0000-0003-4747-3828.
Стаття надійшла до редакції 22.07.2023 р., прийнята до друку 10.10.2023 р.

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

УДК 616.988:579.834.114-06:616.988:578.834-053.2

А.С. Сверстюк[1], С.О. Никитюк[1], В.О. Паничев[2], С.І. Климнюк[1], Ю.Б. Якимчук[1]

Аналіз захворюваності на Лайм-бореліоз під час епідемії COVID-19

[1]Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна
[2]ДУ «Тернопільський обласний центр з контролю та профілактики хвороб МОЗ України»

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 112-118. doi 10.15574/SP.2023.134.112

For citation: Sverstyuk AS, Nykytyuk SO, Panychev VO, Klymnyuk SI, Yakymchuk YB. (2023). Analysis of Lyme borreliosis incidence during the COVID-19 epidemic. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 112-118. doi 10.15574/SP.2023.134.112.

Глобальна пандемія, спричинена вірусом SARS-CoV-2, створила безпрецедентні медичні, соціальні та економічні виклики, призвела до різкого зниження показників офіційного статистичного обліку багатьох інфекційних хвороб, у тому числі Лайм-бореліозу (ЛБ), особливо в дітей, через пов'язані з COVID-19 медико-санітарні, протиепідемічні та карантинні заходи.

Мета — оцінити повноту статистичного обліку ЛБ у дітей на тлі ситуації з COVID-19, що розпочалася навесні 2020 року, в умовах епідемії в Тернопільській області України.

Матеріали та методи. Проведено пошук у PubMed статей про ЛБ та COVID-19 за період з 2020 року по лютий 2023 року. Епідеміологічний аналіз та прогнозування виконано з використанням статистичних методів.

Опрацьовано 300 публікацій. Після відбору до огляду включено 25 публікацій. Проаналізовано результати багаторічного епідеміологічного нагляду за кліщовими інфекційними хворобами в Тернопільській області, у тому числі дані офіційної статистики, епідеміологічних розслідувань, лабораторних досліджень. Для прогнозування захворюваності на ЛБ у першому півріччі 2023 р. для вікової групи 0–17 років, старших 17 років та усіх вікових груп використано зростаючі поліноміальні тренди другого порядку з коефіцієнтами апроксимації, які дорівнюють 1. Для прогнозування захворюваності на COVID-19 у першому півріччі 2023 р. для вікової групи 0–17 років використано зростаючий лінійний тренд із коефіцієнтом апроксимації, рівним 0,8. Для прогнозування захворюваності на COVID-19 у першому півріччі 2023 р. для вікових груп 18–29 років, 30–49 років, 50–65 років, від 65 років та усіх вікових груп використано спадаючі поліноміальні тренди другого порядку з коефіцієнтами апроксимації, які дорівнюють 1.

Результати та висновки. У переважній більшості найбільші значення коефіцієнтів апроксимації підтверджують високу точність прогнозування ЛБ та COVID-19 у першому півріччі 2023 р. у Тернопільській області.

Офіційно зареєстрована кількість випадків захворювань на ЛБ, у тому числі серед дітей, у період епідемії COVID-19 на території Тернопільської області, імовірно, є неповною та не відображає реального рівня захворюваності. Це пов'язано з проблемою виявлення хворих на ЛБ у період епідемії COVID-19. Після різкого зниження зареєстрованих випадків ЛБ у 2020 р. порівняно з попередніми роками у 2021–2023 рр. спостерігається поліпшення його виявлення та діагностики, але на рівнях, нижчих за такі до епідемії COVID-19. Проте частка дітей знижується.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: Лайм-бореліоз, COVID-19, прогнозування захворювань, діти, дорослі.

Analysis of Lyme borreliosis incidence during the COVID-19 epidemic

A.S. Sverstyuk[1], S.O. Nykytyuk[1], V.O. Panychev[2], S.I. Klymnyuk[1], Y.B. Yakymchuk[1]
[1]I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine
[2]SI «Ternopil Regional Center for Disease Control and Prevention of the Ministry of Health of Ukraine»

The global pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus has created unprecedented health, social and economic challenges, and has led to a sharp decline in official statistical reporting of many infectious diseases, including Lyme borreliosis (LB), especially in children, due to COVID-19-related health, anti-epidemic and quarantine measures.

Purpose — to assess the completeness of statistical accounting of LB in children against the background of the COVID-19 situation in the context of the epidemic in the Ternopil region of Ukraine that began in the spring of 2020.

Materials and methods. A PubMed search was conducted for analytical articles on LB and COVID-19 for the period from 2020 to February 2023. Epidemiological analysis and forecasting were performed using statistical methods.

The search included 300 publications. After the selection process, 25 publications were included in the review. The results of long-term epidemiologic surveillance of tick-borne infectious diseases in the Ternopil region, including data from official statistics, epidemiologic investigations, and laboratory studies, were analyzed. To predict the incidence of LB in the first half of 2023 for the age group 0–17 years, over 17 years and all age groups, increasing polynomial trends of the second order with approximation coefficients equal to 1 were used. To predict the incidence of COVID-19 in the first half of 2023 for the age group 0–17 years, an increasing linear trend with an approximation coefficient equal to 0.8 was used. To predict the incidence of COVID-19 in the first half of 2023 for the age groups 18–29 years, 30–49 years, 50–65 years, over 65 years and all age groups, we used decreasing polynomial trends of the second order with approximation coefficients equal to 1. The vast majority of the highest values of the approximation coefficients confirm the high accuracy of predicting the incidence of VL and COVID-19 in the first half of 2023 in the Ternopil region.

Results and conclusions. The officially registered number of cases of pulmonary disease, including among children, during the COVID-19 epidemic in Ternopil region is likely incomplete and does not reflect the actual incidence rate. This is due to the problem of identifying patients with pulmonary disease during the COVID-19 epidemic. After a sharp decline in reported cases of LB in 2020 compared to previous years, in 2021–2023, there was an improvement in its detection and diagnosis, but at levels lower than before the COVID-19 epidemic. However, the proportion of children is decreasing.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: Lyme borreliosis, mathematical forecast, COVID-19, children, adults.

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

Вступ

Гострий Лайм–бореліоз (ЛБ) — це трансмісивна інфекція, що передається кліщами, як з локалізованими ознаками інфекції шкіри, так і генералізованими, так званими «грипоподібними» симптомами, такими як лихоманка, озноб, пітливість, нездужання, міалгія та артралгія [1,12]. Ці симптоми ЛБ є неспецифічними і, за відсутності розпізнавання характерної еритеми мігруючої висипки (ЕМ), можуть призводити до неправильного діагнозу. Основними скаргами в пацієнтів можуть бути суб'єктивні симптоми (астенія, поліалгія, когнітивні скарги) на всіх стадіях захворювання, які маскуються з COVID-19-інфекцією та можуть зберігатися після добре адаптованого лікування, викликаючи синдром ЛБ (PTLDS) після лікування, без чітких вказівок щодо їх ведення [10,18]. Причинна роль ЛБ у цих суб'єктивних симптомах є джерелом питань, оскільки такі неспецифічні симптоми можуть виникати під час інших інфекційних, викликаних зокрема вірусами (Епштейн–Барр, SARS-CoV-2, герпес тощо), або неінфекційних захворюваннях [12]. Високий рівень зараження COVID-19 від людини до людини та відповідна реакція на пандемію призвели до пріоритетного робочого процесу для «виключення» COVID-19 як першого кроку під час зустрічі з медичною допомогою. Затримки в тестуванні, особливо на початку пандемії, призводять до того, що пацієнта поміщають у ймовірний карантин, очікуючи на результати тестування [7]. Коли тест дає негативний результат, це може створити ризик передчасного закриття діагностичного процесу. Це ще більше ускладнюється відсутністю амбулаторних ресурсів для особистого обстеження, яке є таким важливим для первинної діагностики інфекційних захворювань [8].

Епідемія COVID-19 у Тернопільській області з березня 2020 року, як складова пандемії, призвела до недостатньої діагностики ЛБ через запровадження карантинних заходів та переорієнтацію системи охорони здоров'я на надання допомоги хворим на COVID-19. Такий вплив прослідковується також відносно, так званої, загальної інфекційної захворюваності, є наслідком надзвичайної ситуації в галузі громадського здоров'я [21]. Гіподіагностика ЛБ сприяє статистичному зниженню рівня захворюваності, веде до ризику розвитку дисемінованих форм. Тому важливо оцінити справжній рівень захворюваності на ЛБ і зокрема серед дітей.

Мета дослідження — оцінити повноту статистичного обліку ЛБ у дітей на тлі ситуації з COVID-19, що розпочалася навесні 2020 р., в умовах епідемії в Тернопільській області України.

Матеріали та методи дослідження

Проведено пошук у PubMed та аналітичний огляд статей про ЛБ та COVID-19 за період з 2020 року по червень 2023 року. Для пошуку використано такі терміни: Лайм–бореліоз, математичний прогноз, COVID-19, діти, дорослі. Для аналізу ситуації та математичного прогнозування застосовано статистичні матеріали ДУ «Тернопільський обласний центр контролю та профілактики хвороб МОЗ України».

Опрацьовано 300 публікацій. Після відбору до огляду включено 25 публікацій. Проаналізовано результати багаторічного епідеміологічного нагляду за кліщовими інфекційними хворобами в Тернопільській області, у тому числі дані офіційної статистики, епідеміологічних розслідувань, польових ентомологічних і лабораторних досліджень.

Для епідеміологічного аналізу захворювань на ЛБ та COVID-19 за період з 2020 року по червень 2023 року використано методи прогнозування в програмі «MS Excel 2016».

Результати дослідження та їх обговорення

У Тернопільській області захворюваність на ЛБ, з початку його реєстрації у 2005 р., поступово набувала характеру епідемії. До 2019 р. спостерігалася чітка динаміка зростання захворюваності. У 2019 р. порівняно з 2005 р. вона зросла у 74 рази і становила 20,05 випадку на 100 тис. населення проти 0,27. У 2008 р. рівень захворюваності в області вперше перевищив загальнодержавний. У 2019 р. перевищення становило 1,88 рази, тобто майже вдвічі. Щорічний приріст захворюваності у 2005–2019 рр. коливався в межах від 3,39% до 222,2%. Загалом в Україні актуальність ЛБ насамперед визначалася зростанням захворюваності. Тільки у 2017–2018 рр. зареєстровано 9 409 випадків, тобто захворюваність зросла на 35,9% [21].

З початком епідемії COVID-19 показники захворюваності на ЛБ в області різко знизилися з 701 у 2019 р. до 134 випадків на 100 тис. населення у 2020 р., тобто в 5,2 рази. У наступні роки зареєстрована захворюваність почала зро-

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

Таблиця 1

Кількість зареєстрованих і прогнозованих випадків Лайм-бореліозу в Тернопільській області за період з 2020 р. по І півріччя 2023 р.

Вікова група, років	Фактичний показник								Прогнозований	
	2020 р.		2021 р.		2022 р.		І півріччя 2023 р.		1 півріччя 2023 р.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0–17	29	30,2	24	22,4	58	28,3	10	14,7	90	31,4
Старші 17	67	69,8	83	77,6	147	71,7	58	85,3	197	68,6
Усього	96	100	107	100	205	100	68	100	287	100

Таблиця 2

Кількість зареєстрованих і прогнозованих випадків COVID-19 у Тернопільській області за період з 2020 р. по І півріччя 2023 р.

Вікова група, років	Фактичний показник								Прогнозований	
	2020 р.		2021 р.		2022 р.		І півріччя 2023 р.		І півріччя 2023 р.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0–17	2135	6,2	6409	8,7	6878	12,4	789	12,7	8698	31
18–29	4015	11,7	8548	11,6	6498	11,7	650	10,5	3006	10,7
30–49	11587	33,9	23084	31,4	16740	30,2	1462	23,5	6876	24,5
50–65	11426	33,5	21042	28,7	14928	26,9	1647	26,5	5972	21,3
Від 65	5031	14,7	14338	19,6	10417	18,8	1664	26,8	3496	12,5
Усього	34194	100	73421	100	55461	100	6212	100	28051	100

стати, залишаючись на рівнях, значно нижчих за показники 2019 р. та прогнозовані на І півріччя 2023 р.

У таблиці 1 наведено кількість зареєстрованих і прогнозованих випадків ЛБ у Тернопільській області за період з 2020 р. по І півріччя 2023 р.

За даними таблиці 1, відмічалося зниження частки дітей серед хворих на ЛБ з 30,2% у 2020 р. до 14,7% у І півріччі 2023 р. при прогнозованих 31,4%.

Серед усіх зареєстрованих випадків COVID-19 з початку пандемії діти становили в середньому 19% [17]. За даними Американської академії педіатрії, у США близько 9% усіх випадків захворювання на коронавірусну інфекцію становили діти [12]. Діти мають таку саму ймовірність захворіти на COVID-19, як і дорослі, але менш схильні до серйозних ускладнень. До 50% дітей і підлітків можуть мати COVID-19 без симптомів. Однак деякі діти з COVID-19 потребують госпіталізації, лікування у відділенні інтенсивної терапії або підключення до апарата штучної вентиляції легень [5,13]. Аналіз фактичної та прогнозованої захворюваності на COVID-19 у Тернопільській області в різних вікових категоріях населення за період з 2020 р. по І півріччя 2023 р. наведено в таблиці 2.

За даними таблиці 2, питома вага дітей, хворих на COVID-19, у роки епідемії зросла з 6,2% у 2020 р. до 12,7% у І півріччі 2023 р. Подібна тенденція характерна також для людей від 65 років. Для інших вікових категорій притаманна зворотна тенденція. Порівняння ситуації з виявленими випадками ЛБ та COVID-19 серед дітей свідчить про наявність протилежних відмінностей.

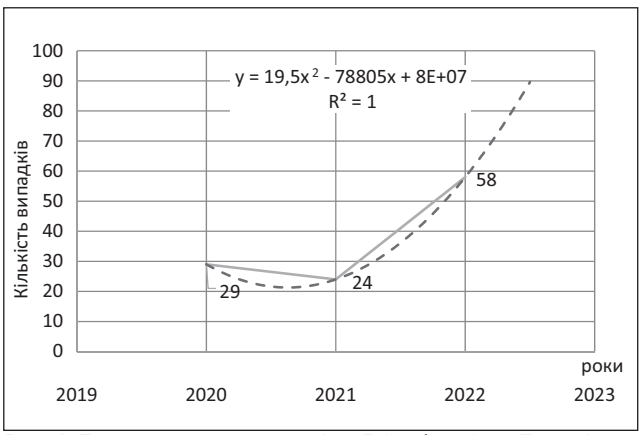


Рис. 1. Показники захворюваності на Лайм-бореліоз у Тернопільській області за 2020–2022 рр. і прогноз на І півріччя 2023 р. для вікової групи 0–17 років

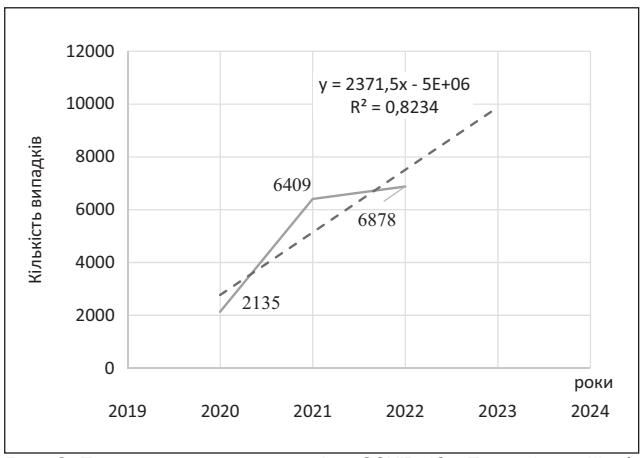


Рис. 2. Показники захворюваності на COVID-19 у Тернопільській області за 2020–2022 рр. і прогноз на 2023 р. для вікової групи 0–17 років

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

Рис. 3. Показники захворюваності на Лайм-бореліоз у Тернопільській області за 2020–2022 рр. і прогноз на І півріччя 2023 р. для вікової групи від 18 років

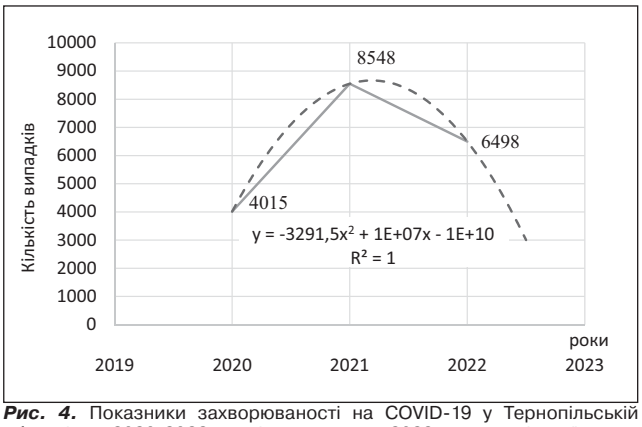


Рис. 4. Показники захворюваності на COVID-19 у Тернопільській області за 2020-2022 рр. і прогноз на 2023 р. для вікової групи 18–29 років

Єдиною причиною, яка зумовила такий вплив на показники захворюваності на ЛБ, могла бути надзвичайна ситуація в галузі громадського здоров'я, якою стала епідемія COVID-19. Це підтверджується також результатами прогнозування в програмі «Excel 2016» з використанням ліній тренда.

На рисунку 1 наведено показники захворюваності на ЛБ в Тернопільській області за 2020–2022 рр. і прогноз на І півріччя 2023 р. для вікової групи 0–17 років.

Відповідно до рисунку 1, відмічалася позитивна динаміка прогнозування щодо захворювання ЛБ в дітей. Для прогнозування ЛБ на І півріччя 2023 р. використано поліноміальний тренд другого порядку з рівнянням $y=19,5x^2-78805x+8E+07$ та коефіцієнтом детермінації $R^2=1$. Фактичне значення захворюваності на ЛБ для групи пацієнтів 0–17 років становило 10, а прогнозоване очікуване за результатами на І півріччя 2023 р. мало би становити 90, що відповідало 80 невиявленим випадкам.

Прогнозування захворюваності на COVID-19 у Тернопільській області на І півріччя 2023 р. проведено на основі фактичних показників захворювань за період 2020–2022 рр.

На рисунку 2 наведено показники захворюваності на COVID-19 у Тернопільській області за 2020–2022 рр. і прогноз на І півріччя 2023 р. для вікової групи 0–17 років.

На рисунку 2 видно, що для прогнозування захворювання на І півріччя 2023 р. використано лінійний тренд із рівнянням $y=2371,5x-5E+06$ та коефіцієнтом детермінації $R^2=0,8234$. Фактичне значення для цієї вікової групи становило 789, а прогнозоване очікуване за результатами 2020–2022 рр. на І півріччя 2023 р. мало би становити 8698, тобто не виявлено 7900 випадків. Такий стан речей може бути пов'язаний зі зниженням інтенсивності пандемії COVID-19 та війною в Україні.

Показники захворюваності на ЛБ у Тернопільській області за 2020–2022 рр. і прогноз на І півріччя 2023 р. для вікової групи від 18 років наведено на рисунку 3.

Для прогнозування ЛБ на І півріччя 2023 р. в групі від 18 років на рисунку 3 відображено поліноміальний тренд другого порядку, який описується рівнянням $y=24x^2-96968x+1E+08$ та коефіцієнтом детермінації $R^2=1$. Фактичне значення захворюваності на ЛБ для групи пацієнтів від 18 років становило 58, а прогнозоване очікуване за результатами на І півріччя 2023 р. мало би становити 197, що відповідає 80 невиявленим випадкам.

Показники захворюваності на COVID-19 у Тернопільській області за 2020–2022 рр. і прогноз на І півріччя 2023 р. для вікової групи 18–29 років наведено на рисунку 4.

Відповідно до рисунку 4, для прогнозування захворювання на І півріччя 2023 р. у групі 18–29 років використано поліноміальний тренд другого порядку з рівнянням $y=-3291,5x^2+1E+07x-1E+10$ з коефіцієнтом детермінації $R^2=1$. Фактичне значення захворюваності на COVID-19 для цієї вікової групи становило 650, а прогнозоване очікуване за результатами 2020–2022 рр. на І півріччя 2023 р. мало би становити 3006, тобто не виявлено 2356 випадків.

На рисунку 5 наведено показники захворюваності на COVID-19 за 2020–2022 рр. і прогноз на І півріччя 2023 р. для вікової групи 30–49 років.

За даними рисунку 5, для прогнозування захворювання на І півріччя 2023 р. у групі 18–29 років використано поліноміальний тренд

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

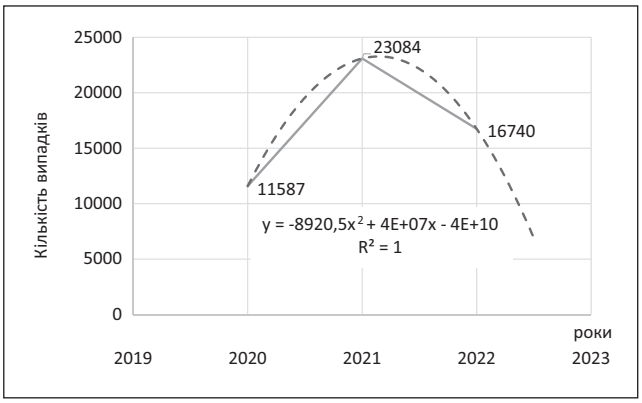


Рис. 5. Показники захворюваності на COVID-19 у Тернопільській області за 2020–2022 рр. і прогноз на І півріччя 2023 р. для вікової групи 30–49 років

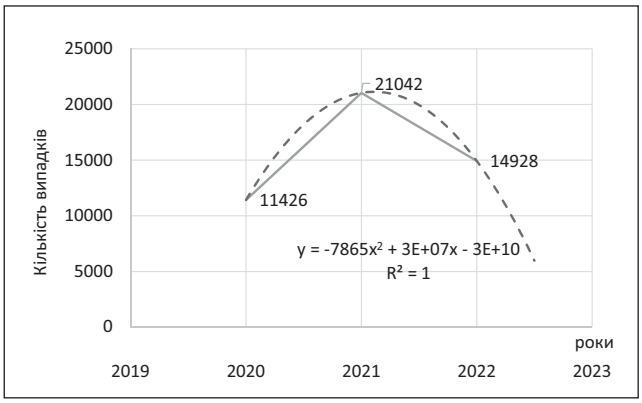


Рис. 6. Показники захворюваності на COVID-19 у Тернопільській області за 2020–2022 рр. і прогноз на 2023 р. для вікової групи 50–64 роки

другого порядку, який описується рівнянням y=-3291,5x²+1E+07x-1E+10 та коефіцієнтом детермінації R^2=1. Фактичне значення захворюваності на COVID-19 для цієї вікової групи становило 1462, а прогнозоване очікуване за результатами 2020–2022 рр. на І півріччя 2023 р. мало би становити 6876, що відповідає 5414 невиявленим випадкам.

На рисунку 6 наведено показники захворюваності на COVID-19 у Тернопільській області за 2020–2022 рр. і прогноз на І півріччя 2023 р. для вікової групи 50–64 роки.

Аналізуючи рисунок 6 і таблицю 2, можна зробити висновок, що фактичне значення захворюваності на COVID-19 для цієї вікової групи становило 1647, а прогнозоване очікуване за результатами 2020–2023 рр. на І півріччя 2023 р. мало би становити 5972, що на 4325 менше за прогнозовані випадки.

На рисунку 7 наведено показники захворюваності на COVID-19 у Тернопільській області за 2020–2022 рр. і прогноз на І півріччя 2023 р. для вікової групи від 65 років.

Відповідно до рисунку 7, для прогнозування захворювання на І півріччя 2023 р. у групі від 65 років використано поліноміальний тренд другого порядку з рівнянням y=-6614x²+3E+07x-3E+10 та коефіцієнтом детермінації R^2=1. Фактичне значення захворюваності на COVID-19 для цієї вікової групи становило 1664, а прогнозоване очікуване за результатами 2020–2023 рр. на І півріччя 2023 р. мало би становити 3496, тобто не виявлено 1832 випадки.

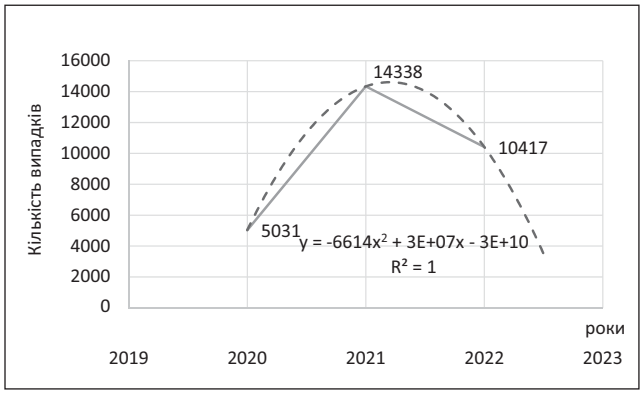


Рис. 7. Показники захворюваності на COVID-19 у Тернопільській області за 2020–2022 рр. і прогноз на І півріччя 2023 р. для вікової групи від 65 років

Аналізуючи рисунки 4–7, можна зробити висновок, що у всіх вікових групах від 18 років для прогнозування захворюваності на COVID-19 на І півріччя 2023 р. у Тернопільській області використано спадаючі поліноміальні тренди другого порядку з коефіцієнтами детермінації R^2=1.

На рисунку 8 наведено показники захворюваності на ЛБ у Тернопільській області за 2020–2022 рр. і прогноз на І півріччя 2023 р. для всіх вікових груп.

Для прогнозування ЛБ на І півріччя 2023 р. використано поліноміальний тренд із рівнянням y=43,5x²-175773x+2E+08 та коефіцієнтом детермінації R^2=1. Як показано на рисунку 8, фактичне значення захворюваності на ЛБ для загальної групи пацієнтів становило 68 випадків, а прогнозоване очікуване на І півріччя 2023 р. мало би становити 287, тобто не виявлено 219 випадків.

На рисунку 9 наведено показники захворюваності на COVID-19 у Тернопільській області за 2020–2022 рр. і прогноз на І півріччя 2023 р. для всіх вікових груп.

Для прогнозування захворювання на І півріччя 2023 р. для всіх вікових груп використано поліноміальний тренд другого порядку з рівнянням y=- 28594x²+1E+08x-1E+11 та коефіцієнтом детермінації R^2=1. Як показано

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

Рис. 8. Показники захворюваності на Лайм-бореліоз у Тернопільській області за 2020–2022 рр. і прогноз на І півріччя 2023 р. для усіх вікових груп

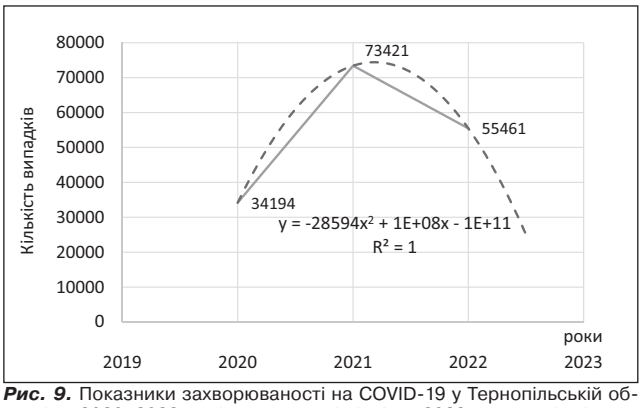


Рис. 9. Показники захворюваності на COVID-19 у Тернопільській області за 2020–2022 рр. і прогноз на І півріччя 2023 р. для всіх вікових груп

на рисунку 9, фактичне значення захворюваності на COVID-19 для усіх вікових груп становило 6212, а прогнозоване очікуване за результатами 2020–2022 рр. на І півріччя 2023 р. мало би становити 25 032. Число невиявлених випадків – 18 820.

У наукових дослідженнях [3,9,11,14–16,19,24] проведено математичне прогнозування перебігу захворювання при різних станах і патологіях.

Таким чином, прогнозування ситуації з COVID-19 у всіх вікових групах свідчить про зниження рівня захворюваності. Натомість результати прогнозування захворюваності на ЛБ підтверджують динаміку до її зростання.

Висновки

Епідемія COVID-19 у 2020–2023рр. вплинула на статистичні показники захворюваності на ЛБ у Тернопільській області.

Офіційно зареєстрована кількість випадків захворювань на ЛБ у період епідемії COVID-19 є неповною та не відображає реальний рівень захворюваності у тому числі серед дітей.

Після різкого зменшення зареєстрованих випадків ЛБ за підсумками 2020 р. порівняно з попередніми рокам, у 2021–2023 рр. спостерігається покращення його виявлення та діагностики, але на рівнях нижчих порівняно з доепідемічним періодом COVID-19, відповідно до роботи.

На фоні зростання кількості зареєстрованих випадків ЛБ зменшується частка дітей із ЛБ. У першому півріччі 2023 р. вона також нижча за прогнозовану.

Настороженість до COVID-19 повинна бути у сімейних лікарів і педіатрів, оскільки під маскою цієї недуги ховаються інші інфекційні захворювання.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bord S, Dernat S, Ouillon L, René–Martellet M, Vourc'h G, Lesens O et al. (2022). Tick ecology and Lyme borreliosis prevention: a regional survey of pharmacists' knowledge in Auvergne–Rhône–Alpes, France. In Ticks and Tick-borne Diseases. 13; 3: 101932. Elsevier BV. https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2022.101932.
2. Boyarchuk OR, Nykytyuk SO, Borys ZYa, Levenets SS, Shylo OR. (2022). Hepatic vein thrombosis in a child with COVID-19: clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 3 (123): 94–99.
3. Chukur O, Pasyechko N, Bob A, Sverstiuk A. (2022). Prediction of climacteric syndrome development in perimenopausal women with hypothyroidismи. Przeglad Menopauzalny. 21 (4): 236–241. doi: 10.5114/pm.2022.123522.
4. Di Toro F, Gjoka M, Di Lorenzo G et al. (2021). Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 27 (1): 36–46.
5. Diggikar S, Nanjegowda R, Kumar A, Kumar V, Kulkarni S, Venkatagiri P. (2022). Neonatal multisystem inflammatory syndrome secondary to SARS-CoV-2 infection. J Paediatr Child Health. 58: 900–902. doi: 10.1111/jpc.15696.
6. Einarsdóttir K, Swift EM, Zoega H. (2021). Changes in obstetric interventions and preterm birth during COVID-19: A nationwide study from Iceland. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 100 (10): 1924–1930.
7. Facciolà A, Micali C, Visalli G et al. (2022). COVID-19 and pregnancy: clinical outcomes and scientific evidence about vaccination. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 26 (7): 2610–2626.
8. Guo D, Lv Y, Qi Y, Pan S. (2020). Increased circulating microparticles and inflammatory factors aggravate coronavirus disease 2019 (COVID-19). Res Square. Preprint. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-19182/v1.
9. Herasymiuk M, Sverstiuk A, Kit I. (2023, May). Multifactor regression model for prediction of chronic rhinosinusitis recurrence. Wiadomości Lekarskie Medical Advances. LXXVI; 5; Part I: 928–935. doi: 10.36740/WLek202305106.

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

10. Huk MT, Andreichyn MA. (2022). Optimization of the treatment of patients with Lyme borreliosis and human granulocytic anaplasmosis. In Bulletin of Medical and Biological Research. Ternopil State Medical University. 4: 23–29. https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12756.
11. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. (2020). Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. Crit Care Med. 48 (9): 1358–1364. doi: 10.1097/CCM.0000000000004458. PMID: 32467443.
12. Kimberlin DW (ed), Brady MT, Jackson MA, Long SS. (2018). Red Book 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics: 1213.
13. Lu R, Zhao X, Li J et al. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 395: 565.
14. Musiienko V, Marushchak M, Sverstuik A, Filipyuk A, Krynytska I. (2021). Prediction factors for the risk of hypothyroidism development in type 2 diabetic patients. Pharmacology OnLine. 3: 585–594.
15. Musiienko V, Sverstiuk A, Lepyavko A, Danchak S, Lisnianska N. (2022). Prediction factors for the risk of diffuse non-toxic goiter development in type 2 diabetic patients. Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiegothis link is disabled. 50 (296): 94–98. PMID: 35436270.
16. Mygland A et al. (2010). EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurology. 17; 1: 8–16. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02862.x
17. Novak CB, Scheeler VM, Aucott JN. (2021, Feb 13). Lyme Disease in the Era of COVID-19: A Delayed Diagnosis and Risk for Complications. Case Rep Infect Dis: 6699536. doi: 10.1155/2021/6699536. PMID: 33628543; PMCID: PMC7883710.
18. Nykytyuk S, Klymnyuk S, Levenets S. (2020). Lyme borreliosis-endemic disease in Children of Ternopil Region . Georgian Medical News. 307: 95–103.
19. Nykytyuk SO, Sverstiuk AS, Pyvovarchuk DS, Klymnyuk SI. (2023). A multifactorial model for predicting severe course and organ and systems damage in Lyme borreliosis in children. Modern pediatrics. 2 (130): 6–16. doi: https://doi.org/10.15574/SP.2023.130.
20. Nykytyuk SO, Tsymbalyuk IM, Dolynna MV, Bodnarchuk-Sokhatska NY. (2022). Fatigue syndrome after a viral disease. Postovid exanthema infected. Ichthyosis of the skin of the feet. Modern Pediatrics. Ukraine. 5 (125): 135–141.
21. Panychev VO, Andreychyn MA, Sverstyuk AS. (2023). Assessment of the completeness of registration of tick-borne infections in Ternopil region. Infectious diseases. 1;2: 18–29.
22. Stephenson T, Shafran R, Ladhani SN. (2022). Long COVID in children and adolescents. Curr. Opin. Infect. Dis. 5; 5: 461–467. doi:10.1097/QCO.0000000000000854.
23. World Health Organization. (2020). Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. URL: http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020.
24. Wormser GP, Jacobson E, Shanker EM. (2021, Jan). Negative impact of the COVID-19 pandemic on the timely diagnosis of tick-borne infections. Diagn Microbiol Infect Dis. 99 (1): 115226. Epub 2020 Sep 26. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115226. PMID: 33070027; PMCID: PMC7518953.
25. Zhang Q, Bastard P, Boyarchuk O. (2022). COVID Human Genetic Effort. Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia. Nature. 3: 587–598.

Відомості про авторів:
Сверстюк Андрій Степанович — д.техн.н., проф. каф. медичної інформатики Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.
Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. https://orcid.org/0000-0001-8644-0776.
Никитюк Світлана Олексіївна — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільского НМУ імені І.Я. Горбачевського.
Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. https://orcid.org/0000-0003-3146-9664.
Паничев Володимир Олександрович - заст. ген. директора з дослідження біологічних факторів ДУ «Тернопільський обласний центр контролю та профілактики хвороб МОЗ України». Адреса: м. Тернопіль, вул. Федьковича, 13. https://orcid.org/0000-0003-3473-8399.
Климнюк Сергій Іванович — д.мед.н., проф., зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології Тернопільского НМУ імені І.Я. Горбачевського.
Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. https://orcid.org/0000-0002-1308-3250.
Якимчук Юлія Богданівна — PhD, доктор філософії, асистент каф. терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Тернопільского НМУ імені І.Я. Гобачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. https://orcid.org/0000-0002-3905-1310.

Стаття надійшла до редакції 28.07.2023 р., прийнята до друку 06.10.2023 р.

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

УДК 616.286-002-053.2-039:612.017

Ю.В. Гавриленко[1], О.Ф. Мельников[2], А.А. Лайко[1], В.В. Синяченко[1], М.А. Білецька[1]

Особливості стану місцевого імунітету в дітей при запаленні слухової труби

[1]Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ
[2]ДУ «Інститут отоларингології імені професора О.С. Коломійченка НАМН України», м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 119-124. doi 10.15574/SP.2023.134.119

For citation: Havrilenko YV, Melnikov AF, Laiko AA, Sinyachenko VV, Biletska MA. (2023). Peculiarities of the state of local immune in children with inflammatory auditory tube. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 119-124. doi 10.15574/SP.2023.134.119.

Мета — визначити фактори місцевого імунітету в секреті в ділянці глоткового отвору слухової труби (СГОСТ) у нормі та за наявності запального процесу; порівняти показники місцевого імунітету в СГОСТ та ротоглотковому секреті (РГС).

Матеріали та методи. У ЛОР-відділенні Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» обстежено 38 дітей віком від 2,5 до 15 років, із них 27 — із запаленням слухової труби (ЗСТ) та 11 пацієнтів без ЗСТ (контрольна група). Методом радіальної імунодифузії визначено рівень імуноглобулінів (Ig) A, E, M, G, секреторної і мономерної форм IgA в СГОСТ та РГС. Рівень цитокінів і лактоферину визначено методом імуноферментного аналізу з використанням рідера «Stat-Fax 2100» (США).

Результати. Встановлено, що в дітей, хворих на ЗСТ, концентрація секреторного IgA у СГОСТ була нижчою, рівень лактоферину — достовірно нижчим, рівень IgG — вищим, а загального IgE — утричі нижчим порівняно з показниками в дітей контрольної групи. Концентрація γ-інтерферону в СГОСТ дітей контрольної групи була в 7 разів вищою, ніж у хворих на ЗСТ. Реакції гіперчутливості уповільненого типу в розвитку ЗСТ у дітей істотного значення не мали. Концентрація секреторних лейкоцитарних інгібіторів протеаз (СЛІП) у СГОСТ хворих дітей була майже в 10 разів вищою порівняно з аналогічними показниками в дітей контрольної групи. При цьому в РГС вміст СЛІП у здорових дітей був у межах 37,6 пг/мл, а у хворих на ЗСТ середній показник вмісту СЛІП становив 7,6 пг/мл.

Висновки. Проведено комплексне дослідження факторів імунного захисту на місцевому та системному рівнях у дітей, хворих на ЗСТ. Виявлено захисну роль IgE у здорових донорів, значення лактоферину та СЛІП. Концентрація факторів запалення (інтерлейкін-1, 8, IgG, фактор некрозу пухлин α) може зростати біля вогнища запалення, що свідчить про високий вміст реагінових антитіл у СГОСТ практично здорових дітей та може визначатися як захисний елемент, що є новим імунодіагностичним тестом. Виявлено істотні відмінності у вмісті γ-інтерферону та СЛІП.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: місцевий імунітет, запалення слухової труби, діти, ротоглотковий секрет, реакції гіперчутливості уповільненого типу, секреторний лейкоцитарний інгібітор протеази.

Peculiarities of the state of local immune in children with inflammatory auditory tube

Y.V. Havrilenko[1], A.F. Melnikov[2], A.A. Laiko[1], V.V. Sinyachenko[1], M.A. Biletska[1]

[1]Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv
[2]SI «Institute of otolaryngology named after professor O.S. Kolomiychenko of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Purpose — to find the factors of local immunity in secret in the region of the pharyngeal opening of the auditory tube (SPOAT) in normal conditions and in the inflammatory process; a compare indicators of local immunity in SPOAT and oropharyngeal secretion (OPS).

Materials and methods. In the ENT department of the National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT» were examined 38 children from 2.5 to 15 years old, 27 of them with inflammation of the auditory tube (IAT) and 11 patients without inflammation of the auditory tube (control group). Radial immunodiffusion was used to detect the level of immunoglobulins (Ig) A, E, M, G, secretory and the IgA monomer in SPOAT and OPS. The level of cytokines and lactoferrin was determined by enzyme immunoassay using a Stat-Fax 2100 reader (USA).

Results. It was found that in children with IAT, the concentration of secretory IgA in the SPOAT was lower, the level of lactoferrin was lower, the level of IgG was higher, and total IgE was three times lower than in children of the control group. The concentration of γ-interferon in SPOAT in children of the control group was 7 times higher than in children with IAT. It has been found that delayed hypersensitivity reactions in the development of IAT in children are not significant. The concentration of secretory leukocyte protease inhibitors (SLPI) in SPOAT in sick children was almost 10 times higher than in the control group. At the same time, in the OPS, the content of SLPI in healthy children was within 37.6 pg/ml, and in children with IAT, the average content of SLPI was 7.6 pg/ml.

Conclusions. A comprehensive study of immune defense factors at the local and systemic levels in children with IAT was carried out. The protective role of IgE in healthy donors, the importance of lactoferrin and SLPI were revealed. The concentration of inflammatory factors (interleukin-1, 8, IgG, tumour necrosis factor α) can increase near the focus of inflammation, which indicates a high content of reaginic antibodies in the SPOAT of practically healthy children and can be determined as a protective element, which is a new immunodiagnostic test. Significant differences in the content of γ-interferon and SLPI were revealed.

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: local immunity, inflammation of the auditory tube, children, oropharyngeal secretion, delayed hypersensitivity reactions, secretory leukocyte protease inhibitor.

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

Діагностика та лікування гострих захворювань верхніх дихальних шляхів (ВДШ) у дітей залишається актуальною проблемою сучасної оториноларингології, а також педіатрії. Значна частота виникнення при цьому різних патологічних станів, у тому числі в приносових пазухах і носовій частині глотки, підкреслюють необхідність оптимізації діагностики та лікування патології [3,8].

Особливу актуальність у вивченні цієї проблеми мають дослідження особливостей перебігу гострих назофарингітів, риносинуситів і запалення слухової труби із застосуванням сучасних методів дослідження місцевого імунітету в дитячому віці. Це пов'язано з тим, що саме в дитячому організмі недостатньо сформовані імунологічні механізми захисту, що потребує подальших досліджень.

Сучасний рівень розвитку клінічної імунології в частині вивчення препаратів різного профілю для виявлення в них імуномодулюючих властивостей диктує необхідність визначення впливу їх не тільки на запальний процес у слизовій оболонці ВДШ, але й на механізми імунітету, у тому числі на місцевий і системний профіль про- і протизапальних цитокінів, дефензинів і секреторних лейкоцитарних інгібіторів протеаз (СЛІП). Особливого значення набуває можливість дослідження впливу цих препаратів на механізми мукозального імунітету відповідно до сучасних концепцій з вивчення механізмів місцевого імунітету та їх значення в діагностиці вторинних імунодефіцитів [1,4,6].

Останніми десятиліттями все більше уваги приділяється проблемам місцевого імунітету, який відіграє найважливішу роль у формуванні локальної патології, особливо в дитячому віці [5,9,10]. На основі визначення імуноглобулінів (Ig) і цитокінів у секретах ВДШ створюються нові підходи до імунодіагностики інфекційно-запальних захворювань і розробляються методи лікування з місцевим застосуванням різних засобів для імунореабілітації [2,7].

Водночас стан факторів місцевого імунітету в окремих структурних відділах ВДШ залишається вивченим недостатньо. До таких можна віднести ділянку глоткового отвору слухової труби, запальні процеси в якій можуть призводити до розвитку патологічних процесів у середньому вусі.

Мета дослідження — визначити фактори місцевого імунітету в секреті з ділянки глоткового отвору слухової труби (СГОСТ) у нормі та за наявності запального процесу в назальному відрізку слухової труби; порівняти показники місцевого імунітету в СГОСТ з такими в ротоглотковому секреті (РГС).

Матеріали та методи дослідження

Клінічні дослідження пацієнтів проведено на клінічній базі кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

У ЛОР-відділенні Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» обстежено 27 дітей віком від 2,5 до 15 років (хлопчиків — 16, дівчаток — 11) із запаленням слухової труби (ЗСТ). До контрольної групи залучено 11 пацієнтів без ЗСТ віком від 2,5 до 15 років. РГС і СГОСТ взято під ендоскопічним або візуальним контролем натщесерце.

Імунологічні дослідження виконано на базі лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут отоларингології імені професора О.С. Коломійченка НАМН України». Рівні IgA, IgE, IgM, IgG, секреторної і мономерної форм IgA в СГОСТ і РГС у дітей визначено методом радіальної імунодифузії, а рівні цитокінів і лактоферину — методом імуноферментного аналізу з використанням рідера «Stat-Fax 2100» (США). Концентрацію цитокінів, імуноглобулінів і лактоферину розраховано згідно із вказівками фірми-виробника реактивів і рекомендацій О.Ф. Мельникова і співавторів [5].

Отримані дані клінічних і лабораторних досліджень статистично оброблено із застосовуванням однобічних непараметричних критеріїв оцінки результатів клініко-імунологічних даних «U» (Вілкоксона—Манна—Уітні), а також параметричного критерію Стьюдента і точного методу Фішера.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що концентрація секреторного IgA у СГОСТ хворих на ЗСТ дітей була нижчою порівняно з показниками в пацієнтів контрольної групи (табл. 1), а концентрація мономерного IgA істотних відмін-

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

Таблиця 1

Концентрація IgA і IgG у секреті з ділянки глоткового отвору слухової труби здорових дітей та хворих на запалення слухової труби

Група	Імуноглобуліни, г/л		
	секреторний IgA	мономерний IgA	IgG
Здорові діти	1,6 (0,5–2,5)	0,1 (0–0,3)	0,35 (0–0,5)
Хворі на ЗСТ	1,1 (0–1,6)*	0,2 (0–0,6)	1,2 (0,6–3,0)**

Примітки: у дужках вказано межі коливань значень (мінімально-максимальне); * — достовірність відмінностей за класами імуноглобулінів ($p<0,05$), ** — $p<0,02$.

Таблиця 2

Концентрація імуноглобулінів А і G у ротоглотковому секреті здорових дітей і хворих на запалення слухової труби

Група	Імуноглобуліни, г/л		
	секреторний IgA	мономірний IgA	IgG
Здорові діти	1,2 (0,5–1,5)	0,1 (0–0,2)	0,05 (0–0,2)
Хворі на ЗСТ	0,7 (0–1,2)	0,2 (0–0,4)	0,2 (0,1–0,4)*

Примітка: * — достовірність відмінностей за класами імуноглобулінів ($p<0,05$).

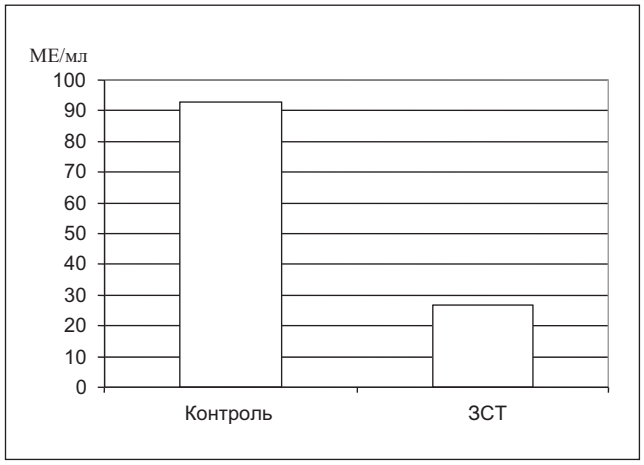


Рис. 1. Вміст IgE у секреті з ділянки глоткового отвору слухової труби здорових дітей (контроль) та хворих на запалення слухової труби (відмінності достовірні — $p<0,02$)

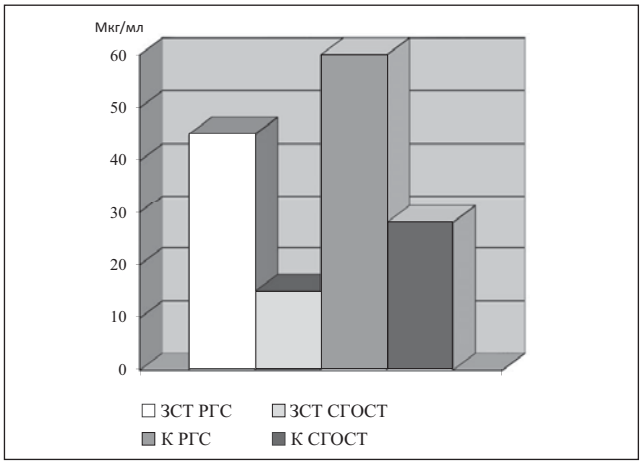


Рис. 2. Концентрація лактоферину в секреті з ділянки глоткового отвору слухової труби і ротоглотковому секреті в дітей контрольної групи (К) і у хворих на запалення слухової труби (відмінності достовірні — $p<0,02$)

ностей не мала, а рівень IgG був вищим у хворих на ЗСТ.

Водночас у РГС цих хворих дітей Ig досліджених класів також повторювали вектор змін їх концентрації в СГОСТ, але були в межах нижніх значень, характерних для дітей контрольної групи (табл. 2). Слід зазначити, що концентрація IgG у РГС дітей, хворих на ЗСТ, була вищою, ніж у дітей контрольної групи.

Концентрація загального IgE у СГОСТ дітей контрольної групи порівняно з хворими на ЗСТ була більш ніж утричі вищою (рис. 1), що свідчить про те, що високий вміст реагінових антитіл у СГОСТ практично здорових дітей може визначатися як безумовно захисний елемент, що є новим імунодіагностичним тестом і підкріплює раніше висловлені припущення про захисну роль реагінових антитіл.

Достовірні зміни також виявлено (рис. 2) у рівні лактоферину, вміст якого в СГОСТ хворих на ЗСТ був достовірно нижчим ($p<0,02$) порівняно зі здоровими дітьми, що дає змогу стверджувати, що за наявності запального процесу в цій ділянці фактори неспецифічної резистентності до інфекційних агентів, до яких належить продефензин — лактоферин, виявляються в недостатній концентрації, тоді як у РГС здорових і хворих на ЗСТ дітей його концентрація була вірогідно вищою навіть порівняно з СГОСТ здорових дітей.

Концентрація прозапальних цитокінів — інтерлейкіну (ІЛ) 1β — була значно вищою ($p<0,01$) у СГОСТ хворих дітей порівняно з показниками дітей контрольної групи (табл. 3), тоді як у РГС і здорових, і хворих на ЗСТ дітей відмічалися вищі концентрації ІЛ-1, що мало різнилися між собою (рис. 3).

Профіль змін у вмісті фактора некрозу пухлин α (ФНП-α) у СГОСТ хворих на ЗСТ відповідав такому у визначенні рівня ІЛ-1β,

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

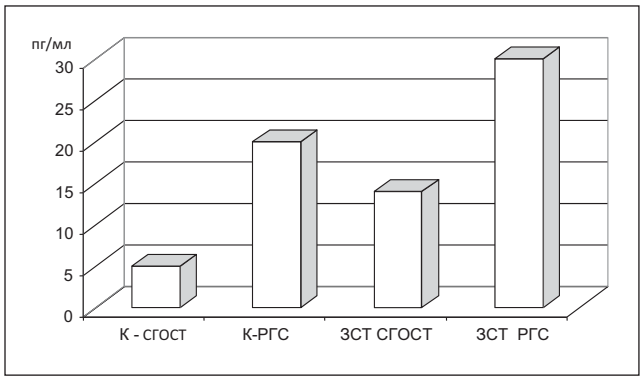


Рис. 3. Вміст інтерлейкіна-1β у секреті з ділянки глоткового отвору слухової труби і ротоглотковому секреті в дітей контрольної групи (К) і у хворих на запалення слухової труби

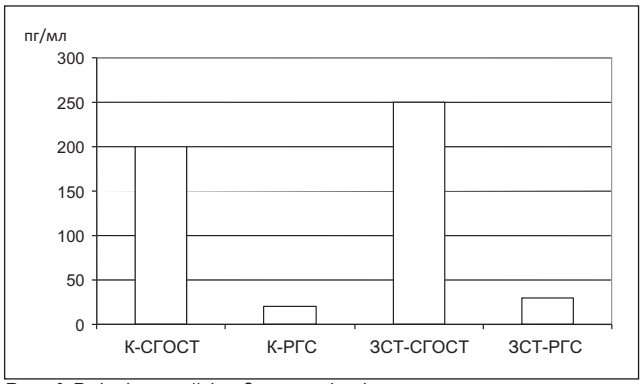


Рис. 4. Вміст інтерлейкіна-8 у секреті з ділянки глоткового отвору слухової труби і ротоглотковому секреті в дітей контрольної групи (К) і у хворих на запалення слухової труби

Таблиця 3

Концентрація прозапальних цитокінів і фактора некрозу пухлин α в секреті з ділянки глоткового отвору слухової труби здорових дітей та хворих на запалення слухової труби

Група	Концентрація прозапальних цитокінів (пг/мл), M±m	
	ІЛ-1β	ФНП-α
Здорові діти	0,9±0,1	1,2±0,2
Хворі на ЗСТ	12,2±1,4**	11,2±3,3**

Примітка: ** — достовірність відмінностей (p<0,01).

Таблиця 4

Вміст інтерлейкіна-10 і γ-інтерферону в секреті з ділянки глоткового отвору слухової труби і ротоглотковому секреті здорових дітей та хворих на запалення слухової труби

Група	ІЛ-10, пг/мл (M±m)		γ-інтерферон, пг/мл (M±m)	
	СГОСТ	РГС	СГОСТ	РГС
Здорові	0	0,5±0,1	124,2±20,2	10,9±3,2
Хворі на ЗСТ	0	0	17,2±3,3**	9,2±2,8

Примітка: ** — достовірність відмінностей (p<0,05).

тобто за наявності запального процесу в ділянці глоткового отвору слухової труби також відмічалося підвищення рівня ФНП-α майже в 10 разів, що відповідає сучасним уявленням про діагностичну цінність визначення рівня прозапальних цитокінів.

Не виявлено істотних відмінностей у рівні прозапального цитокіна з властивостями хемокіна — ІЛ-8 у СГОСТ хворих дітей на ЗСТ і практично здорових пацієнтів, хоча його концентрація в СГОСТ була вищою (p<0,01), ніж у РГС (рис. 4).

Що стосується вмісту в СГОСТ і РГС протизапального цитокіна ІЛ-10, то він у незначній кількості виявлявся тільки у РГС практично здорових дітей (табл. 4).

Концентрація важливого імунорегулятора і противірусного фактора — γ-інтерферону — у СГОСТ здорових дітей була в 7 разів вищою порівняно з показниками хворих на ЗСТ, що може свідчити про важливу роль цього цитокіна в механізмах локального антивірусного захисту.

Подальші дослідження були спрямовані на визначення цитокіна, який відображає розвиток гіперчутливості уповільненого типу (ГУТ) — індексу гальмування міграції лейкоцитів (ІГМЛ). Встановлено, що активність фактора, що визначається ІГМЛ здорових донорів із капіляра, у СГОСТ як хворих на ЗСТ, так і здорових донорів була низькою: ІГМЛ=0,86 (позитивною реакцією вважали показник <0,66), а у РГС обох груп ІГМЛ у здорових дітей становив 0,66, у хворих на ЗСТ — 0,72. Ці дані свідчать про те, що реакції ГУТ у розвитку ЗСТ у дітей істотного значення не мають.

За результатами визначення рівня СЛІП у СГОСТ і РГС здорових донорів і хворих на ЗСТ виявлено, що концентрація цього фактора в СГОСТ хворих дітей була майже в 10 разів вищою порівняно з показником у дітей контрольної групи (табл. 5). У РГС вміст СЛІП у здорових дітей був у межах 37,6 пг/мл, а у хворих на ЗСТ середній показник вмісту СЛІП дорівнював 7,6 пг/мл.

Отримані результати підкріплюють дані літератури, що біля вогнища запалення, зокрема в носовій порожнині, при риносинуситах, концентрація факторів запалення (ІЛ-1, ІЛ-8, IgG,

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

Таблиця 5

Вміст секреторних лейкоцитарних інгібіторів протеаз у секреті з ділянки глоткового отвору слухової труби і ротоглотковому секреті здорових дітей та хворих на запалення слухової труби

Група	Вміст СЛІП, пг/мл			Достовірність
	СГОСТ	РГС	n	
Здорові	4,6 (2–10)	37,6 (3–100)	12	P<0,02
Хворі на ЗСТ	43,5 (4–165)	7,6 (2–32)	12	P<0,02

Таблиця 6

Фактори імунного захисту на місцевому та системному рівнях у здорових дітей і хворих на запалення слухової труби

Фактор	Здорові діти		Хворі на ЗСТ	
	СГОСТ	РГС	СГОСТ	РГС
IgM	немає	немає	немає	немає
IgG	сліди	сліди	виражений	сліди
IgA	сліди	виражений	сліди	сліди
Секреторний IgA	знижений	виражений	знижений	знижений
IgE	підвищений	немає	знижений	немає
ІЛ-1β	сліди	виражений	підвищений	підвищений
ІЛ-8	сліди	немає	підвищений	сліди
ІЛ-10	немає	сліди	немає	немає
γ-інтерферон	високий	сліди	сліди	сліди
ФНП-α	сліди	не визначений	підвищений	не визначений
Лактоферин	низький	високий	високий	низький
СЛІП	низький	високий	високий	низький
ІГМЛ	активність низька	активність низька	активність низька	активність низька

ФНП-α) може наростати, і свідчать про те, що високий вміст реагінових антитіл у СГОСТ практично здорових дітей може визначатися як, безумовно, захисний елемент, що є новим імунодіагностичним тестом і підкріплює раніше висловлені припущення про захисну роль реагінових антитіл.

Крім того, є спостереження, що за наявності респіраторної вірусної інфекції гуморальний імунітет може бути обумовлений IgE, тобто імунопатологічним алергічним Th_2- типом. У наших дослідженнях про можливість такого гуморального імунітету свідчить низький вміст γ-інтерферону в СГОСТ порівняно зі здоровими донорами і високий вміст реагінових антитіл, що є вираженням реакцій ГУТ. Участь механізмів ГУТ у генезі ЗСТ є малоймовірним.

За результатами проведених імунологічних досліджень можна зробити висновок, що за імунологічними характеристиками СГОСТ і РГС значно різняться між собою. Так, у СГОСТ здорових дітей IgE визначається в значно більших кількостях, ніж у хворих на ЗСТ, а в РГС дітей обох груп дослідження цей імуноглобулін не визначається взагалі. Також є істотні відмінності у вмісті γ-інтерферону та СЛІП.

Певне діагностичне значення мають фактори, які вивчаються в ротоглотковому секреті дітей, хворих на ЗСТ. В узагальненому порівняльному плані вміст різних досліджуваних факторів алергії та імунітету в СГОСТ і РГС здорових дітей і хворих на ЗСТ наведено в таблиці 6.

Висновки

Отже, нами вперше проведено комплексне дослідження факторів імунного захисту на місцевому та системному рівнях у дітей, хворих на ЗСТ. Виявлено захисну роль IgE у здорових донорів, значення лактоферину та СЛІП.

Отримані нами результати підтверджують дані літератури, що біля вогнища запалення, зокрема в носовій порожнині, за наявності риносинуситів, концентрація факторів запалення (ІЛ-1, ІЛ-8, IgG, ФНП-α) може зростати, і свідчать, що високий вміст реагінових антитіл у СГОСТ практично здорових дітей може визначатися як, безумовно, захисний елемент, що є новим імунодіагностичним тестом і доводить раніше висловлені припущення про захисну роль реагінових антитіл.

Крім того, є спостереження, що за наявності респіраторної вірусної інфекції гуморальний імунітет може бути обумовлений IgE, тобто імунопатологічним алергічним Th_2-типом. У наших дослідженнях про можливість такого гуморального імунітету свідчить низький вміст γ-інтерферону в СГОСТ порівняно зі здоровими донорами і високий вміст реагінових антитіл,

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

що є вираженням реакцій ГУТ. Участь механізмів ГУТ у генезі ЗСТ є малоймовірною, оскільки фактор гальмування міграції лейкоцитів у РГС та СГОСТ виявляється у часткових кількостях і мало змінюється як за патології, так і в разі застосування різних лікувальних підходів.

Проведені нами дослідження свідчать, що за своїми імунологічними характеристиками СГОСТ і РГС значно різняться між собою. Так, у СГОСТ здорових дітей IgE визначається в значно більших кількостях, ніж у хворих на ЗСТ, а в РГС обох груп цей імуноглобулін не визначається взагалі. Істотні відмінності є і у вмісті γ-інтерферону та СЛІП.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Cornish AL. (2003). Suppressor of cytokine signaling-1 has INF-gamma — independent action in T cell homeostasis. J. Immunol. 170; 2: 297–322.
2. Laiko AA, Havrylenko YuV, Borysenko OM, Berezniuk VV. (2020). Rol patolohii slukhovoi truby u rozvytku zakhvoriuvan serednoho vukha. Vinnytsia: «Tvory»: 169. [Лайко АА, Гавриленко ЮВ, Борисенко ОМ, Березнюк ВВ. (2020). Роль патології слухової труби у розвитку захворювань середнього вуха. Вінниця: «Твори»: 169].
3. Laiko AA, Zabolotna DD, Borysenko OM ta in. (2021). Dytiacha otorynolarynholohiia. K.: Lohos: 585. [Лайко АА, Заболотна ДД, Борисенко ОМ та ін. (2021). Дитяча оториноларингологія. К.: Логос: 585].
4. Matsui M, Araya S, Wang HY et al. (2003). Circulating lymphocyte subsets linked to intracellular cytokine profiles in normal humans. Clin. Exp. Immunol. 134; 2: 225–229.
5. Melnykov OF, Zabolotnyi DI, Sambur MB ta in. (2022). Rol pidnebinnykh myhdalykiv v rehuliatsii stanu humoralnoho lokalnoho imunitetu u khvorykh na khronichni zapalni zakhvoriuvannia porozhnyny nosa ta navkolonosovykh pazukh pry infikuvanni virusamy respiratornoi hrupy. Zhurnal Otorynolarynholohiia. 5. [Мельников ОФ, Заболотний ДІ, Самбур МБ та ін. (2022). Роль піднебінних мигдаликів в регуляції стану гуморального локального імунітету у хворих на хронічні запальні захворювання порожнини носа та навколоносових пазух при інфікуванні вірусами респіраторної групи. Журнал Оториноларингологія. 5].
6. Melnykov OF. (2007). Neynvazyvnaia ymunodyahnostyka. Imunolohiia ta alerholohiia. 1: 46–49. [Мельников ОФ. (2007). Неинвазивная имунодиагностика. Імунологія та алергологія. 1: 46–49].
7. Ostrovskaya AS, Ivanichkin SA. (2012). Actual aspects of the treatment of acute respiratory diseases in children: topical drugs for rhinopharyngitis. Voprosy sovremennoj pediatrii. 5 (11): 160–166.
8. Poe D, Pyykko L, Valtonen H, Silvola J. (2000). Analysis of eustachian tube function by video endoscopy. Am. J. Otol. 21; 5: 602–607.
9. Takasaki K, Sando I, Balaban C, Ishijima K. (2000). Postnatal development of eustachian tube cartilage. A study of normal and cleft palate cases. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 52; 1: 31–36.
10. Yulish EI. (2010). Factors of local immunity in respiratory infections and methods of their activation. Child's health. 26 (5): 63–67.

Відомості про авторів:
Гавриленко Юрій Володимирович — д.мед.н., проф. каф. дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. https://orcid.org/0000-0002-1688-7449.
Мельников Олег Феодосійович — д.мед.н., проф., зав. лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут отоларингології імені проф. О.С. Коломійченка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Зоологічна, 3. https://orcid.org/0000-0002-1261-8647.
Лайко Андрій Афанасійович — д.мед.н., проф. каф. дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9 https://orcid.org/0000-0002-9782-9370.
Синяченко Валентин Васильович — к.мед.н., доц. каф. дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. https://orcid.org/0000-0001-5555-0577.
Білецька Марина Андріївна — отоларинголог, дитячий отоларинголог Медичного центру «Добробут». https://orcid.org/0000-0002-6127-8140.

Стаття надійшла до редакції 02.07.2023 р., прийнята до друку 06.10.2023 р.

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

УДК 37:004:371.261

Н.В. Оберніхіна, Л.В. Яніцька, Н.О. Постернак

Аналіз результатів складання Єдиного державного кваліфікаційного іспиту КРОК 1 за спеціальністю «Педіатрія» як модернізація освітнього процесу вищої медичної освіти України

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 125-132. doi 10.15574/SP.2023.134.125

For citation: Obernikhina NV, Yanitska LV, Posternak NO. (2023). Analysis of the results of the Unified State Qualification Exam Step 1 specialty «Pediatrics» as a modernization of the educational process of higher medical institutions of Ukraine. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 125-132. doi 10.15574/SP.2023.134.125.

Запроваджуючи євроінтеграційні процеси в освітньому просторі України, вища медична освіта не залишилась осторонь. Основним кроком у контролі якості вищої медичної освіти засобами інформаційно-комунікативних технологій (ІКТ) стало переформатування ліцензійного інтегрованого іспиту КРОК 1 «Загальна лікарська підготовка», який складали здобувачі вищої медичної освіти за всіма лікувальними спеціальностями у вигляді Єдиного державного кваліфікаційного іспиту КРОК 1 (ЄДКІ КРОК 1) окремо для кожної спеціальності: 222 «Медицина», 225 «Медична психологія» та 228 «Педіатрія». Таким чином, Україна, на відміну від інших країн Європи, з 2019 р. готує фахівців за спеціальністю 228 «Педіатрія» на етапі додипломної підготовки.

Мета — провести порівняльний аналіз результатів успішності складання першого етапу ЄДКІ КРОК 1 здобувачами вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» в Україні та Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (НМУ імені О.О. Богомольця).

Матеріали та методи. Використано аналітичні довідки до результатів складання першого етапу ЄДКІ КРОК 1 за період 2019–2021 рр. Статистичну значущість порівняльних показників доведено з використанням F-критерію Фішера зі статистичною похибкою, яка відповідала заданому значенню для ⩽0,05.

Результати. У період дистанційної та перехідної форм організації освітнього процесу у вищій медичній освіті (2019–2021 рр.) досягнуто стабілізації навчання завдяки засобам ІКТ: національний показник успішності здобувачів вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» в Україні збільшився на 3,0%. Вжито ефективних адаптаційних заходів організації освітнього процесу в НМУ імені О.О. Богомольця засобами ІКТ для здобувачів вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія»: загальний показник успішності збільшився на 2,1% на тлі зниження національного показника на 4%. Удосконалення методичних умов організації освітнього процесу підготовки здобувачів вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» доведено методами математичної статистики.

Висновки. Одержані результати доводять методами математичної статистики ефективність організаційних форм навчання підготовки фахівців за спеціальністю 228 «Педіатрія» у визначені періоди з використанням засобів ІКТ. Аналіз основних показників дав змогу виявити умови та фактори, які впливають на результати успішності складання першого етапу ЄДКІ КРОК 1 здобувачами вищої медичної освіти за спеціальністю за спеціальністю 228 «Педіатрія», що дозволило впровадити засоби ІКТ, які сприяли підвищенню ефективності освітнього процесу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: спеціальність 228 «Педіатрія», вища медична освіта, засоби інформаційно-комунікативних технологій; Єдиний державний кваліфікаційний іспит КРОК 1, біологічна хімія.

Analysis of the results of the Unified State Qualification Exam Step 1 specialty «Pediatrics» as a modernization of the educational process of higher medical institutions of Ukraine

N.V. Obernikhina, L.V. Yanitska, N.O. Posternak

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

While implementing European integration processes in the educational space of Ukraine, medical higher education did not remain aloof. The main stage of quality control of higher medical education by means of information and communication technologies (ICT) was the reformatting of the license integrated exam Step 1 «General medical training», which was taken by students of higher medical education in the specialties «Medicine», «Medical psychology» and «Pediatrics» in Unified State Qualification Exam (USQE) STEP 1 (USQE STEP 1) separately for each specialty. Thus, unlike other European countries, since 2019, Ukraine has been training specialists in specialty «Pediatrics» at the stage of undergraduate training.

Purpose — to conduct a comparative analysis of the results of the first stage of the USQE STEP 1 by applicants for higher medical education in the specialty 228 «Paediatrics» in Ukraine and the Bogomolets National Medical University.

Materials and methods. Analytical references to the results of the first stage of the USQE Step 1, which are provided by the Testing Center at the Ministry of Health of Ukraine for the period from 2019 to 2021; the statistical significance of comparative indicators was proved using Fisher's test, with a statistical error that corresponded to the specified value for ⩽0.05.

Results. During the period of remote and transitional forms of organization of the educational process in higher medical education (2019–2021), stabilization of education was achieved thanks to ICT tools: the overall success rate of applicants for specialty 228 «Pediatrics» in Ukraine increased by 3.0%. Effective adaptation measures have been taken to organize the educational process at Bogomolets National Medical University by means of ICT for applicants of specialty 228 «Pediatrics»: the overall success rate increased by 2.1% against the background of a 4% decrease in the national rate. Improvement of the methodological conditions of the organization of the educational process of training applicants of higher medical education in specialty 228 «Pediatrics» was proven by the methods of mathematical statistics.

Conclusions. The obtained results prove the effectiveness of organizational forms of training in separate periods with the use of ICT tools with the use of mathematical statistics methods. The analysis of the main indicators made it possible to identify the conditions and factors affecting the results of the successful completion of the USQE STEP 1, which made it possible to implement ICT tools that contributed to increasing the efficiency of the educational process.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: specialty «Pediatrics»; higher medical education; information and communication technologies tools; Unified State Qualification Exam STEP 1, biological chemistry.

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

Вступ

Діагностика якості підготовки фахівців для галузі знань «Охорона здоров'я» безпосередньо залежить від об'єктивного оцінювання їхніх умінь використовувати набуті знання. Світова практика використання державної стандартизованої системи тестувань здобувачів освіти медичних спеціальностей ґрунтується на United States Medical Licensing Examination (USMLE), яка була запроваджена в США і впродовж кількох десятиліть довела свою ефективність [3,4,17]. Подібно до USMLE в Україні з 2005 р. запроваджено ліцензійний іспит КРОК, який за своєю структурою відповідає всім критеріям Multiple Choice Questions [9,11,14]. Зміст тестових іспитів затверджується щорічно Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) України і повинен відповідати освітньо-професійним програмам, які затверджуються Міністерством освіти України. У 2019 р. МОЗ України внесено зміни щодо переформатування ліцензійного іспиту КРОК 1 для здобувачів вищої медичної освіти «Магістр» за спеціальностями 222 «Медицина» та 228 «Педіатрія» галузі знань «22 Охорона здоров'я» у вигляді Єдиного державного кваліфікаційного іспиту (ЄДКІ). Компоненти етапів іспиту ЄДКІ передбачають двоетапне складання іспиту спеціальностей 222 «Медицина» та 228 «Педіатрія». Перший етап (на третьому курсі) передбачає складання інтегрованого тестового іспиту КРОК 1 та іспиту з англійської мови професійного спрямування [11], дає змогу оцінити рівень професійної компетентності здобувачів вищої медичної освіти з фундаментальних дисциплін. Другий етап (на шостому курсі) складається з інтегрованого іспиту КРОК 2 та клінічного іспиту, дає змогу оцінити рівень професійної компетентності з професійно-орієнтованих дисциплін.

Так, відповідно до прийнятих змін, по-перше, ЄДКІ мають скласти всі майбутні фахівці медичних спеціальностей. Це означає, що всі здобувачі медичних університетів оцінюються за єдиними вимогами і повинні відповідати високому рівню компетенцій; по-друге, уніфікований підхід до оцінювання знань майбутніх фахівців дає змогу здійснити розподіл до інтернатури за єдиним підходом. Для спеціальностей 222 «Медицина» і 228 «Педіатрія» зміст першого етапу ЄДКІ КРОК 1 включає такі біомедичні дисципліни, як біологія (6–8%), нормальна анатомія (9–11%), гістологія (4–6%), нормальна фізіологія (13–17%), біохімія (13–17%), патологічна фізіологія (13–17%), патологічна анатомія (10–14%), мікробіологія (7–9%), фармакологія (11–15%) [4]. Серед вищезазначених дисциплін саме біологічна хімія (БХ) є фундаментальною у майбутній професійній діяльності здобувачів для розуміння основ функціонування організму людини за нормальних умов та при патологічних станах. В умовах змішаної та дистанційної форм освітнього процесу вивчення БХ з використанням засобів інформаційно-комунікативних технологій (ІКТ) супроводжується певними труднощами через недостатню візуалізацію проведення лабораторних досліджень [8] здобувачами вищої медичної освіти, тому постала необхідність дослідити якість знань і навичок субтестової складової «БХ» спеціальностей 222 «Медицина» і 228 «Педіатрія» [12,15].

Зважаючи на актуальність значення інтегрованого іспиту, нами проаналізовано динаміку показників успішності складання ЄДКІ КРОК 1 Національного медичного університету (НМУ) імені О.О. Богомольця, окремо приділено увагу результатам субтестової складової дисципліни «Біологічна та біоорганічна хімія». Аналіз основних показників дає змогу виявити умови та фактори, які впливають на результати тестування, у тому числі з БХ, що дозволяє підвищити ефективність освітнього процесу на кафедрі медичної біохімії та молекулярної біології НМУ імені О.О. Богомольця.

Мета дослідження — провести порівняльний аналіз результатів успішності складання першого етапу ЄДКІ КРОК 1 здобувачами вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» в Україні та в НМУ імені О.О. Богомольця.

Період дослідження охоплював етап дистанційного навчання під час пандемії COVID-19 (2019–2020 рр.), етап змішаного навчання (2020–2021 рр.) з використанням засобів ІКТ. Одержані результати доводять методами математичної статистики ефективність організаційних форм навчання у визначені періоди з використанням засобів ІКТ.

Матеріали та методи дослідження

Матеріали: аналітичні довідки до результатів складання першого етапу ЄДКІ КРОК 1, надані Центром тестування при МОЗ України за період 2019–2021 рр. [4]. У ході аналізу розраховано середні арифметичні показники

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

результатів успішності складання ліцензійного іспиту КРОК 1 в Україні та НМУ імені О.О. Богомольця за спеціальністю 228 «Педіатрія»; середні арифметичні результати успішності за субтестами; коефіцієнт кореляції між середніми арифметичними результатів складання КРОК 1 в НМУ імені О.О. Богомольця та загальноукраїнським показником.

Національний показник успішності (НП) — показник успішності складання першого етапу ЄДКІ КРОК 1 за спеціальністю 228 «Педіатрія» в Україні; загальний показник успішності — показник успішності складання першого етапу ЄДКІ КРОК 1 в НМУ імені О.О. Богомольця здобувачами вищої медичної освіти за спеціальностями 222 «Медицина» і 228 «Педіатрія» (ЗП) та показник успішності складання першого етапу ЄДКІ КРОК 1 в НМУ імені О.О. Богомольця здобувачами вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» (ЗПпед); показник успішності складання субтестової складової ліцензійного іспиту КРОК 1 «БХ» в Україні — $ПУ_{БХ}(1)$, в НМУ імені О.О. Богомольця здобувачами вищої медичної освіти за спеціальностями 222 «Медицина» і 228 «Педіатрія» — $ПУ_{БХ}(2)$, в НМУ імені О.О. Богомольця здобувачами вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» — $ПУ_{БХ}(3)$.

Результати аналізу дали змогу порівняти ефективність форм освітнього процесу здобувачів у період пандемії (дистанційна форма навчання — 2019/2020 навчальний рік), у період переходу до змішаної форми освітнього процесу (2020/2021; 2021/2022 навчальний роки) з використанням засобів ІКТ [12,13]. Порівняння ефективності форм організації освітнього процесу в НМУ імені О.О. Богомольця в зазначені періоди на основі результатів успішності першого етапу ЄДКІ КРОК 1 дало можливість коригувати форми та методи підготовки здобувачів медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Методи дослідження: статистичну значущість порівняльних показників доведено з використанням F-критерію Фішера зі статистичною похибкою, яка відповідала заданому значенню для ⩽0,05 [18]. Це дало змогу визначити рівень достовірності порівнюваних показників у період 2019–2021 рр. та їхню залежність від факторів освітнього процесу.

Результати дослідження та їх обговорення

Спеціальність «Педіатрія»: національний показник успішності. При вступі до НМУ імені О.О. Богомольця за спеціальністю 228 «Педіатрія» традиційно тримається високий конкурс, тому ефективність освітнього процесу завжди відповідає належному рівню підготовки майбутніх фахівців. Переважна більшість здобувачів вищої медичної освіти навчається за рахунок державних коштів. У зв'язку з цим результати успішності складання інтегрованого іспиту КРОК 1 саме за цією спеціальністю стали предметом нашого дослідження. Проаналізовано показники успішності здобувачів вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» за умов різної організації проведення освітнього процесу. Результати аналізу показників успішності наведено на рисунку 1.

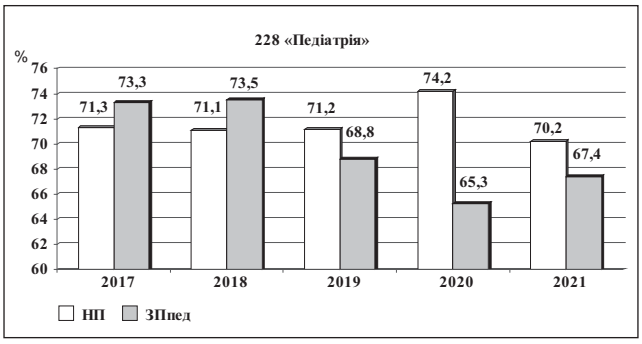


Рис. 1. Зміна національного показника успішності в Україні (НП) та загального показника успішності в НМУ імені О.О. Богомольця (ЗПпед) здобувачів вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» (2017–2021 рр.)

Аналіз показників успішності складання першого етапу ЄДКІ КРОК 1 здобувачами вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» в Україні у 2017–2018 рр. за аудиторної форми організації освітнього процесу, без використання засобів ІКТ, показав позитивну динаміку: на тлі стабільного значення НП (71%) ЗПпед підвищився на 2,3%. Варто наголосити, що рівень підготовки майбутніх фахівців медичними університетами визначено нами на достатньому рівні. У перехідний період від аудиторної до дистанційної форми організації освітнього процесу через пандемію COVID-19 (2018–2019 рр.) з упровадженням засобів ІКТ значення НП залишилося стабільним, а значення ЗПпед успішності здобувачів вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» знизилося на 4,7%. Це був перший, масовий досвід роботи закладів вищої освіти з використанням ІКТ у повному дистанційному форматі [13]. Іншою причиною зниження рівня показників тестування був стан здоров'я учасників освітнього процесу у зв'язку із захворюванням на COVID-2019.

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

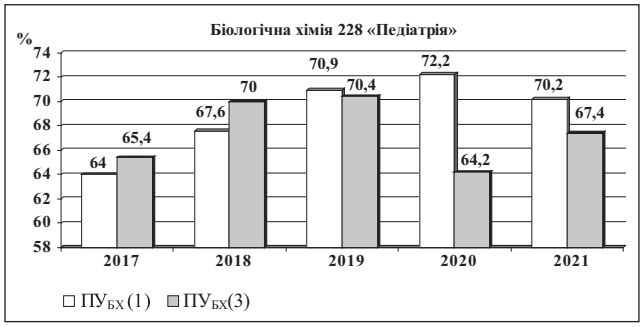


Рис. 2. Зміна показника успішності з субтестової складової «Біологічна хімія» в Україні ($ПУ_{БХ}(1)$) та в НМУ імені О.О. Богомольця ($ПУ_{БХ}(3)$) за спеціальністю 228 «Педіатрія» (2017–2021 рр.)

Як свідчать дані ТОВ «Мінфінмедіа» [10], на період складання першого етапу ЄДКІ КРОК 1 припав пік захворюваності.

Підвищення НП на 3% у період 2019–2020 рр. свідчить про стабілізацію дистанційної форми організації освітнього процесу у вищій медичній освіті, але ЗПпед успішності здобувачів вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» у вищезазначений період знизився на 3,5%. Можна припустити, що більшість закладів вищої медичної освіти зосередилися на удосконаленні освітнього процесу 222 «Медицина», проте адаптація за спеціальністю 228 «Педіатрія» залишилася поза увагою. Однак у 2021 р. про підвищення ЗПпед успішності здобувачів вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» (2,1%) на тлі зниження НП (4%) можна сказати, що вжито ефективних адаптаційних заходів щодо підготовки здобувачів до складання першого етапу ЄДКІ КРОК 1.

Спеціальність «Педіатрія»: показник успішності з субтестової складової «Біологічна хімія». Зважаючи на загальнонаціональну тенденцію зниження показників успішності здобувачів вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія», кафедрою медичної біохімії та молекулярної біології вжито заходів щодо удосконалення методичних рекомендацій з метою ефективного забезпечення дистанційної форми організації освітнього процесу засобами ІКТ. З цією метою розроблено відеоконвент дисципліни, урізноманітнено форми контролю знань здобувачів вищої медичної освіти тощо. Зокрема, оновлено та удосконалено тестові завдання до курсу «Біологічна та біоорганічна хімія», доповнено перелік тестів англомовними варіантами, методичні рекомендації для самостійної підготовки до практичних занять урізноманітнено завданнями на встановлення причинно-наслідкових зв'язків, які були адаптовані до ІКТ навчання. Щоб переконатися в ефективності запроваджених заходів на кафедрі медичної біохімії та молекулярної біології НМУ імені О.О. Богомольця, нами проаналізовано показники успішності першого етапу ЄДКІ КРОК 1 упродовж 2017–2021 рр., результати якого наведено на рисунку 2.

Аналіз наведених результатів показав, що якість підготовки здобувачів вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» з субтестової складової «БХ» в НМУ імені О.О. Богомольця була на 2% вищою за аналогічну по Україні у період 2017–2018 рр., коли освітній процес проводився за аудиторною формою навчання без залучення засобів ІКТ.

За переходу до дистанційної форми навчання з використанням ІКТ організації освітнього процесу в період пандемії COVID-19 у 2019 р. спостерігалося незначне підвищення показника успішності складання БХ на 1% здобувачами вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» як по Україні, так і на 3,3% в НМУ імені О.О. Богомольця. Слід зазначити, що на тлі зменшення ЗПпед (на 4,7%) успішності здобувачів вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» показник успішності $ПУ_{БХ}(3)$ підвищився. Отже, кафедра медичної біохімії та молекулярної біології НМУ імені О.О. Богомольця ефективно адаптувала методичні підходи до вивчення дисципліни з використанням засобів ІКТ та підготовки здобувачів вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» до успішного складання першого етапу ЄДКІ КРОК 1. У період стабілізації дистанційної форми організації освітнього процесу за активного залучення засобів ІКТ (2020 р.) на тлі підвищення показника успішності $ПУ_{БХ}(1)$ (~ на 1%) спостерігалося зниження показника успішності $ПУ_{БХ}(3)$ першого етапу ЄДКІ КРОК 1 здобувачами вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» в НМУ імені О.О. Богомольця на 6,2%. Можна припустити, що одним із факторів погіршення успішності стала актуалізація спеціалізованих дисциплін педіатричного спрямування та їх збільшення в навчальній програмі. У 2021 р. переглянуто робочі навчальні плани за спеціальністю 228 «Педіатрія», удосконалено та адаптовано до європейської інтеграції вищої медичної освіти [2,16] кафедрою медичної біохімії та молекулярної біології НМУ імені О.О. Богомольця тематичні плани з дисципліни «БХ», враховуючи спеціалізацію здобувачів та фор-

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

Таблиця 1

Показники успішності складання першого етапу ЄДКІ КРОК 1 здобувачами вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» (%)

Рік навчання	НП	ЗПпед	$ПУ_{БХ}(1)$	$ПУ_{БХ}(3)$
2017	71,3	73,3	64,0	65,4
2018	71,1	73,5	67,6	70,0
2019	71,2	68,8	70,9	70,4
2020	74,1	65,3	72,2	64,2
2021	70,2	67,4	80,2	77,8

Таблиця 2

Розрахунок критерію Фішера для показників гіпотез

Рік навчання	ЗПпед,%	φ^1	Значення σ^2	$ПУ_{БХ}(3)$,%	φ^2	Значення σ^2
2017	73,3	3,62	0,4263	65,4	3,59	0,3896
2021	67,4	3,86	0,5034	77,8	4,11	0,6914
			F_{emp} = 1,18			F_{emp} = 1,77

Примітки: φ^1 — середнє значення ЗПпед за 2017–2021 рр.; φ^2 — середнє значення $ПУ_{БХ}(3)$ за 2017-2021 рр.; σ^2 — показник дисперсії другої сукупності, величина розсіяння значень відносно середнього значення розподілу; F_{emp} — розрахунок одержаних результатів дослідження відносно критичних значень.

му проведення освітніх занять засобами ІКТ [5,7]. Як результат, на тлі зменшення показника успішності складової ліцензійного іспиту КРОК 1 субтесту з «БХ» $ПУ_{БХ}(1)$ на 2% спостерігалося підвищення аналогічного показника успішності здобувачів вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» в НМУ імені О.О. Богомольця на 3,2%. За даними рисунку 2, відмічалися позитивні зміни в підготовці здобувачів вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія», зумовлені удосконаленням організації освітньої діяльності майбутніх фахівців кафедрою медичної біохімії та молекулярної біології НМУ імені О.О. Богомольця з використанням засобів ІКТ.

Спеціальність «Педіатрія»: визначення рівня достовірності припущень. Припущення щодо впливу організації освітнього процесу засобами ІКТ на показники успішності складання першого етапу ЄДКІ КРОК 1 здобувачами вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» нами перевірено методами математичної статистики [1,6]. Узагальнені показники успішності здобувачів у період 2017–2021 рр. наведено в таблиці 1.

З метою доведення припущення щодо удосконалення освітнього процесу підготовки здобувачів вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» під час переходу до дистанційної форми навчання з використанням засобів ІКТ застосовано методи математичної статистика, зокрема, порівняння показників за допомогою F-критерію Фішера. Проведено порівняння числових даних критерію, проаналізовано дані відповідно до таблиць F-значень [18]. За нульовою гіпотезою нашого припущення, різниця показників успішності складання першого етапу ЄДКІ КРОК 1 здобувачами вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» не залежить від методів навчання, а є результатом освітнього процесу. Альтернативною гіпотезою визначено припущення, що різниця між показниками обумовлена впливом удосконалених методичних підходів під час адаптації освітнього процесу до дистанційної форми навчання з використанням засобів ІКТ. Розрахунок критерію Фішера (F-критерію) для показників нульової та висунутої гіпотез здійснено за формулами [18]. Результати обчислення F-критерію наведено в таблиці 2.

Аналіз наведених у таблиці 2 даних дав змогу порівняти дисперсії значень для за спеціальністю 228 «Педіатрія» у 2017 р. (0,4263) та у 2021 р. (0,5034). Обчислення F_{emp}-критерію ЗПпед мало цифрове значення 1,18. Відповідні обчислення здійснено для $ПУ_{БХ}(3)$ здобувачів вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» за субтестом «БХ» в НМУ імені О.О. Богомольця. Як бачимо, показник дисперсії у 2017 р. становив 0,3896, а у 2021 р. — 0,6914. Розрахунок F_{emp}-критерію $ПУ_{БХ}(3)$ мав значення 1,77. Для перевірки достовірності визначених показників проведено порівняння показників F_{emp}-критерію з показником F-критерію теоретичного (F_{krit}), значення якого наведено в таблицях [6]. Встановлено, що значення F_{krit} для здобувачів вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» для показників успішності $ПУ_{БХ}(3)$ у період 2017–2021 рр. з використанням засобів ІКТ були в межах 2,0–1,7. Відповідно до порівняння значень F-критерію для здобувачів освіти за спеціаль-

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

Таблиця 3

Динаміка змін показників переходу від очної форми навчання до стабілізованої дистанційної з використанням інформаційно-комунікативних технологій

Рік	Критерій «склав/ не склав»	НП	$ПУ_{БХ}(1)$	ЗП	$ПУ_{БХ}(2)$	ЗПпед	$ПУ_{БХ}(3)$
	2	3	4	5	6	7	8
2019	60,5	71,2	70,9	76,0	77,2	68,8	70,4
2021	60,0	70,2	80,2	69,9	77,8	67,4	77,8

ністю 228 «Педіатрія» ЗПпед із стандартними показниками F_{krit}, можна зробити висновок, що величина F_{emp}=1,77 належить встановленим межам і доводить достовірність висунутого припущення. Значення F_{emp} 1,18 показників $ПУ_{БХ}(3)$ не належить визначеним межам, не може залежати від педагогічних умов освітнього процесу, а отже, є випадковим, а не закономірним. У зв'язку з цим постало питання перевірити достовірність результатів позитивної динаміки показників одержаних здобувачами вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» за 2019–2020 рр. з використанням засобів ІКТ. Аналіз статистичних даних та динаміки змін переходу освітнього процесу від аудиторної до стабільно-дистанційної форми навчання з використанням ІКТ проведено за критеріями «склав/не склав» — показник 2, «НП» — показник 3, «$ПУ_{БХ}(1)$» — показник 4, «ЗП» — показник 5, «$ПУ_{БХ}(2)$» — показник 6, «ЗПпед» — показник 7, «$ПУ_{БХ}(3)$» — показник 8, значення яких у відсотках наведено в таблиці 3.

Аналіз результатів, наведених у таблиці 3, свідчить про незначне зниження загальних показників успішності 2, 3, 5 і 7. Припускаємо, що такі зміни можуть бути пов'язані з адаптаційним періодом переходу до стабільної форми дистанційної освіти. Повноцінне дистанційне навчання передбачає стабільний доступ до інтернету, наявність мобільних технічних засобів (ноутбук, планшет, смартфон тощо) в усіх учасників освітнього процесу. Тому адаптаційний період відзначився низкою технічних проблем, які зумовили відсутність рівних умов для учасників освітнього процесу. Аналіз показників 4, 6 і 8 свідчить про суттєво позитивні зміни в успішності здобувачів освіти в період переходу до дистанційної форми навчання з використанням засобів ІКТ. Однією з причин позитивних результатів є впровадження платформи дистанційного навчання LIKAR_NMU в НМУ імені О.О. Богомольця, здобувачі та викладачі на постійній основі мають досвід навчання та користування. Окрім цього, удосконалення методичних підходів до підготовки здобувачів вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» показує ефективність запроваджених заходів із використанням засобів ІКТ. На основі аналізу одержаних результатів можна констатувати, що позитивні зміни за показниками 4, 6 і 8 відбулися завдяки удосконаленню методичних підходів до дистанційної комунікації між викладачами та здобувачами. Для доведення достовірності та обробки одержаних результатів дослідження за всіма показниками використано методи математичної статистики [6]. Зокрема, у дослідженні було декілька показників, тому проведено обчислення F-критерію з визначенням дисперсії та порівняння параметрів генеральних сукупностей [1], результати розрахунків дисперсій показників 2019 р. та 2021 р. для показників 3, 5 і 7 наведено в таблиці 4.

Таблиця 4

Результати розрахунків дисперсій для показників успішності здобувачів за спеціальністю 228 «Педіатрія» в Україні та НМУ імені О.О. Богомольця

Показник	Значення дисперсії
НП	0,40502374
ЗП	0,43663241
ЗПпед	0,42603149

Нульова гіпотеза передбачає, що зазначені вибірки не залежні й узяті з генеральних

Таблиця 5

Розрахунок F-критерію для показників гіпотез для показників успішності здобувачів за спеціальністю 228 «Педіатрія» в Україні та НМУ імені О.О. Богомольця

Показник	Показник F-критерію для порівняння з F_{krit} (1,6–1,0)	
	F_{emp}-2019	F_{emp}-2021
НП	1,08	1,16
ЗП	1,19	1,29
ЗПпед	1,12	1,26

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

Таблиця 6

Результати розрахунків дисперсій для показників успішності субтестової складової «Біологічна хімія» здобувачів за спеціальністю 228 «Педіатрія» в Україні та НМУ імені О.О. Богомольця

Показник	Значення дисперсії
$ПУ_{БХ}(1)$	0,57213018
$ПУ_{БХ}(2)$	0,52639053
$ПУ_{БХ}(3)$	0,54443787

Таблиця 7

Розрахунок F-критерію для показників успішності субтестової складової «Біологічна хімія» здобувачів за спеціальністю 228 «Педіатрія» в Україні та НМУ імені О.О. Богомольця

Показник	Показник F-критерію для порівняння з F_{krit} (1,6–1,0)	
	F_{emp}-2019	F_{emp}-2021
$ПУ_{БХ}(1)$	1,14	1,04
$ПУ_{БХ}(2)$	1,21	1,08
$ПУ_{БХ}(3)$	1,13	1,12

сукупностей з однаковими дисперсіями при коефіцієнті значущості α=0,05. Тоді, α^2теор (генеральна сукупність за таблицею значущості [6] для показника α=0,05) буде мати значення 0,475, при цьому межа відхилення становить 1,96. Аналіз розрахунків свідчить, що значення показників не входять до меж дії дисперсії, отже, можна стверджувати, що результати показників успішності 3, 5 і 7 у 2021 р. є випадковими, а не закономірними. Результати обчислення критерію Фішера наведено в таблиці 5.

За стандартизованою таблицею, F_{krit} для результатів дослідження має значення 1,6–1,0. Аналіз даних таблиці 5 свідчить, що значення F-критерію доводять достовірність одержаних результатів, оскільки значення F_{emp} для 2019 (1,08–1,18) та F_{emp} для 2021 (1,16–1,29) знаходяться в межах імовірності згідно з таблицею теоретичних значень F-критерію (F_{krit}) [6]. Отже, результати, отримані у 2019 р. та 2021 р., знаходяться в межах імовірності, але результати 2019 р. більш достовірні.

Також перевірено достовірність результатів за показниками 4, 6 і 8, дані яких наведено в таблиці 6.

Нульова гіпотеза передбачає, що визначені вибірки не залежні й узяті з генеральних сукупностей з однаковими дисперсіями при коефіцієнті значущості α=0,05. Тоді, σ^2теор буде мати значення 0,475, при цьому межа відхилення становить 1,96. За даними таблиці 6, значення показників 4, 6 і 8 входять до меж дії дисперсії, отже, можна стверджувати, що результати показників успішності 4, 6 і 8 у 2021 р. є закономірними, а не випадковими.

Результати обчислення критерію Фішера наведено в таблиці 7.

Аналіз показників, наведених у таблиці 7, свідчить, що значення F-критерію доводять достовірність одержаних результатів, оскільки значення F_{emp} для 2019 р. (1,13–1,21) та F_{emp} для 2021 р. (1,04–1,12) знаходяться в межах імовірності згідно з таблицею теоретичних значень F-критерію (F_{krit}) [6]. Отже, результати, отримані у 2019 р. та 2021 р., знаходяться в межах імовірності, проте результати показників 4, 6 і 8 за 2021 р. більш достовірні. Таким чином, можна стверджувати, що на результати успішності у 2021 р. вплинули спеціально створені умови, запроваджені кафедрою медичної біохімії та молекулярної біології НМУ імені О.О. Богомольця.

Висновки

У дослідженні проаналізовано результати складання першого етапу ЄДКІ КРОК 1 здобувачами вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» в Україні протягом 2017–2021 рр. Здійснено порівняльний аналіз показників успішності здобувачів вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» в НМУ імені О.О. Богомольця з показниками по Україні у 2017–2021 рр. Досліджено динаміку середніх показників успішності субтестової складової першого етапу ЄДКІ КРОК 1 «БХ» здобувачів вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» у період дистанційної форми навчання через пандемію (2019/2020 навчальний рік), у період переходу на змішану форму навчання (2020/2021 навчальний рік).

Методами математичної статистики доведено припущення, що удосконалення методичних умов організації освітнього процесу підготовки здобувачів вищої медичної освіти за спеціальністю 228 «Педіатрія» впливає на успішність складання першого етапу ЄДКІ КРОК 1.

Перспективним вважаємо дослідження показників успішності в період воєнного стану в Україні з використанням засобів ІКТ під час освітнього процесу в НМУ імені О.О. Богомольця.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

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

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bronshtein IN, Semendyayev KA, Musiol G, Muehlig H. (2004). Probability Theory and Mathematical Statistics. In: Handbook of Mathematics. Berlin, Heidelberg: Springer: 743–794. doi: 10.1007/978-3-662-05382-9_16.
2. Cangiarella J, Cohen E, Rivera R, Gillespie C, Abramson S. (2020). Evolution of an accelerated 3-year pathway to the MD degree: the experience of New York University Grossman School of Medicine. Academic Medicine. 95 (4): 534–539. doi: 10.1097/ACM.0000000000003013.
3. Chaudhry HJ, Katsufrakis PJ, Tallia AF. (2020). The USMLE Step 1 Decision: An Opportunity for Medical Education and Training. Journal of the American Medical Association. 323 (20): 2017–2018. doi: 10.1001/jama.2020.3198.
4. De Lange S. (2001). The European Union of Medical Specialists and speciality training. European Journal of Anaesthesiology. 18 (9): 561–562. doi: 10.1046/j.1365-2346.2001.00996.x.
5. Dickinson BL, Gibson K, Van Der Kolk K, Greene J, Rosu CA, Navedo DD et al. (2020). It is this very knowledge that makes us doctors: an applied thematic analysis of how medical students perceive the relevance of biomedical science knowledge to clinical medicine». BMC Medical Education. 20 (1): 356. doi: 10.1186/s12909-020-02251-w.
6. Gonda D, Pavlovičová G, Duriš V, Tirpáková A. (2022). Implementation of Pedagogical Research into Statistical Courses to Develop Students' Statistical Literacy. Mathematics. 10 (11): 1793. doi: 10.3390/math10111793.
7. Hejda G, Mazur A, Dembiński Ł, Peregud–Pogorzelski J, Jackowska T, Walczak M, Szczepański T. (2020). Healthcare for children and adolescents in Poland. Turkish Archives of Pediatrics. 55 (1): 63–68. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.90692.
8. Ishchenko A, Stuchynska N, Tolmachova V. (2022). Efficiency of the Methods for Forming the Chemical Safety Competence of Future Doctors. Revista Romaneasca Pentru Educatie Multidimensionala. 14 (4): 131–144. doi: 10.18662/rrem/14.4/633.
9. Kovacs E, Schmidt AE, Szocska G, Busse R, McKee M, Legido–Quigley H. (2014). Licensing procedures and registration of medical doctors in the European Union. Clinical Medicine Journal. 14 (3): 229–238. doi: 10.7861/clinmedicine.14–3–229.
10. MINFINMEDIA in Ukraine. (2020). Coronavirus in Ukraine. Official website of the Ministry of Finance of Ukraine. [ТОВ «МІНФІНМЕДІА». (2020). Коронавірус в Україні. Офіційний сайт МФ України]. URL: https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/ukraine/2020–06/.
11. Ministry of Health of Ukraine. (2023). Analytical references and reports of the testing Center at the Ministry of Health of Ukraine. Kyiv: DO «Testing Center». [Міністерство охорони здоров'я України. (2023). Анатіличні довідки та звіти Центру тестування при Міністерстві охорони здоров'я України. Київ: ДО «Центр тестування»]. URL: https://www.testcentr.org.ua/uk/ispyty/dokumenty-i-materialy/analitychni-dovidky.
12. Obernikhina N, Stechenko O, Yanitska L. (2022). The unified state qualification exam in Ukraine and Bogomolets National Medical University. The XII International Scientific and Practical Conference «Actual priorities of modern science, education and practice». March 29 — April 01, 2022, Paris, France: 507–512. doi: 10.46299/ISG.2022.1.12.
13. Obernikhina NV, Sanzhur TS, Gayova LV. (2021). The Unified State Qualification Exam in Ukraine and Bogomolets National Medical University under COVID-19 Conditions. Journal of Public Health. 6; 1: 151. https://juniperpublishers.com/jojph/pdf/JOJPH.MS.ID.555679.pdf.
14. Park J. (2010). Constructive multiple-choice testing system. British Journal of Educational Technology. 41; 6: 1054–1064, doi: 10.1111/j.1467-8535.2010.01058.x.
15. Petruk V, Rudenko Yu, Yurchenko A, Kharchenko I, Kharchenko S, Semenikhina O. (2022). Analysis of the Results of the Pedagogical Experiment on the Integrated Analysis of the Average and Dispersions. International Journal of Modern Education and Computer Science (IJMECS). 14; 6: 25–34. doi:10.5815/ijmecs. 2022.06.03.
16. Rideout M, Dawlett M, Plant J, Chitkara M, Trainor JL. (2021). Essential yet Ill-defined: leadership roles to support fourth-year medical students in pediatrics. Medical Education online. 26 (1): 1950108. doi: 10.1080/10872981.2021.1950108.
17. Smajdor A, Herring J, Wheeler R. (2021). Doctors and the General Medical Council (GMC). Oxford Handbook of Medical Ethics and Law: 201-210. doi: 10.1093/med/9780199659425.003.0019.
18. Welz T, Doebler Ph, Pauly M. (2022). Fisher transformation based confidence intervals of correlations in fixed- and random-effects meta-analysis. British Journal of Mathematical and Statistical Psychology. 75; 1: 1-22. doi: 10.1111/bmsp.12242.

Відомості про авторів:
Оберніхіна Наталія Володимирівна — к.хім.н., доц., доц. ЗВО каф. медичної біохімії та молекулярної біології НМУ імені О.О. Богомольця.
Адреса: м. Київ, бульв. Шевченка, 13. https://orcid.org/0000-0003-1143-8924.
Яніцька Леся Василівна — к.біол.н., доц., зав. каф. медичної біохімії та молекулярної біології НМУ імені О.О. Богомольця.
Адреса: м. Київ, бульв. Шевченка, 13. https://orcid.org/0000-0002-8116-2022.
Постернак Наталія Олександрівна — к.пед.н., асистент каф. медичної біохімії та молекулярної біології НМУ імені О.О. Богомольця.
Адреса: м. Київ, бульв. Шевченка, 13. https://orcid.org/0000-0002-4501-5463.
Стаття надійшла до редакції 20.07.2023 р., прийнята до друку 10.10.2023 р.

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

УДК 612.766.1-053.2:[616.98:578.834COVID-19]-036.8

О.І. Дорош[1,2,3], С.М. Тимчишин[1], І.П. Мелько[1,2,4], В.Б. Волощук[1], Ю.В. Лізаров[5], Т.О. Кочеркевич[1], О.С. Кремінська[6], А.М. Мих[1], Л.П. Середич[1], Н.І. Кіцера[7]

Генетична верифікація автозапального синдрому, спричиненого гетерозиготною мутацією в гені *SOCS1*, що маскувався під гемобластоз. Клінічний випадок

[1]КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», Україна
[2]Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна
[3]Клініка гематології DrSmart, м. Львів, Україна
[4]Центр медичних інновацій NOVO, м. Львів, Україна
[5]КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства», м. Луцьк, Україна
[6]Медична лабораторія CSD LAB, м. Київ, Україна
[7]Інститут спадкової патології НАМН України, м. Львів

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 133-141. doi 10.15574/SP.2023.134.133

For citation: Dorosh OI, Tymchyshyn SM, Melko IP, Voloshchuk VB, Lizarov YuV, Kreminska OS et al. (2023). Genetic verification of an autoinflammatory syndrome caused by a heterozygous mutation in the SOCS1 gene masquerading as hemoblastosis. Clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 133-141. doi 10.15574/SP.2023.134.133.

Сімейний автозапальний синдром з імунодефіцитом або без нього (autoinflammatory syndrome with or without immunodeficiency — AISIMD), спричинений гетерозиготною мутацією в гені *SOCS1* на хромосомі 16p13, характеризується появою різних аутоімунних ознак зазвичай у перші десятиліття життя, хоча повідомлялося й про пізніший початок. До типових ознак AISIMD належать автоімунна цитопенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія та лімфаденопатія. Можливі також зміни у клітинному імунітеті та гіпогаммаглобулінемія.

Мета — навести поєднання клінічних, візуалізаційних і лабораторних ознак у дев'ятирічного пацієнта з автозапальним синдромом і нетяжким імунодефіцитом, спричиненим гетерозиготною мутацією в гені *SOCS1*; акцентувати на важливості генетичних тестів для остаточної верифікації діагнозу.

Клінічний випадок. Описано особливості діагностики автозапального синдрому, спричиненого гетерозиготною мутацією в гені *SOCS1*, у 9-річного хлопця. Хвороба проявлялася лабораторно: лейкопенією з нейтропенією, моноцитозом, тромбоцитопенією, підвищенням маркерів запалення — С-реактивного білка і швидкості осідання еритроцитів, порушенням клітинного імунітету (зворотне співвідношення CD4/CD8, знижена кількість NK-клітин (CD3-CD16+CD56+), зниження CD19, підвищення відсотка двічі негативних Т-лімфоцитів (Neg. In T- Double LF (CD3+CD4-CD8-); клінічно: гіпертермією, рецидивуючим афтозним стоматитом, синдромом подразненого кишечника, прогресуючим генералізованим лімфопроліферативним синдромом. Проводилася диференціальна діагностика щодо гемобластозу, який заперечено. Згодом наявність виразки в клубовій кишці та муцинозної метаплазії в покривному епітелії дали підставу діагностувати запальне захворювання кишечника: хвороба Крона з ураженням термінального відділу тонкої кишки. Верифікація кінцевого діагнозу автозапального синдрому, спричиненого гетерозиготною мутацією в гені *SOCS1*, відбулася за допомогою секвенування геному.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: автозапальний/автоімунний синдром, гетерозиготна мутація в гені *SOCS1*, секвенування геному, цитопенія, лімфопроліферативний синдром, імунодефіцит, діти.

Genetic verification of an autoinflammatory syndrome caused by a heterozygous mutation in the SOCS1 gene masquerading as hemoblastosis. Clinical case

O.I. Dorosh[1,2,3], S.M. Tymchyshyn[1], I.P. Melko[1,4], V.B. Voloshchuk[1], Yu. V. Lizarov[5], O. S. Kreminska[6], A.M. Mykh[1], L.P. Seredych[1], N.I. Kitsera[7]
[1]CNE of Lviv Regional Council «Western Ukrainian Specialized Pediatric Medical Centre», Ukraine
[2]Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine
[3]Hematology Clinic DrSmart, Lviv, Ukraine
[4]Center for Medical Innovations NOVO, Lviv, Ukraine
[5]The Municipal Enterprise «Volyn Regional Territorial Mother and Child Health Care Center» of the Volyn Regional Council, Lutsk, Ukraine
[6]CSD LAB Medical Laboratory, Kyiv, Ukraine
[7]Institute of Hereditary Pathology of the NAMS of Ukraine, Lviv

Familial autoinflammatory syndrome with or without immunodeficiency (AISIMD), caused by a heterozygous mutation in the *SOCS1* gene on chromosome 16p13, is characterized by the appearance of various autoimmune signs usually in the first decades of life, although later onset has been reported. Typical features of AISIMD include autoimmune cytopenia, thrombocytopenia, hemolytic anemia and lymphadenopathy, possible alterations in cellular immunity, and hypogammaglobulinemia.

Purpose — to present a combination of clinical, imaging and laboratory signs in a nine-year-old patient with autoinflammatory syndrome and mild immunodeficiency caused by a heterozygous mutation in the *SOCS1* gene; to emphasise the importance of genetic tests for definitive diagnosis.

Clinical case. Features of diagnosis of autoinflammatory syndrome caused by heterozygous mutation in the *SOCS1* gene in a 9-year-old boy are described. The disease was manifested in the laboratory by leukopenia with neutropenia, monocytosis, thrombocytopenia, an increase in markers of inflammation — C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR), impaired cellular immunity (inverse CD4/CD8 ratio, reduced number of NK cells (CD3-CD16+CD56+), decrease in CD19, increase in the per cent of double-negative T-lympho-

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

cytes (Neg. In T- Double LF (CD3+CD4-CD8-); clinical: hyperthermia, recurrent aphthous stomatitis, irritable bowel syndrome, progressive generalized lymphoproliferative syndrome. Differential diagnosis with hemoblastosis was carried out, which was denied. Subsequently the presence of an ulcer in the ileum and mucinous metaplasia in the covering epithelium gave grounds to diagnose an inflammatory bowel disease: Crohn's disease with damage to the terminal part of the small intestine. Verification of the final diagnosis of an autoinflammatory syndrome caused by a heterozygous mutation in the *SOCS1* gene took place using genome sequencing.
The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.
No conflict of interests was declared by the authors.
Keywords: autoinflammatory/autoimmune syndrome, heterozygous mutation in the *SOCS1* gene, genome sequencing, cytopenia, lymphoproliferative syndrome, immunodeficiency, children.

Вступ

Порушення імунної регуляції, що характеризується лімфопроліферативним синдромом (лімфаденопатія і/або органомегалія), автоімунними явищами (переважно лейкопенія, нейтропенія та тромбоцитопенія) [1,10,11], слід диференціювати зі злоякісними захворюваннями кровотворення. У пацієнтів із комбінацією цитопенії, лімфопроліферативного синдрому, гіпертермії та рецидивуючого стоматиту виникають труднощі з діагностикою, оскільки застосовується багато лабораторних та інвазивних тестів для встановлення кінцевого діагнозу. За останнє десятиліття за допомогою генетичних досліджень ідентифіковано багато генів. Їхні мутації призводять до утворення тих чи інших клінічних фенотипів автозапальних/автоімунних захворювань та допомагають ідентифікувати низку надскладних і рідкісних нозологій [14].

Мета дослідження — навести поєднання клінічних, візуалізаційних і лабораторних ознак у дев'ятирічного пацієнта з автозапальним синдромом та нетяжким імунодефіцитом, спричиненим гетерозиготною мутацією в гені *SOCS1*; акцентувати на важливості генетичних тестів для остаточної верифікації діагнозу.

Від батьків пацієнта отримано інформовану згоду на публікацію цього звіту про випадок, а також будь-яких супровідних зображень.

Клінічний випадок

У дев'ятирічного пацієнта хвороба дебютувала в жовтні 2022 року з гарячки до фебрильних цифр, кашлю, болю в горлі. Амбулаторно тривало отримував антибактеріальну терапію, нестероїдні протизапальні препарати. Ефекту від терапії не було. Згодом з'явилися болючі виразки на бічній поверхні язика, слизовій оболонці ротової порожнини, припухлість правої стопи, періодичне підвищення температури тіла, загальна слабкість. У листопаді 2022 року перебував на стаціонарному лікуванні у Волинській обласній інфекційній лікарні з діагнозом «Позагоспітальна правобічна нижньодольова пневмонія, дихальна недостатність 0–I ст., афтозний стоматит». Після одужання, за 2 тижні відновилися прояви афтозного стоматиту, гіпертермія, а також турбував періодичний біль і дискомфорт у животі, були епізоди розвільнених випорожнень. На момент обстеження в загальному аналізі крові (ЗАК) виявлено лейкопенію ($2{,}98\times10^9$/л), тромбоцитопенію (149×10^9/л), прискорення швидкості осідання еритроцитів — ШОЕ (48 мм/год). Дитину переведено до відділення дитячої онкогематології КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства». З анамнезу відомо, що дитина народжена від 8-ї доношеної вагітності, 8-х пологів, народилася шляхом кесаревого розтину (попередні діти народжені). Ріс і розвився добре, часто не хворів. Щеплений за календарним планом. Сімейний анамнез обтяжений онкопатологією: в батька — лімфома Годжкіна з парціальною ремісією, стійка тромбоцитопенія, а в бабусі по батьковій лінії — злоякісна пухлина яєчників.

У КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства» в ЗАК утримувалася лейкопенія з нейтропенією, моноцитоз, наросла тромбоцитопенія (ЗАК: еритроцити (Ер) — $4{,}7\times10^{12}$/л, гемоглобін (Гб) — 115 г/л, лейкоцити (Ле) — $3{,}07\times10^9$/л, лейкоцитарна формула: метамієлоцити (мтмц) — 1%, паличкоядерні нейтрофіли (п) — 2%, сегментоядерні (с) — 14%, еозинофільні (е) — 7%, базофільні (б) — 1%, лімфоцити (л) — 38%, моноцити (м) — 37%, тромбоцити (Тр) — 122×10^9/л). Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості. Шкіра блідо-рожева, чиста, тургор збережений. Носове дихання вільне. Афти на бічній поверхні язика, слизовій оболонці ротової порожнини. Набряк правої щоки. Збільшені лімфовузли: з обох боків аксилярні справа — 1,5 см, зліва — 2,0 см; підщелепні справа — 1,4 см, зліва — 1,1 см; шийні та яремні справа — 1,2–1,6 см, зліва — 1,5–1,8 см; пахові спра-

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

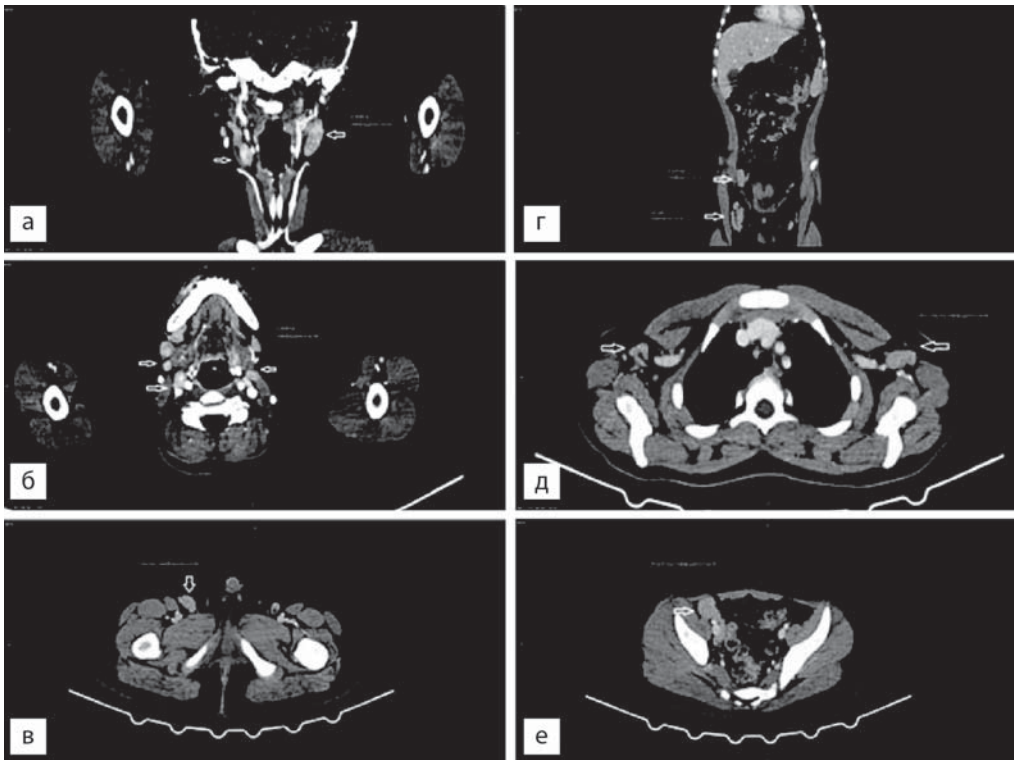


Рис. 1 (а–е). Комп'ютерна томографія: а, б — шийна лімфаденопатія; в — пахова лімфаденопатія; г — пахова та клубова лімфаденопатія; д — аксилярна лімфаденопатія; е — клубова лімфаденопатія

ва. Дихання жорстке, проводиться симетрично, хрипи відсутні, частота дихання — 20/хв, SpO_2 — 98%. Тони серця звучні, ритмічні, частота серцевих скорочень — 82/хв. Живіт м'який, не збільшений у розмірах, не болючий за пальпації, перистальтика збережена, печінка +3 см і селезінка +1 см з-під краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Випорожнення — у нормі. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) – гепатоспленомегалія; за даними комп'ютерної томографії — поліаденопатія підщелепних, яремних, аксилярних, брижових, зовнішніх клубових і пахових лімфовузлів справа, гепатоспленомегалія (рис. 1 а-е). З метою виключення гемобластозу хворому виконано аспіраційну та трепанаційну біопсію кісткового мозку (КМ). Аспірат КМ був гіперцелюлярним через розширення мієлоїдного паростка з переважанням молодих форм нейтрофілів і низьким вмістом сегментоядерних нейтрофілів, еритрон і мегакаріоцитарний паросток збережені, не виявлено ознак гематологічного захворювання. Патогістологічний висновок: КМ гіперклітинний з ознаками реактивної гіперплазії мієлоїдного паростка, без чітких ознак ураження лімфомою або лейкемією. У біохімічному аналізі крові (БАК): рівень сироваткових IgA, IgM, IgG, вітамін B_{12}, фолієва кислота, ревматоїдний фактор, тиреоїдна панель, інші біохімічні показники, кальпротектин у калі — у нормі, автоантитіла IgG до нуклеарних антигенів (ANA Screen) — 0,4 (норма (н) — <0,8, негативний), підвищений С-реактивний протеїн (СРП) — 22,6 мг/л (н — 0–6), сироватковий IgE — 237 МО/л (н — 0–87). За результатами дослідження клітинного імунітету на тлі лейкопенії виявлено дефіцит В- і Т-клітинної ланки імунітету. У грудні 2022 року пацієнта зі скаргами на зміни в ЗАК — зниження рівня тромбоцитів (Тр) та лейкоцитів (Ле) — консультовано лікарем-гематологом дитячим Клініки гематології DrSmart. Оскільки в наведених аналізах крові лейкопенія коливалася в межах $2{,}04–3{,}2×10^9$/л, число Тр становило $142–239–70–42–80–166×10^9$/л, показники ШОЕ були в діапазоні 21–30 мм/год, а також за даними дослідження КМ гемобластоз не верифіковано, дитячим гематологом Клініки гематології DrSmart пацієнта з підозрою на автоімунний лімфопроліферативний синдром (Autoimmune lymphoproliferative syndrome — ALPS) спрямовано до імунолога КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» і госпіталізовано до педіатричного відділення для комплексного обстеження.

На момент неодноразових госпіталізацій у параклінічних показниках: лейкопенія —

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

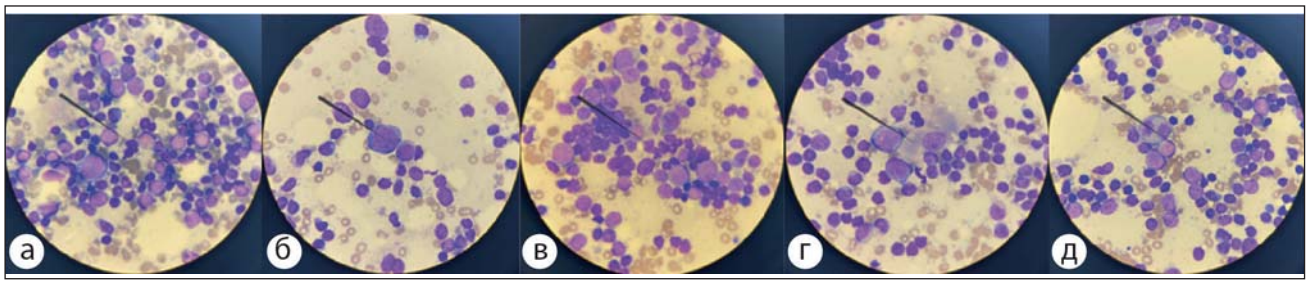


Рис. 2 (а–д). Цитоморфологічна картина відбитка лімфатичного вузла: а, б — на тлі зрілих лімфоцитів зустрічаються лімфобласти, частина з яких має вакуалізацію; в — на тлі зрілих лімфоцитів спостерігається збільшена кількість лімфобластів; г — на тлі зрілих лімфоцитів зустрічаються лімфобласти, частина з яких має вакуалізацію, поодиноко - макрофаги; д — на тлі зрілих лімфоцитів зустрічаються лімфобласти та структури мітозу

у межах 2,44–3,51×10^9/л, тромбоцитопенія — 14–42–80–116–139×10^9/л, показники червоної крові — постійно в нормі, ШОЕ — у діапазоні 18–21–22–37 мм/год, СРП — 50,69–67,66–88,4 нг/мл, феритин — 197,73–324,85 нг/мл (н — 7–140), полімеразно-ланцюгові реакції до цитомагаловірусу (CMV), Епштейн–Барр вірусу (EBV), парвовірусу B19 —негативні, SARS-CoV-2 IgG, COVID-19 — позитивний (10,89), SARS-CoV-2 IgM, COVID-19 — негативний (0,07), кальпротектин у калі — у нормі. Згодом у динаміці виявлено позитивний кальпротектин у калі, наростання лімфопроліферативного синдрому. За результатами УЗД: на рівні ілеоцекальної ділянки — конгломерат тканинних вузлів, найбільший розмірами 46×20×22 мм, окрім того, перифокально — лімфовузли — від 15 до 35 мм, описані вузли із ділянками посиленого кровоплину розташовані впритул до магістральних судин. Справа коло здухвинного судинногопучкауверхньомуйогосегментіструктура, зовні подібна до лімфовузла з центральним типом кровоплину, розміром 50×35×20 мм. Нижче, з переходом на пахову ділянку лімфовузли розмірами 19×8 мм, 39×14 мм, зниженої ехогенності, з вираженим посиленням кровоплину, а також поруч лімфовузли з жировими воротами, із переходом на передню поверхню стегна, найбільший — 38×22 мм, наростання розмірів селезінки з множинними точковими гіпоехогенними включеннями, селезінка розмірами 138×48 мм. Парапанкреатично дрібні лімфовузли — до 8 мм, мезентеріальні — до 14 мм. За таких змін, у тому числі зміни в ЗАК (Ле — 2,44×10^9/л, Ер — 4,57×10^{12}/л, Гб — 119 г/л, лейкоцитарна формула: е — 1%, п — 1%, с — 2%, л — 55%, м — 41%, Тр — 80×10^9/л, ШОЕ — 47 мм/год) з метою виключення онкогематологічного захворювання повторно виконано аспіраційну і трепанаційну біопсію КМ та відкриту біопсію лімфовузлів. У відбитках лімфовузлів на тлі зрілих лімфоцитів — лімфобласти у збільшеній кількості, частина яких — з вакуалізацією, поодинокі макрофаги, структури мітозу, відсутні еозинофільні та нейтрофільні клітини (рис. 2 а-д). За даними патогістологічного дослідження не виявлено морфологічних ознак онкологічного захворювання в КМ і лімфовузлах. Архітектура лімфовузлів не порушена, з гіперплазією лімфоїдних фолікулів і синусовим гістіоцитозом. Багаторазово проведено дослідження імунітету, показники імуноглобулінів — у нормі. Однак параметри клітинного імунітету — з неоднозначними коливаннями (рис. 3 а-з). У пацієнта на тлі лімфоцитозу виявлено такі зміни клітинного імунітету в динаміці: зворотне співвідношення CD4/CD8, знижена кількість NK-клітин (CD3-CD16+CD56+), зниження CD19, що може свідчити про вроджене порушення імунітету. Підвищена кількість двічі негативних Т-лімфоцитів (Neg. In T- Double LF (CD3+CD4-CD8-) може корелювати із запальними ревматичними захворюваннями, автоімунними розладами. Ці клітини проліферують за хронічних запальних захворювань і проявляють патогенну або регуляторну функцію.

У лютому 2023 року виконано езофагогастродуоденоскопію і фіброколоноскопію. Виявлено еритематозну гастропатію, дуоденогастральний та гастроезофагальний рефлюкси. Слизова оболонка термінального відділу тонкої кишки: по одній зі стінок виявлено поодиноку виразку, розміром до 10 мм, вкриту фібрином із припіднятими краями та довкола гіпертрофовану, набряклу, з множинними петехіями, точковими ерозіями (рис. 4 а-є). Взято біопсію. Товста кишка: вогнищеві запальні зміни в ділянці баугінієвої заслінки, у висхідній ободовій і прямій кишці, судинний рисунок частково втрачений, поодинокі припідняті ерозії, по 1 мм кожна, взято біопсію. Інші відділи кишечника не змінені. Saccharomyces cerevisiae IgA, IgG —

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

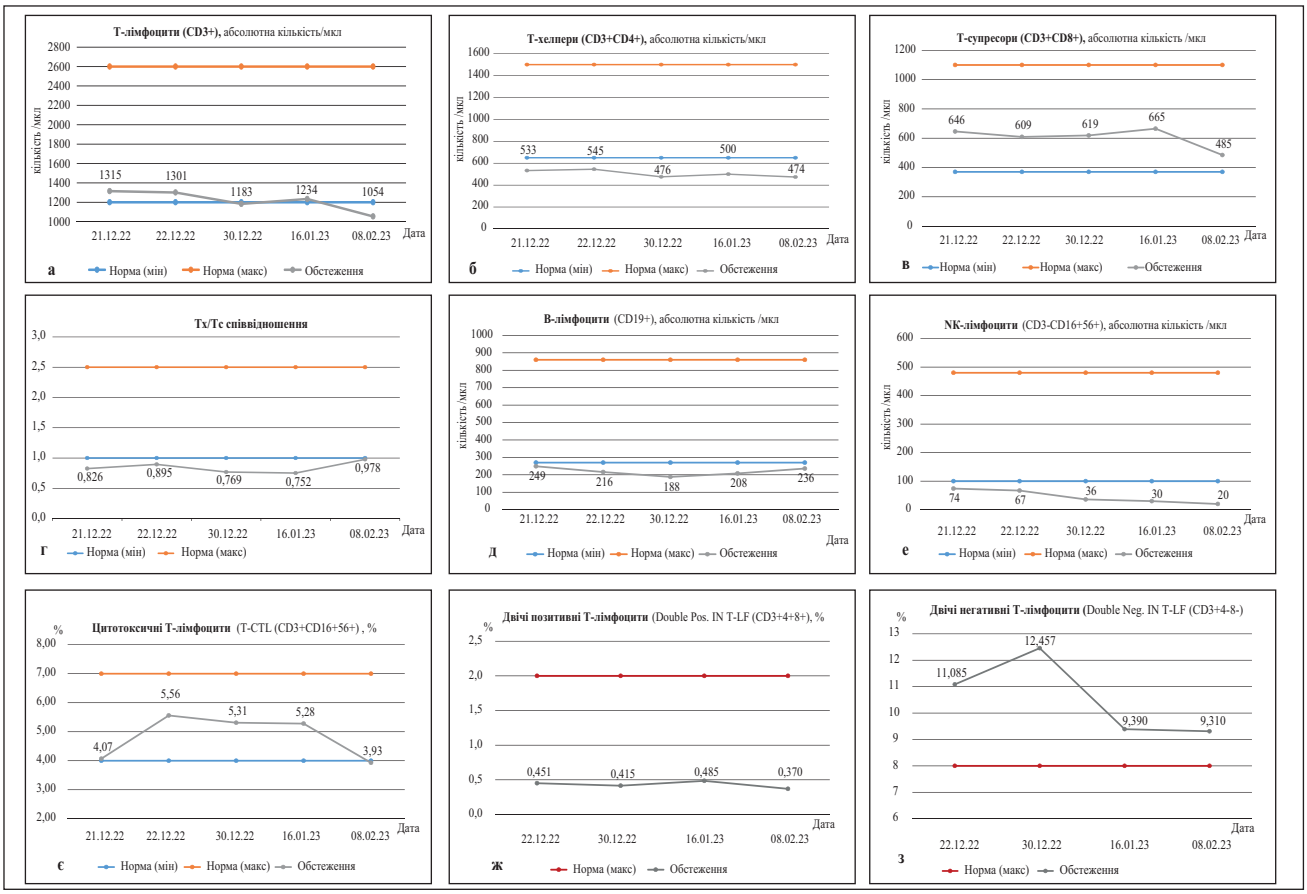


Рис. 3 (а–з). Параметри клітинного імунітету в динаміці: а — динаміка результатів обстежень: кількість Т-лімфоцитів; б — динаміка результатів обстежень: кількість Т-хелперів; в — динаміка результатів обстежень: кількість Т-супресорів; г — динаміка співвідношення Т-хелперів/Т-супресорів; д — динаміка результатів обстежень: кількість В-лімфоцитів; е — динаміка результатів обстежень: кількість NK-лімфоцитів; є — динаміка результатів обстежень: відсоток цитотоксичних Т-лімфоцитів; ж — динаміка результатів обстежень: відсоток двічі позитивних Т-лімфоцитів; з — динаміка результатів обстежень: відсоток двічі негативних Т-лімфоцитів

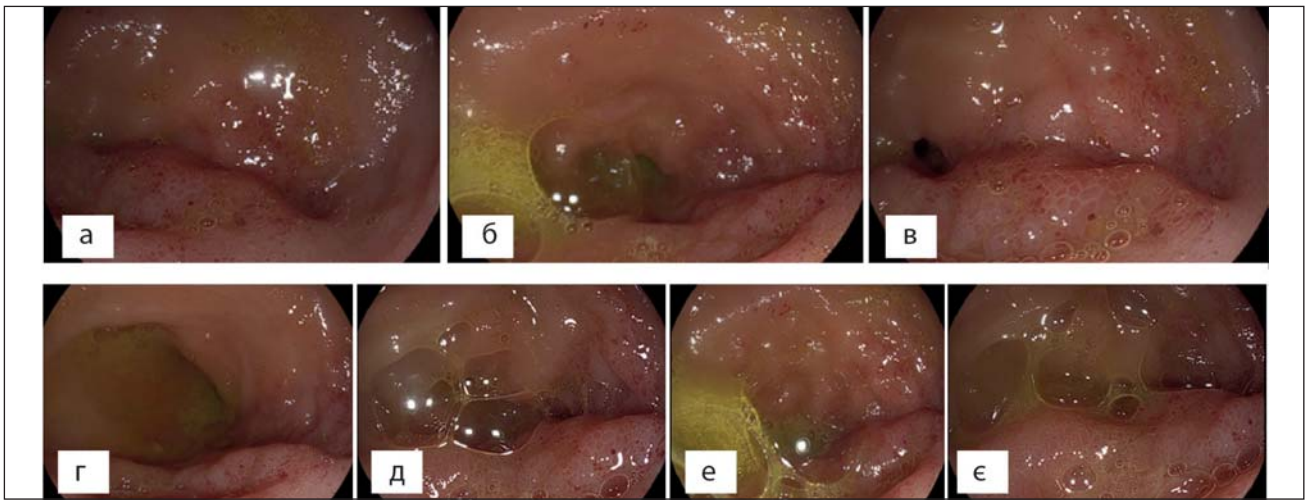


Рис. 4 (а–є). Колоноскопія до тонкої кишки з біопсією. Слизова оболонка термінального відділу тонкої кишки: по одній зі стінок візуалізується поодинока виразка, розміром до 10 мм, вкрита фібрином, краї припідняті, довкола гіпертрофована, набрякла, з множинними петехіями, точковими ерозіями

у нормі. Патогістологічне дослідження: слизова оболонка тонкої кишки — без ознак запалення з вогнищевою муцинозною метаплазією в покривному епітелії (рис. 5 а-в, 6 а-г), інші відділи шлунково-кишкового тракту — без особливостей. Отже, з огляду на наявність виразки в клубовій кишці та муцинозної метаплазії в покривному епітелії діагностовано запальне захворювання кишечника: хвороба Крона з ураженням термінального відділу тонкої кишки, ротової порожнини (афтозний стоматит) і позакишковими проявами: лейкопенія, тромбоцитопенія, за шкалою PUCAI — 30 балів.

У березні 2023 року розпочато терапію преднізолоном 0,9 мг/кг/добу з подальшим знижен-

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

Рис. 5 (а–в). Колоноскопія. Товста кишка: вогнищеві запальні зміни в ділянці баугінієвої заслінки, у висхідній ободовій та прямій кишці, судинний рисунок частково втрачений, поодинокі припідняті ерозії, по 1 мм кожна, взято біопсію. Інші відділи товстої кишки не змінені

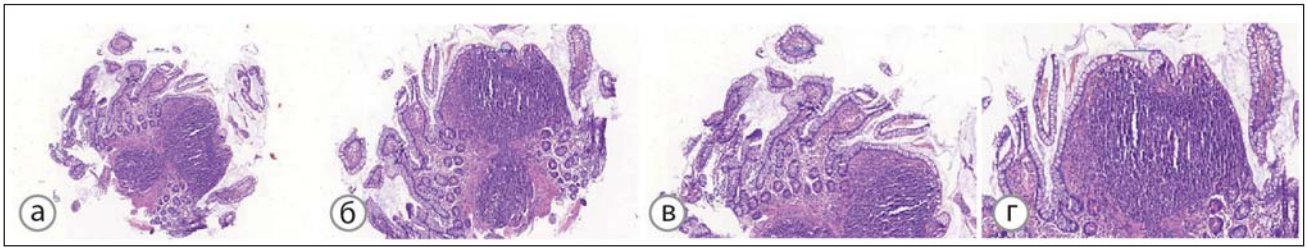


Рис. 6 (а–г). Патогістологічна картина: слизова оболонка тонкої кишки без ознак запалення з вогнищевою муцинозною метаплазією в покривному епітелії

ням дози та азатіоприном у дозі 2 мг/кг/добу. На тлі терапії відмічено позитивну динаміку (регресували симптоми, внормувалися кількість Ле і Тр у ЗАК). Зі зниженням дози преднізолону до 0,5 мг/кг/добу відновилися лейкопенія і тромбоцитопенія. Проведено повне екзомне секвенування в лабораторії 3 billion (м. Сеул, Республіка Корея) та виявлено патогенний варіант у гені *SOCS1* в гетерозиготному стані, асоційований з автосомно-домінантним автозапальним синдромом, сімейним, з імунодефіцитом або без імунодефіциту.

Пацієнт на цей час отримує лікування азатіоприном із позитивним клінічним ефектом, перебуває під постійним динамічним спостереженням. Показники ЗАК — у віковій нормі, регресія лімфопроліферативного синдрому.

Обговорення

Термін «автозапальні синдроми» або «автозапальні захворювання» охоплює групу генетично детермінованих захворювань, викликаних мутаціями генів, що кодують синтез білків, які беруть участь у регуляції запального процесу [14]. Змінені білки викликають періодичне системне запалення після мінімальних або невизначених стимулів. Ці захворювання є результатом мутації одного гена, тому їх називають моногенними автозапальними синдромами. Суть автозапальних синдромів полягає в зміненій структурі й функції білків, що входять до складу інфламасоми. Це — головна ознака, яка відрізняє їх від автоімунних захворювань. Інфламасома — це складна молекулярна система, яка реагує на зовнішні та внутрішні фактори, що викликають запалення.

Деякі автозапальні захворювання можуть поєднувати прояви первинного імунодефіциту чи автоімунних захворювань, але останні спричинені порушеннями набутого імунітету [15,16]. Також автозапальні захворювання часто мають прояви, схожі на сепсис та онкогематологічну патологію. Через різноманітність клінічних проявів у практиці з ними можуть зустрічатися лікарі різних спеціальностей.

Сімейний автозапальний синдром з імунодефіцитом або без нього (autoinflammatory syndrome with or without immunodeficiency — AISIMD) асоціюється з гетерозиготною мутацією в гені *SOCS1* (супресор передачі сигналів цитокінів 1 (*Suppressor of cytokine signaling 1)*. Хвороба успадковується автосомно-домінантно з неповною пенетрантністю, характеризується появою чисельних автоімунних проявів переважно в перші десятиліття життя [6,16]. Тригери навколишнього середовища, такі як вірусні захворювання, можуть індукувати автозапальний клінічний процес [9]. Гаплонедостатність *SOCS1* є нещодавно визнаним моногенним автоімунним синдромом із раннім початком і широким спектром ревматологічних, імунологічних і гематологічних проявів [6,9]. Основною функцією *SOCS1* є регуляція шляху JAK-STAT (Янус-кінази — належать до інгібіторів пере-

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

дачі внутрішньоклітинних сигналів). На сьогодні ідентифіковано лише обмежену кількість осіб із *SOCS1*, однак очевидно, що вони демонструють дуже варіабельні клінічні фенотипи. Проте клінічні особливості належать до різних груп: імунна дисрегуляція з мультисистемними автоімунними/автоімунними розладами. У пацієнтів з AISIMD можуть спостерігатися ревматологічні ознаки: поліартрит, спондилоартрит, рецидивуючі виразки слизової оболонки, лихоманка, алопеція, автоімунні ендокринопатії, ознаки системного червоного вовчака, целіакія, псоріаз або екзема, алопеція, гломерулонефрит, гепатит, коліт та інші ураження шлунково-кишкового тракту. Також провідними є гематологічні прояви: генералізована лімфаденопатія, гепатоспленомегалія [6,9,16]. У наведеного нами дев'ятирічного хворого виявлялися шийна, аксилярна, парапанкреатична, мезентеріальна лімфаденопатія, конгломерати тканинних вузлів на рівні ілеоцекальної ділянки, розташовані впритул до магістральних судин, коло здухвинного судинного пучка, з переходом на передню поверхню стегна з посиленим кровоплином, спленомегалія. Діагностувалося запальне захворювання кишечника: хвороба Крона з ураженням термінального відділу тонкої кишки, ротової порожнини (афтозний стоматит) і позакишковими проявами, як лейкопенія, нейтропенія та тромбоцитопенія. Низка вчених описують у хворих на AISIMD-*SOCS1* лімфопенію, гіпогаммаглобулінемію, наявність автоантитіл і гіперзапальний розлад. Типові ознаки захворювання включають автоімунну лейкопенію, нейтропенію, гемолітичну анемію, тромбоцитопенію [6,16]. Можливі рецидивуючі інфекції в результаті гіпогаммаглобулінемії, варіабельної Т-клітинної лімфопенії та дисфункції природних клітин-кілерів, а також описано вторинне гранулематозне інтерстиціальне захворювання легень, пов'язане з імунною дисрегуляцією [6,9]. Імунологічне дослідження за AISIMD-*SOCS1* нерідко демонструє дефіцит Т- або В-клітинної ланки імунітету, а саме зниження нормальних В-клітин, виявляється помірне зниження кількості або нормальне значення Т-клітин [9]. На думку багатьох дослідників, аномальний фенотип В-клітин, у тому числі підвищений рівень CD21, низький рівень CD38, В-клітин, імовірно, призводить до неналежного виробництва автоантитіл, підвищеного рівня IgE, еозинофілії і тяжкої імунної цитопенії [6,8,9,16]. Пацієнти із *SOCS1* можуть мати гіперIgE-подібний синдром з екземою та гнійними інфекціями [4], еозинофільний алергічний альвеоліт, а також загальний варіабельний імунодефіцит, подібний до фенотипу з гіпогаммаглобулінемією, Т-клітинною лімфопенією та гранулематозним лімфоцитарним інтерстиціальним захворюванням легень. Саме автоімунні та автозапальні ознаки є частими майже у всіх пацієнтів [8]. Виявлені зміни в клітинному імунітеті, підтверджені неодноразовими обстеженнями, в описаному нами випадку абсолютно корелюють із повідомленнями ряду публікацій щодо пацієнтів із *SOCS1*-дефіцитом і не мають ознак тяжкого імунодефіциту, але й не є ідеальними. Нами зареєстровано збільшення CD8, зменшення CD4, NK-лімфоцитів і CD19, підвищення відсотка двічі негативних Т-лімфоцитів (Neg. In T- Double LF (CD3+CD4-CD8-) (рис. 3 а-з). У цього хворого показники гуморального імунітету в контрольних обстеженнях у динаміці були без відхилень. З метою виключення злоякісного захворювання системи крові в пацієнта проведено кількаразово аспіраційну, трепанаційну біопсію КМ та біопсію лімфовузлів. Гемобластоз заперечено. У результаті фіброколоноскопії виявлено виразки в клубовій кишці, гістологічно — муцинозну метаплазію в покривному епітелії. Це дало підстави діагностувати запальне захворювання кишечника: хвороба Крона з ураженням термінального відділу тонкої кишки. Верифікація кінцевого діагнозу автозапального синдрому, спричиненого гетерозиготною мутацією в гені *SOCS1*, відбулася за допомогою секвенування геному.

У численних наукових публікаціях доведено потенційну клінічну роль мутацій у гені *SOCS1* щодо схильності до розвитку злоякісних захворювань [2,3,12,13,15,17]. У нашого хворого є обтяжений сімейний анамнез щодо онкопатології по батьківській лінії. Можливо, саме батько є носієм мутації *SOCS1*, яку успадкував хлопчик. Про це може свідчити ізольована тромбоцитопенія та Лімфома Годжкіна в батька згаданої дитини. Через високу вартість обстеження за кордоном батько не обстежувався (дитину обстежено на благодійній основі лабораторією 3 billion, м. Сеул, Республіка Корея).

Лікування зареєстрованих випадків гаплонедостатності *SOCS1* включає кортикостероїди, агоністи рецепторів тромбопоетину, внутрішньовенні імуноглобуліни і різні імуносупресивні терапії, у тому числі ритуксимаб, гідроксихлорохін, мофетил мікофенолату, рапаміцин і засоби

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

проти фактора некрозу пухлин [8,16]. Частиною комплексного лікування пацієнтів із вродженими порушеннями імунітету, що є вторинними внаслідок дисрегуляції шляху JAK-STAT, є вибір відповідного інгібітора JAK. Наразі схваленими препаратами є тофацитиніб, барицитиніб, руксолітиніб та упадацитиніб [8,11]. Можливість розвитку злоякісних новоутворень у пацієнтів із гаплонедостатністю *SOCS1* з лікуванням інгібіторами JAK або без них також не встановлено, хоча описано єдине повідомлення про лімфому Годжкіна, пов'язану із застосуванням такої лінії терапії [6,8]. Тому клініцисти, які опікуються хворими із *SOCS1* гаплонедостатністю, особливо тими, які отримують інгібітори JAK або інші імуносупресивні препарати, повинні бути уважними щодо клінічних ознак злоякісності і/або лімфопроліферації. *SOCS1* експресується як у гемопоетичних, так і в негемопоетичних клітинах [5,14], що має важливе значення для проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин як варіанта лікування пацієнтів із вродженими порушеннями імунітету.

Висновки

Автозапальний синдром, спричинений гетерозиготною мутацією в гені *SOCS1*, є надзвичайно рідкісним захворюванням. Запідозрити його можна за рядом клінічних і лабораторних ознак: стійка нез'ясована цитопенія, генералізований лімфопроліферативний синдром, рецидивуюча гарячка, афтозний стоматит, синдром подразненого кишечника. Описаний нами клінічний випадок показує необхідність мультидисциплінарного діагностичного підходу зі співпрацею фахівців різних медичних спеціальностей, у тому числі гематологія/онкологія, генетика, радіологія, ревматологія, лабораторна діагностика, патогістологія та імунологія, для діагностики та подальшого клінічного спостереження за такими пацієнтами. Секвенування геному є потужним діагностичним методом для виявлення певних генетичних дефектів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Afzal W, Owlia MB, Hasni S, Newman KA. (2017). Autoimmune Neutropenia Updates: Etiology, Pathology, and Treatment. South Med J. 110 (4): 300–307. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000637.
2. Beaurivage C, Champagne A, Tobelaim WS, Pomerleau V, Menendez A, Saucier C. (2016). SOCS1 in cancer: An oncogene and a tumor suppressor. Cytokine. 82: 87–94. doi: 10.1016/j.cyto.2016.01.005.
3. Chen SS, Wu WZ, Zhang YP, Huang WJ. (2020). Gene polymorphisms of SOCS1 and SOCS2 and acute lymphoblastic leukemia. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 24 (10): 5564–5572. doi: 10.26355/eurrev_202005_21342.
4. Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM, Davis J, Gallin JI, Malech HL et al. (1999). Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. Am J Hum Genet. 65 (3): 735–744. doi: 10.1086/302547.
5. GTEx Consortium. (2020). The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. Science. 369 (6509): 1318–1330. doi: 10.1126/science.aaz1776.
6. Hadjadj J, Castro CN, Tusseau M, Stolzenberg MC, Mazerolles F, Aladjidi N et al. (2020). Early-onset autoimmunity associated with SOCS1 haploinsufficiency. Nat Commun. 11 (1): 5341. doi: 10.1038/s41467-020-18925-4.
7. Hale RC, Owen N, Yuan B, Chinn IK; SOCS1 Study Group. (2023). Phenotypic Variability of SOCS1 Haploinsufficiency. J Clin Immunol. 43 (5): 902–906. doi: 10.1007/s10875-023-01460-4.
8. Körholz J, Gabrielyan A, Sowerby JM, Boschann F, Chen LS, Paul D et al. (2021). One Gene, Many Facets: Multiple Immune Pathway Dysregulation in SOCS1 Haploinsufficiency. Front Immunol. 12: 680334. doi: 10.3389/fimmu.2021.680334.
9. Lee PY, Platt CD, Weeks S, Grace RF, Maher G, Gauthier K et al. (2020). Immune dysregulation and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in individuals with haploinsufficiency of SOCS1. J Allergy Clin Immunol. 146 (5): 1194–1200.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.033.
10. Mart G, Malkan UY, Buyukasik Y. (2022). Determination of etiology in patients admitted due to isolated leukopenia. Medicine (Baltimore). 101 (33): e30116. doi: 10.1097/MD.0000000000030116.
11. Michniacki TF, Walkovich K, DeMeyer L, Saad N, Hannibal M, Basiaga ML et al. (2022). SOCS1 Haploinsufficiency Presenting as Severe Enthesitis, Bone Marrow Hypocellularity, and Refractory Thrombocytopenia in a Pediatric Patient with Subsequent Response to JAK Inhibition. J Clin Immunol. 42 (8): 1766–1777. doi: 10.1007/s10875-022-01346-x.
12. Mottok A, Renné C, Willenbrock K, Hansmann ML, Bräuninger A. (2007). Somatic hypermutation of SOCS1 in lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma is accompanied by high JAK2 expression and activation of STAT6. Blood. 110 (9): 3387-3390. doi: 10.1182/blood-2007-03-082511.
13. Ryu JY, Oh J, Kim SM, Kim WG, Jeong H, Ahn SA et al. (2022). SOCS1 counteracts ROS-mediated survival signals and promotes apoptosis by modulating cell cycle to increase radiosensitivity of colorectal cancer cells. BMB Rep. 55 (4): 198–203. doi: 10.5483/BMBRep.2022.55.4.191.
14. Schmiedel BJ, Singh D, Madrigal A, Valdovino–Gonzalez AG, White BM, Zapardiel–Gonzalo J et al. (2018). Impact of Genetic Polymorphisms on Human Immune Cell Gene Expression. Cell. 175 (6): 1701–1715.e16. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.022.
15. Schuhmacher B, Bein J, Rausch T, Benes V, Tousseyn T, Vornanen M et al. (2019). JUNB, DUSP2, SGK1, SOCS1

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

and CREBBP are frequently mutated in T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma. Haematologica. 104 (2): 330–337. doi: 10.3324/haematol.2018.203224.
16. Thaventhiran JED, Lango Allen H, Burren OS, Rae W, Greene D, Staples E et al. (2020). Whole-genome sequencing of a sporadic primary immunodeficiency cohort. Nature. 583 (7814): 90–95. doi: 10.1038/s41586-020-2265-1.
17. Ying J, Qiu X, Lu Y, Zhang M. (2019). SOCS1 and its Potential Clinical Role in Tumor. Pathol Oncol Res. 25 (4): 1295–1301. doi: 10.1007/s12253-019-00612-5.

Відомості про авторів:
Дорош Ольга Ігорівна — к.мед.н., лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. Асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. Scopus Author ID: 23027201900 58125146100; Web of Science Researcher ID AAT-5967-2020; https://orcid.org/0000-0002-5919-9371.
Тимчишин Соломія Михайлівна — лікар-імунолог, дерматовенеролог дитячий відділення педіатрії КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. https://orcid.org/0000-0002-6737-1522.
Мелько Ірина Петрівна — лікар-радіолог відділення діагностики КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. Асистент каф. променевої діагностики Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. https://orcid.org/0000-0001-6836-9849.
Волощук Віта Богданівна — лікар-педіатр, дитячий гастроентеролог відділення педіатрії КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. https://orcid.org/0009-0001-5367-4434.
Лізаров Юрій Володимирович — лікар-онколог дитячий відділення дитячої онкогематології КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства». Адреса: м. Луцьк, вул. Загородня, 2. https://orcid.org/0009-0002-2171-4179.
Кочеркевич Тарас Олегович — лікар-ендоскопіст відділення діагностики КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. https://orcid.org/0000-0002-8798-2945.
Кремінська Олена Семенівна — зав. лабораторії онкогематології, лікар-цитолог Медичної лабораторії CSD LAB, 02000. Адреса: м Київ, вул. Васильківська, 45. https://orcid.org/0009-0003-8196-6519.
Мих Алла Миколаївна — зав. клініко-діагностичної лабораторії, лікар-цитолог КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. https://orcid.org/0000-0002-2720-8480.
Середич Лілія Петрівна — лікар-цитолог клініко-діагностичної лабораторії КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. https://orcid.org/0000-0002-2586-2518.
Кіцера Наталія Іванівна — д.мед.н., ст.н.с. відділення епідеміології вродженої та спадкової патології ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України». Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31. https://orcid.org/0000-0002-6617-9336.
Стаття надійшла до редакції 13.07.2023 р., прийнята до друку 10.10.2023 р.

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

UDC 616.24-005:616.151.5:616.98:578.834]-008.6-053.2-085.273

L.I. Vakulenko, A.V. Riznyk

Multisystem inflammatory syndrome complicated by pulmonary embolism in a child

Dnipro State Medical University, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 142-148. doi 10.15574/SP.2023.134.142

For citation: Vakulenko LI, Riznyk AV. (2023). Multisystem inflammatory syndrome complicated by pulmonary embolism in a child. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 142-148. doi 10.15574/SP.2023.134.142.

Purpose — to present a clinical case of a particular complication of post-COVID multisystem inflammatory syndrome (MIS) — pulmonary embolism (PE) which developed due to primary hereditary thrombophilia in a child for better understanding of the MIS evolution and prognosis in children (MIS-C).

Case report. In an 11-year-old boy who previously had no hemorrhagic manifestations, the first symptoms of the disease occurred in the form of fever and a hemorrhagic rash on the lower extremities. Later, he developed signs of respiratory failure, his condition worsened, and bilateral community-acquired viral pneumonia caused by COVID-19 was diagnosed. The child presented with post-COVID MIS manifested as PE, which caused further genetic examinations for hereditary thrombophilia. Primary thrombophilia was detected (F2 gene — prothrombin (20210 G>A) D68.5). Concomitant hereditary pathology was probably the reason for a severe course of the infection and the development of a complication in the form of PE requiring intensive and long-term anticoagulant therapy.

Conclusions. In case of PE detection, especially in young patients, examinations to confirm or rule out hereditary or acquired thrombophilia are required, that defines recurrent venous thromboembolism prevention programs. This clinical case report is a contribution to the study on the issues of MIS-C, defining links between pulmonary complications (transient or persistent) and serious sequelae in the future.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: multisystem inflammatory syndrome, children, pulmonary embolism, primary thrombophilia, anticoagulant therapy.

Мультисистемний запальний синдром у дитини, ускладнений тромбоемболією легеневої артерії

Л.І. Вакуленко, А.В. Різник

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Під час виникнення пандемії COVID-19 у дітей спостерігалися часті ускладнення у вигляді постковідного мультисистемного запального синдрому (MIS). Для кращого розуміння еволюції та прогнозу MIS у дітей (MIS-C) заслуговує уваги описаний нами особливий вид ускладнення — тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), що розвинулася на тлі первинної спадкової тромбофілії в дитини.

Мета — описати клінічний випадок особливого ускладнення MIS — ТЕЛА, що розвинулася на тлі первинної спадкової тромбофілії в дитини.

Клінічний випадок. У хлопчика віком 11 років, у якого раніше не було геморагічних проявів, перші симптоми захворювання виникли у вигляді лихоманки і геморагічної висипки на нижніх кінцівках. Пізніше з'явились ознаки дихальної недостатності, стан дитини погіршився, була діагностована позалікарняна двобічна вірусна пневмонія, викликана COVID-19. У дитини розвинувся постковідний MIS у вигляді ТЕЛА, що зумовило подальше генетичне обстеження на спадкову тромбофілію. Виявлена первинна тромбофілія (Ген F2 — протромбін (20210 G>A) D68,5). Наявність спадкової патології, скоріше за все, спричинила тяжкий перебіг інфекції та розвитку ускладнення у вигляді ТЕЛА і потребувала проведення інтенсивної й тривалої антикоагулянтної терапії.

Висновки. У разі виявлення ТЕЛА, особливо в пацієнтів молодого віку, обстеження з метою підтвердження/виключення вродженої або набутої тромбофілії є обов'язковим та визначає програму профілактики повторних венозних тромбоемболій. Опис клінічного випадку є внеском у вивчення проблеми MIS-C, встановлення зв'язку легеневих ускладнень (транзиторних або стійких) із серйозними наслідками в майбутньому.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: мультисистемний запальний синдром, діти, тромбоемболія легеневої артерії, спадкова тромбофілія, антикоагулянтна терапія.

Introduction

One of the major challenges facing modern medicine all over the world in 2019–2022 was the COVID-19 pandemic. Published information concerning the course, treatment, and presence of complications in children during that time was rather controversial [8,23]. Pediatric COVID-19 cases demonstrated specific characteristics [6,11], a novel pediatric disease — multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) was termed and thought to be associated with COVID-19 infection [12,19]. According to the Centers for Disease Control and Prevention published findings in May 2020, an incidence of MIS-C was estimated to be only 600 cases of MIS-C in the United States, and there were already about 2060 incidents in February 2021 [10]. The criteria for a diagnosis of MIS-C (based on the Interim Guidance, 2020) include the presence of six signs: clinically severe disease requiring hospitalization, age <21 years, fever >38°C lasting >24 hours, laboratory evidence of inflammation >1 parameter, mul-

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

tisystem organ involvement (two organs or systems) and positive laboratory testing for current or recent COVID-19 infection (positive Polymerase chain reaction (PCR) test, detection of antigen, presence of antibodies or COVID-19 exposure within a previous month before the symptom onset) [21]. As the pandemic progressed, there were reports of increased rates of venous and arterial thrombotic events in children with COVID-19 and MIS-C. In accordance with the published data, thrombosis was observed in up to 27% of cases in children with MIS [7].

Besides, over the recent decades, the incidence of venous thromboembolism (VTE) has significantly increased in children, but most importantly, across all age groups [3]. As per results of analysis, 12.4% of VTE caused the development of post-thrombotic syndrome, 8.1% — frequently recurring thrombosis [5,14]. VTE diagnosis, especially in young patients, may be associated with inherited or acquired thrombophilia — a hereditary or acquired condition characterized by an increased tendency of blood to clot in vessels with the occurrence of VTE — deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) [24].

More epidemiological and clinical studies need to be done in order to better understand the evolution and prognosis of MIS-C, as well as to define therapeutic strategies [20,23].

The ***purpose*** of the study — to present a clinical case of a particular complication of post-COVID MIS — PE which developed due to primary hereditary thrombophilia in a child.

Clinical case

Informed consent of the child's parents was obtained for the research. We have analyzed the clinical case of an 11-year-old *boy Ya.*, who was examined and treated at the ME «Regional Medical Center of Family Health (RMCFH)» of Dnipropetrovsk Regional Council» with a clinical diagnosis: post-COVID MIS-C (PE, bilateral community-acquired viral pneumonia), primary thrombophilia (F2 gene — prothrombin (20210 G>A) D68.5), secondary metabolic cardiomyopathy.

Results

The patient presented to the hospital with complaints of weakness, drowsiness, difficulty breathing, shortness of breath at rest, cough, and bruises on his arms and legs.

Based on a clinical history, the disease onset was acute, when parents first noticed a hematoma in the upper third of the left thigh in their previously completely well-being child two weeks before a hospitalization. A week after that, the child also developed hematomas on the skin in the projection of the ankle joints, on the shins and upper extremities, the occurrence of which was accompanied by an increase in body temperature up to febrile values, moderate shortness of breath, swelling of the lips. The boy was treated by a family doctor with a diagnosis of acute respiratory disease and received symptomatic treatment. The child was admitted to the city hospital as his condition clinically deteriorated (worsening of respiratory disorders). After a general clinical examination, chest X-ray and ultrasound examinations, a presumptive diagnosis was made: left-sided pneumonia. A PCR test was negative for SARS-CoV-2, but a medical history of contact with his father who had coronavirus disease a week before the onset of the first symptoms in the child was positive. IgG and IgM antibodies against COVID-19 were afterwards detected in the boy at a hospital. The child was diagnosed with bilateral polysegmental pneumonia, PE and referred for further examination and treatment to the RMCFH.

Upon admission to the RMCFH, the child's condition was serious due to signs of degree II respiratory failure. On examination: shortness of breath at rest, persistent dyspnea with pronounced involvement of accessory muscles in the act of breathing, subcostal, intercostal, supracostal retractions. The level of consciousness was not impaired, signs of meningeal irritation were negative, no focal neurological symptoms were detected. The skin was pale pink in color, moist, body temperature — 37°C, respiratory rate — 33/min, heart rate — 90 bpm, blood pressure of 140/65 mmHg corresponded to grade II hypertension. When breathing atmospheric air, oxygen desaturation up to 88–90% was detected. Auscultation revealed rough respiratory sounds over the lungs, heard symmetrically, there were no rales; heart sounds were rhythmic, muffled. The abdomen was soft, nontender to deep palpation; the liver was enlarged by one cm in the right midclavicular line; the spleen was not enlarged. Defecation and urination were independent, urine was light, diuresis was adequate.

The dynamic laboratory examination findings of the boy are presented in tables 1–3.

Admission laboratory examinations including clinical blood tests revealed neutrophilic

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

Table 1

Dynamics of clinical blood test parameters

Parameter	Reference values	Day of hospital stay				
		Day 1	Day 7	Day 13	Day 20	Day 23
Erythrocytes, T/L	3.5–4.7	4.00	3.50	3.7	4.03	4.50
Hemoglobin, g/L	110–145	125	**99**	110	117	132
Platelets, G/L	150–410	**65**	**78**	**48**	169	**140**
Leukocytes, G/L	4.5–10.5	**15.0**	**12.6**	14.9	10.0	8.9
Myelocytes, %	0–1	0	0	0	0	0
Metamyelocytes, %	0–1	0	0	0	0	0
Band neutrophils, %	1–5	**17**	**15**	**8**	4	2
Segmented neutrophils, %	35–65	**68**	**76**	41	50	60
Lymphocytes, %	20–54	**3**	**4**	36	25	30
Monocytes, %	2–10	5	5	9	10	7
Eosinophils, %	1–5	**7**	**10**	**6**	10	1
Basophils, %	0–1	0	0	0	1	0
ESR, mm/h	4–12	**20**	**20**	**18**	9	6

Note: ESR — Erythrocyte Sedimentation Rate.

Table 2

Dynamics of coagulogram parameters

Parameter	Reference values	Day of hospital stay				
		Day 1	Day 7	Day 13	Day 17	Day 23
INR, c.u.	0.8–1.2	1.0	1.2	1.2	1.12	1.13
Quick prothrombin, index / %	70–100	95	79	83	89	83
Thrombin time, s	15–21	13.7	16.4	15.6	14.6	19
APTT, s	25–43	24,4	31,4	24,3	25	33
Fibrinogen, g/L	2–4	6.2	2.9	3.9	4.9	4.3
FFMC, mg/%	3–4	3.0	4.0	3.0	4.0	5.0
D-dimer, μg/mL	0.5		2.19		2.21	

Notes: INR — International Normalized Ratio; APTT — Activated Partial Thromboplastin Time; FFMC — Fibrinogen-Fibrin Monomer Complexes.

leukocytosis with a leukocyte formula left shift, thrombocytopenia, and an increase in erythrocyte sedimentation rate (ESR). Biochemical blood analysis showed hypoproteinemia, hypoalbuminemia, increased lactate dehydrogenase (LDH) and C-reactive protein (CRP). The coagulogram indicated hemostasis disorders in the form of disseminated intravascular hypercoagulation characteristics and an increase in D-dimer. Natriuretic peptide was within the normal range (3.94 pc/ml) being additionally tested. A clinical urinalysis revealed slight proteinuria, moderate leukocyturia and microerythrocyturia. These changes were transient and eliminated within a week. The rate of diuresis was sufficient — 1.8 ml/kg/h.

Instrumental examinations demonstrated signs of left ventricular overload through an assessment of ECG; hypertrophy of the interventricular septum (IVST — 9 mm), an increase in the right ventricle chamber dimension (RVD — 18 mm) and pulmonary artery blood flow velocity (PABFV — 34 m/s) with normal myocardial contractility (ejection fraction — 67%) determined via Echo-CG.

Contrast-enhanced computed tomography angiography of the chest and mediastinum organs revealed the presence of bilateral areas with increased attenuation of the lung tissue as a ground-glass opacity pattern localized mainly on the right as well as bilateral pulmonary consolidations which were triangular in shape in the lower lobes (S8) distributed peripheral to subpleural spaces. There were no bronchial or tracheal obstructions. After a contrast agent injection into the right and left pulmonary arteries, multiple filling defects of different sizes were seen up to the level of the segmental pulmonary arteries. Conclusions: PE, bilateral pulmonary infarction-associated pneumonia in the lower lobes, bilateral polysegmental pneumonia.

A lung ultrasound examination revealed right-sided pneumonia (a hypoechoic consolidated area of lung tissue was visualized) and signs of right-sided pleurisy (about 100 ml of pleural effusion was detected).

An abdominal ultrasound examination showed hepatomegaly (right lobe — 110 mm, left lobe — 60 mm) and enlargement of the pancreas (head/body/tail — 15/13/16 mm).

Doppler ultrasound scanning of the renal arteries revealed that the blood flow velocity parameters corresponded to the norm (V min-max in the right main renal artery — 0.24–0.74; V min-max

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

Table 3

Dynamics of blood biochemical parameters

Parameter	Reference values	Day of hospital stay				
		Day 1	Day 5	Day 10	Day 15	Day 20
ALT, units/L	<39	28	35	59	–	90
AST, units/L	<47	24	22	33	–	38
Alkaline phosphatase, units/L	145–420		100		–	
Total bilirubin, μmol/L	3.4–21.5		9	14,8	–	7
LDH, unit/L	<295		427	360		
Total protein, g/L	52–78	59	74	58	58	65
Albumin, g/L	35–54	30	40	31	29	35
Urea, mmol/L	1.8–6.4	5.9	4.0	5.2	4.3	2.1
Creatinine, μmol/L	45–105		56			61
Glucose, mmol/L	3.8–6.1		5.1			5.0
Amylase, U/L	<120	73	49	65	–	47
CPK, U/L	<145		44			
Urea nitrogen, mmol/L	1.2–3.9	2.7	1.9	2.5	–	1.0
C-reactive protein, mg/mL	<6	12	6	6	6	6
Na+, mmol/L	135–148	138	142	140	141	143
K+, mmol/l	3.5–5.3	4.3	4.3	4.4	3.9	4.4
Cl-, mmol/l	98–107	109	115	114	112	112

Notes: ALT – Alanine Aminotransferease; AST – Aspartate Aminotransferase; LDH – Lactate Dehydrogenase; CPK – Creatine Phosphokinase.

in the left main renal artery — 0.23–0.73), and spectral parameters were increased (Resistive Index of the right main renal artery — 0.68; Resistive Index of the left main renal artery — 0.70).

The diagnosis of MIS was made on the basis of the following criteria: severe disease requiring hospitalization, age <21 years, fever >38°C that lasted longer than 24 hours, laboratory signs of inflammation >1, multisystem organ involvement (respiratory, cardiovascular systems and skin) as well as confirmed COVID-19 (the history of close contact with the known case of COVID-19 within the previous month and the presence of detected antibodies). The following laboratory signs of inflammation were evidence of MIS-syndrome: increased CRP, ESR, fibrinogen, D-dimer, LDH along with neutrophilic leukocytosis, decreased albumin level, and thrombocytopenia.

The diagnosis of subtotal PE was made based on the chest CT and a cardiac surgeon consultation.

The diagnosis of hereditary thrombophilia was confirmed by using genetic markers of thrombophilia panel. A genetic examination revealed primary thrombophilia for the first time in the child's life: Gene F2 — prothrombin (20210 G>A); Gene F7 — (10976G>A); F13A1(103G>T); PAI -1 (675 5G>4G) ITGB3-b — integrin (1565 T>C) — mutation, heterozygous state was detected. His brother carried the same mutation, that was not accompanied by cardiovascular complications.

During his stay in the hospital, the boy's temperature periodically rose to febrile values, a hemorrhagic maculo-petechial rash occurred over the trunk and neck followed by itching. He was also developed cough, a mixed type of breathlessness at rest and worsening dyspnea on exertion. Arterial hypertension was documented only on admission and did not require antihypertensive therapy. The boy underwent detoxification therapy, oxygen therapy, antithrombotic and antibacterial treatment.

Schönlein–Henoch purpura and hereditary thrombophilia were considered as a differential diagnosis in the patient presenting with a hemorrhagic syndrome of the bruise-like type. Other systemic diseases were also ruled out: antiphospholipid syndrome, systemic vasculitis. The child was consulted by professors at the Departments of Pediatrics and Infectious Diseases, a cardiac surgeon, a cardiorheumatologist, a hematologist, as well as by the Head of the Hemostasis Department at OHMATDYT hospital in Lviv.

Given the concurrent course of MIS with thrombophilia, it was decided to escalate low-molecular-weight heparin (enoxaparin) therapy to requiring additional direct-acting oral anticoagulant (rivaroxaban) at a dose of 5 mg/day, to continue dynamic monitoring of the child's condition, to control D-dimer, ferritin, CRP, procalcitonin, coagulogram parameters.

The child received treatment according to Protocol No. 3094 «Provision of medical assistance for the treatment of coronavirus disease (COVID-19)» dated December 31, 2020 [18] and International

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

Recommendations «Interim Clinical Guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19», Belgium, December 1, 2020 [15,21], namely, detoxification therapy, glucocorticoids, and syndromic therapy. He received fraxiparin, enoxaparin and rivaroxaban for the purpose of antithrombotic treatment. From the first day of his stay at the RMCFH, the patient was prescribed dexamethasone at a dose of 0.1 mg/kg body weight, which amounted to 6 mg/day (2 mg 3 times a day), for 10 days with gradual withdrawal. Fraxiparin was administrated at a dose of 0.1 ml/10 kg body weight (5700 IU anti-Xa) once daily subcutaneously for one week, and then — enoxaparin 0.5 ml 2 times a day (10,000 anti-Xa IU, 200 anti-Xa IU/kg) for 8 days with the following switch to rivaroxaban first for 4 days at a dose of 2.5 mg 2 times (5 mg/day), and then for 3 months with an increased dose to 15 mg/day.

The patient presented improvements in his general condition as well as normalized laboratory findings and was discharged home after a 25-day stay at the hospital with instructions for further follow-up by a family doctor and a cardiologist. It was recommended to control motor (with gradual expansion) and drinking regimens, to maintain treatment with rivaroxaban at a dose of 15 mg/day for 21 days with a possible further extension of up to three months with the dose correction. The patient was advised to check-up blood parameters and coagulogram with glomerular filtration rate calculation once every two weeks and Echo-CG and ECG — after three weeks.

Discussion

The presented clinical case demonstrates the development of a particular complication of post-COVID MIS in the child — PE. PE is a condition characterized by an obstruction of the pulmonary artery or its main branches with a clot or its fragments which are formed in the systemic circulation veins or the right heart cavities and subsequently displaced to the pulmonary circulation with the blood flow [17].

It is necessary to rule out thrombophilia (a predisposition to thrombi formation with a localization in vessels or heart cavity) in patients diagnosed with PE. According to the British Society for Haematology (BSH) Clinical Guidelines, thrombophilias are inherited or acquired conditions that are associated with VTE, such as DVT and PE [2]. Thrombophilia does not always result in thrombosis, but significantly increases the risk of its occurrence, that is, so, it is a pathological condition that leads to thromboembolism. The frequency of hereditary thrombophilias predisposing to VTE is 5–10% in the general population and reaches 40% in patients who have had a VTE [5]. The most common hereditary thrombophilias include the carriage of Leiden mutations, prothrombin mutations, protein C deficiency, protein S deficiency, and antithrombin deficiency [25]. According to Hedegaard S.S. et al., 9 of the 27 (33%) children with venous thrombosis had hereditary or acquired thrombophilia, which was significantly higher than in the general population [13].

Being comprehensively assessed, the examined child was diagnosed with an underlying hereditary disease — primary thrombophilia (prothrombin mutation), that caused the development of SARS-CoV-2 thrombotic complications. A mutation at nucleotide 20210 in the gene encoding prothrombin results in states with increased circulating concentrations of prothrombin, which is further proteolytically converted to thrombin. According to studies by F. Vazquez et al., the prevalence of this gene mutation 20210 was from 2 to 5% in the general population, and more often among white patients [25].

The pathogenesis of thrombosis almost invariably is complex, and thrombotic episodes occur as a result of a combined influence of inherited genetic and environmental factors. There is currently little information available about the cause of thrombosis in MIS-C, although the mechanism is thought to be similar to that in acute COVID-19. It is believed that the main triggering factor of hypercoagulation in SARS-CoV-2 infection is direct or indirect damage to the endothelium as a result of viral infection and systemic inflammation, resulting in the activation of tissue factor pathways, platelets, and several cytokines [7].

The coagulopathy that occurred in the patient, whose case is presented in this article, was related to COVID-19 and had its own mechanistic characteristics. The presence of mutations in the genes encoding central regulators of thrombopoiesis (i.e., thrombopoietin and its receptor c-MPL or the receptor's effector kinase) perhaps intensified the prothrombotic state, ultimately leading to the development of pulmonary thromboembolism associated with certain risk factors [4]. According to V. Wanga et al., children with a history of concomitant diseases (most often — obesity — 32.4% and bronchial asthma or reactive airways disease — 16%, respectively) were more likely to develop a severe course of the disease and

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

had a higher risk of death from COVID-19 [26]. Acute diseases or concomitant diseases are probably associated with an increased risk of thromboembolic diseases in children.

The majority of patients with MIS had a relevant history of previous exposure to someone infected with SARS-CoV-2 or tested positive by serological tests or RT-PCR. Based on the epidemiological data, M. Santaniello at al. have noticed that SARS-CoV-2 infection acted as a trigger for the post-infectious inflammatory process [20].

According to a systematic literature review conducted by H. Singh et al., cutaneous manifestations of MIS-C in children were quite common (25%), occurred diversely and had significant implications for early diagnosis of the disease [22]. Skin lesions in our patient had the character of the hemorrhagic maculo-petechial rash occurred over the trunk and neck, which was accompanied by itching. The manifestation of cutaneous symptoms could also be explained by the high serum prothrombin level in the child diagnosed with hereditary thrombophilia.

The inflammatory process in coronavirus disease is the major precipitating factor for coagulopathy, however, the precise mechanisms linking inflammation with hemostasis dysregulation and thrombosis warrants further long-term studies. Research data have suggested a significant elevation of laboratory inflammatory markers such as CRP, ferritin, procalcitonin, D-dimer, and natriuretic peptide in children with MIS after confirmed COVID-19 infection. Severe viral infections activate the blood coagulation system and increase the risk for thromboembolism. A viral infection is responsible for the activation of endothelial cells, platelets and leukocytes, followed by the formation and release of thrombogenic microparticles containing tissue factor, which further drives the cascade of coagulation [1,9,12,16]. Increased levels of CRP to 12 mg/ml, LDH to 427 units/l, and D-dimer to 2.21 μg were detected in the examined boy, indicating the presence of inflammatory signs, that could have caused coagulation disorders in the child.

Conclusions

Multisystem inflammatory syndrome in children associated with the coronavirus disease 2019 has a wide range of clinical manifestations and requires timely diagnosis, adequate treatment and careful dynamic monitoring.

On the one hand, the inflammatory process in the coronavirus disease is the major trigger of coagulopathy, on the other hand, the presence of the underlying condition in the form of hereditary thrombophilia in the child complicated the course of multisystem inflammatory syndrome and contributed to the development of pulmonary embolism.

In case of pulmonary embolism detection, especially in young patients, examinations to confirm or rule out hereditary or acquired thrombophilia are required, that defines recurrent venous thromboembolism prevention programs.

This clinical case report is a contribution to the study on the issues of multisystem inflammatory syndrome in children, defining links between pulmonary complications (transient or persistent) and serious sequelae in the future.

No conflict of interests was declared by the authors.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, Chow EJ, Koumans EH, Bryant B et al. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. J Pediatr. 226: 45–54.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.003.
2. Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. (2022). Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. Br J Haematol. 198 (3): 443–458. Epub 2022 May 29. doi: 10.1111/bjh.18239. PMID: 35645034; PMCID: PMC9542828.
3. Boulet SL, Grosse SD, Thornburg CD, Yusuf H, Tsai J, Hooper WC. (2012). Trends in venous thromboembolism-related hospitalizations, 1994–2009. Pediatrics. 130 (4): e812–20. Epub 2012 Sep 17. doi: 10.1542/peds.2012-0267.
4. Branchford BR, Carpenter SL. (2018). The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. Front Pediatr. 23; 6: 142. doi: 10.3389/fped.2018.00142.
5. Celkan T, Dikme G. (2018). Thrombosis in children: Which test to whom, when and how much necessary? Turk Pediatri Ars. 1; 53 (1): 1–9. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.2586.
6. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L et al. (2020). The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. The National Library of Medicine (NLM) has renamed the COVID-19 Public Health Emergency Initiative as the PMC COVID-19 Collection. 12; 183 (4): 968–981.e7. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.016.
7. Dain AS, Raffini L, Whitworth H. (2022). Thrombotic events in critically ill children with coronavirus disease 2019 or multisystem inflammatory syndrome in children. Curr Opin Pediatr. 1; 34 (3): 261–267. doi: 10.1097/ MOP.0000000000001130.
8. Ebina–Shibuya R, Namkoong H, Shibuya Y, Horita N. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) with COVID-19: Insights from simultaneous familial Kawasaki Disease cases. Int J Infect Dis. 97: 371–373. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.014.
9. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF et al. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. N Engl J Med. 23; 383 (4): 334–346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680.

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

10. Godfred–Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J et al. (2020). California MIS-C Response Team. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March-July 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 14; 69 (32): 1074–1080. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e2.
11. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F et al. (2020). Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). PMC COVID-19 Collection. 12; 183 (4): 982–995.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.034.
12. Harahsheh AS, Krishnan A, De Biasi RL, Olivieri LJ, Spurney C, Donofrio MT et al. (2021). Cardiac echocardiogram findings of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2-associated multi-system inflammatory syndrome in children. Cardiol Young. 5: 1–9. doi: 10.1017/S1047951121003024.
13. Hedegaard SS, Klein AC, Hvas AM. (2018). The significance of thrombophilia in paediatric thromboembolism. Scand J Clin Lab Invest. 78 (7–8): 551–555. Epub 2018 Sep 27. doi: 10.1080/00365513.2018.1517418.
14. Hejazi OI, Loke YH, Harahsheh AS. (2021). Short-term Cardiovascular Complications of Multi-system Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in Adolescents and Children. Curr Pediatr Rep. 22: 1–11. doi: 10.1007/s40124-021-00258-5. PMID: 34703656; PMCID: PMC8531914.
15. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H et al. (2021). American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. Arthritis Rheumatol. 73 (4): e13–e29. doi: 10.1002/art.41616.
16. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R et al. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. J Pediatr. 224: 24–29. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.045.
17. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP et al. (2019). The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Respir J. 9; 54 (3): 1901647. doi: 10.1183/13993003.01647-2019.
18. Ministry of Health of Ukraine. (2020). On Amendments to the Protocol «Providing Medical Aid for the Treatment of the Coronavirus Disease (COVID-19)». Order of the Ministry of Health of Ukraine of April 2, 2020 No. 762 (as amended by the Order of the Ministry of Health of Ukraine of December 31, 2020 No. 3094). [Міністерство охорони здоров'я України. (2020). Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». Наказ Міністерства охорони здоров'я України 02 квітня 2020 року № 762 (в редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 31 грудня 2020 року № 3094)]. URL: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v3094282-20.
19. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J. (2021). Gupta A. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. Paediatr Respir Rev. 38: 51–57. doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.001.
20. Santaniello M, Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R et al. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. JAMA Pediatr. 1; 174 (9): 882–889. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1467.
21. Sciensano. (2020). Interim clinical Guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium 1 December 2020; Version 15 Addition 2 December 2020. URL: https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf.
22. Singh H, Kaur H, Singh K, Sen CK. (2021). Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Systematic Review. Adv Wound Care (New Rochelle). 10 (2): 51–80. doi: 10.1089/wound.2020.1309.
23. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, Vander Pluym CJ, Newburger JW, Dionne A. (2021). Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. Eur J Pediatr. 180 (2): 307–322. Epub 2020 Aug 15. doi: 10.1007/s00431-020-03766-6.
24. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M et al. (2016). Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. J Thromb Thrombolysis. 41 (1): 154–64. doi: 10.1007/s11239-015-1316-1.
25. Vazquez F, Rodger M, Carrier M, Le Gal G, Reny JL, Sofi F et al. (2015). G20210A mutation and lower extremity peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 50 (2): 232–40. Epub 2015 Jun 16. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.04.033.
26. Wanga V, Gerdes ME, Shi DS, Choudhary R, Dulski TM, Hsu S et al. (2021). Characteristics and Clinical Outcomes of Children and Adolescents Aged <18 Years Hospitalized with COVID-19 — Six Hospitals, United States, July-August 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 31; 70 (5152): 1766–1772. doi: 10.15585/mmwr.mm705152a3. Erratum in: MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 Feb 04; 71 (5): 185.

Відомості про авторів:
Вакуленко Людмила Іванівна – д.мед.н., проф., зав. каф. пропедевтики дитячих хвороб і педіатрії 2 Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. https://orcid.org/0000-0003-3823-6134.
Різник Альона Валеріївна – к.мед.н., асистент, асистент каф. пропедевтики дитячих хвороб і педіатрії 2 Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. https://orcid.org/0000-0003-0594-6842.
Стаття надійшла до редакції 29.06.2023 р., прийнята до друку 06.10.2023 р.

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

УДК 616.211/.232-002.7-053.6-031:611.13/.16

О.М. Охотнікова[1], Т.М. Ткачова[1], Т.П. Іванова[2], О.А. Ошлянська[1], О.І. Усова[1], О.В. Шарікадзе[1], О.М. Грищенко[2], Г.В. Шклярська[2], А.Ю. Денисенко[2], С.М. Руденко[2], Л.В. Семененко[2]

Особливості сучасного перебігу гранулематозу з поліангіїтом (гранулематозу Вегенера) у дітей на прикладі клінічного випадку в пацієнта підліткового віку

[1]Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ
[2]Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 149-160. doi 10.15574/SP.2023.134.149

For citation: Okhotnikova OM, Tkachova TM, Ivanova TP, Oshljanska OA, Usova OI, Sharikadze OV et al. (2023). A Features of the modern course of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in children on the example of a clinical case in a teenage patient. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 149-160. doi 10.15574/SP.2023.134.149.

Описано рідкісне захворювання з групи системних васкулітів — гранулематоз Вегенера. Поширеність цієї хвороби в країнах Європи становить 4,9–10,5 випадку на 1 млн дорослого населення. Особливість захворювання полягає в патології верхніх дихальних шляхів на початку запального процесу, що призводить до тривалого й тяжкого лікування пацієнтів в отоларингологів, унаслідок чого затягується встановлення правильного діагнозу та погіршується прогноз хвороби. Особливо рідко хвороба зустрічається серед дитячого населення.
Мета — навести обмін досвідом діагностики та лікування підлітка з цією вкрай рідкісною патологією; детально розглянути ускладнення медикаментозної терапії та запропонувати шляхи їхнього вирішення.
Висновком цього досвіду є розуміння тяжкості перебігу хвороби та необхідності застосування агресивної терапії уже на ранніх її етапах для збереження життя пацієнтові.
Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків і дитини.
Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.
Ключові слова: гранулематоз Вегенера, підліток, системний васкуліт, діагностика, лікування, ускладнення.

Features of the modern course of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in children on the example of a clinical case in a teenage patient

O.M. Okhotnikova[1], T.M. Tkachova[1], T.P. Ivanova[2], O.A. Oshljanska[1], O.I. Usova[1], O.V. Sharikadze[1], O.M. Gristchenko[2], H.V. Shkljarska[2], A.Y. Denysenko[2], S.M. Rudenko[2], L.V. Semenenko[2]
[1]Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv
[2]National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT» of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

The article introduces readers to a rare disease from the group of systemic vasculitis — Wegener's granulomatosis. The prevalence of this disease in European countries ranges from 4.9 to 10.5 cases per 1 million adult population. A feature of the disease is the pathology of the upper respiratory tract at the beginning of the inflammatory process, which leads to long and difficult treatment of patients by otolaryngologists, as a result of which the correct diagnosis is delayed and the prognosis of the disease worsens. The disease is especially rare among children.
Purpose — to share the experience of diagnosis and treatment of a teenager with this extremely rare pathology. Complications of drug therapy and ways to solve them are considered in detail.
The conclusion of this experience is an understanding of the severity of the course of the disease and the need to use aggressive therapy already in its early stages in order to save the patient's life.
The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent of the parents and the child was obtained for the study.
No conflict of interests was declared by the authors.
Keywords: Wegener's granulomatosis, adolescent, systemic vasculitis, diagnosis, treatment, complications.

Гранулематоз Вегенера, який за сучасною номенклатурою захворювань відомий ***як гранулематоз із поліангіїтом (ГП)***, є рідкісним системним захворюванням із несприятливим прогнозом, особливістю якого є патологія ЛОР-органів на початку запального процесу [12].

Ця патологія належить до групи системних васкулітів (табл. 1), за яких ішемія і некроз тканин виникають унаслідок запалення судин. Клінічні прояви васкулітів залежать від типу, розміру й локалізації уражених судин, а також від активності системного запалення.

Відповідно до сучасної точки зору, ГП є гігантоклітинним гранулематозно-некротизуючим васкулітом судин дрібного калібру, який асоційований з продукцією аутоантитіл до цитоплазми нейтрофілів зі специфічністю до мієлопероксидази (МРО) або протеїнази-3 (PR3) з характерним ураженням декількох органів, найчастіше верхніх дихальних шляхів, органів зору і слуху, легень і нирок [10]. Ця патологія на перших етапах свого розвитку може нагадувати симптоматику уражень органів дихання, що «маскує» його під клінічний перебіг звичайних респіраторних інфекцій та їхніх ускладнень. Це призводить до тривалого і тяжкого лікування пацієнтів в отоларингологів, унаслідок чого затягується встановлення правильного діагнозу та погіршується прогноз хвороби.

Мета дослідження — навести обмін досвідом діагностики та лікування пацієнта підліткового віку з цією вкрай рідкісною патологією, щоб скоротити процес верифікації стану пацієнта та поліпшити прогноз для нього.

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

Таблиця 1

Класифікація системних васкулітів (рекомендації II Міжнародного консенсусу, Чапел–Хілл, 2012) [4]

Група/васкуліти	Нозологічна форма
1. Васкуліти великих судин	Артеріїт Такаясу Гігантоклітинний артеріїт
2. Васкуліти середніх судин	Вузликовий поліартеріїт Хвороба Кавасакі
3. Васкуліти дрібних судин: **васкуліти, асоційовані з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (ANCA)**	Мікроскопічний поліангіїт Гранулематоз з поліангіїтом (хвороба Вегенера) Еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом (Черджа–Стросса)
Імунокомплексні васкуліти дрібних судин: захворювання, асоційовані з антитілами до базальної мембрани клубочків (анти-БМК)	Кріоглобулінемічний васкуліт IgA-васкуліт (Шенлейна–Геноха) Гіпокомплементемічний уртикарний васкуліт (анти-C1q-асоційований васкуліт)
4. Варіабельні васкуліти: васкуліти без переважного типу судинного залучення	Хвороба Бехчета Синдром Когана
5. Васкуліти єдиного органа	Шкірний лейкоцитокластичний ангіїт Шкірний аортоартеріїт Первинний васкуліт центральної нервової системи Ізольований аортит Інші захворювання
6. Васкуліти, асоційовані із системними захворюваннями	Вовчаковий васкуліт Васкуліт при саркоїдозі Ревматоїдний васкуліт
7. Васкуліти, асоційовані з певною етіологією	Кріоглобулінемічний васкуліт, асоційований з вірусом гепатиту С Вузликовий поліартеріїт, асоційований з вірусом гепатиту В Аортит, асоційований із сифілісом Лікарський імунокомплексний васкуліт Лікарський АНЦА-асоційований васкуліт

Епідеміологія [6]. ГП вважається рідкісною хворобою, поширеність якої в США становить 25–60 випадків на 1 млн населення, а захворюваність — 3–12 випадків на 1 млн населення. Однак за останні 30 років відзначається значне (у 4 рази) зростання рівня захворюваності [6]. Результати порівняно нещодавно проведеного епідеміологічного дослідження показують залежність поширеності хвороби від географічної широти. Так, на півдні Європи (в Іспанії) зареєстровано 4,9 випадку на 1 млн населення на рік, тоді як у північних країнах (у Великій Британії, Норвегії) — 10,5 випадку на 1 млн населення на рік. Дебют ГП можливий у будь-якому віці, але переважно — в осіб віком 40–65 років. Серед європейської популяції вищезазначена патологія зустрічається в 1,5 раза частіше серед чоловіків [11]. Украй зрідка ця патологія дебютує в дитячому віці. Серед європейської популяції зустрічається в 1,5 раза частіше серед чоловіків [11].

Патогенез [3]. Незважаючи на багаторічне вивчення ГП, його етіологія і патогенез досі остаточно не з'ясовані. У таких ситуаціях ідеться про ймовірну мультифакторну природу хвороби: можливий вплив антигенів одного або кількох мікроорганізмів, імуногенних хімічних речовин [10], неантигенних факторів довкілля (ультрафіолетове опромінення), психоемоційного напруження [13]. Так, відзначається зв'язок між ГП і попередньою гнійною інфекцією або туберкульозом органів дихання, показаний тяжчий його перебіг у пацієнтів із носійством Staphylococcus aureus у порожнині носа.

Гістологічно [5] ГП характеризується некротичним васкулітом артерій дрібного калібру з утворенням пухко сформованих гранульом як у стінці судини, так і в навколишніх тканинах, та зазвичай появою продуктивного флебіту. Вони мають неправильну форму, містять нейтрофіли, лімфоцити, плазматичні клітини, макрофаги, еозинофіли та гігантські багатоядерні клітини. Ураження судин носить системний характер, виникають множинні артеріїти, панфлебіти, тромбофлебіти. У разі їх інфікування розвиваються септичні флебіти з гнійним розплавленням стінок і кровотечею. Поряд із гранульомами утворюються дифузні тканинні інфільтрати. Гістіоцити навколо вогнищ некрозу утворюють характерні «палісадні» структури.

Під час дослідження легень гістологічно виявляється характерна тріада ознак: **поліморфно-клітинні гранульоми, васкуліт** (більше уражуються судини бронхіального кола у вигляді мукоїдної дезорганізації сполучної тканини, фібриноїдного некрозу стінок із подальшим склерозом і стенозуванням), вогнища некрозу в середині гранульом, які нагадують мікроабсцеси.

У нирках гранульоми виникають рідко. Гранульоми в травному тракті і дихальних шляхах некротизуються, а в печінці та нирках — рубцюються.

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

Таблиця 2

Частота виявлення антитіл до цитоплазми нейтрофілів за наявності різних форм васкулітів дрібних судин

Захворювання	Частота виявлення, %	
	c-ANCA	p-ANCA
Гранулематоз Вегенера	85	10
Синдром Чарджа–Стросса	10	60
Мікроскопічний поліангіїт	15–45	45–80
Ідіопатичний гломерулонефрит із «півмісяцями»	25	65

Отже, до розвитку клінічних проявів ГП призводять два процеси: **1) руйнування стінки судини з її розривом і крововиливом у навколишні тканини; 2) пошкодження ендотелію з утворенням тромбів із подальшим ішемічним ураженням навколишніх тканин** [2].

Серологічними маркерами хвороби є антитіла до цитоплазми нейтрофілів (ANCA), які зв'язуються з антигенами — PR3, MPO і викликають дегрануляцію цих клітин із вивільненням протеолітичних ферментів. ANCA високочутливі і специфічні для ГП, але також можуть виявлятися за мікроскопічного поліангіїту (MPA) і еозинофільного гранулематозу з поліангіїтом Чарджа–Строса (CSS). Методом імунофлюоресцентної мікроскопії ANCA визначаються переважно в цитоплазмі (c-ANCA) і перинуклеарно (p-ANCA). Антигеном-мішенню для p-ANCA є MPO. P-ANCA асоціюються з MPA і CSS, але можуть визначатися і в 10% пацієнтів із ГП. Anti-PR3 (антитіла до PR3, c-ANCA) є позитивними у 86% пацієнтів із ГП, тоді як anti-MPO (антитіла до мієлопероксидази, p-ANCA) — у 14% пацієнтів. У 10% хворих із гістологічно доведеним ГП (переважно за локального варіанта хвороби) ANCA не визначаються (табл. 2).

Однак ANCA не можуть слугувати маркером моніторингу перебігу хвороби. Навіть у період клініко-лабораторної ремісії вони можуть бути в крові пацієнтів.

Перебіг гранулематозу з поліангіїтом [8] буває різним: від повільного і легко прогресуючого (часто без залучення нирок) до швидко прогресуючого із життєво загрозливими змінами в багатьох органах. Виділяють три періоди:

1-й — початкові прояви з локальними змінами у верхніх дихальних шляхах, середньому вусі або очах;

2-й — генералізація з ураженням внутрішніх органів (насамперед легень і нирок);

3-й (термінальний) — розвиток ниркової або серцево-легеневої недостатності.

Умовно виділяють такі **клінічні варіанти перебігу захворювання [5]:**

• *локальний:* ураження верхніх дихальних шляхів, органа зору, шкіри, м'язів і суглобів;

• *обмежений:* поєднання клінічних проявів локального варіанта з високою температурою тіла та ураженням легень без залучення у патологічний процес нирок;

• *генералізований:* ураження верхніх дихальних шляхів, легень і нирок, шлунково-кишкового тракту (ШКТ), серцево-судинної системи, центральної і периферичної нервової систем.

Діагностика гранулематозу з поліангіїтом [5,7,8] базується на глибокому клініко-лабораторно-інструментальному дослідженні.

Лабораторні дослідження

- Клінічний аналіз крові: нейтрофільний лейкоцитоз, нормохромна анемія, тромбоцитоз, прискорення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ).
- Біохімічні та імунологічні дослідження крові: підвищення концентрації креатиніну, сечовини за наявності ураження нирок.
- Підвищення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і ревматоїдного фактора в окремих хворих.
- Диспротеїнемія зі збільшенням рівня гамма-глобулінів.
- Аутоантитіла: ANCA, anti-PR3 (антитіла до протеїназ-3 або c-ANCA) та anti-MPO ANCA (антитіла до мієлопероксидази, p-ANCA).

Інструментальні дослідження

- Комп'ютерна томографія (КТ) легень: візуалізуються поодинокі або множинні симетричні округлі інфільтрати переважно в середніх і нижніх легеневих полях. Характерний швидкий розпад інфільтратів з утворенням тонкостінних порожнин. Можлива поява рідини в плевральній порожнині. У будь-який термін від дебюту ГП може виникнути гострий інфільтративний інтерстиціальний пневмоніт із відповідною рентгенологічною картиною. Ознакою капіляриту є симптоми дифузної

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

кровотечі. Часто спостерігається збільшення лімфатичних вузлів середостіння.

- КТ кісток лицевого скелета: деструктивні зміни носової перегородки, гратчастої кістки, верхньощелепної пазухи та орбіти, сідлоподібна деформація носа.
- Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку: порушення мозкового кровообігу, геморагічний та ішемічний інсульт мозку.
- Функція зовнішнього дихання: порушення легеневої вентиляції за рестриктивним типом і/або обструктивним типом при фіброзі і рубцюванні трахеї та великих бронхів.
- Ехокардіографія (Ехо-КГ): ультразвукові ознаки міокардиту, перикардиту, коронариту.
- Ультразвукове дослідження (УЗД) нирок: УЗ-ознаки нефриту, порушень ниркового кровотоку зі збідненням його по периферії, порушень диференціювання ниркових шарів.
- Бронхоскопія: дифузний ерозивний бронхіт зі звуженням і рубцевою деформацією бронхів.
- Езофагогастродуоденоскопія (ЕГДС): ерозивні і виразкові ураження верхніх відділів ШКТ, кровотечі.
- Колоноскопія: ерозивні і виразкові ураження нижніх відділів ШКТ, кровотечі.

Диференційну діагностику за ГП проводять із хворобами, за яких спостерігається легенево-нирковий синдром. До таких належать еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом (синдром Чарджа–Стросса), синдром Гудпасчера, IgA-васкуліт (геморагічний васкуліт), системний червоний вовчак, туберкульоз, саркоїдоз. Виключають також ангіоцентричні імунопроліферативні захворювання, пухлини, ВІЛ-інфекцію та імунодефіцити.

Лікування гранулематозу з поліангіїтом [7,10]. Для індукції ремісії (3–6 місяців) застосовують преднізолон (рівень доказовості 1А, рівень рекомендації А) *per os* у дозі 1–2 мг на добу протягом 4 тижнів із подальшим зниженням дози до 0,3–0,5 мг/кг протягом 6–8 тижнів. Пероральному застосуванню преднізолону може передувати пульс-терапія метилпреднізолоном (рівень доказовості 3А, рівень рекомендації С) у дозі 20–30 мг/кг на 1 внутрішньовенне введення протягом 3 послідовних діб у монотерапії або в поєднанні з пульс-терапією цикло-фосфамідом (рівень доказовості 1А, рівень рекомендації А) у дозі 0,5–0,75 мг/м^2 1 раз на 2 тижні або 500–1000 мг/добу, чергуючи з пульс-терапією метилпреднізолоном, один раз на місяць. Після досягнення клінічного ефекту препарат застосовують внутрішньовенно в підтримувальній половинній дозі 1 раз на місяць протягом тривалого часу (до 1 року і більше).

У разі рефрактерного перебігу хвороби і для індукції періоду ремісії за ураження легень (геморагічний альвеоліт) і швидко прогресуючого ураження нирок застосовують щодобовий двохоб'ємний плазмообмін протягом 5 або 10 діб, внутрішньовенний імуноглобулін людини нормальний, що містить IgG, (рівень доказовості 3А, рівень рекомендації С) у дозі 2 г/кг на курс, а також препарати генно-інженерної біологічної терапії: ритуксимаб (рівень доказовості 3 А, рівень рекомендації С) у дозі 375 мг/м^2 на введення протягом 4 послідовних тижнів або інфліксимаб (рівень доказовості 3, рівень рекомендації С) у дозі 5 мг/кг на внутрішньовенне введення двічі на місяць. Переважно застосовують ритуксимаб, інгібітори фактора некрозу пухлин-α менш ефективні.

За раннього локалізованого варіанта без ураження нирок призначають метотрексат (рівень доказовості 2В, рівень рекомендації В) для підшкірного введення в дозі 15 мг/м^2 (0,5–1 мг/кг) щотижня.

Прогноз гранулематозу з поліангіїтом є вкрай несприятливим. Раннє виявлення хвороби (до розвитку ураження нирок) і призначення циклофосфаміду дають змогу протягом певного часу контролювати патологічний процес. У разі пізньої діагностики та адекватної терапії спостерігаються часті рецидиви ГП, що призводить до поступового розвитку хронічної ниркової і легеневої недостатності, формування псевдопухлини орбіти, підскладкової гранульоми гортані. У разі відсутності зазначеної вище терапії хворі помирають від ниркової або серцево-легеневої недостатності впродовж першого року від дебюту хвороби. У разі лікування циклофосфамідом і глюкокортикостероїдами 5-річне виживання становить 75% [9].

Нижче наведено **клінічний випадок** цієї хвороби в підлітка, у якого на підставі клініко-лабораторного та інструментального досліджень встановлено діагноз ГП; висвітлено труднощі лікування та типові його ускладнення.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків і дитини.

Анамнез життя. Підліток, хлопець віком 14 років, народився від першої вагітності після екстракорпорального запліднення, патологічних пологів шляхом кесаревого розтину. Маса

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

тіла при народженні становила 3600 г, довжина — 54 см, оцінка за шкалою Апгар — 7/7 балів. Вигодовувався за змішаним типом харчування. Ріс і розвивався відповідно до віку. У віці 6 років хлопчик перехворів на вітряну віспу. Не належав до групи дітей, які часто хворіють. Операцій, травм не було. Алергічний анамнез та спадковість не обтяжені. Батьки відносно здорові. Негативний результат реакції Манту 2 ТО у 2008, 2009 і 2018 роках. Вакцинований проти кашлюка, дифтерії, правця, гепатиту В, поліомієліту, кору, епідемічного паротиту, краснухи вчасно, за графіком, без розвитку небажаних подій.

Анамнез хвороби. 18 лютого 2020 року за 2 тиж-ні після серйозної травми в ділянці обличчя на занятті в секції бойових єдиноборств з'явилися кровотеча з носа та його закладення без виділень, невдовзі приєдналася лихоманка. У подальшому виникли явища лівобічного отиту. Стан був розцінений як гостра респіраторна вірусна інфекція, ускладнена гнійним запаленням травмованих ЛОР-органів. На початку хвороби за місцем мешкання отримав два курси антибактеріальної терапії без позитивного ефекту, оскільки зберігалася лихоманка (38–39,5°С), слабкість і головний біль.

На початку травня 2020 року хлопця госпіталізовано до ЛОР-відділення Національної дитячої лікарні (НДСЛ) «ОХМАТДИТ», у якому на підставі результатів клініко-інструментального обстеження (КТ приносових пазух) виявлено полісинусит, лівобічний отит і мастоїдит, поєднані із симптомами інтоксикації (слабкість, блідість, втрата апетиту тощо). Хлопцеві призначено початкову антибактеріальну терапію (цефтріаксон), без ефекту, тому 15.05.2020 виконано антромастоїдектомію (видалено некротичні маси і слиз). Однак стан не поліпшився. Підлітка оглянуто педіатром і виявлено ознаки вираженого інтоксикаційного синдрому, анемії та порушення носового дихання, ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини та швидкого зросту за останній рік (+15 см), а з боку інших систем — відсутність патологічних проявів. Рекомендовано виключити септичні та імунодефіцитні стани (посів крові, виділень із носа, рани на флору та чутливість до антибактеріальних препаратів); провести ревізію порожнин носа із забором матеріалу для гістологічного дослідження і консультацію гематолога та онколога; підсилити антибактеріальну терапію введенням імуноглобуліну людського в курсовій дозі 0,4 г/кг/добу).

На тлі виконання наданих рекомендацій результат бактеріологічного дослідження крові (посіву крові на флору), взятий на піку лихоманки, був негативним, і позитивного ефекту від призначення нових антибактеріальних препаратів не було. За 2 доби з'явилися сильні міалгії, артралгії, відновилася лихоманка (38,5–39,1°С). Враховуючи негативну клінічну динаміку і погіршення рівня гематологічних показників (підвищення ШОЕ до 61 мм/год, лейкоцитоз до 32×10^9/л із нейтрофільним переважанням зі зсувом ліворуч) на тлі масивної антибактеріальної терапії запідозрено системний васкуліт. З 25.05.2020 по 27.05.2020 підліткові проведено пробну внутрішньовенну пульс-терапію метипредом (10 мг/кг), яка мала нестійкий позитивний ефект, оскільки за тиждень стан знову погіршився: відновилися лихоманка, слабкість, запаморочення і головний біль. Зберігалися і високі рівні показників активності запального процесу (ШОЕ — 58 мм/год, фібриноген — 5,7 г/л, феритин — 407 мкмоль/л, С-реактивний білок (СРБ) — 49 мг/л) за нормальних рівнів гемоглобіну, еритроцитів і лейкоцитів. За результатами контрольної КТ приносових пазух (01.06.2020) виявлено ознаки полісинуситу із субтотальним заповненням вмістом обох верхньощелепних пазух, одиничних комірок гратчастої кістки, лівої лобної пазухи) та лівобічного мастоїдиту (комірки лівого соскоподібного відростка тотально заповнені вмістом, деструкція стінок комірок), лівобічного отиту. Стан після оперативного втручання (лівобічна мастоїдектомія).

За рекомендацією педіатра та гематолога та у зв'язку з клінічно негативною динамікою 09.06.2020 проведено ревізію мастоїдальної порожнини, ендоскопічну лівобічну фронтотомію, двобічну гайморотомію з подальшою систематичною асептичною обробкою рани та порожнини носа і під щоденним оглядом завідувача ЛОР-відділення.

Після оперативного втручання, заміни антибіотика та курсового внутрішньовенного введення імуноглобуліну стан підлітка дещо поліпшився: температура тіла знизилася до субфебрильних рівнів, поліпшився апетит, однак зберігалася м'язова слабкість та осалгії. За даними риноскопії: слизова оболонка інфільтрована, гіперемована, зони некрозу, у носовій порожнині — значна кількість кров'яних кірок. Отоскопія і фарингоскопія — без особливостей. Проведено місцеве промивання слизових

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

Таблиця 3

Показники гемограми

Лейкоцити, 10^9/л	Еритроцити, 10^{12}/л	Гемоглобін, г/л	Тромбоцити, 10^9/л	ШОЕ, мм/год	Паличкоядерні	Сегментоядерні	Лімфоцити	Моноцити	Еозинофіли	Базофіли
7,4	4,53	126	372	35-	2	70	18	10	–	–

Таблиця 4

Показники загального аналізу сечі

pH	Питома вага	Лейкоцити в полі зору	Еритроцити в полі зору	Білок г/л	Глюкоза ммоль/л	Солі	Слиз
5,0	1022	Значна кількість лімфоцитів	25–35	0,099	немає	Оксалати, помірно	Незначна кількість

оболонок та видалення кірок, хірургічну обробку ран.

З метою виключення **септичного стану** виконано такі дослідження:

1. Коагулограма: збільшення фібриногену як прозапального маркера, інші показники — без патології.

2. Бактеріологічне дослідження секрету слизових оболонок і крові:

• зі слизової оболонки носа — незначний ріст *Pseudomonas aeruginosa*, чутливої до антибіотиків колістину, піперациліну, піперациліну-тазобактаму;

• з мастоїдальної порожнини та лівого слухового проходу — не виявлено росту мікрофлори в анаеробних та аеробних умовах;

• гною з рани — не виявлено росту мікрофлори;

• аналіз крові на стерильність двічі — кров стерильна.

3. Прокальцитонін — 0,03 нг/мл.

Висновок: даних на користь ознак сепсису в хлопця не виявлено.

З метою виключення **септичного ендокардиту** проведено Ехо-КГ: порожнини, стінки, клапани не змінені; патологічних токів немає; фракція викиду добра.

Для виключення **гострих гематологічних станів** проведено такі дослідження:

1. Стернальна пункція. Мієлограма: гранулоцитарний паросток збережений, без порушення дозрівання. Еритроїдний паросток збережений, нормобластного типу. Мегакаріоцитарний паросток збережений, представлений усіма ступенями зрілості з активною функцією тромбоцитоутворення з ознаками дизмегакаріоцитопоезу.

2. Неодноразово оглянутий гематологом: даних на користь гематологічних захворювань не виявлено.

З метою виключення **імунодефіциту** проведено такі дослідження:

1. Протеїнограма: збільшення рівня гамма-глобулінів — 21,2%.

2. Імунологічне дослідження: на тлі помірної лімфопенії зниження рівнів усіх основних субпопуляцій лімфоцитів; субпопуляція Т-хелперів суттєво переважає субпопуляцію Т-супресорів/цитотоксичних клітин, за рахунок чого співвідношення CD4/CD8 підвищене до 1,5. Абсолютна кількість натуральних кілерів помірно знижена. Функціональна активність імунних клітин та ЦІК — у межах норми.

3. Рівень IgG — 17,99 г/л (норма — до 15,5 г/л), IgM та IgA — у межах норми.

4. Фагоцитарна активність нейтрофілів НСТ-тест, проліферативна активність лімфоцитів (РБТЛ) з мітогеном Кон.А — у межах норми.

5. Антитіла до ВІЛ ½ та антиген р24 $ВІЛ_1$ не виявлені.

Висновок дитячого імунолога: переконливих даних на користь імунодефіциту не виявлено.

У зв'язку з підозрою на системний васкуліт підлітка переведено до педіатричного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ» із діагнозом: гострий гнійний риносинусит, гострий лівобічний гнійний середній отит, гострий лівобічний мастоїдит; системний васкуліт (?).

На момент вступу до педіатричного відділення стан дитини оцінено як середньотяжкий за рахунок інтоксикаційного синдрому, астено-невротичного синдрому, ознак ураження ЛОР-органів (порушене носове дихання, зниження слуху). Однак у динаміці спостереження швидко приєдналося порушення функції нирок у вигляді протеїнурії, еритроцитурії, підвищення артеріального тиску і тахікардія. Ураження легень за даними рентгенографії, визначення функції зовнішнього дихання, КТ органів грудної клітки та суглобів не виявлено. Вираженої лімфоаденопатії як клінічно, так і інструментально (УЗД, КТ) не виявлено.

У гемограмі виявлено помірний лейкоцитоз із зсувом ліворуч, підвищення ШОЕ до

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

35 мм/год зі збереженням достатнього рівня показників червоної ланки крові (табл. 3).

У сечі виявлено лейкоцитурію, еритроцитурію, незначну протеїнурію (табл. 4).

Біохімічний аналіз крові: рівні параметрів печінкових проб, електролітів, сироваткового заліза, загального білка — у нормі, креатинін — 87 мкмоль/л, сечовина — 9,3 ммоль/л, СРБ — 59,4 мг/л.

УЗД органів черевної порожнини: патологічних змін не виявлено.

ЕКГ: ритм синусовий, помірна брадиаритмія; вісь серця не відхилена; дисметаболічні зміни міокарда; гіпоксія верхівки серця.

З метою виключення **неопластичних процесів** проведено МРТ з контрастуванням: виявлено хронічний риносинусит, лівобічний середній отит, мастоїдит (стан після оперативного втручання); звуження просвіту лівого сигмоподібного венозного синусу на рівні запальних змін соскоподібного відростка до 3,5 мм, що можна розцінити як явища пристінкового тромбозу; грижа Шморля краніальної замикальної пластинки хребця L4. Достовірних ознак неопластичних процесів у порожнині черепа, грудній та черевній порожнинах, органах таза та кістках не виявлено.

З метою виявлення **системних захворювань сполучної тканини** проведено такі дослідження:

1. ANA (антинуклеарні антитіла) Screen за IgG — 0.47 Ratio (<1,0 — негативний).

2. Anti-dsDNA-NcX IgG — 10,36 Мод/мл (>100 — позитивний, <100 — негативний).

3. HLA-B27 — не виявлений.

4. РФ — «+» (позитивний).

5. УЗД суглобів — підвищення ехогенності синовіальних оболонок променевозап'ясних суглобів.

7. Ехо-КГ — без патологічних змін.

З метою діагностики **системних васкулітів** проведено:

1. Визначення антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл: **c-ANCA — 1:100 (норматив 1: <10), p-ANCA — 1: < 0 (норматив 1: <10).**

2. Комплемент С3 — 1,8 г/л (норматив — 0,9–1,8 г/л), комплемент С4 — 0,29 г/л (норматив — 0,1–0,4 г/л).

3. **Інтерлейкін-6 — 93,49** (норматив — до 7,0).

З урахуванням підвищеного рівня **c-ANCA проведено диференційну діагностику** між захворюваннями з цієї групи васкулітів.

Проти еозинофільного гранулематозу з поліангіїтом (Чарджа–Стросса) свідчили:

— відсутність у клінічній картині передуючих ознак алергічного ураження ЛОР-органів (алергічного риносинуситу) або бронхіальної астми;

— відсутність еозинофілії в гемограмі;

— нормальний рівень IgE — 54 МО.

Проти мікроскопічного поліангіїту, для якого теж характерне ураження нирок (90%), шкіри (70% із виразково-геморагічним висипанням), органа зору (30% у формі склериту та епісклериту), ураження периферичної нервової системи (30% у вигляді асиметричних сенсорно-моторних множинних мононевритів), ураження ШКТ (у 10% хворих наявний біль у животі, діарея, іноді кровотечі внаслідок розвитку ішемічних виразок шлунка і кишечника), свідчили **гранулематозне запалення ЛОР-органів (периорбітальні гранульоми, підскладковий ларингіт, сідлоподібна деформація носа).**

Після закінчення обстеження пацієнта проведено консиліум у складі фахівців різних спеціальностей — педіатра, ЛОР-спеціаліста і гематолога, яким на підставі диференційного пошуку встановлено в хлопця 14 років діагноз **«Гранулематоз з поліангіїтом, гострий перебіг, генералізована форма (ураження ЛОР-органів, нирок), активність II ступеня».**

Консиліумом рекомендовані:

1. Пульс-терапія метилпреднізолоном (солумедрол 250 мг внутрішньовенно крапельно 1 раз на місяць) і циклофосфамідом (ендоксан 200 мг внутрішньовенно крапельно 1 раз на 2 тижні з поступовим збільшенням дози до 400 мг на введення щомісячно, а далі — 800 мг/щомісячно).

2. Метипред *per os* 16 мг — о 7:00, 16 мг — о 12:00, 8 мг — о 16:00 (тобто 40 мг на добу, стартова терапія — 0,9 мг/кг на добу).

3. Супровідна терапія:

— бісопролол — 2,5 мг уранці;

— еналаприл — 10 мг 2 рази на добу;

— омез — 20 мг 2 рази на добу;

— кальцимін — 1 т. 2 рази на добу;

— панангін — 1 т. 2 рази на добу;

— декристол — 2000 МО на добу;

— урсофальк — 500 мг на ніч.

Протягом одного місяця стан пацієнта поступово поліпшився: нормалізувалася температура тіла, хлопець став активнішим, поліпшився апетит, зник біль у кістках, зменшилася гематологічна активність хвороби.

У подальшому щомісяця підлітка госпіталізували до педіатричного відділення з метою контролю за станом здоров'я і перебігом хвороби (чи досягнута ремісія), коригування

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

Таблиця 5

Результати огляду вузьких спеціалістів

Ортопед	ЛОР	Невролог	Окуліст	Дерматолог
Показана МРТ хребта	Хронічний некротичний риніт. Перфорація носової перегородки	Радикулярний синдром поперекового відділу хребта	Міопія обох очей слабкого ступеня	Стероїдне *acne vulgaris*

лікування та проведення пульс-терапії солумедролом та ендоксаном.

За 6 тижнів почали знижувати дози оральної глюкокортикостероїдної (ГКС) терапії в режимі 2 мг кожні 5 діб до 20 мг на добу.

Водночас стан хлопця залишався ближче до середньотяжкого за рахунок явищ помірного інтоксикаційного синдрому (кволість, головний біль, м'язова слабкість), до того ж приєдналися побічні прояви ГКС-терапії (гіперкортицизм — гіпертрихоз, вугрові висипання, ожиріння I ступеня (набрав 11 кг за 4 місяці). Носове дихання залишалося ще довго порушеним за рахунок сухих кірочок і незначних виділень із носа.

За спроби підвищити дозу ендоксану до 800 мг на 1 введення у хлопця виникли явища геморагічного циститу, що змусило продовжити введення препарату в низьких дозах (по 400 мг на місяць). Це мало своїм наслідком тривале (за 4–6 місяців після старту цієї терапії) збереження помірної еритроцитурії та неповної лабораторної ремісії.

Станом на момент четвертої госпіталізації на тлі клініко-лабораторної ремісії ГП (загальний аналіз крові та сечі, мікроальбумінурії — у межах вікової норми, швидкість клубочкової фільтрації — 112 мл/хв, СРБ — норма) стан хлопця погіршився за рахунок приєднання симптомів остеопорозу поперекового відділу хребта, що призвело до зменшення рухливості через біль у спині та м'язову слабкість. Пацієнта оглянуто вузькими спеціалістами (табл. 5).

Однак ознаки гіперкортицизму, гіпертрихозу, збільшення маси тіла (+11 кг) і вираженого остеопорозу з радикулярним синдромом поперекового відділу хребта змусили продовжити зменшення доз оральних ГКС до 12 мг/добу з кроком 2 мг на тиждень і вдруге спробувати підвищити дозу циклофосфаміду до 800 мг. Проте поява токсичних ознак із боку ШКТ (підвищилися рівні трансаміназ, з'явилася нудота, блювання) знову примусила зберегти середні дози цього цитостатика.

Хлопця оглянуто вузькими спеціалістами (табл. 5).

Супровідна терапія:

• У зв'язку з болем у спині призначено вольтарен-пластир на хребет + олфен у формі ректальних свічок — 50 мг двічі на добу, габапентин — 300 мг двічі на добу, корсет на грудинно-поперековий відділ хребта.

• Продовження застосування еналаприлу — 5 мг двічі на добу, бісопрололу — 2,5 мг вранці, кальциміну — по 1 т. двічі на добу, панангіну — 2 т. на добу, декристолу — 2000 МО на добу, урсофальку — 500 мг на добу, квамателу — 20 мг на ніч.

• Лорект по 2 краплі 4–6 разів на добу в носові ходи тривало (містить омега-3, омега-6, омега-9-ненасичені жирні кислоти, а також вітаміни D_3, A, E та карбонільні сполуки, має антимікробні властивості щодо гнійної мікрофлори).

• На шкіру обличчя — дуак-гель 1 раз на добу протягом 10 діб, акне-стоп на ніч протягом 2 місяців.

У зв'язку з болем у спині проведено МРТ хребта (виявлено переломи тіл грудних хребців Th2, Th7, Th10, Th11) та обстеження з метою з'ясування причин і тяжкості остеопорозу у фахівців Київського центру остеопорозу:

— рівень вітаміну D — 106 нмоль/л (вікова норма);
— B-CTx — 1,49 нг/мл (вище за вікову норму);
— остеокальцин — менше 2,0 нг/мг (низький за рахунок застосування ГКС);
— P1NP — 40,85 нг/мл — різко знижений;
— загальний кальцій — 2,41 ммоль/л (вікова норма);
— креатинін і рівень клубочкової фільтрації (нормальні рівні).

Висновок: системний ГКС-індукований остеопороз, ускладнений компресійними переломами тіл грудних хребців Th2, Th7, Th10, Th11.

Рекомендації спеціалістів Київського центру остеопорозу:

— золендронова кислота — 0,025 мг/кг 1 раз на місяць, зранку протягом 3 місяців, далі (за 3 місяці) — 0,025 мг/кг 1 раз на місяць протягом 3 місяців, далі (за 3 місяці) — 0,05 мг/кг 1 раз на місяць протягом 6 місяців;
— вітамін D_3 — 4000 МО на добу;
— препарати кальцію — 1000 мг на добу;
— фіксація хребта корсетом;
— поступова відмова від габапентину;
— денситометрія в динаміці;
— зменшення дози метипреду до 8 мг на добу.

При черговій госпіталізації (за 8 місяців) на тлі базисної терапії (метипред — 8 мг на

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

добу *per os* +600 мг на місяць внутрішньовенно, циклофосфамід — 400 мг на місяць) відзначалося загострення гранулематозу з поліангіїтом у вигляді періодичного субфебрилітету, помірної гематурії, протеїнурії, позитивної реакції Грегерсена на присутність крові в калі, зберігалися явища радикулярного поперекового синдрому (хлопець не ходив, не сидів, скаржився на біль у поперековій ділянці спини), незважаючи на застосування корсету. З'явилися нові скарги на нудоту і головний біль, підвищення артеріального тиску до 140/90 мм рт. ст. Скарг і патологічних ознак з боку серця не було: частота серцевих скорочень — 60–84 уд./хв, частота дихання — 18/хв.

Лабораторні показники в цей період:

- гемограма: ШОЕ — 23 мм/год, СРБ — 32 мг/л;
- біохімічне дослідження крові: сечовина — 522 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза (АЛТ) — 107–180 U/l; аспартатамінотрансфераза (АСТ) — 45 U/l; холестерин — 6,4 мкмоль/л;
- урограма: білок — до 0,1 г/л, лейкоцити — 15–20 у полі зору, еритроцити — 10–40 у полі зору, оксалати — помірно;
- аналіз сечі за Зимницьким: денний діурез — 1230 мл, нічний — 700 мл (добовий — 1930 мл), питома вага — 1003–1009 (гіпостенурія);
- добова протеїнурія: 0,036 г/л + мікроальбумінурія — 7,4 мг/л (норма).

Проведено контроль стану кісток голови та приносових пазух за даними МРТ з контрастуванням: *стан скроневих кісток* після оперативного втручання (лівобічна мастоїдотомія). На тлі післяопераційних змін ділянок деструкції стінок комірок соскоподібного відростка **ліворуч зберігалося** дифузне порушення пневматизації їх із наявністю рідинного вмісту. **У динаміці спостерігалося прогресування** хронічного ураження на рівні верхівки піраміди лівої скроневої кістки з поширенням процесу по ходу євстахієвої труби до фарингеального отвору із залученням структур крилоподібної ямки (у тому числі глоткового заглиблення, глоткового мигдалика, слизової оболонки носа і ротоглотки), ретрофарингеального та перивертебрального просторів, а також до яремного отвору цього ж боку з ураженням кісткових структур петроклівальної ділянки (тобто структурні зміни кісткових структур основи черепа ліворуч). Витончення кісток лівої орбіти (деструкція?). *У приносових пазухах* зберігалося циркулярне потовщення слизової оболонки (до 4–6 мм) верхньощелепної, гратчастої, клиноподібної і лобної пазух із наповненням окремих комірок останньої слизово-рідинним вмістом (тобто прояви хронічного риносинуситу); дефект носової перегородки. Одночасно проведено контроль *стану судинних структур* шиї (рентген-картина **без динаміки:** знижена диференціація стінок внутрішньої яремної вени, яремної цибулини). На цьому тлі спостерігалися **тромботичні нашарування в лівому сигмоподібному синусі та лівій внутрішній яремній вені** (товщиною до 4,5 мм і протяжністю до 2 см).

За час стаціонарного лікування у зв'язку зі скаргами на нудоту і для виключення можливого агресивного впливу пероральних ГКС на слизову оболонку шлунка та інших токсичних ефектів базисної терапії хлопцеві проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження (біохімічний аналіз крові) та інструментальне дослідження:

- **УЗД органів черевної порожнини:** печінка, жовчний міхур, підшлункова залоза, селезінка — паренхіма однорідна, без ехоструктурних змін; нирки: RD/RS=93×38 мм, центральний комплекс підвищеної ехогенності.
- Фіброезофагогастродуденографія: без патології.
- Ілеоколоноскопія: пряма, сигмоподібна, низхідна, поперечково-ободова, висхідна, сліпа, клубова кишки — без патологічних змін.
- **Біохімічний аналіз крові:** АЛТ — 57 MO/L; причини нудоти з боку ШКТ оцінено як помірний токсичний вплив терапії.

Враховуючи скарги на головний біль, проведено:

- **Дуплексне сканування судин голови та шиї:** виявлено пристінкові тромботичні утворення, які звужують просвіт на рівні середньої третини (до 2,5 мм) і вище біфуркації сонної артерії (до 1,8 мм) у лівій яремній вені. Екстракраніальні сонні артерії з обох боків не змінені.
- **МРТ головного мозку:** без патологічних утворень, шлуночкова система не розширена.

На підставі клініко-інструментального обстеження стан підлітка оцінено як відсутність ремісії (**прогресування** хронічного ураження на рівні верхівки піраміди лівої скроневої кістки з поширенням процесу по ходу євстахієвої труби до фарингеального отвору із залученням структур крилоподібної ямки, зберігання явищ хронічного синуситу, тромботичних нашарувань у лівому сигмоподібному синусі

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

Таблиця 6

Діагностичні критерії гранулематозу з поліангіїтом у дітей, Анкара, 2008

Критерії	Визначення
Патоморфологічні	Гранулематозне запалення в стінці артерії, периваскулярної або екстраваскулярної зони
Ураження верхніх дихальних шляхів	Хронічне гнійне або геморагічне запалення порожнини носа, носові кровотечі, кірки, гранульоми, перфорація носової перегородки, сідлоподібна деформація носа, хронічний або рецидивний синусит
Ураження гортані, трахеї і бронхів	Заглотковий, трахеальний або бронхіальний стеноз
Ураження легень	Вузли, порожнини або фіксовані інфільтрати за даними рентгенологічного або КТ-обстеження
ANCA	Наявність ANCA за даними імунофлюоресцентного дослідження або ІФА
Ураження нирок	Протеїнурія >0,3 г/добу або альбумін/креатинін >30 ммоль/мл у ранковій порції сечі Гематурія або число еритроцитів >5 клітин у полі зору Зниження клубочкової фільтрації за Шварцем <50% від норми Некротизуючий пауці-імунний гломерулонефрит

та лівій внутрішній яремній вені, лівій сонній артерії) з проявами побічних ефектів базисної терапії (системний остеопороз з явищами перелому хребців поперекового відділу хребта, гіперкортицизм, токсичний гепатит, геморагічний цистит).

Проведено корекцію терапії:

- антигіпертензивний препарат Еналаприл, який застосовували більше з метою поліпшення циркуляції в нирках і профілактики гематурії та протеїнурії, замінили на препарат Ірбітан;
- підвищено дозу циклофосфану до 800 мг на місяць під прикриттям гепатопротектора (гептрал);
- підвищено підтримувальну дозу медролу до 12 мг/добу;
- збережено супутню терапію лікування остеопорозу;
- рекомендовано проведення профілактики геморагічного циститу і гастриту.

На такій комплексній терапії вдалося досягти контролю над перебігом хвороби. За 1 місяць такого лікування нормалізувалася температура, знизилися рівні гематологічних показників активності процесу. Ще за 2 місяці почали знижувати дози ГКС до 8 мг/кг на добу протягом 3 місяців. За півроку від збільшення дози циклофосфаміду до 800 мг на місяць на тлі стабілізації загального стану і рівнів гематологічних показників знову поступово зменшили дозу даного цитостатика до 400 мг/міс, а за 9 місяців лікування перевели хлопця на селлсепт у дозі 2 г на добу зі збереженням добової дози метипреду 4 мг.

На тлі зменшення агресивності терапії поступово зникли ускладнення лікування — прояви токсичного гепатиту, геморагічного циститу, дуже поволі зменшувалися симптоми остеопорозу.

Обговорення

Діагноз гранулематоз з поліангіїтом встановлюють на підставі критеріїв Європейської антиревматичної ліги (EULAR), Міжнародної педіатричної ревматологічної організації з клінічних досліджень (PRINTO) і Європейського товариства дитячих ревматологів (PreS) 2008 року (табл. 6).

Діагноз базується на наявності 3 і більше ознак із 6 критеріїв. У такому випадку виявлено 3 із 6 критеріїв, що дало змогу класифікувати стан дитини як **гранулематоз з поліангіїтом, гострий перебіг, генералізована форма (ураження ЛОР-органів, гломерулонефрит), активність ll ступеня**:

- ураження ЛОР-органів (полісинусит, лівобічний отит та мастоїдит, перфорація носової перегородки);
- ураження нирок (гломерулонефрит);
- наявність високого рівня антитіл до протеїнази-3.

Клінічний діагноз має включати клініко-морфологічну характеристику, перебіг хвороби та ступінь активності (табл. 7) [1,2,9].

Наведений клінічний випадок має певні особливості:

1. Відсутність хронічних запальних захворювань ЛОР-органів в анамнезі. Разом з тим тригером дебюту в даному випадку є серйозна травма носа. Травмування обличчя серед підлітків зустрічається досить часто, і далеко не всі випадки травм закінчуються хворобою. Можливо, швидкі темпи росту за останній рік (+15 см) і наявність недиференційованої дисплазії сполучної тканини є підґрунтям розвитку такого тяжкого варіанта васкуліту.

2. Відсутність ураження легень як за клінічними, так і за інструментальними даними (ФЗД, рентгенографія, КТ грудної клітки).

3. Виражений біль у кістках і м'язова слабкість за відсутності наявного ураження опорно-рухового апарату (артриту), які разом із системним остеопорозом призвели до тривалої втрати рухливості пацієнта.

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

Таблиця 7

Клінічна класифікація гранулематозу Вегенера (гранулематоз із поліангіїтом за сучасною термінологією) (АРУ, 2004)

Особливості перебігу	Гострий, підгострий, хронічний	
Ступінь активності	0 (відсутній), I (мінімальний), II (помірний), III (високий)	
Клініко-морфологічна характеристика уражень	Суглоби	Артрити, артралгії
	Шкіра та м'язи	Поліморфний висип, бульозні, геморагічні та папульозні висипи, виразково-некротичні зміни, некротичні вузлики, міопатія з розвитком атрофії
	Верхні дихальні шляхи	Риніти, синусити (гнійно-геморагічні), виразково-некротичні ураження слизової оболонки глотки, гортані, трахеї, виразковий стоматит, глосит, хейліт, некротичне ураження мигдаликів.
	Орган слуху	Середній облітеруючий отит, осифікуючий лабіринтит
	Орган зору	Одно- або двобічний екзофтальм із некрозом, склерит, кон'юнктивіт, кератит
	Легені	Інфільтративне ураження легень із розвитком дихальної недостатності, інфаркти легень, плеврити, абсцеси, емпієма плеври, легеневі кровотечі, бронхообструктивний синдром
	Нирки	Нефропатія з прогресуючою нирковою недостатністю, геморагічний цистит
	Серце	Коронарит із розвитком інфаркту міокарда, порушеннями ритму і провідності; міокардит, перикардит, ендокардит із формуванням вади мітрального/трикуспідального клапанів
	Шлункво-кишковий тракт	Гострий або хронічний панкреатит, інфаркти печінки і селезінки, виразково-некротичні зміни, кровотечі, гранульома шлунка
Нервова система	Периферична	Поліневропатія із залученням черепно-мозкових нервів
	Центральна	Інфаркти мозку, геморагічний інсульт, психози

4. Відсутність ознак вираженої анемії (лише I ступеня і лише в дебюті хвороби), хоча гранулематоз із поліангіїтом є некротизуючим системним васкулітом і часто поєднується з тяжкою анемією. Можливо, це пояснюється відсутністю залучення до патологічного процесу легень з їх рясним кровонаповненням.

Т.В. Бекетова у своїй статті [1], аналізуючи 70 випадків цієї хвороби, вказала на наявність обтяженого анамнезу з боку ЛОР-органів у багатьох (62%) пацієнтів, серед яких хронічні форми спостерігалися в половини (56%) хворих. У 75,7% пацієнтів відзначалися ураження легень, у 65,7% — патологія нирок, у 12,9% хворих — ураження серця, серед яких тільки в 11% випадків спостерігалася артеріальна гіпертензія, а в 35,7% хворих страждала нервова система і лише у 5,7% — ураження ШКТ.

Слід зазначити, що дебют хвороби у даного пацієнта є досить типовим для гранулематозу з поліангіїтом: це — і симптоми ураження ЛОР-органів (80–98,6%), і значний інтоксикаційний синдром (90–93%) з вираженими артралгіями і міалгіями (41,5%) та досить швидке протягом першого року хвороби приєднання ознак ураження нирок (гематурія, ізостенурія, помірна протеїнурія) у 43% хворих (і в 65,7–70% пацієнтів — на піку хвороби), які спостерігаються в більшості пацієнтів за даними різних авторів [1,2,13]. Водночас ураження нижніх дихальних шляхів і легеневої паренхіми на початку захворювання відмічаються лише у 27% пацієнтів, та й ця частка хворих із розвитком даної патології і запізненням її лікування досягає 75,7%, серед яких лише у половини пацієнтів спостерігається кровохаркання.

Адекватне лікування хлопець у наведеному випадку почав отримувати за 6 місяців після початку хвороби, що співпало з літературними даними (середній термін становить 6,8 місяця [1]), проходячи всі етапи надання медичної допомоги: від первинної ланки до спеціалізованої допомоги четвертого рівня. Це свідчить про низький рівень знань і настороженості щодо стійких до лікування уражень ЛОР-органів із боку лікарів педіатричних спеціальностей, як дільничних педіатрів, сімейних лікарів та ЛОР-спеціалістів.

На цьому клінічному випадку простежуються типові ускладнення, які виникають під час комплексного лікування таких дітей. Це — токсичні ураження від цитостатичної терапії (геморагічний цистит), ендокринні порушення на тлі ГКС-терапії (гіперкортицизм, ожиріння, стероїдне акне, системний остеопороз). Такі медикаментозні побічні ефекти не дали змоги досягти достатніх терапевтичних доз базисної терапії, що й призвело до затягування настання періоду індукції ремісії хвороби.

Згідно з протоколом [13], стартова базисна терапія (ГКС і циклофосфамід у формі пульс-терапії), запропонована даному хворому, була виправданою. Проте з урахуванням побічних ефектів від застосування комбінованого (ГКС-препаратів і цитотоксиків) лікування досягнення індукції ремісії хвороби відбулося лише за 10 місяців від початку терапії. Щодо препаратів групи генно-інженерної біологічної терапії — ритуксимаб (мабтера) або інфліксимаб (ремікейд) та адалімумаб (хуміра), то їх висока вартість, відсутність державної програми забезпечення цими препаратами хворих на

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

гранулематоз із поліангіїтом і складності їхнього постачання в Україну в ті роки не дали змоги застосувати їх у наведеного пацієнта.

Висновки

Гранулематоз із поліангіїтом є рідкісним захворюванням серед дітей, яке частіше виникає в підлітковому віці.

У дитячому віці захворювання має тяжкий генералізований перебіг і маніфестує ураженням ЛОР-органів (отитом, синуситом, євстахіїтом, мастоїдитом) та гломерулонефритом.

Відсутність ефекту від антибіотикотерапії в лікуванні ЛОР-патології має спрямувати думки лікарів у плані можливого дебюту гранулематозу з поліангіїтом і внести цю патологію в коло хвороб, які підлягають диференційній діагностиці.

Патогенетичне лікування гранулематозу з поліангіїтом у дітей потребує ранньої агресивної терапії із залученням ГКС та ефективних цитостатиків (циклофосфаміду), а в разі її недостатності або неефективності — вчасного підключення до комплексного лікування і препаратів генно-інженерної біологічної терапії для якомога ранньої індукції ремісії хвороби.

Базисна терапія в дітей часто супроводжується тяжкими побічними небажаними ефектами (остеопорозом, токсичним гепатитом, геморагічним циститом, ендокринними порушеннями), що потребує моніторингу усіх клінічних проявів і лабораторних показників для їх виявлення. Водночас небажані побічні явища унеможливлюють швидке розгортання достатніх терапевтичних можливостей, що сприяє затягуванню настання індукції ремісії хвороби.

Швидка діагностика та агресивна терапія на ранніх етапах хвороби поліпшують прогноз для пацієнта.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Beketova TV. (2012). Hranulematoz z polianhiitom, patohenetychno pov'iazanyi z ANTsA: osoblyvosti klinichnykh proiaviv. Nauchno-praktycheskaia revmatolohyia. 50 (6): 19–28. [Бекетова ТВ. (2012). Гранулематоз з поліангіїтом, патогенетично пов'язаний з АНЦА: особливості клінічних проявів. Научно-практическая ревматология. 50 (6): 19–28].
2. Cottin V, Cordier J-F, Richeldi L. (2015). Orphan lung diseases (the clinical guide to rare lung disease). Springer: 611.
3. Duzhyi I.D, Byzov VV. (2003). Trudnoshchi diahnostyky y uskladnennia pry hranulematozi Vehenera. Lik. Sprava. 7: 94–97. [Дужий І.Д, Бизов ВВ. (2003). Труднощі діагностики й ускладнення при гранулематозі Вегенера. Лік. Справа. 7: 94–97].
4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. (2013). Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitis. Arthritis Rheum. 65: 1–11.
5. Kovalenko VM, Shuba NM. (2013). Natsionalnyi pidruchnyk z revmatolohii. Za redaktsiieiu V.M. Kovalenka, N.M. Shuby. Kyiv: 320–328. [Коваленко ВМ, Шуба НМ. (2013). Національний підручник з ревматології. За редакцією В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. Київ: 320–328].
6. Lane S.E. (2005). Epidemiology of systemic vasculitis. Curr. Rheumatol. Rep. 7: 270–275.
7. Markov HY. (2010). Dyahnostyka y lechenye hranulematoza Vehenera. Vestnyk otorynolarynholohyy. 1: 19–20. [Марков ГИ. (2010). Диагностика и лечение гранулематоза Вегенера. Вестник оториноларингологии. 1: 19–20].
8. Ministerstvo zdravoohraneniya Rossii. (2017). Federalniye klynycheskye rekomendatsyy; Hranulematoz Vehenera (vozrastnaia hruppa — dety): 65. [Министерство здравоохранения России. (2017). Федеральные клинические рекомендации: Гранулематоз Вегенера (возрастная группа — дети): 65].
9. Nasonov L. (2010). Klynycheskye rekomendatsyy. Moskva: HEOTAR-Medya: 752. [Насонов Л. (2010). Клинические рекомендации. Москва : ГЕОТАР-Медиа: 752].
10. Sterlynh DzhV. (2001). Sekreti revmatolohyy. Per. s anhl. pod obshchei red. d-ra med. nauk, prof. V.N. Khyrmanova. Moskva: BYNOM, Sankt-Peterburh, Nevskyi Dyalekt: 750. [Стерлинг Дж.В. (2001). Секреты ревматологии. Пер. с англ. под общей ред. д-ра мед. наук, проф. В.Н. Хирманова. Москва: БИНОМ, Санкт-Петербург, Невський Диалект: 750].
11. Watts R.A et al. (2001). Epidemiology of vasculitis in Europe. Ann. Rheum. Dis. 60 (12): 1156–1157.
12. Zerbino DD, Zemba OO. (2013). Hranulematoz Vehenera: uskladnennia ta prychyny smerti. Ukrainskyi medychnyi chasopys. 5 (97); IX/X. [Зербіно Д.Д, Земба ОО. (2013). Гранулематоз Вегенера: ускладнення та причини смерті. Український медичний часопис. 5 (97); IX/X].
13. Zerbyno DD, Chopiak VV. (2009). Klassyfykatsyy vaskulytov y krytycheskaia otsenka problemi. Sertse i sudyny. 4 (28): 93–100. [Зербино ДД, Чопяк ВВ. (2009). Классификации васкулитов и критическая оценка проблемы. Серце і судини. 4 (28): 93–100].

Відомості про авторів:
Охотнікова Олена Миколаївна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6; тел. (044) 236-21-97. https://orcid.org/0000-0003-2498-0560.
Ткачова Тетяна Миколаївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6. https://orcid.org/0000-0001-8951-7767.
Іванова Т.П. — медичний директор з медичних питань НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.
Ошлянська Олена Анатоліївна — д.мед.н., проф., проф. каф. педіатрії дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України імені П.Л. Шупика; керівник НПЦ дитячої ревматології та транзитивного супроводу дітей та підлітків з ревматичними хворобами ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-20. https://orcid.org/0000-0002-9782-9709.
Усова Олена Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6.
Шарікадзе Олена Вікторівна — д.мед.н., доц. каф. педіатрії № 1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, ул. Дорогожицкая, 9. https://orcid.org/0000-0001-7656-2307.
Грищенко О.М. — завідувач педіатричного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.
Шклярська Г.В. — лікар педіатричного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.
Денисенко А.Ю. — лікар педіатричного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.
Руденко С.М. — лікар педіатричного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.
Семененко Л.В. — лікар педіатричного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.

Стаття надійшла до редакції 04.07.2023 р., прийнята до друку 06.10.2023 р.

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

УДК 616-039.42-053.2:616.936+616.8-009.7

О.А. Ошлянська[1,2], Т.Г. Надточій[2], В.О. Дзісяк[2]

До питання про рідкісні захворювання, які маніфестують у дітей лихоманкою і соматичним болем. Клінічний випадок

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 161-170. doi 10.15574/SP.2023.134.161

For citation: Oshlyanska OA, Nadtochiy TG, Dzisiak VO. (2023). To the question of the rare children's diseases which manifests as fever and somatic pain. Clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 161-170. doi 10.15574/SP.2023.134.161.

Нейробластома є однією з найпоширеніших пухлин серед дитячого населення з найчастішою локалізацією в заочеревинному просторі. На ранніх стадіях має безсимптомний перебіг, що ускладнює завчасну діагностику. Початкові прояви не мають специфічності та можуть бути розцінені як симптоми інших захворювань.

Мета — на прикладі клінічного опису розібрати та відзначити деякі «червоні прапори» окремих рідкісних захворювань, що дають змогу запідозрити ці захворювання в дітей з лихоманкою та соматичним болем.

Наведено дані та клінічне спостереження дитини з нейробластомою зі стрімким агресивним розвитком та бурхливим метастазуванням. Описано особливості перебігу та складнощі первинної диференційної діагностики злоякісного пухлинного процесу в хлопчика віком 3 роки. Дитина в тяжкому стані госпіталізована до ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» зі скаргами на біль у спині, відмову від ходьби, зниження маси тіла, підвищення температури тіла. Враховуючи прогресуючу негативну динаміку стану (виражений больовий синдром, інтоксикаційний синдром, наростання олігоурії), дитина переведена до відділення реанімації та інтенсивної терапії для гемотрансфузії. Після стабілізації лабораторних показників хлопчик із діагнозом «Ретроперитонеальне новоутворення (нейробластома?), новоутворення лівої кисті, новоутворення ділянки грудини; анемія тяжкого ступеня, складного ґенезу; патологічні компресійні переломи тіл хребців Th3, Th10, Th12 та L2; вторинний гіпопаратиреоз; функціональне порушення кишечника; гіперметропія середнього ступеня, косоокість, часткова атрофія зорового нерва» переведений до Національного інституту раку у відділення дитячої онкології для дообстеження та визначення тактики подальшої терапії, де проведена магнітно-резонансна томографія головного та спинного мозку з контрастуванням, спіральна комп'ютерна томографія голови, грудної, черевної порожнини, таза та біопсія кісткового мозку.

Описаний випадок допоможе педіатрам на ранніх етапах запідозрити наявність пухлинного процесу і якомога раніше направити на консультацію до вузьких спеціалістів для подальшого дообстеження.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, лихоманка, больовий синдром, нейробластома.

To the question of the rare children's diseases which manifests as fever and somatic pain. Clinical case

O.A. Oshlyanska[1,2], T.G. Nadtochiy[2], V.O. Dzisiak[2]
[1]Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv
[2]SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Neuroblastoma is one of the most common tumor in the pediatric population, with the frequent localization in the retroperitoneal space. In the early stages disease can be asymptomatic and complicates diagnostic. The initial manifestations are not specific and can be considered as symptoms of different diseases.

Purpose — to analyze and note some «red flags» of certain rare diseases that allow to suspect these diseases in children with fever and somatic pain.

The article presents the data and clinical observation of a child with neuroblastoma with rapid progressive development and rapid metastasis. The features of the course and complications of the primary differential diagnosis of a malignant tumor process are described in a 3-year-old boy. The child was taken to the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine» with complaints of back pain, refusal to walk, weight loss and fever. The child was transferred to the intensive care unit for hemotransfusion due to progressive negative dynamics of the condition (pronounced pain syndrome, intoxication syndrome, oliguria).

After demonstration an improvement the boy with the diagnosis of «Retroperitoneal neoplasm (neuroblastoma?), neoplasm of the left hand, neoplasm of the sternum; severe anemia of complex genesis; pathological compression fractures of vertebral bodies Th3, Th10, Th12 and L2; secondary hypoparathyroidism; functional bowel disorder; moderate degree of hypermetropia, strabismus, partial atrophy of the optic nerve» was transferred to the National Cancer Institute in the department of pediatric oncology for further examination and determination of the tactics of further therapy, where MRI of the brain and spinal cord with contrast, SCT of the head, chest, abdomen, pelvis, and bone biopsy were performed.

This case will help pediatricians to suspect the presence of a tumor in the early stages and refer them to specialized specialists for the further examination as early as possible.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, fever, somatic pain, neuroblasoma.

Широко відомо з клінічної практики, що більшість захворювань у дітей молодшого віку розпочинаються із синдрому лихоманки. Так маніфестують майже всі інфекційні хвороби, пухлини, автоімунна патологія тощо. Навіть масивні травми та алергічна патологія можуть супроводжуватися підвищенням температури тіла дитини. Воно має безумовне захисне значення для організму дитини, оскільки сприяє посиленню імунної відповіді, елімінації патологічного агента з організму, оптимізації метаболічних процесів, що необхідно для адаптації організму в умовах будь-якого патологічного процесу. В абсолютній більшості із зазначених ситуацій лихоманка буде супроводжуватися виразним больовим

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

синдромом, іноді до знерухомленості дитини, відмови від активних рухів взагалі. Оскільки поширеність гострої інфекційної патології в дитинстві значно більша, іноді лікареві буває досить складно одразу розпізнати серед «звичайних дитячих інфекцій» більш рідкісну патологію.

Мета дослідження — на прикладі клінічного опису розібрати та відзначити деякі «червоні прапори» окремих рідкісних захворювань, що дають змогу запідозрити ці захворювання в дітей з лихоманкою та соматичним болем.

Як відомо, соматичний біль у дитини найчастіше є рефлексогенним [15]. Безпосередньо ураження опорно-рухового апарату (травми, вроджені аномалії, запальні захворювання м'язів та суглобів) посідають далеко не перше місце серед причин болю тулуба та кінцівок у дітей, крім того, викликають найменші діагностичні труднощі, оскільки часто наявні зовнішні зміни, прослідковується чіткий зв'язок із причиною порушень (наприклад, значна травма), майже всюди сьогодні є можливість зробити найважливіші діагностичні інструментальні дослідження (рентгенологічне та ультразвукове), і такі пацієнти частіше швидко самостійно звертаються до профільних фахівців.

Під час огляду дитини, яка скаржиться на біль і лихоманить, лікар-педіатр насамперед шукає ознаки інфекційного синдрому: екзантему, зміну слизових, диспептичні та дизуричні прояви, фізикальні порушення, які могли б допомогти припустити причину підвищення температури в дитини. Значно складніше виявити причину захворювання, коли протягом тривалого часу в дитини не спостерігається жодних із цих проявів.

У таких випадках за умови наявності тяжкого стану (порушень свідомості, дихальних або серцевих розладів, ціанозу, відмови від їжі та пиття) і високих цифр температури тіла дитину одразу госпіталізують, що дає змогу зробити додаткові інструментальні та лабораторні дослідження, щоб уточнити діагноз. Тоді як у випадках зберігання задовільного стану дитини пацієнт протягом тривалого часу може залишатися вдома, дослідження не проводяться, що погіршує прогноз подальшого перебігу тяжкого захворювання з поступовим початком.

Про що ж тоді має подумати педіатр? Безумовно, спочатку скерувати диференційно-діагностичний пошук за трьома основними напрямками: виключення інфекційної патології, хвороб з автоімунним механізмом розвитку та новоутворень, а тільки потім вже вирішувати питання про можливість розвитку порушень терморегуляції центрального ґенезу або симуляцію пацієнта.

Першочергово в пацієнта з підвищеною температурою тіла та соматичним болем лікар має виключити тяжкі інфекції з бактеріємією або віремією, які можуть у дебюті ще не мати органних проявів, розглянути його анамнез з точки зору підозри на імунодефіцит. У цьому може бути корисним оцінювання загального аналізу крові (швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), лейкоцитоз, нейтрофільний зсув тощо), призначення бактеріологічних досліджень і/або визначення прокальцитоніну крові швидкими тестами. Подальше спостереження дитини дасть змогу відзначити появу і патогномонічних клінічних проявів.

Значно складнішим завданням є відокремлення від значно поширених інфекційних захворювань рідкісної автоімунної патології, яка в дітей, особливо в молодшому віці, часто починається саме *з лихоманки та соматичного болю*. На допомогу може прийти активний пошук уражень внутрішніх органів із застосуванням інструментальних скринінгових досліджень (ультразвукових досліджень (УЗД) серця та органів черевної порожнини, електрокардіографії (ЕКГ), рентгенологічного дослідження органів грудної клітки, проведення біохімічних досліджень із визначенням ниркових, печінкових проб тощо) та додаткових серологічних досліджень для виключення системних хвороб сполучної тканини. У разі тривалості лихоманки з великими коливаннями значень температури тіла протягом доби, що супроводжується соматичним болем і появою висипу тільки на висоті температури, який не співпадає за характеристикою з жодною інфекційною екзантемою, доцільно зіставити симптоми пацієнта з критеріями діагнозу системного ювенільного артриту [1].

Якщо в дитини не знайдено ознак інфекційної та автоімунної патології, проте стан її не поліпшується, зберігається лихоманка та біль, не розвиваються нові симптоми та визначаються зміни в загальному аналізі крові, слід розпочати пошук більш рідкісної патології: остеомієліту [8], запальних захворювань кишечника [7], автозапальних хвороб [4] і пухлин.

Як відомо, паранеопластичний синдром у дітей може проявлятися різноманітною симптоматикою, зокрема, симптомами з боку центральної та периферичної нервової системи (міастенією, сенсорною нейропатією, запамороченням, судо-

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

мами, дискоординацією рухів), шлунково-кишкового тракту (синдром анорексії-кахексії, мальабсорбції), ендокринної системи (синдром Кушинга, асоційована з пухлиною гіпоглікемія тощо), шкіри (акантоз, панікуліт), нирок (нефротичний синдром); виділяють також його гематологічні прояви (анемія або еритроцитоз, тромбоцитопенія або тромбоцитоз, еозинофілія, нейтрофільний лейкоцитоз) та подібні до ревматичних хвороб симптоми (артрит, міозит, панікуліт, васкуліти, синдром Світа, вузлувата еритема, антифосфоліпідний синдром, небактерійний тромботичний ендокардит тощо) [17].

У випадках інфільтрації кісткової тканини пухлинними клітинами в дітей з пухлинами часто відмічаються патологічні переломи [9]. Причому найбільшої уваги потребують саме патологічні переломи хребта. Як відомо, у дитячому віці замикальна пластинка тіла хребця є твердою і товстою хрящовою тканиною, а фіброзне кільце ще до 20 років васкуляризоване, міжхребцевий диск має міцну текстуру, що сприяє їхній високій опірності проти сили стиснення і рідкісності травм хребта в дітей, незважаючи на високу частоту падінь [5]. Рентгенологічне виявлення переломів тіл хребців у дітей також ускладнене внаслідок пізньої кальцифікації епіфізарної пластинки [5].

Патологічний перелом у дитини слід запідозрити за наявності порушень, пов'язаних із мінімальною травмою або за незвичної локалізації ураження. Зміни в біомеханіці кісткової системи можуть спостерігатися через доброякісні та злоякісні новоутворення, недосконалий остеогенез, інфекційні захворювання та через зовнішні впливи, такі як радіаційне випромінювання [14]. Ступінь зниження міцності кісткової тканини внаслідок будь-якого з цих патологічних процесів і локальне навантаження на уражену кістку постають основними факторами, які визначають ризик її патологічного перелому. Такі стани часто пов'язані з локальним болем і деформацією та спостерігаються найчастіше в метафізах довгих трубчастих кісток або в тілах хребців [2]. Патологічні переломи частіш за все розвиваються за доброякісних пухлин кісток або за фіброзної дисплазії, проте незважаючи на рідкісність патологічних переломів, зумовлених злоякісними новоутвореннями, їх завжди необхідно розглядати як потенційний діагноз, оскільки 5–10% первинних злоякісних новоутворень дебютують саме з переломів кісток [3].

Певні види пухлини кісток притаманні конкретним віковим групам. Так, у дітей віком до 5 років серед доброякісних утворень, які можуть бути причиною патологічного перелому, розглядаються остеомієліт, еозинофільна гранульома та хвороба Хенда–Шулера–Крісчена, серед злоякісних — передусім метастатичні пухлини (нейробластома, нефробластома), гемобластози, саркома Юїнга, фібросаркома, хвороба Летерера–Зіве тощо). У дітей віком 5–10 років дещо змінюється спектр конкуруючих нозологій, які призводять до розвитку патологічних переломів кісток (нейрофіброматоз, псевдоартроз великогомілкової кістки, солітарна кісткова кіста, аневризмальна кісткова кіста, неосифікуюча фіброма, фіброзна дисплазія, остеохондрома, енхондрома, хвороба Ольє). Лейкемія, саркома Юїнга, остеогенна саркома є найчастішими злоякісними причинами патологічних переломів кісток у дітей цього віку. У дітей віком від 10 років в якості їх причин розглядаються такі доброякісні новоутворення, як неосифікуюча фіброма, остеохондрома, фіброзна дисплазія, хондробластома, гігантська клітинна пухлина, остеоїдна остеома, солітарна кісткова кіста, аневризмальна кісткова кіста; а серед злоякісних новоутворень додається лімфома.

Ретельний анамнез, фізикальне та рентгенологічне обстеження мають першочергове значення для визначення причини перелому і визнання його патологічним [16]. Остаточний діагноз за патологічного перелому кісток у дітей частіше за все може бути встановлений лише за умови проведення морфологічного дослідження біоптату кістки в місці ураження.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) із контрастуванням та комп'ютерна томографія (КТ) відіграють важливу роль в оцінюванні локалізації первинного вогнища метастатичної пухлини, обсягу ураження, близькості розташування до нервово-судинних структур і виключення інших локалізацій метастазування [16], остеопороз, як причину патологічних переломів, можна визначити під час проведення денситометрії. Необхідно пам'ятати, що, крім новоутворень, такі патології, як сирингомієлія, також можуть бути причиною патологічних переломів і деформацій хребта в дітей [16].

Як зазначено вище, нейробластома є однією з провідних причин патологічних переломів у дітей молодшого віку, у дослідженні [4] виявлено, що 15% випадків нейробластоми проявляються саме первинним ураженням опорно-рухового

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

апарату, причому ризик розвитку патологічних переломів суттєво зростає при III–IV стадії, і це слід враховувати в диференційній діагностиці патологічних переломів у дітей.

Термін «нейробластома» включає ряд нейрогенних злоякісних пухлин (нейробластоми, гангліонейробластоми та гангліоневроми), патологічний субстрат яких походить із симпатичних гангліозних клітин [11]. Середній вік діагностики — від 1 до 2 років. Майже 90% нейробластоми виявляється в дітей віком до 5 років. Найчастіша локалізація їх у надниркових залозах, задньому середостінні, у ділянці шиї та малого таза. Клінічні прояви нейробластоми в дебюті залежать від локалізації. Наприклад, пухлина в черевній порожнині може супроводжуватись абдомінальним болем, кишковою непрохідністю, гіпертонією. Новоутворення таза можуть проявлятися порушенням акту дефекації і сечовипускання. У разі порушення венозного або лімфатичного відтоку виникає набряк калитки та нижніх кінцівок. За локалізації новоутворення в зоні грудної клітки виникає механічна обструкція, що призводить до синдрому верхньої порожнистої вени. Пухлини середостіння супроводжуються відхиленням і звуженням трахеї [11].

Утворення паравертебральної локалізації можуть проростати в хребетний канал, спричиняючи епідуральну компресію спинного мозку з подальшим розвитком в'ялого паралічу кінцівок і порушення сечовипускання. Залучення шийних симпатичних гангліїв може призводити до виникнення синдрому Горнера (птоз, міоз та енофтальм). Діагноз встановлюється на підставі даних інструментальних досліджень (рентгенографія, УЗД, КТ або МРТ, радіонуклідна діагностика з 99-Tc та високоспецифічним 131I-метайодбензилгуанідином), результатів гістологічного дослідження біопсійного матеріалу первинної пухлини чи пункції кісткового мозку, зміни лабораторних показників (підвищений рівень у крові та сечі катехоламінів та їхніх метаболітів, таких як гомованілінова і ванілмигдальна кислоти, феритину, зростання активності нейронспецифічної енолази, лактатдегідрогенази в сироватці крові, виявлення ампліфікації онкогена N-myc) [11].

У лікуванні використовується комплексний підхід, який включає всі можливі методи впливу на пухлину (хіміопроменева терапія, хірургічне видалення, біо- та імунотерапія), їхня комбінація залежить від стадії захворювання.

Прогноз у дітей з нейробластомою загалом не сприятливий, летальність становить 5–49%, індивідуальний прогноз залежить від таких найбільш значущих факторів: стадії пухлинного процесу, віку дитини, рівня ампліфікації онкогена N-myc у пухлинній тканині, гістологічного фенотипу пухлини, а також індивідуальних особливостей метаболізму катехоламінів, феритину та лактатдегідрогенази в сироватці крові [12].

Оскільки педіатри є одними з перших спеціалістів, до яких звертаються діти зі скаргами на неуточнений соматичний біль, ці лікарі мають швидко зорієнтуватися щодо правильної тактики дій у таких випадках і розуміти, до якого фахівця слід скерувати дитину для дообстеження (ортопед, ревматолог, гематолог, онколог?).

Наведено розбір **клінічного випадку**, який супроводжувався труднощами діагностики на першому етапі спостереження дитини.

Хлопчик Д., віком 3 роки, з а*намнезу життя* відомо, що дитина від змішаного шлюбу з великою дистанцією шлюбу (батько — пакистанець, мати — українка). Сімейний анамнез не обтяжений. У родині є здорова друга дитина, 8 міс. Народився в молодих здорових батьків від першої вагітності з фізіологічним перебігом, перших вчасних пологів шляхом із вакуум-екстракцією плода. У зв'язку із вродженою пневмонією перебував у відділенні реанімації новонароджених. Протягом першого року життя не хворів, щеплений за індивідуальним календарем. З 6 місяців спостерігався в офтальмолога з приводу косоокості лівого ока. До 1 року 3 місяців був на природньому вигодовуванні. Фізичний і психічний розвиток дитини відповідав віковим нормам. Алергологічний анамнез не обтяжений. Хворів рідко на гострі респіраторні захворювання. Травм і оперативних втручань не було.

З анамнезу хвороби відомо, що з листопада 2022 року на лівій тильній поверхні долоні батьки помітили утворення, з приводу чого не зверталися. Батьки вважають дитину хворою з 01.12.2022, коли після падіння на диван почули «хрускіт», а за декілька годин хлопчик почав кульгати. Батьки самостійно звернулися до фахівця з мануальної терапії. Обстеження не проведене, після першого курсу наданої допомоги, з їхніх слів, відмічався незначний позитивний ефект, але за тиждень хода знов погіршилася, дитині стало складно утримуватися на ногах. Проконсультований у ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова», де зроблене рентгенологічне дослід-

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

ження та встановлений діагноз «Системний остеопороз, компресійні переломи хребців». Дитина скерована до ортопеда для виготовлення корсету, рекомендоване проведення КТ. На *КТ хребта* від 05.12.2023 винайдені компресійні переломи патологічного характеру тіл третього грудного хребця (Th3), десятого грудного хребця (Th10), дванадцятого грудного хребця (Th12) і другого поперекового хребця (L2). Виявлений паравертебральний утвір великих розмірів. Проте в загальному аналізі крові від 05.12.2022 суттєвих змін не спостерігалося.

07.12.2023 з метою уточнення причин остеопорозу батьки самостійно звернулися до Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка, де після проведення додаткового лабораторного дослідження встановлений діагноз «Вторинний гіпопаратиреоз, недостатність вітаміну D, компресійні переломи тіл хребців», того ж дня дитина оглянута ортопедом у НДСЛ «ОХМАТДИТ», рекомендоване виготовлення жорсткого фіксуючого індивідуального корсету.

З того часу батьки відмітили підвищення температури тіла до субфебрильних цифр та наявність ще одного кулеподібного щільного утворення на грудній клітці.

З 13.12.2022 у зв'язку з наростанням гіпертермії хлопчик госпіталізований до Бориспільської дитячої центральної районної лікарні, де стан розцінений як гострий обструктивний бронхіт, проведене рентгенологічне дослідження органів грудної клітки, яке не виявило змін, у загальному аналізі крові вже відзначалася анемія (гемоглобін — 80 г/л, ШОЕ — 13 мм/год), інші обстеження не пропонувалися, вузькими спеціалістами дитина не оглядалася. Проведена антибактеріальна та інфузійна терапія, з метою зниження температури тіла двічі поспіль дом'язово введений дексазон по 4 мг. На тлі нормалізації температури тіла дитина виписана зі стаціонару.

Між іншим, у цей час загальний стан дитини суттєво погіршився: якщо в середині грудня хлопчик ще був здатен пересуватися повзаючи, то з 26.12.2022 — тільки лежав, за цей час він схуднув на 3 кг, і батьки відмітили збільшення живота.

12.01.2023 звернулися по консультацію до консультативної поліклініки ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» з метою виявлення причини переломів. У зв'язку з тяжкістю стану хлопчик госпіталізований до відділення для дітей старшого віку з патологією органів дихання, травлення, ревматичними та алергічними захворюваннями зі скаргами на біль у спині, відмову від ходьби та їжі, зниження маси тіла, а також на підвищення температури тіла до 37,4–37,8°С.

*На момент госпіталізаці*ї стан дитини тяжкий, за рахунок вираженого больового та інтоксикаційного синдрому, хлопчик не ходить, відмовляється розмовляти, адинамічний, положення в ліжку вимушене на спині, постійно стогне.

Температура тіла — 37,6°С, частота серцевих скорочень — 115 уд./хв, частота дихання — 25 на хв, артеріальний тиск — 90/65 мм рт. ст. Сатурація за пульсоксиметричним вимірюванням — 97%.

Шкірні покриви сухі, бліді, без висипу. У ділянці тильної поверхні лівої долоні — щільне безболісне при пальпації, чітко обмежене, рухливе новоутворення розміром 1,5×0,5 см з рівними краями. У ділянці верхньої частини грудини — щільне нерухливе утворення розміром 1×0,5 см з рівними краями. Видимі слизові оболонки чисті, мигдалики не збільшені. Збільшення периферичних лімфовузлів не виявлене.

Перкуторний звук над легенями ясний легеневий, аускультативно дихання везикулярне, послаблене в нижніх відділах, без патологічних шумів. Межі відносної серцевої тупості перкуторно — у межах вікової норми, при аускультації серця ритм правильний, серцеві тони приглушені. Живіт м'який, збільшений в об'ємі, доступний глибокій пальпації. Печінка виступає з-під правої реберної дуги на 3 см, селезінка не пальпується. Фізіологічні відправлення, зі слів батьків, не порушені. М'язовий тонус нижніх кінцівок знижений.

Оглянутий окулістом (гіперметропія середнього ступеня, акомодаційна розбіжність, альтернуюча косоокість із перевагою лівого ока, часткова атрофія зорового нерва лівого ока), неврологом (черепно-мозкові нерви в нормі, тонус знижений у руках і ногах, сухожилкові рефлекси викликаються, колінні, ахілові, черевні рефлекси відсутні, функція тазових органів не порушена, точки Вале болючі на рівні десятого, одинадцятого, дванадцятого грудного хребця (Th10-12) і першого поперекового хребця (L1), нервові стволи не болючі). Обговорений рекомендований обсяг обстеження (МРТ головного та спинного мозку).

Під час госпіталізації проведене подальше обстеження дитини.

За даними проведеного *загального аналізу крові* виявлена регенераторна анемія III ступеня

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

(гемоглобін — 52 г/л, еритроцити — $1{,}72\times10^{12}$/л, лейкоцити — $8{,}7\times10^{9}$/л, лейкоцитарна формула: еозинофіли — 2%, нейтрофіли — 44%, лімфоцити — 46%, моноцити — 8%; тромбоцити — 115×10^{9}/л, ретикулоцити — 6,83% (0,20–1,20%). ШОЕ — 20 мм/год). У загальному аналізі крові відмічений також виражений анізоцитоз еритроцитів за рахунок мікро- та мікроцитів, гіпохромія, пойкілоцитоз. Нормоцити — 4 на 100 лейкоцитів.

З метою уточнення причин анемії та можливостей її корекції досліджений еритропоетин у сироватці крові, який становив понад 400 мОд/мл (референтні значення — 3,7–19,4 мОд/мл).

Біохімічне дослідження крові не виявило суттєвих відхилень: білірубін — 10,5 мкмоль/л, тимолова проба — 2,0 Од, лужна фосфатаза — 82 од/л, холестерин — 5,94 мкмоль/л, глюкоза — 4,77 ммоль/л, аланінамінотрансфераза — 15 од/л, аспартатамінотрансфераза — 45 од/л, сечовина — 7,57 мкмоль/л, загальний білок — 66,6 г/л, С-реактивний білок — 14 мг/л, кальцій загальний — 2,24 ммоль/л, фосфор — 1,82 ммоль/л. *Загальний аналіз сечі та копрологіне дослідження* не виявили патологічних змін.

ЕКГ: синусова тахікардія, частота серцевих скорочень — 126 уд./хв, нормальне положення електричної осі серця, порушення фази реполяризації міокарда.

УЗД органів черевної порожнини та заочеревинного простору: огляд значно утруднений унаслідок вираженого метеоризму та неспокійної поведінки дитини. Печінка збільшена в розмірах: передньо-задній розмір правої частки — 102 мм, передньо-задній розмір лівої частки — 42 мм, кут печінки гострий, контури чіткі, рівні, ехогенність паренхіми підвищена, дифузно неоднорідна, дрібно-вогнищевий характер дифузних змін, помірне ущільнення стінок жовчних протоків і судин печінки. Портальна вена — 3,7 мм. Холедох — 2,6 мм. У воротах печінки візуалізується група лімфатичних вузлів розміром 12 мм, звичайної структури. Жовчний міхур частково скорочений після вживання їжі. Підшлункова залоза візуалізується повністю: голівка — 15 мм, тіло — 13 мм, хвіст — 18 мм, ехогенність тканини помірно нерівномірно підвищена, структура дифузно неоднорідна. Вірсунгова протока — 2,3 мм. Селезінка збільшена в розмірах — 82×36 мм, структура дифузно неоднорідна за рахунок дрібних гіпоехогенних і точкових гіперехогенних структур, відмічається ущільнення стінок судин. Права нирка розташована в типовому місці, овальної форми, розміром 79×30 мм, товщина паренхіми — 13 мм, розширені чашки — до 8 мм, миска — 29×15 мм, стінки ущільнені. За результатами енергетичного допплерівського картування (ЕДК), кровотік простежується до капсули нирки. У заочеревинному просторі, тісно прилягаючи до медіальної поверхні правої нирки, візуалізується утворення розміром 64×28×60 мм із чітким нерівним контуром, зниженої ехогенності, неоднорідної структури, при ЕДК спостерігається інтранодулярний кровотік. У проєкції правого надниркика у верхньому полюсі візуалізується гіпоехогенне утворення розміром 32×16 мм із чітким нерівним контуром, зниженої ехогенності, неоднорідної структури, при ЕДК візуалізується інтранодулярний кровотік. Ліва нирка розташована в типовому місці, овальної форми, розмірами 85×34 мм, товщина паренхіми — 12 мм, розширені чашки — до 9,5 мм, миска — 30×16 мм, стінки ущільнені. При ЕДК кровотік простежується до капсули нирки. Сечовий міхур оглянутий при наповненні 360 мл, розташований типово, правильної форми, контур рівний, чіткий, містить гіперехогенне зависання, товщина стінки — 4,4 мм. Візуалізується вільна рідина під вісцеральним краєм печінки 7,6 мм, у правому фланку — висотою 9,3 мм, у лівому фланку — висотою 10,3 мм. *Висновок:* УЗ-ознаки об'ємного утворення заочеревинного простору, лімфаденопатії, гідронефрозу обох нирок.

Проведене УЗД м'яких тканин: у верхній частині грудини візуалізується утвір розміром 9,3×5,1 мм, щільний, однорідної структури, з рівними чіткими контурами, аваскулярний при допплерографії, оточуючі тканини не змінені. На тильній поверхні лівої кисті в підшкірно-жировій клітковині візуалізується утвір розміром 14,8×4,3 мм, гіпоехогенний, однорідної структури, з рівними чіткими контурами, аваскулярний при допплерографії, оточуючі тканини не змінені.

З метою уточнення діагнозу досліджений вміст у сироватці крові *нейронспецифічної енолази*, яка дещо підвищена (23,84 нг/мл, норма — менше 16,3 нг/мл).

Хлопчик отримував знеболювання нестероїдними протизапальними засобами та інфузійну терапію глюкозо-сольовими розчинами. Спроба гемотрансфузії одногруповими відмитими еритроцитами (група крові A(II), Rh (+) позитивний, резус-фенотип CcDee Kell (-)) двічі була невдалою, враховуючи прогресуючу не-

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

гативну динаміку стану (виражений больовий синдром, інтоксикаційний синдром, наростання олігоурії). Дитина переведена до відділення реанімації та інтенсивної терапії, де проведена гемотрансфузія відмитими еритроцитами за індивідуальним підбором, продовжена інфузія глюкозо-сольовими розчинами, знеболювання.

17.01.2023 після стабілізації лабораторних показників дитина з діагнозом «Ретроперитонеальне новоутворення (нейробластома?); новоутворення лівої кисті, новоутворення ділянки грудини; анемія тяжкого ступеня, складного ґенезу; патологічні компресійні переломи тіл хребців Th3, Th10, Th12 та L2; вторинний гіпопаратиреоз; функціональне порушення кишечника; гіперметропія середнього ступеня, косоокість, часткова атрофія зорового нерва» переведена до Національного інституту раку у відділення дитячої онкології для дообстеження та визначення тактики подальшої терапії. У Національному інституті раку у відділенні променевої діагностики з рентгенівськими кабінетами проведене МРТ головного та спинного мозку з контрастуванням, спіральна комп'ютерна томографія голови, грудної, черевної порожнини, тазу та біопсія кісткового мозку.

МРТ головного та спинного мозку з внутрішньовенним контрастуванням:

Голова. На серії МРТ головного мозку серединні структури без латерального зміщення. Бічні шлуночки мозку симетричні, у розмірах не змінені, IV шлуночок розміщений по середній лінії. Підпавутинні простори рівномірні, простежуються на всьому протязі, не розширені. Розмежування сірої та білої речовини чітке. Вогнищеві та об'ємні зміни в паренхіми мозку не виявлені. Перивентрикулярно відносно бічних шлуночків мозку простежуються зони лейкоаріозу шириною до 0,4 мм. Мозолисте тіло, базальні ганглії, мезенцефальні структури, структури задньої черепної ямки, стовбур мозку ділянок патологічної зміни МР-сигналу не містять. Краніовертебральний перехід: мигдалики мозочка без ознак пролабування у великий потиличний отвір. Турецьке сідло розташоване типово, звичайної конфігурації. Стінки рівні, контури гладкі, чіткі. Лійка гіпофізу розташована чітко по центру. Гіпофіз бобоподібної форми, верхній край симетричний. Хіазма, зорові нерви без особливостей. Верхньощелепні пазухи, комірки гратчастого лабіринту двобічно практично тотально виповнені потовщеною слизовою. Основна та лобні пазухи не розвинені. На серії diffusion weighted imaging (DWI) не виявлені ознаки обмеження дифузії в паренхімі мозку. На постконтрастних сканах не виявлені додаткові утворення, ділянки патологічного накопичення гадолієвого агента в головному мозку.

Хребет. Фізіологічні згини згладжені. Суттєві бічні відхилення осі хребта не виявлені. Тіла хребців: різке зниження висоти тіл хребців Th3, Th5 із деформацією, яка наближається до «риб'ячої» форми хребця, висоти тіл вказаних хребців у центральних відділах — відповідно до 3,2 мм і 2,2 мм. МР-сигнал від тіл вказаних хребців достовірно не змінений. Помірно знижена висота тіл практично всіх інших хребців (висота центральних відділів тіл хребців Th12, L2 — відповідно 5,8 мм і 4,4 мм, або $^1/_3$ і $^1/_2$ від висоти від висоти тіл). МР-сигнал від кісткового мозку всіх хребців не змінений. Зони росту — відповідно до віку. МР-ознаки аномалій розвитку або сегментарних зрощень не виявлені; тіла хребців мають звичайну форму та трабекулярну структуру; замикаючі пластини не змінені; кістковий мозок звичайного МР-сигналу. Міжхребцеві диски збереженої висоти та інтенсивності МР-сигналу, без явного вип'ячування за межі тіл хребців. Передня та задня поздовжні зв'язки не потовщені. Жовті зв'язки не потовщені. Фасеткові суглоби — без змін.

Відмічені множинні пухлинні конгломерати в м'яких тканинах правої потиличної зони та паравертебральних тканин у всіх відділах хребта, які мають незначно гіпоінтенсивний на T1W1, незначно гіперінтенсивний на T2W1, Stir МР-сигнал, мають ознаки обмеження дифузії за DW1, на Apparent Diffusion Coefficient (ADC) картах вимірювальний коефіцієнт дифузії — 0,4–0,5×10^{-3} мм^2/s, помірне негомогенне накопичення гадолінієвого агента. Орієнтовний розмір основних зі вказаних конгломератів: права потилична ділянка — 40×22×31 мм, інфільтрація прилеглих м'язів (кивальний, ремінний м'яз голови); рівень хребців Th3, Th6 паравертебрально муфтоподібно охоплює хребтовий стовп, поширюючись у грудну порожнину та на паравертебральні м'язи двобічно (м'яз, який випрямляє хребет, великий ромбоподібний, трапецієвидний), розмір орієнтовно — 59×57×64 м, інтраспінальне поширення в задніх відділах спінального каналу на рівні хребців Th3, Th6 — шириною до 7,3 мм протяжністю до 43 мм, помірна компресія грудного відділу спинного мозку на вказаному рівні без змін МР-сигналу від структури спинного мозку. Рівень

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

хребців Th7-L3 паравертебрально муфтоподібно охоплює хребтовий стовп, поширюючись на паравертебральні м'язи двобічно (великий поперековий м'яз, найдовший м'яз грудей, великий поперековий, квадратний м'язи), розміром орієнтовно 65×66×102 мм, інтраспінальне поширення в передніх і задніх відділах спінального каналу на рівні хребців Th8-Th11 шириною до 7,0 мм протяжністю до 47 мм, на рівні хребців L1-L3 шириною до 8,0 мм, протяжністю 48 мм виражена компресія грудного відділу спинного мозку, конусу спинного мозку, ниток кінського хвоста на вказаних рівнях без явних змін МР-сигналу від вказаних структур. Рівень S2-S5 шириною до 40 мм, протяжністю до 38 мм, інтраспінальне поширення в передніх відділах спінального каналу на рівні хребців S2-S5 шириною до 8,0 мм, протяжністю до 37 мм, поширення в пресакральний простір. На рівні хребців C6-Th2 відмічається наявність незначно гіперінтенсивного на T2W1, Stir МР-сигналу від центральних відділах спинного мозку, сам спинний мозок виглядає дещо потовщеним на вказаному рівні.

Хребтовий канал: анатомічно хребтовий-канал не звужений; сагітальний розмір на рівні C5 становить 11 мм, на рівні L3 — 12 мм. Дуральний мішок: дуральний простір деформований, компресований за рахунок компресії утворенням, яке поширюється з паравертебрального простору на різних рівнях; ліквор ний вміст відповідає сигналу від рідини. Передньо-задній розмір вільного хребтового каналу на рівні тіла хребця Th5 становить 4,2 мм, на рівні Th10 — до 4,2 мм, на рівні L2 — до 2,7 мм. Міжхребцеві отвори звужені на рівнях поширення вищевказаного неопластичного утворення. Звертає на себе увагу наявність по краю зони візуалізації неопластичного ураження бічних відрізків нижніх ребер ліворуч розмірами до 41×40 мм. *Висновок:* МР-ознаки неопластичного утворення м'яких тканин правої потиличної області, паравертебральних, парасакральних ділянок з інтраспінальним поширенням на вказаних рівнях із компресією спинного мозку, конусу спинного мозку, ниток кінського хвоста. Мієлопатія — на рівні C6-Th2. Компресійні переломи тіл — на рівні хребців Th3, Th5, Th12 і L2 (рис. 2) (встановити генез складно, оскільки змін МР-сигналу від кісткового мозку тіл уражених хребців не виявлено, однак, враховуючи наявність першоджерела, вторинний неопластичний ґенез виглядає більш імовірним), зниження висоти тіл більшості з решти хребців також не виключає наявності переломів. МР-ознаки неопластичного ураження в зоні бічних відрізків нижніх ребер ліворуч. МР-ознаки вогнищевих та об'ємних змін у паренхіми головного мозку не виявлені.

Спіральна комп'ютерна томографія голови, грудної, черевної порожнини, таза: структура головного мозку без об'ємної та вогнищевої патології. Шлуночкова система не розширена. Серединні структури не зміщені. Надключичні, аксилярні лімфовузли не збільшені. У задньому середостінні, окутуючи хребтовий стовп, відмічається багатовузлове об'ємне утворення, максимальним розміром в аксіальній площині 56×50 мм (на рівні Th3) із поширенням компонентів у просвіт хребтового каналу. Легеневі поля — без видимих вогнищевих змін. Задні сегменти нижніх долів обох легень гіповентильовані за рахунок плеврального випоту. В синусах з обох боків — вільна рідина, справа товщиною шару до 12 мм, зліва — до 19 мм. Прохідність трахеобронхіального дерева збережена. Лімфатичні вузли середостіння не збільшені. На передній грудній стінці на рівні рукоятки грудини — вузловий компонент розміром 17×12 мм. У заочеревинному просторі — багатовузлове утворення найбільшим розміром в аксіальній площині 58×62 мм (на рівні L2) (рис. 1, 3). Нижня порожниста вена компресована, відтиснута до переду. Печінка не збільшена, паренхіма однорідна. Внутрішньопечінкові та позапечінкові жовчні протоки не розширені. Жовчний міхур — без рентгенконтрастних конкрементів, стінки не потовщені. Шлунок, петлі товстого і тонкого кишечника — без локальних потовщень і циркулярних звужень. Селезінка розміщена типово, нормальних розмірів, структура однорідна. Підшлункова залоза має нормальні розміри, внутрішню структуру. Протока підшлункової залози не розширена. Наднирники структурні, не збільшені. Обидві нирки розміщені типово, мають нормальні розміри. Кортико-медулярна диференціація нирок не змінена. Сечоводи не розширені. У порожнині таза, пресакрально — вузловий компонент розміром 52×26 мм. У сечовому міхурі — катетер, простата не збільшена. У кістках таза, тілах усіх хребців, грудині — множинні зливні ділянки деструкції. *Висновок:* Об'ємне вузлове утворення заднього середостіння, заочеревинного простору та порожнини таза з поширенням у просвіт хребтового каналу, паравертебральним поширенням. Множинні

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

Рис. 1. Комп'ютерна томографія *хлопчика Д.* Множинні пухлинні конгломерати в м'яких тканинах паравертебральної ділянки у всіх відділах хребта

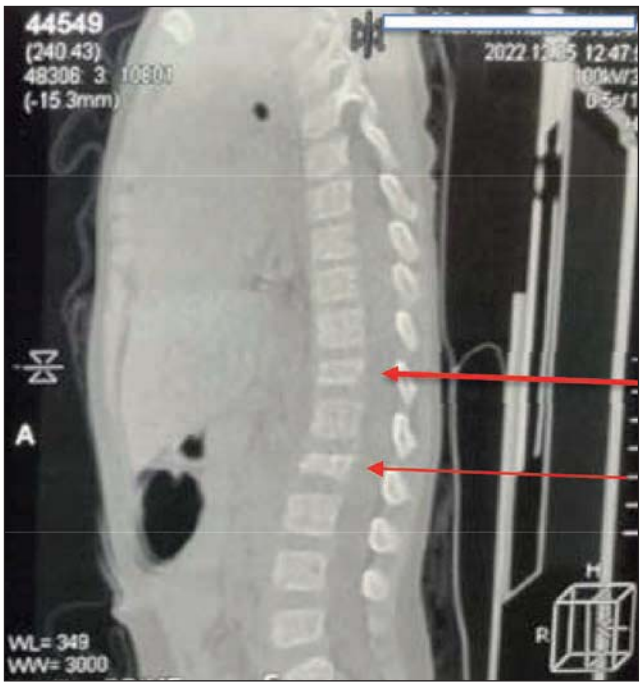


Рис. 2. Комп'ютерна томографія *хлопчика Д.* Деформація та зниження висоти хребців Th12, L2

вторинні зміни кісток хребтового стовпа, кісток таза та грудини. Двобічний гідроторакс.

Біопсія кісткового мозку. Забір біоматеріалу виконано в трьох точках. I — грудина: CD45-CD56+CD81+ — 70,2%, CD45-CD90 — 71,6%, CD45-CD9+ - 64,3%. II – горбистість, праве крило: CD45-CD56+CD81+ — 78,2%, CD45-CD90 — 80,6%, CD45-CD9+ - 77,2%. III – горбистість, ліве крило: CD45-CD56+CD81+ - 88,9%, CD45-CD90 — 89,5%, CD45-CD9+ - 86,7%. Імунофенотипування клітин кісткового мозку. *Висновок:* За результатами дослідження, виявлено значну кількість клітин, що відповідають характеристикам клітини нейробластоми.

Встановлений діагноз – «Нейробластома заднього середостіння, заочеревинного простору, таза. Компресійні переломи тіл хребців Th3, Th10, Th12 та L2 з компресією спинного мозку. Метастази в кістковий мозок, множинні метастази в кістки скелета». Враховуючи діагноз IV ступеня нейробластоми за класифікацією International Neuroblastoma Staging System T3N1M1 за High-risk neuroblastoma standart clinical practice recommendation [16–19], рекомендовано розпочати курс хіміотерапії (N4) з редукцією доксорубіцину. Беручи до уваги тяжкість стану, поширеність процесу (тотальне ураження кісткового мозку, множинне ураження кісток, велика пухлинна маса), прогноз для виліковування визнаний як негативний.

Батьки від подальшого дообстеження та лікування відмовилися, 20.01.2023 дитина виписана

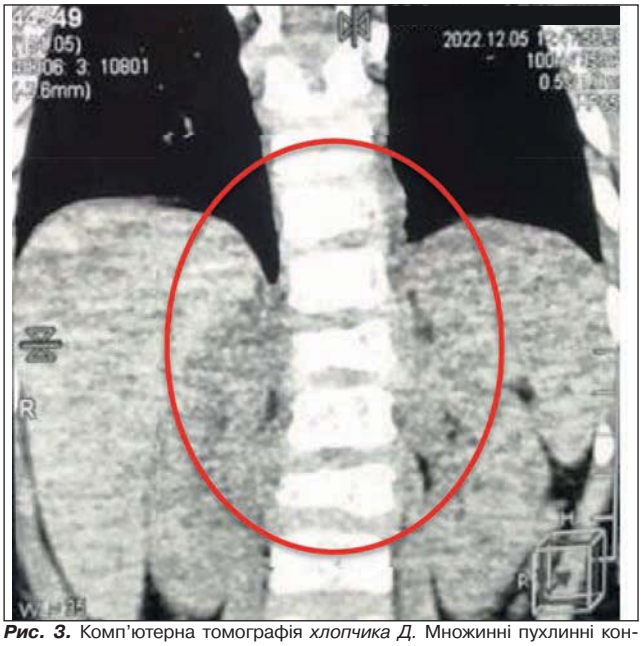


Рис. 3. Комп'ютерна томографія *хлопчика Д.* Множинні пухлинні конгломерати в м'яких тканинах паравертебральної ділянки у всіх відділах уздовж хребта

зі спеціалізованого стаціонару. 26.01.2023 — летальний вихід вдома. Висновок патологоанатомічного розтину від 27.01.2023: Причина смерті — злоякісна нейроендокринна пухлина (нейробластома).

Обговорення та висновки

На завершення слід зазначити, що нейробластома є однією з найпоширеніших пухлин серед дитячого населення з найчастішою локалізацією в заочеревинному просторі. На ран-

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

ніх стадіях пухлина має безсимптомний перебіг, що ускладнює завчасну діагностику. Початкові прояви не мають специфічності та можуть бути розцінені як симптоми інших захворювань. У наведеному клінічному випадку описаний пухлинний процес із блискавичним прогресуванням, запізнілими клінічними проявами, першими з яких були неврологічна мінімальна вогнищева симптоматика, субфебрилітет, соматичний біль і патологічні переломи хребців. У якості «червоних прапорців» у первинній діагностиці педіатрові бажано б було звернути увагу також на необґрунтовану втрату ваги, порушення ходи, появу видимих новоутворень на тілі, швидкопрогресуючі зміни в загальному аналізі крові (цитопенічний синдром, підвищення ШОЕ). До несприятливих факторів, що погіршили прогноз у дитини, віднесені віддалене метастазування з ураженням кісткового мозку та кісток скелета, відсутність адекватного всебічного обстеження на момент звернення з приводу гострого респіраторного захворювання, а також запізніле звернення по спеціалізовану медичну допомогу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Antypkin YuH, Okhotnikova OM, Oshlianska OA, Omelchenko LI. (2019). Problemni pytannia dytiachoi revmatolohii. Monohrafiia. Za redaktsiieiu Antypkina Yu.H., Okhotnikovoi O.M., Oshlianskoi O.A., Omelchenko L.I. Kyiv: «Lohos»: 700. [Антипкін ЮГ, Охотнікова ОМ, Ошлянська ОА, Омельченко ЛІ. (2019). Проблемні питання дитячої ревматології. Монографія. За редакцією Антипкіна Ю.Г., Охотнікової О.М., Ошлянської О.А., Омельченко Л.І. Київ: «Логос»: 700].
2. Bacci G, Ferrari S, Longhi A et al. (2003). Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with pathologic fracture at presentation: local and systemic control by amputation or limb salvage after preoperative chemotherapy. Acta Orthop Scand. 74: 449–454.
3. Beaty JH, Skaggs DL, Flynn JM, Waters K. (2010). Pathologic fractures associated with tumors and unique conditions of the musculoskeletal system. In: Beaty JH, Skaggs DL, Flynn JM, Waters K, eds. Rockwood and Wilkins' fractures in children. Seventh ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 120–191.
4. Brodeur GM, Hogarty MD, Mosse YP, Maris JM. (2011). Neuroblastoma. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, Pizzo PA, Poplack DG (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 886.
5. Dormans JP, Pill SG. (2002). Fractures through bone cysts: unicameral bone cysts, aneurysmal bone cysts, fibrous cortical defects, and nonossifying fibromas. Instr Course Lect. 51: 457–467.
6. European Union's Health Programme. (2014). High-risk neuroblastoma standard clinical practice recommendations. The ERN PaedCan received funding by the European Union's Health Programme (2014–2020), grant agreement nr. 847032.
7. Oshlianska OA. (2014). Do pytannia pro mozhlyvosti diahnostyky ridkisnykh avtozapalnykh zakhvoriuvan v praktytsi dytiachoho revmatoloha. Klinichna imunolohiia. Alerholohiia. Infektolohiia. 4 (73): 17–26. [Ошлянська ОА. (2014). До питання про можливості діагностики рідкісних автозапальних захворювань у практиці дитячого ревматолога. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 4 (73): 17–26].
8. Oshlyanska OA, Muzyka NM, Archakova TM, Nadtochiy TG et al. (2019). To the question of the differential diagnosis of fever of unknown origin in children: a special case. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3 (79): 49–57. [Ошлянська ОА, Музика НМ, Арчакова ТМ, Надточій ТГ та співавт. (2019). До питання про диференційну діагностику лихоманки неуточненого генезу у дітей: особливий випадок. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 3 (79): 49–57]. doi: 10.15574/PP.2019.79.49.
9. Parent S, Mac–Thiong JM, Roy–Beaudry M et al. (2011). Spinal cord injury in the pediatric population: a systematic review of the literature. J Neurotrauma. 28: 1515–1524.
10. Park JR, Hogarty MD, Bagatell R et al. (2021). Neuroblastoma. Chapter 23. In: Blaney SM, Adamson PC, Helman LJ, eds. Pizzo and Poplack's Principles and Practice of Pediatric Oncology. 8th ed. Philadelphia Pa: Lippincott Williams & Wilkins.
11. Seigel R et al. (2022, Jan). Statistics adapted from the American Cancer Society website. Cancer Statistics 2022. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 72(1): 7–33. do: 10.3322/caac.21708.
12. Shohet JM, Lowas SR, Nuchtern JG. (2021). Treatment and prognosis of neuroblastoma. UpToDate. URL: https://www.uptodate.com/contents/treatment-andprognosis-of-neuroblastoma.
13. SIOPE.EU. (2020). High-risk neuroblastoma: standard clinical practice recommendations. URL: https://siope.eu/media/documents/escp-high-risk-neuroblastoma-standard-clinical-practice-recommendations.pdf.
14. Snyder BD, Hauser–Kara DA, Hipp JA et al. (2006). Predicting fracture through benign skeletal lesions with quantitative computed tomography. J Bone Joint Surg (Am). 88-A: 55–70.
15. Svintsitskyi AS. (2013). Abdominalnyi bolovyi syndrom u klinichnii praktytsi. Praktykuiuchyi likar: 3. [Свінціцький АС. (2013). Абдомінальний больовий синдром у клінічній практиці. Практикуючий лікар: 3].
16. Tomolonis JA, Agarwal S, Shohet JM. (2018). Neuroblastoma pathogenesis: deregulation of embryonic neural crest development. Cell Tissue Res. 372: 245.
17. Tsymbalyuk–Voloshyn IP. (2016). Paraneoplastic syndrome in the course of hodgkin's disease in children. Sovremennaya pediatriya. 7 (79): 84–87. [Цимбалюк–Волошин ІП. (2016). Паранеопластичні синдроми при лімфомі Годжкіна у дітей. Современная педиатрия. 7 (79): 84–87]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2016_7_16. doi: 10.15574/SP.2016.79.84.

Відомості про авторів:
Ошлянська Олена Анатоліївна — д.мед.н., проф., проф. каф. педіатрії дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України імені П.Л. Шупика; керівник НПЦ дитячої ревматології та транзитивного супроводу дітей та підлітків з ревматичними хворобами ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-20. https://orcid.org/0000-0002-9782-9709.
Надточій Тетяна Георгіївна — к.медн., зав відділенням для дітей старшого віку ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.
Дзісяк Вікторя Олегівна — лікар-педіатр відділення для дітей старшого віку ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0009-0008-5198-5483.
Стаття надійшла до редакції 29.06.2023 р., прийнята до друку 06.10.2023 р.

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

УДК 616-007.41+616.33+616.329+616-053.2

Б.М. Павликівська[1], А.П. Паливода[2], З.Р. Кочерга[1]

Гетеротопія слизової оболонки шлунка в стравохід у дітей (випадки з практики)

[1]Івано-Франківський національний медичний університет, Україна
[2]Лікувально-діагностичний центр «Клініка святого Луки», м. Івано-Франківськ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 171-175. doi 10.15574/SP.2023.134.171

For citation: Pavlykivska BM, Palyvoda AP, Kocherha ZR. (2023). Heterotopia of the gastric mucosa in the esophagus among children (cases from practice). Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 171-175. doi 10.15574/SP.2023.134.171.

Гетеротопія слизової оболонки шлунка (inlet patch) — атипове розміщення слизової оболонки шлунка у верхніх або середніх відділах стравоходу, вроджена аномалія, яка виникає внаслідок порушення диференціації тканин на ранній ембріональній стадії, орієнтовно на четвертому тижні внутрішньоутробного розвитку. Inlet patch спостерігається в дорослих усіх вікових груп, її частота коливається в межах від 0,1% до 3,8%. Частота зустрічальності цього стану в дітей є недостатньо вивченою.

Мета — на підставі аналізу клінічних даних ознайомити лікарів із випадками inlet patch у стравохід у дітей з рецидивними диспептичними та респіраторними симптоми, незважаючи на проведене лікування.

Клінічні випадки. Описано випадки inlet patch у підлітків із тривалими диспепсичними розладами та респіраторними порушеннями. За результатами ендоскопічного дослідження в пацієнтів виявлено вогнища inlet patch у стравоході. Тому в пацієнтів із симптомами верхньої езофагеальної дисфагії (клубок у горлі, печія, кислий присмак, дисфагія, одинофагія тощо) гастроскопічне обстеження слід проводити особливо ретельно. Використання ендоскопів із високою роздільною здатністю та електронною хроноскопією створює додаткові діагностичні можливості у виявленні inlet patch.

Висновки. Гетеротопічна слизова оболонка верхнього відділу стравоходу в дитячому віці діагностується за результатами езофагогастродуоденоскопії з приводу диспепсичних і респіраторних розладів. Різноманітна клінічна картина за наявності inlet patch у верхньому відділі стравоходу зумовлена продукуванням соляної кислоти гетеротопічними клітинами слизової оболонки шлунка. У пацієнтів, які мають скарги на рецидивні диспептичні та респіраторні симптоми, незважаючи на проведене лікування, слід бути настороженими щодо можливого inlet patch під час ендоскопії верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків і дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гетеротопія слизової оболонки шлунка, inlet patch, діти.

Heterotopia of the gastric mucosa in the esophagus among children (cases from practice)

B.M. Pavlykivska[1], A.P. Palyvoda[2], Z.R. Kocherha[1]
[1]Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine
[2]Treatment and diagnostic center «St. Luke's Clinic», Ivano-Frankivsk, Ukraine

Heterotopia of the gastric mucosa (inlet patch) is an atypical placement of the gastric mucosa in the upper or middle parts of the esophagus, a congenital anomaly that occurs as a result of a violation of tissue differentiation at an early embryonic stage, approximately at 4th week of intrauterine development. Heterotopic gastric mucosa in the upper part of the esophagus is observed in adults in all age groups, its frequency ranges from 0.1% to 3.8%. The frequency of occurrence of this condition among children has been insufficiently studied.

Purpose — based on the analysis of clinical data, to familiarize doctors with cases of the inlet patch in the esophagus in children with recurrent dyspeptic and respiratory symptoms, regardless of the treatment.

Clinical cases. Cases of the inlet patch among adolescents with long-term dyspeptic and respiratory disorders are described. When conducting an endoscopic examination, the patients revealed spots of the inlet patch in the esophagus. Therefore, in patients with symptoms of upper esophageal dysphagia (lump in the throat, heartburn, sour taste, dysphagia, odynophagia, etc.), a gastroscopic examination should be performed especially carefully. The use of endoscopes with high resolution and electronic chronoscopy creates additional diagnostic possibilities when the inlet patch is detected.

Conclusions. Heterotopic mucosa of the upper esophagus in childhood is diagnosed during fibroesophagogastroduodenoscopy for dyspeptic and espiratory disorders. A diverse clinical picture in the presence of spots in the inlet patch of the esophagus is caused by the production of hydrochloric acid by heterotopic cells of the gastric mucosa. Despite having treated patients who have complaints of recurrent dyspeptic and respiratory symptoms, one should be alert for a possible inlet patch during endoscopy of the upper gastrointestinal tract.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent of parents and children was obtained for the study.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: heterotopia of the gastric mucosa, inlet patch, children.

Вступ

Гетеротопія слизової оболонки шлунка, що в англомовній літературі відома під терміном «inlet patch», — це наявність нормальної тканини шлунка в органі, відмінному від шлунка. Гетеротопія шлунка зазвичай спостерігається в стравоході та дванадцятипалій кишці (особливо в цибулині дванадцятипалої кишки). Уперше цей феномен описаний у 1805 р. Шмідтом під час патолого-анатомічного дослідження [8]. Гетеротопічна слизова оболонка шлунка у верхніх відділах стравоходу спостерігається в дорослих усіх вікових груп, її частота коливається в межах від 0,1% до 3,8% [6]. За даними інших авторів, гетеротопія слизової оболонки шлунка має частоту до 10% і виявляється за ретельного огляду шийного відділу стравоходу під час ендоскопії [1]. Частота зустрічальності цього стану в дітей є недостатньо вивченою, однак може бути причиною травних і респіраторних симптомів у деяких дітей [3].

Вважається, що гетеротопія шлунка є вродженою аномалією. А це означає, що вона розвивається до народження. У більшості випадків причина не відома.

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

За даними дослідження Y.R. Chen зі співавторами, розмір виявлених плям у верхньому відділі стравоходу коливається в межах від 5 мм до 30 мм, іноді це може бути циркулярне утворення на всіх стінках стравоходу. Середній вік і співвідношення чоловіків до жінок істотно не відрізняються від популяції пацієнтів без гетеротопії слизової оболонки шлунка, але переважає жіноча стать (3 чоловіки, 8 жінок; середній вік — 43,6 року, діапазон — 32–64 років). У 5 з 11 пацієнтів виявлені патологічні симптоми з боку верхнього відділу стравоходу та гортані. Поширеність *Helicobacter pylori (H. pylori)* у ділянці гетеротопії — 25% [2].

H. pylori може колонізувати слизову оболонку шлунка в будь-якому місці шлунково-кишкового тракту. Гетеротопічна слизова оболонка шлунка у верхній частині стравоходу (вхіднаділянка)єпотенційниммісцемдляінфекції *H. pylori* і може бути резервуаром для оральнооральної передачі. Дослідження показують, що колонізація *H. pylori* гетеротопічної слизової оболонки шлунка у верхньому відділі стравоходу є поширеною та тісно пов'язана зі щільністю *H. pylori* в шлунку. Однак *H. pylori* виявляється не в усіх випадках гетеротопії слизової оболонки шлунка. Це свідчить, що для колонізації гетеротопічної слизової оболонки шлунка *H. pylori* може знадобитися інша причина, наприклад рефлюкс [4].

Симптоми гетеротопії слизової оболонки шлунка залежать від розташування та розміру тканини. Невелика ділянка гетеротопії зазвичай не турбує пацієнтів, хоча завжди наявні мікросимптоми у вигляді клубка в горлі, першіння, охриплості голосу, фарингального дискомфорту, відчуття стороннього предмету (волосини, залишків їжі, слизу) із бажанням прокашлятися або ковтнути води. Пацієнти розцінюють ці мікросимптоми як норму, яку пам'ятають із дитинства, оскільки це вроджена аномалія. У разі ускладнення перебігу симптоматика наростає, з'являється кислий або металевий присмак у роті, надмірне продукування слини, біль у горлі і/або відчуття затримки під час проковтування твердої їжі або навіть дисфагія, які спонукають пацієнтів звернутися до лікарів. Часті респіраторні захворювання, сухий непродуктивний кашель, ларингофарингіти, які резистентні до лікування, можуть бути проявом гетеротопії. Виразкування, утворення нориць, перфорацій та злоякісна трансформація гетеротопічної слизової оболонки шлунка у верхній відділ стравоходу зустрічаються рідко, але мають виражену клінічну картину. Потреба в тривалому спостереженні має бути запланована для рідкісних випадків метаплазії або дисплазії гетеротопічної слизової оболонки шлунка [5].

Ендоскопічна картина характеризується наявністю вогнищ гетеротопії, що розміщуються одразу за верхнім стравохідними сфінктером на відстані 20 см від різців. Іноді вогнища починаються на самому сфінктері. Під час огляду оптичним ендоскопом (фіброволоконні ендоскопи) вогнища представлені округлими плямами лососевого або яскраво-рожевого кольору, контрастно виглядають на тлі блідо-рожевої слизової стравоходу. Вогнища поодинокі або множинні, часто подвійні на протилежних стінках, округлої або овальної (видовжені) форми, рідко зустрічаються циркулярні утворення. Під час огляду відеоендоскопами з високою роздільною здатністю та вузькоспектральною ендоскопією (що є потужним засобом оптичного поліпшення зображення) є можливість оцінити ямковий рисунок, наявність атипових судин і ділянок зі шлунковою метаплазією у вогнищах ектопічної слизової. Виділяють кардіальний та антральний (трабекулярний) ямковий рисунок, ця слизова переважно слизопродукуюча. За наявності фовеолярного (фундального) ямкового рисунка можна говорити про високе кислотопродукування вогнища. Виділяють ще четвертий тип ямкового рисунка — змішаний, де виявляються всі види шлункових ямок, це — ембріональна слизова шлунка. У разі виявлення у вогнищах гетеротопії ділянок із товстокишковою метаплазією, ділянок дисплазії у вигляді аморфного ямкового рисунка атиповими судинами слід провести морфологічну верифікацію цих процесів.

Мета дослідження — на підставі аналізу клінічних даних ознайомити лікарів із випадками гетеротопії слизової оболонки шлунка в стравохід у дітей з рецидивними диспептичними та респіраторними симптоми, незважаючи на проведене лікування.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації, отримано згоду матерів та дітей.

Клінічні випадки гетеротопії слизової оболонки шлунка в стравохід

Випадок 1. *Дівчинка О.*, віком 16 років, звернулася на амбулаторний прийом зі скаргами на біль в епігастральній ділянці, відчуття кислого в роті, неприємні відчуття за грудиною, на-

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

явність запаху з рота. Дівчинка вважає себе хворою близько одного року. Періодично (навесні та восени) стан погіршувався. Отримувала лікування, призначене сімейним лікарем, вживала блокатори протонної помпи, ферментні препарати, відвар льону. Стан поліпшувався. Таке погіршення стану дівчинка пов'язує з інтенсивним навчанням у школі наприкінці навчального року. З анамнезу життя встановлено, що фізичний та психічний розвиток дитини відповідають віку. Резистентність висока. Харчується регулярно, харчування оцінює як раціональне. Спадковий анамнез обтяжений — мама пацієнтки в молодому віці прооперована з приводу виразкової хвороби, ускладненої перфорацією, а у рік напередодні обстеження дівчинки — з приводу раку верхньої третини тіла шлунка.

Загальний стан дитини на момент обстеження задовільний. Зріст пацієнтки — 165 см, вага — 63 кг. Шкірні покриви чисті, звичайного кольору. Видимі слизові рожеві, вологі, язик злегка обкладений білим нальотом. Периферичні лімфатичні вузли не пальпуються. Частота серцевих скорочень (ЧСС) — 88 уд./хв, частота дихання (ЧД) — 18/хв. Сатурація — 98%. Грудна клітка симетрична, допоміжна мускулатура участі в диханні не бере. Аускультативно вислуховується везикулярне дихання. Тони серця ритмічні, звучні. Живіт звичайної форми, за поверхневої пальпації м'який, болючий в епігастральній ділянці. Відрізки кишечника пальпуються без відхилень від норми. Нижній край печінки не виступає з-під нижнього краю правої реберної дуги. Симптоми подразнення жовчного міхура негативні. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Випорожнення регулярні, сечопуск вільний. Запідозрено рефлюксну хворобу. Результати загального аналізу крові та біохімічного аналізу крові (загальний білок, загальний білірубін, фракції, трансамінази) — у межах референтних значень.

За даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини виявлено ознаки функціонального розладу жовчного міхура, незначний вміст у шлунку за 8 год після вживання їжі.

Відеогастродуоденоскопія: верхній стравохідний сфінктер — без особливостей. Нижче верхнього стравохідного сфінктера — два овальні вогнища ектопії шлункового епітелію, опозитно розміщені, з чіткими межами, дещо припідняті над слизовою (рис. 1). На момент огляду в близькому фокусі та NBI — ямковий рисунок чіткий, регулярний, кардіального типу.

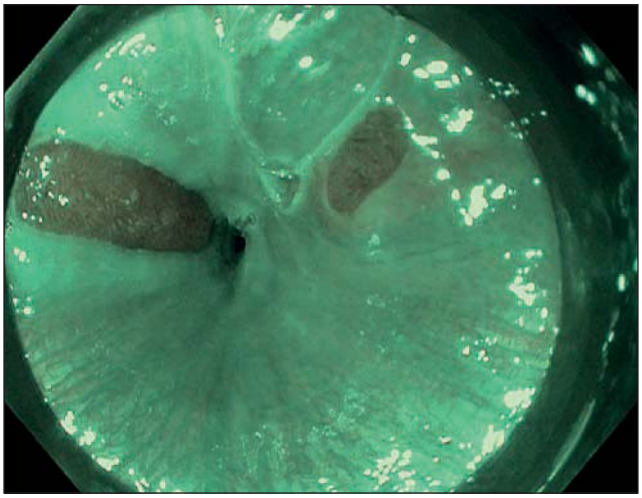


Рис. 1. Ендоскопічна картина гетеротопії слизової оболонки шлунка в *пацієнтки О.* (апарат «Olympus CV-170», огляд у близькому фокусі та збільшенні 1,5, використано дистальний ковпачок; ямковий рисунок чіткий, регулярний, кардіального типу)

Слизова стравоходу рожева, гладка, блискуча; повздовжні складки легко розправляються за роздування. У просвіті шлунка — помірна кількість шлункового вмісту з домішками слизу та прозорої жовчі. pH — 3,0. У тілі шлунка — слизова рожева, шлункові поля набряклі, венули чіткі, регулярні. Ямковий рисунок фовеолярного типу. Пілорус зіяє. Проведено забір матеріалу для уреазного експрес-тесту на *H. pylori*, результат негативний.

На підставі проведених досліджень діагностовано рефлюксну хворобу, еритематозну гастропатію, дисфункцію біліарного тракту та призначено лікування (коригування режиму харчування та способу життя, застосування блокаторів протонної помпи, антацидів, прокінетиків). Стан дитини в динаміці — з позитивними змінами, скарги зникли, показники клінічного обстеження — у нормі.

Випадок 2. *Пацієнт С.*, віком 17 років, звернувся до гастроентеролога зі скаргами на нудоту, періодичне блювання, біль у верхній частині живота, не пов'язаний зі вживанням їжі, печію, періодичний кашель і першіння в горлі без явних катаральних проявів. Зі слів матері, скарги турбують дитину протягом тривалого часу — декілька років. У молодшому шкільному віці хлопчик отримував лікування з приводу дисфункції біліарного тракту. З приводу вищеназваних скарг не обстежувався і не лікувався. Хлопчик харчується нерегулярно, зловживає фаст-фудами. Спадковий анамнез дитини не обтяжений.

За результатами об'єктивного обстеження встановлено, що стан дитини задовільний. Ката-

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

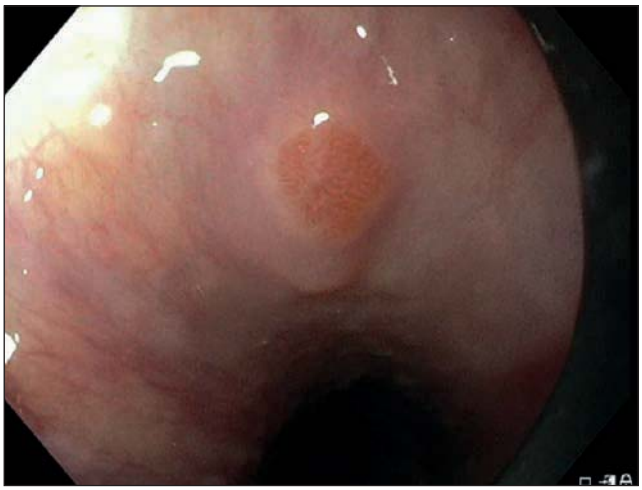


Рис. 2. Ендоскопічна картина ектопії слизової оболонки шлунка в стравохід у *пацієнта С.* (апарат «Olympus CV-170», режим — біле світло, використано дистальний ковпачок)

Рис. 3. Ендоскопічна картина ектопії слизової оболонки шлунка в стравохід у *пацієнта С.* (апарат «Olympus CV-170», огляд — у близькому фокусі та збільшенні 1,5, використано дистальний ковпачок; чітко візуалізується ямковий рисунок трабекулярного типу)

ральних явищ немає. Відживлення задовільне. Вага — 70 кг, зріст — 172 см. Шкірні покриви та видимі слизові чисті, звичайного кольору. Язик обкладений білим нальотом, вологий. Пальпуються підщелепні лімфатичні вузли в діаметрі близько 0,5 см, рухомі, не болючі. ЧД — 19/хв., ЧСС — 78 уд./хв, сатурація — 99%. Грудна клітка симетрична, допоміжна мускулатура участі в диханні не бере. Перкуторно над легенями — ясний легеневий звук, аускультативно — везикулярне дихання. Межі серцевої тупості відповідають віку. Тони серця ритмічні, звучні. Живіт звичайної форми, бере участь в акті дихання. За поверхневої пальпації — болючість в епігастральній та пілородуоденальній зонах. Печінка та селезінка не виступають із-під нижнього краю реберних дуг. Симптом Пастернацького двобічно негативний. Випорожнення — один раз на дві-три доби, твердої консистенції. Сечопуск вільний, не болючий.

За результатами лабораторного обстеження (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі) відхилень не виявлено. За даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини — непрямі ознаки гастродуоденіту, функціонального розладу жовчного міхура.

Відеогастродуоденоскопію проведено під місцевою анестезією. Верхній стравохідний сфінктер — безособливостей. На рівні сфінктера — невелике овальне вогнище ектопії шлункового епітелію з чіткими межами, у діаметрі близько 12 мм. Ямковий рисунок чіткий, трабекулярного типу (рис. 2 і 3). Слизова стравоходу гладка, рожева, блискуча. У нижньому сегменті стравоходу — слизова на верхівках складках гіперемійована, у міжскладкових просторах — із набряком. Періодичний гастроезофагеальний рефлюкс, викликаний частим кашлем. У просвіті шлунка — помірна кількість шлункового вмісту з домішками слизу. pH — 2,0. У тілі шлунка — слизова рожева, шлункові поля контуруються задовільно. Шлункові борозди тонкі, неглибокі. Комунікантні венули регулярні, чіткі. Ямковий рисунок фовеолярний. В антрумі — слизова рожева з плямистими гіперемічними вогнищами. Ямковий рисунок трабекулярного (антрального) типу, регулярний, чіткий. Ендоскопічна межа епітеліїв в астральному відділі не чітка. Цибулина дванадцятипалої кишки округла, слизова ворсинчаста, рожева. Відповідно до Кіотського протоколу, ендоскопічна картина оцінена на «0» балів. Ризик інфікування *H. pylori* практично відсутній.

Пацієнтові проведено коригування харчування та способу життя, призначено терапію, що передбачала застосування препарати двох основних класів: кислотознижувальних і прокінетичних засобів.

Обговорення

Одними із симптомів за наявності хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту є диспепсичні та респіраторні розлади, які можуть особливо яскраво проявлятись у дітей з ектопією слизової оболонки шлунка в стравохід. Це зумовлено продукуванням соляної кислоти клітинами, що локалізуються у стравоході. Як наведено в клінічних випадках, диспепсичні та респіраторні розлади в пацієнтів посилюються, очевидно, саме за рахунок гетеротопії слизової оболонки шлунка в стравохід. Хоча така патологія, за літературними даними, розцінюється в цілому як доброякісний стан;

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

однак це не виключає динамічного ендоскопічного спостереження та дотримання принципів здорового харчування й лікування в разі погіршення стану [7]. Проблеми в діагностуванні вищезазначеної патології пов'язані зі складною локалізацією в ділянці верхнього стравохідного сфінктера та в короткому відрізку нижче нього. Перистальтична хвиля та неповне розкриття просвіту стравоходу, швидке введення ендоскопа «наосліп» не дають змоги візуалізувати дрібні вогнища, провести біопсію тощо. У пацієнтів із симптомами верхньої езофагеальної дисфагії (клубок у горлі, печія, кислий присмак, дисфагія, одинофагія тощо) гастроскопічне обстеження слід проводити особливо ретельно. Для поліпшення виявлення випадків гетеротопії слизової оболонки шлунка необхідно застосовувати дистальний ковпачок, вводити ендоскоп через сфінктер «під контролем зору», проводити ендоскопічне обстеження під седацією, повільно виходити через сфінктер після завершення гастроскопії. Використання ендоскопів із високою роздільною здатністю та електронною хроноскопією створює додаткові діагностичні можливості у виявленні вищезазначеної патології.

Висновки

Гетеротопічна слизова оболонка верхнього відділу стравоходу в дитячому віці діагностується за результатами езофагогастродуоденоскопії з приводу диспепсичних і респіраторних розладів.

Різноманітна клінічна картина за наявності вищезазначеної патології у верхньому відділі стравоходу зумовлена продукуванням соляної кислоти гетеротопічними клітинами слизової шлунка.

У пацієнтів, що мають скарги на рецидивні диспептичні та респіраторні симптоми, незважаючи на проведене лікування, слід бути настороженими щодо можливої гетеротопії слизової оболонки шлунка під час ендоскопії верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Akbayir N, Alkim C, Erdem L, Sökmen HM, Sungun A, Başak T et al. (2004, Aug). Heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus (inlet patch): endoscopic prevalence, histological and clinical characteristics. J Gastroenterol Hepatol. 19 (8): 891–896. doi: 10.1111/j.1440-1746.2004.03474.x. PMID: 15242492.
2. Chen YR, Wu MM, Nan Q, Duan LP, Miao YL, Li XY. (2012, Jun). Heterotopic gastric mucosa in the upper and middle esophagus: 126 cases of gastroscope and clinical characteristics. Hepatogastroenterology. 59 (116): 1123–1125. doi: 10.5754/hge10703. PMID: 22580663.
3. Georges A, Coopman S, Rebeuh J, Molitor G, Rebouissoux L, Dabadie A et al. (2011, Apr). Inlet patch: clinical presentation and outcome in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 52 (4): 419–423. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181f2a913. PMID: 21240021.
4. Gutierrez O, Akamatsu T, Cardona H, Graham DY, El–Zimaity HM. (2003, Jun). Helicobacter pylori and hetertopic gastric mucosa in the upper esophagus (the inlet patch). Am J Gastroenterol. 98 (6): 1266–1270. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07488.x. PMID: 12818267.
5. Jacobs E, Dehou MF. (1997, Oct). Heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus: a prospective study of 33 cases and review of literature. Endoscopy. 29 (8): 710–715. doi: 10.1055/s-2007-1004294. PMID: 9427488.
6. Oymaci E, Cengiz F, Ucar AD, Erkan N, Yildirim M. (2014). Heterotopic gastric mucosa of upper oesophagus: evaluation of 12 cases during gastroscopic examination. Prz Gastroenterol. 9 (5): 302–306. Epub 2014 Oct 19. doi: 10.5114/pg.2014.45490. PMID: 25396006; PMCID: PMC4223111.
7. Talih T, Arslan E, Talih G, Sipahi M. (2020, Jun 8). Inlet patch mimicking unstable angina pectoris. Turk J Surg. 36 (2): 229–232. doi: 10.5578/turkjsurg.4165. PMID: 33015569; PMCID: PMC7515637.
8. Tang P, McKinley MJ, Sporrer M, Kahn E. (2004, Apr). Inlet patch: prevalence, histologic type, and association with esophagitis, Barrett esophagus, and antritis. Arch Pathol Lab Med. 128 (4): 444–447. doi: 10.5858/2004-128-444-IPPHTA. PMID: 15043461.

Відомості про авторів:
Павликівська Богданна Михайлівна — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики педіатрії ІФНМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. https://orcid.org/0000-0003-2489-1824.
Паливода Анатолій Петрович — лікар-ендоскопіст Лікувально-діагностичного центру «Клініка святого Луки». Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. імені Владики Софрона Мудрого, 22. https://orcid.org/0009-0006-1854-5641.
Кочерга Зоряна Ростиславівна — д.мед.н, проф., зав. каф. пропедевтики педіатрії ІФНМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. https://orcid.org/0000-0003-0964-8463.
Стаття надійшла до редакції 17.07.2023 р., прийнята до друку 10.10.2023 р.

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

УДК 616-006.311.03-089-053

О.В. Пасічник, К.В. Полковнікова, В.С. Конопліцький, Ю.Є. Коробко

Гломус-ангіома в педіатричній практиці

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 176-182. doi 10.15574/SP.2023.134.176

For citation: Pasichnyk OV, Polkovnikova KV, Konoplitskyi VS, Korobko YuYe. (2023). Glomus angioma in pediatric practice. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 176-182. doi 10.15574/SP.2023.134.176.

Гломус-ангіома — новоутворення мезенхімального походження, що становить близько 2% пухлин м'яких тканин. Це доброякісна пухлина, що походить із нервово-м'язово-судинного вузла шкіри (гломусу) за рахунок переважного розростання артеріо-венозних анастомозів. Нейроміоартеріальний гломус — це структура, функцією якої є артеріо-венозне шунтування.

Мета — ознайомити широке коло фахівців педіатричних спеціальностей з цією патологією, особливостями перебігу, діагностики і тактики лікування.

Клінічні випадки. Для ілюстрації складності диференційної діагностики гломус-ангіом наведено два клінічні випадки. У першому, при локалізації утворення на пальці кисті в дитини першого року життя, диференціація відбувалася з піогенною гранульомою, клінічні та зовнішні ознаки якої і деякі морфологічні характеристики якої дуже подібні до судинних утворень. У другому випадку, при локалізації гломус-ангіоми в ділянці шкіри молочної залози в дівчинки 13 років, диференційна діагностика проводилася з кавернозною гемангіомою. Обидва випадки засвідчують достатню складність встановлення клінічного діагнозу в дітей різних вікових груп і різної локалізації утворень.

Висновки. За даними літератури, причиною виникнення гломус-ангіом є мутації в гені гломуліну, який кодує білок 68 kDa з невідомою функцією. Диференційну діагностику гломус-ангіом слід проводити з провузловою гідраденомою, внутрішньошкірними невусами, меланомами, міоперицитомами та міофіброматозом, пухлинами неепітеліального, гладком'язового, судинного або нервового походження. Вагомим діагностичним методом у процесі встановлення діагнозу є гістологічне дослідження. За підозри на наявність у дитини гломус-ангіоми, з відповідною для цієї пухлини клінічною симптоматикою та зовнішнім виглядом, необхідне радикальне видалення утворення з обов'язковим гістологічним підтвердженням.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: судинні новоутворення, діти, пухлини, діагностика, хірургічне лікування, ангіоми.

Glomus angioma in pediatric practice

O.V. Pasichnyk, K.V. Polkovnikova, V.S. Konoplitskyi, Yu.Ye. Korobko

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Glomus angioma is a neoplasm of mesenchymal origin, which accounts for about 2% of soft tissue tumors. This is a benign tumor originating from the neuromuscular-vascular skin node (glomus) due to the predominant growth of arterio-venous anastomoses. The neuromyoarterial glomus is a structure whose function is arterio-venous shunting.

Purpose — to acquaint a wide range of specialists in pediatric specialties with this pathology, features of the course, diagnostics and treatment tactics.

Clinical cases. Two clinical cases are given to illustrate the difficulty of differential diagnosis of glomus-angiomas. In the first, when the formation was localized on the finger of the hand in a child of the first year of life, the differentiation took place with a pyogenic granuloma, the clinical and external signs of which and some morphological characteristics of which are very similar to vascular formations. In the second case, when a glomus angioma was localized in the area of the skin of the mammary gland in a 13-year-old girl, the differential diagnosis was made with a cavernous hemangioma. Both cases testify to the sufficient complexity of making a clinical diagnosis in children of different age groups and different localization of formations.

Conclusions. According to the literature, the cause of glomus angiomas is mutations in the glomulin gene, which encodes a 68 kDa protein with an unknown function. Differential diagnosis should be carried out with pronodular hidradenoma, intradermal nevi, melanomas, myopericytomas and myofibromatosis, tumors of non-epithelial, smooth muscle, vascular or nervous origin. Histological examination is an important diagnostic method in the process of making a diagnosis. If a child is suspected of having a glomus angioma, with clinical symptoms and appearance appropriate for this tumor, radical removal of the tumor with mandatory histological confirmation is required.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent of the children's parents was obtained for the study.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: vascular neoplasms, children, tumors, diagnosis, surgical treatment, angiomas.

Вступ

Гломус-ангіома (пухлина Барре–Массона) — доброякісна пухлина, що походить із нервово-м'язово-судинного вузла шкіри (гломусу) за рахунок переважного розростання артеріо-венозних анастомозів. Нейроміоартеріальний гломус — структура, функцією якої є артеріо-венозне шунтування. Фізіологічний гломус (у перекладі з латинської «куля» або «сферична маса») уперше описаний Хоєром у 1877 р. як судинний анастомозний комплекс, оточений нервовими клітинами [4]. У 1924 р. Массон уперше описав клінічну характеристику гломус-ангіоми. Виділено найхарактерніші скарги: локальний біль і чутливість до холоду [18].

Гломус-ангіома — новоутворення мезенхімального походження, що становить близько 2% пухлин м'яких тканин. Локалізується ця пухлина зазвичай у шкірі та м'яких тканинах, клінічно характеризується нападоподібним болем [4].

Найчастішою локалізацією гломус ангіом є ділянки, багаті на клубочкові (гломусні) тільця — піднігтьові зони, ділянки кисті, передпліччя, стоп тощо. Значно рідше вищеописана пухлина локалізується в глибоких шарах м'я-

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

ких тканин, середостінні, у ділянці зовнішніх статевих органів, куприка, у кістках, внутрішніх органах (шлунок, тонка кишка, легені, селезінка) [7,15,16]. При цьому, за даними літератури, підніготьова локалізація гломус-ангіом трапляється найчастіше в представників жіночої статі. Близько 70% солітарних пухлин такого типу з'являються у віці до 30 років, множинне ураження гломус-ангіомами частіше за все з'являється у передпубертатному періоді [6].

Місцево гломус-ангіома виглядає як об'ємне утворення у вигляді вузла. Залежно від розташування пухлина може мати різний колір. Чим глибше розташована пухлина, тим вона має більш темний синюшний колір. Гломус-ангіоми поверхневої локалізації мають яскраво-червоний колір. Ці пухлини під впливом зовнішнього холодового чинника можуть змінювати колір та викликати зміну певної ділянки тіла, до прикладу, частини кінцівки, що, ймовірно, пов'язано з рефлекторною вазодилятацією [7]. Слід зазначити, що надзвичайно рідкісна локалізація гломус-ангіоми в ділянці куприка часто викликає кокцигодинію [5].

Морфологічна структура гломус-ангіоми. Зазвичай гломус-ангіома виглядає як солідне об'ємне утворення, що рідко перевищує діаметр 1,0 см. Така ангіома має вигляд безкапсульного вузла темно-червоного кольору. У своєму складі має три компоненти: гломусні клітини, судинну сітку і гладко-м'язові структури [1].

У літературі можна зустріти класифікацію гломус-ангіом на гломусну пухлину, гломангіому, гломангіоміому відповідно до переважання тих чи інших структурних компонентів, описаних вище [7].

Структурно пухлина складається з розгалуженої судинної сітки, вистеленої ендотеліальними клітинами з точковими гніздами яйцеподібних гломусних клітин, зазвичай розташованих у 2–3 ряди. Строма гломусної клітини представлена фіброзною тканиною з гіаліновим і міксоїдним компонентом. Гломусні клітини в деяких випадках можуть захоплювати немієлінові нервові волокна, що пояснює присутність больового компонента в пацієнта [12,20].

Ядра гломусних клітин зазвичай мають м'який вигляд хроматину з малопомітними ядерцями. Дуже рідко гломусні пухлини мають великі плеоморфні ядра [8].

Вважають, що пухлини Барре–Массона розвиваються з функціональної частини артеріо-венозного гломуса (стінок каналу Сукец–Гойера (Sucquet–Hojer), які представлені великою кількістю хаотично переплетених дрібних судин, що мають вузький просвіт, вистелений ендотелієм, які, своєю чергою, оточені по периферії кількома рядами епітеліоїдних (гломусних) клітин. Це видозмінені гладком'язові клітини, здатні змінювати просвіт анастомозу. Вони мають слабко еозинофільну цитоплазму та великі овальні ядра, темнозабарвлені гематоксиліном, що нагадують епітеліальні елементи. Строма пухлини в незначній кількості представлена аргірофільними волокнами і тонкими колагеновими жмутками, інколи — гіалінізованими. В гломус-ангіомі при імпрегнації $AgNO_3$ виявляється розгалужена мережа нервових волокон. Залежно від переважання тих або інших складових частин (артерій, нервових і/або м'язових елементів) розрізняють за Masson три форми гломусних пухлин: епітеліоїдну, невроматозну та ангіоматозну.

Під час дослідження за допомогою електронної мікроскопії видно, як товста базальна пластинка оточує окремі гломусні клітини, за винятком клітинних з'єднань. Таке пластинчасте обгортання можна візуалізувати під світловою мікроскопією за допомогою фарбування ретикуліном. Ультраструктурна оцінка виявляє піноцитозні везикули та міофібрили зі щільними тілами всередині пухлинних клітин [9,10].

Гломангіоматоз є одним із рідкісних і доброякісних морфологічних варіантів гломусних пухлин і мікроскопічно описаний як інфільтративне зростання судин (як це спостерігається при ангіоматозі), стінки яких покриті гломусними клітинами [7]. Множинні гломус-ангіоми не мають капсули і складаються з більш великих «щілин» неправильної форми. Так само, як і в солідному вузлі, судинні щілини вистелені одним шаром сплощених ендотеліоцитів, але кількість гломусних клітин, розташованих по периферії від ендотеліальних клітин, значно менша, а місцями вони і зовсім відсутні. Подібна структура нагадує будову кавернозної гемангіоми.

Артеріо-венозні анастомози гломусного типу знайдені в багатьох органах. Найвідоміші: каротидний, аортальний, легеневий, крижовий гломуси, саме там, де локалізуються хеморицептори.

Множинні гломусні пухлини зустрічаються рідше, на відміну від солітарних, рідко розташовуються під нігтем, частіше — на інших ділянках шкіри, майже безболісні, розташовуються внутрішньодермально або підшкірно, з'являються

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

зазвичай у дитячому віці, частіше в хлопчиків і можуть поєднуватися з ураженнями внутрішніх органів.

Генетичний аспект патології. Сучасна література стверджує про наявність сімейного варіанта гломус-ангіоми, який пов'язаний з хромосомою 1p21–22 і включає в себе усічені мутації в гені гломуліну, який кодує білок 68 kDa з невідомою функцією [3]. Серед 17 визнаних на сьогодні успадкованих варіантів гломуліну мутація 157del *AAGAA* є найпоширенішою. Скринінг цих мутацій дає змогу встановити генетичний діагноз приблизно в 70% пацієнтів зі спадковою сімейною гломус-ангіомою. Тип успадкування цих рідкісних, зазвичай дисемінованих форм є аутосомно-домінантним із неповною пенетрантністю [7]. На цей момент мутація в гломуліні проявляється в усіх протестованих уражених сім'ях, що демонструє гомогенність локусу [3].

Диференційна діагностика. Гістологічне розпізнавання гломусної пухлини та вузлової гідраденоми може становити складну діагностичну проблему. Гістологічно обидві пухлини проявляються як обмежені агрегації однорідних епітеліоїдних клітин, мають міксоїдну строму та різну кількість кровоносних судин. Особливо складно розрізнити твердоклітинні гідраденоми без протокоподібних структур і гломусні пухлини з невиразним судинним компонентом. Важливою особливістю в розпізнаванні гломусної пухлини та гідраденоми, або інших пухлин придатків дерми, є інтимна локалізація гломусних клітин навколо кровоносних судин на периферії пухлини. Крім того, у гломусної пухлини відсутні дуктулярна диференціація та виділення епітеліального муцину. Імуногістохімія може бути діагностично корисною, оскільки гідраденоми зазвичай забарвлюються на цитокератин і часто експресують карциноембріональний антиген і антиген епітеліальної мембрани, які відсутні в гломусної пухлини [13].

Іноді багатоклітинні гломусні пухлини можуть бути прийняті за внутрішньошкірні невуси або навіть злоякісні меланоми. Імунофарбування S100 є важливим для розпізнавання меланоцитарних і гломусних пухлин.

Оскільки гломусна пухлина походить із периваскулярних клітин (перицитарних клітин), які тісно споріднені з гломусними клітинами, вона щільно пов'язана з іншими перицитарними пухлинами, такими як міоперицитома та міофіброматоз (міофіброма) [8,23]. Диференційна діагностика між цими перицитарними ураженнями може бути складною та ґрунтується на типовій клінічній картині і характерних гістологічних особливостях. Загалом, типова гломусна пухлина складається з більш округлих клітин із чітко обмеженими клітинними мембранами, розташованими в периваскулярній формі росту, тоді як у випадках міоперицитоми та міофіброми зазвичай зустрічаються більші, менш округлі клітини зі значною кількістю цитоплазми та нечіткими межами клітин пухлини [13]. Крім того, міофіброма зазвичай складається з двофазного росту примітивних коротких веретеноподібних клітин, що ростуть поряд із гемангіоперицитоматозними судинними просторами та жмутками звивистих пухких веретеноподібних клітин. Міоперицитома характеризується наявністю пухких веретеноподібних клітин, які ростуть концентрично навколо відкритих судин. Однак гломусні пухлини з морфологією веретеноподібних клітин і міоїдною диференціацією (гломангіоміома) та ознаками, подібними до гемангіоперицитоми (гломангіоперицитома), можуть мати схожі гістологічні особливості з деякими міоперицитомами та міофіброматозом. Хоча клінічна картина та ретельний пошук ділянок, що виявляють «класичну» морфологію гломусної пухлини в цих випадках, можуть допомогти встановити діагноз. Чітке розділення гломангіоміоми та гломангіоперицитоми від міоперицитоми та міофіброматозу не завжди можливе. Деякі з цих пухлин можуть являти собою проміжну форму перицитарних пухлин, які виявляють більшу диференціацію в бік гломусних клітин з однієї сторони, і тих, які більше диференціюються в бік гладком'язових клітин з іншої сторони. Крім того, гломангіоперицитома також повинна бути диференційована від інших пухлин м'яких тканин з ознаками, подібними до гемангіоперицитоми, таких як солітарна фіброзна пухлина, яка зазвичай імуногістохімічно негативна до актину гладеньких м'язів.

Інші диференційні діагнози включають пухлини неепітеліального, гладком'язового, судинного або нервового походження, тобто ангіолейоміому, гемангіому або пухлину периферичного нервового паростка [17].

Візуальна схожість гломус-ангіоми з гемангіомами шкіри значно утруднює диференційну діагностику. Важливим діагностичним аспектом патології є факт відсутності її спонтанної регресії (інволюції) навіть у пубертатному віці, на відміну від гемангіом, і специфічних для па-

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

тології клінічної симптоматики: больових проявів і грудочкоподібних утворень на шкірі, зміни кольору шкіри в ділянці пухлини, відчуття поколювання або печіння.

Хвороба може прогресувати, з часом спричиняючи дискомфорт у пацієнтів, тому потребує видалення гломус-ангіом, особливо в разі їх локалізації на слизових оболонках [21].

Переважна більшість гломусних пухлин є доброякісними і виліковуються місцевим видаленням. У 10% випадків, за даними літератури, існує ризик місцевого рецидиву через неповне видалення, і/або продовжений ріст і навіть метастазування [22–24]. Близько 1% гломусних пухлин є злоякісними. У 1990 р. Гулд та інші дослідники зробили першу спробу охарактеризувати злоякісні гломусні пухлини та визнали наявність доброякісних попередників у приблизно половині випадків злоякісних новоутворень [11]. У 2001 р. Folpe зі співавт. визначили такі гістопатологічні критерії злоякісності гломусної пухлини на основі серії з 52 випадків: великий розмір (>2,0 см) і глибоке розташування або помірний чи високий ядерний ступінь і підвищена швидкість мітозу (>5 на 50 полів зору) або наявність атипових мітотичних фігур. Якщо ці гістологічні критерії злоякісності присутні, ризик метастазування перевищує 25%. Однак пухлини з деякими, але не всіма цими ознаками визначаються як гломусні пухлини з невизначеним злоякісним потенціалом (тобто висока мітотична активність, але поверхневе розташування, лише великий розмір або лише глибоке розташування тощо). У симпластичних гломусних пухлинах можуть бути лише атипові ядра без інших вищезгаданих злоякісних гістологічних ознак [8]. Запропоновано ряд інших маркерів, які передбачають злоякісну поведінку, наприклад, надмірна експресія Bcl-2 і Ki-67, і p5 [14,19].

Гломусні пухлини зазвичай є доброякісними болючими утвореннями, які можуть посилюватися під впливом тиску або зміни температури та погіршувати якість життя людини. Вибір методу лікування, такого як склеротерапія, лазерне або хірургічне висічення, залежить від локалізації ураження та клінічної картини [2].

Однак, зважаючи на достатню рідкість патології, складність диференційної діагностики та можливі ускладнення гломус-ангіом, існують певні прогалини в обізнаності з нею фахівців, що може мати негативні наслідки в лікуванні маленьких пацієнтів.

Мета дослідження — ознайомити широке коло фахівців педіатричних спеціальностей з цією патологією, особливостями перебігу, діагностики і тактики лікування.

Для демонстрації викладеного матеріалу аналітичного огляду літератури відносно гломус-ангіом у дітей та ілюстрації складнощів диференційної діагностики цієї патології з іншими нозологіями нижче наведено два власні клінічні спостереження.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків дітей.

Клінічне спостереження 1

Дівчинка С., віком 9 міс., госпіталізована до хірургічного відділення обласної дитячої лікарні з приводу пухлинного утворення в ділянці нігтьової фаланги III пальця правої кисті 09.11.2020. Зі слів матері, утворення з'явилось у

Рис. 1. *Дитина С.*, віком 9 міс. Діагноз «Піогенна гранульома III пальця правої кисті?». Динаміка росту пухлиноподібного утворення III пальця правої кисті

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

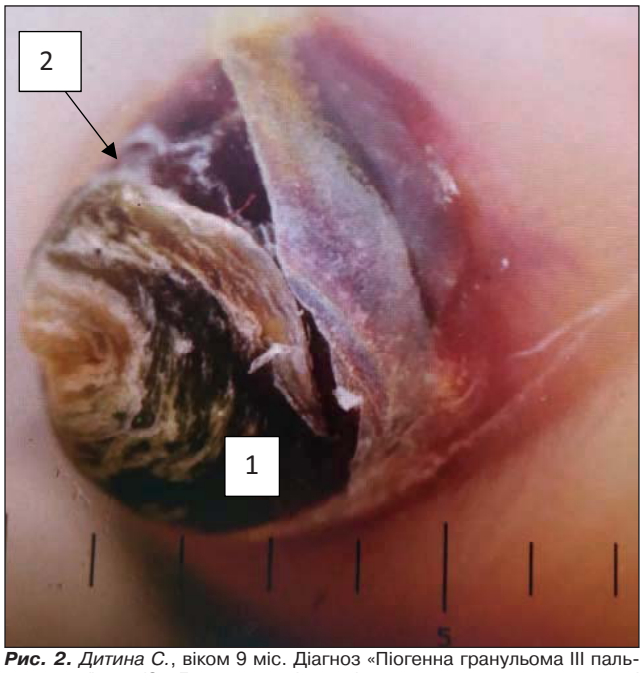


Рис. 2. *Дитина С.*, віком 9 міс. Діагноз «Піогенна гранульома III пальця правої кисті?» Дерматоскопія: ангіоматозне утворення у вигляді однорідного вузла червоно-синюшного кольору без виразного судинного малюнка, який оточений білими лініями у вигляді «вінця», по периферії якого розташований білісуватий епідермальний обідок, що лущиться (1). Присутні гомогенні ділянки, розділені подвійними білими лініями (2)

віці 6 міс., має тенденцію до поступового збільшення. У віці 6,5 міс. ніготь пожовтів, а в 7 міс. нігтьова пластинка стала опуклою, твердою та поступово відшарувалася та відпала. У віці 8 міс. в утвореному дефекті нігтьової пластинки з'явилася пухлиноподібна тка-нина. З анамнезу відомо, що з періоду новонародженості дитина має згубну звичку вдаряти пальцями по різних твердих предметах. У загальному аналізі крові не виявлено патологічних запальних змін.

Динаміку вікових змін пухлинного утворення III пальця правої кисті наведено на рисунку 1.

05.11.2020 дитині проведено дерматоскопію і виявлено ознаки піогенної гранульоми пазухи латерального нігтьового валика III пальця правої кисті (рис. 2).

Встановлено попередній діагноз — «Піогенна гранульома III пальця правої кисті».

10.11.2020 після дообстеження та передопераційної підготовки дитині проведено оперативне втручання: видалення пухлиноподібного утворення дистальної фаланги III пальця правої кисті.

Протокол операції. Після обробки операційного поля, під джгутом, накладеним на основу III пальця правої кисті, за допомогою затискача видалено нігтьову пластинку. За допомогою хірургічного лазера проведено висічення пухлиноподібного утворення в межах здорових тканин піднігтьового ложа, яке додатково оброблене ложкою Фолькмана до «кров'яної роси». Сполучення об'ємного утворення із кісткою нігтьової фаланги не знайдено. Асептична пов'язка.

Біопсійний матеріал відправлено на гістологічне дослідження (рис. 3).

Післяопераційний період мав задовільний перебіг. Дитину виписано зі стаціонару на третю добу. За результатами контрольного огляду через 2 місяці, рана загоїлася, ознак рецидиву захворювання не виявлено.

Клінічне спостереження 2

Хвора Г., віком 13 років, 20.02.2023 госпіталізована на стаціонарне лікування зі скаргами на пухлиноподібне утворення шкіри багрового кольору в ділянці лівої молочної залози,

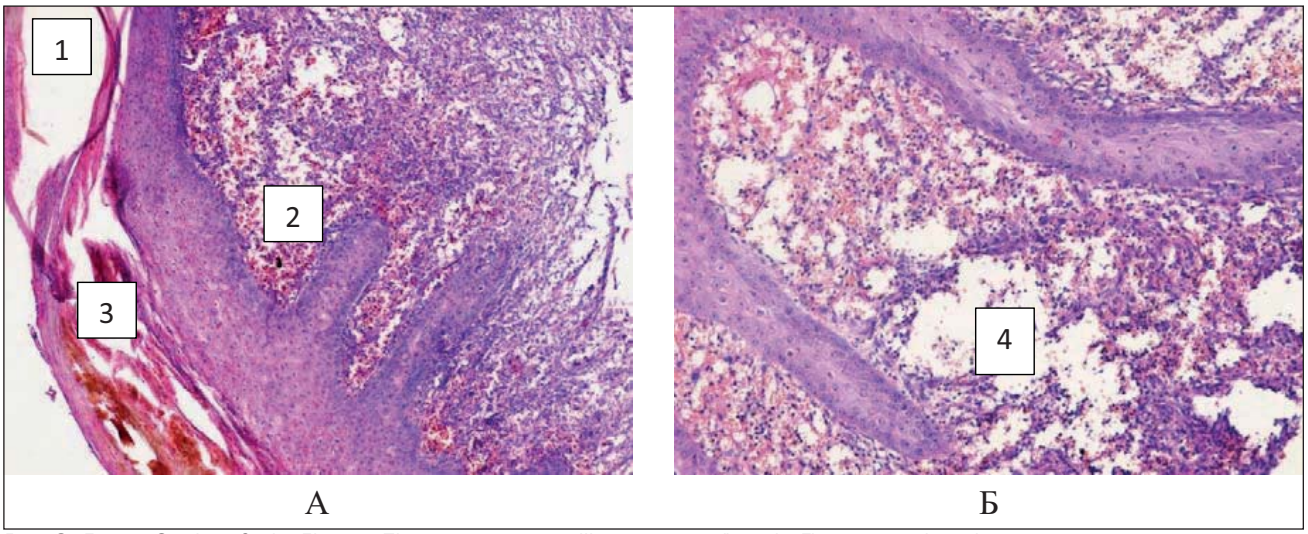


Рис. 3. *Дитина С.*, віком 9 міс. Діагноз «Піогенна гранульома III пальця правої кисті». Гістопатоморфологічна картина видаленого препарату: А — зміни покривного епітелію та часточкова будова ПГ: 1 — дефект епітелію у вигляді виразки з реактивним запаленням у поверхневих відділах та наявністю тонкостінних ектазованих капілярів у глибоких шарах дерми (2), 3 — акантотичні тяжі багатошарового епітелію, що занурені в більш глибокі відділи дерми з утворенням складки-дуплікатури у вигляді «епідермального коміря»; Б — змішаноклітинний запальний інфільтрат усієї глибини ангіоматозу: 4 — дифузна інфільтрація інтерстиції численними сегменто-ядерними лейкоцитами та гістіоцитами з наявністю еозинофільних гранулоцитів, хронічне гнійнопродуктивне запалення з реакцією гігантських клітин сторонніх тіл. Забарвлення гематоксилін та еозин. ×100

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

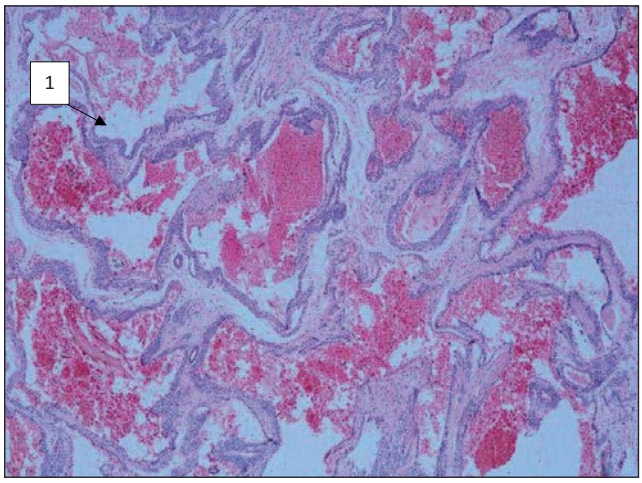


Рис. 4. *Хвора Г.*, віком 13 років. Судинні щілини, оточені гломусними (епітеліоїдними) клітинами. Забарвлення гематоксилін та еозин. ×200

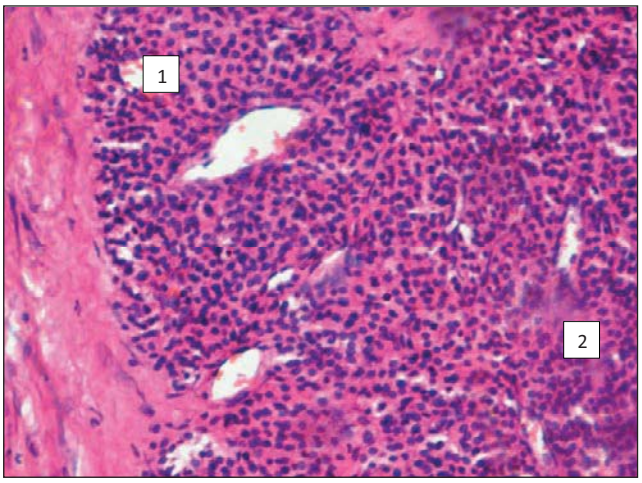


Рис. 5. *Хвора Г.*, віком 13 років. Судинні щілини (1), епітеліоїдні (гломусні) клітини (2). Забарвлення гематоксилін та еозин. ×400

свербіж у ділянці пухлини. Періодично в проєкції утворення виникають больові відчуття (поколювання), дискомфорт, які посилюються при носінні білизни. З анамнезу відомо, що утворення в дитини існує з народження, з тенденцією до поступового збільшення, пропорційно до росту дитини, від 8,0 мм при народженні до 4,0 см під час огляду. Місцево: у ділянці шкіри нижньолатерального квадранта лівої молочної залози візуалізується пухлинне утворення розміром 10×8 мм із чітким рівним контуром, багрового кольору із синюшним відтінком, яке бліднішає за пальпаторного стиснення. За консистенцією щільне, нерухоме, помірно болісне.

Встановлено попередній діагноз — «Кавернозна гемангіома шкіри лівої молочної залози».

21.02.2023 дитині проведено оперативне втручання — видалення пухлини.

Після гістологічного дослідження видаленого біоптату верифіковано гломусну пухлину (рис. 4, 5).

Мікроскопічний опис. Пухлина утворена дрібними, щілиноподібними, синусоїдного типу судинами, які вистелені ендотеліем та оточені муфтами з епітеліоїдних клітин, що нагадують гломусні клітини. Між ендотеліем судин і шаром епітеліоїдних клітин розташована зона набряклої, базофільної сполучної тканини, що збіднена на клітини. Відзначаються нервові волокна, які оточують епітеліоїдні клітини. По периферії наявні судини артеріального, венозного та замикаючого типів.

Патологогістологічний висновок — «Гломусна пухлина (гломус-ангіома)».

Остаточний діагноз — «Гломус-ангіома шкіри лівої молочної залози».

Рис. 6. *Дитина Г.*, віком 13 років. Стан через 3 міс. після оперативного видалення гломус-ангіоми лівої молочної залози. Зовнішній вигляд післяопераційної ділянки

На контрольному огляді через 3 міс. ознак рецидиву не виявлено, сформований післяопераційний рубець (рис. 6).

Вищеописані випадки показують візуальну схожість гломусних пухлин із перицитарними пухлинами, такими як міоперицитома та міофіброматоз (міофіброма). Характерною гістологічною рисою гломусних пухлина є наявність округлих клітин з обмеженими клітинними мембранами, розташованими у периваскулярній формі росту, на відміну від міоперицитоми та міофіброми, для яких характерні округлі клітини зі значною кількістю цитоплазми та нечіткими межами клітин пухлини. Міофіброма має двофазний ріст примітивних веретеноподібних клітин, що ростуть поряд із гемангіоперицитоматозними судинними просторами.

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

Гломус-ангіома піднігтьової зони, представлена в клінічному випадку, ззовні має схожі риси з гемангіомами шкіри. Важливим діагностичним критерієм патології є факт відсутності її спонтанної регресії.

Висновки

За даними літератури, причиною виникнення гломус-ангіом є мутації в гені гломуліну, який кодує білок 68 kDa з невідомою функцією.

Диференційну діагностику гломус-ангом слід проводити з провузловою гідраденомою, внутрішньошкірними невусами, меланомами, міоперицитомами та міофіброматозом, пухлинами неепітеліального, гладком'язового, судинного або нервового походження. Вагомим діагностичним методом у процесі встановлення діагнозу є гістологічне дослідження.

За підозри на наявність у дитини гломус-ангіоми, з відповідною для цієї пухлини клінічною симптоматикою та зовнішнім виглядом, необхідне радикальне видалення утворення з обов'язковим гістологічним підтвердженням.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

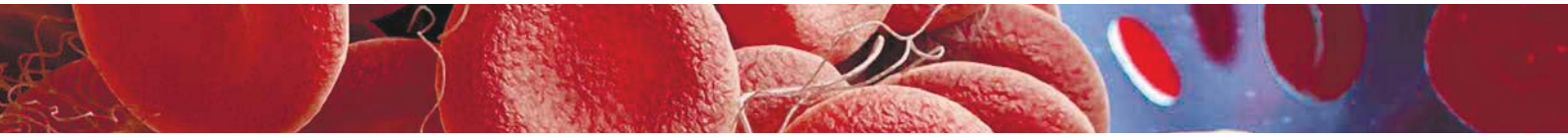
1. Abson KG, Koone M, Burton CS. (1991). Multiple blue papules. Archives of dermatology. 127(11): 1721–1722.
2. Aiba M, Hirayama A, Kuramochi S. (1988). Glomangiosarcoma in a glomus tumor. An immunohistochemical and ultrastructural study. Cancer. 61(7): 1467–1471.
3. Brouillard P, Ghassibé M, Penington A, Boon LM, Dompmartin A, Temple IK et al. (2005). Four common glomulin mutations cause two thirds of glomuvenous malformations («familial glomangiomas»): evidence for a founder effect. Journal of Medical Genetics. 42(2): e13–e13.
4. Carroll RE, Berman AT. (1972). Glomus tumors of the hand: review of the literature and report on twenty-eight cases. JBJS. 54(4): 691–703.
5. Duncan L, Halverson J, De Schryver–Kecskemeti K. (1991). Glomus tumor of the coccyx. A curable cause of coccygodynia. Archives of pathology & laboratory medicine. 115(1): 78–80.
6. Faggioli GL, Bertoni F, Stella A, Bacchini P, Mirelli M, Gessaroli M. (1988). Multifocal diffuse glomus tumor. A case report of glomangiomyoma and review of the literature. International angiology: a journal of the International Union of Angiology. 7(3): 281–286.
7. Fletcher CDM, Unni K, Meretens F. (2002). Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Lyon, France: IARC Press. 5: 136–137.
8. Folpe AL, Fanburg–Smith JC, Miettinen M, Weiss SW. (2001). Atypical and malignant glomus tumors: analysis of 52 cases, with a proposal for the reclassification of glomus tumors. The American journal of surgical pathology. 25(1): 1–12.
9. Garcia-Prats MD, Sotelo-Rodriguez MT, Ballestin C, Martínez-González MA, Roca R, Alfaro J, Miguel ED. (1991). Glomus tumour of the trachea: report of a case with microscopic, ultrastructural and immunohistochemical examination and review of the literature. Histopathology. 19(5): 459–464.
10. Goodman TF, Abele DC. (1971). Multiple glomus tumors: a clinical and electron microscopic study. Archives of Dermatology. 103(1): 11–23.
11. Gould EW, Carlos Manivel J, Albores-Saavedra J, Monforte H. (1990). Locally infiltrative glomus tumors and glomangiosarcomas. A clinical, ultrastructural, and immunohistochemical study. Cancer. 65(2): 310–318.
12. Gupta RK, Gilbert EF, English RS. (1965). Multiple painful glomus tumors of the skin: views on histogenesis: case report. Archives of dermatology. 92(6): 670–673.
13. Haupt HM, Stern JB, Berlin SJ. (1992). Immunohistochemistry in the differential diagnosis of nodular hidradenoma and glomus tumor. The American journal of dermatopathology. 14(4): 310–314.
14. Hegyi L, Cormack GC, Grant JW. (1998). Histochemical investigation into the molecular mechanisms of malignant transformation in a benign glomus tumour. Journal of clinical pathology. 51(11): 872–874.
15. Hirose K, Matsui T, Nagano H, Eguchi H, Marubashi S, Wada H, Morii E. (2015). Atypical glomus tumor arising in the liver: a case report. Diagnostic Pathology. 10(1): 1–5.
16. Jang SH, Cho HD, Lee JH, Lee HJ, Jung HY, Kim KJ et al. (2015). Mediastinal Glomus Tumor: A Case Report and Literature Review. Journal of Pathology and Translational Medicine. 49: 520–524.
17. Kuryk OH, Kolomoiets MYu, Yakovenko VO, Tkachenko RP. (2018). Patomorfolohichna kharakterystyka neepitelialnykh pidslyzovykh novoutvoren shlunka pislia vydalennia shliakhom endoskopichnoi pidslyzovoi dycektsii. Klinichna ta profilaktychna medytsyna. 3: 103–115.
18. Masson P. (1924). Le glomusneuromyo-drterialeds resions tactiles et ses tumeurs. Lyon Chil. 21: 257–280.
19. Rodríguez–Justo M, Aramburu–González JA, Santonja C. (2001). Glomangiosarcoma of abdominal wall. Virchows Archiv. 438(4): 418–420.
20. Saglam Y, Basak K, Köse HI, Kiliçkap Y, Karadayi N. (2015). Glomus Tumor of Nasal Cavity. Journal of Case Reports. 4(2): 375–378.
21. Sánchez–Romero C, Oliveira MEPD, Castro JFLD, Carvalho EJDA, Almeida OPD, Perez DEDC. (2019). Glomus tumor of the oral cavity: report of a rare case and literature review. Brazilian dental journal. 30: 185–190.
22. Toti L, Manzia TM, Roma S, Meucci R, Blasi F, Ferlosio A et al. (2019). Rare malignant glomus tumor of the stomach with liver metastases. Radiology Case Reports. 14(4): 463–467.
23. Weiss SW, Goldblum JR, Folpe AL. (2007). Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. Elsevier Health Sciences.
24. Zhu YZ, Li WP, Wang ZY, Yang HF, He QL, Zhu HG, Zheng GJ. (2013). Glomus tumor of uncertain malignant potential arising in the bronchus. Journal of cardiothoracic surgery. 8(1): 1–4.

Відомості про авторів:
Пасічник Олег Вадимович — асистент каф. дитячої хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, буд. 56. https://orcid.org/0000-0001-8302-3520.
Полковнікова Катерина Володимирівна — аспірант каф. дитячої хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, буд. 56.
Конопліцький Віктор Сергійович — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячої хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, буд. 56. https://orcid.org/0000-0001-9525-1547.
Коробко Юрій Євгенійович — аспірант каф. дитячої хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, буд. 56. https://orcid.org/0000-0002-3299-878X.
Стаття надійшла до редакції 12.07.2023 р., прийнята до друку 06.10.2023 р.

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

VI МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС

18–19 листопада 2024 on-line

Antibiotic resistance STOP!

Стійкість до антибіотиків зростає до загрозливо 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