

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

7(135)2023

Передплатний індекс 09850

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



КИЇВ 2023

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

Група компаній

МедЕксперт

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

ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ

ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

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

**«Український
журнал
Перинатологія
і педіатрія»**



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



**«Сучасна педіатрія.
Україна»**



**«Хірургія
дитячого віку.
Україна»**



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

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

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

Emeritus Editor

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

Editor-in-Chief

Chernyshova L.I., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
Valiulis A., Professor, CEO of Clinic of Asthma, Allergy and Chronic Lung Diseases, CEO of EduCom (postgraduate education), Executive Committee member & Treasurer of European Academy of Paediatrics (EAP/UEMS SP), Vilnius, Lithuania

Deputies Editor-in-Chief

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

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

Chief Scientific Adviser

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

Scientific Editor

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

Project Director D.O. Bakhtiarova

Executive Editor I.O. Sheiko

Layout and design V.S. Scherbatykh

EDITORIAL BOARD

Abaturov A.E. (Dnipro, Ukraine)

Aryayev M.L. (Odesa, Ukraine)

Banadyga N.V. (Ternopil, Ukraine)

Beketova G.V. (Kyiv, Ukraine)

Bogmat L.F. (Kharkiv, Ukraine)

Vaideliene L. (Kauno, Lithuania)

Veres Gabor (Budapest, Hungary)

Volokha A.P. (Kyiv, Ukraine)

Gorovenko N.G. (Kyiv, Ukraine)

Hubertus von Voss (Munich, Germany)

Dudnik V.M. (Vinnytsia, Ukraine)

Yemets I.M. (Kyiv, Ukraine)

Zaychenko A.V. (Kyiv, Ukraine)

Zvolinska D. (Wroclaw, Poland)

Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)

Yspaeva Zh.B. (Almaty, Kazakhstan)

Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)

Kosakovskiy A.L. (Kyiv, Ukraine)

Kramarev S.A. (Kyiv, Ukraine)

Curteanu A.M. (Chisinau, Moldova)

Labbe A. (Clermont—Ferrand, France)

Livi P. (Florence, Italy)

Linne T. (Stockholm, Sweden)

Mazur A. (Warsaw, Poland)

Marushko Yu.V. (Kyiv, Ukraine)

Nakonechna A. (Liverpool, Great Britain)

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

Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)

Okhotnikova E.N. (Kyiv, Ukraine)

Pagava K.I. (Tbilisi, Georgia)

Pilosoff V. (Sofia, Bulgaria)

Pochinok T.V. (Kyiv, Ukraine)

Prodanchuk M.G. (Kyiv, Ukraine)

Puzievicz—Zmonarska A. (Wroclaw, Poland)

Rosenthal M. (London, Great Britain)

Simanis R. (Riga, Latvia)

Slabkiy G.A. (Uzhhorod, Ukraine)

Smiyan A.I. (Sumy, Ukraine)

Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)

Urbonas V. (Vilnius, Lithuania)

Usonis V. (Vilnius, Lithuania)

Hadjipanayis A. (Nicosia, Cyprus)

Husain S. (London, Great Britain)

Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)

Shadrin O.G. (Kyiv, Ukraine)

Soder O. (Stockholm, Sweden)

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

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of state registration KB 25157-15097IIP, 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, 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. 09, 22.11.2023

Passed for printing 26.11.2023

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. 28.11/01, 28.11.2023

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

printing house, Prichalnaya Str. 5,

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

Certificate A00No.777897, 06.07.2009

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

© Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2023

© Bakhtiarova D.O., 2023

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

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

Kyiv 2023

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

Шеф-редактор

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

Головний редактор

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

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

Заступники головного редактора

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

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

Головний науковий консультант

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

Науковий редактор

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

Директор проекту Д.О. Бахтіярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Щербатих

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

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

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

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

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

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

Періодичність виходу — 8 разів на рік

Наказом МОН України від 23.12.2022 № 1166 журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включено до **категорії А**
Переліку спеціалізованих наукових видань України в галузі медичних наук. У виданні можуть бути опубліковані основні результати дисертаційних робіт

Затверджено вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика 22.11.2023, протокол №09
Підписано до друку 26.11.2023

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 60х90/8. Папір офсетний.

Ум. др. арк. 17. Уч.-вид. арк. 13,95.

Загальний наклад 8 000 прим.

Зам. 28.11/01 від 28.11.2023

Надруковано з готових фотоформ у типографії

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

тел. (044) 550-52-44

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:

A00 № 777897 від 06.07.2009 р.

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

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

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

© Бахтіярова Д.О., 2023

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

Увага! Передплатити журнал «Сучасна педіатрія. Україна»

Ви можете у всіх відділеннях зв'язку України.

Передплатний індекс 09850

Київ 2023

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

SHUPYK NATIONAL
HEALTHCARE UNIVERSITY
OF UKRAINE

**СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ.
УКРАЇНА**
Науковопрактичний педіатричний журнал
**MODERN PEDIATRICS.
UKRAINE**
Scientific and Practical Journal
7(135)/2023

ЗМІСТ

CONTENT

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ORIGINAL ARTICLES

*Косаковський А.Л., Колоскова О.К.,
Косаківська І.А., Тарнавська С.І.,
Сапунков О.Д., Шух Л.А., Грушецька Н.П.*
**Тонзилектомія в дітей: терапевтичні
можливості в оптимізації результатів
хірургічного втручання (українською)**

7 *Kosakovskiy A.L., Koloskova O.K.,
Kosakivska I.A., Tarnavska S.I.,
Sapunkov O.D., Shukh L.A., Grushetska N.P.*
**Tonsillectomy in children: therapeutic
possibilities in optimising the results
of surgical intervention (in Ukrainian)**

Знаменська Т.К., Голота Т.В.
**Стан діагностичних маркерів
спадкових хвороб обміну речовин у
новонароджених: аналіз попередніх
результатів неонатального скринінгу
в Україні (українською)**

16 *Znamenska T.K., Holota T.V.*
**State of diagnostic markers
of inherited metabolic diseases
in newborn: analysis of previous
results of neonatal screening
in Ukraine (in Ukrainian)**

*Волошин О.М., Марушко Ю.В.,
Савченко І.І., Осичнюк Л.М.*
**Сімейні фактори ризику рекурентного
перебігу гострих респіраторних інфекцій
у дітей віком 2–5 років (українською)**

23 *Voloshin O.M., Marushko Yu.V.,
Savchenko I.I., Osychniuk L.M.*
**Family risk factors in the recurrent course
of acute respiratory infections in children
aged 2–5 years (in Ukrainian)**

*Шадрін О.Г., Мостовенко Р.В.,
Горянська М.Г., Марушко Т.Л., Ковальчук А.А.*
**Фактори ризику виникнення запальних
захворювань кишечника в дітей раннього
віку (українською)**

33 *Shadrin O.G., Mostovenko R.V.,
Horianska M.H., Marushko T.L., Kovalchuk A.A.*
**Risk factors of inflammatory bowel
diseases in young children (in Ukrainian)**

Колісник В.О., Оדיнець Ю.В.
**Білок кальцій-чутливого рецептора як
прогностичний предиктор формування
та загострення бронхіальної астми в
дітей молодшого віку (англійською)**

38 *Kolisnyk V.O., Odynets Y.V.*
**Calcium-sensing receptor protein
as a prognostic predictor of asthma
formation and exacerbation in young
children (in English)**

Страшок Л.А., Турчіна С.І.,
Ісакова М.Ю., Завеля Е.М.,
Єщенко А.В., Хоменко М.А.,
Бузницька О.В.

**Стан гепатобіліарної системи
в підлітків з цукровим діабетом
1-го типу (українською)**

44 Strashok L.A., Turchina S.I.,
Isakova M.Yu., Zavelya E.M.,
Yeshchenko A.V., Khomenko M.A.,
Buznytska O.V.

**The state of the hepatobiliary system
in adolescents with type 1 diabetes
mellitus (in Ukrainian)**

Марушко Ю.В., Галушко Б.Л.

**Клінічна характеристика дітей з
персистуючим алергічним ринітом та
бронхіальною астмою, сенсibilізованих
до різних молекул алергенів кліщів
домашнього пилу (українською)**

52 Marushko Yu.V., Halushko B.L.

**Clinical characteristics of children
with persistent allergic rhinitis
and bronchial asthma sensitised
to different molecules of house
dust mite allergens (in Ukrainian)**

Крамарчук В.В., Височина І.Л.

**Рекурентні респіраторні інфекції в
дітей молодшого шкільного віку та
психологічні материнські предиктори
(англійською)**

60 Kramarchuk V.V., Vysochyna I.L.

**Recurrent respiratory infections
in young school-age children and
psychological maternal predictors
(in English)**

Диннік В.О., Диннік О.О., Гавенко Г.О.,
Верхошанова О.Г., Волкова Ю.В.

**Характер психічних відхилень
та їх гормональний супровід
у дівчат-підлітків з розладами
менструальної функції (українською)**

65 Dynnik V.O., Dynnik O.O., Havenko H.O.,
Verchoshanova O.G., Volkova Yu.V.

**Character of mental disorders
and their hormonal accompaniment in
adolescent girls with disorders
of menstrual function (in Ukrainian)**

Гаврилюк А.В., Коноплицький В.С.

**Оцінка виразності післяопераційного
набряку мошонки в дітей
з патологією вагінального відростка
очеревини при різних методах
лікування (українською)**

73 Havryliuk A.V., Konopliitskyi V.S.

**Evaluation of the expressiveness of
postoperative scrotal swelling in children
with pathology of the vaginal process of
the peritoneum with different treatment
methods (in Ukrainian)**

Боярчук О.Р., Мочульська О.М.,
Ярема Н.І., Горішний І.М.

**Оцінка обізнаності щодо діагностики
та менеджменту фарингіту
в дітей серед лікарів загальної
практики (українською)**

79 Boyarchuk O.R., Mochulska O.M.,
Yarema N.I., Horishnyi I.M.

**Assessment of awareness regarding
the diagnosis and management
of pharyngitis in children among
general practitioners (in Ukrainian)**

ОГЛЯДИ

Воробйова О.В., Кривошеєва В.В.

**Обмін амінокислот як невід'ємна
складова зростання передчасно
народжених дітей (огляд літератури)
(українською)**

REVIEWS

87 Vorobiova O.V., Kryvosheieva V.V.

**Amino acid exchange as an integral
part of the growth of preterm
babies (literature review)
(in Ukrainian)**

Кирик О.В.

Актуальні тенденції в індивідуальних програмах реабілітації дітей із церебральним паралічем: важливий крок до поліпшення якості життя (огляд літератури) (українською)

Боярчук О.Р., Ковальчук Н.І.,

Бенедюк Т.О., Добровольська Л.І.

Роль вітаміну D при ювенільному ідіопатичному артриті (українською)

94 Kyryk O.V.

Current trends in individual rehabilitation programs for children with cerebral palsy: a crucial step towards improving quality of life (literature review) (in Ukrainian)

105 Boyarchuk O.R., Kovalchuk N.I.,

Benediuk T.O., Dobrovolska L.I.

Role of vitamin D in juvenile idiopathic arthritis (in Ukrainian)

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Дорош О.І., Душар М.І., Сапужак М.В.,

Пасічнюк І.П., Середич Л.П., Мих А.М.

неЩасливий випадок як поштовх до діагностики хвороби у 16-річного хлопця, пов'язаної з М҃Н9. Сюжет із практики гематолога (українською)

Ошлянська О.А., Надточій Т.Г.,

Волоха А.П., Толкач С.І.

Ураження суглобів у пацієнтів з первинними імунodefіцитами (українською)

Буднік Т.В., Муквіч О.М.,

Омельченко Л.І., Дяченко Н.М.

Особливості ювенільного Rhupus-синдрому з ураженням нирок: аналіз літератури та власний досвід (українською)

Никитюк С.О., Гаріян Т.В.,

Левенець С.С., Сверстюк А.С.

Рідкісні форми ураження очей при хворобі Лайма в дітей (українською)

CLINICAL CASE

113 Dorosh O.I., Dushar M.I., Sapuzhak M.V.,

Pasichnyuk I.P., Seredych L.P., Mykh A.M.

An (un)fortunate case as the impetus for the diagnosis of MYH9-related disease in a 16-year-old boy. Clinical case (in Ukrainian)

122 Oshlianska O.A., Nadtochiy T.G.,

Volokha A.P., Tolkach S.I.

Joint inflammation in patients with primary immunodeficiency (in Ukrainian)

136 Budnik T.V., Mukvich O.M.,

Omelchenko L.I., Diachenko N.M.

Features of juvenile Rhupus syndrome with kidney damage: literature analysis and own experience (in Ukrainian)

145 Nykytyuk S.O., Hariyan T.V.,

Levenets S.S., Sverstyuk A.S.

Rare forms of eye lesions in Lyme disease in children (in Ukrainian)

ТОНЗИЛОТРЕН

БАЗИСНА ТЕРАПІЯ ТОНЗИЛІТУ



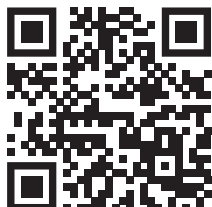
- Знімає запалення та біль^{1,2,3}
- Відновлює захисну функцію мигдаликів^{1,2}
- Зменшує ризик повторних ангін та потребу в застосуванні антибіотиків^{1,2}



4



ДІЗНАТИСЯ БІЛЬШЕ



1. Jürgen Palma et al. Effectiveness of an add-on treatment with the homeopathic medication Silatro-5-90 in recurrent tonsillitis: An international, pragmatic, randomized, controlled clinical trial. Complementary Therapies in Clinical Practice Volume 28, August 2017, 181-191. 2. Kryuchko T.O., et al. Rezultaty klinicheskikh issledovaniy po primeneniyu Tonsilotrena u detey s khronicheskim tonsillitom [Results of clinical studies on the use of Tonsilotren in children with chronic tonsillitis]. Dytvachyy likar. 2010. 5(7). 54-58. [in Russian]. 3. Friese K.-H., Timen G., Zabalotnyi D.I. Homöopathie bei Kindern mit Streptokokken-freier Tonsillitis [Homeopathy in children with non-streptococcal tonsillitis]. Der Kassenarzt 2006; 6: 40-42. [in German] 4. Переможець у номінації «При болю в горлі» у 2021 р. за результатами народного голосування в рамках Всеукраїнського національного проекту «Українська народна премія».

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з інструкцією. Зберігати в недоступному для дітей місці. Є протипоказання та побічні реакції. Тонзилотрен таблетки: РП UA/3781/01/01 необмежений термін дії з 30.07.2020. Виробник: Дойче Хомеопаті-Уніон ДХУ-Арцнаймттель ГмбХ & Ко. КГ / Др. Густав Кляйн ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина. Ексклюзивний дистриб'ютор: ПрАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30а, м. Київ, Пуша-Водиця, 04075; телефон: (044) 401-81-03. Ексклюзивний представник в Україні: «Альпен Фарма АГ» (Alpen Pharma AG), Берн, Швейцарія. Якщо Ви хочете повідомити про виникнення побічної реакції і/або маєте запитання стосовно медичної інформації і/або скарги на якість лікарського засобу Тонзилотрен, будь ласка, надсилайте листа на електронну адресу: pharmacovigilance-ua@alpenpharma.com.



УДК 616.322-002-053.2-089

**А.Л. Косаковський¹, О.К. Колоскова², І.А. Косаківська¹,
С.І. Тарнавська², О.Д. Сапунков², Л.А. Шух³, Н.П. Грушецька³**

Тонзилектомія в дітей: терапевтичні можливості в оптимізації результатів хірургічного втручання

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

²Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

³Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 7(135): 7-15. doi 10.15574/SP.2023.135.7

For citation: Kosakovskiy AL, Koloskova OK, Kosakivska IA, Tarnavska SI, Sapunkov OD, Shukh LA, Grushetska NP. (2023). Tonsillectomy in children: therapeutic possibilities in optimising the results of surgical intervention. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 7-15. doi 10.15574/SP.2023.135.7.

Тонзилектомія є одним із найпоширеніших хірургічних втручань. Пошук ефективних лікувальних заходів для оптимізації перебігу процесів регенерації в післяопераційній рані є актуальним.

Мета — оцінити вплив комплексного гомеопатичного препарату Тонзилотрен на репаративні процеси післяопераційного періоду в дітей, яким проведено тонзилектомію.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 70 пацієнтів, хворих на хронічний тонзиліт, тестової групи та 30 пацієнтів контрольної групи віком від 6 до 17 років. Усі пацієнти тестової групи отримували Тонзилотрен за 7 днів до операції та протягом 2 тижнів після хірургічного видалення мигдаликів. Огляд ЛОР-лікаря проводили під час 5 візитів: 1-й візит — до операції, 2–5-й візити — з 1 по 14-ту добу післяопераційного періоду. Результати спостереження оцінювали за такими показниками: гіперемія слизової оболонки піднебінних дужок, набряк слизової оболонки піднебінних дужок, фібринозні нашарування в післяопераційній рані, епітелізація післяопераційної рани, кровотеча з післяопераційної рани, кров'яні згустки в післяопераційній рані, рубцева деформація піднебінних дужок, інтенсивність болю за ВАШ під час ковтання та вживання твердої їжі, побічні реакції, переносимість препарату Тонзилотрен, ускладнення захворювання, необхідність і тривалість застосування анальгетиків.

Результати. Призначення препарату Тонзилотрен хворим на хронічний тонзиліт під час хірургічного лікування (тонзилектомії) значно підвищує ефективність лікування, а саме: сприяє зменшенню інтенсивності болю під час ковтання та вживання твердої їжі, гіперемії та набряку слизової оболонки піднебінних дужок, прискоренню епітелізації післяопераційної рани, зменшенню рубцевої деформації піднебінних дужок ($p < 0,05$). Епітелізація післяопераційної рани площею понад 75% її поверхні спостерігається у 24 (34,3%) хворих на 10-ту добу та у 68 (97,1%) хворих на 14-ту добу після операції в тестовій групі, тоді як у контрольній групі цей показник відмічається лише в 13 (43,3%) дітей на 14-ту добу після операції. Під час спостереження не виявлено побічних реакцій препарату Тонзилотрен і небажаних явищ, що підтверджує безпечність його застосування.

Висновки. Курсове застосування препарату Тонзилотрен у дітей під час підготовки до тонзилектомії та в післяопераційному періоді показує кращу ефективність порівняно зі стандартним лікуванням за показниками загоєння післяопераційної рани, темпами епітелізації, відсутністю рубцювання та кров'яних згустків і менш виразним больовим синдромом.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, хронічний тонзиліт, тонзилектомія, Тонзилотрен.

Tonsillectomy in children: therapeutic possibilities in optimising the results of surgical intervention

A.L. Kosakovskiy¹, O.K. Koloskova², I.A. Kosakivska¹, S.I. Tarnavska², O.D. Sapunkov², L.A. Shukh³, N.P. Grushetska³

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

²Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

³National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT», Kyiv, Ukraine

Tonsillectomy is one of the most common surgical interventions. The search for effective medical measures to optimize the course of regeneration processes in a postoperative wound is urgent.

Purpose — to evaluate the effect of the complex homeopathic preparation Tonsilotren on the reparative processes of the postoperative period in children who underwent tonsillectomy.

Materials and methods. The test group of 70 patients with chronic tonsillitis and 30 patients of the control group aged from 6 to 17 years were under observed and compared. All patients in the test group received Tonsilotren 7 days before surgery and for 2 weeks after surgical tonsillectomy. The examination of the ENT doctor was carried out during 5 visits: 1 visit before the operation, 2–5 visits — corresponded to the period from 1 to 14 days of the postoperative period. The results of observation were evaluated according to the following indicators: hyperemia of the mucous membrane of the faucial pillars, swelling of the mucous membrane of the faucial pillars, fibrinous pellicle in the postoperative wound, epithelization of the postoperative wound, bleeding from the postoperative wound, blood clots in the postoperative wound, scarring of the faucial pillars, pain intensity to VAS scale during swallowing and eating solid food, side effects, tolerability of the Tonsilotren medicine, complications of the disease, the need and duration of use of analgesics.

Results. Prescribing of the Tonsilotren medicine to patients with chronic tonsillitis during and after surgical treatment (tonsillectomy) significantly increases the effectiveness of the treatment, namely: it helps to reduce the intensity of pain during swallowing and eating solid food, hyperemia and swelling of the mucous membrane of the faucial pillars, acceleration of epithelization of the postoperative wound, reduces scarring of faucial pillars ($p < 0.05$). Epithelization of the postoperative wound with an area of more than 75% of its surface was observed in 24 (34.3%) patients on the 10th day and in 68 (97.1%) patients on the 14th day after the operation in the test group, while this indicator occurred in the control group only in 13 (43.3%) children on the 14th day after surgery. During observation, no side effects of the Tonsilotren medicine and adverse events were detected, which confirms the safety of its use.

Conclusions. Course use of the Tonsilotren medicine in children in preparation for tonsillectomy and in the postoperative period demonstrates better effectiveness compared to standard treatment in terms of indicators of postoperative wound healing, rates of epithelization, absence of scarring and blood clots, and less pronounced pain syndrome.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, chronic tonsillitis, tonsillectomy, Tonsilotren.

Вступ

Хронічний неспецифічний тонзиліт — інфекційно-алергічне захворювання з місцевими проявами у вигляді стійкої запальної реакції мигдаликів, морфологічно вираженої альтерації, ексудації та проліферації [4,11]. Це захворювання посідає центральне місце в тонзиллярній патології, яка вийшла за межі оториноларингології та має важливе значення в клініці внутрішніх і дитячих хвороб.

Формування хронічного запального вогнища в мигдаликах і розвиток тонзилогенних процесів в організмі відбувається в результаті тривалої взаємодії інфекційного агента і макроорганізму. При цьому важливу роль відіграє стан місцевого і загального імунітету. Тривалий і тісний контакт патогенної флори в лакунах із тканинами мигдаликів (домінуюче значення тут має асоціація β -гемолітичного стрептокока групи А, стафілокока та аденовірусів) на тлі зниження загальної реактивності організму викликає реакції місцевого імунітету, що забезпечується як специфічними (антитілоутворення), так і неспецифічними (епітеліальний бар'єр, фагоцитоз, ферменти) гуморальними та клітинними факторами. Утворені імунні комплекси призводять до лізису тканини мигдаликів, денатурації власних тканинних білків. Всмоктуючись у кров, вони викликають вироблення аутоантитіл, які уражують клітини внутрішніх органів, що призводить до розвитку багатьох захворювань, пов'язаних із хронічним тонзилітом [11].

Захворюваність на хронічний тонзиліт останніми роками не тільки зросла, але і вирізняється залученням осіб все більш молодого віку [1,13]. Так, хронічний (рецидивний) тонзиліт діагностовано у 11,7% дітей у Норвегії та у 12,1% дітей у Туреччині [6]. В Україні щорічно виконується близько 40 тис. операцій на лімфоглотковому кільці [3,12].

Високий рівень поширеності захворювання і можливість розвитку значної кількості пов'язаних із тонзилітом ускладнень роблять надзвичайно актуальною проблему вироблення тактики лікування хронічного тонзиліту, особливо в педіатричній практиці.

Одним із найскладніших завдань у вирішенні тонзиллярної проблеми є вибір ефективного лікування хворих на хронічний тонзиліт. У цьому плані найважливішим моментом є стратегічне питання: як лікувати хворого — за допомогою консервативних методик чи хірургічно?

Тонзилектомія є однією з найпоширеніших хірургічних процедур, зокрема, у США щорічно проводиться 289 тис. амбулаторних втручань у дітей віком до 15 років [2]. Одним із показань до хірургічного втручання є рецидивні інфекції горла, що суттєво впливають на стан здоров'я дитини та якість життя. Інфекція горла (ангіна, гострий тонзиліт, гострий фарингіт, аденотонзиліт, тонзилофарингіт) визначається як біль у горлі, спричинений вірусною або бактеріальною інфекцією глотки, піднебінних мигдаликів або обох, яка може бути або не бути позитивною на стрептокок групи А [8]. Ускладнення хірургічного втручання можуть включати біль у горлі, післяопераційну нудоту та блювання, зневоднення, утруднення в годуванні, розлади мовлення, кровотечу та, рідко, смерть [7]. Зважаючи на це, під час вибору методу лікування хронічного тонзиліту слід враховувати, що мигдалики є важливим імунокомпетентним органом, і надавати перевагу консервативному лікуванню, а до оперативного втручання вдаватися лише в разі неефективності консервативної терапії [2]. Пошук ефективних лікувальних заходів для оптимізації перебігу процесів регенерації в післяопераційній рані є актуальним.

Враховуючи, що тонзиліт є інфекційно-алергічним захворюванням усього організму, важливе значення потрібно надавати засобам, що сприяють підвищенню природної резистентності організму, і засобам імунокорекції. Одним із таких препаратів є комплексний гомеопатичний препарат Тонзилотрен, який використовується за принципами *non-individual homeopathic treatment* (NIHT) і має понад 80 років успішного застосування в лікуванні гострого та хронічного тонзиліту, а перша офіційна реєстрація в Німеччині відбулася у 1978 р. Компоненти комплексного препарату Тонзилотрен можуть впливати на ряд патогенетичних механізмів післяопераційного періоду (після тонзилектомії):

Silicea виявляє імуномодулювальну дію (за рахунок підвищення фагоцитозу і нормалізації субпопуляцій лімфоцитів) та нормалізує структуру мигдаликів, Atropinum sulfuricum зменшує набряк паренхіми мигдаликів і має жарознижувальний ефект, інші компоненти також виявляють протизапальні, знеболювальні та протинабрякові властивості [5].

У 2017 р. опубліковано результати міжнародного, мультицентрового, прагматичного, рандомізованого, контрольованого клінічного дослідження «Терапевтична ефективність, безпечність і переносимість препарату Тонзилотрен (SilAtro-5-90) у пацієнтів 6–60 років з хронічним тонзилітом» (Україна, Німеччина, Іспанія) [10]. Пацієнтів рандомізовано на дві групи: тестова (131 пацієнт) отримувала Тонзилотрен у доповнення до симптоматичної терапії (місцеві антисептики та анестетики), контрольна (123 пацієнти) — лише симптоматичне лікування. Доведено, що Тонзилотрен достовірно знижує кількість і ризик повторних ангін (коефіцієнт ризику — 0,45; $p=0,0002$), потребу в застосуванні антибіотиків при повторних ангінах (антибіотики були потрібні лише у 37% випадків гострої інфекції горла в тестовій групі проти 58,2% випадків у контрольній групі; $p=0,0008$), зменшує місцеві прояви хронічного тонзиліту ($p<0,0001$). Окрім того, за результатами економічного оцінювання, оснований на моделі, виявлено, що застосування Тонзилотрену в дітей віком від 6 до 12 років із хронічним тонзилітом має як нижчі витрати, так і кращі результати порівняно з показниками до лікування без Тонзилотрену. Для підлітків і дорослих це стосується лише осіб, які входили в модель з історією в середньому 3,33 попередніх гострих інфекцій горла. Отже, застосування Тонзилотрену зменшує частоту гострих інфекцій горла, потребу в хірургічному лікуванні, а також видатки на лікування (економічний ефект у дітей — 71%, у дорослих — 65%) [9].

Мета неінтервенційного дослідження — оцінити вплив комплексного гомеопатичного препарату Тонзилотрен на репаративні процеси післяопераційного періоду в дітей, яким проводили тонзилектомію.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням перебувало 70 пацієнтів (тестова група) віком від 6 до 17 років (середній вік — $12,6\pm 0,27$ року), із них 37 дівчаток і 33 хлопчики. У 68 хворих від-

мічалися часті, повторні інфекції горла на тлі хронічного тонзиліту, а у 2 пацієнтів — на тлі гіпертрофії піднебінних мигдаликів. Тривалість хронічного тонзиліту становила від 2 до 6 років (середня тривалість — $4,2\pm 0,1$ року). Упродовж останніх 12 місяців середня кількість ангін становила $4,1\pm 0,1$ випадку при максимальній кількості 6 епізодів на рік. У 89,8% випадків кратність гострої інфекції горла становила 3–4 епізоди на рік, а у решти 10,2% пацієнтів тестової групи щороку траплялося 5–6 епізодів на рік. Усі пацієнти тестової групи отримували Тонзилотрен протягом 1 тижня до операції та упродовж 2 тижнів після тонзилектомії в дозуванні, зазначеному в інструкції виробника. Контрольну групу сформували 30 пацієнтів віком від 6 до 17 років (середній вік — $12,1\pm 0,4$ року; $p>0,05$), із них 14 дівчаток і 16 хлопчиків, які впродовж 3–4 років (середня тривалість — $4,0\pm 0,04$ року) страждали на хронічний тонзиліт із частотою загострень $4,0\pm 0,04$ епізоду на рік. Представники контрольної групи отримували стандартну доопераційну підготовку та післяопераційне лікування, а препарат Тонзилотрен їм не призначали.

Загальну характеристику хворих дітей наведено в таблиці 1.

За наведеними в таблиці 1 даними, групи за основними клінічними характеристиками були зіставляваними. Дизайн дослідження був обсерваційним (і відповідно до рутинної клінічної практики).

Критерії залучення до дослідження: вік від 6 до 17 років, рекурентні інфекції горла на тлі хронічного тонзиліту/гіпертрофії піднебінних мигдаликів; проведене хірургічне втручання (тонзилектомія); інформована згода батьків/законних представників пацієнтів на участь у дослідженні та використання персональних даних.

Критерії вилучення: вік до 6 років або від 17 років; органічні захворювання ротоглотки (пухлини, гнійно-некротичні процеси тощо); гіпертиреоз або підозра на нього; гіперчутливість до компонентів препарату Тонзилотрен; відсутність підписаної згоди батьків/законних представників пацієнтів на участь у дослідженні та використання персональних даних; відсутність оперативного лікування.

Критерії оцінки: кількість пацієнтів з епітелізацією 75% поверхні рани на 10-ту добу після хірургічного втручання (тонзилектомії) за даними об'єктивного огляду: епітелізація піс-

Таблиця 1

Загальна характеристика хворих дітей

Характеристика хворих дітей	Тестова група (n=70)	Контрольна група (n=30)	Pt
Середній вік, роки	12,6±0,27	12,1±0,49	>0,05
Хлопчики, %	47,1	53,3	>0,05
Дівчатка, %	52,9	46,7	>0,05
Частка пацієнтів із хронічним тонзилітом, %	97,1	100	>0,05
Тривалість захворювання на хронічний тонзиліт, роки	4,2±0,10	4,0±0,04	>0,05
Кількість ангін упродовж останніх 12 місяців	4,1±0,10	4,0±0,04	>0,05
Частка пацієнтів із гіпертрофією мигдаликів, %	2,8	0	>0,05

Таблиця 2

Протокол відкритого обсерваційного неінтервенційного клінічного дослідження

Візит / Доба	Візит 1 / Доба 7±2	Візит 2 / Доба 1	Візит 3 / Доба 5	Візит 4 / Доба 10	Візит 5 / Доба 14
Підписання інформованої згоди / згоди на використання персональних даних	x				
Медичний анамнез	x				
Клінічний огляд	x	x	x	x	x
Залучення/вилучення критерії	x				
Тест на вагітність (якщо в пацієнтку була перша менструація)	x				
Вимірювання температури тіла	x	x	x	x	x
Оцінка інтенсивності болю під час ковтання і вживання твердої їжі за ВАШ		x	x	x	x
Фарингоскопія (описання поверхні рани)		x	x	x	x
Облік побічних явищ		x	x	x	x
Облік застосування знеболювальних засобів		x	x	x	x
Облік ускладнень захворювання		x	x	x	x
Підсумкова оцінка		x*	x*	x*	x

Примітка: * — у разі передчасного припинення дослідження.

ляопераційної рани. Також оцінювали інші показники ефективності: інтенсивність болю під час ковтання і вживання твердої їжі, визначена за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) (із щоденників пацієнтів), набряк/гіперемія піднебінних дужок під час об'єктивного огляду, тривалість застосування знеболювальних засобів.

Вторинною метою цього неінтервенційного спостереження було оцінювання безпечності та переносимості препарату Тонзилотрен, а також його впливу на перебіг загоєння післяопераційної поверхні.

Дослідження проводили в дизайні відкритого обсерваційного неінтервенційного клінічного спостереження з 03.2019 по 01.2020, при цьому тривалість участі кожного пацієнта в дослідженні становила 3 тижні. Обстеження проводили під час 5 візитів: 1-й візит — за 7 днів до хірургічного втручання, 2-й візит — на 1-шу добу після тонзилектомії, 3-й візит — на 5-ту добу

після операції, 4-й візит — на 10-ту добу після операції (оцінка епітелізації ранової поверхні), 5-й візит — на 14-ту добу після хірургічного втручання (підсумкова оцінка). Протокол проведеного дослідження наведено в таблиці 2.

Ефективність і переносимість препарату Тонзилотрен оцінювали за такими критеріями: гіперемія слизової оболонки піднебінних дужок, набряк слизової оболонки піднебінних дужок, фібринозні нашарування в післяопераційній рані, епітелізація післяопераційної рани, кровотеча з післяопераційної рани, кров'яні згустки в післяопераційній рані, рубцева деформація піднебінних дужок, інтенсивність болю під час ковтання, побічні явища, переносимість препарату Тонзилотрен, ускладнення захворювання, необхідність і тривалість застосування знеболювальних засобів. Зміни піднебінних дужок і стану післяопераційної рани після тонзилектомії оцінювали за 3-бальною шкалою: 0 — відсутність ознак, 1 — легкий ступінь про-

явів, 2 — середній ступінь проявів, 3 — високий ступінь проявів. Епітелізацію післяопераційної рани оцінювали таким чином: 3 бали — епітелізація післяопераційної рани понад 75% площі рани; 2 бали — епітелізація післяопераційної рани на 50–75% площі рани; 1 бал — епітелізація післяопераційної рани на 25–50% площі рани; 0 балів — епітелізація післяопераційної рани на 0–25% площі рани. Для визначення інтенсивності больового симптому в динаміці спостереження за хворими використовували ВАШ у діапазоні оцінок від 0 до 10 балів у міру посилення болю.

Під час дослідження дотримувалися принципів біоетики та законодавчих норм і вимог щодо проведення клінічних/біомедичних досліджень, а саме: Гельсінської декларації (1964–2013), Конституції України та Цивільного кодексу України (2006), Основ законодавства України про охорону здоров'я (1992), Настанови з клінічних досліджень Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 42–7.0:2005 «Лікарські засоби. Належна клінічна практика» (2005), Типового положення про комісії з питань етики при лікувальних закладах, у яких проводять клінічні випробування (Наказ МОЗ України № 690 від 23.–9.2009 р.), Закону України № 3447–IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006).

Аналіз отриманих результатів дослідження проводили за допомогою комп'ютерного пакета «Statistica 6» StatSoft і Excell XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Правильність нульової гіпотези визначали з урахуванням рівня значущості «Pt» (критерій Стюдента), «Рф» (метод кутового перетворення Фішера) при ймовірності помилки менше 5%. Ризик реалізації події вивчали з урахуванням атрибутивного (АР), відносного (ВР) ризиків і відношення шансів (ВШ) події з визначенням їхніх 95% довірчих інтервалів (95% ДІ). Ефективність лікування оцінювали за змінами абсолютного (ЗАР) і відносного (ЗВР) ризику події з урахуванням мінімальної кількості хворих, яких слід пролікувати для отримання одного позитивного результату (МКХ).

Результати дослідження та їх обговорення

Дизайн цього дослідження полягав у динамічному порівняльному аналізі перебігу післяопераційного процесу в дітей із застосу-

ванням у комплексному лікуванні препарату Тонзилотрен з огляду на наукові дані стосовно його репаративної, імуномодулювальної і протизапальної ефективності [5]. Препарат Тонзилотрен призначали згідно з інструкцією виробника, дотримуючись кратності введення впродовж усього періоду динамічного спостереження до та після оперативного втручання.

У таблиці 3 наведено бальну оцінку виразності окремих симптомів, які супроводжували післяопераційний процес у дітей клінічних груп, сформованих з урахуванням особливостей призначеного лікування.

Отже, за наведеними в таблиці 3 даними, вже на 1-шу добу післяопераційного періоду у дітей на тлі застосування препарату Тонзилотрен у комплексному лікуванні виразність набряку піднебінних дужок і фібринозних нашарувань у післяопераційній рані була меншою зі статистичною вірогідністю. Так, у дітей тестової групи застосування препарату Тонзилотрен знижувало ризик виразності набряку піднебінних дужок і фібринозних нашарувань у післяопераційній рані на 1-шу добу із такими клініко-епідеміологічними показниками: АР — 44,7%, ВР — 1,9 (95% ДІ: 0,5–14,7), ВШ — 12,7 (95% ДІ: 1,6–34,5).

У процесі динамічного спостереження клінічні переваги перебігу післяопераційного процесу в мигдаликах у дітей тестової групи відносно представників контрольної групи зберігалися, і на подальших візитах отримана статистично вірогідно нижча бальна оцінка виразності гіперемії, набряку слизової оболонки піднебінних дужок та наявності фібринозних нашарувань у післяопераційній рані на тлі застосування препарату Тонзилотрен. Зокрема, якщо на 2-му візиті в обох групах порівняння оцінка виразності гіперемії збігалася, то на 3-му візиті гіперемія слизової оболонки піднебінних дужок була статистично вірогідно менш виразною на тлі застосування препарату Тонзилотрен: АР — 39,1%, ВР — 4,1 (95% ДІ: 3,8–4,4), ВШ — 7,5 (95% ДІ: 0,9–31,7).

На 5-ту добу післяопераційного періоду (3-й візит) АР оцінки набряку піднебінних дужок <2 балів у хворих тестової групи становив 43,7%, а виразності фібринозних нашарувань — 43,3%, що підкреслювало більшу терапевтичну ефективність лікувальної тактики із залученням препарату Тонзилотрен відносно стандартного лікування. На рисунку 1 наведено показники ВР і ВШ сприятливішого перебігу післяопе-

Таблиця 3

Порівняльний аналіз виразності клінічних симптомів післяопераційного періоду в динаміці спостереження дітей клінічних груп порівняння

Ознака	Тестова група (n=70) M±m (95% ДІ)	Контрольна група (n=30) M±m (95% ДІ)	p _t
<i>Візит 2 / Доба 1</i>			
Гперемія слизової оболонки піднебінних дужок	2,9±0,03 (2,87–2,99)	3,0±0,03 (2,90–3,03)	<0,05
Набряк піднебінних дужок	2,9±0,04 (2,81–2,96)	3,0±0,001 (3,0–3,0)	<0,001
Фібринозні нашарування в післяопераційній рані	2,9±0,04 (2,81–2,96)	3,0±0,001 (3,0–3,0)	<0,001
<i>Візит 3 / Доба 5</i>			
Гперемія слизової оболонки піднебінних дужок	1,9±0,03 (1,89–2,00)	2,1±0,05 (1,97–2,16)	<0,05
Набряк піднебінних дужок	1,8±0,05 (1,74–1,92)	2,0±0,001 (2,0–2,0)	<0,05
Фібринозні нашарування в післяопераційній рані	1,9±0,04 (1,84–1,99)	2,0±0,001 (2,0–2,0)	<0,05
Епітелізація післяопераційної рани	1,03±0,02 (0,99–1,07)	1,00±0,001 (1,0–1,0)	>0,05
<i>Візит 4 / Доба 10</i>			
Гперемія слизової оболонки піднебінних дужок	0,9±0,05 (0,76–0,98)	1,1±0,06 (0,99–1,21)	<0,05
Набряк піднебінних дужок	0,3±0,06 (0,23–0,47)	1,0±0,03 (0,97–1,10)	<0,05
Фібринозні нашарування в післяопераційній рані	0,5±0,06 (0,39–0,63)	1,3±0,09 (1,13–1,47)	<0,05
Епітелізація післяопераційної рани	2,3±0,06 (2,21–2,45)	1,3±0,09 (1,15–1,51)	<0,05
<i>Візит 5 / Доба 14</i>			
Гперемія слизової оболонки піднебінних дужок	0,01±0,01 (0,01–0,04)	0	>0,05
Набряк піднебінних дужок	0	0	—**
Фібринозні нашарування в післяопераційній рані	0	0,1±0,05 (0,03–0,16)	>0,05
Епітелізація післяопераційної рани	3,0±0,02 (2,93–3,01)	2,4±0,09 (2,25–2,62)	<0,05

Примітка: ** — оскільки в обох групах значення було 0 балів, P_t не застосовувався.

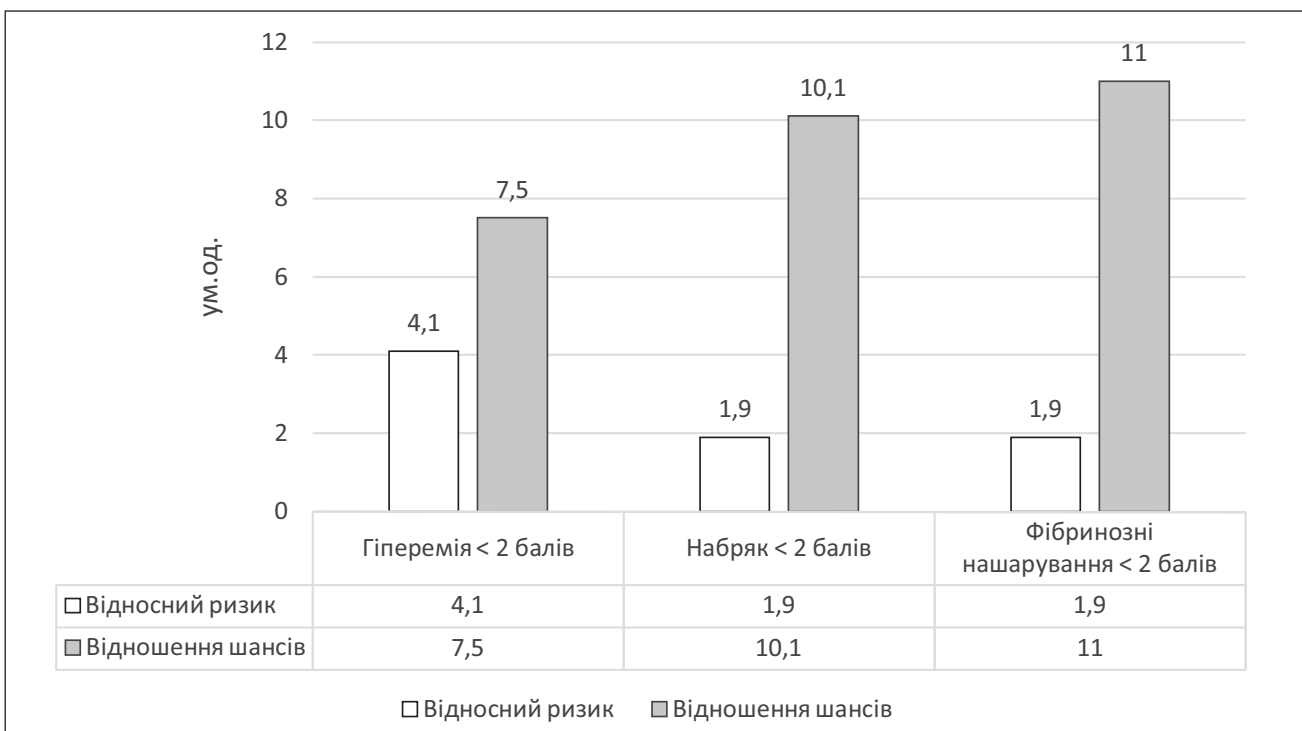


Рис. 1. Показники клініко-епідеміологічного ризику сприятливого перебігу післяопераційного періоду в дітей на тлі застосування препарату Тонзилотрен

Таблиця 4

Результати дослідження епітелізації післяопераційної рани в пацієнтів тестової та контрольної груп

Візит / Доба	Епітелізація ранової поверхні (бали)	Тестова група n=70	Контрольна група n=30
Візит 3 / Доба 5	1	68 (97,1%)	30 (100%)
	2	2 (2,9%)	0
	3	0	0
Візит 4 / Доба 10	1	1 (1,4%)	20 (66,7%)
	2	45 (64,3%)	10 (33,3%)
	3	24 (34,3%)	0
Візит 5 / Доба 14	1	0	0
	2	2 (2,9%)	17 (56,7%)
	3	68 (97,1%)	13 (43,3%)

раційного процесу в дітей на тлі застосування препарату Тонзилотрен.

Отже, низька оцінка тяжкості проявів основних симптомів перебігу післяопераційного загоєння мала статистично вищу вірогідність у хворих, які в до- і післяопераційному періодах отримували препарат Тонзилотрен.

В оцінюванні післяопераційного процесу важливим є спостереження за процесом епітелізації післяопераційної рани, результати динамічної оцінки якої наведено в таблиці 4.

За наведеними даними, застосування препарату Тонзилотрен асоціювало з прискоренням епітелізації післяопераційної рани в 1,8 раза (середня бальна оцінка — $2,3 \pm 0,06$ проти $1,3 \pm 0,09$ ($p < 0,05$) бала) на 10-ту добу після тонзилектомії та в 1,3 разу (середня бальна оцінка — $3,0 \pm 0,02$ проти $2,4 \pm 0,09$ бала) на 14-ту добу після оперативного втручання.

За даними таблиці 4, епітелізація післяопераційної рани площею понад 75% її поверхні спостерігалася виключно в тестовій клінічній групі в кожного третього (34,3%) хворого на 10-ту добу.

Аналогічні репаративні процеси відмічалися на 14-ту добу після операції у 68 (97,1%) пацієнтів тестової групи та лише в 13 (43,3%) пацієнтів контрольної групи із відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику цієї події: АР — 64,3%, ВР — 13,8 (95% ДІ: 11,0–17,4), ВШ — 42,8 (95% ДІ: 12,7–144,5).

Кровотечі з післяопераційної рани не було в обох групах.

При цьому бальна оцінка виразності кров'яних згустків на 1-шу післяопераційну добу (2-й візит) у тестовій групі становила в середньому $0,46 \pm 0,025$, а в контрольній групі — $0,63 \pm 0,045$ ($p < 0,01$), що свідчило про сприятливіший процес післяопераційного загоєння на тлі застосування препарату Тонзилотрен. Крім того, на 3-му візиті в жодного представ-

ника тестової групи не визначалися кров'яні згустки в післяопераційній рані, а в контрольній групі середня бальна оцінка їхньої виразності становила $0,03 \pm 0,045$ бала.

Отже, призначення препарату Тонзилотрен у доопераційному періоді зменшувало ймовірність утворення кров'яних згустків на 1-шу добу після тонзилектомії порівняно зі стандартною доопераційною підготовкою з такими показниками клініко-епідеміологічного ризику: АР — 17,7%, ВР — 1,4 (95% ДІ: 1,0–1,9), ВШ — 2,0 (95% ДІ: 1,2–3,6).

Оцінювання рубцевої деформації піднебінних дужок на 5-му візиті (на 14-ту добу після операції) показало статистично вірогідно меншу виразність цього процесу на тлі застосування Тонзилотрену: $0,04 \pm 0,02$ бала в тестовій групі проти $0,23 \pm 0,08$ бала в контрольній групі ($p < 0,05$). Слід зазначити, що застосування препарату Тонзилотрен асоціювало зі статистично вірогідно кращими шансами загоєння післяопераційної поверхні без наявності рубцевої деформації на 14-ту добу після тонзилектомії порівняно зі стандартним лікуванням, яке отримували пацієнти контрольної групи: АР — 39,9%, ВР — 3,6 (95% ДІ: 3,1–4,0), ВШ — 6,7 (95% ДІ: 2,3–19,7).

Призначення препарату Тонзилотрен зменшувало ризик рубцевої деформації (0 балів на 14-ту добу після тонзилектомії) у дітей тестової групи, порівняно зі стандартним лікуванням, із такими показниками клініко-епідеміологічного ризику цієї події: ЗАР — 72,4%, ЗВР — 94,4%, МКХ — 1,1.

На рисунку 2 наведено оцінку виразності болю під час ковтання і вживання твердої їжі з використанням ВАШ упродовж 14 діб динамічного спостереження.

Аналіз результатів оцінювання больових відчуттів за ВАШ показав вірогідно меншу їхню виразність у тестовій групі від 1 до 11-ї доби післяопераційного періоду.

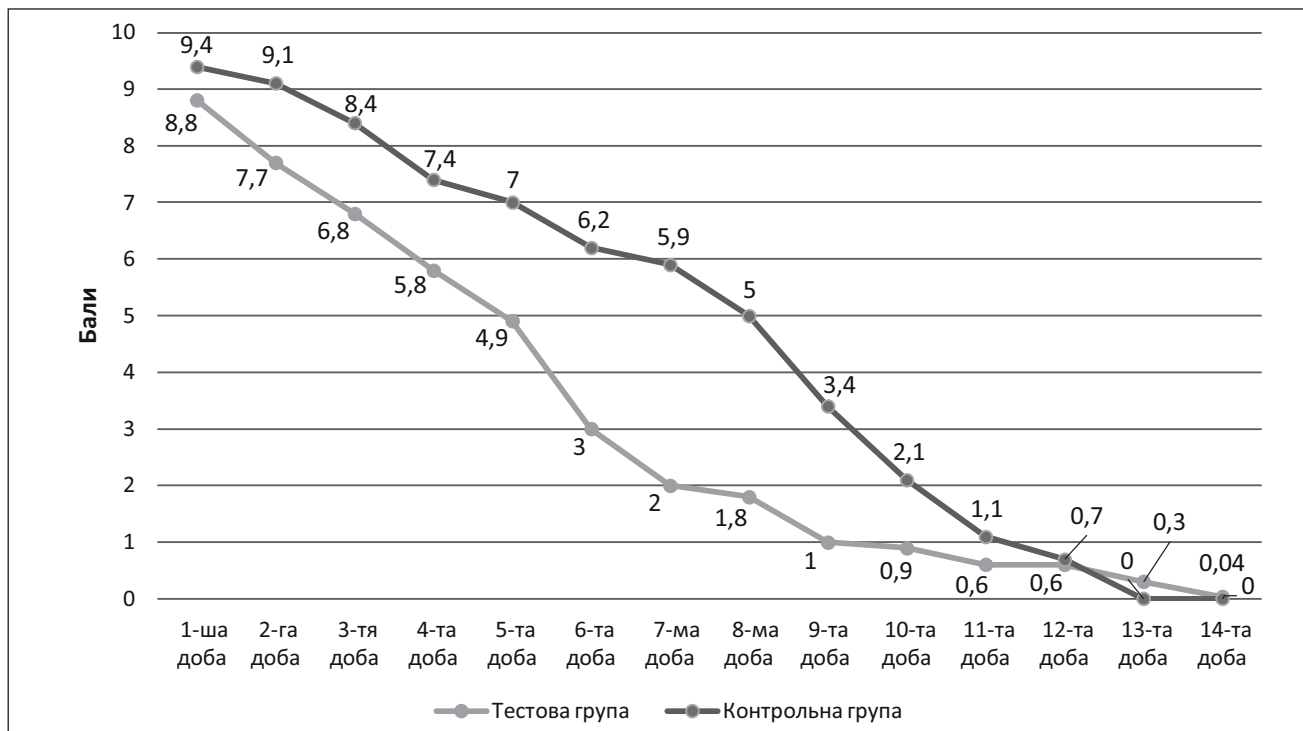


Рис. 2. Оцінка інтенсивності болю в динаміці спостереження в дітей клінічних груп порівняння

Отримані результати засвідчили перевагу застосування в доопераційному періоді препарату Тонзилотрен для запобігання виразним больовим відчуттям у дітей після тонзилектомії.

Це підтверджувалося зменшенням потреби в призначенні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) дітям тестової групи в післяопераційному періоді (82,6% випадків проти 93,33% спостережень у контрольній групі), а також дворазово меншою часткою дітей, яким ці препарати призначали впродовж 5–7 діб (8,57% проти 16,67%).

Попри відсутність статистично достовірних відмінностей за розподілом тривалості застосування НПЗП у клінічних групах, переваги анальгезуючої і протизапальної дії Тонзилотрену відображувалися відсутністю потреб у призначенні НПЗП вже з 1-ї доби післяопераційного періоду з показниками: ЗАР — 10,5%, ЗВР — 61,1%, МКХ — 1,6.

Побічні дії препарату Тонзилотрен та ускладнення захворювання під час дослідження не відмічалися, що підтвердило безпечність його застосування. Переносимість Тонзилотрену пацієнтами була дуже доброю у 96% під час 2-го візиту та у 100% під час 3–5-го візитів.

Отже, курсове застосування препарату Тонзилотрен у дітей під час підготовки до тонзилектомії та в післяопераційному періоді показує кращу ефективність порівняно зі стандартним лікуванням за показниками загоєння післяопе-

раційної рани, темпами епітелізації, відсутністю рубцювання та кров'яних згустків і менш виразним больовим синдромом.

Висновки

Порівняно зі стандартним лікуванням, застосування комплексного гомеопатичного препарату Тонзилотрен дітям віком від 6 до 17 років протягом 1 тижня до операції та упродовж 2 тижнів після тонзилектомії показало клінічні переваги, які підтверджувалися вірогідно менш виразними проявами гіперемії слизової оболонки піднебінних дужок з їхнім набряком, фібринозних нашарувань у післяопераційній рані та кров'яних згустків вже з 1-ї доби післяопераційного періоду, а також кращими темпами епітелізації післяопераційної рани.

Застосування препарату Тонзилотрен асоціювало зі зниженням ризику значної виразності таких післяопераційних симптомів: набряку піднебінних дужок і фібринозних нашарувань у післяопераційній рані на 1-шу добу (АР — 44,7%, ВР — 1,9, ВШ — 12,7), гіперемії слизової оболонки піднебінних дужок на 5-ту добу (АР — 39,1%, ВР — 4,1, ВШ — 7,5).

У дітей на тлі застосування препарату Тонзилотрен порівняно з представниками контрольної групи за 2 тижні після тонзилектомії були статистично вищими шанси епітелізації понад 75% ранової поверхні (АР — 64,3%, ВР — 13,8, ВШ — 42,8), а відсутність кров'яних

згустків на 1-шу добу зростала удвічі (АР — 17,7%, ВР — 1,4, ВШ — 2,0).

На тлі застосування препарату Тонзилотрен пацієнти мали вірогідно кращі шанси загоєння рани без формування рубцевої деформації (АР — 39,9%, ВР — 3,6, ВШ — 6,7), причому зниження клініко-епідеміологічного ризику рубцевої деформації відмічалось практично в кожного хворого тестової групи (ЗАР — 72,4%, ЗВР — 94,4%, МКХ — 1,1).

Упродовж 11 діб післяопераційного періоду в дітей, яким призначали Тонзилотрен,

спостерігалися вірогідно менш виразні больові відчуття, і вже з 1-ї доби зменшувалася потреба в НПЗП: ЗАР — 10,5%, ЗВР — 61,1%, МКХ — 1,6.

Побічної дії препарату Тонзилотрен та ускладнень захворювання під час дослідження не виявлено, що підтверджує безпечність його застосування. Переносимість Тонзилотрену пацієнтами була дуже доброю у 96% під час 2-го візиту та у 100% під час 3–5-го візитів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB et al. (2011). Clinical practice guideline: tonsillectomy in children. Otolaryngol. Head Neck Surg. 144 (S1): S1–30. doi: 10.1177/0194599810389949. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0194599810389949>.
- Hall MJ, Schwartzman A, Zhang J, Liu X. (2010). Ambulatory surgery data from hospitals and ambulatory surgery centers: United States. Nat. Health Stat. Report. 2017; 102: 1–15.
- Holubchikov MV, Kosakovskiy AL, Rudenko NH, Rudenko OV. (2016). Otolaryngologichna dopomoha ditiam 0–17 rokiv vključno, shcho perebuvaiut pid nahliadom u zakladakh okhorony zdorovia sfery upravlinnia MOZ Ukrainy za 2015 rik. Statystychno-analitychnyy dovidnyk. Kyiv: 125. [Голубчиков МВ, Косаковський АЛ, Руденко НГ, Руденко ОВ. (2016). Отоларингологічна допомога дітям 0–17 років включно, що перебувають під наглядом у закладах охорони здоров'я сфери управління МОЗ України за 2015 рік. Статистично-аналітичний довідник. Київ: 125].
- Kosakovskyy AL, Levytska SA. (2021). Tonzylit (khronichnyy, rekurentnyy, retsydyvuiuchy) : prostopro skladne. Monohrafiia. Vinnytsia: 188. [Косаковський АЛ, Левицька СА. (2021). Тонзиліт (хронічний, рекурентний, рецидивуючий) : просто про складне. Монографія. Вінниця: 188].
- Kryuchko TA, Specht TV et al. (2010). Results of clinical studies on the use of Tonsilotren in children with chronic tonsillitis. Children's doctor. 5: 54–58.
- Kvestad E, Kvaerner KJ, Roysamb E, Tambs K, Harris JR, Magnus P. (2005, May). Heritability of recurrent tonsillitis. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 131(5): 383–387.
- Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL et al. (2019, Feb). Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update) – Executive Summary. Otolaryngol. Head Neck Surg. 160 (2): 187–205. doi: 10.1177/0194599818807917. PMID: 30921525.
- Moroco AE, Saadi RA, Wilson MN. (2020, Apr). Post-tonsillectomy respiratory complications in children with sleep disorder breathing. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 131: 109852. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109852. PMID: 31901486.
- Ostermann T, Park AL, De Jaegere S et al. (2021, Sep 19). Cost-effectiveness analysis for SilAtro-5–90 adjuvant treatment in the management of recurrent tonsillitis, compared with usual care only. Cost. Eff. Resour. Alloc. 19(1): 60. doi: 10.1186/s12962-021-00313-4. PMID: 34538271; PMCID: PMC8451093.
- Palm J, Kishchuk VV, Uljed A et al. (2017). Effectiveness of an add-on treatment with the homeopathic medication SilAtro-5-90 in recurrent tonsillitis: An international, pragmatic, randomized, controlled clinical trial. Complement. Ther. Clin. Pract. 28: 181–191. doi: 10.1016/j.ctcp.2017.05.005.
- Soldatov IB. (1994). Guide to otorhinolaryngology. Medicine: 608.
- Zabolotko VM, Kosakovskiy AL, Rudenko NH, Rudenko OV. (2017). Otolaryngologichna dopomoha ditiam 0–17 rokiv vključno, shcho perebuvaiut pid nahliadom u zakladakh okhorony zdorovia sfery upravlinnia MOZ Ukrainy za 2016 rik. Statystychno-analitychnyy dovidnyk. Kyiv: 156. [Заболотько ВМ, Косаковський АЛ, Руденко НГ, Руденко ОВ. (2017). Отоларингологічна допомога дітям 0–17 років включно, що перебувають під наглядом у закладах охорони здоров'я сфери управління МОЗ України за 2016 рік. Статистично-аналітичний довідник. Київ: 156].
- Zabolotnyi DY, Melnykov OF, Kosakovskiy AL, Zabolotnaya DD, Bredun AL. (2016). Patoheticheskye osnovy dyagnostyky u lecheniya khronicheskikh tonzyllytov u adenoidytov u detey u vzroslykh. Zhurnal vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob. 3: 54–55. [Заболотный ДИ, Мельников ОФ, Косаковський АЛ, Заболотная ДД, Бредун АЮ. (2016). Патогенетические основы диагностики и лечения хронических тонзиллитов и аденоидитов у детей и взрослых. Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. 3: 54–55].

Відомості про авторів:

Косаковський Анатолій Лук'янович — д.мед.н. проф., зав. каф. дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. +38(044) 236-94-48. <https://orcid.org/0000-0001-7194-420X>.

Колоскова Олена Костянтинівна — д.мед.н. проф., зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0002-8878-7041>.

Косаківська Ілона Анатоліївна — д.мед.н., проф., доц. каф. дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. +38(044) 236-94-48. <https://orcid.org/0000-0002-6358-2533>.

Тарнавська Світлана Іванівна — к.ме.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А. <https://orcid.org/0000-0003-1046-8996>.

Сапунков Олег Давидович — к.мед.н. доц. каф. дитячої хірургії, отоларингології та офтальмології Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Головна, 137. <https://orcid.org/0000-0002-9659-9630>.

Шух Людмила Анатоліївна — лікар отоларинголог дитячий НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1; тел. +38(044) 236-17-80.

Грушецька Наталія Петрівна — лікар отоларинголог дитячий НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1, тел. +38(044) 236-17-80.

Стаття надійшла до редакції 06.09.2023 р., прийнята до друку 18.11.2023 р.

УДК 616-008.9-056.7-053.31-071(477)

Т.К. Знаменська, Т.В. Голота

Стан діагностичних маркерів спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених: аналіз попередніх результатів неонатального скринінгу в Україні

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 7(135): 16-22. doi 10.15574/SP.2023.135.16

For citation: Znamenska TK, Holota TV. (2023). State of diagnostic markers of inherited metabolic diseases in newborn: analysis of previous results of neonatal screening in Ukraine. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 16-22. doi 10.15574/SP.2023.135.16.

Попри різну кількість спадкових хвороб обміну речовин (СХОР), у панелі розширеного неонатального скринінгу (РНС) кожна країна має власні референтні значення діагностичних аналітів СХОР, притаманних для своєї популяції. В Україні, на жаль, немає таких референтних інтервалів маркерних показників, які відповідають за реалізацію певних метаболічних порушень.

Мета — проаналізувати діагностичні маркери СХОР із визначенням тенденції цих показників саме для української популяції дитячого населення.

Матеріали та методи. Наведено попередні результати РНС із визначенням тенденції лабораторних показників СХОР саме для української популяції новонароджених дітей. За період дослідження проведено РНС методом танDEMної мас-спектрометрії 165 новонароджених, які народилися у ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» протягом 2020–2022 рр.

Результати. З аналізу отриманих даних виявлено нелінійну кореляційну залежність рівня діагностичних аналітів, а саме довголанцюгових жирних кислот залежно від маси тіла при народженні: у групах дітей з малою та дуже малою масою тіла при народженні середні значення показників C0/(C16+C18); (C14:1/C16); (C18:1/C16); (C18:2/C16) є достовірно вищими порівняно з дітьми із задовільною масою при народженні.

Висновки. Аналітичні міркування щодо інтерпретації результатів РНС включають вплив як стану матері під час вагітності, так і факторів з боку новонародженого. Позитивні результати РНС потребують проведення диференційної діагностики між перинатальними та спадковими захворюваннями, ряду уточнювальних досліджень і подальшого катamnестичного спостереження.

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: розширений неонатальний скринінг, спадкові хвороби обміну речовин, передчасно народжені діти.

State of diagnostic markers of inherited metabolic diseases in newborn: analysis of previous results of neonatal screening in Ukraine

T.K. Znamenska, T.V. Holota

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

Despite the different number of inherited metabolic diseases (HMDs) in the panel of expanded neonatal screening (ENS), each country has its own reference values of diagnostic analytes for HMDs specific to its population. In Ukraine, unfortunately, there are no such reference intervals of marker indicators that are responsible for the realization of certain metabolic disorders.

Purpose — to analyse the diagnostic markers of SCD and determine the trend of these indicators for the Ukrainian pediatric population.

Materials and methods. Therefore, the article presents the previous results of the ENS with the determination of the trend of laboratory indicators of HMDs specifically for the Ukrainian population of newborn children. During the period of the study, ENS by tandem mass spectrometry was performed for 165 newborns born at the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine» during 2020–2022.

Results. When analyzing the obtained data, a non-linear correlation dependence of the level of diagnostic analytes, namely long-chain fatty acids, depending on the body weight at birth was noted: in groups of children with low and very low body weight at birth, the average values of indicators C0/(C16+C18); (C14:1/C16); (C18:1/C16); (C18:2/C16) are significantly higher compared to children with satisfactory birth weight.

Conclusions. Analytical considerations for the interpretation of ENS results include both the influence of maternal conditions during pregnancy and the influence of factors from the side of the newborn. Positive results of ENS require differential diagnosis between perinatal and hereditary diseases, a number of clarifying studies, and further follow-up.

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: extended neonatal screening, inherited metabolic diseases, premature babies.

Вступ

Активне впровадження в неонатальну практику розширеного неонатального скринінгу (РНС) на спадкові хвороби обміну речовин (СХОР) дає змогу завчасно виявити в дитини лабораторні ознаки тяжких або загрозливих життю захворювань. У більшості випадків СХОР, діагностика на безсимптомній стадії та ранній початок належного лікування забезпечують позитивний прогноз для подальшого розвитку й повноцінного життя дитини. Скринінг новонароджених із використанням

тесту сухих плям крові, започаткований ще у 1960-х роках Робертом Гатрі, значно поширений у всьому світі. Завдяки впровадженій практиці щорічно понад 30 тис. дітей отримують своєчасне лікування [2,9].

На сьогодні кількість СХОР, які входять у панель скринінгу новонароджених, різняться по країнах: від 1–2 тяжких метаболічних порушень у Китаї до 32 розладів на Тайвані. Якщо розглядати панелі РНС європейського континенту, то новонароджених дітей обстежують на 28 СХОР у Польщі та Ізраїлі, на 27 — в Австрії, на 24 — у Португалії, на 22 — у Чехії,

на 21 — у Фінляндії, лише на 1–2 метаболічні порушення — у Грузії, Молдові, Кіпрі, Узбекистані. У деяких країнах кількість порушень, виявлених у рамках РНС, може варіювати від 8 до 21 СХОР, наприклад, в Іспанії. Подібна ситуація простежується в Канаді, коли в різних провінціях новонароджених скринінгують від 3 до 24 метаболічних розладів [3].

В Україні, згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) від 01.10.2021 № 2142 «Про забезпечення розширеного неонатального скринінгу в Україні», до державної програми РНС внесено 21 СХОР. До цього часу скринінг новонароджених проводили лише на 4 метаболічні розлади [5].

Попри різну кількість СХОР, у панелі РНС кожна країна має власні референтні значення діагностичних аналітів СХОР, притаманні для своєї популяції. В Україні, на жаль, немає таких референтних інтервалів маркерних показників, які відповідають за реалізацію певних метаболічних порушень.

Мета дослідження — проаналізувати діагностичні маркери СХОР із визначенням тенденції цих показників саме для української популяції дитячого населення. У роботі наведено попередні результати РНС із визначенням ситуації щодо лабораторних аналітів СХОР у новонароджених.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України») на тему: «Розробити систему медико-соціального супроводу новонароджених з метаболічними захворюваннями на тлі перинатальної патології».

За результатами РНС 165 новонароджених, які народилися у ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» протягом 2020–2022 р., проведено діагностичну оцінку лабораторних аналітів СХОР у сухих плямах крові методом тандемної мас-спектрометрії.

Зазвичай скринінг здійснюють здоровим новонародженим, які досягли гестаційного віку (ГВ) >32 тижнів за умови стабільного стану на 2–3-тю добу життя. А в передчасно народжених немовлят із ГВ 22–32 тижні первинне взяття зразків крові виконують у постменструальному віці (ПМВ) 31–32 тижні. Вторинний скринінг

здійснюють у ПМВ 36 тижнів або при підготовці дитини до виписки зі стаціонару [1,5].

У нашому дослідженні забір крові на спеціальний тест-бланк із фільтрувального паперу здоровим дітям із масою >2500 г і ГВ 37–41 тиж проведено на 2–3-тю добу життя. Групу дітей з масою 1500–2500 г і ГВ 33–40 тиж обстежено на 3–28-му добу життя. Дітям із масою <1500 г і ГВ 27–33 тиж РНС проведено на 7–28-му добу життя.

Процедуру первинного або повторного взяття зразків крові здійснено в певний часовий проміжок життя немовляти, який залежить від терміну гестації, основного захворювання, обсягу медичних втручань, введення лікарських засобів. У разі отримання дитиною парентерального харчування (внутрішньовенних розчинів амінокислот і ліпідів), компонентів крові забір зразків крові проведено не раніше, ніж за три доби після відміни вказаних розчинів і після трансфузії компонентів крові. У фільтрувальному тест-бланку обов'язково вказано дану інформацію. У доношених новонароджених у нестабільному стані (шок, крововтрата, анемія, асфіксія з лікувальною гіпотермією тощо) первинне взяття зразків крові проведено після стабілізації стану дитини [4,10].

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. З метою забезпечення дотримання етичних і морально-правових принципів проведення науково-дослідної роботи дослідниками отримано дозвіл біоетичної комісії установи на використання біологічного матеріалу. У межах проекту права пацієнтів захищено наданням інформованої згоди батьків новонароджених дітей для участі в дослідженні.

Статистичну обробку даних виконано за допомогою програми «Statistica».

Ретроспективно усіх дітей поділено на три групи залежно від маси тіла при народженні: I групу становили 10 (6,1%) передчасно народжених дітей з масою тіла ≤ 1499 г; II групу — 13 (7,9%) немовлят із масою 1500–2499 г, III групу — 142 (86,1%) новонароджені з масою >2500 г. Розподіл дітей по групах дослідження наведено на рисунку 1.

За результатами аналізу дітей по групах дослідження встановлено, що в I групі були передчасно народжені діти з ГВ 27–33 тиж. та середньою масою тіла 1275 ± 169 г, серед яких мінімальна маса тіла становила 990 г, максимальна — 1470 г. У II групі ГВ дітей становив 33–40 тиж., середня маса тіла — 2129 ± 271 г.

Таблиця 1

Гестаційний вік дітей I, II та III груп, абс. (%)

Досліджувана група дітей	I			II			III		
Гестаційний вік (ГВ), тиж	27–28	29–30	31–33	33–35	36–37	38–40	36–37	38–39	40–41
Абс.	3	4	3	7	3	3	11	70	61
%	30	40	30	53,8	23,1	23,1	7,7	49,3	43

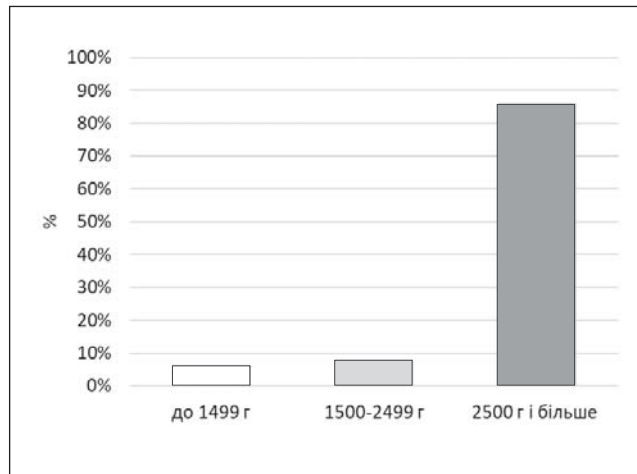


Рис. 1. Розподіл дітей залежно від маси тіла при народженні, %

До III групи увійшли діти з ГВ 37–41 тиж та середньою масою тіла $3449,33 \pm 419$ г. Розподіл дітей I, II та III груп за ГВ наведено в таблиці 1.

Результати дослідження та їх обговорення

Загалом у кожній групі дітей проаналізовано 78 показників, які є діагностичними аналітами 31 СХОР. За результатами аналізу виявлено, що значення досліджуваних показників різнилися в дітей усіх груп.

У I групі дітей виявлено відхилення від нормативних значень 12 діагностичних аналітів (рис. 2); у II групі дітей — 4 діагностичних аналітів (рис. 3); у III групі дітей — 4 діагностичних аналітів (рис. 4), при чому за частотою

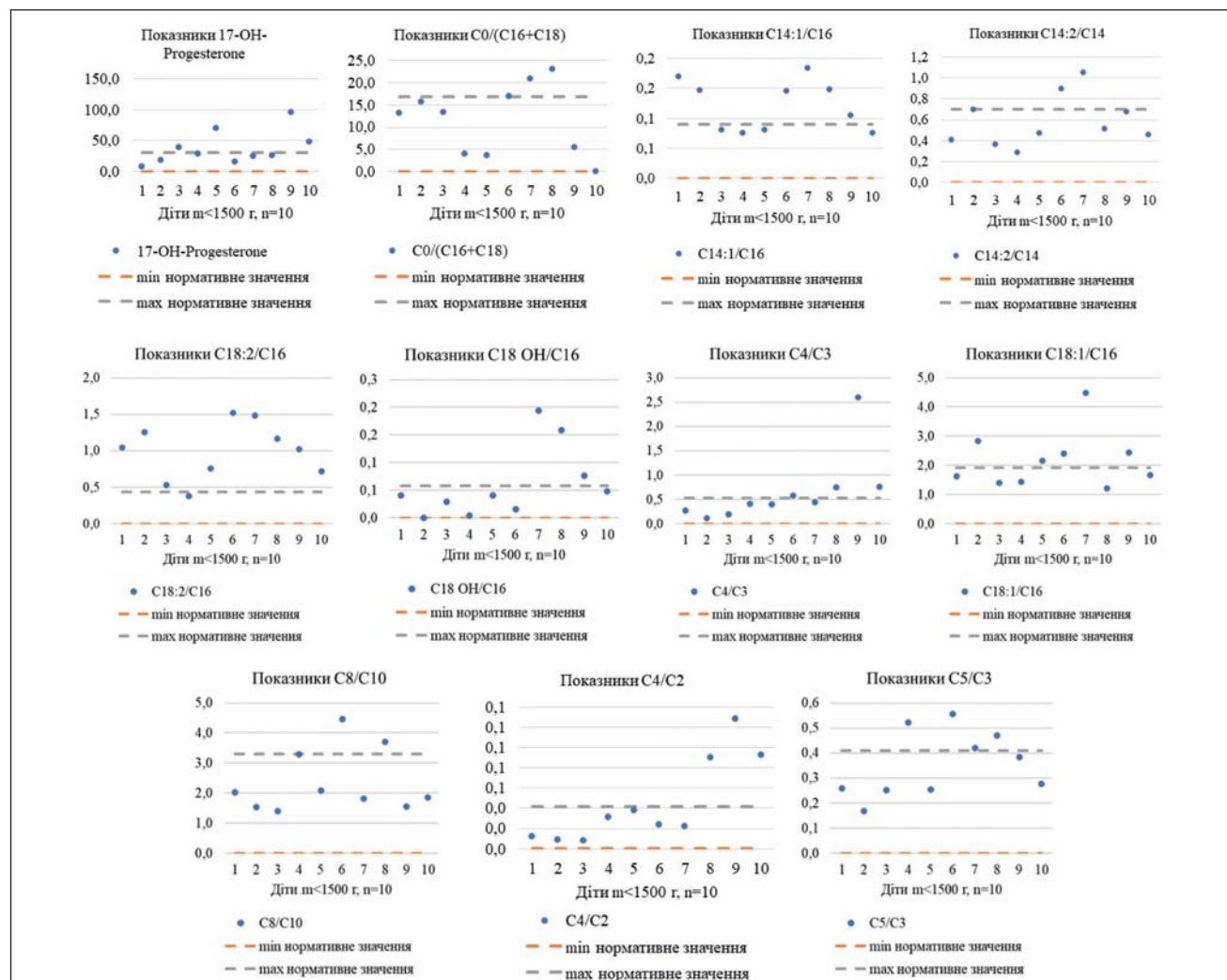


Рис. 2. Точкова оцінка діагностичних аналітів у I групі дітей

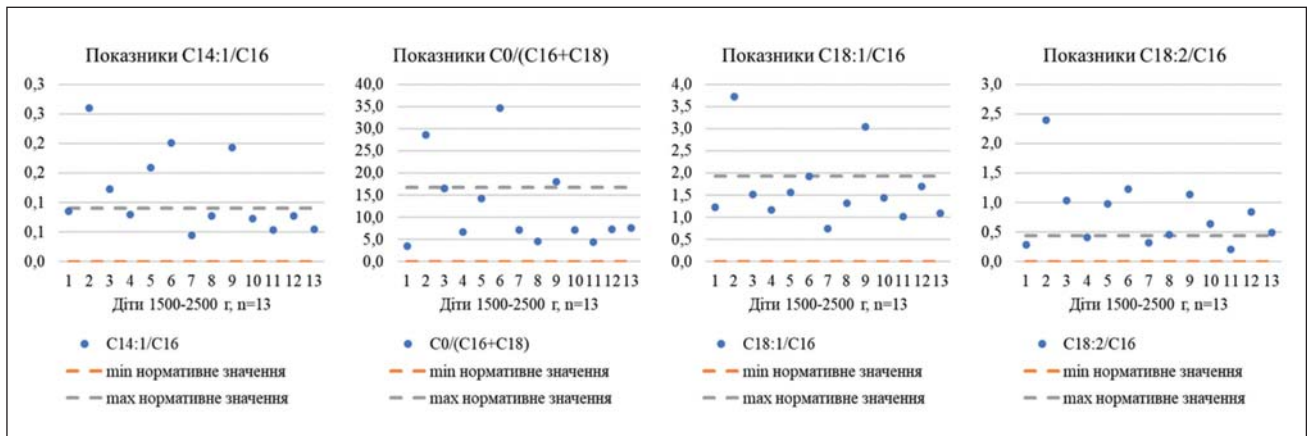


Рис. 3. Точкова оцінка діагностичних аналітів у II групі дітей

зустрічальності зрушень саме III група мала мінімальні відхилення в мінімальній кількості дітей порівняно з I і II групами.

Зазначені вище діагностичні аналіти відповідають за реалізацію таких СХОР, як дефіцит Ацил-КоА дегідрогеназ жирних кислот із дуже довгим вуглецевим ланцюгом, недостатність карнітин-ацилкарнітин транслокази, дефіцит Ацил-КоА дегідрогенази жирних кислот із середньою довжиною вуглецевого ланцюга, дефіцит гідрокси-ацил-КоА дегідрогеназ жирних кислот із довгим вуглецевим ланцюгом, недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу I, недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу II, множинна недостатність Ацил-КоА дегідрогеназ або глутарова ацидемія типу II, ізовалеріанова ацидемія. Діагностичні аналіти порушень окиснення жирних кислот та органічних ацидури, їхні референтні інтервали наведено в таблиці 2.

У результаті проведеного аналізу можна стверджувати, що найбільше відхилень діагностичних аналітів від референтних інтервалів (17-ОН прогестерон; (C14:1/C16); (C14:2/C16); (C18-ОН/C16); (C18:1/C16); (C18:2/C16); (C4/C3); (C5/C3); (C4/C2); (C8/C10); (C14:2/C14); C0/(C16+C18)), які відповідають за можливу реалізацію порушень окиснення жирних кислот та органічних ацидури, виявлено в I групі дітей з дуже малою масою тіла при народженні.

Імовірною причиною підвищення рівня 17-ОН прогестерону в новонароджених із дуже малою масою тіла при народженні є проведення антенатальної профілактики передчасних пологів і реакція організму дитини на пологовий стрес. Відомо, що при доношеній вагітності і термінових пологах концентрація 17-ОН про-

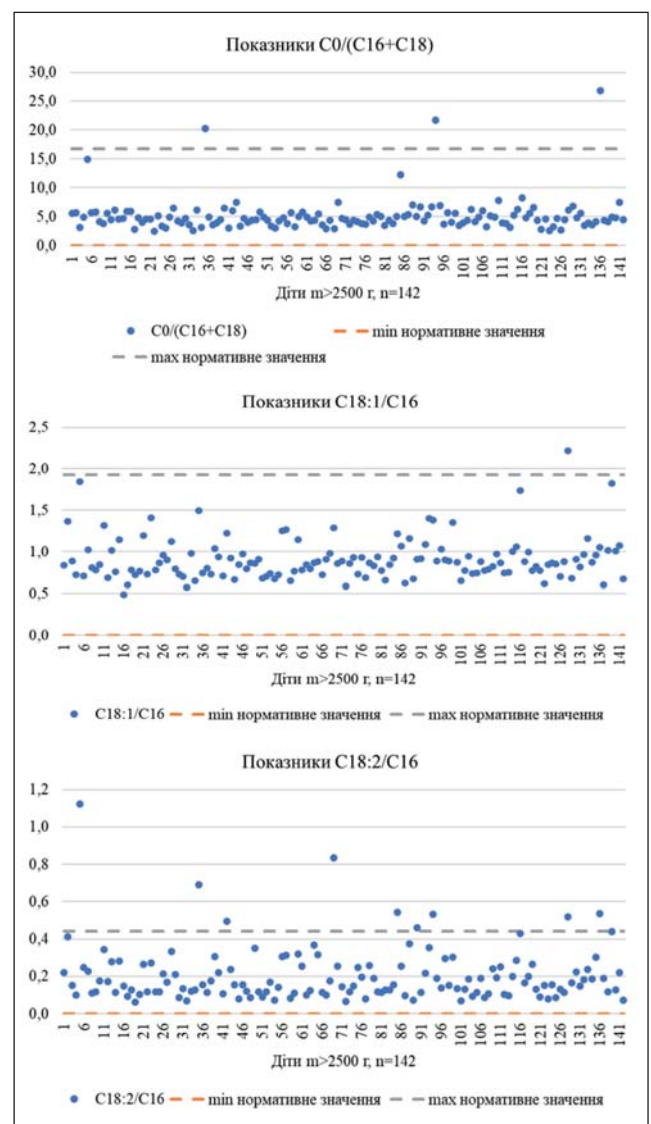


Рис. 4. Точкова оцінка діагностичних аналітів у III групі дітей

гестерону в сироватці крові дитини під час народження підвищена зі швидким зниженням протягом перших кількох постнатальних діб (рис. 5) [8]. Отже, під час проведення скринінгу протягом перших 2 діб життя точність діагно-

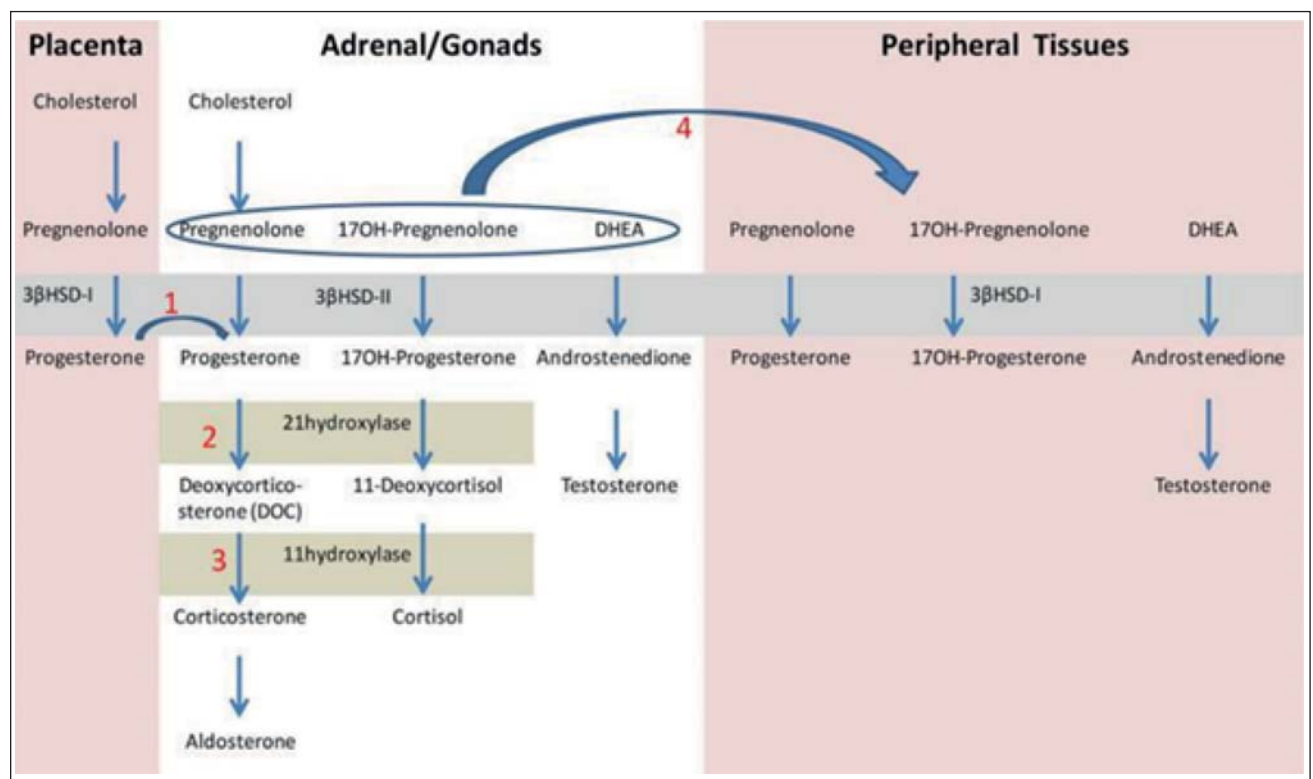
Таблиця 2

Діагностичні аналіти порушень окиснення жирних кислот та органічних ацидурій, їхні референтні інтервали

Діагностичний аналіт	СХОР	Референтні значення
Порушення обміну жирних кислот		
C14:1/C16 (співвідношення тетрадеценікарнітин/пальмітоїлкарнітин) C14:2/C16 (співвідношення тетрадекадієноїлкарнітин/пальмітоїлкарнітин)	Very long – chain acyl – CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD) (дефіцит Ацил-КоА дегідрогеназ жирних кислот із дуже довгим вуглецевим ланцюгом)	C14:1/C16 — 0,09 ммоль/л C14:1 – 0,52 ммоль/л C14:2 – 0,17 ммоль/л C14 – 0,7 ммоль/л C16 – 14 ммоль/л C14:2/C14 – 0,7 ммоль/л C14:1/C16 IS – 0,82 ммоль/л C14:2/C16 – 0,33 ммоль/л C0 – 7,4–84 ммоль/л
C18:1/C16 (співвідношення олеїлкарнітин/пальмітоїлкарнітин) C18:2/C16 (співвідношення лінелеїлкарнітин/пальмітоїлкарнітин)	Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency (CACTD) (недостатність карнітин-ацилкарнітин транслокази)	C16 – 14 ммоль/л C16:1 – 1,42 ммоль/л C16/C2 – 0,47 ммоль/л (C16+C18:1)/C2 – 0,89 ммоль/л C18 – 3,75 ммоль/л C18:1 – 5,8 ммоль/л C18:1/C16 – 1,28 ммоль/л C18:2 – 1,15 ммоль/л C18:2/C16 – 0,26 ммоль/л Карнітин вільний (C0) – 7,4–84 ммоль/л Карнітин загальний – 24–188 ммоль/л Карнітин вільний/загальний – 0,19–0,62 ммоль/л
C14:2/C14 (співвідношення тетрадекадієноїлкарнітин/тетрадеканоїлкарнітин) C14:1/C16 (співвідношення тетрадеценікарнітин / пальмітоїлкарнітин) C8 / C10 (співвідношення октаноїлкарнітин/деканіолкарнітин)	Medium – chain acyl – CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) (дефіцит Ацил-КоА дегідрогеназ жирних кислот із середньою довжиною вуглецевого ланцюга)	C6 – 0,26 ммоль/л C8:1 – 0,47 ммоль/л C8 – 0,27 ммоль/л C8 / C2 – 0,01 ммоль/л C8 / C5 – 3,1 ммоль/л C8 / C10 – 3,31 ммоль/л C10 – 0,45 ммоль/л C10:1 – 0,23 ммоль/л C14:1 – 0,52 ммоль/л C14:2 – 0,17 ммоль/л C14 – 0,7 ммоль/л C16 – 14 ммоль/л C14:2/C14 – 0,7 ммоль/л C14:1/C16 – 0,82 ммоль/л C14:2/C16I – 0,33 ммоль/л C14:1/C16 – 0,09 ммоль/л C0 – 7,4–84 ммоль/л
C18-OH/C16 (співвідношення 3-гідроксистеароїлкарнітин/пальмітоїлкарнітин)	Long-chain hydroxyl-acyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHADD)/(TFP) (дефіцит гідроксиацил-КоА дегідрогеназ жирних кислот із довгим вуглецевим ланцюгом)	C12-OH – 0,16 ммоль/л C14-OH – 0,13 ммоль/л C16-OH – 0,22 ммоль/л C18-OH – 0,11 ммоль/л C18:1-OH – 0,15 ммоль/л C14:1-OH – 0,16 ммоль/л C16-OH/C16 – 0,05 ммоль/л C16:1-OH – 0,24 ммоль/л C18:1-OH/C16 – 0,03 ммоль/л C18:2-OH – 0,4 ммоль/л C18-OH/C16 – 0,03 ммоль/л
Co/(C16 + C18) (співвідношення вільного карнітину / суми пальмітоїлкарнітину та стеарилкарнітину)	Carnitine Palmitoyl Transferase Type I Deficiency (CPT I, CPT1) (недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу I)	Карнітин вільний Co – 7,4–84 ммоль/л Co/(C16+C18) – 16,8 ммоль/л C2 – 9,7–96 ммоль/л
C18:1/C16 (співвідношення олеїлкарнітин/пальмітоїлкарнітин) C18:2/C16 (співвідношення лінелеїлкарнітин/пальмітоїлкарнітин)	Carnitine Palmitoyl Transferase Type II Deficiency (CPT2) (недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу II)	C16 – 14 ммоль/л C16:1 – 1,42 ммоль/л C16/C2 – 0,47 ммоль/л (C16+C18:1)/C2 – 0,89 ммоль/л C18 – 3,75 ммоль/л C18:1 – 5,8 ммоль/л C18:1/C16 – 1,28 ммоль/л C18:2 – 1,15 ммоль/л C18:2/C16 – 0,26 ммоль/л Карнітин вільний (C0) – 7,4–84 ммоль/л Карнітин загальний – 24–188 ммоль/л Карнітин вільний/загальний – 0,19–0,62 ммоль/л

Продовження таблиці 2

Діагностичний аналіт	СХОР	Референтні значення
Органічні ацидурії		
C4/C3 (співвідношення бутирилкарнітин/пропіонілкарнітин) C4/C2 (співвідношення бутирилкарнітин/ацетилкарнітин) C5/C3 (співвідношення ізовалерілкарнітин/пропіонілкарнітин)	Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (Glutaric acidemia type II) (MADD, GA-2, EMA) (Множинна недостатність Ацил-КоА дегідрогеназ Глутарова ацидемія тип II)	C4 – 1,33 ммоль/л C5 – 1,14 ммоль/л C6 – 0,26 ммоль/л C8 – 0,27 ммоль/л C10 – 0,45 ммоль/л C12 – 0,62 ммоль/л C5/C3 – 0,41 ммоль/л C4/C3 – 0,53 ммоль/л C4/C2 – 0,04 ммоль/л C5/C2 – 0,04 ммоль/л C5DC – 0,18 ммоль/л
C5/C3 (співвідношення ізовалерілкарнітин/пропіонілкарнітин)	Isovaleric acidemia (IVA) (Ізовалеріанова ацидемія)	C5 – 1,14 ммоль/л C5/C3 – 0,41 ммоль/л C5/C2 – 0,04 ммоль/л C5/C8i – 1,78 ммоль/л



Примітки: 1) фетальний прогестерон, отриманий з плаценти, слугує попередником для синтезу альдостерону і кортизолу; 2) втрата активності 21-гідроксисилази призводить до дефіциту кортизолу і альдостерону, а також до підвищених рівнів 17-гідроксипрогестерону; 3) втрата активності 11β-гідроксисилази призводить до дефіциту кортизолу і альдостерону; 4) у разі дефіциту 3βHSD2 секретується значна кількість прегненолону, 17-гідроксипрегненолону та DHEA. Ці гормони перетворюються в периферичних тканинах під дією 3βHSD-I, що призводить до підвищення рівня 17-гідроксипрогестерону; 3βHSD-I — 3β-гідроксистероїддегідрогеназа типу I; 3βHSD-II — 3β-гідроксистероїддегідрогеназа типу II; 17OH — 17-гідрокси; DHEA — дегідроепіандростерон.

Рис. 5. Схематична діаграма стероїдогенезу в плаценті, надниркових і статевих залозах та периферичних тканинах

Таблиця 3

Значення показників діагностичних аналітів у досліджуваних групах дітей, М±m

Діагностичні аналіти	Група			P
	I n=10	II n=13	III n=142	
Співвідношення вільного карнітину / суми пальмітоїлкарнітину та стеарилкарнітину C0/(C16+C18)	11,64±7,89	12,6±9,77	5,22±3,08*	<0,05
Співвідношення тетрадецілкарнітин/пальмітоїлкарнітин (C14:1/C16)	0,12±0,04	0,11±0,07	0,06±0,02*	<0,05
Співвідношення олеїлкарнітин/пальмітоїлкарнітин (C18:1/C16)	2,17±0,97	1,65±0,84	0,91±0,26*	<0,05
Співвідношення лінелеїлкарнітин/пальмітоїлкарнітин (C18:2/C16)	0,99±0,39	0,80±0,59	0,21±0,15*	<0,05

Примітка: * — відмінності III групи з I і II групами, при P<0,05.

стики є відносно низькою. Потенційний вплив на зростання рівня 17-ОН прогестерону має гіпербілірубінемія, зневоднення, асфіксія при народженні, неонатальний сепсис, відкрита артеріальна протока, адреногенітальний синдром [6].

За результатами аналізу отриманих даних виявлено нелінійну кореляційну залежність рівня діагностичних аналітів, а саме довголанцюгових жирних кислот залежно від маси тіла при народженні: у групах дітей з малою та дуже малою масою тіла при народженні середні значення показників $C0/(C16+C18)$; $(C14:1/C16)$; $(C18:1/C16)$; $(C18:2/C16)$ є достовірно вищими порівняно з дітьми із задовільною масою при народженні. Середні значення показників діагностичних аналітів і стандартні похибки середнього в трьох досліджуваних групах наведено в таблиці 3.

Висновки

Отримано попередні результати РНС і проаналізовано діагностичні показники СХОР у новонароджених. Інтерпретація діагностич-

них аналітів — маркерних речовин СХОР у сухих плямах — потребує об'єктивного оцінювання та врахування умов, за яких здійснений забір зразків крові. У результаті проведеного дослідження встановлено тенденцію стану діагностичних маркерів СХОР для української популяції дитячого населення, що потребує подальшого детального вивчення.

Діти з малою та дуже масою тіла проходять складний шлях адаптації до позаутробного навколишнього середовища. Це завжди супроводжується напруженим функціонуванням усіх органів і систем незрілого організму, що очікувано впливає на обмін речовин у дитини в перші години та доби життя. Аналітичні міркування щодо інтерпретації результатів РНС включають вплив як стану матері під час вагітності, так і факторів із боку новонародженого. Позитивні результати РНС потребують диференційної діагностики між перинатальними та спадковими захворюваннями, ряду уточнювальних досліджень і подальшого катамnestичного спостереження.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Asghar A, Shabanova V, Mercurio MR et al. (2019). A high rate of false positive newborn screening results in the neonatal intensive care unit. *J Child Adolesc Health*. 3 (1): 7–11.
2. Chien YH, Hwu WL. (2023, Feb). The modern face of newborn screening. *Pediatr Neonatol*. 64; Suppl 1: S22–S29. doi: 10.1016/j.pedneo.2022.11.001. PMID:36481189.
3. Knapkova M, Hall K, Loeber G. (2018). Reliability of neonatal screening results. *Int J Neonatal Screen*. 4: 28. 10.3390/ijns4030028.
4. Lim MD. (2018). Dried blood spots for Global Health diagnostics and surveillance opportunities and challenges. *Am J Trop Med Hyg*. 99: 256–265. doi: 10.4269/ajtmh.17-0889.
5. MOZ Ukrainy. (2021). Porядok provedennia rozshyrenoho neonatalnoho skryninhu. Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy vid 01 zhovtnia 2021 roku No. 2142. [МОЗ України. (2021). Порядок проведення розширеного неонатального скринінгу. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 01 жовтня 2021 року № 2142].
6. Pearce M, DeMartino L, McMahon R et al. (2016). Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New York State. *Mol Genet Metab Rep*. 7: 1–7.
7. Sontag MK, Miller JL, McKasson S et al. (2020). Newborn screening time-liness quality improvement initiative: impact of national recommendations and data repository. *PLoS One*. 15: e0231050. doi:10.1371/journal.pone.0231050.
8. Vats P, Dabas A, Jain V et al. (2020). Newborn screening and diagnosis of infants with congenital adrenal hyperplasia. *Indian Pediatr*. 57: 49–55. 10.1007/s13312-020-1703-3.
9. Znamenska TK, Vorobiova OV, Kuznetsov IE, Holota TV, Kryvosheieva VV, Kremezna AV ta in. (2020). Optymizatsiya diahnozyky spadkovykh khvorob obminu rechovyn pry pozytyvnykh rezul'tatakh rozshyrenoho neonatal'noho skryninhu. *Neonatalogiya, khirurgiya ta perynatal'na medytsyna*. 2 (36): 19–28. [Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Ластівка ІВ, Кривошеева ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Голота ТВ. (2020). Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин при позитивних результатах розширеного неонатального скринінгу. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2 (36): 19–28].
10. Znamenska TK, Vorobiova OV, Kuznetsov IE, Holota TV, Kryvosheieva VV, Kremezna AV ta in. (2021). Osoblyvosti rozshyrenoho skryninhu na spadkovi khvoroby obminu rechovyn u peredchasno narodzhennykh. *Neonatalogiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna*. 11 (3,41): 5–16. [Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеева ВВ, Кремезна АВ та ін. (2021). Особливості розширеного скринінгу на спадкові хвороби обміну речовин у передчасно народжених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 11 (3,41): 5–16].

Відомості про авторів:

Знаменська Тетяна Костянтинівна — чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., проф., заст. директора ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», керівник відділення неонатології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», заслужений лікар України. Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0001-5402-1622>.
Голота Тетяна Вікторівна — н.с. відділення неонатології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»; лікар-педіатр-неонатолог Центру катамnestичного спостереження. Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0001-6816-7438>.
 Стаття надійшла до редакції 07.09.2023 р., прийнята до друку 18.11.2023 р.

УДК 616.2-002.6-036.1-053.4:649-053.4

О.М. Волошин^{1,2}, Ю.В. Марушко¹, І.І. Савченко², Л.М. Осичнюк²

Сімейні фактори ризику рекурентного перебігу гострих респіраторних інфекцій у дітей віком 2–5 років

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Луганський державний медичний університет, м. Рівне, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 7(135): 23-32. doi 10.15574/SP.2023.135.23

For citation: Voloshin OM, Marushko YuV, Savchenko II, Osychniuk LM. (2023). Family risk factors in the recurrent course of acute respiratory infections in children aged 2-5 years. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 23-32. doi 10.15574/SP.2023.135.23.

Мета — з'ясувати ступінь впливу окремих сімейних факторів ризику на схильність дітей дошкільного віку до рекурентного перебігу гострих респіраторних інфекцій (ГРІ).

Матеріали та методи. Обстежено 237 дітей (128 хлопчиків і 109 дівчаток) віком 2–5 років, які перебували на госпітальному лікуванні з приводу ГРІ. Насамперед враховано кількість епізодів ГРІ в дітей за їхній попередній рік життя, а також наявність або відсутність 19 потенційних сімейних факторів ризику рекурентних респіраторних інфекцій (РРІ). Додатково розраховано два інтегральні показники рекурентності ГРІ, а саме інфекційний індекс (ІІІ) та індекс резистентності (ІІР). Статистичну обробку отриманих цифрових даних виконано за допомогою ліцензійної програми «IBM SPSS Statistics 28». Відношення шансів (ВШ) розраховано з використанням кростабуляції. Для статистичного аналізу застосовано метод Каплана–Мейєра з адаптованими показниками.

Результати. Досліджені інтегральні показники рекурентного перебігу ГРІ — ІІІ та ІІР — зворотно корелювали з більшістю врахованих сімейних факторів ризику, причому ступінь тісноти зв'язку для ІІІ і ІІР виявився приблизно однаковим. Майже 50% вивчених потенційних факторів ризику РРІ, а саме 9 із 19, окремо підвищували ймовірність приналежності дітей до групи з частішими епізодами ГРІ. Найбільш значущими факторами ризику РРІ виявилися: 1) схильність матері й батька до РРІ в дошкільному віці (ВШ=3,529; $p<0,001$; 95% ДІ: 1,791–6,954); 2) наявність інших дітей у сім'ї, які мають або мали схильність до РРІ (ВШ=2,945; $p=0,009$; 95% ДІ: 1,292–6,717); 3) схильність матері до РРІ в дошкільному віці (ВШ=2,742; $p<0,001$; 95% ДІ: 1,495–5,029); 4) повна зайнятість матері на роботі протягом попереднього року (ВШ=2,364; $p=0,005$; 95% ДІ: 1,287–4,342); 5) середня освіта матері й батька (ВШ=2,333; $p=0,031$; 95% ДІ: 1,069–5,095).

Висновки. Поширеність врахованих факторів ризику РРІ серед дітей дошкільного віку не корелює з їхньою значущістю щодо сприяння частішим епізодам ГРІ. Метод Каплана–Мейєра дає змогу визначати середній і медіанний вік дітей, коли частота епізодів ГРІ досягає встановленого порогового рівня на тлі впливу врахованих факторів ризику РРІ. Отримані результати обґрунтовують доцільність застосування комбінованих методів статистичного аналізу для визначення найвпливовіших факторів ризику РРІ та їхніх поєднань у дітей дошкільного віку.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено локальними етичними комітетами зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти дошкільного віку, рекурентні респіраторні інфекції, сімейні фактори ризику, відношення шансів.

Family risk factors in the recurrent course of acute respiratory infections in children aged 2–5 years

O.M. Voloshin^{1,2}, Yu.V. Marushko¹, I.I. Savchenko², L.M. Osychniuk²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Luhansk State Medical University, Rivne, Ukraine

Purpose — to find out the influence degree of particular family risk factors on the propensity of preschool children to the recurrent course of acute respiratory infections (ARI).

Materials and methods. A total of 237 children (128 boys and 109 girls) aged 2–5 years, undergoing inpatient treatment on ARI, were involved in the clinical study. Initially, the number of ARI episodes were taken into account for the examined children during the previous year of their lives as well as the presence or absence of 19 potential family risk factors associated with recurrent respiratory infections (RRI). In addition, 2 integral indices of ARI recurrence — the infection index (IIn) and the resistance index (RI) — were calculated. The statistical processing of the digital material obtained was performed using IBM SPSS Statistics 28 licensed software. The odds ratio (OR) was calculated by cross-tabulation. Besides, the Kaplan–Meier method with adjusted indicators was applied for statistical analysis.

Results. The studied integral indicators of ARI recurrent course — IIn and RI — are inversely correlated with the majority of the considered family risk factors, and the degree of connection strength for IIn and RI is approximately the same. Almost 50% of the examined risk factors for RRI, specifically 9 out of 19, rise the chance of children belonging to a group with more frequent episodes of ARI. The most significant RRI risk factors were as follows: 1) mother's and father's susceptibility to RRI during their preschool age (OR=3.529; $p<0.001$; 95% CI: 1.791–6.954); 2) the presence of other children in family who have or had a tendency to RRI (OR=2.945; $p=0.009$; 95% CI: 1.292–6.717); 3) mother's susceptibility to RRI during her preschool age (OR=2.742; $p<0.001$; 95% CI: 1.495–5.029); 4) maternal full-time employment at work during the previous year (OR=2.364; $p=0.005$; 95% CI: 1.287–4.342); 5) maternal and paternal secondary education (OR=2.333; $p=0.031$; 95% CI: 1.069–5.095).

Conclusions. The prevalence of reported RRI risk factors among preschool children does not correlate with their significance in contributing to more frequent episodes of ARI. The Kaplan–Meier method makes it possible to determine the average and median age of children when the frequency of ARI episodes reaches the established threshold level under the influence of the considered risk factors for RRI. The results obtained substantiate the reasonability of using combined statistical methods to detect the most significant RRI risk factors and their combinations in preschool children.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the local ethics committees of the institutions mentioned in the paper. An informed parental consent was obtained for the study in children.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: preschool children, recurrent respiratory infections, family risk factors, odds ratio.

Вступ

Натепер гострі респіраторні інфекції (ГРІ) обґрунтовано вважаються однією з найгостріших проблем повсякденної педіатричної практики, привертаючи увагу насамперед педіатрів, дитячих інфекціоністів та імунологів у всьому світі [4,6,8,16,18,21]. Вони зумовлюють значне навантаження як на систему охорони здоров'я через часті звернення до лікарів і госпіталізації, так і загалом на суспільство через тривалу відсутність батьків на роботі, пов'язану з необхідністю догляду за дітьми, які часто хворіють [5,11,13,21]. Наприклад, у Великій Британії частка ГРІ становить близько третини всіх педіатричних консультацій у первинній ланці надання медичної допомоги населенню і 8–18% усіх госпіталізацій. При цьому діти, особливо дошкільного віку, доволі часто страждають на повторні або рекурентні респіраторні інфекції (РРІ), коли зазвичай реєструється 6–10 епізодів ГРІ на рік [7]. У глобальному вимірі щорічно приблизно 2 млн дітей помирає внаслідок ГРІ [8,15], і 20% усіх летальних випадків серед пацієнтів віком до 5 років зумовлені саме цими захворюваннями [8].

Незважаючи на те, що РРІ в дітей переважно мають нетяжкий або середньотяжкий клінічний перебіг, часті епізоди ГРІ негативно впливають на якість їхнього життя: можуть спричиняти депресивні і тривожні стани в їхніх батьків і, як наслідок, призводити до серйозних сімейних проблем [7,13,14]. Нещодавно опубліковані відомості, згідно з якими встановлений взаємозв'язок між ГРІ в ранньому дитинстві й ураженням нижніх відділів дихальної системи та високим ризиком хронічних захворювань легень у дорослому віці [1].

Інфекційні захворювання дихальної системи вважаються рекурентними, коли вони виникають з інтервалом не менше 2 тижнів, а в проміжках між ними не виявляються будь-які клінічні респіраторні симптоми. Проте ще не сформульована чітка загальноприйнята дефініція щодо РРІ в дітей, а кількість епізодів ГРІ, що враховується для встановлення рекурентного перебігу, часто коливається залежно від рівня ураження респіраторної системи інфекційним процесом і тяжкості його клінічних проявів. Існують також національні особливості у визначенні критеріїв рекурентного перебігу ГРІ в дітей [12].

Слід зазначити, що протягом перших 6 місяців після народження РРІ трапляються вельми рідко, оскільки в цей проміжок часу в організмі дитини ще зберігаються антитіла, отримані під час внутрішньоутробного розвитку від матері. З другого півріччя життя дитина перебуває в стані відносного імунодефіциту, що зазвичай триває до 5 або 6-річного віку, коли її імунна система набуває ознак функціональної зрілості. Вельми часто батьки дитини з РРІ прагнуть якомога скоріше отримати підтвердження відсутності в неї тяжкого вродженого захворювання насамперед респіраторної або імунної системи. Тому під час консультування дітей, які страждають на РРІ, украй важливо відрізнити переважну більшість пацієнтів із самообмеженою (self-limited) проблемою, яка має зникнути з часом спонтанно, і тими окремими пацієнтами, які початково мають тяжкі захворювання і потребують поглибленого обстеження та специфічного лікування [7,21].

Останнім часом значна кількість наукових публікацій присвячена дослідженню різноманітних факторів, що суттєвим чином модулюють сприйнятливості або налаштованості дітей, насамперед дошкільного віку, до РРІ за умови виключення в них специфічних вроджених захворювань, що можуть спричиняти рекурентний перебіг ГРІ [3,9,15,17,19,20]. Серед факторів ризику РРІ важливе значення мають сімейні, пов'язані з членами родини дитини, яка часто хворіє на ГРІ. Слід зауважити, що дотепер не розроблено ефективного діагностичного алгоритму для своєчасного прогнозування приналежності дитини до групи з потенційно високою імовірністю рекурентного перебігу ГРІ. Тому вельми доцільними є подальші комплексні дослідження факторів ризику РРІ, зокрема, із застосуванням різноманітних методів статистичного аналізу.

Мета дослідження — з'ясувати ступінь впливу окремих сімейних факторів ризику на схильність дітей дошкільного віку до рекурентного перебігу ГРІ.

Матеріали та методи дослідження

Обсерваційне поперечне дослідження здійснено в дитячих соматичних відділеннях багатопрофільних міських лікарень міст Рубіжне, Кремінна і Северодонецьк Луганської області (Україна) у 2018–2020 рр. Обстежено 237 дітей віком 2–5 років, госпіталізованих із приводу наявності в них ГРІ. За даними анамнезу,

Таблиця 1

Стратифікація обстежених дітей за врахованими ознаками

Ознака	Категорія	Кількість дітей	
		абсолютна (n)	відносна (%)
Стать	хлопчики	128	54,0
	дівчатка	109	46,0
	усього	237	100
Вік, місяці	24–35	59	24,9
	36–47	73	30,8
	48–59	58	24,5
	60–71	47	19,8
	усього	237	100
Клінічна форма гострого ураження респіраторної системи на момент обстеження	назофарингіт	22	9,3
	ларингофарингіт	3	1,3
	ларинготрахеїт	6	2,5
	простий бронхіт	78	32,9
	обструктивний бронхіт	32	13,5
	позалікарняна пневмонія	96	40,5
	усього	237	100
Кількість епізодів ГРІ за попередній рік життя	1–6	173	73,0
	7 і більше	64	27,0
	усього	237	100

у пацієнтів зареєстровано від 1 до 15 епізодів ГРІ протягом попереднього року життя, включно з поточним захворюванням. Результати розподілення групи спостереження за окремими ознаками наведено в таблиці 1.

Критерії залучення дітей до групи спостереження: 1) стать — хлопчики й дівчатка; 2) вік — від 2 років до 5 років 11 місяців 29 днів; 3) діагностована ГРІ з ураженням верхніх або нижніх дихальних шляхів; 4) відсутність будь-якого хронічного захворювання; 5) наявність добровільної інформованої згоди батьків щодо проведення в дитини наукових досліджень, а також щодо збору й обробки персональних відомостей пацієнта. Водночас у разі виникнення будь-яких ускладнень під час здійснення лікувальних заходів або самовільного їх припинення батьками дитини до закінчення запланованого обстеження цю дитину вилучали з групи спостереження. Слід зауважити, що дизайном дослідження не передбачено формування групи контролю, оскільки обстежені діти мали суттєве диференціювання за частотою епізодів ГРІ.

На підставі даних анамнезу в кожного пацієнта розраховано два інтегральні клінічні показники: 1) модифікований інфекційний індекс (InI) у вигляді співвідношення кількості епізодів ГРІ за попередній рік до віку дитини, вираженого в місяцях; 2) індекс резистентності (InP), що відображає середню кількість епізодів ГРІ за 1 місяць протягом попереднього року. Початково також враховано 19 потенційних

сімейних факторів ризику РРІ. Відомості щодо цих факторів отримано на підставі опрацювання облікових медичних форм обстежених пацієнтів, а також шляхом відповідного анкетування одного з дорослих членів родини, який реалізовував догляд за дитиною під час її госпітального лікування. Результати частотної стратифікації обстежених дітей за наявності або відсутності цих факторів наведено в таблиці 2. Слід зазначити, що кількість пацієнтів за окремими врахованими факторами виявилася меншою за загальну кількість дітей і не завжди однаковою. Це пов'язано з низкою обставин, наведених нижче. По-перше, певна кількість дітей із групи спостереження були всиновленими або перебували під опікою їхніх родичів. По-друге, інколи матері/батьки були фізично відсутніми на момент збору анамнестичних даних. По-третє, не враховувалися ті матері, які мали часткову зайнятість на робочому місці. По-четверте, в окремих випадках батьки не могли надати відомості щодо їхньої схильності до РРІ в ранньому дитинстві. По-п'яте, у разі врахування одночасної наявності материнського й батьківського факторів бралася до уваги лише поєднання їхньої наявності або відсутності в обох батьків. Нарешті, доволі часто обстежені діти в сім'ях не мали рідних братів або сестер.

Дослідження здійснено згідно з принципами Гельсінської декларації (2013 р.) про дотримання етичних принципів проведення наукових

Таблиця 2

Враховані біваріативні фактори ризику рекурентних респіраторних інфекцій в обстежених дітей

Фактор ризику	Врахована кількість дітей	Дихотомічна варіація фактора	Стратифікована кількість дітей	
			абсолютна, n	відносна, %
Вік матері на момент народження дитини, роки	224	від 30* до 30	60 164	26,8 73,2
Вік батька на момент народження дитини, роки	224	від 35 до 35	60 164	26,8 73,2
Середній сумарний вік матері й батька на момент народження дитини, роки	224	від 32,5 до 32,5	58 166	25,9 74,1
Індекс маси тіла (ІМТ)** за Кетле в матері на момент обстеження, кг/м ²	224	до 18,5 від 18,5	20 204	8,9 91,1
ІМТ** за Кетле в матері на момент обстеження, кг/м ²	224	від 30 до 30	19 205	8,5 91,5
Повна зайнятість матері на роботі протягом попереднього року	213	так ні	97 116	45,5 54,5
Схильність матері до РРІ в дошкільному віці	214	так ні	87 127	40,7 59,3
Схильність батька до РРІ в дошкільному віці	210	так ні	81 129	38,6 61,4
Схильність матері й батька до РРІ в дошкільному віці	109	так ні	34 75	31,2 68,8
Освіта матері	224	середня вища	106 118	47,3 52,7
Освіта батька	224	середня вища	100 124	44,6 55,4
Освіта матері й батька	132	середня вища	57 75	43,2 56,8
Тютюнокуріння матері до вагітності, у результаті якої народилася обстежена дитина	224	так ні	119 105	53,1 46,9
Тютюнокуріння матері під час вагітності, у результаті якої народилася обстежена дитина	224	так ні	82 142	36,6 63,4
Наявність у матері хоча б одного алергічного захворювання***	224	так ні	23 201	10,3 89,7
Наявність у батька хоча б одного алергічного захворювання***	224	так ні	18 206	8,0 92,0
Наявність у матері й батька хоча б одного алергічного захворювання***	192	так ні	4 188	2,1 97,9
Наявність інших дітей у сім'ї, які мають або мали схильність до РРІ	100	так ні	42 58	42,0 58,0

Примітки: * — першою зазначено потенційно несприятливу варіацію дихотомічного фактора; ** — використано різні порогові значення ІМТ;

*** — враховано наявність/відсутність бронхіальної астми, atopічного дерматиту, алергічного риніту або поєднань цих захворювань.

медичних досліджень за участю людини. Протокол дослідження погоджено комісіями з біоетики ДЗ «Луганський державний медичний університет» (м. Рубіжне) і Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Статистичну обробку цифрових даних здійснено з використанням ліцензійної програми «IBM SPSS Statistics 28» на платформі «PS IMAGO PRO 8.0» (США) від компанії «Predictive Solutions» (Україна). Перевірку на відповідність нормальному закону розподілення значень інтервальних показників у варіаційних рядах проведено шляхом визначення критерію Смірнова–Колмогорова. Розраховані значення цього критерію стали підставою для подальшого застосування непараметричних методів статистичного аналізу. Відмінності частотних показників у вибірках, кількість яких

була більшою за 2, оцінено шляхом розрахунку Н-критерію Краскела–Уолліса. Визначення кореляційних зв'язків між показниками з порядковою або номінальною шкалою розподілення виконано в таблицях спряженості з розрахунком коефіцієнта ϕ_c -Крамера. У разі необхідності здійснено попереднє перекодування не-дискретних змінних у дискретні. Стан парної взаємозалежності між двома інтервальними показниками або одним інтервальним й одним дихотомічним показником з'ясовано шляхом розрахунку стандартного коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (ϕ). Водночас враховано 95% довірчий інтервал (ДІ) для зазначеного коефіцієнта. Якісну оцінку сили кореляції здійснено за шкалою Чеддока.

Розрахунок відношення шансів (ВШ) щодо окремих вивчених факторів ризику РРІ про-

Таблиця 3

Коефіцієнти рангової кореляції між інфекційним індексом і врахованими факторами ризику рекурентних респіраторних інфекцій в обстежених дітей

Фактор ризику	Коефіцієнт р-Спірмена	Асимптотична значущість (p)	Межа 95% ДІ	
			нижня	верхня
Стать*	-0,019	0,768	-0,150	0,112
Вік матері**, роки	-0,008	0,909	-0,142	0,127
Вік батька**, роки	-0,030	0,658	-0,164	0,106
Середній вік матері й батька**, роки	-0,022	0,745	-0,156	0,113
ІМТ за Кетле в матері**, кг/м ²	-0,055	0,416	-0,188	0,081
Повна зайнятість матері на роботі протягом попереднього року*	-0,190	0,005	-0,320	-0,053
Схильність матері до РРІ в дошкільному віці*	-0,374	<0,001	-0,487	-0,249
Схильність батька до РРІ в дошкільному віці*	-0,226	<0,001	-0,354	-0,089
Схильність матері й батька до РРІ в дошкільному віці*	-0,481	<0,001	-0,617	-0,316
Освіта матері*	-0,255	<0,001	-0,377	-0,124
Освіта батька*	-0,116	0,083	-0,247	0,019
Освіта матері й батька*	-0,305	<0,001	-0,457	-0,137
Тютюнокуріння матері до вагітності, у результаті якої народилася обстежена дитина*	-0,047	0,486	-0,181	0,089
Тютюнокуріння матері під час вагітності, у результаті якої народилася обстежена дитина*	-0,187	0,005	-0,314	-0,054
Наявність у матері хоча б одного алергічного захворювання*	-0,164	0,014	-0,293	-0,030
Наявність у батька хоча б одного алергічного захворювання*	-0,163	0,015	-0,292	-0,029
Наявність у матері й батька хоча б одного алергічного захворювання*	-0,173	0,016	-0,311	-0,028
Наявність інших дітей у сім'ї, які мають або мали схильність до РРІ*	-0,335	<0,001	-0,503	-0,142

Примітки: * — враховано показник із дихотомічним розподіленням; ** — враховано показник з інтервальним розподіленням.

ведено за допомогою кростабуляції. При цьому вірогідність ВШ перевірено як за асимптотичною значущістю, що визначалася двома способами — за Кокреном (p_1) і за Хантелем–Менцелем (p_2), так і шляхом врахування меж 95% ДІ. Додатково застосовано статистичний метод аналізу виживання Каплана–Мейєра з адаптованими показниками. Не зважаючи на свою назву, цей метод може бути використаний для опису будь-якого клінічного процесу, який має лімітоване значення в часовому вимірі. У цьому дослідженні його застосовано для визначення середнього значення (М) і медіани (Me) часу «досягнення» дитиною емпірично обраної частоти ГРІ за попередній рік, а саме 7 епізодів і більше, або, інакше кажучи, часу настання рекурентного перебігу ГРІ (tR).

Усі отримані результати прийнято статистично вірогідними за асимптотичної значущості, меншої за 0,05 ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Визначення критерію Н Краскела–Уолліса не показало відмінності між кількісним складом чотирьох вікових підгруп обстежених дітей і аб-

солютним числом епізодів ГРІ у них за попередній рік ($N=3,882$; $p=0,274$).

Кростабуляція не виявила вірогідної залежності між кількістю дітей у вікових підгрупах і їх двокатегоріальним розподіленням за обраною кількістю епізодів ГРІ ($\phi_c=0,135$; $p=0,232$). Між чотирма віковими підгрупами пацієнтів та їхніми клінічними діагнозами, встановленими на момент обстеження, кореляційний взаємозв'язок також був відсутнім ($\phi_c=0,132$; $p=0,653$). Крім того, частота встановлених клінічних діагнозів і другої категорії дітей з різною частотою епізодів ГРІ не мали статистично вірогідного поєднання ($\phi_c=0,182$; $p=0,163$). Нарешті, клінічні форми ГРІ не корелювали зі статевією приналежністю обстежених дітей ($\phi_c=0,121$; $p=0,629$). Отже, у всіх зазначених вище парних комбінаціях вивчених показників не зафіксовано статистично значущої взаємозалежності.

Результати рангового кореляційного аналізу між $\ln I$ і $\ln R$, з одного боку, та врахованими потенційними факторами ризику РРІ з дихотомічною або інтервальною шкалою розподілення, з іншого, наведено відповідно в таблицях 3 і 4.

Таблиця 4

Коефіцієнти рангової кореляції між індексом резистентності і врахованими факторами ризику рекурентних респіраторних інфекцій в обстежених дітей

Фактор ризику	Коефіцієнт ρ-Спірмена	Асимптотична значущість (p)	Межа 95% ДІ	
			нижня	верхня
Стать*	-0,064	0,325	-0,194	0,068
Вік матері**, роки	-0,015	0,824	-0,150	0,120
Вік батька**, роки	-0,028	0,674	-0,163	0,107
Середній вік матері й батька**, роки	-0,020	0,765	-0,155	0,115
ІМТ за Кетле в матері**, кг/м ²	-0,096	0,150	-0,228	0,039
Повна зайнятість матері на роботі протягом попереднього року*	-0,281	<0,001	-0,404	-0,148
Схильність матері до РРІ в дошкільному віці*	-0,369	<0,001	-0,482	-0,243
Схильність батька до РРІ в дошкільному віці*	-0,280	<0,001	-0,403	-0,146
Схильність матері й батька до РРІ в дошкільному віці*	-0,533	<0,001	-0,658	-0,378
Освіта матері*	-0,238	<0,001	-0,361	-0,107
Освіта батька*	-0,180	0,007	-0,308	-0,046
Освіта матері й батька*	-0,344	<0,001	-0,490	-0,179
Тютюнокуріння матері до вагітності, у результаті якої народилася обстежена дитина*	-0,090	0,180	-0,222	0,046
Тютюнокуріння матері під час вагітності, у результаті якої народилася обстежена дитина*	-0,280	<0,001	-0,399	-0,150
Наявність у матері хоча б одного алергічного захворювання*	-0,200	0,003	-0,326	-0,067
Наявність у батька хоча б одного алергічного захворювання*	-0,215	0,001	-0,340	-0,083
Наявність у матері й батька хоча б одного алергічного захворювання*	-0,162	0,025	-0,300	-0,016
Наявність інших дітей у сім'ї, які мають або мали схильність до РРІ*	-0,332	<0,001	-0,500	-0,139

Примітки: * — враховано показник із дихотомічним розподіленням; ** — враховано показник з інтервальним розподіленням.

Слід зазначити, що кодування пацієнтів за статевою ознакою, як і при розрахунку ВШ, було таким: хлопчики — «1», дівчатка — «2». Крім того, під час кореляційного аналізу наявність кожного потенційного фактора ризику з дихотомічною варіативністю кодовано меншим значенням, а його відсутність — більшим. Тому розраховані статистично значущі коефіцієнти кореляції між дослідженими показниками завжди були від'ємними. Іншими словами, вплив врахованих факторів ризику поєднувався з вищими значеннями ІпІ і ІпР. Як видно з таблиці 3, найвираженіший зворотний взаємозв'язок з ІпІ мали такі п'ять факторів, зазначених у порядку зменшення тісноти кореляції: 1) схильність матері й батька до РРІ в дошкільному віці; 2) схильність матері до РРІ в дошкільному віці; 3) наявність інших дітей у сім'ї, які мають або мали схильність до РРІ; 4) середня освіта матері й батька; 5) середня освіта матері. За даними таблиці 4, перелік п'яти найбільш значущих факторів щодо їхнього взаємозв'язку з ІпР майже не відрізнявся від того, що зафіксовано для ІпІ, і мав такий вигляд: 1) схильність матері й батька до РРІ в дошкільному віці; 2) схильність матері

до РРІ в дошкільному віці; 3) середня освіта матері й батька; 4) наявність інших дітей у сім'ї, які мають або мали схильність до РРІ; 5) повна зайнятість матері на роботі протягом попереднього року. Для обох врахованих інтегральних показників рекурентності ГРІ сила кореляції з вивченими факторами ризику в більшості випадків виявилася достатньо схожою, перебуваючи в межах слабкої або помірної інтенсивності. Лише між ІпР і поєднаною схильністю матері та батька до РРІ в дошкільному віці цей взаємозв'язок виявився більш значущим ($\rho = -0,533$; $p < 0,001$; 95% ДІ: $(-0,658) - (-0,378)$). Слід додати, що між ІпІ і ІпР встановлено високий ступінь прямої взаємозалежності ($\rho = 0,834$; $p < 0,001$; 95% ДІ: $0,789 - 0,870$), що пояснювало відсутність значної різниці між силою кореляції кожного з цих двох індексів і вивченими факторами ризику.

Для з'ясування значущості врахованих дихотомічних факторів ризику щодо ступеня їхнього впливу на частоту епізодів ГРІ серед обстежених дітей, окремо для кожного з них проведено біваріативне визначення ВШ (табл. 5). При цьому застосовано двокатегоріальну стратифікацію групи обстежених ді-

Таблиця 5

Відношення шансів приналежності обстежених дітей до підгрупи з частішими гострими респіраторними інфекціями щодо врахованих факторів ризику

Фактор ризику	ВШ (95% ДІ)	Асимптотична значущість	
		p ₁	p ₂
Стать*	1,348 (0,754–2,410)	0,313	0,390
Вік матері на момент народження дитини, роки*	1,099 (0,575–2,103)	0,775	0,905
Вік батька на момент народження дитини, роки*	1,225 (0,644–2,331)	0,535	0,651
Середній сумарний вік матері й батька на момент народження дитини, роки*	1,459 (0,768–2,773)	0,247	0,324
ІМТ за Кетле в матері на момент обстеження*, кг/м ² (18,5 — порогове значення)	1,762 (0,684–4,537)	0,236	0,355
ІМТ за Кетле в матері на момент обстеження*, кг/м ² (30,0 — порогове значення)	0,884 (0,305–2,564)	0,820	0,970
Повна зайнятість матері на роботі протягом попереднього року**	2,364 (1,287–4,342)	0,005	0,008
Схильність матері до РРІ в дошкільному віці**	2,742 (1,495–5,029)	<0,001	0,002
Схильність батька до РРІ в дошкільному віці**	1,941 (1,056–3,567)	0,031	0,047
Схильність матері й батька до РРІ в дошкільному віці**	3,529 (1,791–6,954)	<0,001	<0,001
Середня освіта матері***	1,807 (1,005–3,249)	0,047	0,066
Середня освіта батька*	1,478 (0,825–2,645)	0,188	0,244
Середня освіта матері й батька***	2,333 (1,069–5,095)	0,031	0,050
Тютюнокуріння матері до вагітності, у результаті якої народилася обстежена дитина*	1,560 (0,865–2,814)	0,138	0,183
Тютюнокуріння матері під час вагітності, у результаті якої народилася обстежена дитина**	2,008 (1,110–3,630)	0,020	0,030
Наявність у матері хоча б одного алергічного захворювання***	2,560 (1,066–6,148)	0,031	0,056
Наявність у батька хоча б одного алергічного захворювання*	1,663 (0,615–4,502)	0,312	0,461
Наявність у матері й батька хоча б одного алергічного захворювання*	2,917 (0,400–21,277)	0,270	0,599
Наявність інших дітей у сім'ї, які мають або мали схильність до РРІ**	2,945 (1,292–6,717)	0,009	0,017

Примітки: * — вірогідність ВШ відсутня; ** — вірогідність ВШ підтверджено межами його 95% ДІ та асимптотичною значущістю за Кокреном і Мантелем—Хенцелем; *** — вірогідність ВШ підтверджено межами його 95% ДІ та асимптотичною значущістю за Кокреном.

тей за кількістю зареєстрованих у них епізодів ГРІ протягом попереднього року їхнього життя (табл. 2). Наявність потенційних факторів ризику, як і під час кореляційного аналізу, кодувалась у статистичній програмі меншим значенням, а відсутність — більшим, що є обов'язковою умовою для отримання релевантних результатів. Змінні з початково інтервальною шкалою розподілення попередньо стратифіковано на дві категорії відповідно до їхніх емпірично обраних порогових значень.

Встановлено, що серед врахованих факторів ризику рекурентного перебігу ГРІ в дітей віком 2–5 років найвагомішими були: 1) схильність матері й батька до РРІ в дошкільному віці (ВШ=3,529; $p_1<0,001$; 95% ДІ: 1,791–6,954);

2) наявність інших дітей у сім'ї, які мають або мали схильність до РРІ (ВШ=2,945; $p_1=0,009$; 95% ДІ: 1,292–6,717); 3) схильність матері до РРІ в дошкільному віці (ВШ=2,742; $p_1<0,001$; 95% ДІ: 1,495–5,029); 4) повна зайнятість матері на роботі протягом попереднього року (ВШ=2,364; $p_1=0,005$; 95% ДІ: 1,287–4,342); 5) середня освіта матері й батька (ВШ=2,333; $p_1=0,031$; 95% ДІ: 1,069–5,095). Як свідчать наведені дані, поєднана схильність матері й батька до РРІ в дошкільному віці є найвпливовішим фактором серед врахованих, що підвищує ризик рекурентного перебігу ГРІ у їхньої дитини приблизно в 3,5 раза. Водночас за умови окремого впливу кожного з решти чотирьох зазначених вище факторів ризику ймовірність

Таблиця 6

Час досягнення обраної порогової частоти гострих респіраторних інфекцій серед обстежених дітей на тлі наявності/відсутності окремих врахованих факторів ризику (аналіз Каплана–Мейєра)

Фактор ризику	Дихотомія фактора ризику	М (місяці)	Межа 95% ДІ для М		Ме (місяці)	Межа 95% ДІ для Ме		Асимптотична значущість (p), Log Rank
			нижня	верхня		нижня	верхня	
Освіта матері	середня	57,5	54,6	60,5	63,0	58,7	67,3	0,010
	вища	63,1	60,4	65,8	70,0	66,8	73,2	
Наявність інших дітей у сім'ї з РРІ	так	51,6	47,3	56,0	50,0	42,4	57,6	0,008
	ні	59,2	55,1	63,4	67,0	56,9	77,1	
Повна зайнятість матері на роботі протягом попереднього року	так	59,0	55,0	61,9	64,0	58,6	69,4	0,063
	ні	62,3	59,4	65,2	69,0	63,5	74,5	

потрапляння дитини до підгрупи з більшою кількістю епізодів ГРІ підвищувалася більше ніж удвічі. Слід також відзначити статистично значущу впливовість деяких інших врахованих факторів ризику. Так, тютюнокуріння матері під час вагітності, у результаті якої народилася обстежена дитина, і схильність батька до РРІ в дошкільному віці збільшували ймовірність РРІ в дитини відповідно на 100,8% ($p_1=0,020$; $p_2=0,030$) і 94,1% ($p_1=0,031$; $p_2=0,047$). Загалом, зафіксовано вірогідний вплив семи факторів за всіма трьома застосованими критеріями статистичної значущості. Щодо вірогідності впливу ще двох факторів, а саме середньої освіти матері й наявності в неї хоча б одного алергічного захворювання, то вона підтверджена лише за двома такими критеріями (табл. 5). Ранговий кореляційний аналіз Спірмена не виявив взаємозалежності між вірогідними значеннями ВІШ щодо вивчених факторів ризику РРІ і співвідношенням «наявність/відсутність» цих факторів серед обстежених дітей ($p=-0,400$; $p=0,286$). Отже, частота наявності врахованих сімейних факторів ризику не корелювала зі ступенем їхнього сприяння рекурентному перебігу ГРІ в дітей дошкільного віку.

Згідно з відомостями, що містяться в окремих публікаціях, хлопчики є більш схильними до РРІ за дівчаток [2,8,10,15]. Водночас отримані в нашому дослідженні результати не свідчать про існування будь-якої залежності між схильністю дітей дошкільного віку до рекурентного перебігу ГРІ і їхньою статеву приналежністю (ВІШ=1,348; $p_1=0,313$; 95% ДІ: 0,754–2,410). Зареєстрована залежність між зайнятістю матері на роботі та захворюваністю її дитини на ГРІ згоджується з відомостями, наведеними іншими авторами [9]. Водночас виявлена підвищена схильність дітей до частих ГРІ в поєднанні з тютюнокурінням матері під час вагітності (ВІШ=2,008; $p_1=0,313$; 95% ДІ: 1,110–3,630) не

підтверджується результатами дослідження, проведеного В. Zhou та співавторами. [20]. Загалом же, доцільність проведення порівняльної оцінки значущості окремих факторів ризику РРІ в дітей є досить контрверсійною, оскільки все частіше наголошується на необхідності розроблення і впровадження національних або навіть регіональних стандартів щодо окреслення всіх ключових дефініцій проблеми РРІ [12].

Статистичний метод Каплана–Мейєра застосовано з метою детальнішого аналізу отриманих даних. У таблиці 6 наведено деякі інформативні результати аналізу трьох факторів ризику, отриманих за допомогою цього методу.

Зокрема, з'ясовано, що середня освіта матерів порівняно з вищою мала статистично значуще ($p=0,010$) поєднання з меншими М (-5,6 місяця) і Ме (-7,0 місяця) для tR. У разі наявності інших дітей у сім'ї з РРІ порівняно з тими випадками, коли вони відсутні, tR був суттєво меншим ($p=0,008$) щодо М (-7,6 місяця) і Ме (-14,5 місяця). Значущість впливу повної зайнятості матері на роботі в якості фактора, що підвищує схильність дітей до РРІ, не була статистично вірогідною ($p=0,063$), на відміну від біваріативного визначення ВІШ для цього фактора (табл. 5). Слід додати, що аналіз за Капланом–Мейєром враховував пацієнтів, які «досягли» застосованого порогового рівня частоти ГРІ і які не досягли його (цензуровані дані). Очевидно, що використання методу Каплана–Мейєра з адаптованими параметрами обліку надало додаткові можливості для інтерпретації результатів досліджених у дітей факторів ризику РРІ.

Висновки

Отже, досліджені інтегральні показники рекурентного перебігу ГРІ, а саме ІnI і ІnR, у дітей віком 2–5 років перебувають переважно у зворотній слабкій або помірно вираженій кореляції з більшістю врахованих сімейних фак-

торів ризику. Це підтверджує взаємозв'язок між вищою схильністю до РРІ за наявності цих значущих факторів. Водночас застосоване біваріативне визначення ВШ показує, що вплив 9 з 19 окремо врахованих факторів поєднується із суттєвим підвищенням імовірності приналежності дітей до групи з частішими епізодами ГРІ. Найбільш значущими серед цих факторів є: 1) схильність матері й батька до РРІ в дошкільному віці (ВШ=3,529; $p<0,001$; 95% ДІ: 1,791–6,954); 2) наявність інших дітей у сім'ї, які мають або мали схильність до РРІ (ВШ=2,945; $p=0,009$; 95% ДІ: 1,292–6,717); 3) схильність матері до РРІ в дошкільному віці (ВШ=2,742; $p<0,001$; 95% ДІ: 1,495–5,029); 4) повна зайнятість матері на роботі протягом попереднього року (ВШ=2,364; $p=0,005$; 95% ДІ: 1,287–4,342); 5) середня освіта матері й батька (ВШ=2,333; $p=0,031$; 95% ДІ: 1,069–5,095). Використаний метод статистичного аналізу Каплана–Мейєра в адапто-

ваному вигляді дає змогу визначити середній медіанні значення tR, що створює нові можливості для інтерпретації отриманих результатів.

Перспективи подальших досліджень. Планується застосування додаткових методів статистичного аналізу, наприклад, регресійного мультиваріативного і кластерного, для визначення найвпливовіших факторів ризику РРІ та їхніх поєднань у дітей дошкільного віку.

Фінансування. Дослідження проведено в межах виконання ініціативної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії з дитячими інфекціями Луганського державного медичного університету (м. Рубіжне) — «Актуальні аспекти впливу перинатальних чинників на формування соматичної патології у дітей віком 1–14 років». Проведене наукове дослідження не мало зовнішніх джерел фінансування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Allinson J, Chaturvedi N, Wong A et al. (2023). Early childhood lower respiratory tract infection and premature adult death from respiratory disease in Great Britain: a national birth cohort study. *The Lancet*. 401. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00131-9.
- Ameli F, Brocchetti F, Mignosi S, Tosca MA, Gallo F, Ciprandi G. (2020). Recurrent respiratory infections in children: a study in clinical practice. *Acta Biomedica*. 91(4): e2020179. doi: 10.23750/abm.v91i4.8585.
- Asyiroh H, Setyoningrum RA, Fatmaningrum W, Utomo B. (2021). Risk Factors of Recurrent Upper Respiratory Tract Infection in Children Aged 3–60 Months at Primary Healthcare Centers (Puskemas) in Gresik. *Jurnal Respirasi*. 7(1): 8–13. doi: 10.20473/jr.v7-i.1.2021.8-13.
- Ballarini S, Rossi GA, Principi N, Esposito S. (2021). Dysbiosis in Pediatrics Is Associated with Respiratory Infections: Is There a Place for Bacterial-Derived Products? *Microorganisms*. 9(2): 448. doi: 10.3390/microorganisms9020448.
- Biezen R, Brijnath B, Grando D, Mazza D. (2017). Management of respiratory tract infections in young children — A qualitative study of primary care providers' perspectives. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*. 27: 15. doi: 10.1038/s41533-017-0018-x.
- Chernyshova LI. (2018). Recurrent respiratory diseases in children: the physician's action algorithm (lecture). *Sovremennaya pediatriya*. 3: 92–97. [Чернишова ЛІ. (2018). Рекурентні респіраторні захворювання у дітей: алгоритм дій лікаря (лекція). *Современная педиатрия*. 3: 92–97]. doi: 10.15574/SP.2018.91.92.
- De Benedictis FM, Bush A. (2018). Recurrent lower respiratory tract infections in children. *British Medical Journal*. 362: k2698. doi: 10.1136/bmj.k2698.
- Etrhuni S, Omar R, Hadid I. (2020). Risk factors of acute respiratory infections in children in Tripoli, Libya. *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences*. 12(3): 200–207. doi: 10.4103/ijmbs.ijmbs_77_20.
- Fathmawati F, Rauf S, Indraswari BW. (2021). Factors related with the incidence of acute respiratory infections in toddlers in Sleman, Yogyakarta, Indonesia: Evidence from the Sleman Health and Demographic Surveillance System. *PLoS ONE* 16(9): e0257881. doi: 10.1371/journal.pone.0257881.
- Kansen HM, Lebbink MA, Mul J et al. (2020). Risk factors for atopic diseases and recurrent respiratory tract infections in children. *Pediatric Pulmonology*. 55: 3168–3179. doi: 10.1002/ppul.25042.
- Marengo RL, Ciceran A, Del Río Navarro BE. (2017). Upper Respiratory Tract Infections in Children and Adults: Burden and Management. *European Medical Journal Respiratory*. 5 (14): 22–28. doi: 10.33590/emjrespir/10313231.
- Nagaraju K, Shah R, Ganapathy S et al. (2021). Practical Approach for the Diagnosis, Prevention, and Management of Recurrent Upper Respiratory Tract Infection in Children: Report from an Expert Closed-group Discussion. *Pediatric Infectious Disease*. 3: 105–112. doi: 10.5005/jp-journals-10081-1321.
- Ostryżek–Przeździecka K, Panczyk M, Bronikowski M, Gasiór JS, Feleszko W. (2023). Association of low physical activity with higher respiratory tract infections frequency among pre-school children. *Pediatric Research*. 94 (2): 594–602. doi: 10.1038/s41390-022-02436-7.
- Pedro CR, Freitas PP, Papoila AL et al. (2017). Respiratory diseases in children attending kindergartens: Health-related variables and mothers' psychological, parental, and marital functioning. *Health psychology open*. 4 (2): 2055102917724334. doi: 10.1177/2055102917724334.
- Schaad UB, Esposito S, Razi CH. (2016). Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide. *Archives of Pediatric Infectious Diseases*. 4(1): e31039. doi: 10.5812/pedinf.31039.
- Voloshin OM, Marushko Yu V, Savchenko II. (2023). A bootstrap analysis of immune status in preschool children suffering from recurrent respiratory infections. *Modern Pediatrics. Ukraine*.

- 3: 13–21. [Волошин ОМ, Марушко ЮВ, Савченко ІІ. (2023). Бутстреп-аналіз імунного статусу в дітей дошкільного віку з рекурентними респіраторними інфекціями. Сучасна педіатрія. Україна. 3: 13–21]. doi: 10.15574/SP.2023.131.13.
17. Voloshin OM, Marushko YuV. (2021). Retrospective analysis of predictor of recurrent respiratory infections in preschool children. Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy. 21 (2): 28–33. [Волошин ОМ, Марушко ЮВ. Ретроспективний аналіз предикторів рекурентних респіраторних інфекцій у дітей дошкільного віку. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 21 (2): 28–33]. doi: 10.31718/2077-1096.21.2.28.
18. Wang X, Li X, Jin C et al. (2021). Association Between Serum Vitamin A Levels and Recurrent Respiratory Tract Infections in Children. *Frontiers in Pediatrics*. 9: 756217. doi: 10.3389/fped.2021.756217.
19. Yunitawati D, Khairunnisa M, Latifah L. (2023). Maternal Characteristics as Predictors of the Incidence of Acute Upper Respiratory Infection in Children Under Five Years Old in Indonesia. *Proceedings of the 1st International Conference for Health Research – BRIN (ICHR 2022)*. doi: 10.2991/978-94-6463-112-8_46.
20. Zhou B, Niu W, Liu F et al. (2021). Risk factors for recurrent respiratory tract infection in preschool-aged children. *Pediatric Research*. 90: 223–231. doi: 10.1038/s41390-020-01233-4.
21. Zuccotti GV, Mameli C. (2015). Respiratory infections and immunostimulants in childhood: an update. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*. 4(2): e040218. doi: 10.7363/040218.
-

Відомості про авторів:

Волошин Олександр Миколайович — к.мед.н., доц., зав. каф. педіатрії з дитячими інфекціями ДЗ «Луганський державний медичний університет».

Адреса: м. Рівне, вул. 16 Липня, буд. 36. <https://orcid.org/0000-0001-7612-6521>.

Марушко Юрій Володимирович — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13; тел. (044) 234-40-62. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

Савченко Ірина Іванівна — асистент каф. внутрішніх хвороб № 1 ДЗ «Луганський державний медичний університет». Адреса: м. Рівне, вул. 16 Липня, буд. 36. <https://orcid.org/0000-0003-0820-2152>.

Осичнюк Лілія Михайлівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії з дитячими інфекціями ДЗ «Луганський державний медичний університет».

Адреса: м. Рівне, вул. 16 Липня, буд. 36. <https://orcid.org/0000-0002-6547-3023>.

Стаття надійшла до редакції 15.08.2023 р., прийнята до друку 18.11.2023 р.

УДК 616.34-002-053.36

**О.Г. Шадрін¹, Р.В. Мостовенко², М.Г. Горянська¹,
Т.Л. Марушко¹, А.А. Ковальчук¹**

Фактори ризику виникнення запальних захворювань кишечника в дітей раннього віку

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

²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 7(135): 33-37. doi 10.15574/SP.2023.135.33

For citation: Shadrin OG, Mostovenko RV, Horianska MH, Marushko TL, Kovalchuk AA. (2023). Risk factors of inflammatory bowel diseases in young children. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 33-37. doi 10.15574/SP.2023.135.33.

Останніми десятиліттями стрімко зростає рівень захворюваності на запальні захворювання в дитячій популяції та особливо у віковій групі дітей до 6 років. Фактори ризику значною мірою впливають на реактивну відповідь організму дитини та на ймовірність виникнення патології.

Мета — проаналізувати фактори ризику розвитку запальних захворювань кишечника з дуже раннім початком у дітей для поліпшення профілактики та ранньої діагностики цього захворювання.

Матеріали та методи. Детально ретроспективно вивчено анамнестичні дані 78 обстежених пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника: 17 пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника з дуже раннім початком та 61 дитина з запальним захворюванням кишечника, яке дебютувало після 6-річного віку.

Результати. До анамнестичних факторів ризику, які достовірно частіше відмічались у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника з дуже раннім початком порівняно з дітьми з запальними захворюваннями кишечника з початком після 6 років, належали: мимовільне переривання вагітності в анамнезі матерів пацієнтів, аутоімунні захворювання в родичів, супутні аутоімунні захворювання в пацієнтів, ранній початок штучного вигодовування (упродовж перших чотирьох місяців життя), перенесене інфекційне захворювання напередодні початку проявів запального захворювання кишечника.

Висновки. Врахування визначених факторів ризику запальних захворювань кишечника з дуже раннім початком забезпечує поліпшення профілактики та ранньої діагностики цього захворювання шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку.

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: запальне захворювання кишечника, діти, фактор ризику, ранній вік, військовий час.

Risk factors of inflammatory bowel diseases in young children

O.G. Shadrin¹, R.V. Mostovenko², M.H. Horianska¹, T.L. Marushko¹, A.A. Kovalchuk¹

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

²National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT», Kyiv, Ukraine

In recent decades, there has been a rapid increase in the incidence of inflammatory bowel diseases in the children's population, especially in the age group under 6 years old. Risk factors significantly affect the reactive response of the child's organism and the probability of a pathology occurrence.

Purpose — to analyze risk factors for the development of inflammatory bowel diseases with very early onset in children.

Materials and methods. The anamnestic data of 78 examined patients with inflammatory bowel diseases — 17 patients with inflammatory bowel diseases with a very early onset and 61 children with inflammatory bowel disease that debuted over 6 years of age — were studied in detail retrospectively.

Results. The anamnestic risk factors that were significantly more often observed in patients with inflammatory bowel diseases with a very early onset compared to children with inflammatory bowel diseases with an onset after 6 years of age included: spontaneous abortion in patients' mothers anamnesis, autoimmune diseases in relatives, the presence of concomitant autoimmune diseases in patients, early introduction of artificial feeding and the presence of an infectious disease just before the onset of inflammatory bowel disease.

Conclusions. Taking into account the identified risk factors of inflammatory bowel diseases with a very early onset will ensure the improvement of prevention and early diagnosis of this gastrointestinal disease in young children.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the 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: inflammatory bowel disease, children, risk factor, early age, war.

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) становлять одну з найактуальніших проблем сучасної дитячої гастроентерології. Ця група імуноопосередкованих захворювань, які включають хворобу Крона, виразковий коліт та неklasифікований коліт, може дебютувати в різному віці. Однак останніми десятиліттями стрімко зростає рівень цієї патології саме в дитячій популяції [4,24] та особливо у віковій групі дітей до 6 років [5,25].

За даними США, 2,3 з кожних 100 000 дітей віком до п'яти років мають виразковий коліт та у 5,4 на 100 000 дітей віком до 5 років відмічається хвороба Крона [13]. За даними канадських і французьких реєстрів, захворюваність на ЗЗК із початком до 6 років становить 0,4 на 100 000 дітей [6].

За епідеміологічними даними, 4–34% випадків ЗЗК у дітей маніфестують саме до 6-річного віку, а ранній початок ЗЗК суттєво

впливає на клінічну картину та особливості перебігу захворювання [1,6,9,12]. Саме тому багато авторів пропонують корекцію класифікації ЗЗК відповідно до віку маніфестації захворювання з виділенням групи дітей із ЗЗК із дуже раннім початком (дебют до 6-річного віку) — ЗЗКДРП [14,26]. Зокрема, до особливостей перебігу ЗЗКДРП можна віднести тотальне ураження товстого кишечника і при виразковому коліті, і при хворобі Крона, що ускладнює нозологічну диференційну діагностику [17]. Додатковим фактором, який спонукає до виокремлення групи ЗЗКДРП, є висока частота ЗЗК-подібних захворювань у цій віковій групі, більшість з яких представлені первинними імунodefіцитами та потребують специфічного лікування [7].

Фактори ризику значною мірою впливають на реактивну відповідь організму дитини та на вірогідність виникнення певної патології, а поєднання факторів ризику збільшує ймовірність реалізації захворювання.

На сьогодні немає остаточних даних щодо причин і механізмів розвитку ЗЗК. Однак відомими є вплив генетичних, екологічних, імунологічних факторів, особливості харчування та участь кишкової мікробіоти [3].

Генетичні фактори схильності є провідними в патогенезі ЗЗК [25]. Імовірність розвитку хвороби в найближчих родичів у 3–20 разів вища, ніж у популяції. Особливий прогрес у розумінні ролі генетики в патогенезі ЗЗК став можливим із розвитком технологій секвенування генома [18].

Щодо інфекційних факторів, хоча їхній вплив у розвитку ЗЗК залишається дискусійним, кілька досліджень показують підвищення ризику ЗЗК у пацієнтів із попереднім епізодом гострого гастроентериту [11,20]. Застосування антибіотиків та нестероїдних протизапальних препаратів при інфекційних захворюваннях також може бути додатковим фактором ризику виникнення ЗЗК [2,22].

Серед особливостей харчування в дітей звертає на себе увагу характер вигодовування, оскільки харчування дитини в молодшому віці впливає на мікробіом кишечника, зміни якого становлять важливий фактор патогенезу ЗЗК [21]. Грудне вигодовування стимулює розвиток і дозрівання слизової оболонки шлунково-кишкового тракту немовлят і може захистити їх від шлунково-кишкових інфекцій у грудному віці [8]. Крім того, підвищена чутливість до біл-

ка коров'ячого молока в дитинстві вважається одним із причинних факторів ЗЗК, особливо виразкового коліту [10].

Стрес як психосоціальний фактор може відігравати значну роль при ЗЗК, можливо, через активацію ентеральної нервової системи та вироблення прозапальних цитокінів [23].

Мета дослідження — проаналізувати фактори ризику розвитку ЗЗКДРП у дітей для поліпшення профілактики та ранньої діагностики цього захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Детально ретроспективно вивчено анамнестичні дані 78 обстежених пацієнтів із ЗЗК, госпіталізованих до ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» за 2018–2023 рр.: 17 пацієнтів із ЗЗКДРП та 61 дитина із ЗЗК, яке дебютувало після 6-річного віку.

Критерії залучення: верифікований діагноз ЗЗК. **Критерії вилучення:** скасування діагнозу ЗЗК за час катamnестичного обстеження. До участі в дослідженні залучено усіх госпіталізованих пацієнтів, які не мали критеріїв вилучення та відповідали критеріям залучення.

Усіх дітей, госпіталізованих до ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», обстежено відповідно до рекомендацій Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (ESPGHAN) щодо діагностики ЗЗК у дітей та підлітків (Revised Porto Criteria, 2014) [16].

Дослідження відкрите та ретроспективне, дозволене локальним комітетом з етики при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» та проведене з урахуванням принципів Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків дітей.

Дані дослідження оброблено методами математичної статистики з використанням електронних таблиць програми «Microsoft Excel» та пакету прикладних програм «Statistica for Windows» v.6.0, Stat Soft Inc. (США), SPSS 13.0. Вірогідність відмінностей порівняльних показників визначено за допомогою критерію Стюдента (t) і номінальних даних за допомогою точного критерію Фішера, відмінності прийнято статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчення розподілу пацієнтів відповідно до статі показало, що у групі дітей із ЗЗКДРП дещо переважали хлопчики, у групі дітей із ЗЗК з початком після 6 років — дівчатка, хоча дані не досягли порогу статистичної вірогідності (табл. 1).

Аналіз даних сімейного анамнезу обстежених дітей виявив, що верифікований діагноз ЗЗК серед родичів мали 4 (23,5%) дитини із ЗЗКДРП та 8 (13,1%) дітей із ЗЗК з початком після 6 років, різниця не досягала межі статистичної значущості ($p=0,293$).

Алергічні захворювання (бронхіальна астма, атопічний дерматит, поліноз) серед родичів мали 2 (11,7%) дитини із ЗЗКДРП, що перевищувало відсоток родичів з алергічними захворюваннями в групі дітей із ЗЗК з початком після 6 років (2 (3,3%) дитини), однак відмінності не були вірогідними ($p=0,309$).

Аутоімунні захворювання в родині (ювенільний ідіопатичний артрит та псоріаз) вірогідно частіше зустрічались у родичів пацієнтів із ЗЗКДРП (2 (11,7%) дитини) порівняно з групою ЗЗК з початком після 6 років, у родичів яких ця патологія не реєструвалася ($p=0,007$).

Аналіз даних акушерського анамнезу матерів обстежених дітей засвідчив, що мимовільне переривання вагітності статистично частіше відмічалось в анамнезі матерів дітей із ЗЗКДРП (2 (11,7%) дитини), ніж у дітей групи ЗЗК

із початком після 6 років, у матерів яких не спостерігалось епізодів мимовільного переривання вагітності ($p=0,007$).

Дані інфекційного анамнезу наведено в таблиці 2.

Не виявлено вірогідних відмінностей за результатами порівняння даних інфекційного анамнезу в дітей обох груп.

Аналіз супутніх захворювань включав наявність алергічних та аутоімунних захворювань у пацієнтів із ЗЗК в обох групах (табл. 3).

Поєднання ЗЗК з алергічними захворюваннями мали 3 (17,6%) дитини із ЗЗКДРП, що перевищувало відсоток дітей (7 (11,4%) пацієнтів) у групі ЗЗК з початком після 6 років, які мали супутні алергічні захворювання, однак дані не досягли межі статистичної вірогідності ($p=0,501$).

Супутні аутоімунні захворювання відмічались у 5 (29,5%) дітей із ЗЗКДРП, що вірогідно частіше, ніж серед дітей із ЗЗК з початком після 6 років, у яких не було поєднання з іншими аутоімунними захворюваннями ($p<0,01$). Тож, як супутні аутоімунні захворювання в дитини, так і аутоімунні захворювання в батьків можуть бути фактором ризику більш раннього дебюту ЗЗК у дітей.

Батьки відмічали перенесене інфекційне захворювання (гостре респіраторне вірусне захворювання, інфекція COVID-19, гострі кишкові інфекції) напередодні початку проявів ЗЗК у 13 (76,5%) дітей із ЗЗКДРП, що вірогід-

Розподіл обстежених дітей обох груп відповідно до статі, абс. (%)

Таблиця 1

ЗЗКДРП		ЗЗК із початком після 6 років	
чоловіча стать	жіноча стать	чоловіча стать	жіноча стать
10 (58,8)	7 (41,2)	28 (45,9)	33 (54,1)

Частота інфекційних захворювань в анамнезі у дітей обох груп, абс. (%)

Таблиця 2

Захворювання	ЗЗКДРП, n=17	ЗЗК із початком після 6 років, n=61
Сепсис	0	0
Пневмонія	2 (11,7)	1 (1,6)
Інфекції шкіри	1 (5,9)	0
Пієлонефрит	0	1 (1,6)

Частота супутніх захворювань у дітей обох груп, абс. (%)

Таблиця 3

Захворювання	ЗЗКДРП, n=17	ЗЗК із початком після 6 років, n=61
Атопічний дерматит	2 (11,7)	4 (6,5)
Бронхіальна астма	0	3 (4,9)
Алергічний риніт	1 (5,9)	0
Целиакія	1 (5,9)	0
Аутоімунний тиреоїдит	1 (5,9)	0
Ювенільний ідіопатичний артрит	1 (5,9)	0
Селективний дефіцит IgA	1 (5,9)	0

Таблиця 4

Кількість дітей з первинно встановленим діагнозом запального захворювання кишечника серед госпіталізованих дітей двох вікових груп у 2018–2022 рр., абс.

Група дітей	2022 р.	2021 р.	2020 р.	2019 р.	2018 р.
ЗЗКДРП	9	3*	1*	2*	2*
ЗЗК із початком після 6 років	16	11	10	12	12

Примітка: * — різниця достовірна відносно показника за 2022 р. ($p < 0,05$).

но частіше ($p=0,026$), ніж серед дітей із ЗЗК із початком після 6 років — 28 (45,9%). Наявність інфекційного захворювання в анамнезі може бути фактором ризику більш раннього початку проявів ЗЗК, однак такі закономірності можуть бути наслідком і більшого звертання уваги батьками на факт інфекційних захворювань у дітей раннього віку порівняно з дітьми шкільного віку.

На грудному або змішаному вигодовуванні як мінімум до 6-місячного віку було 10 (58,8%) дітей із ЗЗКДРП та 42 (68,9%) дитини із ЗЗК з початком після 6 років, різниця не була статистично вірогідною ($p=0,438$). На противагу цьому, ранній початок догодовування молочними сумішами (упродовж перших чотирьох місяців життя) вірогідно частіше ($p < 0,05$) відмічався серед пацієнтів із ЗЗКДРП (13 (76,5%) дітей) порівняно з групою дітей із початком ЗЗК після 6 років (25 (40,9%) дітей), що може розглядатись як фактор ризику більш ранніх проявів ЗЗК.

У зв'язку з численними даними щодо негативного впливу стресу на виникнення та загострення ЗЗК у дитячому віці проаналізовано частоту встановлення діагнозу ЗЗК упродовж останніх 5 років у ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (табл. 4).

Виявлено, що за 2022 р. під час війни вірогідно частіше діагностувалися ЗЗКДРП порівняно з попередніми роками ($p < 0,05$), що робить важливим подальше дослідження можливих факторів негативного впливу

воєнного стану на виникнення та загострення ЗЗК у дітей.

Також відмічено, що серед 25 обстежених дітей, яким первинно встановили діагноз ЗЗК після початку воєнних дій 24 лютого 2022 року, 88% були вимушено внутрішньо переміщеними особами. Це може свідчити, що стрес, який виникає під час війни, у тому числі від зміни місця проживання, втрати звичної кімнати, іграшок, друзів, зміни харчування, стресу батьків, імовірно, впливає на реалізацію ЗЗК. Потрібні подальші дослідження в цьому напрямку.

Висновки

Врахування факторів ризику ЗЗКДРП забезпечить поліпшення профілактики та ранньої діагностики цього захворювання шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку.

У дітей із ЗЗКДРП, на відміну від дітей із ЗЗК із початком після 6 років, статистично вірогідно частіше відмічаються мимовільне переривання вагітності в анамнезі матерів ($p=0,007$), обтяжений індивідуальний ($p < 0,01$) та сімейний анамнез ($p=0,007$) з аутоімунних захворювань, ранній початок штучного вигодовування (упродовж перших чотирьох місяців життя) ($p < 0,05$) і перенесене інфекційне захворювання напередодні початку проявів ЗЗК ($p=0,026$).

Збільшення частоти хворих на ЗЗКДРП під час війни актуалізує вивчення факторів ризику виникнення та загострення ЗЗК, пов'язаних із негативним впливом воєнного стану.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Aloï M, Lionetti P, Barabino A, Guariso G et al. (2014). Phenotype and disease course of early-onset pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 20(4): 597–605.
2. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES et al. (2012). Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med.* 156: 350.
3. Baumgart DC, Carding SR. (2007). Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet.* 369: 1627–1640.
4. Benchimol E, Fortinsky K, Gozdyra P, Van den Heuvel M et al. (2011). Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis.* 17(1): 423–439.
5. Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Carroll MW et al. (2017). Trends in Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Canada: Distributed Network Analysis of Multiple Population-Based Provincial Health Administrative Databases. *Am J Gastroenterol.* 112(7): 1120–1134.
6. Bequet E, Sarter H, Fumery M, Vasseur F et al. (2017). Incidence and Phenotype at Diagnosis of Very-early-onset Compared with Later-onset Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study [1988–2011]. *J Crohns Colitis.* 11(5): 519–526.
7. Capriati T, Cardile S, Papadatou B, Romano C, Knafelz D, Bracci F, Diamanti A. (2016). Pediatric inflammatory bowel

- disease: specificity of very early onset. *Expert Rev Clin Immunol.* 12(9): 963–972.
8. Davis MK. (2001). Breastfeeding and chronic disease in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am.* 48: 125.
 9. Duricova D, Burisch J, Jess T, Gower-Rousseau C et al. (2014). Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: An update on the population-based literature. *J Crohn's Colitis.* 8(11): 1351–1361.
 10. Glassman MS, Newman LJ, Berezin S, Gryboski JD. (1990). Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 85: 838.
 11. Gradel KO, Nielsen HL, Schønheyder HC, Ejlsøen T, Kristensen B, Nielsen H. (2009). Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology.* 137(2): 495–501.
 12. Hwang S, Kim J, Im J, Ye B et al. (2017). Influence of age at diagnosis on the clinical characteristics of Crohn's disease in Korea: Results from the CONNECT study. *J Gastroenterol Hepatol.* 32(10): 1716–1722.
 13. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K et al. (2007). The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 5: 1424.
 14. Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, Singh N, Snapper S, Elkadri A, Grossman AB. (2020). North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients With Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 70(3): 389–403.
 15. Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, Brazier F, Debeugny S, Marti R et al. (2007). Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. *Am J Gastroenterol.* 102(1): 122–131.
 16. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher J et al. (2014). The ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 58(6): 795–806.
 17. Mamula P, Telega GW, Markowitz JE, Brown KA, Russo PA, Piccoli DA, Baldassano RN. (2002). Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. *Am J Gastroenterol.* 97(8): 2005–2010.
 18. Mirkov MU, Verstockt B, Cleyne I. (2017). Genetics of inflammatory bowel disease: beyond NOD2. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2(3): 224–234.
 19. Mouzan MI, Saadah O, Al-Saleem K et al. (2014). Incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Saudi Arabia: a multicenter national study. *Inflamm Bowel Dis.* 20(6): 1085–1090.
 20. Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS. (2008). Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 135(3): 781–786.
 21. Shadrin OH, Marushko RV, Briuzghina TS та ін. (2010). Функціональне харчування та запальні захворювання кишечника у дітей раннього віку. *Современная педиатрия.* 6(34): 82–86. [Шадрін ОГ, Марушко РВ, Брюзгіна ТС та ін. (2010). Функціональне харчування та запальні захворювання кишечника у дітей раннього віку. *Современная педиатрия.* 6(34): 82–86].
 22. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. (2011). Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 106(12): 2133–2142.
 23. Singh S, Graff LA, Bernstein CN. (2009). Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD? *Am J Gastroenterol.* 104(5): 1298–1313.
 24. Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. (2018). Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 24(25): 2741–2763.
 25. Uhlig HH, Charbit-Henrion F, Kotlarz D et al. (2021). Clinical Genomics for the Diagnosis of Monogenic Forms of Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper From the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 72(3): 456–473.
 26. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, Ouahed J, Wilson DC, Travis SP, Turner D, Klein C, Snapper SB, Muise AM; COLORS in IBD Study Group and NEOPICS. (2014). The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 147(5): 990–1007.

Відомості про авторів:

Шадрін Олег Геннадійович — д.мед.н, проф., зав. відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-73. <https://orcid.org/0000-0002-5901-7013>.

Мостовенко Раїса Василівна — к.мед.н., зав. інфекційного діагностичного боксового відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.

Горяньська Марина Геннадіївна — мол.н.с. відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-1820-8972>.

Марушко Тетяна Лемарівна — к.мед.н., пров.н.с. відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +38 (044) 483-06-20-51. <https://orcid.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 ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Стаття надійшла до редакції 14.07.2023 р., прийнята до друку 18.11.2023 р.

V.O. Kolisnyk, Y.V. Odynets

Calcium-sensing receptor protein as a prognostic predictor of asthma formation and exacerbation in young children

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 7(135): 38-43. doi 10.15574/SP.2023.135.38

For citation: Kolisnyk VO, Odynets YV. (2023). Calcium-sensing receptor protein as a prognostic predictor of asthma formation and exacerbation in young children. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 38-43. doi 10.15574/SP.2023.135.38.

Asthma remains the most common non-communicable disease among children, which often has a chronic course and leads to disability. Particular attention should be paid to the diagnosis of asthma in young children. To date, the calcium-sensing receptor (CaSR) is considered to be one of the specific markers in the development of bronchial obstructive diseases.

Purpose — to assess the level of CaSR protein and its significance in preschool children with asthma.

Materials and methods. The study included 37 patients divided into 3 groups. The Group 1 — children with mild persistent asthma (n=20), the Group 2 — children with moderate persistent asthma (n=17), the Group 3 — almost healthy children (n=20). The study of CaSR protein levels in the blood serum of patients with asthma was performed twice — in the first 2 days of clinical manifestations of the disease and when remission was achieved. The level of CaSR protein in the blood serum was analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). All statistical analyses were performed using StatSoft STATISTICA version 8.0 (Tulsa, Oklahoma) and MedCalc version 17.2 statistical software.

Results. There was no significant difference in CaSR protein levels between the Group 1 and the Group 2. The level of CaSR protein was significantly lower in the Group 1 and the Group 2 both in the period of acute and remission than in the control group. The level of the marker in the period of disease flare-up in the Group 1 and the Group 2 was significantly lower than in children of the same groups in the period of remission.

Conclusions. In all patients with asthma, the level of CaSR protein at the acute stage of the disease is lower than at the remission stage, which is obviously associated with its redistribution from the peripheral blood to the smooth muscle of the lungs.

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: asthma, calcium-sensitive receptor protein, calcium metabolism, children.

Білок кальцій-чутливого рецептора як прогностичний предиктор формування та загострення бронхіальної астми в дітей молодшого віку

В.О. Колісник, Ю.В. Одинець

Харківський національний медичний університет, Україна

Найпоширенішою неінфекційною хворобою серед дитячого населення залишається бронхіальна астма (БА), що досить часто має хронічний перебіг і призводить до інвалідизації. Особливу увагу слід приділяти діагностуванню БА в дітей молодшого віку. На сьогодні серед специфічних маркерів у розвитку бронхообструктивних захворювань розглядають кальцій-чутливі рецептори (CaSR).

Мета — оцінити рівень білка CaSR та його значення в дітей дошкільного віку, хворих на БА.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 37 пацієнтів, яких поділено на три групи. Група 1 — діти з БА легкого персистуючого перебігу (n=20), Група 2 — діти з БА середнього персистуючого перебігу (n=17), Група 3 (контрольна) - практично здорові діти (n=20). Дослідження рівня білка CaSR у сироватці крові пацієнтів, хворих на БА, проведено двічі — у перші дві доби клінічних проявів захворювання та після досягнення ремісії. Рівень білка CaSR у сироватці крові проаналізовано методом імуноферментного аналізу. Усі статистичні аналізи виконано за допомогою пакетної програми «StatSoft STATISTICA» версії 8.0 (Талса, Оклахома) і статистичного програмного забезпечення «MedCalc» версії 17.2.

Результати. Вірогідної різниці рівня білка CaSR між Групами 1 і 2 не виявлено. Рівень білка CaSR був вірогідно нижчим у Групах 1 і 2 як у період розпалу, так і в період ремісії, ніж у групі контролю. Рівень показника в період розпалу захворювання в Групах 1 і 2 був достовірно нижчим, ніж у дітей тих самих груп у період ремісії.

Висновки. У всіх пацієнтів із БА рівень білка CaSR на етапі розпалу захворювання нижчий, ніж на етапі ремісії, що очевидно пов'язано з його перерозподілом із периферичної крові до гладенької мускулатури легень.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: бронхіальна астма, білок кальцій-чутливих рецепторів, кальцієвий обмін, діти.

Introduction

Asthma remains one of the most common non-communicable diseases among children worldwide, which often leads to disability, significantly affects the quality of life of a sick child and the moral and psychological state of their family [6,15]. According to epidemiologic studies, the prevalence of this disease in the world ranges from 1% to 18%, and among children – from 5% to 10%. The proportion of asthma in all respiratory pathology ranges from 0.6% to 2%. According to the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine, in recent years, the incidence of asthma in children has been ranging from 0.6–0.5%, which, in particular, indicates the problem of underdiagnosis of the disease [2]. In Ukraine, this disease ranks 4th in the structure of total disability among children aged 10–14 years [10,17].

Asthma is a heterogeneous disease with different mechanisms of development, but the main component is the inflammatory process. Depending on this, four ways of developing this disease can be distinguished: eosinophilic, neutrophilic, mixed granulocytic, and eosinophilic-granulocytic [11]. Particular attention should be paid to the diagnosis of asthma in young children, which is quite a challenge. To date, researchers propose to consider asthma in terms of vitamin D and calcium metabolism disorders, which is of great importance in the mineral metabolism of young children. Recent experiments have shown a link between vitamin D deficiency and an increased risk of developing asthma [4,7]. It has been reported that a decrease in serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels correlates with an increase in the prevalence of the disease, hospitalization, and the number of emergency room visits, as well as worsening lung function and increased airway hypersensitivity in children with asthma [1].

Currently, research is ongoing to identify specific markers of obstructive respiratory disease, with the calcium-sensing receptor (CaSR) playing an important role. The CaSR is a unique G-protein-coupled receptor (GPCR) that is activated by extracellular Ca^{2+} and other physiological cations, including Mg^{2+} , amino acids, and polyamines. Being the main controller of the extracellular Ca^{2+} homeostatic system, it is expressed at high levels in the parathyroid gland, kidneys, intestines and bones, regulates the secretion of parathyroid hormone (PTH), vita-

min D synthesis, secretion of digestive hormones, airway constriction, cardiovascular effects, cell differentiation and proliferation, as well as Ca^{2+} uptake and resorption, respectively [5,8,13]. According to a study, CaSR expression in human bronchial biopsies and in mouse interlobular bronchi is increased during asthma [19]. To date, there are no data on the study of this indicator in the peripheral blood of children with asthma, which drew our attention to this study.

The **purpose** of the study – to evaluate the level of CaSR protein and its value in preschool children with asthma.

Materials and methods of the study

A cohort prospective study was conducted at the Municipal Clinical Children's Hospital No. 16 Kharkiv City Council based on the pulmonology department in the period from September 2021 to February 2022, which included children with persistent asthma of mild to moderate severity who were treated and examined in the clinic.

Inclusion criteria: informed consent signed by the patient's parents; patient's age from 1 to 6 years; diagnosis of asthma. Exclusion criteria: acute and chronic nonspecific upper respiratory tract disease; bronchopulmonary dysplasia; congenital malformations of the lungs and bronchial tree; secondary lung damage in the setting of diffuse connective tissue diseases, neoplasms of any localization.

The study included 37 patients aged 4 to 6 years, including 15 boys and 22 girls who met the inclusion criteria and had no exclusion criteria. The diagnosis of asthma was made by a pediatric respiratory specialist-pulmonologist, according to the GINA 2020 guidelines. All patients were diagnosed with persistent asthma of mild to moderate degree, with a mild to moderate attack. Depending on the age of the patients and the clinical course of asthma, they were divided into 2 groups (the Group 1 – children under 5 years of age with persistent mild asthma, the Group 2 – over 5 years of age with moderate asthma).

In children under 5 years of age, the diagnosis was based on the presence of shortness of breath, dry wheezing and cough, allergic diseases in history, allergen sensitization, asthma in history in first-degree relatives, response to bronchodilators and clinical improvement within 3 months while receiving specific therapy. In patients over 5 years of age, the diagnosis of asthma was based

on typical respiratory symptoms and pulmonary function tests. Patients received specific treatment according to the global GINA 2020 guidelines. All patients underwent a clinical history, physical examination, and laboratory evaluation.

The study of serum 25(OH)D and IgE levels was performed once, by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), according to the instructions for use of reagent kits. IgE levels >60.0 IU/ml were considered elevated in children under 4–5 years of age, and >90.0 IU/ml in children over 6 years of age, according to reference values. The serum 25(OH)D level below 10 ng/ml was considered a deficiency, 10 to 29 ng/ml – insufficiency, 30–100 ng/ml – normal, according to the World Health Organization (WHO) recommendations.

The study of CaSR protein levels in the blood serum of patients with asthma was performed twice – in the first 2 days of clinical manifestations of the disease and when remission was achieved. Blood samples were taken in the morning using the standard venipuncture technique, or from a venous catheter. The level of CaSR in the blood serum was analyzed by ELISA using commercial kits (CaSR ELISA Kit Human E-EL-H0621, Elabscience, USA, protocol No. 2301070).

The control group consisted of 20 healthy children (of similar age and gender) who had no manifestations of upper respiratory tract disease or other acute pathology in the last month. Parents of all patients and children in the control group were educated about the study and voluntary written informed consent was obtained.

All statistical analyses were performed using StatSoft STATISTICA version 8.0 (Tulsa, Oklahoma) and MedCalc version 17.2 statistical software. Nonparametric methods were used. The median (Me) and interquartile range (Lq – lower quartile; Uq – upper quartile) were determined. The Mann–Whitney U test (MW) was used to compare two samples. The difference in parameters was considered statistically significant at $p < 0.05$. The H criterion of the Kruskal–Wallis analysis of variance (KW) was used. For the comparison of indices of dependent samples, the Wilcoxon non-parametric criterion (t test) was used. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn for the variables to determine the optimal cutoff values for endpoint prediction. For ROC analysis, an area under the curve (AUC) of 1.0 indicates perfect discrimination, while an

area of 0.5 indicates that the test discriminates no better than by chance.

Results and discussion

The distribution of patients by age and gender in the examined groups of children did not show a statistically significant difference.

Physical examination of patients in both groups revealed general clinical symptoms of asthma exacerbation in the form of mild expiratory dyspnea and dry cough. The percussion was determined over the entire surface of the chest. Auscultation revealed prolonged exhalation and rigid breathing. The anamnestic data did not have a statistically significant difference in the groups. No significant difference was found in the comparison of laboratory parameters in the groups (Table 1).

Levels of Ca and 25(OH)D in blood serum

The analysis of calcium metabolism revealed that the level of Ca in the Group 1 during the acute phase of the disease and in remission was almost the same and amounted to Me 2.20 (2.00; 2.36) mmol/l, 2.20 (2.10; 2.35) mmol/l, respectively. The level of Ca in the Group 2 during the period of disease and in remission was Me 2.10 (2.00; 2.22) mmol/L, 2.20 (2.00; 2.22) mmol/L and did not differ significantly. In the control group, this figure was 2.40 (2.27; 2.53) mmol/L. Statistical processing using the Kruskal–Wallis test revealed that the H criterion for Ca was significantly high in children during the clinical manifestations ($H=16.805$; $p < 0.01$) and in remission ($H=16.909$; $p < 0.01$), and the level of this parameter depended on the patient's belonging to one group or another.

The level of 25(OH)D in the Group 1 and the Group 2 was Me 27.35 (24.75; 29.20) IU/mL, 27.50 (26.40; 29.00) IU/mL, respectively, and was lower than in the control group Me 30.00 (31.50; 27.50) IU/mL. Statistical analysis using the Kruskal–Wallis test revealed that the H criterion for 25(OH)D in the Group 1 and the Group 2 ($H=7.88$; $p > 0.05$) was statistically insignificant. When comparing the values of Ca and 25(OH)D in pairs, no significant difference was found between the Group 1 and the Group 2 ($p < 0.05$). The level of these parameters was significantly lower in the Group 1 and the Group 2, both during the acute and remission periods, than in the control group ($p < 0.05$). The level of Ca and 25(OH)D in the period of disease in the Group 1 and the Group 2, and in the same groups in the period

Table 1

The main group clinical and laboratory data

Sign	The Group 1 (<5 years old) (n=20)	The Group 2 (>5 years old) (n=17)	Control (n=20)	p
Gender, M/F	8/12	7/10	9/11	p>0.05
Age, years at recruitment Me (Lq; Uq)	4.46 (4.00; 5.00)	5.88 (5.80; 6.00)	4.00 (3.25; 4.75)	p>0.05
Presence of atopic dermatitis and food allergy in children	12/20	11/17	–	p=0.3321 p>0.05
Localized form of atopic dermatitis (among children with atopic dermatitis)	9/12	8/11	–	–
Generalized form of atopic dermatitis (among children with atopic dermatitis)	3/12	3/11	–	–
Positive family allergic history and asthma in relatives	14/20	12/17	15% (3/20)	p>0.05
Positive allergic rhinitis in children	6/20	6/17	–	p>0.05
Seasonal course of allergic rhinitis (among children with positive allergic rhinitis)	4/6	4/7	–	–
Year-round allergic rhinitis (among children with positive allergic rhinitis)	2/6	3/7	–	–
Body temperature (degrees Celsius)	36.75 (36.60; 37.00)	36.70 (36.60; 36.80)	36.60 (36.50; 36.60)	–
Heart rate (beats per minute)	102.00 (99.00; 107.00)	102.00 (100.00; 106.00)	99.00 (98.00; 105.00)	–
Breathing rate (per minute)	24.00 (22.00; 26.00)	24.00 (22.00; 26.00)	22.00 (20.00; 24.00)	–
Peripheral oxygen saturation (SpO ₂), (%)	97.00 (96.00; 98.00)	97.00 (96.00; 98.00)	99.00 (99.00; 100.00)	–
High eosinophil blood parameters, (more than 5%)	50% (10/20)	53% (9/17)	–	–
IgE increase, IU/ml Me (Lq; Uq)	700.00 (320.00; 877.00)	690.00 (280.00; 816.00)	–	–

Table 2

Serum CaSR protein level (ng/ml) in children with asthma during the period of clinical manifestations and in remission, (Me (Lq; Uq))

Groups	CaSR in clinical manifestations	CaSR in remission	TW
The Group 1 (<5 years) n=20	2.89 (2.28; 3.51)	5.04 (4.47; 5.48)	p<0.001
The Group 2 (>5 years) n=17	3.00 (2.41; 3.21)	5.50 (5.11; 5.81)	p<0.001
Control n=20	13.31 (12.34; 13.90)	13.31 (12.34; 13.90)	–
	KW: H=38.308; p<0.001 MW: p ₁₋₂ >0.05 p _{1-control} <0.001 p _{2-control} <0.001	KW: H=38.759; p<0.001 MW: p ₁₋₂ >0.05 p _{1-control} <0.001 p _{2-control} <0.001	–

Notes: KW — the Kruskal–Wallis analysis of variance; MW — the Mann–Whitney U test; H — is an indicator of the result of statistical calculation by the Kruskal–Wallis method; TW — Wilcoxon non-parametric criterion (pairs test).

of remission did not have a significant difference (p<0.05).

CaSR level in blood serum

Statistical analysis using the Kruskal–Wallis test revealed that the H criterion for CaSR protein was significantly high in children during the clinical manifestations (H=38.308; p<0.001) and in remission (H=38.759; p<0.001), and the level of this parameter depends on the patient's belonging to one group or another.

The level of CaSR protein was significantly lower in the Group 1 and the Group 2 both during the acute and remission periods than in the control

group. The level of CaSR protein in the period of disease in the Group 1 and the Group 2 was significantly lower than in children of the same groups in the period of remission (Table 2).

Predictive range

In predicting the risk of developing asthma, it was found that CaSR protein levels below 6.508 ng/ml in the serum of patients may indicate the probable formation of asthma (Fig. 1). If the level of this indicator is less than 4.008 ng/ml, there is a risk of developing an exacerbation of asthma (Fig. 2).

CaSR as an integral membrane protein in the development of asthma has been studied recently.

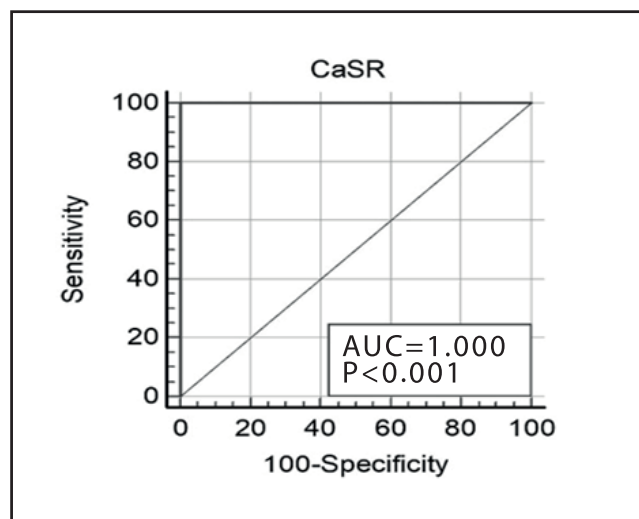


Fig. 1. Prognostic criteria for the formation of asthma in children

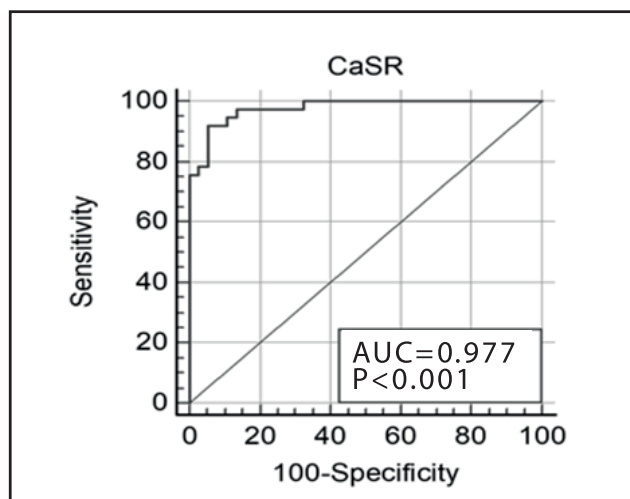


Fig. 2. Predictive criteria for the risk of asthma exacerbation in children

It is known to be involved in the development of human embryonic lung tissue [3]. Currently, there are studies confirming an increase in the expression of this indicator in smooth muscle biopsy in a mouse model of albumin-induced asthma and in humans. It has been proven that the level of CaSR increases in the asthmatic state in airway smooth muscle cells and targets locally produced polycations to cause hypersensitivity and inflammation [15,16]. Researchers have also shown that CaSR promotes the proliferation of airway smooth muscle cells to further trigger their contractility, thus participating in the development of asthma in adulthood [17].

In our study, the level of CaSR protein was significantly reduced during the disease's peak. It can be assumed that this is due to a certain redistribution of CaSR protein in the peripheral blood and, thus, its possible increase in bronchial smooth muscle cells [16], since CaSR is known to be actively involved in the inflammatory process [9].

The high levels of CaSR protein in the serum of the control group of patients may indicate a decrease in its expression in the smooth muscle bronchi in children without a history of obstruction and its redistribution to the peripheral blood. This result was confirmed in a study that showed that in adult patients with asthma and mice sensitized to allergens, more CaSR was detected in the smooth muscle bronchial epithelium than in healthy subjects [18].

A large number of studies have been conducted on CaSR gene mutation and its functions associated with calcitropic organs, such as the parathyroid gland [8]. Abnormal expression and function

of CaSR is associated not only with calcitropic disorders, such as hyper- and hypoparathyroidism, but also with diseases related to non-calcitropic systems, such as the nervous, reproductive, and respiratory systems, and even with diseases such as chronic inflammation and cancer [12]. It is possible that some genetic mutations or the immaturity of CaSR itself can lead to a decrease or increase in its serum levels in children.

The relationship of CaSR not only with extracellular Ca but also with vitamin D remains important [5]. In our study, there was a slight decrease in the level of Ca in the blood of children with asthma compared to the control group. Vitamin D deficiency was observed to a greater extent in children with asthma. These findings can be attributed to the age of patients, when there is an increased metabolism at the stage of active growth. On the other hand, an active inflammatory process in asthma exacerbation is accompanied by Ca accumulation in bronchial smooth muscle along with CaSR activation, which can also lead to a decrease in peripheral blood Ca in a growing body.

Currently, there are no available literature data on the role of CaSR protein in the development and course of asthma in children.

The performed ROC analysis allowed us to determine which levels of CaSR protein in the blood serum can predict exacerbation of asthma or its development, and had prognostic significance.

Conclusions

In all patients with asthma, the serum CaSR protein level at the acute stage of the disease is lower than at the remission stage, which is obviously due

to its redistribution from the peripheral blood to the smooth muscle of the lungs.

The lowest levels of CaSR protein in the blood serum of patients with asthma at the acute stage of the disease compared to the remission period and the control group. The decrease in inflammation and bronchial obstruction is accompanied by a slight increase in CaSR protein in the peripheral blood. The highest levels of CaSR protein in peripheral blood may confirm the absence of an inflammatory and bronchial obstructive component in bronchial smooth muscle.

In our opinion, the concentration of the index in the blood serum of children with asthma below CaSR protein <6.508 ng/ml can be considered as an additional marker of asthma formation, and CaSR protein <4.008 ng/ml as a marker of the risk of developing the disease.

Prospects for further research

Our study has shown that the level of CaSR protein in the blood serum of children significantly decreases during exacerbations of asthma. This, in turn, may be important in predicting the exacerbation and formation of asthma. These observations are important for further examination and treatment of patients.

No conflict of interests was declared by the authors.

Gratitude

We thank all patients and their families for agreeing to participate in our study. This article is part of the research work of the Department of Pediatrics No. 2, with the financial support of Kharkiv National Medical University.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Ali NS, Nanji K. (2017, May 29). A Review on the Role of Vitamin D in Asthma. *Cureus*. 9 (5): e1288. doi: 10.7759/cureus.1288.
2. Antypkin YuH, Chumachenko NH, Umanets TR, Lapshyn VF. (2016). Analiz zakhvoriuvanosti ta poshyrenosti bronkhialnoi astmy v ditei riznykh vikovykh hrup po rehionakh Ukrainy. *Perinatologiya yu pedyatriya*. 1 (65): 95–99. [Антипкін ЮГ, Чумаченко НГ, Уманець ТР, Лапшин ВФ. (2016). Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України. *Перинатологія і педіатрія*. 1 (65): 95–99].
3. Brennan SC, Wilkinson WJ, Tseng HE, Finney B, Monk B, Dibble H, Quilliam S, Warburton D, Galletta LJ, Kemp PJ, Riccardi D. (2016, Feb 25). The extracellular calcium-sensing receptor regulates human fetal lung development via CFTR. *Sci Rep*. 6: 21975. doi: 10.1038/srep21975.
4. Carroll KN, Gebretsadik T, Larkin EK, Dupont WD, Liu Z, Van Driest S, Hartert TV. (2011, Sep). Relationship of maternal vitamin D level with maternal and infant respiratory disease. *Am J Obstet Gynecol*. 205 (3): 215.e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2011.04.002. Epub 2011 Apr 13.
5. Díaz-Soto G, Rocher A, García-Rodríguez C, Núñez L, Villalobos C. (2016). The Calcium-Sensing Receptor in Health and Disease. *Int Rev Cell Mol Biol*. 327: 321–369. doi: 10.1016/b.s.ircmb.2016.05.004. Epub 2016 Jun 25.
6. Global Initiative for Asthma (GINA). (2020). The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. URL: <https://www.ginasthma.org>. [Last accessed at: 01.06.2020].
7. Hall SC, Fischer KD, Agrawal DK. (2016, Feb). The impact of vitamin D on asthmatic human airway smooth muscle. *Expert Rev Respir Med*. 10 (2): 127–135. doi: 10.1586/17476348.2016.1128326. Epub 2015 Dec 28.
8. Hannan FM, Kallay E, Chang W, Brandi ML, Thakker RV. (2018, Dec). The calcium-sensing receptor in physiology and in calcitropic and noncalcitropic diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 15 (1): 33–51. doi: 10.1038/s41574-018-0115-0.
9. Hendy GN, Canaff L. (2016, Jan). Calcium-sensing receptor, proinflammatory cytokines and calcium homeostasis. *Semin Cell Dev Biol*. 49: 37–43. doi: 10.1016/j.semcdb.2015.11.006.
10. Iaroshchuk LB. (2015). Predictability and risk factors of severe bronchial asthma in children. *Asthma and Allergy*. 2: 47–52.
11. Israel E, Reddel HK. (2017, Sep 7). Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*. 377 (10): 965–976. doi: 10.1056/NEJMra1608969.
12. Kallay E. (2018, May 8). Editorial: Physiology and Pathophysiology of the Extracellular Calcium-Sensing Receptor. *Front Physiol*. 9: 413. doi: 10.3389/fphys.2018.00413.
13. Leach K, Hannan FM, Josephs TM, Keller AN, Møller TC, Ward DT et al. (2020, Jul). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CVIII. Calcium-Sensing Receptor Nomenclature, Pharmacology, and Function. *Pharmacol Rev*. 72 (3): 558–604. doi: 10.1124/pr.119.018531.
14. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. (2018, Feb 24). Asthma. *Lancet*. 391 (10122): 783–800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1. Epub 2017 Dec 19.
15. Ramratnam SK, Bacharier LB, Guilbert TW. (2017, Jul-Aug). Severe Asthma in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 5 (4): 889–898. doi: 10.1016/j.jaip.2017.04.031. PMID: 28689839.
16. Roesler AM, Wicher SA, Ravix J, Britt RD Jr, Manlove L, Teske JJ, Cummings K, Thompson MA, Farver C, MacFarlane P, Pabelick CM, Prakash YS. (2019, Aug). Calcium sensing receptor in developing human airway smooth muscle. *J Cell Physiol*. 234 (8): 14187–14197. doi: 10.1002/jcp.28115.
17. Umanets TR. (2015). Bronchial asthma and allergic rhinitis: way to optimize the compliance and effectiveness of treatment. *Asthma and Allergy*. 1: 61–64. [Уманець ТР. (2015). Сучасні аспекти лікування бронхіальної астми та алергічного риніту. *Астма та алергологія*. 2: 47–52].
18. Xiang ZY, Tao DD. (2022, Dec). The role of calcium-sensitive receptor in ovalbumin-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in juvenile mice with asthma. *Kaohsiung J Med Sci*. 38 (12): 1203–1212. doi: 10.1002/kjm2.12601.
19. Yarova PL, Stewart AL, Sathish V, Britt RD Jr, Thompson MA, PLowe AP. (2015, Apr 22). Calcium-sensing receptor antagonists abrogate airway hyperresponsiveness and inflammation in allergic asthma. *Sci Transl Med*. 7 (284): 284ra60. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa0282. Epub 2015 Apr 22.

Відомості про авторів:

Одинець Юрій Васильович — д.мед.н., проф. каф. педіатрії № 2 Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, вул. Луї Пастера, 2. <https://orcid.org/0000-0002-8944-9909>.

Колісник Вікторія Олександрівна — аспірант каф. педіатрії № 2 Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, вул. Луї Пастера, 2. <https://orcid.org/0009-0008-4736-8490>.

Стаття надійшла до редакції 21.08.2023 р., прийнята до друку 18.11.2023 р.

УДК 616.36-053.6:616.379-008.64

**Л.А. Страшок^{1,2}, С.І. Турчіна¹, М.Ю. Ісакова^{1,2}, Е.М. Завеля^{1,2},
А.В. Єщенко^{1,2}, М.А. Хоменко³, О.В. Бузницька³**

Стан гепатобіліарної системи в підлітків з цукровим діабетом 1-го типу

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

²Харківський національний медичний університет, Україна

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 7(135): 44-51. doi 10.15574/SP.2023.135.44

For citation: Strashok LA, Turchina SI, Isakova MYu, Zavelya EM, Yeshchenko AV, Khomenko MA, Buznytska OV. (2023).

The state of the hepatobiliary system in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 44-51.

doi 10.15574/SP.2023.135.44.

Цукровий діабет 1-го типу (ЦД1) є одним із захворювань, за якого часто спостерігаються ураження печінки, такі як глікогенова гепатопатія та стеатоз печінки, що зумовило доцільність нашого дослідження.

Мета — вивчити стан гепатобіліарної системи в підлітків, хворих на ЦД1, на основі результатів біохімічного дослідження крові, ультразвукового дослідження (УЗД) гепатобіліарної системи та динамічного спостереження.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 173 підлітки (87 дівчат і 86 хлопців віком від 10 до 18 років), які хворіють на ЦД1 і перебували в ендокринологічному відділенні ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Хворих поділено за рівнем цільових показників глікемічного контролю (ГК): 1-ша група — оптимальний (глікозильований гемоглобін (HbA1c) <7,0%), 2-га група — субоптимальний (HbA1c = 7,0–9,0%), 3-тя група — показники високого ризику (HbA1c >9,0%). До контрольної групи залучено 20 здорових підлітків. Усім хворим проведено біохімічне дослідження крові та УЗД.

Результати. У більшості обстежених підлітків відмічалися больовий, диспептичний синдроми та збільшення розмірів печінки за результатами УЗД незалежно від рівня цільових показників ГК. УЗД-ознаки стеатозу печінки найчастіше визначались у хворих 3-ї групи. Динамічне спостереження свідчило про відсутність позитивної динаміки щодо зменшення розмірів печінки та нормалізації ехогенності її паренхіми у 50% пацієнтів навіть після досягнення оптимального рівня цільових показників ГК. У більшості підлітків із ЦД1 відмічалася гіпотонія жовчного міхура, а ущільнення стінок жовчного міхура та біліарний сладж частіше спостерігалися у хворих 2 і 3-ї груп.

У 2 і 3-й групах відмічалася підвищена активність аланінамінотрансферази, яка на тлі компенсації ЦД1 знизилася лише в половині хворих. Параметри ліпідограми мали атерогенну спрямованість у всіх хворих незалежно від рівня цільових показників ГК.

Висновки. Проведене дослідження показує високу частоту гепатопатії в підлітків з ЦД1, що потребує ретельного динамічного спостереження. До діагностичного алгоритму слід внести неінвазивні дослідження стану гепатобіліарної системи.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: підлітки, цукровий діабет 1-го типу, глікемічний контроль, аланінамінотрансфераза, неалкогольна жирова хвороба печінки, глікогенова гепатопатія.

The state of the hepatobiliary system in adolescents with type 1 diabetes mellitus

L.A. Strashok^{1,2}, S.I. Turchina¹, M.Yu. Isakova^{1,2}, E.M. Zavelya^{1,2}, A.V. Yeshchenko^{1,2}, M.A. Khomenko³, O.V. Buznytska³

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

²Kharkiv National Medical University, Ukraine

³V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

Diabetes mellitus type 1 (DMT1) is one of the diseases in which liver lesions such as glycogenic hepatopathy and hepatic steatosis are frequently observed which makes our study appropriate.

Purpose — to study the state of the hepatobiliary system in adolescents with DMT1 based on the results of a biochemical blood test, ultrasound examination of the hepatobiliary system and dynamic monitoring.

Materials and methods. The study included 173 adolescents (87 girls and 86 boys aged 10 to 18 years who have DMT1 and were in the endocrinology department of the SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine»). Patients were divided according to the level of glycaemic control targets (GCT): the Group 1 — optimal (glycosylated hemoglobin (HbA1c) <7.0%), the Group 2 — suboptimal (HbA1c = 7.0–9.0%), the Group 3 — high-risk GCT (HbA1c >9.0%). The Control group included 20 healthy adolescents. All patients underwent a biochemical blood test and ultrasound.

Results. Most of the examined adolescents had pain, dyspeptic syndromes and an increased size of the liver on ultrasonography regardless of the level of GCT. Ultrasound signs of hepatic steatosis were most often determined in patients with the Group 3. Dynamic observation indicated the absence of positive dynamics in reducing the size of the liver and normalizing the echogenicity of its parenchyma in 50% of patients, even when optimal GCT is reached. The majority of adolescents with DMT1 had hypotension of the gallbladder, and thickening of the gallbladder walls and the presence of biliary sludge were more often observed in patients with Groups 2 and 3.

In the Groups 2 and 3 increased activity of alanine aminotransferase was revealed, which against the background of compensation for DMT1, decreased in only half of the patients. Lipidogram parameters were atherogenic in all patients, regardless of the level of GCT.

Conclusions. The study revealed a high incidence of hepatopathy in adolescents with DMT1, which requires careful follow-up. The diagnostic algorithm requires the inclusion of non-invasive tests of the hepatobiliary system.

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, diabetes mellitus type 1, glycemic control, alanine aminotransferase, non-alcoholic fatty liver disease, glycogenic hepatopathy.

Вступ

Аналіз показників здоров'я населення світу, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, засвідчив, що нині кількість хворих на цукровий діабет (ЦД) у всьому світі досягає приблизно 200 млн осіб (2,9%). За цими ж оцінками, 1,1 млн дітей та підлітків (віком 0–19 років) страждають на цукровий діабет 1-го типу (ЦД1). Щороку кількість нових випадків ЦД1 у дітей та підлітків становить 128 900 [7]. Зокрема, в Україні налічується понад 10 тис. дітей віком до 18 років, у яких діагностовано ЦД1. Показник поширеності ЦД серед дітей віком до 18 років у 2020 р. збільшився порівняно з 2014 р. на 34,9% [22].

Цукровий діабет 1-го типу є одним із захворювань, за якого досить часто спостерігаються ураження печінки. Фізіологічна роль печінки у вуглеводному обміні полягає в поглинанні глюкози, її утилізації у вигляді глікогену, участі в авторегуляції утворення глюкози та активності інсуліну для підтримки нормального рівня глікемії. Під терміном «глікогенова гепатопатія» зазвичай розуміється поєднання погано контрольованого ЦД1, значного підвищення сироваткових амінотрансфераз та інфільтрації печінки глікогеном, за даними гістологічного дослідження [1,6,8,9,18]. Подібний стан у дітей, що поєднується із затримкою росту, гепатомегалією, гіперкортицизмом і затримкою статевого дозрівання, уперше описаний Р. Мауріас у 1930 р. Сьогодні класичний синдром Моріака в дітей практично не трапляється завдяки ранній діагностиці та своєчасному початку лікування ЦД1. Але подальші спостереження показують, що гепатопатія, яка проявляється синдромом Моріака, може не мати «класичної» клінічної симптоматики, що призводить до несвоечасної діагностики [5,11].

Накопичені дані дають змогу констатувати, що ЦД1 істотно частіше є причиною ураження печінки, ніж традиційно вважається. На сьогодні у хворих на ЦД1 описані три варіанти патології печінки: стеатоз, глікогенова гепатопатія і діабетичний гепатосклероз, при цьому два останні є патогномонічними для ЦД1. Патогенез розглянутих захворювань складний і не до кінця вивчений. Важливим фактором є нефізіологічне надходження інсуліну в тканини, особливо в умовах значущих коливань глікемії, імовірно, має значення наявність генетичної схильності [3,9,15,17].

Педіатрична література щодо патології печінки, пов'язаної з ЦД1, малочисельна та обмежується невеликими повідомленнями про випадки симптоматичної дисфункції печінки під час метаболічної декомпенсації та кетозу [1,6,8]. Найчастішою етіологією цих станів є глікогеноз печінки та значно рідше — стеатоз печінки. Але ураження печінки при ЦД1 не можна ігнорувати з огляду на таке: 1) захворювання печінки, насамперед неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), в умовах хронічної гіперглікемії може прогресувати до таких загрозливих станів, як цироз і гепатоцелюлярна карцинома; 2) відсутність чітких уявлень про варіанти ураження печінки при ЦД1 призводить до призначення не виправданих і часто високовартісних досліджень і неефективних лікарських препаратів; 3) відхилення «печінкових» лабораторних показників можуть бути першим сигналом неадекватного глікемічного контролю, що впливає на всі органи-мішені, у тому числі і на структуру та функцію печінки [2,14,16,20,21].

Вищезгадане визначає доцільність детального розгляду патологічних змін печінки, про які недостатньо обізнані як ендокринологи, так і гастроентерологи.

Мета дослідження — вивчити стан гепатобіліарної системи в підлітків, хворих на ЦД1, на основі результатів біохімічного дослідження крові, ультразвукового дослідження (УЗД) гепатобіліарної системи та динамічного спостереження.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 173 підлітки (87 (50,3%) дівчат і 86 (49,7%) хлопців віком від 10 до 18 років), які хворіють на ЦД1 і перебували в ендокринологічному відділенні ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». *Критерій залучення* до дослідження — тривалість ЦД1 більше одного року (від 1 до 16 років). Батьки та пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Клініко-анамнестичне та лабораторно-інструментальне обстеження хворих проведено відповідно до стандартів медичної допомоги «Цукровий діабет у дітей», затверджених Наказом МОЗ України від 28.02.2023 р. № 413 [12] і Протоколом надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» (Наказ МОЗ України від 27.04.2006 р. № 254) [13].

Стан вуглеводного обміну проаналізовано за рівнем глікемії протягом доби та показниками глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). Хворих поділено на групи за рівнем цільових показників глікемічного контролю (ГК): 1-ша група (34 особи, з них 19 хлопців і 15 дівчат) — оптимальний (HbA1c <7,0%), 2-га група (73 особи, з них 39 хлопців і 34 дівчини) — субоптимальний (HbA1c = 7,0–9,0%), 3-тя група (66 осіб, з них 28 хлопців і 38 дівчат) — показники високого ризику (HbA1c >9,0%) [4]. До контрольної групи залучено 20 здорових підлітків (11 хлопців і 9 дівчат).

Біохімічне дослідження крові проведено уніфікованими методами. Рівні аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ) (верхня межа норми АЛТ для хлопців, за рекомендаціями NASPGHAN (2017), дорівнює 26 О/л, а для дівчат — 22 О/л [19]), лужної фосфатази (ЛФ) визначено за допомогою стандартного набору фірми «СпайнЛаб» (Україна) на спектрофотометрі «SOLAR PV 1251C», загального білірубину і його фракцій, загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ) у сироватці крові — на напівавтоматичному фотометрі «Cormay Multi» за допомогою стандартних наборів фірми «СпайнЛаб» (Україна). Рівень β-ліпопротеїдів у сироватці крові, що являє собою сумарну кількість холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ) та холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХСЛПДНЩ), визначено турбодиметричним методом М. Бурштейна і Ф. Самайла. Рівні ХСЛПНЩ, ХСЛПДНЩ, коефіцієнт атерогенності (КА, Од) розраховано за такими формулами:

$$\text{ХСЛПНЩ} = \text{ЗХ} - \text{ХСЛПВЩ} - (\text{ТГ}/2,2);$$

$$\text{ХСЛПДНЩ} = \text{ТГ}/2,29;$$

$$\text{КА} = (\text{ЗХ} - \text{ХСЛПВЩ})/\text{ХСЛПВЩ}.$$

Вивчення стану гепатобіліарної системи передбачало проведення УЗД за загальноприйнятою методикою на апараті «SLE-101 PC» MEDELCOM.

У групах досліджень розраховано середню величину (М), середню помилку показників (m). Для визначення достовірності відмінностей показників використано параметричні та непараметричні критерії: Стюдента, Вілкоксона–Манна–Уїтні ($p < 0,05$). Для порівняння частотних показників незалежних груп застосовано критерій Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Створення бази даних і статистичну обробку результатів

проведено з використанням пакетів прикладних програм «Microsoft Excel» і «SPSS 17.0».

Комплекс досліджень проведено відповідно до етичних і морально-правових вимог Статусу Української асоціації з біоетики та норм GCP (1992 р.), GLP (2002 р.), принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, схвалено Комітетом з медичної етики при ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України».

Результати дослідження та їх обговорення

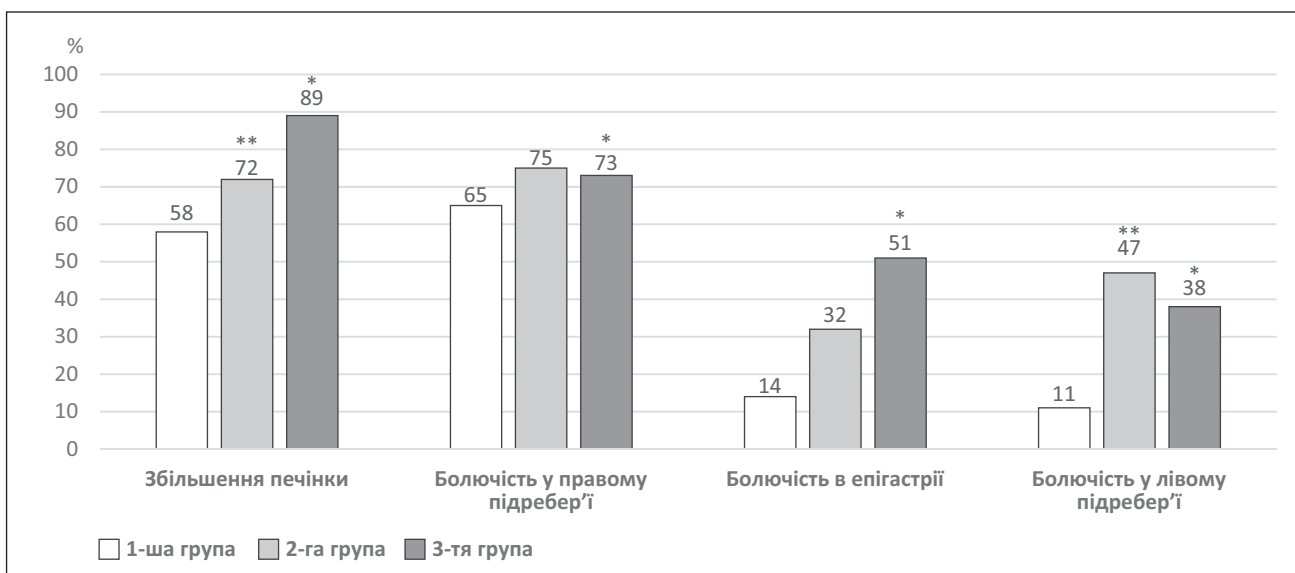
Під час комплексного обстеження підлітків із ЦД1 встановлено, що значна кількість пацієнтів мали ознаки порушень травної системи у вигляді больового та диспепсичного синдромів (табл. 1). Скарги на біль у правому підребер'ї та епігастрії відмічалися майже в половини хворих незалежно від рівня цільових показників ГК, а в ділянці пупка та в лівому підребер'ї біль турбував третину хворих 3-ї групи, що вдвічі частіше порівняно з пацієнтами 1-ї групи. Біль натще та після їжі вдвічі частіше зустрічались у 2 і 3-й групах хворих порівняно з хворими 1-ї групи. З диспепсичних скарг найчастішими були відрижка і метеоризм, які турбували половину хворих незалежно від рівня цільових показників ГК. У половини пацієнтів 3-ї групи відмічалися нудота та підвищення апетиту, що було достовірно частіше порівняно з хворими 1-ї групи. Незалежно від рівня цільових показників ГК третина пацієнтів скаржилася на закрепи, а у кожного п'ятого хворого були нестійкі випорожнення. У більшості підлітків відмічалася болючість при пальпації у правому підребер'ї, частіше — у 3-й групі хворих. Болючість в епігастрії та лівому підребер'ї була достовірно вищою в пацієнтів 2 і 3-ї груп (рис. 1).

Збільшення розмірів печінки за результатами УЗД (рис. 2) визначалось у більшості хворих незалежно від рівня цільових показників ГК, але достовірно частіше в пацієнтів із цільовими показниками ГК високого ризику. УЗД-ознаки стеатозу печінки (помірна гепатомегалія, підвищення ехогенності паренхіми та зменшення звукопровідності) найчастіше визначались у хворих з цільовими показниками ГК високого ризику як відносно пацієнтів з оптимальним, так і відносно хворих із субоптимальним рівнем цільових показників ГК. Водночас виражене збільшення печінки в поєднанні з підвищеною ехогенністю паренхіми при УЗД не дає змо-

Таблиця 1
Скарги обстежених хворих залежно від ступеня компенсації цукрового діабету 1-го типу, (M±m)%

Скарга		1-ша група n=34	2-га група n=73	3-тя група n=66
Апетит	↑	31±8	36±3	49±3*
	↓	25±7	27±4	32±4
Нудота		36±8	37±3	52±3*
Блювання		12±5	27±4	23±4
Печія		27±7	31±4	37±4
Відрижка		58±8	42±3	62±3
Метеоризм		48±8	58±3	61±3
Закреп		27±7	31±4	34±4
Нестійкі випорожнення		22±7	36±3	33±4
Біль в епігастрії		36±8	48±3	45±3
Біль у правому підребер'ї		56±8	47±3	49±3
Біль у лівому підребер'ї		17±6	27±4	33±4*
Біль у ділянці пупка		14±6	21±4	32±4*
Біль після їжі		21±5	42±3**	46±4*
Біль натще		6±4	33±4***	29±3*

Примітки: * — статистична значущість між 1 і 3-ю групами (p<0,05); ** — статистична значущість між 1 і 2-ю групами (p<0,05); *** — статистична значущість між 2 і 3-ю групами (p<0,05).



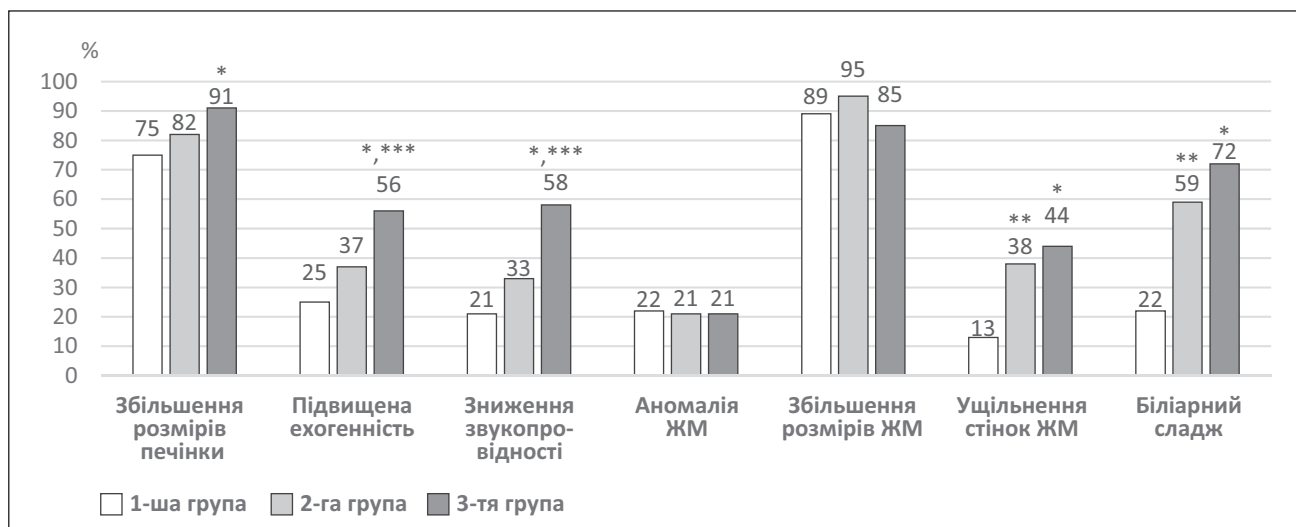
Примітки: * — статистична значущість між 1 і 3-ю групами (p<0,05); ** — статистична значущість між 1 і 2-ю групами (p<0,05).

Рис. 1. Об'єктивні симптоми обстежених хворих залежно від ступеня компенсації цукрового діабету 1-го типу

ги надійно відрізнити глікогеноз від стеатозу [6,8]. Динамічне спостереження хворих (частка повторних звернень — 40%) засвідчило відсутність позитивної динаміки щодо зменшення розмірів печінки та нормалізації ехогенності її паренхіми практично у 50% пацієнтів навіть після досягнення оптимального рівня цільових показників ГК. Це опосередковано може свідчити про формування або поєднання стеатозу печінки та глікогенової гепатопатії в підлітків з ЦД1. За результатами нашого дослідження, гепатопатії в таких підлітків виявлялися значно частіше, ніж за літературними даними [1,9]. Це може бути пов'язане з тим, що у хворих, які спостерігалися протягом останнього року,

було досить складно досягнути стану компенсації як з патофізіологічних причин (підлітковий вік, якому притаманний нестабільний перебіг хвороби, тривалий психоемоційний стрес, обумовлений воєнними діями в Україні), так і з соціальних (перебування на окупованих територіях, переїзд у межах країни, вимушена еміграція до інших країн, неможливість своєчасної та адекватної медичної допомоги, похибки в самоконтролі психологічного, технічного та економічного характеру).

Щодо ехометричних ознак змін жовчовивідної системи можна констатувати превалювання гіпотонії жовчного міхура (89–95%) у всіх хворих з ЦД1 незалежно від рівня цільових показ-



Примітки: * — статистична значущість між 1 і 3-ю групами ($p < 0,05$); ** — статистична значущість між 1 і 2-ю групами ($p < 0,05$); *** — статистична значущість між 2 і 3-ю групами ($p < 0,05$).

Рис. 2. Частота і характер порушень гепатобіліарної системи в підлітків із цукровим діабетом 1-го типу на підставі ультразвукового дослідження органів черевної порожнини залежно від компенсації захворювання

Таблиця 2

Біохімічні показники крові залежно від ступеня компенсації цукрового діабету 1-го типу в підлітків, ($M \pm m$)%

Біохімічний показник	Контрольна група (нормативні показники) n=20	1-ша група n=34	2-га група n=73	3-тя група n=66
Загальний білірубін, мкмоль/л	до 20,5	13,95±0,59	13,11±0,30	13,43±0,24
ЗХ, ммоль/л	4,21±0,10	4,83±1,04	5,11±0,86	5,30±0,11
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,62±0,03	1,81±0,33	1,81±0,05	1,66±0,03*
β-ліпопротеїди, г/л	6,0±0,20	7,09±1,98	8,16±2,27	8,88±1,9*
ТГ, ммоль/л	0,95±0,09	0,85±0,44	1,05±0,38	1,14±0,29
ХСЛПНЩ, ммоль/л	0,30±0,02	0,38±0,21	0,48±0,16	0,53±0,22
ХСЛПДНЩ, ммоль/л	2,26±0,09	2,57±0,95	2,83±0,76	2,91±0,91
КА, відн. од.	2±0,04	1,53±0,66	1,76±0,59	1,94±0,63
АЛТ, Од/л	хлопці: <26 дівчата: <22	24,3±7,41 22,6±5,31	28,86±2,27 27,6±4,32	26,53±0,41 30,6±7,69
АСТ, Од/л	до 42	24,6±7,9	30,25±3,31	24,67±7,41
АСТ/АЛТ	0,9–1,33	1,09±0,24	1,05±0,28	0,95±0,29
ЛФ, Од/л	до 645	378±144	357±164	299±152

Примітка: * — статистична значущість між 1 і 3-ю групами ($p < 0,01$).

ників ГК, що часто супроводжувалося болем у правому підребер'ї, тобто мало клінічні прояви. Аномалії форми жовчного міхура траплялися з однаковою частотою у всіх групах хворих. Ущільнення стінок жовчного міхура та біліарний сладж у ньому достовірно частіше спостерігалися у 2 і 3-й групах хворих. Це може бути передумовою формування у подальшому жовчнокам'яної хвороби.

Аналіз біохімічних показників у хворих на ЦД1 (табл. 2) виявив дещо підвищену активність ферментів (АСТ, АЛТ) у 2 і 3-й групах хворих порівняно з 1-ю групою пацієнтів. Параметри ліпідограми мали атерогенну спрямованість у всіх хворих незалежно від рівня цільових показників ГК. Статистичної значущості між 1 і

3-ю групами пацієнтів досягли лише показники вмісту β-ліпопротеїдів і ХСЛПВЩ.

Індивідуальний аналіз змін ліпідного спектра крові у всіх хворих на ЦД1 показав, що достовірно частіше ці показники відрізнялися від норми у 2 і 3-й групах порівняно з 1-ю групою (табл. 3). Середній вміст ХСЛПВЩ в усіх групах визначався в межах нормативних значень, що закономірно відобразилося нормативним значенням КА. Слід зазначити, що рівень ХСЛПВЩ достовірно частіше був нижчим за нормативні показники, а вміст β-ліпопротеїдів та ТГ достовірно частіше був вищим у 2 і 3-й групах порівняно з 1-ю групою. Таким чином, незалежно від рівня цільових показників ГК у пацієнтів з ЦД1 має місце високий ризик

Таблиця 3

**Частота змін біохімічних показників крові
залежно від ступеня компенсації цукрового діабету 1-го типу в підлітків (%)**

Показник	1-ша група n=34	2-га група n=73	3-тя група n=66	χ^2
↑ЗХ, ммоль/л	62	88	89	* 0,001 ** 0,001
↑β-ліпопротеїди, г/л	62	85	95	* 0,02 ** 0,03
↑ТГ, ммоль/л	24	48	64	* 0,001 ** 0,001
↓ХСЛПВЩ, ммоль/л	17	24	60	* 0,001 ** 0,001
↑ХСЛПНЩ, ммоль/л	56	71	82	* 0,005
↑ХСЛПДНЩ, ммоль/л	56	76	82	** 0,005
↑АЛТ, Од/л	26	49	48	0,05 0,05
↑АСТ/АЛТ	20	15	15	—

Примітки: * — порівняння частоти ознаки між 1 і 3-ю групами хворих; ** — порівняння частоти ознаки між 1 і 2-ю групами хворих.

атерогенезу, що призводить як до мікро-, так і до макроангіопатій. Проатерогенні зміни ліпідного профілю є маркером і фактором ризику формування НАЖХП, прогресування якої, на відміну від глікогенової гепатопатії, зумовлює фіброзні зміни в печінці, які можуть спричинити цироз печінки.

Стосовно активності АЛТ слід зазначити, що у 1-й групі хворих підвищення її рівня визначалось у 2 рази рідше порівняно з 2 і 3-ю групами. Лише у 2,3% підлітків із ЦД1 рівень АЛТ був вищим за верхню межу норми більше ніж у 2 рази. Після досягнення оптимального рівня цільових показників ГК у цих хворих активність АЛТ знизилася, що зазвичай і відбувається при глікогеновій гепатопатії. Взагалі, активність АЛТ підвищується як при глікогеновій гепатопатії, так і при стеатозі печінки. Але швидкість нормалізації цього показника більша при глікогеновій гепатопатії і відбувається протягом кількох днів після досягнення цільових показників ГК. При стеатозі печінки активність АЛТ, як правило, не перевищує збільшення верхньої межі норми у 2 рази [16,17,20]. На жаль, лише в половини хворих за умов динамічного спостереження відбулося зниження активності АЛТ на тлі компенсації ЦД1. Це співпадало зі стабільним збільшенням печінки та підвищенням ехогенності її паренхіми за даними УЗД. Звертає на себе увагу, що майже в кожного п'ятого підлітка з ЦД1 незалежно від рівня цільових показників ГК співвідношення АСТ/АЛТ (коефіцієнт де Рітиса) становить $\geq 1,3$, що вважається маркером формування фібротичних змін у печінці [17]. Це дуже небезпечний показник, тому ретельне вивчення морфофункціонального стану печін-

ки слід проводити незалежно від рівня цільових показників ГК.

Висновки

Больовий синдром у підлітків, хворих на ЦД1, проявлявся болем у правому підребер'ї (50%,) та в епігастральній ділянці (30%). У диспепсичному синдромі у хворих із ЦД1 найчастіше спостерігалися відрижка (60%), метеоризм (50%), у 30% хворих відмічалася нудота, печія та закрепи. Диспепсичні скарги дещо частіше фіксувались у підлітків із ЦД1 при цільових показниках ГК високого ризику.

У підлітків із ЦД1 збільшення печінки за фізикальними даними та УЗД визначалося у 75% при оптимальному рівні цільових показників ГК, у 82% — при субоптимальному, у 91% — при цільових показниках ГК високого ризику. Підвищення ехогенності паренхіми печінки збільшувалося від 25% у групі хворих з оптимальним рівнем цільових показників ГК до 56% у групі пацієнтів з цільовими показниками ГК високого ризику ($p < 0,05$).

Досягнення цільового показника ГК у 50% пацієнтів із гепатопатією не призводило до нормалізації розмірів печінки та ехогенності її паренхіми. При цьому зберігалось підвищення активності АЛТ у сироватці крові. Це опосередковано може свідчити про поєднання глікогенової гепатопатії та стеатозу печінки.

У більшості підлітків із ЦД1 під час УЗД виявлялася гіпотонія жовчного міхура, яка не залежала від рівня цільових показників ГК. Після втрати цільового показника ГК частіше визначались ущільнення стінок жовчного міхура та біліарний сладж, що може бути підґрунтям формування жовчнокам'яної хвороби.

У всіх підлітків із ЦД1 відмічалася атерогенна дисліпідемія, яка частіше траплялася у хворих із субоптимальним рівнем цільових показників ГК і при цільових показниках ГК високого ризику.

У 20% підлітків із ЦД1 визначалося підвищення коефіцієнта АСТ/АЛТ (де Рітиса), що є маркером формування фіброзних змін у печінці.

Отже, у дослідженні виявлено високу частоту гепатопатії в підлітків із ЦД1, що потребує ретельного динамічного спостереження. До діагностичного алгоритму слід внести неінвазивні тести, які можуть із високою інформативністю диференціювати глікогенову гепатопатію від стеатозу печінки. Діабетичний глікогеноз

печінки є доброякісним станом, який має тенденцію швидко редукувати у відповідь на встановлення цільових показників ГК, і немає повідомлень про прогресування його у фіброз. Але стеатоз печінки може спровокувати запальну реакцію, яка призводить до стеатогепатиту та фіброзу печінки. Виявлення стеатозу печінки на ранній стадії в підлітків із ЦД1 може приводити до зворотного розвитку стеатозу за рахунок належного цільового показника ГК, виконання дієтичних вимог, адекватних віку фізичних навантажень і застосування гепатопротекторних препаратів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Al-Hussaini AA, Sulaiman NM, Alzahrani MD, Alenizi AS, Khan M. (2012). Prevalence of hepatopathy in type 1 diabetic children. BMC Pediatr. 12: 160. doi: 10.1186/1471-2431-12-160.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M et al. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 67(1): 328–357. doi: 10.1002/hep.29367.
3. Cusi K, Sanyal AJ, Zhang S, Hartman ML, BueValleskey JM, Hoogwerf BJ et al. (2017). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 19(11): 1630–1634. doi: 10.1111/dom.12973.
4. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K et al. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. Pediatr Diabetes. 19 Suppl 27: 105–114. doi: 10.1111/pedi.12737.
5. Elzubeir A, Alam S, Sington J. (2021). Image of the month: Mauriac variant: a rare complication of poorly controlled diabetes. Clin Med (Lond). 21(1): 76–77. doi: 10.7861/clinmed.2020-0826.
6. Gaiani S, Avogaro A, Bombonato GC, Bolognesi M, Amor F, Vigili de Kreutzenberg S et al. (2009). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in nonobese patients with diabetes: Prevalence and relationships with hemodynamic alterations detected with Doppler sonography. J Ultrasound. 12(1): 1–5. doi: 10.1016/j.jus.2008.12.002.
7. International Diabetes Federation. (2021). IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium. URL: <https://www.diabetesatlas.org>.
8. Irani NR, Venugopal K, Kontorinis N, Lee M, Sinniah R, Bates TR. (2015). Glycogenic hepatopathy is an under-recognised cause of hepatomegaly and elevated liver transaminases in type 1 diabetes mellitus. Intern Med J. 45(7): 777–779. doi: 10.1111/imj.12807.
9. Jiang S, Tang X, Wang K, Liang Y, Qian Y, Lu C et al. (2019). Hepatic functional and pathological changes of type 1 diabetic mice in growing and maturation time. J Cell Mol Med. 23(8): 5794–5807. doi: 10.1111/jcmm.14504.
10. Julián MT, Alonso N, Ojanguren I, Pizarro E, Ballestar E, Puig-Domingo M. (2015). Hepatic glycogenosis: An underdiagnosed complication of diabetes mellitus?. World J Diabetes. 6(2): 321–325. doi: 10.4239/wjd.v6.i2.321.
11. Khoury J, Zohar Y, Shehadeh N, Saadi T. (2018). Glycogenic hepatopathy. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 17(2): 113–118. doi: 10.1016/j.hbpd.2018.02.006.
12. MOZ Ukrainy (2023). Standart medychnoi dopomohy «Tsukrovyy diabet u ditei». Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 28.02.2023 No. 413. [МОЗ України (2023). Стандарт медичної допомоги «Цукровий діабет у дітей». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.02.2023 № 413].
13. MOZ Ukrainy. (2006). Protokol nadannia medychnoi dopomohy ditiam za spetsialnistiu «Dytiacha endokrynolohiia». Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 27.04.2006 No. 254 iz zminamy, vnesenymy zghidno z Nakazamy Ministerstva okhorony zdorovia vid 03.02.2009 No. 55, vid 07.10.2013 No. 864. [МОЗ України (2006). Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27.04.2006 № 254 із змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я від 03.02.2009 № 55, від 07.10.2013 № 864].
14. Murata F, Horie I, Ando T, Isomoto E, Hayashi H, Akazawa S et al. (2012). A case of glycogenic hepatopathy developed in a patient with new-onset fulminant type 1 diabetes: the role of image modalities in diagnosing hepatic glycogen deposition including gradient-dual-echo MRI. Endocr J. 59(8): 669–676. doi: 10.1507/endocrj.ej12-0081.
15. Regnell SE, Lernmark Å. (2011). Hepatic steatosis in type 1 diabetes. Rev Diabet Stud. 8(4): 454–467. doi: 10.1900/RDS.2011.8.45417.
16. Stadler M, Bollow E, Fritsch M, Kerner W, Schuetz-Fuhrmann I, Krakow D et al. (2017). Prevalence of elevated liver enzymes in adults with type 1 diabetes: A multicentre analysis

- of the German/Austrian DPV database. *Diabetes Obes Metab.* 19(8): 1171–1178. doi: 10.1111/dom.12929.
17. Tilg H, Moschen AR, Roden M. (2017). NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 14(1): 32–42. doi: 10.1038/nrgastro.2016.147.
 18. Torbenson M, Chen YY, Brunt E, Cummings OW, Gottfried M, Jakate S et al. (2006). Glycogenic hepatopathy: an underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus. *Am J Surg Pathol.* 30(4): 508–513. doi: 10.1097/00000478-200604000-00012.
 19. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R et al. (2017). NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 64(2): 319–334. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482.
 20. West J, Brousil J, Gazis A, Jackson L, Mansell P, Bennett A et al. (2006). Elevated serum alanine transaminase in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *QJM.* 99(12): 871–876. doi: 10.1093/qjmed/hcl116.
 21. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E et al. (2019). Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology.* 69(6): 2672–2682. doi: 10.1002/hep.30251.
 22. Zelinska NB, Rudenko NG, Globa EV, Rudenko OV, Grishchenko KV, Kavetska YS. (2021). Diseases of the endocrine system in children in Ukraine and the provision of specialized care to pediatric patients in 2020. *Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology.* 2: 4–14. doi: 10.30978/ujpe2021-2-4.

Відомості про авторів:

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

Турчина Світлана Ігорівна — д. мед. н., ст. н. с., зав. відділу ендокринної патології та статевого дозрівання ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-0744-1242>.

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

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

Єщенко Алла Валентинівна — к. мед. н., доц., доц. каф. педіатрії та реабілітації ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»; доц. каф. педіатрії та неонатології № 3 ХНМУ. Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А; тел. +38 (057) 262-70-45. <https://orcid.org/0000-0002-8536-1643>.

Хоменко Маргарита Андріївна — доктор філософії, асистент каф. педіатрії ХНУ ім. В. Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0003-4747-3828>.

Бузницька Олена Вікторівна — к. мед. н., доц., доц. каф. педіатрії ХНУ ім. В. Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0001-6293-1933>.

Стаття надійшла до редакції 22.08.2023 р., прийнята до друку 18.11.2023 р.

УДК 616-056.3:616-022:571.27

Ю.В. Марушко, Б.Л. Галушко

Клінічна характеристика дітей з персистуючим алергічним ринітом та бронхіальною астмою, сенсibilізованих до різних молекул алергенів кліщів домашнього пилу

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 7(135): 52-59. doi 10.15574/SP.2023.135.52

For citation: Marushko YuV, Halushko BL. (2023). Clinical characteristics of children with persistent allergic rhinitis and bronchial asthma sensitised to different molecules of house dust mite allergens. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 52-59. doi 10.15574/SP.2023.135.52.

Алергічний риніт (АР) — захворювання, що характеризується різною періодичністю і тяжкістю перебігу. Доведено, що сенсibilізація до окремих молекул має різний вплив на розвиток алергії та її клінічних проявів. Сучасні методи молекулярної алергодіагностики дають змогу визначати в широкій клінічній практиці сенсibilізацію до вже відомих і нових молекул алергенів, у тому числі таких як нові молекули КДП — Der p 20 і Der p 21.

Мета — визначити клініко-анамнестичні особливості в дітей з АР з урахуванням сучасного спектра сенсibilізації до алергенів КДП для оцінки впливу окремих (нових) алергенів КДП на тяжкість перебігу АР.

Матеріали та методи. Проведено клініко-анамнестичне обстеження 259 дітей віком 5–17 років з АР та з поєднанням АР і БА, що були сенсibilізовані до алергенів КДП.

Результати. Молекула Der p 21 КДП частіше реєструвалася в пацієнтів із тяжким перебігом АР (у 35,7%), тоді як у дітей з легким, середнім АР і з поєднанням АР і БА — у 21,3–26,2%, проте статистичної достовірності у виявлених змінах не було. Сенсibilізація до нової молекули Der p 20 КДП достовірно частіше виявлялася в пацієнтів із середнім ступенем перебігу АР ($\chi^2=13,11$, $p<0,05$) порівняно з пацієнтами, що мали легкий ступінь перебігу (2,3%).

Висновки. Сенсibilізація до нової молекули Der p 21 переважала в пацієнтів із тяжкою формою АР; сенсibilізація до Der p 20 частіше виявлялася в дітей із середнім і тяжким АР. Клініцистам варто враховувати в пацієнтів з АР наявність сенсibilізації до нових молекул як можливий критерій прогнозування тяжкості перебігу АР.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. Протокол проведення наукової роботи ухвалено комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (експертний висновок № 139 від 26.11.2020) для всіх пацієнтів, які брали участь у дослідженні. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів (батьків дітей або їхніх опікунів).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: алергічний риніт, бронхіальна астма, кліщі домашнього пилу, алергія, діти, клініка, молекулярна алергодіагностика, імуноглобулін Е.

Clinical characteristics of children with persistent allergic rhinitis and bronchial asthma sensitised to different molecules of house dust mite allergens

Yu. V. Marushko, B. L. Halushko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Allergic rhinitis (AR) is a disease characterised by different frequency and severity of its course. It has been proven that sensitisation to individual molecules has a different impact on the development of allergy and its clinical manifestations. Modern methods of molecular allergy diagnostics make it possible to determine sensitisation to known and new allergen molecules, including new molecules of HDM — Der p 20 and Der p 21 — in a wide clinical practice.

The aim is to identify clinical and anamnestic features in children with AR, taking into account the current spectrum of sensitisation to CDP allergens, to assess the impact of individual (new) HDM allergens on the severity of AR.

Materials and methods. Clinical and anamnestic examination of 259 children aged 5–17 years with AR and with a combination of AR and asthma, who were sensitised to HDM allergens, was carried out.

Results. The Der p 21 molecule of HDM was more frequently detected in patients with severe AR (35.7%), whereas in children with mild, moderate AR and with a combination of AR and asthma — 21.3–26.2%, but there was no statistical significance in the detected changes. Sensitisation to the new Der p 20 HDM molecule was significantly more frequent in patients with moderate AR ($\chi^2=13.11$, $p<0.05$) compared with patients with mild AR (2.3%).

Conclusions. Sensitisation to the new molecule Der p 21 was prevalent in patients with severe AR; sensitisation to Der p 20 was more common in children with moderate and severe AR. Clinicians should consider the presence of sensitisation to new molecules in patients with AR as a possible criterion for predicting the severity of AR.

The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The protocol of scientific work was approved by the Commission on Bioethical Expertise and Ethics of Scientific Research of the Bogomolets National Medical University (Expert Opinion No. 139 of 26.11.2020) for all patients who participated in the study. The informed consent of patients (parents of children or their guardians) was obtained for the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: allergic rhinitis, bronchial asthma, house dust mites, allergy, children, clinic, molecular allergy diagnostics, immunoglobulin E.

Вступ

Серед населення країн Європи алергічний риніт (АР) трапляється в близько 25% пацієнтів [3]. Донедавна АР вважався захворюванням, що обмежується тільки носовими ходами, але зараз він розглядається як прояв системного захворювання дихальних шляхів та інших органів. АР — поширене захворювання, тісно пов'язане з бронхіальною астмою (БА) і кон'юнктивітом. В основі патогенезу АР є хронічне алергічне запалення. Зазвичай це довготривалий процес, який часто залишається вчасно не діагностованим на первинній ланці медичної допомоги через хронічний перебіг із поступовим наростанням симптомів, можливих при інших захворюваннях [13].

На сьогодні АР поділяють на сезонний і цілорічний. Однак не всі пацієнти з АР підпадають під цю класифікацію. Наприклад, деякі алергічні тригери, такі як пилок, можуть бути сезонними в прохолодному кліматі, але багаторічними в теплому, і пацієнти з множинною «сезонною» алергією можуть мати симптоми протягом більшої частини року. Для уточнення особливостей перебігу АР зараз класифікується також за тривалістю симптомів (інтермітуючий або персистуючий) і за ступенем тяжкості перебігу (легкий, середній або тяжкий). Згідно з клінічною настановою «Алергічний риніт та його вплив на астму» [1], для «інтермітуючого» АР характерні симптоми, що спостерігаються менше 4 днів на тиждень або менше 4 тижнів поспіль, а для персистуючого — симптоми, що спостерігаються більше 4 днів на тиждень і більше 4 тижнів поспіль. За ступенем вираженості симптомів АР класифікується як легкий, якщо пацієнти не мають порушень сну, здатні займатися повсякденними справами, не мають проблем із навчанням або роботою та не вважають симптоми нав'язливими або докучливими. Для АР середньої тяжкості характерна наявність хоча б одного з вищенаведених симптомів. За тяжкого перебігу хворий скаржиться одразу на всі чотири згадані вище симптоми АР. Однією з важливих ознак для проведення межі між АР середнього і тяжкого ступеня, крім погіршення якості життя, є постаназальне затікання з нападами пароксизмального кашлю, в основі якого є гіпертрофія аденоїдних вегетацій, як наслідку хронічного алергічного запалення. Ступінь тяжкості АР у кожному випадку встановлюється за допомогою опитувальників,

оцінювання вираженості симптомів за Візуальною аналоговою шкалою і фізикального обстеження хворого. Алергічний кон'юнктивіт також часто асоціюється з АР, і його симптоми зазвичай включають почервоніння, сльозотечу та свербіж очей [1,13].

Важливо встановлювати тяжкість і тривалість симптомів, оскільки це дає змогу визначати індивідуальний підхід до лікування в кожному конкретному випадку. За сучасними уявленнями про перебіг патогенезу АР як хронічного алергічного запалення, основу базисного лікування становлять інтраназальні кортикостероїди та пероральні антигістамінні препарати другого покоління [8].

На сьогодні сучасні методи молекулярної алергодіагностики дають змогу визначати в широкій клінічній практиці сенсibilізацію до нових молекул алергенів кліщів домашнього пилу (КДП): Der p 20 та Der p 21. За даними літератури, сенсibilізація до молекули КДП — Der p 20 визначається у 2–14% пацієнтів, що проживають у європейських країнах, її клінічне значення остаточно не встановлене [13–15]; Der p 21 трапляється у 25–30% сенсibilізованих до КДП пацієнтів і вважається багатьма дослідниками однією з основних (мажорних) молекул на рівні Der p 1, 2, 23. Сенсibilізація до молекули КДП Der p 21, на думку деяких авторів, пов'язана з підвищеним ризиком розвитку тяжкої алергії в ранньому віці [10,14,15]. Проте на сьогодні недостатньо наукових даних щодо вивчення клінічного значення цієї молекули. Спільним висновком у більшості авторів є необхідність визначення і врахування сенсibilізації до молекули КДП Der p 21 перед додаванням препаратів алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ) до лікувальної схеми [11,16].

Мета дослідження — визначити клініко-анамнестичні особливості в дітей з АР з урахуванням сучасного спектра сенсibilізації до алергенів КДП, для оцінки впливу окремих молекул КДП на тяжкість перебігу АР.

Матеріали та методи дослідження

Проведено клініко-анамнестичне обстеження 259 дітей віком 5–17 років з АР та поєднанням АР і БА, сенсibilізованих до алергенів КДП. Діагноз алергічних захворювань встановлено відповідно до критеріїв ARIA (2020a) та GINA (2022) [1].

Для визначення профілю сенсibilізації до алергенів КДП застосовано молекулярний ком-

Таблиця 1

Розподіл обстежених дітей з алергічним ринітом за тяжкістю перебігу

Клінічна група	Абс.	%, 95% ДІ
Перша – АР легкого ступеня тяжкості	86	33,2 (31,3–35) ^{3,4}
Друга – АР середнього ступеня тяжкості	89	34,4 (32,1–37) ^{3,4}
Третя – АР важкого ступеня	42	16,2 (11,9–20,4) ^{1,2}
Четверта – АР з БА	42	16,2 (11,9–20,4) ^{1,2}
Усього	259	100

Примітки: ¹ — дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною і першою групами; ² — дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною і другою групами; ³ — дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною і третьою групами; ⁴ — дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною і четвертою групами.

понентний імуноферментний аналіз венозної крові тестовою системою ALEX2 «Macro Array Diagnostics GmbH» (Австрія). Дослідження виконано на базі сертифікованої лабораторії «Alex Diagnostics». Обстеження пацієнтів проведено на базах клініки сімейної та функціональної медицини алергоцентру «FxMed», ТОВ «Діверро-Нивки» та клінічних базах кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету (НМУ) імені О.О. Богомольця. Сенсibilізацію до алергенів КДП встановлено в разі виявлення рівнів специфічних IgE вище 0,3 kUA/L до алергомолекул КДП: Der f 1, Der f 2, Der p 1, Der p 2, Der p 5, Der p 7, Der p 10, Der p 11, Der p 23. Крім того, за результатами досліджень у дітей, сенсibilізованих до алергенів КДП, виявлено нові алергени Der p 20, Der p 21, що стало можливим у результаті використання в клінічній практиці методу ALEX2.

Визначено середню частоту сенсibilізації до алергенів КДП — відсоток від максимально можливої сенсibilізації, де 0% — відсутність сенсibilізації до жодної з 11 молекул, 100% — одночасна сенсibilізація до 11 молекул.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. Протокол проведення наукової роботи ухвалено комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень НМУ ім. О.О. Богомольця (експертний висновок № 139 від 26.11.2020) для всіх пацієнтів, які брали участь у дослідженні. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів (батьків дітей або їхніх опікунів).

Серед обстежених дітей — 161 (62,2%) хлопчик і 98 (37,8%) дівчат. Усіх дітей поділено на чотири групи за ступенем тяжкості перебігу АР: легкий (перша група), середній (друга група), тяжкий (третя група) і група дітей з поєднанням АР і БА (четверта група, мали АР середнього і важкого ступеня). За віком поділено дітей на три групи: 3–7 років — 88 (34%) дітей, 8–12 років — 109 (40,9%) дітей, 13–17 років — 62 (23,9%)

дитини. Усі обстежені пацієнти проживали в м. Києві.

Для аналізу отриманих даних застосовано такі статистичні методи дослідження: для перевірки на нормальність розподілу отриманих даних використано критерій Шапіро–Уїлка та Д'Агостіно–Пірсона; для подання даних розраховано середнє значення, похибку середнього та 95% довірчий інтервал — 95% ДІ (для груп використано метод кутового перетворення Фішера); множинні порівняння груп проведено за допомогою розрахунку критерію χ^2 та визначення двосторонньої критичної області; множинне порівняння варіаційних рядів відбувалося за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA з пост-hoc тестом Шеффе за нормального розподілу та однофакторного аналізу Краскела–Уолліса з використанням критерію Данна (Q) за розподілу, відмінного від нормального. Аналіз даних виконано в статистичних пакетах «MedStat v 5.2», «IBM SPSS Statistics Base v.22», «EZR v1.35» (Saitama Medical Centre, Jichi Medical University, Saitama Japan, 2017).

Результати дослідження та їх обговорення

Серед 259 обстежених пацієнтів з АР, сенсibilізованих до алергенів КДП, інтенсивність виявлених клінічних симптомів частіше відповідала середньому або легкому ступеню тяжкості цього захворювання — у 86 (34,4%) і 89 (33,2%) дітей, відповідно (табл. 1).

За даними таблиці 1, пацієнти, які мали характерні ознаки важкого перебігу АР або поєднання АР і БА, траплялися достовірно рідше — 42 (16,2%) дитини в кожній групі відповідно, порівняно з хворими з легким ($\chi^2=8,2$, $p < 0,05$) і середнім ($\chi^2=11,3$, $p < 0,05$) ступенем тяжкості АР.

За отриманими даними, серед дітей з АР, сенсibilізованих до алергенів КДП, перебіг захворювання легкого і середнього ступеня тяжкості достовірно частіше відмічався в хлопців — у 61,6% ($\chi^2=6,43$; $p < 0,05$) і 66,3%

Таблиця 2

Частота виявлення окремих клінічних симптомів у дітей з алергічним ринітом залежно від тяжкості перебігу

Симптоми під час першого візиту	Перша група (легкий)		Друга група (середній)		Третя група (тяжкий)		Четверта група (АР+БА)	
	n=86	%	n=89	%	n=42	%	n=42	%
Чхання	67	81,7	57	64,0	23	54,8	30	71,4
Ринорея	46	56,1 ²	68	76,4 ¹	31	73,8	31	73,8
Закладеність носа	27	32,9 ^{2,3,4}	69	77,5 ¹	40	95,2 ¹	35	83,3 ¹
Свербіж у носі	35	42,7 ³	39	43,8	29	69,0 ¹	25	59,5
Постназальне затікання	2	2,4 ^{2,3,4}	32	36,0 ^{1,3,4}	37	88,1 ^{1,2}	36	85,7 ^{1,2}
Кашель	1	1,2 ^{2,3,4}	25	28,1 ^{3,4}	35	83,3 ^{1,2}	41	97,6 ^{1,2}
Візинг	0	0,0 ^{3,4}	2	2,2 ^{3,4}	15	35,7 ^{1,2,4}	34	81,0 ^{1,2,3}
Свербіж у ротоглотці	29	35,4 ⁴	26	29,2 ⁴	12	28,6 ⁴	27	64,3 ^{1,2,3}
Сльозотеча	15	18,3 ⁴	12	13,5 ^{3,4}	17	40,5 ²	22	52,4 ^{1,2}
Фотофобія	12	14,6 ⁴	5	5,6 ^{3,4}	13	31,0 ²	20	47,6 ^{1,2}
Втрата апетиту	1	1,2 ^{2,3,4}	32	36,0 ^{1,3,4}	35	83,3 ^{1,2}	31	73,8 ^{1,2}
Зміна настрою	2	2,4 ^{2,3,4}	60	67,4 ¹	36	85,7 ¹	29	69,0 ¹
Головний біль	0	0,0 ^{2,3,4}	39	43,8 ³	36	85,7 ^{1,2}	26	61,9 ¹
Втома	0	0,0 ^{2,3,4}	45	50,6 ^{1,3,4}	40	95,2 ^{1,2}	39	92,9 ^{1,2}

Примітки: ¹ — дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною і першою групами за тяжкістю; ² — дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною і другою групами за тяжкістю; ³ — дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною і третьою групами за тяжкістю; ⁴ — дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною і четвертою групами за тяжкістю.

($\chi^2=8,62$; $p < 0,05$) пацієнтів у відповідних групах. Серед дітей з тяжким перебігом АР або з поєднанням АР і БА превалювали хлопці, проте статистичної достовірності не встановлено.

За результатами попарного порівняння обстежених нами дітей, розподілених за віком, відмінності в результатах із загальним розподілом за тяжкістю, наведеним у таблиці 1, спостерігалися лише в групі 3–7 років, де частіше виявлявся АР середнього ступеня тяжкості (34 (38,6%) пацієнти) порівняно з легким (22 (25%, $\chi^2=3,96$, $p < 0,05$) дитини). У всіх інших групах розподіл пацієнтів за тяжкістю відповідав загальним даним, переважав легкий і середній перебіг АР над тяжким перебігом та поєднанням АР і БА.

Середній вік обстежених пацієнтів становив: у дітей з легким ступенем тяжкості АР — $9,0 \pm 2,6$ року, середнім — $8,3 \pm 3,3$ року, тяжким — $8,2 \pm 3,8$ року, з поєднанням АР і БА — $7,8 \pm 3,0$ року. Загалом середній вік обстежених — $8,6 \pm 2,8$ року.

Залежно від тяжкості проявів АР під час первинного звернення виявлено відмінності в частоті проявів окремих симптомів (табл. 2).

За даними таблиці 2, у дітей з легким ступенем перебігу АР найпоширенішим симптомом було чхання (67 (81,7%) дітей), яке частіше мало спорадичний характер, проте статистичної відмінності з іншими групами не було. Інші назальні та офтальмологічні симптоми в дітей з легким ступенем перебігу АР відмічалися рідше (14,6–56,1%).

У дітей за середнього ступеня тяжкості перебігу АР відмічалася поєднання декількох

ключових назальних симптомів, таких як: закладеність носа — у 69 (77,5%), ринорея — у 68 (76,4%), чхання — у 57 (64%) дітей. Також порівняно з легкою формою перебігу АР у цій групі хворих пацієнтів спостерігалися частіше ($p < 0,05$) скарги на погіршення загального стану: зміна настрою — у 60 (67,4%, $\chi^2=108,10$), втома — у 45 (50,6%, $\chi^2=87,9$), головний біль — у 39 (43,8%, $\chi^2=66,2$), втрата апетиту — у 32 (36%, $\chi^2=44,6$) дітей.

У пацієнтів із тяжким перебігом АР провідними скаргами, на відміну від дітей з легким АР, були: закладеність носа — у 40 (95,2%, $\chi^2=59,1$), постназальне затікання — у 37 (88,1%, $\chi^2=104,7$), кашель — у 35 (83,3%, $\chi^2=113,3$) пацієнтів. Серед пацієнтів із тяжким перебігом АР 83,3–95,2% мали скарги на значне погіршення загального стану, через що вони не могли займатися повсякденними справами (відвідуванням навчальних закладів, гуртків, секцій, іграми з однолітками).

У дітей з поєднанням АР і БА риніт мав різну інтенсивність перебігу, тому частота виявлення окремих назальних симптомів була меншою, ніж у пацієнтів із тяжким перебігом АР. Ключовими симптомами в цієї групи пацієнтів був кашель (у 41 (97,6%) дитини) і візинг (у 34 (81%) обстежених). Детальну частоту виявлення окремих скарг у дітей з АР різного ступеня тяжкості та з поєднанням АР і БА наведено в таблиці 2.

За результатами детального збору анамнезу встановлено, що 31 (73,8%) пацієнт із тяжким АР, 33 (78,6%) дитини з поєднаним перебігом

Таблиця 3

Розподіл дітей з алергічним ринітом за тяжкістю перебігу з урахуванням структури сенсibilізації до алергенів кліщів домашнього пилу

Назва молекули	Перша група (легкий), (n=86)		Друга група (середній), (n=89)		Третя група (тяжкий), (n=42)		Четверта група (АР+БА), (n=42)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Der f 1	41	47,7	45	50,6	30	71,4	24	57,1
Der f 2	53	61,6	55	61,8	25	59,5	33	78,6
Der p 1	39	45,3	47	52,8	30	71,4	22	52,4
Der p 2	51	59,3	57	64,0	25	59,5	33	78,6
Der p 5	20	23,3	25	28,1	19	45,2	17	40,5
Der p 7	16	18,6	15	16,9	13	31,0	10	23,8
Der p 10	4	4,7 ²	21	23,6 ^{1,4}	8	19	1	2,4 ²
Der p 11	0	0,0	0	0,0	1	2,4	0	0,0
Der p 20	2	2,3 ²	17	19,1 ¹	7	16,7	4	9,5
Der p 21	20	23,3	14	15,7	15	35,7	11	26,2
Der p 23	39	45,3	34	38,2	27	64,3	23	54,8
Середня частота сенсibilізації до молекул КДП, % (95% ДІ)	30,1 (27,2–33,1) ^{3,4}		33,7 (30,8–36,7) ³		42 (38,8–47,8) ^{1,2}		38,5 (34,1–43) ¹	
Середня кількість молекул при сенсibilізації до КДП на одного пацієнта, n±SE (95% ДІ)	3,3±0,23 ³ (2,9–3,8)		3,7±0,24 (3,2–4,2)		4,8±0,35 ¹ (4,3–5,6)		4,2±0,32 (3,6–4,9)	

Примітки: ¹ — дані достовірні (p<0,05) між зазначеною і першою групами; ² — дані достовірні (p<0,05) між зазначеною і другою групами; ³ — дані достовірні (p<0,05) між зазначеною і третьою групами; ⁴ — дані достовірні (p<0,05) між зазначеною і четвертою групами.

АР і БА частіше мали обтяжливий atopічний та алергологічний сімейний анамнез (p<0,05), ніж пацієнти з легким (32 (39%) дитини) і середнім ступенем тяжкості (38 (42,7%) дітей).

Статистичних відмінностей у частоті виявлення в анамнезі штучного вигодовування та пасивного куріння в сім'ї серед обстежених груп дітей з АР не було.

Еозинофілія периферичної крові частіше (p<0,05) відмічалася в пацієнтів із тяжким перебігом АР та з поєднанням АР і БА (у 9 (21,4%, $\chi^2=7,84$) і 12 (28,6%, $\chi^2=13,63$) дітей, відповідно), ніж у пацієнтів із легкою формою АР. У дітей з тяжким перебігом АР порівняно з легким АР більш характерною була еозинофілія назального секрету ($\chi^2=8,1$, p<0,05).

Дані щодо кількості пацієнтів, у яких виявлено сенсibilізованих до окремих молекули КДП, з урахуванням тяжкості перебігу, наведено в таблиці 3.

За результатами вивчення профілів сенсibilізації дітей з АР до окремих молекул КДП встановлено, що з посиленням тяжкості перебігу АР збільшувалася кількість одночасної сенсibilізації до ряду молекул КДП, а саме Der f 1, Der p 1, Der p 5, Der p 7, Der p 10, Der p 20, Der p 21.

Показник середньої частоти сенсibilізації до алергенів КДП у пацієнтів першої групи (легкий перебіг АР) був достовірно нижчим порівняно з третьою ($\chi^2=22,76$, p<0,05) і четвертою групами ($\chi^2=9,38$, p<0,05); у пацієнтів другої групи (середній перебіг АР) — достовірно нижчим порівняно з третьою групою ($\chi^2=11,82$, p<0,05). Між іншими групами (третьою і четвертою) статистично достовірних відмінностей не було.

Середня кількість молекул при сенсibilізації до КДП різнилася залежно від тяжкості перебігу АР і становила від 3,3 молекули в дітей з легким перебігом АР до 4,8 молекули на одного пацієнта з тяжким перебігом АР (Q=3,40, p<0,05), що наведено на рисунку.

З аналізу структури сенсibilізації встановлено, що в пацієнтів із тяжким перебігом АР переважало поєднання сенсibilізації до гомологічних молекул Der f 1/Der p 1 над Der f 2/Der p 2, що мало статистично достовірні (p<0,05) відмінності порівняно з легкою формою АР. Діти з тяжким перебігом АР мали високий рівень сенсibilізації до Der p 23 (27 (64,3%) дітей) і до Der p 21 (15 (35,7%) дітей).

У результаті вивчення структури сенсibilізації до алергенів КДП в обстежених дітей з

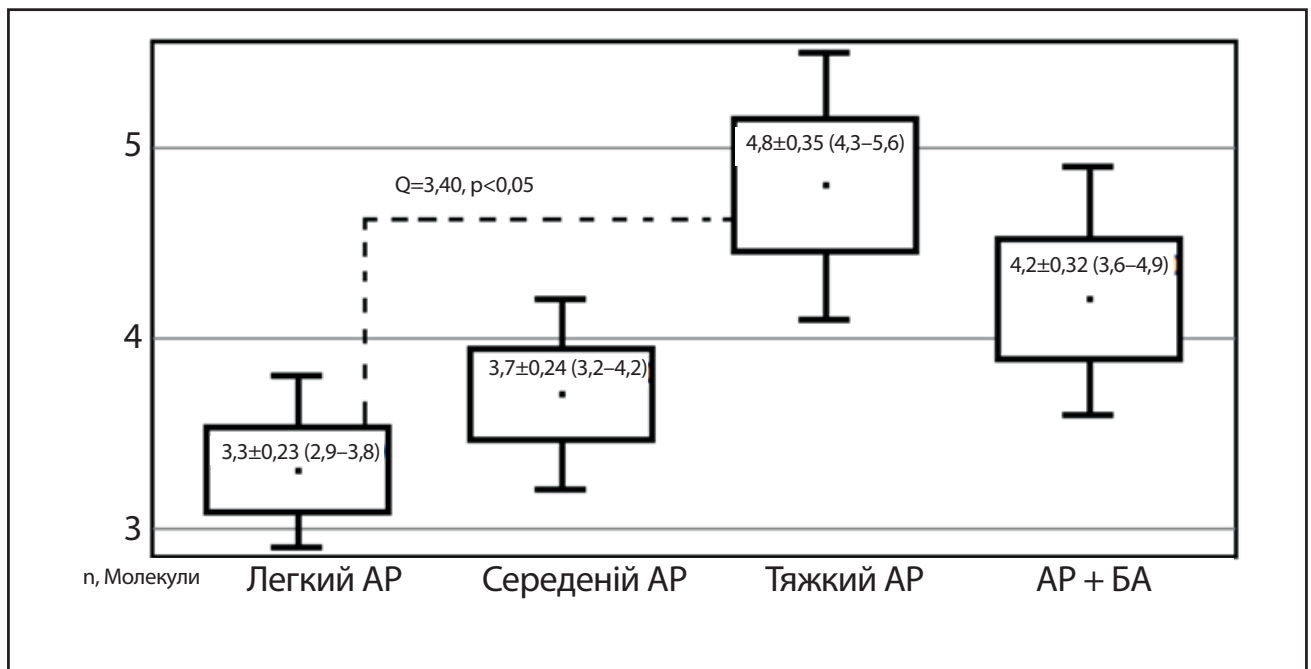


Рис. Середня кількість молекул при сенсibiliзації до кліщів домашнього пилу на одного пацієнта, $n \pm SE$ (95% ДІ)

середньою тяжкістю перебігу АР відмічалось переважання сенсibiliзації до молекули Der p 10 (у 21 (19,1%) пацієнта) порівняно з групами легкого АР ($\chi^2=12,73$, $p<0,05$) та поєднання АР і БА ($\chi^2=11$, $p<0,05$).

Нова алергічна молекула Der p 21 КДП, що визначалась завдяки методиці ALEX2, частіше реєструвалась в пацієнтів із тяжким перебігом АР (у 35,7% пацієнтів), тоді як в інших групах частота її виявлення була меншою — у групах із легким, середнім АР і поєднанням АР і БА (у 21,3–26,2% пацієнтів), проте статистичної достовірності у виявлених змінах не було.

Сенсibiliзація до нової молекули Der p 20 КДП достовірно частіше виявлялась в пацієнтів із середнім ступенем перебігу АР ($\chi^2=13,11$, $p<0,05$) порівняно з пацієнтами, які мали легкий ступінь перебігу АР (2,3%).

Нами визначено клінічну характеристику АР з різною тяжкістю перебігу та поєднання АР і БА в дітей, сенсibiliзованих до алергенів КДП, у тому числі нові алергенні молекули Der p 20 і Der p 21. Вивчено структуру сенсibiliзації до алергенів КДП у дітей з АР та з поєднанням АР і БА, враховуючи нові можливості молекулярної компонентної діагностики ALEX2. Наведено клініко-анамнестичну характеристику дітей з АР та з поєднанням АР і БА залежно від віку, статі, тяжкості перебігу та сенсibiliзації до виявлених алергенів КДП.

Відповідно до дослідження, проведеного у Франції [6], у якому вивчалась клінічна карти-

на у 843 дітей з АР та сенсibiliзацію до алергенів КДП, визначено основні клінічні особливості АР і тяжкість його перебігу залежно від віку, які мають спільні і відмінні риси порівняно з результатами наших досліджень.

Відмінності виявлено в таких даних: у дослідженні D. Leger та співавт. [6] пацієнти з АР були поділені на дві групи: діти з АР легкого ступеня тяжкості (38,2% обстежених) та діти з АР середнього/тяжкого ступеня (61,8% дітей). У нашому дослідженні, з урахуванням 95% ДІ, частота легкого АР була дещо меншою — 33,2% дітей (95% ДІ: 31,4–35,1%), тоді як пацієнти з середнім/тяжким АР (у тому числі з БА) виявлялись частіше — 66,8% обстежених (95% ДІ: 64,6–68,9%). Відмінність між результатами досліджень також полягала в кількості виявлених пацієнтів із поєднанням АР і БА. Серед обстежених дітей з АР і сенсibiliзацією до алергенів КДП у дослідженні D. Leger та співавт. супутня персистуюча БА виявлялась у 25% дітей, тоді як у нашому дослідженні — у 16,2% (95% ДІ: 11,9–20,4%). Обтяжливий сімейний анамнез у дітей із середнім/тяжким АР (у т.ч. при поєднанні з БА), які проживали у Франції [6], визначався у 77,8% випадків. У проведеному нами дослідженні цей показник залежав від тяжкості перебігу та становив від 48,8% у дітей з легким перебігом АР до 73,8% дітей з тяжким перебігом АР. Достовірних відмінностей у розподілі за статтю і віком між дослідженнями не було.

За результатами порівняння частоти скарг, наведених у дослідженні D. Leger та співавт. [6] з отриманими нами даними встановлено таке: у наших пацієнтів із середнім і тяжким ступенем частіше зустрічалася ринорея (у 73,8 і 76,4% випадків, відповідно). Для групи дітей із тяжким АР у нашому дослідженні також більш притаманними були закладеність носа, кашель, візінг і сльозотеча, тоді як чхання і свербіж у ротоглотці визначалися рідше. Порушення загального самопочуття теж частіше виявлялося в обстежених нами пацієнтів: зміна настрою (67,4–85,7%), головний біль (43,8–85,7%), втома (50,6–95,2%). У роботі D. Leger та співавт. [6] ці показники були в діапазоні 7–19%.

У нашому дослідженні респіраторна алергічна патологія (АР, БА) зустрічалася частіше в хлопців, що відповідає даним, наведеним у ARIA [1].

Частота визначення сенсibilізації до алергомолекул КДП — Der p 20 і 21, можливість визначення чутливості до яких з'явилася за допомогою сучасних методів молекулярної алергодіагностики, різнилася за даними ряду дослідників [7]. Так, алергомолекула Der p 21 виявлялася у 18–25% серед проживаючих у країнах Азії [5,10], у 21–56% пацієнтів з європейських країн [4,5,10,15]. У нашому дослідженні показник залежав від тяжкості перебігу АР та визначався у 23,3–35,7% випадків серед обстежених дітей з АР.

Алергомолекула Der p 20, відповідно до досліджень, визначалася у 15–44% пацієнтів Австралії [9], у 6,6–7% обстежених, що проживають у країнах Азії [5], та рідше — серед пацієнтів із країн Європи — 0–14% [2,4]. За нашими даними, серед пацієнтів з АР ця молекула визначалася у 2,3–19,1% дітей залежно від тяжкості захворювання.

Отже, результати наших досліджень свідчать, що АР у дітей, сенсibilізованих до алергенів КДП, частіше трапляється у хлопців, превалює серед пацієнтів молодшого шкільного віку. На сучасному етапі в пацієнтів з АР частіше відмічається легкий і середній ступінь перебігу АР. Еозинофілія в назоцитогамі частіше визначається в дітей з тяжким ступенем перебігу АР, тоді як у периферичній крові — частіше в пацієнтів із тяжким перебігом АР та з поєднанням АР і БА.

Сенсibilізація до нової молекули Der p 21 частіше спостерігається в дітей з тяжким перебігом АР; до Der p 20 — у дітей із середнім і тяжким перебігом АР.

Таким чином, клініцистам слід враховувати під час обстеження пацієнтів з АР наявність сенсibilізації до нових молекул як можливий критерій прогнозування тяжкості перебігу АР.

Висновки

У дітей з легкою формою АР серед клінічних симптомів превалювало чхання (67%), а з посиленням тяжкості перебігу на перший план виходили закладеність носа (77,5% і 95,2% за середнього і тяжкого перебігу, відповідно) і постназальне затікання (36% і 88,1% за середнього і тяжкого перебігу, відповідно). Пацієнти з тяжким перебігом АР і сенсibilізацією до алергенів КДП частіше скаржилися на кашель (83,3%) і візінг (35,7%) порівняно з пацієнтами з легким і середнім перебігом АР ($p < 0.05$).

Еозинофілія крові частіше відмічалася в пацієнтів із тяжким перебігом АР та з поєднанням АР і БА — у 9 (21,4%) і 12 (28,6%) дітей, відповідно, ніж в інших групах обстежених. У дітей з тяжким перебігом АР порівняно з іншими групами частіше визначалась еозинофілія назального секрету — в 11 (26,2%) пацієнтів ($p < 0.05$).

Показник середнього рівня сенсibilізації до алергенів КДП у пацієнтів із легким перебігом АР був достовірно нижчим порівняно з тяжким ($\chi^2 = 17,9$, $p < 0,05$) і поєднаним перебігом АР з БА ($\chi^2 = 9,38$, $p < 0,05$). Між іншими групами статистично достовірних відмінностей не було.

Нова алергічна молекула Der p 21 КДП, що визначалася завдяки методиці ALEX2, частіше реєструвалася в пацієнтів із тяжким перебігом АР (у 35,7% пацієнтів), тоді як в інших групах частота її виявлення була меншою в групах із легким, середнім ступенем перебігу АР і з поєднанням АР і БА (у 21,3–26,2% пацієнтів), проте статистичної достовірності у виявлених змінах не було.

Сенсibilізація до нової молекули Der p 20 КДП достовірно частіше виявлялася в пацієнтів із середнім ступенем перебігу АР ($\chi^2 = 13,11$, $p < 0,05$) порівняно з пацієнтами, які мали легкий ступінь перебігу (2,3%).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bousquet J et al. (2020). Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 145(1): 70–80. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.049.
2. Casset A et al. (2012). Varying allergen composition and content affects the in vivo allergenic activity of commercial *Dermatophagoides pteronyssinus* extracts. *International archives of allergy and immunology*. 159 (3): 253–262. doi: 10.1159/000337654.
3. Gani F, Lombardi C, Barrocu L et al. (2018). The control of allergic rhinitis in real life: a multicenter cross-sectional Italian study. *Clin Mol Allergy*. 16: Article number: 4. <https://doi.org/10.1186/s12948-018-0082-y>.
4. Huang H-J, Sarzsinszky E, Vrtala S. (2023). House dust mite allergy: The importance of house dust mite allergens for diagnosis and immunotherapy. *Molecular immunology*. 158: 54–67. doi: 10.1016/j.molimm.2023.04.008.
5. Kidon MI et al. (2011). Mite component-specific IgE repertoire and phenotypes of allergic disease in childhood: the tropical perspective. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 22 (2): 202–210. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01094.x.
6. Leger D, Bonnefoy B, Pigearias B, de La Giclais B, Chartier A. (2017, Aug 16). Poor sleep is highly associated with house dust mite allergic rhinitis in adults and children. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 13: 36. doi: 10.1186/s13223-017-0208-7. PMID: 28814959; PMCID: PMC5558653.
7. Marushko YuV, Halushko BL, Yuriev CD, Hyshchak TV. (2022). Sensitization profile to house dust mite allergens in children with allergies in Ukraine. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 6(126): 30–36. doi: 10.15574/SP.2022.126.30.
8. Marushko YuV, Moskovenko OD, Halushko BL. (2021). Cetirizine is an effective and safe antihistamine (literature review, results of clinical researches). *Modern Pediatrics. Ukraine*. 8(120): 55–61. doi: 10.15574/SP.2021.120.55.
9. Muddaluru V, Valenta R, Vrtala S, Hindley J, Hickey P, Larché M, Tonti E. (2021). Comparison of house dust mite sensitization profiles in allergic adults from Canada, Europe, South Africa and USA. *Allergy*. 76: 2177–2188.
10. Pulsawat P et al. (2014). Characterization of the house dust mite allergen Der p 21 produced in *Pichia pastoris*. Protein expression and purification. 101: 8–13. doi: 10.1016/j.pep.2014.05.001.
11. Rodinkova VV, Yuriev SD, Kryvopustova MV, Mokin VB, Kryzhanovskiy YM, Kurchenko AI. (2022, Mar 22). Molecular Profile Sensitization to House Dust Mites as an Important Aspect for Predicting the Efficiency of Allergen Immunotherapy. *Front Immunol*. 13: 848616. doi: 10.3389/fimmu.2022.848616. PMID: 35392080; PMCID: PMC8980548.
12. Sarzsinszky E, Lupinek C, Vrtala S, Huang HJ, Hofer G, Keller W et al. (2021, Jan). Expression in *Escherichia coli* and Purification of Folded rDer p 20, the Arginine Kinase From *Dermatophagoides pteronyssinus*: A Possible Biomarker for Allergic Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 13(1): 154–163. doi: 10.4168/aaair.2021.13.1.154. PMID: 33191683; PMCID: PMC7680834.
13. Small P, Keith PK, Kim H. (2018). Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 14; Suppl 2: 51. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0280-7>.
14. Walsemann T et al. (2023). Specific IgE against the house dust mite allergens Der p 5, 20 and 21 influences the phenotype and severity of atopic diseases. *Allergy*. 78 (3): 731–742. doi: 10.1111/all.15553
15. Weghofer M et al. (2008). Characterization of Der p 21, a new important allergen derived from the gut of house dust mites. *Allergy*. 63 (6): 758–767. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01647.x.
16. Yuriev S et al. (2023, Feb 3). Molecular sensitization pattern to house dust mites is formed from the first years of life and includes group 1, 2, Der p 23, Der p 5, Der p 7 and Der p 21 allergens. *Clinical and molecular allergy : CMA*. 21 (1): 1. doi: 10.1186/s12948-022-00182-z.

Відомості про авторів:

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

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

Стаття надійшла до редакції 20.08.2023 р., прийнята до друку 18.11.2023 р.

UDC 616-037:616.91:616-054

V.V. Kramarchuk, I.L. Vysochyna

Recurrent respiratory infections in young school-age children and psychological maternal predictors

Dnipro State Medical University, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 7(135): 60-64. doi 10.15574/SP.2023.135.60

For citation: Kramarchuk VV, Vysochyna IL. (2023). Recurrent respiratory infections in young school-age children and psychological maternal predictors. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 60-64. doi 10.15574/SP.2023.135.60.

Recurrent respiratory infections (RRIs) in children remain a pertinent issue in modern medicine. According to literary data, the prevalence of this phenomenon can reach up to a quarter of the child population. RRIs adversely affect a child's physical development, social adaptation, and give rise to intra-family conflicts.

Purpose — to investigate the contribution of psychological predictors from the mother's perspective in the development of recurrent courses of respiratory infections in their young school-age children.

Materials and methods. The study included surveys of mothers (Spielberger–Hanin State-Trait Anxiety Inventory, the Varga—Stolin Parenting Attitudes Test) and their children (R. Temple, M. Dorki, E. Amen «Choose a face» projective test). The main group comprised children aged 5–7 years with RRIs according to the criteria of the 2021 Inter-Society Consensus. The control group consisted of children aged 5–7 years who experienced occasional acute respiratory infections.

Results. In our study, 40 families (mothers and children) participated. We found that mothers of children with RRIs had significantly higher levels of state and trait anxiety, as well as a higher score in the «Cooperation» parenting attitude model compared to the control group. In the structure of the anxiety phenomenon in mothers of children from the main group, 43% of cases exhibited high anxiety levels. Additionally, a high score in maternal personal anxiety correlated with a predominant choice of ineffective parenting models.

Conclusions. Mothers of children with a RRI have significantly higher levels of situational and personal anxiety ($p < 0.01$). 43% of mothers of children with RRIs exhibit excessively high levels of personal anxiety. Furthermore, more anxious mothers tend to adopt the following parenting models towards their own children: «Little looser», «Authoritarian hypersocialization» and «Rejection». The predictive value in the development of RRIs in children is associated with the level of maternal trait anxiety and the psychological portrait of the mother-child relationship, namely the score for by the «Cooperation» model.

Data collection and processing were conducted in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association regarding ethical principles in medical research involving human subjects.

The informed consent of patients was obtained for the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: recurrent respiratory infections, anxiety, psychological portrait, children, predictors.

Рекурентні респіраторні інфекції в дітей молодшого шкільного віку та психологічні материнські предиктори

В.В. Крамарчук, І.Л. Височина

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Рекурентні респіраторні інфекції (РРІ) у дітей залишаються актуальною проблемою сучасної медицини. За літературними даними, поширеність цього феномену може сягати до чверті дитячого населення. РРІ погіршують фізичний розвиток дитини, соціальну адаптацію; породжують внутрішньосімейні конфлікти.

Мета — дослідити внесок психологічних предикторів із боку матері в розвиток рекурентного перебігу респіраторних інфекцій їхніх дітей молодшого шкільного віку.

Матеріали та методи. Дійсне дослідження включало анкетування матерів (тест особистісної та ситуативної тривожності Спілберге-ра–Ханіна, тест батьківського ставлення Варги–Століна) та їхніх дітей (проективний тест дитячої тривожності Р. Темпл, М. Доркі, Е. Амен «Обери обличчя»). До основної групи залучено дітей віком 5–7 років з РРІ відповідно до критеріїв Міжвідомчого консенсусу 2021 року. До групи контролю залучено дітей віком 5–7 років, які епізодично хворіли на респіраторні інфекції.

Результати. У дійсному дослідженні взяли участь 40 сімей (матерів і дітей). Нами виявлено, що в матерів дітей із РРІ були достовірно вищими рівні особистісної, ситуаційної тривожності та вищий бал за моделлю батьківського ставлення «Кооперація» порівняно з групою контролю. У структурі феномена тривожності матерів дітей з основної групи у 43% випадків мали високу тривожність. При цьому високий показник особистісної материнської тривожності корелював із переважним вибором неефективних моделей ставлення.

Висновки. Матері дітей з рекурентним перебігом РРІ мають достовірно вищий рівень ситуативної та особистісної тривожності ($p < 0,01$). 43% матерів дітей з РРІ мають надмірно високий рівень особистісної тривожності. Своєю чергою, більш тривожні матері схильні до формування таких моделей ставлення до власної дитини: «Маленький невдаха», «Авторитарна гіперсоціалізація» і «Відштовхування». Прогностичну цінність у формуванні дитячих РРІ має рівень особистісної тривожності матері та психологічний портрет взаємин «матір-дитина», а саме бальна оцінка за моделлю «Кооперація».

Збір та обробку даних виконано відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: рекурентні респіраторні інфекції, тривожність, психологічний портрет, діти, предиктори.

Introduction

Recurrent respiratory infections (RRIs) in children remain a pressing issue in contemporary medicine. The lack of evidence-based methods for preventing this group of diseases leads to excessive and unjustified use of antimicrobial drugs, immune response stimulants, and immunomodulators,

which typically contributes to the rise of antimicrobial resistance among microorganisms [4,6]. In turn, frequent respiratory illnesses have a negative impact on a child's physical and neuro-psychological development, their socialization processes, deteriorate intra-family relationships, and can lead to maladaptation phenomena [1,10].

Factors contributing to maladaptation may include the formation of «pathological» attitudes

Table 1

General characteristics of respondents

Indicator	Main group n=30 M (SD)	Control group n=10 M (SD)	The level of significance p
Mother's age	36.7 (4.89)	37.2 (3.73)	0.96
Child's age	6 (0.74)	5.7 (0.67)	0.206
Number of male children	15 (50%)	3 (30%)	0.363
Number of female children	15 (50%)	7 (70%)	
The number of episodes of respiratory infection in a child in 12 months	7.5 (1.27)	1 (0.66)	0.0001*

Note: * — statistically significant differences.

towards the child, excessive infantilization, and hyper-nurturing by parents. On the other hand, it is well-established that mothers can transmit their fears and anxieties to their own children, resulting in challenges in establishing warm emotional connections with their offspring and a tendency to intellectualize their development, often driven by fears that the child may not meet their expectations [2]. Preschool and young school-age children are the most dependent on the socio-economic and psychological characteristics of their families [10].

Purpose of the research — to investigate the contribution of psychological predictors from the mother's perspective in the development of recurrent courses of respiratory infections in their young school-age children.

Materials and methods of the research

Surveys of mothers were conducted using the Spielberger–Hanin State-Trait Anxiety Inventory (STAI) to assess reactive and personal anxiety, as well as the Varga–Stolin Parenting Attitudes Questionnaire (PAQ), which allows determining the parenting attitude model («Acceptance-Rejection», «Cooperation», «Symbiosis», «Authoritarian Hypersocialization», «Little looser»). To assess child anxiety, we employed the projective test «Choose a Face» by R. Temple, M. Dorki, and E. Amen [3].

The *inclusion criterion* for the main group of respondents was the age of the child, which ranged from 5 to 7 years old, and the RRI according to the criteria established by the 2021 Interagency Consensus [1]. Children aged 5–7 years who experienced occasional acute respiratory infections were included in the control group.

The actual study involved 40 families (mothers and children). An overview of the respondents' general characteristics is presented in Table 1.

Considering the data in Table 1, the main and control groups were similar in terms of age and gender, allowing for their comparison based

on other parameters. The likely difference in the frequency of acute respiratory infections (Table 1) confirms the appropriateness of including patients in the main and control groups.

Data collection and processing were conducted in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association regarding ethical principles in medical research involving human subjects. All participants were informed of the procedures, and mothers of the children provided written informed consent for their participation as well as the participation of their children.

To identify the factors most strongly associated with the risk of developing a RRI, we employed a «genetic algorithm» for feature selection [8]. Logistic regression models were constructed to assess the degree of influence of the factor variables. The odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (CI) were calculated to measure the strength of the relationship between the factor variables and the outcome. Considering that over 90% of the data exhibited a normal distribution, we employed parametric statistical methods for data analysis.

Statistical significance was considered at a critical level of $p < 0.05$. The analysis of research results was performed using statistical software packages, including MedCalc v.22.003 (MedCalc Software Inc.) and MS Excel.

Results and discussion

The results of assessing mothers' responses using the Spielberger–Hanin and Varga–Stolin tests, which allowed us to evaluate the anxiety levels of mothers in the main and control groups and analyze the model of maternal attitudes in the examined families, are presented in Table 2.

According to our data, mothers of children with the RRI had significantly higher levels of trait ($p = 0.005$) and state ($p = 0.0009$) anxiety, as well as a higher score in the 'Cooperation' parenting attitude model ($p = 0.0008$) compared to the control group. It is worth noting that within

Table 2

The results of the assessment of mothers' answers according to the Spielberger–Hanin and Varga–Stolin tests from the main and control groups

Indicator	Main group M (SD)	Control group M (SD)	The level of significance p
<i>The State-Trait Anxiety Inventory</i>			
Trait anxiety	44.37 (6.6)	37.6 (4.52)	0.005*
State anxiety	38.4 (8.58)	30.6 (4.5)	0.0009*
<i>Varga–Stolin test (mother-child relationship models)</i>			
Acceptance-Rejection	28.6 (3.4501)	29.2 (2.65832)	0.6193
Cooperation	6.43 (0.8172)	5.3 (0.9487)	0.0008*
Symbiosis	4.73 (1.4126)	3.9 (1.4491)	0.1166
Authoritarian hypersocialization	3.73 (1.3113)	3.7 (1.8886)	0.9508
Little loser	1.53 (1.1958)	1.5 (0.8498)	0.9357

Note: * — statistically significant differences.

Table 3

Correlation array of relationships between the results of the STAI and PAQ questionnaires

Models of maternal attitude towards the child	Mother's state anxiety		Mother's trait anxiety	
	r	p	r	p
Acceptance-Rejection	-0.505	0.002*	-0.459	0.005*
Cooperation	-0.252	0.090	-0.254	0.088
Symbiosis	0.381	0.019*	0.173	0.180
Authoritarian hypersocialization	0.359	0.03*	0.425	0.01*
Little loser	0.443	0.009*	0.402	0.014*

Note: * — statistically significant differences.

the structure of the anxiety phenomenon, 43% of mothers of children in the main group exhibited high anxiety levels, and low anxiety levels were not encountered in our study.

When comparing the results of the R. Temple, M. Dorki, and E. Amen child anxiety test between the main and control groups, we did not find statistically significant differences ($p=0.856$, 60.46 (14.21705) versus 61.43 (14.75422) points) in the anxiety levels of the examined children. In our study, the analysis of anxiety levels showed that no respondent had a low level of anxiety, and a high level of anxiety was demonstrated by 82.5% of children from both groups combined ($n=33$).

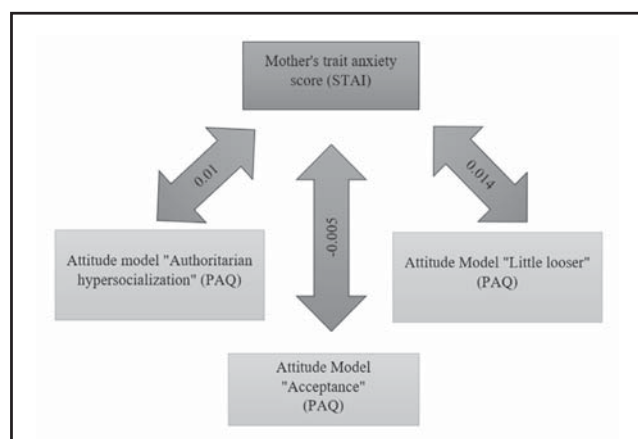


Fig. 1. Statistically significant correlations between the psychological factors of the mother-child construct with RRI

In accordance with the research objective, we conducted a correlation analysis based on the results of the utilized methodologies (Table 3).

According to our data, the higher the score in maternal trait anxiety, the less likely it is for her to choose an effective and healthy parenting attitude model («Acceptance» or «Cooperation») in her relationships with her child. Conversely, highly anxious mothers tend to have thoughts of their child's inadequacy in life and attempt to control their actions, which subsequently shapes ineffective models such as «Little loser» and «Authoritarian Hypersocialization».

The identified inverse relationship with the «Acceptance-Rejection» parenting attitude model indicates that highly anxious mothers are more inclined toward rejection. In the context of interpersonal relationships, this suggests that they believe their child will not succeed. These mothers tend not to trust their child, exhibit disdain for their decisions, and express sadness and anger when mentioning their children [7].

In cases where the «Little loser» interpersonal model predominates in relationships, parents infantilize their child's interests, thoughts, and feelings, believing that they are more susceptible to bad influences and negative external factors. Such parents often try to shield their child from life's difficulties and rigorously control their actions [9].

Table 4

Logistic regression results

Predictive variables	Coefficient of regression β	Standard error of coefficient β	χ^2 Wald	p-value χ^2 Wald
Mother's trait anxiety score	0.20896	0.096440	4.6946	0.03*
Score based on the «Cooperation» model	1.23093	0.50700	5.8946	0.015*
Constant	-14.77320	5.22930	7.9811	0.005*

Note: * — statistically significant.

On the other hand, parents with a high score on the «Authoritarian Hypersocialization» scale actively control their child's behavior, monitor their achievements, thoughts, beliefs, and demand strict discipline adherence, with mandatory punishment for expressing their own opinion [9].

To identify the factors most strongly associated with the risk of RRI in children, we conducted the selection of the most significant features using a genetic algorithm (selection of significant variables). As a result, two significant factor variables were identified: the score of maternal trait anxiety and the score for the «Cooperation» parenting attitude model. These variables, within the mother-child construct, influence the prognosis of RRI in children.

At the next stage, a logistic regression was carried out, in which the obtained result varied in the range from 0 (no recurrent course) to 1 (probable RRI in the child), within the limits of the assessment of indicators of the mother's trait anxiety and the level of the point assessment of the mother's choice of the model «Cooperation» (Table 4).

The equation for predicting RRI in a child will be as follows: $y = \exp(-14.7732 + 0.20896 \times x_1 + 1.23093 \times x_2) / [1 + \exp(-14.7732 + 0.20896 \times x_1 + 1.23093 \times x_2)]$, where x represents the predictor variables, the indicators of each individual mother regarding the child for whom the prediction is calculated.

Regardless of the values of x , the predicted outcome (y) in this model will always fall within the range from 0 to 1. Typically, if the calculated probability is less than 0.5, it can be assumed that the event will not occur; otherwise, the opposite effect is predicted.

The assessment of logistic regression by the Chi-square value showed its adequacy, as its statistical significance level was determined as $\chi^2=17.001$ ($p=0.0002$). The accuracy rate of correctly predicting a patient's actual group membership was 90%. A high level of concordance indicates a sufficient degree of agreement between the actual distribution of observations and the

distribution based on the logistic regression equation.

The accuracy of the logistic regression equation was evaluated using the ROC curve and the area under the curve (AUC). It was determined that the prognostic model in the form of a logistic regression equation has good operational characteristics: sensitivity of 70%, specificity of 96.67%, and the area under the ROC curve is 0.858 (95% CI 0.712–0.948; $p=0.0002$).

It's worth noting that for predicting the recurrent course of respiratory diseases, it may be sufficient to complete two questionnaires: one regarding the level of maternal trait anxiety (STAI 20 questions) and 8 questions from the Varga–Stolin questionnaire related to the «Cooperation» model. This can significantly reduce the time spent and provide additional opportunities for practicing physicians.

According to the analysis of the logistic regression model, one of the risk factors for the development of RRI in children is an elevated level of maternal trait anxiety, OR=1.2324 (95% CI 1.0201–1.4888), $p=0.03$.

Trait anxiety is a relatively stable individual trait that characterizes the degree of one's worry, concern, and emotional tension due to the impact of stressors. It is inherent to a specific personality and accompanies them throughout their life [5]. Elevated levels of anxiety serve as a leading «obligatory mechanism» of maladaptive disorders and reflect the individual's well-being. Highly anxious individuals tend to perceive self-esteem and life activities as threatened and respond with pronounced anxiety. This can subsequently have an impact on the «adult-child» relationship vertically and is reflected in their attitude towards their own child.

On the other hand, a predictor of the phenomenon of recurrent respiratory infections in children is the mother's choice of the «Cooperation» model of parenting (Varga–Stolin questionnaire) ($p=0.0152$). In this regard, when a mother has a higher score on the «Cooperation» model, her child will have a higher risk of RRI,

OR=3.4244 (95% CI 1.2677–9.2502). According to the methodology, this scale reflects a socially desirable form of parenting. The content of the scale is as follows: parents are interested in the child's plans, try to help, empathize with them, highly value the child's intellectual and creative abilities, and feel proud of them. They encourage the child's initiative and independence. Parents trust the child and seek to support them in all matters, indicating a unique mechanism of «adjustment» to the child's individual characteristics. This connection can be explained by the fact that having a child with RRI necessitates the formation of a specific psychological environment and the selection of a socially desirable type of parenting, «Cooperation», which is in line with contemporary child-rearing trends in the 21st century.

Conclusions

Mothers of children with RRI have significantly higher levels of state and trait anxiety ($p < 0.01$). 43% of mothers of children with RRI exhibit excessively high levels of trait anxiety. More anxious mothers tend to adopt the following models of parenting towards their own child: «Little looser», «Authoritarian Hypersocialization» and «Rejection». The predictive value in the development of RRI in children is associated with the level of maternal trait anxiety, OR=1.2324 (95% CI 1.0201–1.4888) and the psychological portrait of the mother-child relationship, namely the score for by the «Cooperation» model OR=3.4244 (95% CI 1.2677–9.2502) ($p = 0.0002$).

No conflict of interests was declared by the authors.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Chiappini E, Santamaria F, Marsegli GL, Marchisio P, Galli L, Cutrera R et al. (2021). Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus. Italian journal of pediatrics. 47(1): 211. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01150-0>.
- Dennison L, Williamson S, Greenwell K, Handcock M, Bradbury K, Vennik J et al. (2022). Patient perceptions of vulnerability to recurrent respiratory tract infections and prevention strategies: a qualitative study. BMJ open. 12(4): e055565. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055565>.
- Dorkey M, Amen E. (1947). A continuation study of anxiety reactions in young children by means of a projective technique. Genetic psychology monographs. 35(2): 139–183.
- Korhonen LS, Karlsson L, Scheinin NM, Korja R, Tolvanen M, Mertsola J et al. (2019). Prenatal Maternal Psychological Distress and Offspring Risk for Recurrent Respiratory Infections. The Journal of pediatrics. 208: 229–235.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.12.050>.
- Naurzalina D, Shumeiko T, Almurzayeva B, Tolegenova A, Kubiyeva V. (2015). The impact of family style education on high school student's grades. In Z. Bekirogullari, & M. Y. Minas (Eds.), Cognitive — Social, and Behavioural Sciences — iCSBs 2015, August, vol 6. European Proceedings of Social and Behavioural Sciences: 214–220. Future Academy. <https://doi.org/10.15405/epsbs.2015.08.21>
- Pasternak G, Lewandowicz–Uszyńska A, Królak–Olejnik B. (2020). Recurrent respiratory tract infections in children. Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego. 49(286): 260–266.
- Roubinov DS, Bush NR, Adler NE, Boyce WT. (2019). Differences in febrile and respiratory illnesses in minority children: The sociodemographic context of restrictive parenting. Academic pediatrics. 19(5): 534–541.
- Sohail A. (2023). Genetic algorithms in the fields of artificial intelligence and data sciences. Annals of Data Science. 10(4): 1007–1018.
- Sukhonos O. (2023). Psycho-corrective measures aimed at normalizing the parental attitude towards children with down syndrome. Men's Health, Gender and Psychosomatic Medicine. 1 (16): 50–57. [Сухонос О. (2023). Психокорекційні заходи, спрямовані на нормалізацію батьківського ставлення до дітей із синдромом Дауна. Men's Health, Gender and Psychosomatic Medicine. 1 (16): 50–57]. <https://doi.org/10.37321/UJMH.2023.1–06>.
- Vysochyna IL, Kramarchuk VV. (2020). Evidence base for the efficacy and safety of flavonoids and the opinion of outpatient doctors in the focus of choice of approaches to treatment of ARI. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(110): 62–69. doi 10.15574/SP.2020.110.62.

Відомості про авторів:

Крамарчук Володимир Вікторович — асистент каф. сімейної медицини факультету післядипломної освіти та пропедевтики внутрішньої медицини Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0002-4224-6493>.

Височина Ірина Леонідівна — д.мед.н., проф., зав. каф. сімейної медицини факультету післядипломної освіти та пропедевтики внутрішньої медицини Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3532-5035>.

Стаття надійшла до редакції 07.09.2023 р., прийнята до друку 18.11.2023 р.

УДК 618.17-008.8-053.6:577.175+616.89-008

**В.О. Диннік¹, О.О. Диннік², Г.О. Гавенко¹,
О.Г. Верхошанова¹, Ю.В. Волкова¹**

Характер психічних відхилень та їх гормональний супровід у дівчат-підлітків з розладами менструальної функції

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

²Харківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 7(135): 65-72. doi 10.15574/SP.2023.135.65

For citation: Dynnik VO, Dynnik OO, Verchoshanova OG, Havenko HO, Volkova YuV. (2023). Character of mental disorders and their hormonal accompaniment in adolescent girls with disorders of menstrual function. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 65-72. doi 10.15574/SP.2023.135.65.

Пубертатний період супроводжується напруженням системи адаптації під час гормональної перебудови.

Мета — визначити гормональні детермінанти стресозалежних порушень менструальної функції в дівчат-підлітків при коморбідних психічних розладах і виявити особливості адаптаційних реакцій.

Матеріали та методи. Обстежено 150 дівчат-підлітків із порушеннями менструального циклу. Визначено рівні лютеотропного гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), пролактину (ПРЛ), естрадіолу (Е₂), тестостерону (Т), кортизолу (К), дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕА-С). Залежно від огляду психіатром діти були розподілені на три групи: без порушень психічного статусу, з тривожно-фобічними розладами і депресивними станами. До контрольної групи залучено 35 дівчат аналогічного віку з нормальним менструальним циклом, які були обстежені в ранню фолікулярну фазу.

Результати. Вміст гонадотропних гормонів у дівчаток із порушеннями менструальної функції з урахуванням стану психічного здоров'я не мав суттєвих розбіжностей. Проте в дівчат з олігоменореєю (ОМ) порівняно з пацієнтками з аномальними матковими кровотечами (АМК) достовірно частіше реєструвалися підвищені значення ЛГ ($p < 0.03$). Рівні периферичного Т, а також його попередника ДГЕА-С та метаболіту (Е₂) були пов'язані зі станом психічного здоров'я. Зниження вмісту Е₂ достовірно збільшувалося в підлітків за наявності коморбідної психопатології. Кількість дівчаток із високими значеннями Т збільшувалася за наявності психопатології при АМК і залишалася без змін при ОМ. Кортизол при психопатології незалежно від типу розладів менструальної функції був знижений порівняно з таким у контрольній групі, проте в дівчат з ОМ його вміст був значно вищим особливо при депресивних станах ($p < 0.05$). Питома вага дівчат зі зменшенням рівнем ДГЕА-С у хворих на АМК зростала при коморбідній психопатології. При ОМ з однаковою частотою реєструвалися знижений і підвищений вміст ДГЕА-С. Зростання співвідношення К/ДГЕА-С, індикатора функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, у хворих на ОМ відмічалось значно рідше, ніж при АМК ($p < 0.006$).

Висновки. Гормональний зв'язок між К і ДГЕА-С свідчить про реакцію організму на вплив стресорів і може бути використаний як один із біомаркерів невротичних і депресивних станів. Підвищення співвідношення К/ДГЕА-С припускає можливу дисоціацію їхньої секреції. У підлітків з АМК, на відміну від дівчат з ОМ, відмічається зниження «захисного» гормону ДГЕА-С, що може погіршувати стан психічного здоров'я.

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: порушення менструальної функції, дівчата-підлітки, кортизол, дегідроепіандростерон-сульфат, невротичні розлади, депресія.

Character of mental disorders and their hormonal accompaniment in adolescent girls with disorders of menstrual function

V.O. Dynnik¹, O.O. Dynnik², O.G. Verchoshanova¹, H.O. Havenko¹, Yu.V. Volkova¹

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

²Kharkiv National Medical University, Ukraine

The pubertal period is accompanied by the tension of the adaptation system during the hormonal adjustment.

Purpose — to define the hormonal determinants of stress-related menstrual disorders in adolescent girls with comorbid mental disorders and the peculiarities of adaptation reactions.

Materials and methods. 150 adolescent girls with menstrual cycle disorders were examined. The levels of luteotropic hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), prolactin (PRL), estradiol (E₂), testosterone (T), cortisol (K), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) were determined. They were divided into three groups depending on the examination by a psychiatrist: without mental status disorders, with anxiety-phobic disorders and depressive states. The control group included 35 girls of similar age with a normal menstrual cycle who were examined in the early follicular phase.

Results. There were no significant differences in the content of gonadotropic hormones in girls with menstrual function disorders in view of the state of mental health. However, in girls with oligomenorrhea (OM), in relation to patients with abnormal uterine bleeding (AUB), elevated LH values are significantly more often registered ($p < 0.03$). Levels of peripheral T, as well as its precursor DHEA-S and metabolite (E₂), were associated with mental health status. The lowering of E₂ significantly elevated in adolescents with comorbid psychopathology. The number of girls with high T values increased in the presence of psychopathology in AUB and remained unchanged in OM. Cortisol in psychopathology, regardless of the type of menstrual function disorders, was reduced in relation to the control group, however, in girls with OM, its content was significantly higher, especially in depressive states ($p < 0.05$). The specific gravity of girls with a reduced level of DHEA-S in patients with AUB increased with comorbid psychopathology. In case of OM, a reduced and increased content of DHEA-S was registered with the same frequency. An increase in the C/DHEA-S indicator of the functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal system in patients with OM was noted much less frequently than in patients with AUB ($p < 0.006$).

Conclusions. It is believed that the hormonal relationship between cortisol and DHEA-S indicates the body's response to stressors and can be used as one of the biomarkers of neurotic and depressive states. An increase in the C/DHEA-S ratio suggests a possible dissociation of their secretion. Adolescents with AUB, unlike girls with OM, have a decrease in the «protective» hormone DHEA-S, which can affect the deterioration of mental health.

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: disorders of menstrual function, adolescent girls, cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, neurotic disorders, depression.

Вступ

Підлітковий вік — це перехідний період від початку статевого дозрівання до раннього дорослого життя, коли відбуваються фізичні, емоційні та психологічні зміни в організмі. Менархе — це важлива віха підліткового віку, яка готує дівчинку до майбутнього материнства. Дані літератури свідчать, що психосоціальний стрес тісно пов'язаний з жіночою менструальною функцією і може бути фактором, відповідальним за порушення менструального циклу, тим самим прихилиючи жінок, які перебувають в умовах психосоціального стресу, до довгострокових ризиків захворювань. Дія стресу викликає активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГГН) осі, яка пригнічує гіпоталамо-гіпофізарно-гонадну (ГГГ) вісь [1,16,21].

Гіперактивність ГГН-осі є одним із найбільш послідовних біологічних ознак формування депресії та тривожності і, як вважається, пов'язана з підвищеною секрецією кортизолу [7,15].

Дегідроепіандростерон (ДГЕА) і кортизол (К) є найпоширенішими гормонами надниркових залоз плода і дорослої людини, що вивільняються як кінцеві продукти жорстко скоординованої ендокринної відповіді на стрес. Разом вони опосередковують короткострокові та довгострокові реакції на стрес і забезпечують фізіологічні та поведінкові коригування, необхідні для підтримки гомеостазу [11].

Термін «менструальне здоров'я» все частіше вживається як повне фізичне, психічне та соціальне благополуччя у зв'язку з менструальним циклом і є невід'ємною складовою загального стану здоров'я. Проте для десятків мільйонів жінок у всьому світі, що страждають від нерегулярної менструації, вона часто спричиняє катастрофічні порушення їхнього фізичного, психічного та соціального благополуччя [2,9]. Причиною функціональних порушень менструального циклу є гіпоталамічна дисрегуляція у відповідь на стресовий вплив, більш характерна для підліткового віку та молодих жінок із неусталеною системою нейроендокринного контролю. З'являється все більше свідчень зв'язку проблем психічного здоров'я, у тому числі стрес, тривожність, відчуття провини, самотність, невдоволеність життям, суїцидальні думки, та вживання психоактивних речовин у дівчаток-підлітків із дисфункцією менструального циклу [5,15].

Депресія — одне з найбільших інвалідизуючих психічних захворювань, що порушують життя. Її основні причини включають стресові життєві події, тяжку втрату, соціальні зловживання або певні біологічні й генетичні фактори зі складними причинно-наслідковими механізмами. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, депресію визнано однією з основних причин інвалідності у всьому світі [12].

Незважаючи на великі адаптаційні можливості жіночого організму, останніми роками неухильно зростає кількість порушень репродуктивної функції. Особливо це стосується підліткового віку, який характеризується значними змінами у фізіологічному, психічному та соціальному розвитку, що може обмежувати адаптаційні можливості та формує умови для прояву широкого спектра психопатологічних розладів. У літературі доволі широко обговорюються питання зв'язку дисменореї, синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) зі станом психічного здоров'я, у тому числі в дівчат-підлітків [3,4,8,10,17]. Проте література стосовно порушень менструальної функції в дівчат-підлітків і проблем психічного здоров'я доволі обмежена. У доступних джерелах практично немає робіт щодо гормонального статусу дівчат-підлітків із розладами менструального циклу і відхиленнями у стані психічного здоров'я.

Мета дослідження — визначити гормональні детермінанти стресозалежних порушень менструальної функції в дівчат-підлітків при коморбідних психічних розладах; виявити особливості адаптаційних реакцій.

Матеріали та методи дослідження

Проведено обстеження 150 дівчат-підлітків віком від 11 до 17 років із порушеннями менструальної функції: 75 підлітків з аномальними матковими кровотечами (АМК) і 75 — з олігоменореєю (ОМ). З дослідження вилучено дівчат віком до 11 років і від 17 років. Діагноз психопатології встановлено на основі відповідності клінічної картини на момент обстеження критеріям МКХ-10 щодо неврастенії (F48), депресивного невротичного розладу (F34.1 — дистимія) та тривожно-депресивного розладу (F41.2). Критеріями вилучення були маніфестні психози (органічні/ендогенні); тяжке соматичне захворювання у стадії декомпенсації; поточне органічне захворювання центральної нервової системи, розлади галюцинаторно-ма-

ревного реєстру в статусі на момент обстеження; розумова відсталість (F70); — олігофреноподібний дефект у рамках дитячого типу шизофренії (F20.58).

Зразки крові пацієнток із порушеннями менструальної функції отримано протягом 24 годин після госпіталізації та взято вранці в проміжку часу 9:00–11:00. Визначено концентрації лютеотропного гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), пролактину (ПРЛ), естрадіолу (E_2), тестостерону (Т), К імуноферментним методом на аналізаторі «Rayto RT 2100C» (Німеччина) за допомогою стандартних комерційних наборів «Бест Діагностик», м. Київ. Дослідження дегідроепіандростерону-сульфату (ДГЕА-С) проведено з використанням набору для імуноферментного аналізу фірми «AstraBiotech» (Німеччина). Вираженість гіперінсулінемії оцінено за рівнем імунореактивного інсуліну (ІРІ) з використанням наборів фірми «ELISA» (Німеччина). Для розрахунку інсулінорезистентності (ІР) використано математичну модель гомеостазу (Homeostasis Model Assessment — НОМА) з визначенням індексу НОМА-ІР, який обчислено за формулою: $\text{інсулін натще (мкОД/мл)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)} / 22,5$. Нормальним прийнято показник індексу НОМА-ІР $<3,5$.

Дегідроепіандростерон-сульфат являє собою стероїд, що володіє антиглюкокортикоїдними властивостями. Антагоністична дія ДГЕА-С на К у головному мозку передбачає, що вимірювання тільки К може дати неповну оцінку гіперкортизолемії. Точнішим методом оцінювання ступеня «функціональної» гіперкортизолемії є розрахування коефіцієнта К/ДГЕА-С. Співвідношення К до ДГЕА-С розраховано з використанням неперетворених необроблених значень. Для вихідного співвідношення ранкове значення К ділили на ранкове значення ДГЕА-С.

До контрольної групи залучено 35 дівчат аналогічного віку з нормальним менструальним циклом, які були обстежені в ранню фолікулярну фазу.

Розраховано основні параметри описової статистики. Дані наведено у вигляді середнього значення (\pm стандартне відхилення, медіани або відсотків ($n(\%)$)), причому відсотки округлено до одного десяткового знака. Статистичний аналіз проведено з використанням програмного забезпечення «SPSS-17».

У роботі з пацієнтами дотримано етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої

медичної асоціації. Пацієнтки та їхні батьки поінформовані про участь у дослідженні та про методи його проведення, про що дали письмову інформовану згоду. Це дослідження схвалено комітетом біоетики та деонтології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України».

Результати дослідження та їх обговорення

Проведене в умовах загальномедичного стаціонару вивчення клініко-психопатологічних особливостей у дівчат-підлітків із порушеннями менструальної функції дало змогу в 66,7% випадків при АМК (у 50 з 75 обстежених) і в 73,3% при ОМ (у 55 з 75 обстежених) виявити коморбідні психічні порушення.

Найчастіше реєструвалися невротичні розлади — неврастенічний синдром, астено-невротичний синдром, емоційно-лабільний розлад та інші. Вони реєструвалися у 32 дівчаток з АМК (42,7%) і у 34 підлітків з ОМ (45,3%). Від 24% до 28% дівчат страждали на депресивні стани — астено-депресивний, тривожно-депресивний. Тобто весь спектр психопатологічних розладів був поділений на дві інтегральні клінічні підгрупи, а пацієнтки з АМК і ОМ — на чотири підгрупи: дівчата з АМК і коморбідними невротичними розладами, дівчата з АМК і коморбідними депресивними станами, підлітки з ОМ і невротичними розладами, підлітки з ОМ і депресивними станами.

Порівняльний аналіз гормонального фону при АМК залежно від коморбідних психічних розладів з'ясував, що більшість середніх показників рівнів гормонів в обстежених групах суттєво не різнилися між собою. Тільки за рівнем ЛГ і коефіцієнтом К/ДГЕА-С реєструвалися вірогідні відмінності. Так, вміст ЛГ був найнижчим у дівчат з АМК без психічних відхилень, а індекс К/ДГЕА-С — найнижчим при невротичних захворюваннях (табл. 1). Проте зіставлення гормональних показників хворих на АМК із відповідними показниками в контрольній групі виявило, що абсолютна їх більшість мала суттєві відмінності. Рівні ЛГ, ІРІ, НОМА, індекс К/ДГЕА-С у хворих незалежно від психопатології були значно вищими, а Т, К, ДГЕА-С, коефіцієнт К/ІРІ — вірогідно нижчими.

При ОМ простежувалася інша картина. Рівень ЛГ так, як і при АМК, був найнижчим у дівчат без відхилень із боку психічного здоров'я. Концентрація ПРЛ також була найнижчою в підлітків без психічних відхилень,

Таблиця 1

Характеристика гормонального профілю пацієнток з аномальними матковими кровотечами і коморбідною патологією

Показник	Статистичний показник	Без патології	Невротичні розлади	Депресивні стани	Контрольна група
ЛГ, мМО/мл	n	22	30	16	35
	M±SD	7,25±4,67	8,01±5,13	10,59±7,27	4,35±3,22
	Me	6,67*,**	6,75**	8,88*,**	3,82
ФСГ, мМО/мл	n	22	30	16	35
	M±SD	8,29±4,26	6,80±2,03	6,98±2,73	6,12±2,35
	Me	7,23	6,94	7,02	6,09
ПРЛ, мМО/л	n	22	31	17	35
	M±SD	379,76±212,2	354,91±167,43	346,82±146,39	342,87±155,76
	Me	320,5	322,20	339,0	298,32
Е ₂ , нмоль/л	n	17	27	15	32
	M±SD	0,41±0,23	0,34±0,25	0,43±0,37	0,34±0,21
	Me	0,33	0,29	0,35	0,30
Т, нмоль/л	n	18	27	15	32
	M±SD	1,76±1,16	1,98±1,13	2,28±1,21	2,85±1,21
	Me	1,29**	1,88**	1,83	2,78
К, нмоль/л	n	17	26	12	30
	M±SD	448,22±273,45	383,02±131,36	352,69±174,52	491,76±217,63
	Me	397,6	400,1**	345,35**	424,0
ДГЕА-С, мкмоль/л	n	18	27	14	27
	M±SD	3,80±2,17	4,95±3,74	3,83±1,86	6,31±2,4
	Me	2,63**	3,65	3,43**	5,29
ІРІ, мкМО/мл	n	19	24	13	35
	M±SD	19,93±10,02	19,87±8,96	26,47±20,25	12,63±5,49
	Me	18,73**	18,48**	20,48**	12,05
НОМА, од	n	17	22	12	35
	M±SD	4,29±2,12	4,60±2,29	4,18±1,52	2,69±1,14
	Me	3,82**	4,54**	4,47	2,59
К/ІРІ	n	13	21	10	35
	M±SD	37,65±42,62	22,93±17,07	21,36±12,52	64,53±38,94
	Me	21,03**	16,83**	22,96**	53,26
К/ДГЕА-С	n	18	27	14	16
	M±SD	144,34±89,83	118,49±108,08	110,96±63,79	86,66±45,50
	Me	124,2**	77,56	95,09	77,12

Примітки: * — $p < 0,05$ при зіставленні груп між собою; ** — $p < 0,05-0,001$ при зіставленні з контрольною групою.

така тенденція реєструвалася і щодо індексу К/ДГЕА-С. А ось коефіцієнт К/ІРІ у цих пацієнток був найвищим (табл. 2). Порівняння з контрольною групою виявило дещо інші відхилення, ніж у дівчаток з АМК. Концентрація ЛГ, ІРІ, індекс НОМА незалежно від патології психічної сфери були значно вищими, а рівень К і співвідношення К/ІРІ — значуще нижчими, що співпадало з даними хворих на АМК. На відміну від пацієнток з АМК, не виявлено відмінностей щодо вмісту Т, ДГЕА-С і коефіцієнта К/ДГЕА-С.

Тобто в дівчат-підлітків із різними порушеннями менструальної функції при супутній патології з боку психічної сфери вірогідно підвищувався рівень ЛГ. Це може бути одним із перших предикторів формування в майбутньому СПКЯ.

Що стосується К, то його рівень не мав суттєвих відмінностей, як при порівнянні між дівчатками з різним типом порушень менстру-

альної функції, так і за наявності або відсутності психічних відхилень. Проте він був вірогідно нижчим при психопатології як при АМК, так і при ОМ порівняно з підлітками контрольної групи. Вважається, що при гострих стресових станах, психічних захворюваннях активується аденокортикальна система, що призводить до посилення секреції К. Проте хронічний стрес знижує вироблення К. Загальний адаптаційний синдром Сельє передбачає, що гострі або хронічні стресори в кінцевому підсумку трансформують ГГН-вісь із надмірно реагуючої системи в недостатньо реагуючу або нереагуючу систему [20].

Порівняння гормональних показників між дівчатами з різними розладами менструального циклу виявило, що за відсутності коморбідних психічних захворювань рівень ЛГ ($p < 0,03$), Т ($p < 0,05$), ДГЕА-С ($p < 0,02$) був достовірно вищим у хворих з ОМ порівняно з дівчата-

Таблиця 2

Характеристика гормонального профілю пацієток з олігоменореєю і коморбідною патологією

Показник	Статистичний показник	Без патології	Невротичні розлади	Депресивні стани	Контрольна група
ЛГ, мМО/мл	n	17	28	15	35
	M±SD Me	12,37±11,32 7,27*,**	15,27±11,32 14,2*,**	13,64±11,04 9,31*,**	4,35±3,22 3,82
ФСГ, мМО/мл	n	17	28	15	35
	M±SD Me	6,69±3,36 5,68	7,95±3,73 7,57**	7,48±2,87 7,57	6,12±2,35 6,09
ПРЛ, мМО/л	n	19	30	17	35
	M±SD Me	347,36±178,95 340,0*	412,79±160,97 391,85*	384,58±179,18 390,9	342,87±155,76 298,32
E ₂ , нмоль/л	n	18	29	18	32
	M±SD Me	0,29±0,19 0,25	0,32±0,22 0,24	0,26±0,22 0,19	0,34±0,21 0,30
Т, нмоль/л	n	18	30	19	32
	M±SD Me	2,26±1,17 1,82	2,59±1,36 2,35	2,36±1,26 2,22	2,85±1,21 2,78
К, нмоль/л	n	27	30	18	32
	M±SD Me	493,81±359,23 380,4	395,91±167,92 383,25**	396,40±114,92 397,75**	491,76±217,63 424,0
ДГЕА-С, мкмоль/л	n	18	30	18	27
	M±SD Me	6,51±4,37 5,51	7,38±3,96 6,24	6,64±3,86 6,02	6,31±2,84 5,29
ІРІ, мкМО/мл	n	17	28	12	35
	M±SD Me	15,59±6,90 13,2	15,49±5,61 15,56**	18,27±6,73 19,0**	12,63±5,49 12,05
НОМА, од	n	14	24	13	35
	M±SD Me	3,84±2,05 3,6**	3,55±1,56 3,31**	4,28±1,64 4,44**	2,69±1,14 2,59
К/ІРІ	n	14	22	10	35
	M±SD Me	31,40±24,84 31,68**	26,66±15,26 22,95**	25,61±10,66 24,28**	64,53±38,94 53,26
К/ДГЕА-С	n	24	30	18	16
	M±SD Me	106,89±89,23 73,31*	72,21±49,71 57,84*	85,55±58,27 68,3	86,66±45,50 77,12

Примітки: * — $p < 0,05$ при зіставленні груп між собою; ** — $p < 0,05-0,001$ при зіставленні з контрольною групою.

ми з АМК, а E₂ ($p < 0,04$) — вірогідно нижчим (рис. 1).

Така тенденція спостерігалася і при коморбідних невротичних розладах. Вміст ЛГ ($p < 0,001$), Т ($p < 0,05$), ДГЕА-С ($p < 0,05$) був значно вищим у пацієток з ОМ, ніж у хворих з АМК (рис. 2). Відмічалася тенденція до збільшення концентрації ПРЛ. А ось показники ІРІ ($p < 0,05$) та індексу НОМА ($p < 0,05$) у дівчат з ОМ і невротичними розладами були вірогідно нижчими, ніж у хворих з АМК.

При депресивних станах, коморбідних до порушень менструальної функції, простежувалося достовірне збільшення рівнів К ($p < 0,05$) і ДГЕА-С ($p < 0,05$) у підлітків з ОМ порівняно з дівчатами з АМК, а рівень E₂ ($p < 0,05$), навпаки, був зниженим (рис. 3, 4). Можна пропустити, що дівчата з ОМ більш

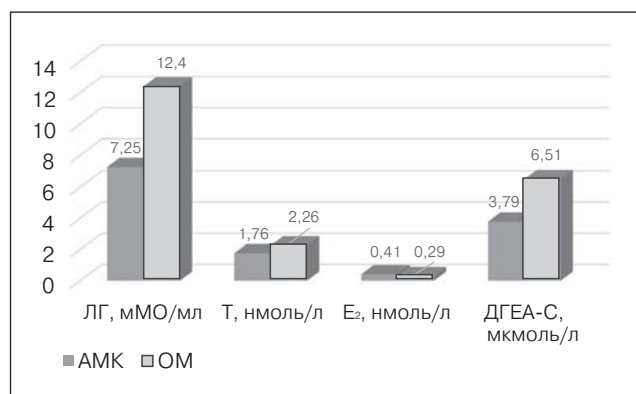


Рис. 1. Середні значення показників гормонів у дівчат-підлітків із порушеннями менструальної функції без супутньої патології

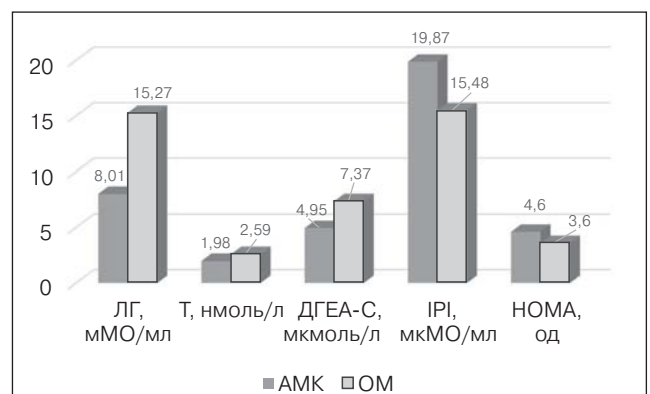


Рис. 2. Середні значення показників гормонів у дівчат-підлітків із порушеннями менструальної функції на тлі невротичних станів

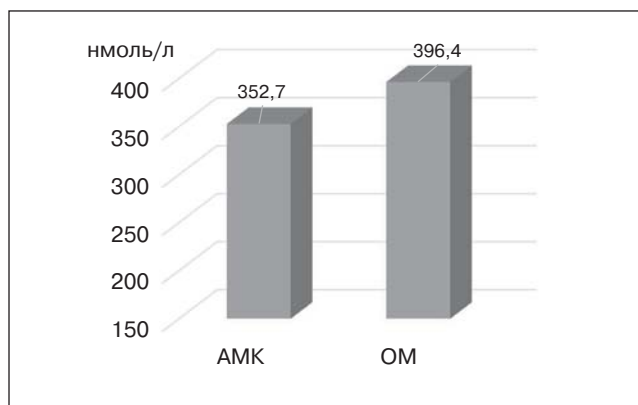


Рис. 3. Середні значення показників кортизолу в дівчат-підлітків із порушеннями менструальної функції і депресією

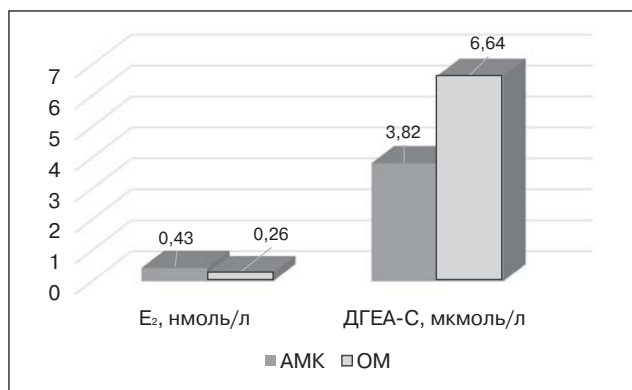


Рис. 4. Середні значення показників естрадіолу і дегідроепіандростерону-сульфату в дівчат-підлітків із порушеннями менструальної функції і депресією

гостро реагують на розлади менструацій на тлі депресивних станів.

Для пацієток з ОМ незалежно від типу психічних порушень було характерним збільшення рівнів ЛГ, Т, ДГЕА-С і зниження вмісту Е₂ порівняно з хворими з АМК.

Можна припустити, що в дівчат з ОМ у подальшому може сформуватися СПКЯ, тому вони потребують моніторингу як гормональних, так і клінічних показників для проведення адекватної корекції виявлених відхилень і подальшого спостереження.

Аналіз кореляційних зв'язків між К, Т і ДГЕА-С показав, що в дівчат з АМК без патологічних змін із боку психічного здоров'я простежувалася пряма залежність між Т і ДГЕА-С ($r=0,70$, $p<0,03$). У підлітків з ОМ був прямий зв'язок між Т і К ($r=0,65$, $p<0,02$). У літературі є свідчення, що в дорослих у відповідь на стресори спостерігається зворотний зв'язок між К і Т, тобто ГГН-вісь пригнічує ГГГ-вісь. У підлітків виявляється позитивний зв'язок, який пов'язує із підвищеною активацією обох осей у період пубертату [13,14].

При порушеннях менструацій і коморбідних невротичних розладах виявляється пряма залежність між Т і ДГЕА-С. Вона простежується як при АМК ($r=0,66$, $p<0,01$), так і при ОМ ($r=0,69$, $p<0,01$). Порушення депресивного реєстру при АМК супроводжуються зникненням зв'язків між гормонами. При ОМ існують зворотні зв'язки між К і ДГЕА-С ($r=-0,96$, $p<0,01$). Тобто зв'язок між гормонами ГГН і ГГГ-осями може бути неоднаковим, наведені дані показують індивідуальну варіабельність гормональних реакцій на один і той самий стресор, у даному випадку — порушення менструальної функції.

Кортизол і дегідроепіандростерон — два найпоширеніші стероїдні гормони в людини,

які беруть участь в емоційній регуляції. Вони є вихідними гормонами ГГН-осі. У літературі дуже широко обговорюються питання спільної дії ДГЕА і К, як показників активності кори надниркових залоз при різних типах несприятливого впливу, формуванні тривожних розладів, депресії. ДГЕА має захисну функцію від тривалого впливу підвищеного рівня К. Рівні ДГЕА зазвичай збільшуються в разі підвищення вмісту К. ДГЕА має антиглюкокортикоїдні властивості та захищає від згубного впливу підвищеного рівня К на стан психічного здоров'я. Спільне вивільнення ДГЕА з К повертають систему стресу назад до гомеостазу [18,19]. Для дівчаток ДГЕА є стероїдом із найбільшою андрогенною активністю і попередником статевих гормонів. Дослідження щодо зв'язку гормонів статевих дозрівання з психічним благополуччям у підлітків показують, що К, Т і ДГЕА-С позитивно корелюють між собою [6].

Наше дослідження також свідчить про доволі тісні взаємозв'язки між К, Т і ДГЕА-С у дівчаток із порушеннями менструальної функції. Проте наявність депресивних розладів вносить певні корективи в ці взаємозв'язки. При АМК вони втрачаються, а при ОМ набувають від'ємного зв'язку. Це, на наш погляд, може свідчити про доволі серйозні зміни в гормональному статусі при поєднанні порушень менструального циклу і депресії. Ці підлітки потребують спільного спостереження як дитячого гінеколога, так і психіатра, а також призначення скоригованого, індивідуального комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Співвідношення К і ДГЕА-С найбільш точно відображають ступінь гіперкортизолемії. У нашому дослідженні при порівнянні дівчаток із порушеннями менструального циклу і наявністю або відсутністю коморбідної нервово-психічної патології цей коефіцієнт був сут-

тево збільшеним у пацієнток без коморбідної патології порівняно з хворими з коморбідною психопатологією (при АМК — $p < 0,02$; при ОМ — $p < 0,05$). Тобто самі порушення менструацій є для дівчаток достатньо значущою стресорною подією. У разі поєднання розладів менструальної функції з тривожно-фобічними і депресивними станами цей коефіцієнт дещо знижується, а це не суперечить постулатам адаптаційного синдрому Сельє. З аналізу тривалості порушень менструальної функції на момент звернення по медичну допомогу виявлено, що в дівчат із патологією з боку психічного здоров'я вірогідно частіше відмічаються розлади менструального циклу протягом 2 років і більше. Все це свідчить про існування індивідуальних розбіжностей у функціонуванні ГГН-осі.

Отже, у підлітків з АМК під час аналізу гормонального статусу залежно від психопатології виявлено статистичну значущість тільки для значення в сироватці крові ЛГ. Його рівень є значно вищим за наявності тривожно-фобічних або депресивних станів. При ОМ значно більша кількість параметрів гормонального забезпечення має вірогідні відмінності. При патології з боку психічного здоров'я вміст ЛГ, ПРЛ, К, значення співвідношення К/ДГЕА-С збільшуються. Концентрація ІРІ та індекс НОМА, навпаки, зменшуються. Тобто в цих дівчаток відмічається реакція на поєднану патологію, що може свідчити про більшу адаптаційну пристосованість. На це вказує і порівняння гормонального фону підлітків з АМК і ОМ. При ОМ рівні ЛГ, Т, К, ПРЛ, ДГЕА-С, відповідальні за реалізацію стресових навантажень, значно вищі, ніж при АМК, як за відсутності, так і за наявності відхилень із боку психічного здоров'я.

Висновки

Дівчата з порушеннями менструальної функції мають певні особливості щодо гормонального фону. Найбільш значущі зміни виявлені відносно гіпофізарного гормону ЛГ. Він вірогідно підвищений як у дівчат з АМК, так і у хворих з ОМ порівняно з підлітками контрольної групи. АМК відмічені на тлі значного зниження більшості стероїдних гормонів (Т, К, ДГЕА-С). При ОМ тільки К має суттєві відмінності від нормативних показників.

Порівняння гормонального статусу пацієнток з АМК і ОМ свідчить, що у хворих з ОМ такі параметри гормонального забезпечення, як ЛГ, К, Т, ДГЕА-С, відповідальні за реалізацію стресових навантажень, значно вищі, ніж у пацієнток з АМК. Співвідношення К/ДГЕА-С, навпаки, нижче, що свідчить про більшу адаптованість організму дівчаток з ОМ як без психопатології, так і при відхиленнях у стані психічного здоров'я.

Вирішальне значення для балансу стресової системи мають взаємозв'язки гормонів ГГН-осі. При АМК простежується тісний прямий зв'язок з Т і ДГЕА-С за відсутності патології з боку психічної сфери і при тривожно-фобічних розладах. При депресивних станах зв'язки між стероїдними гормонами надниркової системи зовсім відсутні. При ОМ простежуються прямі кореляції між Т і К за відсутності психопатології, а між Т і ДГЕА-С — при тривожно-фобічних розладах. При депресії реєструється від'ємний зв'язок між К і ДГЕА-С. Це вказує на існування індивідуальної варіабельності гормональних реакцій у хворих з АМК і ОМ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Asgari S, Alimoardi Z, Soleimani MA. (2020). The effect of psychoeducational intervention, based on a self-regulation model on menstrual distress in adolescents: a protocol of a randomized controlled trial. *Trials*. 21: 747. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04629-z>.
2. Babbar K, Martin J, Ruiz J et al. (2022). Menstrual health is a public health and human rights issue. *Lancet Public Health*. 7(1): 10–11. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00212-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00212-7).
3. Bajalan Z, Moafi F, MoradiBaglooei M, Alimoradi Z. (2019). Mental health and primary dysmenorrhea: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 40(3): 185–194. <https://doi.org/10.1080/0167482X.2018.1470619>.
4. Barba-Müller E, Craddock S, Carmona S, Hoekzema E. (2019). Brain plasticity in pregnancy and the postpartum period: links to maternal caregiving and mental health. *Arch Womens Ment Health*. 22(2): 289–299. <https://doi.org/10.1007/s00737-018-0889-z>.
5. Borjigen A, Huang C, Liu M et al. (2019). Status and factors of menstrual knowledge, attitudes, behaviors and their correlation with psychological stress in adolescent girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 32(6): 584–589. <https://doi.org/10.1016/j.jpaga.2019.08.007>.
6. Chafkin JE, O'Brien JM, Medrano FN et al. (2022). A dual-system, machine-learning approach reveals how daily pubertal hormones relate to psychological well-being in everyday life. *Dev Cogn Neurosci*. 58: 101158. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2022.101158>.
7. Çoban ÖG, Tulacı, ÖD, Adanır AS, Önder AJ. (2019). Psychiatric Disorders, Self-Esteem, and Quality of Life in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *Pediatr Adolesc Gynecol*. 32(6): 600–604. <https://doi.org/10.1016/j.jpaga.2019.07.008>.
8. Doretto L, Mari FC, Chaves AC. (2020). Polycystic ovary syndrome and psychotic disorder. *Front Psychiatry*. 11: 543. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00543>.

9. Hennegan J, Winkler IT, Bobel C et al. (2021). Menstrual health: a definition for policy, practice, and research. *Sexual and Reproductive Health Matters*. 29(1): 31–38. <https://doi.org/10.1080/26410397.2021.1911618>.
10. Kabukçu C, KabukçuBaşay B, Başay Ö. (2021). Primary dysmenorrhea in adolescents: Association with attention deficit hyperactivity disorder and psychological symptoms. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 60(2): 311–317. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2021.01.033>.
11. Kamin HS, Kertes DA. (2017). Cortisol and DHEA in development and psychopathology. *Hormones and Behavior*. 89: 69–85. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.11.018>.
12. Khan QU, Zaffar S, Rehan A et al. (2020). Relationship of major depression with body mass index and salivary cortisol. *Cureus*. 12(1): 6577. <https://doi.org/10.7759/cureus.6577>.
13. King LS, Graber MG, Colich NL, Gotlib IH. (2020). Associations of waking cortisol with DHEA and testosterone across the pubertal transition: Effects of threat-related early life stress. *Psychoneuroendocrinology*. 115: 104651. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104651>.
14. Marceau K, Shirtcliff EA, Hastings PD et al. (2014). Within-adolescent coupled changes in cortisol with DHEA and testosterone in response to three stressors during adolescence. *Psychoneuroendocrinology*. 41: 33–45. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.12.002>.
15. Maurya P, Meher T, Muhammad T. (2022). Relationship between depressive symptoms and self-reported menstrual irregularities during adolescence: evidence from UDAYA, 2016. *BMC Public Health*. 22(1): 758. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13196-8>.
16. Ozimek N, Velez K, Anvari H et al. (2022). Impact of stress on menstrual cyclicity during the coronavirus disease 2019 pandemic: a survey study. *Journal of Women's Health*. 31 (1): 84–90. <https://doi.org/10.1089/jwh.2021.0158>.
17. Pakpour AH, Kazemi F, Alimoradi Z, Griffiths MD. (2020). Depression, anxiety, stress, and dysmenorrhea: a protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 9(1): 65. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01319-4>.
18. Phan JM, Van Hulle CA, Shirtcliff EA et al. (2021). Longitudinal effects of family psychopathology and stress on pubertal maturation and hormone coupling in adolescent twins. *Dev Psychobiol*. 63(3): 512–528. <https://doi.org/10.1002/dev.22028>.
19. Van Dammen L, de Rooij SR, Behnsen PM, Huizink AC. (2020). Sex-specific associations between person and environment-related childhood adverse events and levels of cortisol. *PLoSOne*. 15(6): e0233718. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233718>.
20. Vurgun E, Memet B, Kocaturk E, Guntas G. (2021). Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels and cortisol/dehydroepiandrosterone sulfate ratio in chronic spontaneous urticarial. *Turkish Journal of Biochemistry*. 46(2): 191–196. <https://doi.org/10.1515/tjb-2020-0304>.
21. Yu M, Han K, Nam GE. (2017). The association between mental health problems and menstrual cycle irregularity among adolescent Korean girls. *Journal of Affective Disorders*. 210: 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.036>.

Відомості про авторів:

Диннік Вікторія Олександрівна — д.мед.н., заст. директора з наукової роботи ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України».

Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-7692-1856>.

Диннік Олександра Олексіївна — к.мед.н., доц. каф. акушерства та гінекології № 1 ХНМУ. Адреса: м. Харків, вул. Малиновська, 4.

<https://orcid.org/0000-0002-2410-2760>.

Гавенко Ганна Олександрівна — аспірантка ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А.

<https://orcid.org/0000-0002-1344-0051>.

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

Волкова Юлія Василівна — к.біол.н., зав. лабораторії гормонально-метаболических та імунологічних досліджень ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0001-9625-941X>.

Стаття надійшла до редакції 15.08.2023 р., прийнята до друку 18.11.2023 р.

УДК 616.672:617.557:616.683-008.8:053

А.В. Гаврилюк, В.С. Коноплицький

Оцінка виразності післяопераційного набряку мошонки в дітей з патологією вагінального відростка очеревини при різних методах лікування

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 7(135): 73-78. doi 10.15574/SP.2023.135.73

For citation: Havryliuk AV, Konopliyskyi VS. (2023). Evaluation of the expressiveness of postoperative scrotal swelling in children with pathology of the vaginal process of the peritoneum with different treatment methods. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 73-78. doi 10.15574/SP.2023.135.73.

Вроджені вади розвитку, причиною виникнення яких є порушення облітерації вагінального відростка очеревини, такі як пахвинна грижа, водянка оболонок яєчка, займають одне з провідних місць серед захворювань дитячого віку. Цим пояснюється продовження наукових спостережень та аналіз різних методик лікування пацієнтів з ураженням вагінального відростка очеревини. Дослідники зазначають про можливість виникнення певних ускладнень, таких як набряк мошонки, післяопераційна водянка оболонок яєчка, ятрогенна ретракція яєчка (набутий крипторхізм). Це стало причиною додаткового вивчення такого ускладнення, як післяопераційний набряк мошонки.

Мета — проаналізувати ступінь виразності післяопераційного набряку мошонки залежно від методики оперативної корекції патології в пацієнтів із необлітерованим вагінальним відростком очеревини.

Матеріали та методи. У проведеному науковому дослідженні взяла участь 91 дитина, якій проведено хірургічну корекцію патології необлітерованого вагінального відростка очеревини (пахвинні грижі, водянки оболонок яєчка). Оцінено післяопераційний набряк мошонки залежно від методу оперативної корекції патології.

Результати. Ступінь виразності післяопераційного набряку мошонки в пацієнтів із патологією вагінального відростка очеревини прямо пропорційно залежить від ступеня травмування тканин під час оперативної корекції.

Висновки. Будь-яке хірургічне втручання спричиняє певні наслідки, пов'язані з порушенням цілісності організму. І хоча ці ускладнення є тимчасовими, однак якісна оцінка їхньої виразності може стати основою вибору того чи іншого методу оперативного лікування. Отримані дані показують виразність післяопераційного набряку мошонки та динаміку його зміни залежно від доступу для хірургічної маніпуляції. Чим менше м'яких тканин травмується для досягнення до внутрішнього пахвинного кільця, тим менший післяопераційний набряк і ліпша його динаміка.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: індекс набряку мошонки, вагінальний відросток очеревини, пахвинна грижа, гідроцеле оболонок яєчка, діти, операція за Дюамелем, операція за Россом, облітерація, внутрішнє пахвинне кільце.

Evaluation of the expressiveness of postoperative scrotal swelling in children with pathology of the vaginal process of the peritoneum with different treatment methods

A.V. Havryliuk, V.S. Konopliyskyi

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Congenital malformations, the cause of which is a disturbance of the obliteration of the vaginal process of the peritoneum, such as an inguinal hernia, hydrocele testis, occupy one of the leading places among childhood diseases. This explains the continuation of scientific observations and the analysis of various methods of treatment of patients with lesions of the vaginal process of the peritoneum. Researchers note the possibility of certain complications among male patients, such as swelling of the scrotum, postoperative hydrocele testis, iatrogenic retraction of the testicle (acquired cryptorchidism). This became the reason for additional study of such a complication as postoperative swelling of the scrotum.

Purpose — to analyze the severity of postoperative swelling of the scrotum depending on the methods of surgical correction of the pathology in patients with nonobliterated vaginal process of the peritoneum.

Materials and methods. 91 children who underwent surgical correction of the pathology of nonobliterated vaginal process of the peritoneum (inguinal hernias, hydrocele testis) participated in the conducted scientific study. Patients were assessed for postoperative swelling of the scrotum depending on the method of surgical correction of the pathology.

Results. The degree of postoperative swelling of the scrotum in patients with pathology of the vaginal process of the peritoneum is directly proportional to the severity of tissue injury during surgical correction in patients with nonobliterated vaginal process of the peritoneum.

Conclusions. Any surgical intervention entails certain consequences that are associated with a violation of the integrity of the body. And although these complications are temporary, a qualitative assessment of their severity can become the basis for choosing a particular method of surgical treatment. The obtained data show the severity of postoperative swelling of the scrotum and the dynamics of its changes depending on access for surgical manipulation. The less soft tissue is injured to access the internal inguinal ring, the smaller the postoperative swelling and the better its dynamics.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Keywords: scrotum swelling index, vaginal process of the peritoneum, inguinal hernia, hydrocele testis, children, Duhamel hernia repair, Ross hydrocele repair, obliteration, internal inguinal ring.

Вступ

Вроджені вади розвитку, причиною виникнення яких є порушення облітерації вагінального відростка очеревини, такі як пахвинна грижа, водянка оболонки яєчка, посідають одне з провідних місць серед захворювань дитячого віку [1,2,4,7,8,12–14]. Цим пояснюється продовження наукових спостережень та аналіз різних методик лікування пацієнтів з ураженням вагінального відростка очеревини.

Розроблені та описані різні методики оперативної корекції пахвинних гриж і водянок оболонки яєчка. Ці методики розширилися після впровадження в практику дитячої хірургії лапароскопічних технологій. Мініінвазивні методики посідають одне з важливих місць серед оперативного лікування дитячого населення, оскільки дають високі косметичні результати [9,11,12,15,16].

Дослідники зазначають про можливість виникнення серед чоловічої частини пацієнтів певних ускладнень, таких як набряк мошонки, післяопераційна водянка оболонки яєчка, ятрогенна ретракція яєчка (набутий крипторхізм) [12,16]. Ці ускладнення пов'язані з порушенням цілісності м'яких тканин, кровоносних і лімфатичних судин, розташованих на шляху оперативного доступу. Це стало причиною додаткового вивчення такого ускладнення, як післяопераційний набряк мошонки.

В.П. Федусь (2019) у своєму дослідженні зазначає такі ехо-ознаки набряку яєчка та мошонки: збільшення розмірів і потовщення оболонки яєчка, зниження ехогенності тестикулярної тканини, наявність гіпоехогенної зони між білковою та серозною оболонками гонади, потовщення стінки мошонки та зміну її ехогенної щільності. Ці критерії відповідають ексудації та запальним змінам, одним з яких є набряк [3]. Зазначені показники є актуальними, але потребують залучення додаткового інструментарію у вигляді апарату для ультразвукового дослідження, окрім того, використовується гель, який (у зв'язку з нижчою температурою та температурою тіла) може викликати рефлекторне скорочення кремастера та певним чином змінювати ультразвукову оцінку набряку тканин мошонки.

Ю.П. Губов та співавт. (2015) пропонують оцінювати післяопераційний набряк мошонки шляхом порівняння контрлатеральних дистанцій

мошонки від шкірно-мошонкової складки до серединного шва між обома півколами мошонки по її передній поверхні з використанням еластичної вимірювальної стрічки [5]. Недоліком цього способу визначення набряку мошонки є відсутність чіткої точки верхньої межі у вимірюванні визначеної дистанції напівкола, а оскільки об'єм мошонки може коливатися через вікові особливості рефлекторного тонусу її м'ясистої оболонки та кремастерного м'язу, рівня та виду патології вагінального відростка, то абсолютні значення довжини обох півкіл можуть мати значні розбіжності, що не дає змоги достеменно визначати наявність набряку [6]. Тому в дослідженні використано методику визначення набряку мошонки, запропоновану в авторському праві, описану нижче [6].

Мета дослідження — проаналізувати ступінь виразності післяопераційного набряку мошонки залежно від методики оперативної корекції патології в пацієнтів із необлітерованим вагінальним відростком очеревини.

Матеріали та методи дослідження

У проведеному науковому дослідженні взяла участь 91 дитина, якій проведено хірургічну корекцію патології необлітерованого вагінального відростка очеревини (пахвинні грижі, водянки оболонки яєчка). Дослідження виконано у клініці дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова протягом періоду з 2020 по серпень 2023 років.

Усіх пацієнтів проспективно обстежено в умовах стаціонару хірургічного відділення. Оскільки післяопераційний набряк оцінювали за розмірами мошонки, то всі обстежені були чоловічої статі.

Серед досліджуваних пацієнтів діагнози розподілено таким чином: водянка оболонки яєчка — у 39 (42,86%) пацієнтів, пахвинна грижа — у 52 (57,14%) пацієнтів (рис. 1).

За боком ураження розподілено пацієнтів так: правобічний процес — у 61 (67,03%) дитини, лівобічний — у 28 (30,77%) хворих, двобічний — у 2 (2,2%) пацієнтів (рис. 2). Варто зазначити, що двобічної водянки оболонки яєчок не виявлено в жодному випадку, натомість в однієї дитини відмічено водянку оболонки лівого яєчка та пахвинну грижу справа.

Розподіл пацієнтів за віком мав досить великий діапазон — від 18 діб від народження до 17 років (табл. і рис. 3).



Рис. 1. Розподіл досліджуваної групи за діагнозами

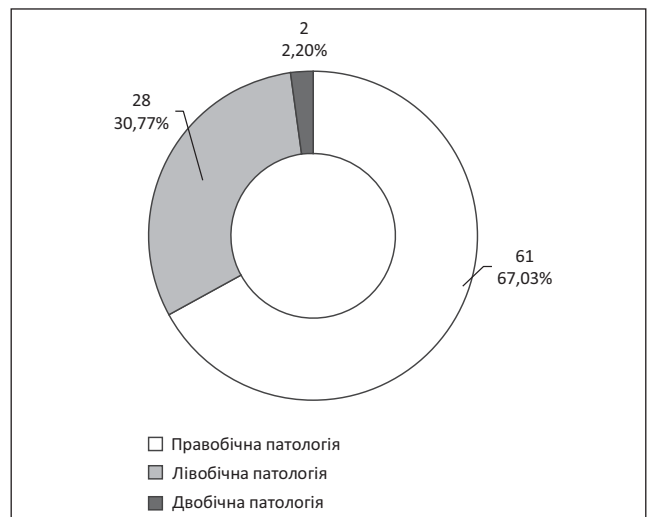


Рис. 2. Розподіл досліджуваної групи за боком ураження

Розподіл пацієнтів за віком

Вік пацієнтів, роки	Кількість пацієнтів
До 1 року	9
1	11
2	18
3	10
4	10
5	7
6	6
7	4
8	4
9	3
10	2
11	2
12	0
13	1
14	2
15	1
16	0
17	1

Таблиця

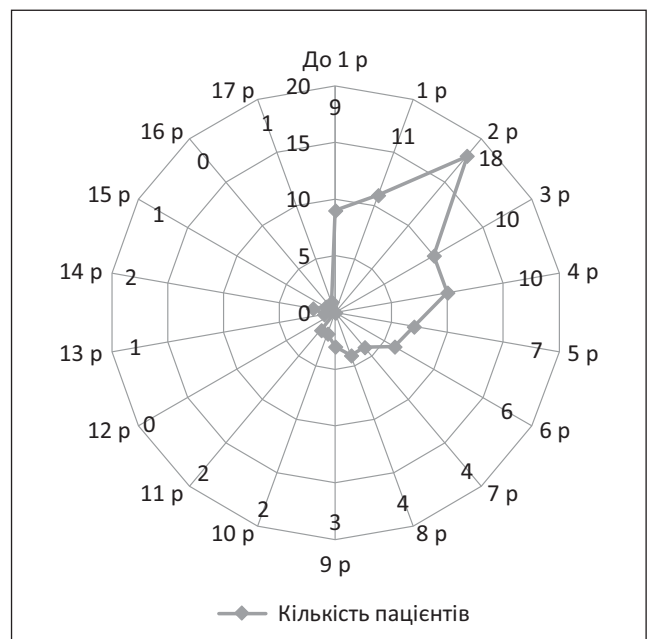


Рис. 3. Розподіл пацієнтів за віком

Пацієнтам виконано такі оперативні втручання (рис. 4):

— операція Роса — у 33 (36,26%) випадках: виконувалася пацієнтам із водянкою оболонок яєчка, вагінальний відросток очеревини перев'язувався на рівні глибокого пахвинного кільця, при чому зберігалася цілісність поверхневого пахвинного кільця та передньої стінки пахвинного каналу;

— операція Дюамель I — у 26 (28,57%) випадках: виконувалася пацієнтам із пахвинною грижею, вагінальний відросток очеревини перев'язувався на рівні глибокого пахвинного кільця, при чому маніпуляції на вагінальному відростку очеревини здійснювалися через поверхневе пахвинне кільце, завдяки чому зберігалася його цілісність і цілісність передньої стінки пахвинного каналу;

— операція Дюамель II у 6 (6,59%) випадках: проводилася пацієнтам із пахвинною грижею, вагінальний відросток очеревини перев'язувався на рівні глибокого пахвинного кільця, при чому маніпуляції на вагінальному відростку очеревини здійснювалися через передню стінку пахвинного каналу, завдяки чому цілісність поверхневого пахвинного кільця та передньої стінки пахвинного каналу порушувалася;

— операція за методикою, описаною в патенті [10], — у 14 (15,38%) дітей: проводилася пацієнтам із пахвинною грижею та водянкою оболонок яєчка, вагінальний відросток очеревини перев'язувався на рівні глибокого пахвинного кільця, зберігалася цілісність поверхневого пахвинного кільця, однак порушувалася цілісність передньої стінки пахвинного каналу;

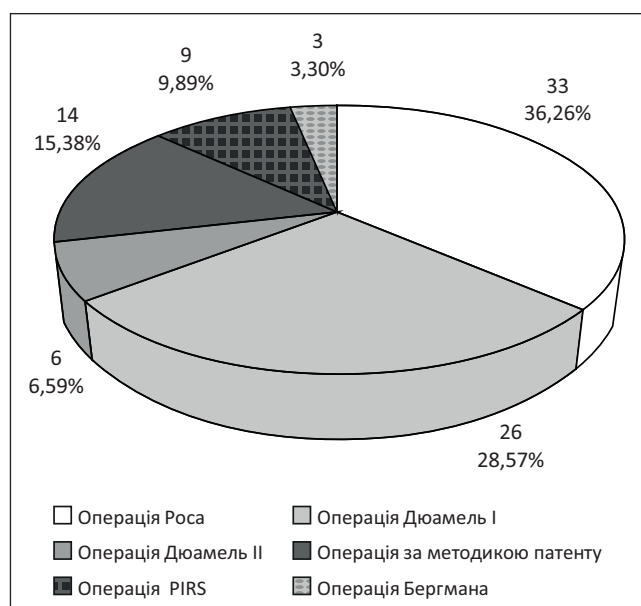


Рис. 4. Розподіл пацієнтів за методикою оперативної корекції патології

— операція PIRS — у 9 (9,89%) дітей: проводилася пацієнтам із пахвинною грижею, за допомогою лапароскопічного контролю відбувалося черезшкірне ушивання глибокого пахвинного кільця зі збереженням цілісності поверхневого пахвинного кільця та передньої стінки пахвинного каналу;

— операція Бергмана — у 3 (3,3%) дітей: через шкіру мошонки ліквідувалася водянка з резекцією вагінальної оболонки яєчка.

Усі дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом для всіх учасників дослідження. Перед дослідженням отримано інформовану згоду пацієнтів (або батьків дітей, або їхніх опікунів).

Виразність післяопераційного набряку мошонки виміряно за запропонованою нами методикою, яка полягає в підрахунку індексу набряку мошонки (ІНМ) [6]. ІНМ підраховується математично за формулою:

$$\text{ІНМ} = \frac{\text{ДП}_{\text{п/о}} (\text{мм})}{\text{ДН}_{\text{п/о}} (\text{мм})} \div \frac{\text{ДП}_{\text{і/о}} (\text{мм})}{\text{ДН}_{\text{і/о}} (\text{мм})},$$

де ІНМ — індекс набряку мошонки;

ДП_{п/о} — післяопераційна дистанція з боку патології мошонки;

ДН_{п/о} — післяопераційна дистанція здорової половини мошонки;

ДП_{і/о} — інтраопераційна дистанція з боку патології мошонки;

ДН_{і/о} — інтраопераційна дистанція здорової половини мошонки.

Вимірювання здійснюють у положенні пацієнта лежачи на спині. Безпосередньо після хірургічної корекції патології вагінального відростка очеревини визначають дистанцію здорової половини мошонки (ДН_{і/о}) і дистанцію з боку патології (ДП_{і/о}). Вимірювання проводять за допомогою еластичної сантиметрової стрічки. Дистанцію вимірюють по бокових поверхнях мошонки від серединного шва мошонки до умовної точки в пахвинній складці на рівні поверхневого пахвинного кільця. На першу та сьому післяопераційні доби, після відповідної температурної адаптації, повторно визначають дистанцію здорової половини мошонки (ДН_{п/о}) і дистанцію з боку патології (ДП_{п/о}) з подальшим розрахунком післяопераційного ІНМ. Отже, отримано ІНМ на першу (ІНМ1) і на сьому (ІНМ7) післяопераційні доби.

Статистичну оцінку даних виконано за допомогою програмного забезпечення, вбудованого в Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

На рисунку 5 наведено середні значення ІНМ1 для оперативних втручань, виконаних за такими методиками: Роса, Дюамель I та Дюамель II, за методом патенту, PIRS, Бергмана.

Аналіз наведеної діаграми показав, що мінімальне значення ІНМ1 ($1,006 \pm 0,171$) відмічалася в пацієнтів, яким виконано оперативне лікування за методикою патенту, а максимальне ($1,407 \pm 0,19$) — у пацієнтів, яким виконано оперативну корекцію за методикою Бергмана.

Аналогічним чином оцінено післяопераційний набряк мошонки станом на сьому післяопераційну добу. На рисунку 5 наведено середні значення ІНМ на сьому післяопераційну добу для оперативних втручань, виконаних методами Роса, Дюамель I, Дюамель II, за методом патенту, PIRS, Бергмана.

Аналіз ступеня післяопераційного набряку мошонки на сьому післяопераційну добу показав, що найнижчий показник ІНМ7 ($0,938 \pm 0,249$) був у пацієнтів, прооперованих методом патенту, а найвищий ($1,18 \pm 0,261$) — у пацієнтів, прооперованих за методом PIRS.

Отже, після оперативного лікування патології вагінального відростка очеревини за методом, наведеним у патенті, спостерігався найнижчий рівень післяопераційного набряку мошонки вже на першу післяопераційну добу. Цей показник зберігав своє мінімальне значення і на сьому добу післяопераційного періоду.

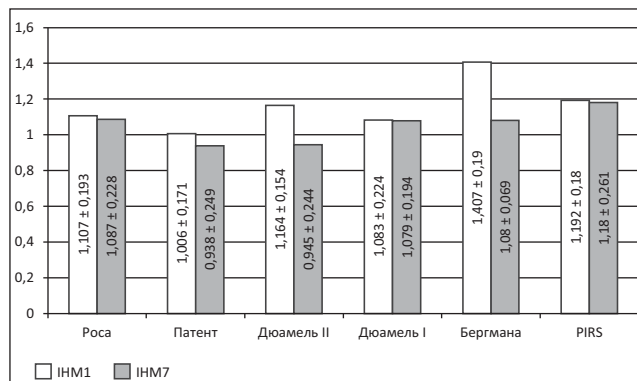


Рис. 5. Порівняння середніх значень ІНМ1 та ІНМ7 за різними методами оперативного лікування

Наведені дані переконливо свідчать, що розроблена і запатентована методика має найліпші результати післяопераційного періоду за показником набряку мошонки на різних етапах післяопераційного періоду.

Наступним етапом аналізу було оцінювання динаміки післяопераційного набряку мошонки в часі. Для цього проведено порівняння ІНМ7 та ІНМ1 у межах однієї методики лікування (ІНМ7-ІНМ1). На рисунку 6 наведено діаграму динамічної зміни в часі ІНМ відповідно до методики виконання оперативного лікування.

Аналізуючи рисунок 6, слід розуміти, що позитивні значення показують приріст набряку мошонки на сьому післяопераційну добу порівняно з першою післяопераційною добою, тоді як негативні числа вказують на зменшення післяопераційного набряку мошонки. Насамперед слід зазначити, що після жодного методу оперативної корекції не відмічалось зростання післяопераційного набряку на сьому післяопераційну добу. Найменше зменшення післяопераційного набряку на сьому післяопераційну добу спостерігалось в разі оперативного лікування за методикою Дюамель I, показник динаміки становив $-0,004$ (з $ІНМ1=1,083\pm 0,224$ до $ІНМ7=1,079\pm 0,194$). Такий низький показник динаміки після лікування за цим методом засвідчив більш тривалу персистенцію набряку, незважаючи на те, що абсолютна величина набряку не була такою великою. Протилежним чином відзначалася методика Бергмана: спостерігалось динамічно найбільше зменшення післяопераційного набряку мошонки, яке сягало $-0,327$. Таке швидке зменшення набряку мошонки можна пояснити тим, що операційний доступ виконувався через тканини мошонки безпосередньо, унаслідок чого спостерігався інтенсивний набряк післяопераційної ділянки, який швидко регресував разом із загоюванням

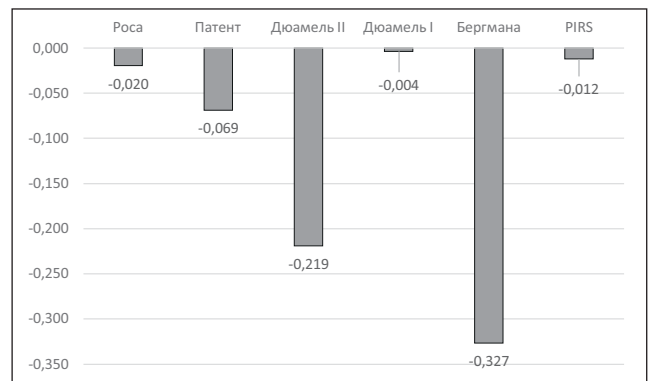


Рис. 6. Динаміка зміни ІНМ у часі між сьомою та першою післяопераційними добами

рани. Показник зменшення набряку в разі застосування методики оперативного лікування за PIRS сягав $-0,012$. Після оперативної корекції за методом Дюамель II спостерігалася максимальна різниця ІНМ ($-0,219$) серед методик, які мали пахвинний доступ. Це свідчить про швидкий темп зменшення післяопераційного набряку мошонки. Однак за цією методикою відмічався досить високий початковий показник ІНМ ($1,164\pm 0,154$), який зменшився до $0,945\pm 0,244$. Методика патенту дала середній темп зменшення набряку $-0,069$, однак за цією методикою оперативного лікування вже на першу післяопераційну добу відмічався найкращий показник післяопераційного набряку мошонки ($1,006\pm 0,171$), тобто вже на першу післяопераційну добу фактично не було набряку.

Отримані результати не збігаються зі спостереженнями В.В. Скиби та співавт. (2021), які зазначають, що частота набряку мошонки значно вища в пацієнтів після відкритої методики лікування, ніж у пацієнтів із лапароскопічним доступом [16]. Це може бути пов'язано з оцінкою ними частоти виникнення набряку, тоді як в наведеному нами дослідженні здійснено якісну оцінку виразності набряку. Також вказана розбіжність може бути обумовлена статистичною різницею досліджених груп: В.В. Скиба та співавт. (2021) досліджували 224 випадки, серед яких у 138 (61,61%) осіб використано лапароскопічну технологію, тоді як проведене нами дослідження включало 91 пацієнта, а лапароскопічну корекцію проведено лише 9 (9,89%) пацієнтам [16].

Ці дані яскраво показують виразність післяопераційного набряку мошонки та його динаміку від доступу для хірургічної маніпуляції. Чим менше м'яких тканин травмується для досягнення доступу до внутрішнього пахвинного кільця, тим менший післяопераційний набряк і ліпша його динаміка.

Висновки

Слід зазначити, що будь-яке хірургічне втручання спричиняє певні наслідки, пов'язані з порушенням цілісності організму. І хоча ці ускладнення є тимчасовими, однак якісна оцінка їхньої виразності може стати основою вибору того чи іншого методу опера-

тивного лікування. Отже, ступінь травмування тканин під час оперативної корекції прямо пропорційно залежить від ступеня виразності післяопераційного набряку мошонки в пацієнтів із патологією вагінального відростка очеревини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Baibakov VM. (2017). Laparoscopic method of correction of bilateral inguinal hernia in children. Hospital Surgery. Journal named by L.Ya. Kovalchuk. 4: 118–122. [Байбаков ВМ. (2017). Лапароскопічна корекція двосторонніх пахвинних гриж у дітей. Шпитальна хірургія Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 4: 118–122]. doi: 10.11603/2414-4533.2017.4.8333.
- Baybakov VM. (2017). Laparoscopic correction of uncomplicated inguinal hernia in children. Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy. 17; 2 (58): 79–82. [Байбаков ВМ. (2017). Спосіб лапароскопічної корекції неускладнених пахвинних гриж у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 17; 2 (58): 79–82].
- Fedus VP. (2019). Diagnostic criteria of testicles damage in boys with inguinal hernias and choice of surgical correction of pathology [dissertation]. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University: 174. [Федусь ВП. (2019). Діагностичні критерії ураження яєчок у хлопчиків з пахвинними грижами та вибір способу хірургічної корекції патології [дисертація]. Львів: Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького: 174].
- Gorbatiuk OM. (2021). Incarcerated inguinal hernia in newborns and infants. Neonatology, surgery and perinatal medicine. 11; 3 (41): 41–45. [Горбатюк ОМ. (2021). Защемлені пахові грижі у новонароджених і немовлят. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 11; 3 (41): 41–45]. doi: 10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.7.
- Gubov YuP, Blandinsky VF, Zelenskaya NA, Sokolov SV, Bereznayak IA, Kotova ZN. (2015). Clinical criteria for traumatic inguinal herniotomy in boys. Detskaya khirurgiya. 19(3): 15–19. [Губов ЮП, Бландинский ВФ, Зеленская НА, Соколов СВ, Березняк ИА, Котова ЗН. (2015). Клинические критерии травматичности пахового грыжесечения у мальчиков. Детская хирургия. 19(3): 15–19].
- Havryliuk AV, Konopliyskyi VS, inventors. (2021). Metodyka vyznachennia nabriaku moshonky pry operativnii korektsii patolohii pakhovooho kanalu u ditei. Avtorske pravo No. 104618. 30.07.2021. [Гаврилюк АВ, Коноплицкий ВС, inventors. (2021). Методика визначення набряку мошонки при оперативній корекції патології пахового каналу у дітей. Авторське право №104618. 30.07.2021].
- Havryliuk AV, Konopliyskyi VS. (2022). Morphometric indicators of the membranes of the vaginal process of the peritoneum in children of different age groups. Scientific Bulletin of Uzhhorod University. 2 (66): 12–16. [Гаврилюк АВ, Коноплицкий ВС. (2022). Морфометричні показники оболонок вагінального відростка очеревини у дітей різних вікових груп. Науковий вісник Ужгородського університету. 2 (66): 12–16]. doi: 10.32782/2415-8127.2022.66.2.
- Havryliuk AV, Konopliyskyi VS. (2022). Study of age-related morphological changes in the vaginal process of the peritoneum in children. Modern pediatrics. Ukraine. 8 (128): 21–24. [Гаврилюк АВ, Коноплицкий ВС. (2022). Дослідження вікових морфологічних змін вагінального відростка очеревини у дітей. Сучасна педіатрія Україна. 8 (128): 21–24]. doi: 10.15574/SP.2022.128.21.
- Ignatiev RO. (2015). Hernia surgery of the anterior abdominal wall in the practice of pediatric urology. Urology Herald. 1: 35–43. [Игнатьев РО. (2015). Хирургия грыж передней брюшной стенки в практике детского уролога. Вестник урологии. 1: 35–43].
- Konopliyskyi VS, Havryliuk AV, Honcharuk VB, Konopliyskyi DV, inventors. (2021). Sposib khirurhichnoholikuvanniaspoluchnoi vodiansky yaiechka u ditei bez aponevrotichnoi plastyky. National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, assignee. Patent Ukrainy No. 123254. 03.03.2021. [Коноплицкий ВС, Гаврилюк АВ, Гончарук ВБ, Коноплицкий ДВ, inventors. (2021). Спосіб хірургічного лікування сполучної водянки яєчка у дітей без апоневротичної пластики. Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, assignee. Патент України №123254. 03.03.2021].
- Li S, Tang STW, Aubdoollah TH, Li SW, Li K, Tong QS et al. (2015). A Modified Approach for Inguinal Hernias in Children: Hybrid Single-Incision Laparoscopic Intraperitoneal Ligation. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. 25(8): 689–693. doi: 10.1089/lap.2014.0474.
- Pereyaslov AA, Dvorakevych AO. (2016). Complications of the surgical treatment in children with inguinal hernia with the applying of the open and mini-invasive methods. Pediatric Surgery. 3–4 (52–53): 34–37. [Переяслов АА, Дворакевич АО. (2016). Ускладнення хірургічного лікування пахвинних гриж у дітей із використанням відкритих і малоінвазивних методів. Хірургія дитячого віку. 3–4 (52–53): 34–37]. doi: 10.15574/PS.2016.52-53.34.
- Pereyaslov AA, Dvorakevych AO. (2016). Inguinal hernia surgery choice in newborns: what is better? Surgery of Ukraine. 3: 61–66. [Переяслов АА, Дворакевич АО. (2016). Вибір методу хірургічного лікування пахвинних гриж у новонароджених: що краще? Хірургія України. 3: 61–66].
- Prytula VP, Rybalchenko IG. (2015). Diagnosis and treatment of inguinal-scrotal hernias in infants. Pathologia. 2 (34): 48–51. [Причула ВП, Рибальченко ІГ. (2015). Діагностика та лікування пахвинно-каліткових гриж у новонароджених дітей. Патологія. 2 (34): 48–51].
- Shehata SM, Attia MA, El Attar AA, Ebid AE, Shalaby MM, ElBatory AM. (2018). Algorithm of Laparoscopic Technique in Pediatric Inguinal Hernia: Results from Experience of 10 Years. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. 28(6): 755–759. doi: 10.1089/lap.2017.0273.
- Skyba VV, Ivanko AV, Voytyuk NV, Lysytsia VV, Kosiuk MA, Korchemnyi IO. (2021). Postoperative condition of patients as a result of treatment of inguinal hernias by laparoscopic and open methods. Paediatric Surgery. Ukraine. 3(72): 30–35. [Скиба ВВ, Іванько ОВ, Войтюк НВ, Лисиця ВВ, Косюк МА, Корчемний ІО. (2021). Післяопераційний стан пацієнтів у результаті лікування пахових гриж лапароскопічним та відкритим методами. Хірургія дитячого віку. 3(72): 30–35]. doi: 10.15574/PS.2021.72.30.

Відомості про авторів:

Гаврилюк Андрій Валерійович — аспірант каф. дитячої хірургії Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0001-6253-1040>.

Коноплицкий Віктор Сергійович — д. мед. н., проф., зав. каф. дитячої хірургії Вінницького НМУ імені Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0001-9525-1547>.

Стаття надійшла до редакції 16.08.2023 р., прийнята до друку 18.11.2023 р.

УДК 616.321-002/07-053.2

О.Р. Боярчук, О.М. Мочульська, Н.І. Ярема, І.М. Горішний

Оцінка обізнаності щодо діагностики та менеджменту фарингіту в дітей серед лікарів загальної практики

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 7(135): 79-86. doi 10.15574/SP.2023.135.79

For citation: Boyarchuk OR, Mochulska OM, Yarema NI, Horishnyi IM. (2023). Assessment of awareness regarding the diagnosis and management of pharyngitis in children among general practitioners. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 79-86. doi 10.15574/SP.2023.135.79.

Біль у горлі та фарингіт зумовлює до 5,0% усіх звернень по медичну допомогу до лікаря загальної практики. В етіології фарингітів як у дорослих, так і в дітей переважають віруси, проте у 20,0–30,0% дітей причиною можуть бути бактерії, найчастіше β -гемолітичний стрептокок групи А.

Мета — оцінити знання лікарів загальної практики щодо діагностики та менеджменту фарингіту в дітей; визначити подальші шляхи підвищення рівня обізнаності цих лікарів.

Матеріали та методи. Проведено опитування 60 лікарів загальної практики Тернопільської області України щодо обізнаності в діагностиці та менеджменті фарингіту в дітей. Застосовано метод анкетування та статистичний.

Результати. У загальному 45,0% лікарів загальної практики в окремих випадках призначали бактеріологічний посів із ротоглотки пацієнтам із гострим фарингітом, однак рідко (6,7%) використовували критерії Центора або МакАйзека для вибору стратегії лікування гострого фарингіту. Антибіотикотерапію для лікування фарингіту застосовували в окремих випадках 86,7% респондентів. Амоксицилін як антибіотик першого ряду обрали 38,3% респондентів, тоді як захищені амінопеніциліни — 36,6%. Лише 10,0% лікарів загальної практики вказали на 10-денний курс призначення антибіотикотерапії. Трохи більше половини правильних відповідей були на запитання, пов'язані з призначенням антибактеріальної терапії здоровим дітям, у яких виявляли β -гемолітичний стрептокок групи А за допомогою бактеріологічного дослідження або підвищений рівень антистрептолізину-О в крові.

Висновки. Встановлено різний рівень знань лікарів загальної практики щодо деяких аспектів діагностики та менеджменту фарингіту в дітей. Недостатні знання виявлено стосовно можливостей діагностики стрептококової етіології фарингіту, зокрема використання як клінічних, так і лабораторних методів дослідження. Незважаючи на добрі знання щодо призначення антибактеріальної терапії, відмічено слабку обізнаність щодо тривалості антибактеріальної терапії та неповні знання щодо вибору антибактеріального засобу. Відносно задовільні знання виявлено щодо стратегії ведення носійства стрептокока у здорових дітей.

Наведені дані вказують на необхідність удосконалення обізнаності лікарів загальної практики щодо діагностики і лікування фарингіту, враховуючи сучасні ускладнення стрептококової інфекції.

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: β -гемолітичний стрептокок групи А, фарингіт, діагностика, менеджмент.

Assessment of awareness regarding the diagnosis and management of pharyngitis in children among general practitioners

O.R. Boyarchuk, O.M. Mochulska, N.I. Yarema, I.M. Horishnyi

Ternopil National Medical University, Ukraine

Sore throat and pharyngitis account for up to 5.0% of all medical visits to a general practitioner. The etiology of pharyngitis in both adults and children is dominated by viruses, but in 20.0–30.0% of children the cause may be bacteria, most often the Group A β -hemolytic streptococcus.

Purpose — to assess the knowledge of general practitioners regarding the diagnosis and management of pharyngitis in children, to determine further ways to increase their level of awareness.

Materials and methods. A survey of 60 general practitioners in the Ternopil region of Ukraine was conducted to determine their awareness of the diagnosis and management of pharyngitis in children. The questionnaire and statistical methods were used.

Results. In total, 45.0% of general practitioners in individual cases prescribed bacteriological cultures from the oropharynx to patients with acute pharyngitis. However, they rarely (6.7%) used the Center or McIsaac criteria to choose a treatment strategy for acute pharyngitis. Antibiotic therapy for the treatment of pharyngitis was used in individual cases by 86.7% of respondents. Amoxicillin was chosen as a first-line antibiotic by 38.3% of respondents, while protected aminopenicillins were chosen by 36.6%. Only 10.0% of general practitioners indicated a 10-day course of antibiotic therapy. A little more than half of the correct answers were to questions related to the appointment of antibacterial therapy to healthy children in whom the Group A β -hemolytic streptococcus was detected during bacteriological examination or an increased level of antistreptolysin-O in the blood.

Conclusions. The results of our study showed a different level of knowledge of general practitioners regarding some aspects of diagnosis and management of pharyngitis in children. Insufficient knowledge was demonstrated regarding the possibilities of diagnosing the streptococcal etiology of pharyngitis, in particular the use of both clinical and laboratory research methods. Despite good knowledge about prescribing antibacterial therapy, poor awareness about the duration of antibacterial therapy and incomplete knowledge about the choice of antibacterial agent are shown. Relatively satisfactory knowledge was demonstrated regarding the strategy of management of streptococcal carriage in healthy children.

The presented data indicate the need to improve the awareness of general practitioners regarding the diagnosis and treatment of pharyngitis, taking into account the modern complications of streptococcal infection.

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: group A β -hemolytic streptococcus, pharyngitis, diagnosis, management.

Вступ

Біль у горлі та фарингіт зумовлюють до 5,0% усіх звернень по медичну допомогу до лікарів загальної практики [1,23]. В етіології фарингітів як у дорослих, так і в дітей переважають віруси, проте у 20,0–30,0% дітей причиною можуть бути бактерії, найчастіше β -гемолітичний стрептокок групи А [5–7]. Якщо вірусний фарингіт здебільшого проходить самостійно, з мінімальними наслідками, то стрептококовий фарингіт може спричинити серйозні ускладнення, що зумовлює необхідність виваженого підходу до тактики його ведення, зокрема, призначення антибактеріальної терапії [2–5,8–10,19].

Сучасні принципи лікування гострого стрептококового фарингіту мають три основні напрямки: етіотропну, патогенетичну та симптоматичну терапію (рис.). Етіотропна терапія передбачає застосування місцевих і системних антибіотиків, а також антисептиків, патогенетична терапія — переважно нестероїдних протизапальних препаратів, а симптоматичне лікування — місцевих анестетиків. Відповідно до міжнародних клінічних рекомендацій, потреба в призначенні антибіотиків пацієнтам із гострим болем у горлі визначається з урахуванням критеріїв FeverPAIN (гарячка/біль) або Centor (шкала Центора, модифікована МакАйзеком). Мікробіологічна діагностика збудника захворювання проводиться тільки після оцінювання стану хворого за шкалою Центора, МакАйзека та передбачає використання експрес-тесту і/або бактеріологічного дослідження в пацієнтів [4,5,7,9,11,13]. Фарингіт, спричинений β -гемолітичним стрептококом групи А, є єдиною формою гострого фарингіту, коли антибіотики однозначно показані. Антибіотикотерапія

сприяє ерадикації збудника, зменшенню тяжкості й тривалості клінічних проявів інфекції, запобігає розвитку постстрептококових ускладнень і поширенню інфекції. Недіагностований або неадекватно пролікований стрептококовий фарингіт загрожує як гнійними, так і негнійними системними ускладненнями [1,2,10,14,15,19]. Водночас необгрунтоване застосування антибіотиків є основним фактором ризику розвитку стійкості до антибіотикорезистентності серед поширених патогенів [3,7,20,21].

Мета дослідження — оцінити знання лікарів загальної практики щодо діагностики та менеджменту фарингіту в дітей; визначити подальші шляхи підвищення рівня обізнаності цих лікарів.

Матеріали та методи дослідження

Проведено опитування 60 лікарів загальної практики — сімейних лікарів Тернопільської області України щодо обізнаності в діагностиці та менеджменті фарингіту в дітей. Анкети розповсюджені на місці в робочий час.

Використано метод анкетування та статистичний. Опитування передбачало 18 запитань. Перші чотири запитання стосувалися загальних даних (вік учасника, стать, місце роботи та досвід роботи лікарем); решта — діагностики та менеджменту стрептококового фарингіту в дітей (15 з них мали множинний вибір, 3 — були відкритого типу). Анкету побудовано на матеріалах європейських дослідників [15,16] та адаптовано відповідно до українських рекомендацій педіатрами і дитячим кардіоревматологом.

Перед опитуванням отримано інформативну згоду учасників на добровільну участь у дослідженні. Опитаних поінформовано про причини, за якими зібрано інформацію, зазначено, як її буде використано, а також вказано, що відповіді є анонімними та конфіденційними. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено Локальним науково-етичним комітетом Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського для всіх учасників дослідження.

Статистичну обробку матеріалів та аналіз результатів здійснено за допомогою стандартних алгоритмів варіаційної статистики, для розрахунків використано комп'ютерну програму «Excel» (Microsoft Office, USA) і «Statistica StatSoft 6.0».

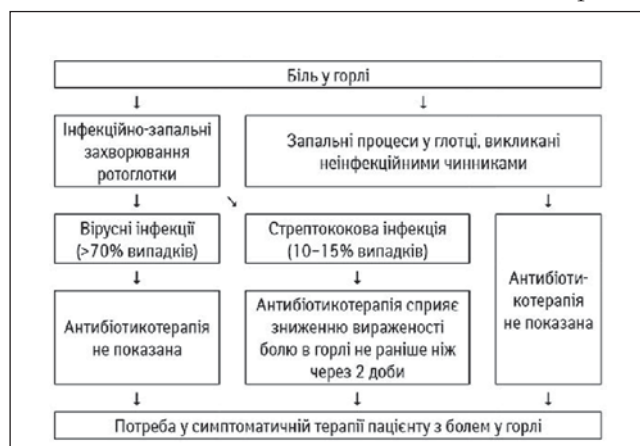


Рис. Терапевтичний алгоритм при болю в горлі (Turner R. et al., 2018)

Результати дослідження та їх обговорення

Усі опитані лікарі загальної практики були віком від 24 до 78 років (середній вік — $45,7 \pm 12,5$ року). Суттєво переважали

особи жіночої статі — 58 (96,6%). Тривалість стажу роботи становила від 1 до 55 років (у середньому — $20,1 \pm 12,1$ року). Перелік запитань і відповідей усіх респондентів наведено в таблиці.

Таблиця

Розподіл відповідей лікарів загальної практики — сімейних лікарів за результатами анкетування

№ пор.	Запитання	Лікарі загальної практики — сімейні лікарі, n=60	
		абс.	%
1.	Якщо у вас на прийомі є дитина з фарингітом, чи призначаєте бактеріологічний посів з ротоглотки?		
	Так, завжди	10	16,6
	Так, в окремих випадках	27	45,0
	Ні, ніколи	23	38,4
2.	Якщо «Так», то якими ознаками чи критеріями користуєтеся під час призначення бактеріологічного посіву з ротоглотки?	25	41,6
	Інтенсивний біль у горлі	18	30,0
	Нашарування на слизовій	20	33,3
	Кашель	2	3,3
	Осиплість голосу	4	6,6
	Гіпертермія $>38^\circ\text{C}$, виражена інтоксикація	16	26,6
	Тонзиліт	15	25,0
	Набряк та збільшені лімфатичні вузли	8	13,3
	Критерії Центора або Мак-Айзека, тяжкий або тривалий перебіг захворювання	33	55,0
	Атиповий клінічний перебіг	7	11,6
	Рецидивні тонзиліти в анамнезі	12	20,0
	Інші симптоми разом (інтенсивний біль у горлі, нашарування на слизовій, гіпертермія $>38,0^\circ\text{C}$, головний біль, міалгії, ознаки інтоксикації тощо)	22	36,6
3.	Коли призначаєте бактеріологічний посів з ротоглотки, чи регулярно визначаєте чутливість до антибіотиків?		
	Так, завжди	24	40,0
	Так, в окремих випадках	20	33,3
	Ні, ніколи	16	26,7
4.	Чи відомі вам інші методи діагностики стрептококового фарингіту?		
	Так	20	33,3
	Ні	40	66,7
5.	Якщо «Так», то вкажіть які?		
	Швидкий тест на β -гемолітичний стрептокок групи А	18	30,0
	Критерії Центора та Мак-Айзека	4	6,7
	Антистрептолізин-О в крові	1	1,6
	Імуноферментний аналіз на титри антитіл IgM, IgG	3	5,0
	Полімеразна ланцюгова реакція	2	3,3
6.	Чи користуєтеся іншими методами діагностики стрептококового фарингіту?		
	Так, завжди	—	—
	Так, в окремих випадках	18	30,0
	Ні, ніколи	42	70,0
7.	Якщо «Так», то вкажіть якими?		
	Швидкий тест на β -гемолітичний стрептокок групи А	16	26,6
	Критерії Центора або Мак-Айзека	2	3,3
	Антистрептолізин-О в крові	6	20,0
	Полімеразна ланцюгова реакція	2	3,3
	Інший варіант відповіді	2	3,3

Продовження таблиці

№ пор.	Запитання	Лікарі загальної практики — сімейні лікарі, n=60	
		абс.	%
8.	Чи призначаєте антибіотики в лікуванні фарингіту?		
	Так, завжди	5	8,3
	Так, в окремих випадках	52	86,7
	Ні, ніколи	3	5,0
9.	Який антибіотик призначаєте для лікування стрептококового фарингіту?		
	Пеніцилін	2	3,3
	Ампіцилін	6	10,0
	Амоксицилін	23	38,3
	Амоксицилін/клавуланат	21	35,0
	Ампіцилін/сульбактам	1	1,6
	Азитроміцин	1	1,6
	Кларитроміцин	1	1,6
	Цефтріаксон	3	5,0
	Цефотаксим	1	1,6
	Цефалексин	1	1,6
10.	На скільки днів призначаєте антибіотик при стрептококовому фарингіті?		
	3 дні	5	8,3
	5 днів	19	31,7
	7 днів	30	50,0
	10 днів	6	10,0
	14 днів	—	—
11.	Чи проводите корекцію антибіотиків залежно від антибіотикочутливості стрептокока?		
	Так	51	85,0
	Ні	9	15,0
12.	Чи рекомендуєте повторний бактеріологічний посів з ротоглотки пацієнтам після проведеного лікування стрептококового фарингіту?		
	Так	23	38,3
	Ні	37	61,7
13.	Чи призначаєте антибактеріальну терапію в разі виявлення стрептокока при бактеріологічному посіві з ротоглотки в здорової дитини?		
	Так, завжди	9	15,0
	Так, в окремих випадках	16	26,7
	Ні, ніколи	35	58,3
14.	Чи призначаєте антибактеріальну терапію в разі виявлення підвищеного рівня антистрептолізину-О в здорової дитини?		
	Так, завжди	9	15,0
	Так, в окремих випадках	21	35,0
	Ні, ніколи	30	50,0

Примітка: правильні відповіді виділено жирним шрифтом.

Правильну відповідь на перше запитання щодо призначення бактеріологічного посіву в дітей з фарингітом дали 45,0% респондентів. Відповідаючи про відомі ознаки та критерії для призначення бактеріологічного посіву з ротоглотки, 41,6% згадали один або два симптоми, які вони використовують для призначення бактеріологічного посіву з ротоглотки.

Загалом більшість (73,3%) респондентів вказали на регулярне призначення щодо визначення чутливості до антибіотиків завжди або в окремих випадках, коли вони призначали бактеріологічний посів із ротоглотки. Отже, тіль-

ки 26,7% лікарів загальної практики правильно відповіли на це запитання.

Лише третина опитаних лікарів загальної практики знали про інші методи діагностики стрептококового фарингіту. Найчастіше згадували швидкий тест на стрептокок (30,0%), і 26,6% респондентів використовували його у своїй клінічній практиці. Водночас 6,7% респондентів вказували на знання критеріїв Центора та МакАйзека для діагностики стрептококового фарингіту, але використовували у своїй клінічній практиці тільки 3,3% опитаних респондентів.

Антибіотикотерапію для лікування фарингіту застосовували завжди 8,3%, в окремих випадках — 86,7% респондентів, не застосовували — 5,0% респондентів. Більшість (51,6%) опитаних лікарів вказали, що призначали антибіотики пеніцилінового/амінопеніцилінового ряду в разі стрептококового фарингіту. На використання захищених пеніцилінів вказали 36,6%. Значно рідше лікарі призначали макроліди (азитроміцин, кларитроміцин) — 3,3%. Цефалоспорины III покоління обирали 6,6% респондентів. Лише 10,0% опитаних призначали антибіотикотерапію протягом 10 днів, половина респондентів — протягом 7 днів, 31,7% — протягом 5 днів, 3,3% — протягом 3 днів. Корекцію антибіотиків залежно від антибіотикочутливості стрептокока рекомендували 85,0%, хоча це хибна відповідь, і правильно відповіли лише 15,0% респондентів.

Вказали на рекомендацію повторного бактеріологічного посіву з ротоглотки пацієнтам після проведеного лікування стрептококового фарингіту 38,3% лікарів загальної практики.

Лише половина респондентів правильно відповіли щодо призначення антибактеріальної терапії в здорових дітей за підвищеного рівня антистрептолізину-О, а трохи більше половини (58,3%) — у разі виявлення β-гемолітичного стрептокока групи А за допомогою бактеріологічного посіву з ротоглотки.

Інфекції, зумовлені β-гемолітичним стрептококом групи А, набули особливої актуальності протягом останнього року, оскільки в грудні 2022 року Агентство охорони здоров'я Великої Британії повідомило про підвищення рівня захворюваності на скарлатину та інвазійні захворювання, спричинені *Streptococcus pyogenes* [1,12]. Така тенденція утримувалася у 2023 році. Окрім того, інвазивні стрептококові інфекції (визначаються як виділення *Streptococcus pyogenes* із зазвичай стерильного біологічного середовища) призвели до смерті приблизно 30 дітей у Великій Британії [12]. У зв'язку з цими незвичайними, але потенційно серйозними ускладненнями клініцисти, особливо лікарі першого контакту, повинні пам'ятати про можливе зростання кількості інвазивних стрептококових захворювань і підтримувати високий ступінь клінічної підозри під час огляду пацієнтів.

Забір мазків із горла (перед початком застосування антибіотиків), якщо є невизначеність щодо діагнозу, заборона відвідування школи або роботи протягом 24 годин за-

стосування антибіотиків залишаються важливими інструментами для обмеження поширення стрептококової інфекції. Тому обізнаність лікарів першого контакту, особливо сімейних лікарів, щодо діагностики і менеджменту інфекцій, зумовлених β-гемолітичним стрептококом групи А, є вкрай важливою. Міжнародні клінічні рекомендації визначають призначення антибіотиків пацієнтам із гострим болем у горлі, керуючись критеріями FeverPAIN (гарячка/біль) або Centor (шкала Центора, модифікована МакАйзеком). Хоча рекомендації можуть різнитися залежно від країни та ризику розвитку ускладнень [4,7,9,17,18].

Проведене опитування показало загалом недостатню обізнаність лікарів загальної практики щодо діагностики стрептококового фарингіту та деяких питань його ведення. Зокрема, незначна частина лікарів використовували клінічні критерії діагностики, менше половини правильно вказали на доцільність призначення бактеріологічного посіву з ротоглотки і використання інших методів лабораторної діагностики стрептококової інфекції.

Попереднє наше дослідження [4,5,19] стосувалося вивчення обізнаності лікарів-педіатрів, у тому числі лікарів-педіатрів першого контакту, щодо діагностики і лікування фарингітів у дітей. Слід зазначити, що лікарі-педіатри першого контакту були дещо краще обізнані щодо методів діагностики стрептококового фарингіту, оскільки більшість вказала на доцільність призначення бактеріологічного посіву з ротоглотки в окремих випадках (69,6% проти 45,0%, відповідно), частіше використовувала швидкий тест на стрептокок групи А (70,0% проти 30,0%, відповідно). Проте лікарі-педіатри, як і сімейні лікарі, рідко використовували клінічні шкали для діагностики ризику стрептококового фарингіту.

Дещо краща обізнаність лікарів загальної практики виявлена щодо лікувальної тактики, оскільки 86,7% лікарів знали, що антибіотики при фарингіті призначаються в окремих випадках, що було аналогічно до відповідей лікарів-педіатрів першого контакту [4,5]. Проте меншість лікарів загальної практики обирала як препарати першої лінії незахищені пеніциліни, а 35,0% надавали перевагу захищеним пеніцилінам, що було вдвічі більше, ніж у відповідях лікарів-педіатрів першого контакту. *Streptococcus pyogenes* до сьогодні демонструє повну чутливість до антибіотиків групи

β-лактамів, не виділено жодного його штаму, резистентного до них, тому препаратами вибору для лікування стрептококового фарингіту є антибіотики групи пеніциліну. Захищені амінопеніциліни та цефалоспорины через їхній широкий спектр дії доцільно застосовувати тільки в разі рецидивного фарингіту або ускладнень [8,10,11].

В інших дослідженнях також показано використання амоксициліну для лікування стрептококового фарингіту у 34,0–53,0% випадків [16,17,20,21]. В окремих дослідженнях з інших країн Європи встановлено, що лікарі первинної ланки частіше призначали амоксицилін з клавуланатом (55,0%) [15,19]. У наведеному нами дослідженні виявлено незначний відсоток використання макролідів (3,3%) і цефалоспоринів (8,2%) лікарями загальної практики, хоча в деяких дослідженнях вказано на успішне використання макролідів, зокрема, азитроміцину в лікуванні фарингіту [22], але слід пам'ятати про високий рівень стійкості до макролідів стрептокока [8,10,19,22]. Водночас зовсім незначна кількість респондентів (10,0%) дали правильну відповідь щодо тривалості антибіотикотерапії протягом 10 днів, тоді як 55,7% педіатрів первинної ланки рекомендували 10-денний курс антибіотикотерапії. Тоді як в Італії 88,0% лікарів первинної ланки рекомендували 10-денний курс лікування стрептококового фарингіту [16,17,19].

Відносно добрий рівень знань показали лікарі загальної практики стосовно стратегії ведення здорових носіїв стрептокока. Абсолютна більшість правильних відповідей була на запитання, пов'язані з призначенням антибактеріальної терапії здоровим дітям, при яких β-гемолітичний стрептокок групи А виявляється за допомогою бактеріологічного посіву з ротоглотки (58,3%), та половина (50,0%) правильних відповідей була на запитання стосовно виявлення підвищеного рівня антистрептолізину-О в крові здорових дітей. Тоді як лікарі-педіатри першого контакту дали правильні відповіді на ці запитання у 40,5% і 21,5%, відповідно. Проте в Італії 81,0% лікарів погодилися з тим, що особи-носії не повинні лікуватися [16,17,24,25]. У Швеції дві третини лікарів первинної ланки не дотримуються національних рекомендацій

щодо ведення пацієнтів із фарингітом і тонзилітом [15,24,25].

Обмеженням цього дослідження є аналіз результатів опитування лікарів, тоді як надані відповіді не завжди можуть співпадати з реальною практичною діяльністю. Проте навіть відповіді лікарів надають цілісну картину щодо слабких місць діагностики і лікування фарингіту в дітей.

Висновки

Виявлено різний рівень знань лікарів загальної практики — сімейної медицини щодо деяких аспектів діагностики та менеджменту фарингіту в дітей. Недостатні знання відмічено стосовно можливостей діагностики стрептокової етіології фарингіту, зокрема, використання як клінічних, так і лабораторних методів дослідження. Незважаючи на добрі знання щодо призначення антибактеріальної терапії, показано слабку обізнаність щодо тривалості антибактеріальної терапії та неповні знання щодо вибору антибактеріального засобу. Відносно задовільні знання виявлено щодо стратегії ведення носійства стрептокока в здорових дітей.

Наведені дані вказують на необхідність удосконалення обізнаності лікарів загальної практики щодо діагностики і лікування фарингіту, враховуючи сучасні ускладнення стрептокової інфекції.

Перспективи подальших досліджень.

Проведений аналіз літератури та результати власних досліджень свідчать про необхідність подальшого вивчення рівня знань лікарів усіх рівнів надання медичної допомоги щодо діагностики та менеджменту фарингіту в дітей, пошуків можливих шляхів підвищення рівня обізнаності лікарів. Оскільки β-гемолітичний стрептокок групи А залишається важливою причиною захворюваності та смертності у світі, підвищення рівня обізнаності лікарів має важливе значення для контролю за захворюваннями.

Подяка. Автори висловлюють щирі подяку всім лікарям, які погодилися взяти участь в опитуванні.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Alcolea-Medina A, Snell LB, Alder C, Charalampous T, Williams TGS, Tan MKI et al. (2023). The ongoing Streptococcus pyogenes (Group A Streptococcus) outbreak in London, United Kingdom, in December 2022: a molecular epidemiology study. *Clinical Microbiology Infection*. 29 (7): 887–890. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.03.001>. URL: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(23\)00115-5/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(23)00115-5/fulltext).
- Boyarchuk OR, Boytsanyuk SI, Hariyan TV. (2017). Acute rheumatic fever: clinical profile in children in western Ukraine. *Journal of Medicine and Life*. 10 (2): 122–126. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5467252/>. PMID: 28616087. PMCID: PMC5467252.
- Boyarchuk OR, Hariyan TV, Kovalchuk TA. (2019). Clinical features of rheumatic heart disease in children and adults in Western Ukraine. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 18 (1): 87–93. URL: <https://banglajol.info/index.php/BJMS/article/view/39556>. doi: <https://doi.org/10.3329/bjms.v18i1.39556>.
- Boyarchuk OR, Mochulska OM, Komorovsky RR. (2021). Diagnosis and management of pharyngitis in children: a survey study in Ukraine. *GERMS*. 11: 363–371. URL: <http://www.germs.ro/en/Articles/Diagnosis-and-management-of-pharyngitis-in-children-a-survey-study-in-Ukraine-1523>. doi: <https://doi.org/10.18683/germs.2021.1273>.
- Boyarchuk OR, Mochulska OM. (2021). Analysis of awareness of practical medicinal doctors on diagnosis and treatment of pharyngitis in children. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 4 (116): 29–35. URL: <https://med-expert.com.ua/journals/en/analysis-awareness-practical-medicinal-doctors-diagnosis-treatment-pharyngitis-children/?link=https://med-expert.com.ua/journals/en/publishing-activity-en/sovremennaya-pediatric-ukraine-en/modern-pediatrics-ukraine-4-2021/>. doi: <https://doi.org/10.15574/sp.2021.116.29>.
- Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. (2005). The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infectious Diseases*. 5: 685. URL: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(05\)70267-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(05)70267-X/fulltext). doi: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(05\)70267-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(05)70267-x).
- Coffey PM, Ralph AP, Krause VL. (2018). The role of social determinants of health in the risk and prevention of group A streptococcal infection, acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: A systematic review. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 12 (6): e0006577. URL: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0006577>. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006577>.
- Cohen R. (2004). Defining the optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. *Pediatric Infectious Disease*. 23: 129–134. URL: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2004/02001/Defining_the_optimum_treatment_regimen_for.6.aspx. doi: <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000112527.33870.0d>.
- Di Muzio I, d'Angelo DM, Di Battista C, Lapergola G, Zenobi I, Marzetti V et al. (2020). Pediatrician's approach to diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 39 (6): 1103–1107. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-020-03821-y>. doi: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03821-y>.
- Fyfe C, Grossman TH, Kerstein K, Sutcliffe J. (2016). Resistance to Macrolide Antibiotics in Public Health Pathogens. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 6 (10): a025395. URL: <https://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/6/10/a025395>. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025395>.
- Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB. (2009). Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 119 (11): 1541–1551. URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.191959>. doi: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.191959>.
- GOV.UK. (2023). Group A streptococcal infections: report on seasonal activity in England, 2022 to 2023. (2022). 11. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/group-a-streptococcal-infections-activity-during-the-2022-to-2023-season/group-a-streptococcal-infections-report-on-seasonal-activity-in-england-2022-to-2023>.
- Gunnarsson R, Ebell MH, Wächter H et al. (2020). Association between guidelines and medical practitioners' perception of best management for patients attending with an apparently uncomplicated acute sore throat: a cross-sectional survey in five countries. *BMJ Open*. 10 (9): e037884. URL: <https://bmjopen.bmj.com/content/10/9/e037884>. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037884>.
- Hayes CS, Williamson H. (2001). Management of Group A Beta-Hemolytic Streptococcal Pharyngitis. *American Family Physician*. 63 (8): 1557–1565. URL: <https://www.aafp.org/aafp/2001/0415/p1557.html>.
- Hedin K, Strandberg EL, Gröndal H, Brorsson A, Thulesius H, André M. (2014). Management of patients with sore throats in relation to guidelines: an interview study in Sweden. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 32 (4): 193–199. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02813432.2014.972046>. doi: <https://doi.org/10.3109/02813432.2014.972046>.
- Little P, Hobbs FD, Moore M et al. (2013). Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats: randomised controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management). *BMJ Open*. 347: f5806. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f5806>. URL: <https://www.bmj.com/content/347/bmj.f5806>.
- Llor C, Vilaseca I, Lehrer-Coriat E, Boleda X, Cañada JL, Moragas A, Cots JM. (2017). Survey of Spanish general practitioners' attitudes toward management of sore throat: an internet-based questionnaire study. *BMC Fam Pract*. 18 (1): 21. doi: <https://doi.org/10.1186/s12875-017-0597-1>. URL: <https://bmcprimcare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12875-017-0597-1>.
- Michael R, Wessels MD. (2011). Streptococcal pharyngitis. *New England Journal of Medicine*. 364: 648–655. URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1009126>. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmcp1009126>.
- Mochulska OM, Boyarchuk OR. (2021). Antibiotics prescribed by general practitioners to treat sore throat in children. *Pharmacology OnLine*. 3: 639–644. URL: <https://pharmacologyonline.silae.it/front>.

20. Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. (2005). Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 5: 11. URL: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2261-5-11>. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2261-5-11>.
 21. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. (2010). Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 126 (3): e557–564. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2648>.
 22. Steer AC, Danchin MN, Carapetis JR. (2007). Group A streptococcal infections in children. *J Paediatrics & Child Health*. 43 (4): 203–213. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1754.2007.01051.x>. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01051.x>.
 23. Sykes EA, Wu V, Beyea MM, Simpson MTW, Beyea JA. (2020). Pharyngitis: Approach to diagnosis and treatment. *Canadian Family Physician*. 66 (4): 251–257. PMID: 32273409 PMCID: PMC7145142. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32273409/>.
 24. Taddio A, Pillon R, Pastore S, Monasta L, Tommasini A, Di Battista C et al. (2020). Acute rheumatic fever prophylaxis in high-income countries: clinical observations from an Italian multicentre, retrospective study. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 38 (5): 1016–1020. URL: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=14190>. PMID: 31969217.
 25. Tran J, Danchin M, C Steer A, Pirotta M. (2018). Management of sore throat in primary care. *Australian journal of general practice*. 47 (7): 485–489. URL: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2018/july/sore-throat-in-primary-care>. doi: <https://doi.org/10.31128/ajgp-11-17-4393>.
-

Відомості про авторів:

Боярчук Оксана Романівна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>.

Мочульська Оксана Миколаївна — к.мед.н., асистент каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <http://orcid.org/0000-0002-0426-9715>.

Ярема Надія Іванівна — д.мед.н., проф. каф. внутрішньої медицини № 1 ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-4378-1084>.

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

Стаття надійшла до редакції 22.08.2023 р., прийнята до друку 18.11.2023 р.

УДК 616-053.32+547.466

О.В. Воробйова¹, В.В. Кривошеєва²

Обмін амінокислот як невід'ємна складова зростання передчасно народжених дітей (огляд літератури)

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ²Донецький національний медичний університет, м. Кропивницький, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 7(135): 87-93. doi 10.15574/SP.2023.135.87

For citation: Vorobiova OV, Kryvosheieva VV. (2023). Amino acid exchange as an integral part of the growth of preterm babies (literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 87-93. doi 10.15574/SP.2023.135.87.

Важливим чинником, що впливає на виникнення порушень метаболізму, є передчасні пологи. Порівняно з доношеними передчасно народжені є особливою групою дітей, у яких морфологія органів та їхні фізіологічні функції ще не повністю сформовані, а активність ферментів, пов'язаних із метаболізмом білків, є недостатньою, що призводить до порушень, у тому числі до блокування обміну деяких амінокислот. Перехід із внутрішньоутробного середовища, що призводить до зміни стану повної залежності від матері до незалежного позаутробного середовища, є, мабуть, найбільш різкою фізіологічною та метаболічною подією в житті. Народження та рання адаптація провокують формування значних змін у білковому та енергетичному обміні.

Концентрації амінокислот є біомаркерами білкового метаболізму. Вивчення їхніх структур та рівнів у недоношених немовлят може виявити метаболічні зміни, пов'язані із супутніми факторами. На сьогодні встановлено нормативні значення концентрації амінокислот у плазмі дорослих, немовлят і дітей старшого віку. Оскільки амінокислоти є важливими компонентами великої кількості життєво важливих сполук, порушення фізіологічного метаболізму білкової ланки може призводити до формування затримки зростання передчасно народженої дитини. Сформувано тези, що деякі фактори можуть впливати на скринінгові показники метаболічного статусу передчасно народжених дітей. Розуміння та інтерпретація метаболічного статусу забезпечує наукову основу та водночас містить реальні вказівки щодо підвищення якості виходжування передчасно народжених дітей з точки зору метаболізму. Метою дослідження було узагальнення літературних даних, розуміння особливостей метаболізму окремих амінокислот у передчасно народжених дітей, а також систематизація даних про зміни рівнів амінокислот на тлі перинатальної патології.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: передчасно народжені, амінокислоти, зростання.

Amino acid exchange as an integral part of the growth of preterm babies (literature review)

O.V. Vorobiova¹, V.V. Kryvosheieva²¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv²Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine

An important factor influencing the occurrence of metabolic disorders is premature birth. Compared to full-term children, prematurely born children are a special group of children in whom the morphology of organs and their physiological functions are not yet fully formed, and the activity of enzymes associated with protein metabolism is insufficient, which leads to disorders, including blocking the metabolism of certain amino acids. Thesis has been formed that certain factors will influence screening indicators of metabolic status in prematurely born children.

The transition from the intrauterine environment, leading to a change from a state of complete dependence on the mother to an independent extrauterine environment, is perhaps the most dramatic physiological and metabolic event in life. Birth and early adaptation provoke the formation of significant changes in protein and energy metabolism.

Amino acid concentrations are biomarkers of protein metabolism, and studying their patterns and levels in preterm infants may reveal metabolic changes associated with contributing factors. To date, standard values for the concentration of amino acids in the plasma of adults, infants and older children have been established.

Since amino acids are important components of a large number of vital compounds, disruption of the physiological metabolism of the protein component can lead to growth retardation in a child born prematurely. Thesis has been formed that certain factors can influence screening indicators of metabolic status in prematurely born children. The purpose of the study was to summarize the literature data, understand the characteristics of the metabolism of individual amino acids in prematurely born children, and also systematize data on changes in amino acid levels against the background of perinatal pathology.

Understanding and interpreting metabolic status provides a scientific basis and at the same time provides real-world guidance for improving the metabolic quality of care for preterm infants.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: prematurely born, amino acids, growth.

Вступ

Важливим фактором, що впливає на виникнення порушення метаболізму, є передчасні пологи. Порівняно з доношеними передчасно народжені є особливою групою дітей, у яких морфологія органів та їхні фізіологічні функції ще не повністю сформовані, а активність ферментів, пов'язаних із метаболізмом білків, є недостатньою. Це призво-

дить до порушень, у тому числі до блокування обміну деяких амінокислот. Оскільки амінокислоти є важливими компонентами великої кількості життєво важливих сполук, порушення фізіологічного метаболізму білкової ланки може призводити до формування затримки зростання передчасно народженої дитини. Наразі сформувані тези, що певні фактори впливають на скринінгові показники метаболічного статусу в передчасно народжених дітей.

Мета дослідження — узагальнити літературні дані щодо розуміння особливостей метаболізму окремих амінокислот у передчасно народжених дітей; систематизувати дані щодо змін рівнів амінокислот на тлі перинатальної патології.

Перехід із внутрішньоутробного середовища, що призводить до зміни стану повної залежності від матері до незалежного позаутробного середовища, є, мабуть, найрізкішою фізіологічною і метаболічною подією в житті. Народження та рання адаптація провокують формування значних змін у білковому та енергетичному обміні [41].

Хоча переважна більшість новонароджених переходить у позаутробне середовище без ускладнень, у ряду немовлят, зокрема передчасно народжених, можуть формуватися значні соматичні та метаболічні проблеми [11]. Передчасно народжені діти мають менші шанси на виживання у зв'язку з високим ризиком формування патологій, пов'язаних із морфологічною та функціональною незрілістю органів і систем, із наявним енергетичним і нутритивним дефіцитом при народженні, який швидко прогресує на тлі наздоганяючого зростання та перинатальних стресових станів [11,41].

Іжа, її склад і спосіб надходження до організму новонародженого є основною рушійною силою, що впливає на його зростання та стан здоров'я загалом.

На перше місце в разі призначенні нутритивної підтримки з перших днів життя стає завдання забезпечення адекватного постнатального фізичного та когнітивного розвитку малюка, при цьому оптимальне зростання передчасно народженої дитини має продовжуватись або частково повторювати криву внутрішньоутробного зростання [49].

На всіх фазах фізичного і біохімічного дозрівання, але особливо в період розвитку плода та в постнатальному періоді ранньої адаптації немовляти, амінокислоти необхідні в цільових кількостях для синтезу структурних білків, ферментів і білкових гормонів, які є життєво важливими для процесу росту [25]. З точки зору харчування важливим аспектом білкового компонента є його амінокислотний склад, оскільки білки складаються з ланцюгів амінокислотних субодиниць, з'єднаних між собою пептидними зв'язками [37].

Важливість амінокислот не обмежується їхньою роллю як структурних компонентів білків,

оскільки багато з них мають дуже специфічне значення в небілкових метаболічних процесах [25,37,49].

Амінокислоти є незамінними попередниками в синтезі великої кількості азотовмісних сполук із широкими біологічними функціями [45]. Деякі з цих біоактивних сполук є нейротрансмітерами (γ -аміномасляна кислота, дофамін, серотонін), гормонами (адреналін, норадреналін, трийодтиронін, тироксин), вазодилаторами, сигнальними молекулами, антиоксидантами (глутатіон, креатинін, мелатонін, меланін і таурин), донорами метильних груп, а також ключовими регуляторами метаболізму, зростання, розвитку, імунної відповіді та здоров'я.

Метаболізм амінокислот змінюється при різних фізіологічних і патологічних станах, призводячи до зміни гомеостазу в цілому [43]. Концепція про функціональні амінокислоти дає змогу розглядати їх як модифікатори гомеостазу, що регулюють ключові метаболічні шляхи та сприяють поліпшенню стану здоров'я, оптимальному зростанню, нервово-психічному розвитку. Недостатність функціональних амінокислот здатна порушувати не лише синтез білка, але й гомеостаз загалом [31,46].

Пріоритетним для передчасно народженої дитини є отримання саме збільшеної кількості білків, оскільки вони в повному обсязі використовуються для синтезу нових тканин і є основними структурними та функціональними компонентами всіх клітин в організмі. Баланс між синтезом і деградацією білка є важливою детермінантою росту [32].

Класифіковано понад 100 амінокислот, з яких понад 20% беруть участь у синтезі білка, а менша половина вважається «незамінними». Класичним визначенням незамінних амінокислот є α -амінокислоти, вуглецевий скелет яких не може бути синтезований в організмі людини в достатній кількості для забезпечення базового фізіологічного метаболізму [4,21]. Тому вони мають входити до раціону у вигляді білка або у вільній формі або в інших сполуках. Хоча «замінні» амінокислоти загалом можуть синтезуватися з будь-якого адекватного джерела харчового азоту, саме дефіцит «замінних» амінокислот може виявитися важливим лімітуючим фактором недостатності білкового харчування і/або здатністю організму до його засвоєння [21].

Включення амінокислот до складу білків відбувається найбільш інтенсивно у феталь-

ний та неонатальний періоди. Відомо, що організм 24-тижневого плода складається з води на 90%, а новонародженої дитини — на понад 75%, причому $\frac{2}{3}$ її — за рахунок позаклітинного компонента. Тому перший період позаутробної адаптації характеризується втратою маси тіла недоношеного новонародженого за рахунок втрати рідини. Далі з першого тижня життя має місце проміжний пік інтенсивності процесу, що супроводжується стабілізацією маси тіла передчасно народженої дитини. Після другого тижня життя настає період відновлення маси тіла, під час якого при негативній динаміці антропометричних показників може сформуватися синдром постнатальної затримки фізичного розвитку внаслідок нутритивної недостатності, зокрема, обмеженого надходження амінокислот до раціону харчування передчасно народженої дитини [19,45].

Порушення білкового обміну, що характеризується накопиченням або дефіцитом окремих амінокислот у крові, може призводити передусім до недостатності соматичного зростання, ураження органів і систем і без того перерваного дитячого організму, з високим ризиком формування віддалених наслідків.

Дефіцит амінокислот, крім негативних наслідків для зростання в накопиченні білка, може призводити до таких несприятливих наслідків, як зниження в плазмі інсуліноподібного фактора зростання, порушень діяльності клітинних транспортерів глюкози та, отже, гіперглікемії, гіперкаліємії, енергетичного дефіциту клітини та ін. [47].

Зміни рівнів амінокислот, які є незначним для старшої дитини, можуть спричиняти непоправні порушення в плода та немовляти, які швидко ростуть [7].

Існують докази, як на тваринах, так і на людях, що затримка зростання через виснаження білка або амінокислот у ранньому неонатальному віці ніколи не може бути повністю виправленою, незалежно від того, наскільки адекватним є подальше харчування та стабілізація метаболічного статусу [9]. Хоча це спостереження стосується ростового зростання, воно викликає незрівнянно більше занепокоєння щодо розвитку центральної нервової системи (ЦНС). Мозок є унікальним органом із точки зору метаболізму білків і амінокислот, ряд авторів показують, що нервові клітини використовують саме амінокислоти та білки як джерело енергії, а не глюкозу [9,13,34].

Чи може порушення білкового обміну в дитинстві бути пов'язане з подальшим обмеженням здатності до навчання, на сьогодні не встановлено, однак існують припустимі дані, які підкреслюють важливість адекватного білкового харчування для фізіологічного дозрівання кожного органа передчасно народженої дитини [14,16,30].

Ряд амінокислот може мати особливе значення для передчасно народжених дітей, оскільки для цього контингенту характерна недостатність ряду специфічних ферментів, від функціональної активності яких залежить подальший обмін амінокислот, що надходять виключно з харчуванням [29,39].

Фенілаланін є незамінною ароматичною амінокислотою. Основними шляхами утилізації фенілаланіну є його використання для синтезу білка або його перетворення на тирозин системою фенілаланінгідроксилази [23]. Проте фенілаланін також може слугувати попередником для утворення катехоламінів адреналіну, норадреналіну та дофаміну шляхом необоротного гідроксилювання до тирозину. Ці катехоламіни беруть участь у багатьох фізіологічних процесах в організмі передчасно народженої дитини, до прикладу: в метаболізмі глюкози та ліпідів, регуляції артеріального тиску та серцевої діяльності. Швидкість синтезу та вивільнення катехоламінів у ЦНС і симпатoadреналових клітинах реагує на фізіологічні зміни концентрації тирозину, що може призводити до фізіологічних реакцій з високою активізацією нейронів [48]. Основними місцями гідроксилювання фенілаланіну є печінка і нирки. Враховуючи морфологічну та функціональну незрілість організму передчасно народженої дитини, попередні дані досліджень печінки людського плоду *in vitro* свідчать про знижену здатність плода людини перетворювати фенілаланін на тирозин. Що, своєю чергою, вказує на потребу підвищеного моніторингу рівнів цих амінокислот у передчасно народжених дітей [27,50].

Тирозин — це важлива амінокислота, яка є попередником медіаторів (дофаміну, норадреналіну, адреналіну), гормонів (тироксину) і меланіну. Транзиторна незрілість метаболічних ферментів, зокрема 4 гідроксифенілпіруватдіоксигенази (4HPPD), у поєднанні з високобілковим харчуванням потенційно може призводити до формування транзиторної тирозинемії (ТТ) і меншою мірою — до фенілаланінемії. ТТ потенційно описується як одне з найчастіших амі-

нокислотних порушень у дітей [10]. Дотепер залишаються невідомими епідеміологічні цифри як на національному, так і на міжнародному рівні. За даними окремих досліджень, ТТ частіше спостерігається в передчасно народжених (до 30%; приблизно 1:113), проте ризик виникнення в дітей, народжених доношеними, залишається на досить високому рівні (від 0,5–5%; приблизно 1:461). На сьогодні немає єдиних рекомендацій щодо безпечних норм рівнів тирозину в крові доношених і передчасно народжених дітей. В описах клінічних випадків катамнестичного спостереження пацієнтів із ТТ відмічається розвиток негативних неврологічних наслідків, у тому числі зниження нейролінгвістичних здібностей, інтелектуального дефіциту, труднощів із навчанням [1,12,40].

Амінокислоти з розгалуженим ланцюгом (*branched-chain amino acids* — ВСАА), лейцин, ізолейцин і валін, були ретельно вивчені *in vivo* та *in vitro* через важливу роль лейцину в синтезі білка в скелетних м'язах [2,5]. Лейцин — це унікальна амінокислота, оскільки вона сприяє синтезу білка шляхом регулювання ініціації трансляції, пригнічує деградацію білка та стимулює секрецію інсуліну [6,15]. ВСАА метаболізуються шляхом оборотного трансамінування з утворенням відповідних α -кетокислот із розгалуженим ланцюгом, які, своєю чергою, зазнають необоротного декарбоксілювання, що каталізується кетодегідрогеназним комплексом із розгалуженим ланцюгом (*branched-chain α -ketoacid dehydrogenase complex* — BCKDC). Регуляція стану активності BCKDC є критично важливою для росту, відновлення тканин і підтримки білка в організмі. Визначено дві ізоформи амінотрансферази з розгалуженим ланцюгом (*branched-chain amino acid aminotransferase* — BCAT) у ссавців: мітохондріальна форма, яка експресується повсюдно, і цитозольна форма, яка експресується у великих кількостях у мозку, периферичних нервах. BCAT каталізує трансамінування ВСАА з α -кетоглутаратом і утворення ряду незамінних амінокислот, таким чином, бере участь у міжорганному транспортуванні азоту. BCAT, переміщуючи азот через різні метаболічні пули, відіграє важливу роль у його перерозподілі під час катаболізму та акреції білка. Також вважається, що саме амінокислоти з розгалуженим ланцюгом відіграють особливе значення в дозріванні ЦНС і розвитку нормальної стресової реакції [22,24,26,33].

Особливої уваги заслуговують сірковмісні амінокислоти, а саме метіонін, цистеїн і таурин. Ряд досліджень вказує на відсутність активності транссульфідного шляху метаболізму в печінці плода людини, таким чином, нездатність внутрішньоутробної дитини до синтезу цистеїну з метіоніну. Відповідно цистеїн належить до умовно незамінних амінокислот для плода та передчасно новонародженої дитини.

Метіонін, незамінна амінокислота, необхідна для синтезу білка, також є джерелом метильних груп для метилювання нуклеїнових кислот (метилювання ДНК при експресії різних генів), білка, біогенних амінів і фосфоліпідів [18,38]. Метаболізм метіоніну характеризується двома компонентами. Перший — це повсюдний цикл трансметилювання, у якому метіонін трансметильовується до гомоцистеїну і реметильовується назад. Цикл трансметилювання не призводить до катаболізму метіоніну, а скоріше дає змогу переносити метильні групи в різних метилтрансферазних реакціях і знову захоплювати метильну групу або з фолатзалежного одновуглецевого пулу (5-метилтетрагідрофолату), або з (незалежного від вітамінів) бетаїну. Кінцевим продуктом циклу трансметилювання є біологічно активна сполука S-аденозил-метіонін (SAM), яка також є універсальним донором метилу, що бере участь у численних метилтрансферазних реакціях [36].

Утворення метіоніну відбувається шляхом конденсації гомоцистеїну із серином з утворенням цистатіоніну, що каталізується цистатіонін- β -синтазою (*cystathionine- β -synthase* — CBS). Цистатіонін перетворюється на цистеїн, α -кетобутират та аміак за допомогою піридоксинвмісного ферменту цистатіонін- γ -ліази (*cystathionine- γ -lyases* — CGL). Вуглецевий скелет метіоніну окислюється в циклі ТСА через α -кетобутират і пропіоніл КоА, тоді як сульфгідрильна група конденсується із серином з утворенням цистеїну [28,36]. У дорослої людини шлях транссульфування має обмежений тканинний розподіл, обмежуючись печінкою, нирками, кишечником і підшлунковою залозою [28,36,44]. Низька маса тіла при народженні і/або недоношеність у поєднанні з високобілковим харчуванням можуть спричинити транзиторну гіперметіонінемію, через морфологічну та функціональну незрілість ферментативної функції печінки. Гіперметіонінемія є потенційним фактором ураження ЦНС із формуванням порушення інтелектуального розвитку малюка.

Таурин — не є типовою амінокислотою, оскільки, хоча він містить аміногрупи, вона не має необхідної карбоксильної групи. Таурин синтезується з метіоніну цистеїну. Дефіцит таурину може збільшувати глікокон'югати жовчних кислот і тим самим призводити до холестазу. Хоча причина неонатального холестазу багатофакторна, є дані, які вказують на те, що фізіологічний сталий рівень таурину може запобігати холестазу в передчасно новонароджених. Крім того, дефіцит таурину може призводити до ураження сітківки ока [8,42].

Глутамін є найпоширенішою заміною амінокислотою в крові та в пулі вільних амінокислот в організмі [3]. Він синтезується практично кожною тканиною в організмі, хоча лише деякі тканини, наприклад, скелетні м'язи, мозок і легені, виділяють його в кровообіг у значних кількостях. Він відіграє важливу роль у міжорганному обміні азоту та вуглецю і є первинним окислювальним паливом для ентероцитів і лімфоцитів. Крім того, глутамін є ключовим субстратом для виробництва аміаку в нирках, попередником для синтезу пуринів і піримідинів і, як припускають, відіграє певну роль у регуляції синтезу білка [23,35].

Рядом досліджень виявлено ключову роль глутаміну в метаболізмі кишечника. В ентероцитах глутамін зазнає кількох метаболічних перетворень, у результаті яких утворюються цитрат, лактат і вуглекислий газ як кінцеві продукти вуглецю, а також аміак, аланін і амінокислоти цитрулін і пролін як основні кінцеві продукти перетворення азоту. Глутамін швидко всмоктується в кишечнику і перетворюється на глутамат та аміак за допомогою глутамінази. За нормальних умов глутамін є кращим респіраторним паливом для клітин, що швидко проліферують, таких як ентероцити та лімфоцити. Він є регулятором кисло-лужного балансу через амоній, а також важливим попередником нуклеїнових кислот, нуклеотидів, аміноцукрів і білка [20].

Оптимальний ріст клітин потребує кількох типів амінокислот, найважливішою з яких є саме глутамін. Ендогенний біосинтез глутаміну може бути недостатнім для потреб тканин на тлі метаболічного стресу передчасно народженої дитини. Передчасно народжені немовлята чутливі до дефіциту глутаміну. Кілька досліджень показують, що глутамін надзвичайно важливий, особливо для збільшення параметрів зростання, шлунково-кишкової системи, імунітету, про-

філактики алергічних реакцій, захворюваності та смертності. Крім того, дефіцит глутаміну може призводити до ураження лімфоїдної тканини кишечника, збільшення кількості плазматичних клітин, що продукують імуноглобулін А (IgA), зниження рівня секреторного фекального IgA (sIgA), а також посилення прилипання і транслокації бактерій із кишечника [17].

Аргінін — це амінокислота, необхідна для харчування плода та новонародженого, має вирішальне значення для детоксикації аміаку та синтезу надзвичайно важливих молекул (у тому числі креатин, оксид азоту та поліаміни) [17,20].

Значною аліментарною проблемою недоношених дітей є ризик формування дефіциту аргініну (гіпоаргінінемія), що призводить до гіперамоніємії, а також серцево-судинної, легеневої, неврологічної та кишкової дисфункції. Дефіцит аргініну може спричинити високий рівень дитячої захворюваності та смертності, пов'язаної з передчасними пологами. Ряд досліджень свідчать, що кишковий синтез цитруліну та аргініну (основне ендогенне джерело аргініну) обмежений у недоношених новонароджених через знижену експресію генів ключових ферментів (наприклад, пірролін-5-карбоксилатсинтази, аргініносукцинатсинтази та ліази), тим самим зумовлюючи розвиток гіпоаргінінемії. Є припущення, що низький рівень аргініну в недоношених новонароджених може підвищувати ризик формування некротичного ентероколіту через пригнічення імунітету, порушуючи при цьому критичні шляхи імунної відповіді [20,35].

Подальші дослідження рівня аргініну в передчасно новонароджених дітей дадуть змогу поліпшити розуміння механізмів, відповідальних за соматичне здоров'я і зростання передчасно народжених дітей.

Висновки

Концентрації амінокислот є біомаркерами білкового метаболізму. Вивчення їхніх рівнів у недоношених немовлят може виявити метаболічні зміни, пов'язані із супутніми факторами. Визначення концентрації амінокислот для аналізу метаболічних змін та виявлення кореляції між значеннями метаболітів, гестаційним віком, масою тіла при народженні, материнським і післяпологовим анамнезом, віком на момент взяття зразка, споживанням поживних речовин, а також клінічними, лабора-

торними параметрами та параметрами росту дають змогу оцінити харчовий статус і виявити важливі наслідки для здоров'я, зростання та нервового розвитку в майбутньому. Інтерпретація метаболічного статусу забезпечує наукову основу, водночас містить реальні вказівки

на підвищення якості виходжування передчасно народжених дітей з точки зору метаболізму. Це питання потребує подальшого вивчення.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Adnan M, Puranik S. (2023, Jan). Hypertyrosinemia. [Updated 2022 Nov 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578205/>.
- Atherton PJ, Etheridge T, Watt PW, Wilkinson D, Selby A, Rankin D et al. (2010). Muscle full effect after oral protein: time-dependent concordance and discordance between human muscle protein synthesis and mTORC1 signaling. *Am J Clin Nutr*. 2010a; 92: 1080–1088.
- Badurdeen S, Mulongo M, Berkley J. (2015). Arginine depletion increases susceptibility to serious infections in preterm newborns. *Pediatr Res*. 77: 290–297. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.177>.
- Beaufrère B. (1994). Protein turnover in low-birth-weight (LBW) infants. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992). *Acta Paediatrica*. Supplement. 405: 86–92. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1994.tb13404.x>.
- Bennet WM, Connacher AA, Scrimgeour CM, Jung RT, Rennie MJ. (1990). Euglycemic hyperinsulinemia augments amino acid uptake by human leg tissues during hyperaminoacidemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 259: E185–E194.
- Bennet WM, Connacher AA, Scrimgeour RT, Smith K, Rennie MJ. (1989). Increase in anterior tibialis muscle protein synthesis in healthy man during mixed amino acid infusion: studies of incorporation of [1–¹³C] leucine. *Clin Sci (Lond)*. 76: 447–454.
- Bonnar K, Fraser D. (2019). Extrauterine growth restriction in low birth weight infants. *Neonatal Netw*. 38: 27–33. doi: 10.1891/0730-0832.38.1.27.
- Chesney RW, Helms RA, Christensen M, Budreau AM, Han X, Sturman JA. (1998). The role of taurine in infant nutrition. *Advances in experimental medicine and biology*. 442: 463–476. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-0117-0_56.
- Chien HC, Chen CH, Wang TM, Hsu YC, Lin MC. (2018). Neurodevelopmental outcomes of infants with very low birth weights are associated with the severity of their extra-uterine growth retardation. *Pediatr Neonatol*. 59: 168–175. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.08.003.
- Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G et al. (2017). Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: A US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet. Med*. 19: 1380–1395.
- Cleal JK, Lewis RM. (2008). The mechanisms and regulation of placental amino acid transport to the human fetus. *Journal of neuroendocrinology*. 20(4): 419–426. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01662.x>.
- Columbus DA, Fiorotto ML, Davis TA. (2015). Leucine is a major regulator of muscle protein synthesis in neonates. *Amino acids*. 47(2): 259–270. <https://doi.org/10.1007/s00726-014-1866-0>.
- Cormack BE, Bloomfield FH. (2013). Increased protein intake decreases postnatal growth faltering in ELBW babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 98: F399–404. doi: 10.1136/archdischild-2012-302868.
- Denne SC, Poindexter BB. (2007). Evidence supporting early nutritional support with parenteral amino acid infusion. *Semin Perinatol*. 31: 56–60. doi: 10.1053/j.sempri.2007.02.005.
- Denne SC, Rossi EM, Kalhan SC. (1991). Leucine kinetics during feeding in normal newborns. *Pediatr Res*. 30: 23–27.
- Dessi A, Murgia A, Agostino R, Pattumelli MG, Schirru A, Scano P et al. (2016). Exploring the role of different neonatal nutrition regimens during the first week of life by urinary GC-MS metabolomics. *Int J Mol Sci*. 17: 265. doi: 10.3390/ijms17020265.
- Dixon M, MacDonald A, White F, Stafford J. (2015). Disorders of amino acid metabolism, organic acidemias and urea cycle disorders. In *Clinical Paediatric Dietetics*. 4th ed. Shaw V., Ed.; Wiley: Chichester, UK: 381–525.
- Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C et al. (2021). Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision. *J. Inherit. Metab. Dis*. 44: 566–592. <https://doi.org/10.1093/jn/136.6.1682S>.
- Graham GG, MacLean WC, Jr Brown KH, Morales E, Lembcke J, Gastañaduy A. (1996). Protein requirements of infants and children: growth during recovery from malnutrition. *Pediatrics*. 97(4): 499–505.
- Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M et al. (2019). Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J. Inherit. Metab. Dis*. 42: 1192–1230.
- Hicks SD, Confair A, Warren K, Chandran D. (2022). Levels of Breast Milk MicroRNAs and Other Non-Coding RNAs Are Impacted by Milk Maturity and Maternal Diet. *Front. Immunol*. 12: 785217.
- Hoffmann B, Helbling C, Schadewaldt P et al. (2006). Impact of Longitudinal Plasma Leucine Levels on the Intellectual Outcome in Patients with Classic MSUD. *Pediatr Res*. 59: 17–20. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000190571.60385.34>.
- Hogewind-Schoonenboom JE, Zhu L, Zhu L, Ackermans EC, Mulders R, Te Boekhorst B et al. (2015). Potreby u fenilalanini u donoshenykh i nedonoshenykh novonarodzhennykh, yaki kharchuiutsia enteralno. *Amerykanskyi zhurnal klinichnoho kharchuvannia*. 1016: 1155–1162.
- Huang L, Hogewind-Schoonenboom JE, van Dongen MJ, de Groof F, Voortman GJ, Schierbeek H et al. (2012). Methionine requirement of the enterally fed term infant in the first month of life in the presence of cysteine. *The American journal of clinical nutrition*. 95(5): 1048–1054. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.028779>.
- Kalhan SC, Bier DM. (2008). Protein and amino acid metabolism in the human newborn. *Annual review of nutrition*. 28: 389–410. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.28.061807.155333>.
- Kasinski A, Doering CB, Danner DJ. (2004). Leucine toxicity in a neuronal cell model with inhibited branched chain amino acid catabolism. *Brain Res Mol Brain Res*. 122: 180–187.
- Kryvosheieva VV, Vorobiova OV, Samoilenko IH. (2021). Stan problemy tranzytornykh porushen obminu rechovyn u novonarodzhennykh. *Mizhnarodnyi zhurnal pediatrii, akusherstva ta hinekolohii*. Lypen veresen. 14; 1: 63–64.
- Lauinger L, Kaiser P. (2021). Sensing and Signaling of Methionine Metabolism. *Metabolites*. 11(2): 83. <https://doi.org/10.3390/metabo11020083>.
- Lin CJ, Geng GX, Peng ZR, Huang XT, Wu LL, Xu YQ et al. (2022). Characteristics of amino acid metabolism in preterm

- infants in Guangxi, China. *Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics*. 24(2): 162–168. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2109149>.
30. Liu Q, Wu J, Shen W, Wei R, Jiang J, Liang J et al. (2017). Analysis of amino acids and acyl carnitine profiles in low birth weight, preterm, and small for gestational age neonates. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 30(22): 2697–2704. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1261395>.
 31. Malloy MH, Gaull GE. (1979). Enteral protein and amino acid nutrition in preterm infants. *Seminars in perinatology*. 3(4): 315–320.
 32. Micheli JL, Schutz Y. (1987). Protein metabolism and postnatal growth in very low birthweight infants. *Biology of the neonate*. 52; Suppl 1: 25–40. <https://doi.org/10.1159/000242737>.
 33. Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RL. (2002). Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. *Pediatrics*. 109: 999–1008.
 34. Pages AS, Tandonnet O, Renesme L. (2017). Evaluation of a modification of the nutrition policy on the frequency of extrauterine growth retardation in premature newborns between 2012 and 2014. *Arch Pediatr*. 24: 925–933. doi: 10.1016/j.arcped.2017.07.010.
 35. Parimi PS, Kalhan SC. (2007). Glutamine supplementation in the newborn infant, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 12; 1: 19–25. ISSN 1744-165X. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2006.10.003>.
 36. Parkhitko AA, Jouandin P, Mohr SE, Perrimon N. (2019). Methionine metabolism and methyltransferases in the regulation of aging and lifespan extension across species. *Aging cell*. 18(6): e13034. <https://doi.org/10.1111/ace1.13034>.
 37. Riedijk MA, van Goudoever JB. (2007). Splanchnic metabolism of ingested amino acids in neonates. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 10(1): 58–62. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3280110183>.
 38. Robinson JL, Bertolo RF. (2016). The Pediatric Methionine Requirement Should Incorporate Remethylation Potential and Transmethylation Demands. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*. 7(3): 523–534. <https://doi.org/10.3945/an.115.010843>.
 39. Tan JBC, Boskovic DS, Angeles DM. (2018). The Energy Costs of Prematurity and the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) Experience. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 7(3): 37. <https://doi.org/10.3390/antiox7030037>.
 40. Techakittiroj C, Cunningham A, Hooper PF, Andersson HC, Thoene J. (2005). High protein diet mimics hypertyrosinemia in newborn infants. *The Journal of Pediatrics*. 146; 2: 281–282. ISSN 0022-3476. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.10.013>.
 41. Van den Akker CH, Van Goudoever JB. (2010). Recent advances in our understanding of protein and amino acid metabolism in the human fetus. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 13(1): 75–80. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328333aa4f>.
 42. Van der Schoor S, Schierbeek H, Bet P et al. (2010). Majority of Dietary Glutamine Is Utilized in First Pass in Preterm Infants. *Pediatr Res*. 67: 194–199. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181c34609>.
 43. Van Goudoever JB, van der Schoor SR, Stoll B, Burrin DG, Wattimena D, Schierbeek H et al. (2006). 7 Intestinal amino acid metabolism in neonates. *Nestle Nutrition workshop series. Paediatric programme*. 58: 95–108. <https://doi.org/10.1159/000095023>.
 44. Verner A, Craig S, McGuire W. (2007). Effect of taurine supplementation on growth and development in preterm or low birth weight infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 4: CD006072. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006072.pub2>.
 45. Waisman HA, Kerr GR. (1965). Amino acid and protein metabolism in the developing fetus and the newborn infant. *Pediatric clinics of North America*. 12: 551–572. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)31732-1](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)31732-1).
 46. Waisman HA, Kerr GR. (1965). Amino Acid and Protein Metabolism in the Developing Fetus and the Newborn Infant. *Pediatric Clinics of North America*. 12; 3: 551–572. ISSN 0031-3955. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031395516317321>. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)31732-1](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)31732-1).
 47. Wu S, Ren L, Li J, Shen X, Zhou Q, Miao Z et al. (2023). Breastfeeding might partially contribute to gut microbiota construction and stabilization of propionate metabolism in cesarean-section infants. *Eur. J. Nutr*. 62: 615–631.
 48. Yilmaz O, Cochrane B, Wildgoose J, Pinto A, Evans S, Daly A et al. (2023). Phenylalanine free infant formula in the dietary management of phenylketonuria. *Orphanet J. Rare Dis*. 18: 16.
 49. Zello GA, Menendez CE, Rafii M, Clarke R, Wykes LJ, Ball RO, Pencharz PB. (2003). Minimum protein intake for the preterm neonate determined by protein and amino acid kinetics. *Pediatric research*. 53(2): 338–344. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000046760.25817.0B>.
 50. Zuvadelli J, Paci S, Salvatici E, Giorgetti F, Cefalo G, Re Dionigi A et al. (2022). Breastfeeding in Phenylketonuria: Changing Modalities, Changing Perspectives. *Nutrients*. 14: 4138.

Відомості про авторів:

Воробйова Ольга Володимирівна — д.мед.н., проф., пров.н.с. відділення неонатології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди 8. <https://orcid.org/0000-0001-5199-0217>.

Кривошеева Віра Вікторівна — асистент каф. педіатрії, неонатології та дитячих інфекцій Донецького НМУ. Адреса м. Кропивницький, вул. Ю. Коваленка, 4А. <https://orcid.org/0000-0001-6252-8220>.

Стаття надійшла до редакції 07.09.2023 р., прийнята до друку 18.11.2023 р.

О.В. Кирик

Актуальні тенденції в індивідуальних програмах реабілітації дітей із церебральним паралічем: важливий крок до поліпшення якості життя (огляд літератури)

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 7(135): 94-104. doi 10.15574/SP.2023.135.94

For citation: Kyryk OV. (2023). Current trends in individual rehabilitation programs for children with cerebral palsy: a crucial step towards improving quality of life (literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 94-104. doi 10.15574/SP.2023.135.94.

Підходи до лікування та реабілітації дітей із церебральним паралічем зараз акцентують увагу на максимальному розширенні їхнього оточення та підвищенні незалежності в повсякденному житті. Вивчення різних підходів дає змогу враховувати потреби та цілі сімей у розробленні індивідуальних програм лікування та реабілітації, сприяючи оптимальному розвитку дитини.

Мета — вивчити критерії для формування індивідуальних програм реабілітації, проаналізувати обстеження дітей із церебральним паралічем, оцінити сімейно-орієнтований підхід, дослідити роботу мультидисциплінарної реабілітаційної команди, проаналізувати надання реабілітаційних послуг та їхній вплив на якість життя дітей із церебральним паралічем.

Для проведення систематичного огляду літератури виконано комплексний та структурований пошук наукових джерел у наукометричних базах даних, таких як PubMed, Google Scholar, Scopus, Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE, а також у спеціалізованих журналах із педіатрії та неврології. Пошук літератури та аналіз здійснено за останні 10 років (2012–2022 рр.). Для бібліометричного аналізу використано метод аналізу даних за допомогою програми «VOSviewer».

Розглянуто та проаналізовано кілька важливих аспектів, пов'язаних із наданням реабілітаційних послуг дітям із церебральним паралічем та їхніми взаємозв'язками із системами класифікації та іншими аспектами. Обґрунтовано вплив надання реабілітаційних послуг мультидисциплінарною реабілітаційною командою на функціональний стан дітей із церебральним паралічем відповідно до рівня системи класифікації основних рухових функцій. Також досліджено, як надання реабілітаційних послуг впливає на якість життя дітей із церебральним паралічем. Усі аспекти дослідження спрямовано на оптимізацію надання послуг дітям із церебральним паралічем і поліпшення їхнього функціонального стану та якості життя.

Висновки. Показано необхідність проведення глибокого аналізу обстеження дітей із церебральним паралічем і впровадження сімейно-орієнтованого підходу в реабілітації. Виявлено, що розвиток мультидисциплінарних команд реабілітації є ефективним для досягнення найкращих результатів у реабілітації дітей із церебральним паралічем. Обґрунтовано важливість подальших досліджень для поліпшення індивідуальних програм реабілітації та підвищення якості життя дітей із церебральним паралічем.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: церебральний параліч, індивідуальна програма реабілітації, якість життя, сімейно-орієнтований підхід, соціалізація дітей, міжнародна класифікація функціонування.

Current trends in individual rehabilitation programs for children with cerebral palsy: a crucial step towards improving quality of life (literature review)

O.V. Kyryk

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Approaches to treating and rehabilitating children with cerebral palsy now focus on maximizing their environment and increasing their independence in everyday life. The study of different techniques allows us to consider the needs and goals of families when developing individualized treatment and rehabilitation programs, contributing to the optimal development of the child.

Purpose — to study the criteria for developing individual rehabilitation programs, analyzing the examination of children with cerebral palsy, evaluating family-centered care, researching multidisciplinary rehabilitation teams, and analyzing the provision of medical and rehabilitation services and their impact on the quality of life of children with cerebral palsy.

A comprehensive and structured search of scientific sources in scientometric databases such as PubMed, Google Scholar, Scopus, Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE, and specialized journals in pediatrics and neurology was performed to conduct a systematic literature review. The literature search and analysis were conducted over the past 10 years (from 2012 to 2022). For the bibliometric analysis, the method of data analysis using the VOSviewer program was used.

Several important aspects related to the provision of rehabilitation services to children with cerebral palsy and their relationship with classification systems and other aspects are considered and analyzed. The influence of the provision of rehabilitation services by a multidisciplinary rehabilitation team on the functional state of children with cerebral palsy according to the level of the classification system of basic motor functions is substantiated. The study also investigated how the provision of medical and rehabilitation services affects the quality of life of children with cerebral palsy. All of these aspects of the study aimed to improve the provision of services to children with cerebral palsy and their functional status and quality of life.

Conclusions. The research demonstrates the need for an in-depth analysis of the examination of children with cerebral palsy and the introduction of family-oriented care. It was found that the development of multidisciplinary rehabilitation teams is effective in achieving the best results in developing children with cerebral palsy. The importance of further research to improve individual rehabilitation programs and improve the quality of life of these children is also substantiated.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: cerebral palsy, individual program, rehabilitation, quality of life, family-oriented care, socialization of children, International Classification of Functioning, Disability and Health.

Вступ

Церебральний параліч (ЦП) є одним з основних інвалідизуючих захворювань дитячого населення [41]. Моторні порушення часто супроводжуються сенсорними, когнітивними, комунікаційними порушеннями [25]. Згідно з останніми міжнародними оцінками експертів, захворюваність на ЦП у країнах із високим рівнем доходу становить 2,11 випадку на 1000 новонароджених [25], тоді як у країнах із низьким і середнім рівнями доходу ця захворюваність коливається в межах від 2,0 до 2,8 випадку на 1000 новонароджених [26]. За останніми даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України, більшість усіх дітей з інвалідністю до 16 років становлять діти з патологією нервової системи (21,5%) [31]. До цієї категорії входять діти з церебральним паралічем (ЦП), який є найпоширенішим захворюванням цієї групи. Рівень захворюваності ЦП в Україні становить 2,59 випадку на 1000 дітей. За міжнародними даними, коефіцієнт більше 2,5 на 1000 дітей свідчить про низьке медичне забезпечення в країні, тоді як коефіцієнт менше 2,5 на 1000 дітей вказує на відносно задовільні можливості медичної допомоги [4,7]. За даними літератури, можливі чотири типи ЦП: спастика (85–91%); дискінезія, що включає дистонію та атетоз (4–7%); атаксія (4–6%); гіпотонія (2%) [29]. Незважаючи на глобальні статистичні дані, слід зазначити, що епідеміологічні дані щодо ДЦП в країнах Low- or Middle-Income Country залишаються недостатньо дослідженими на сьогодні, оскільки більшість глобальних оцінок базуються на даних із країн High-Income Country [29].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає медичну реабілітацію як комплекс медичних, педагогічних, психологічних та інших заходів, спрямованих на максимально можливе відновлення/компенсацію порушених/втрачених унаслідок травми/захворювання функцій, зниження інвалідності та станів, що порушують нормальну життєдіяльність, а також на те, щоб індивіди з обмеженими можливостями могли досягти оптимальної соціальної інтеграції [42]. ВООЗ [48] прийняла Міжнародну класифікацію функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я, скорочено МКФ (International Classification of Functioning, Disability and Health / ICF), у якій пере-

осмислено те, як клініцисти розуміють ЦП і думають про варіанти втручання. ВООЗ у МКФ прийняла термін «діяльність та участь» для опису виконання конкретних завдань та участі в різних життєвих ситуаціях [22]. Домени МКФ: «обмеження активності» та «обмеження участі» концептуально відрізняються від «порушень структури та функцій організму». Виконання діяльності та участь людини залежить від її здібностей та опосередковується особистими факторами й факторами навколишнього середовища. З точки зору МКФ, ЦП впливає на «функціонування» людини (у тому числі на структури тіла (наприклад, кінцівки), функції тіла (наприклад, інтелектуальні функції), діяльність (наприклад, ходьба) та участь (наприклад, заняття спортом), що, своєю чергою, може спричинити «інвалідність», таку як порушення, обмеження активності та участі. Більше того, кожна людина з ЦП живе в персоналізованому середовищі, а отже, її контекст також впливає на визначення її незалежності, включаючи особисті фактори (наприклад, мотивацію) і фактори навколишнього середовища (наприклад, архітектурну доступність) [9,25]. Бібліографічне дослідження всіх видів оцінок стосовно результатів здоров'я, проведене А. Garratt та співавт. (2002), сприяло створенню бази даних під назвою «Інструменти оцінки здоров'я пацієнта» [12]. Ця робота та інші дослідження, такі як проведене А. Colver та С. Jessen (2000), відзначили концептуальні розходження між двома важливими аспектами — об'єктивним вимірюванням «здоров'я» дитини та суб'єктивним сприйняттям її «якості життя» [10].

Найпоширеніші методи лікування, які традиційно використовувалися, зазвичай зосереджувалися на фізичній терапії та застосуванні ботулінікотоксину [6,14]; однак досягнення нових технологій запропонували широкий спектр можливостей для лікування цієї патології. Останнім часом з'явилися нові методики реабілітації та лікування рухових порушень, викликаних ЦП. Одна з них включає віртуальну реальність і показує поліпшення функцій великої моторики нижніх кінцівок і функцій дрібної моторики верхніх кінцівок у дітей із ЦП [13,36], а також нові технології комп'ютерних систем. Підходи до лікування та реабілітації дітей із ЦП акцентують увагу на максимальному розширенні компетенцій у їхнього оточення (батьки або опікуни, вчителі, вихователів та інші) та незалежності в повсякденному житті. Вив-

чення різних підходів дає змогу враховувати потреби та цілі сім'ї в розробленні індивідуальних програм лікування та реабілітації, сприяючи оптимальному розвитку дитини [15,16,24]. Таким чином, у цій галузі відбувся філософський зсув від майже виняткового усунення фізичних порушень, що лежать в основі функціональних проблем, до додаткового фокусу на максимальному розширенні компетенцій оточення дитини (батьки або опікуни, вчителі, вихователів та інші), якості життя, її незалежності в повсякденній діяльності та участі в соціумі [13].

Мета систематичного огляду літератури полягає в проведенні комплексного аналізу емпіричних досліджень та оглядів літератури, що охоплюють широкий спектр тематик, пов'язаних із ЦП у дітей.

Матеріали та методи дослідження

Охоплено три основні напрями дослідження, які відображають найважливіші аспекти реабілітації та медико-соціального впливу на дітей із ЦП. Розглянуто три ключові дослідницькі питання: 1. Які взаємозв'язки існують між наданням реабілітаційних послуг дітям із ЦП мультидисциплінарною реабілітаційною командою та принципами МКФ відповідно до рівня Системи класифікації великих моторних функцій (Gross Motor Function Classification System, скорочено GMFCS)? 2. Які існують програми реабілітації, орієнтовані на сімейно-центричний підхід, і які фактори впливають на їхню ефективність у реабілітації дітей із ЦП? 3. Як надання лікувальних та реабілітаційних послуг впливає на якість життя дітей із ЦП?

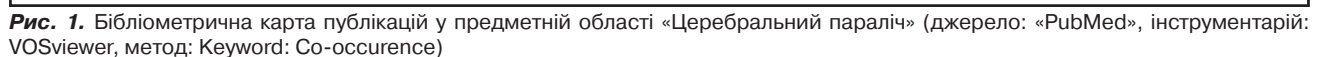
Перший напрям дослідження — аналіз індивідуальної програми реабілітації в дітей із ЦП. Досліджено фактори, що впливають на вибір і розробку реабілітаційних програм для дітей із ЦП, а також виділено супутні синдроми, які можуть знижувати реабілітаційний потенціал та адаптивні можливості. Напрямок дослідження спрямовано на створення більш ефективних та індивідуально підходящих програм для поліпшення якості життя дітей із ЦП.

Другий напрям — аналіз надання лікувальних та реабілітаційних послуг дітям із ЦП мультидисциплінарною реабілітаційною командою. Досліджено взаємозв'язки між наданням реабілітаційних послуг і принципами МКФ, враховуючи рівень GMFCS. Це дослідження спрямовано на розробку оптимальних моделей

надання реабілітаційної допомоги, які б відповідали потребам конкретних пацієнтів і міжнародним стандартам.

Третій напрям — аналіз можливостей реабілітаційних заходів для корекції не лише рухових порушень, але й надання лікувальних та реабілітаційних послуг, що впливає на якість життя дітей із ЦП.

Для систематичного огляду літератури виконано комплексний та структурований пошук наукових джерел у наукометричних базах даних, таких як PubMed, Google Scholar, Scopus, Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE, а також у спеціалізованих журналах із педіатрії, реабілітації та неврології. Пошук літератури та аналіз здійснено за останні 10 років (з 2012 по 2022 рр.), щоб відобразити найновіші дослідження та підходи. Для бібліометричного аналізу статей застосовано метод аналізу даних за допомогою програми «VOSviewer». Використано метод «Co-occurrence», який групував ключові слова залежно від того, наскільки часто вони вживалися разом в одній роботі. Таким чином, ключові слова організовані в тематичні кластери. Для проведення систематичного огляду літератури встановлено чіткі критерії для включення та виключення літературних джерел із дослідження. Критерії охоплювали такі аспекти, як тип досліджень (наукові статті, клінічні дослідження, огляди), об'єкт дослідження (діти із ЦП), тематичний фокус (програми реабілітації) та інші параметри. Проведено ретельний аналіз вибраних літературних джерел, виокремлено основні теми, методології дослідження та отримані результати. Проведено порівняння різних практик і програм реабілітації, оцінено їхню ефективність, підходи до індивідуалізації та запобігання можливим ускладненням. Для оцінювання методологічної якості досліджень проаналізовано релевантність включених робіт у дослідження. Проведено програмний аналіз 35 730 статей. Загалом отримано 75 досліджень для подальшої повнотекстової оцінки, а 53 дослідження виключено через недостатню кількість даних (n=26), відсутність належного контролю (n=15) або афілійоване дослідження (n=12). Під час ручного пошуку серед посилок не знайдено нових релевантних оглядів або оригінальних статей. У результаті остаточно 32 статті відповідали критеріям включення і були відібрані для огляду літератури. Отриману інформацію оброблено в програмі «VOSviewer v.1.6.15». Побудовано



Аналіз дав змогу виділити кілька кластерів, які умовно можна позначити як «Соціальні взаємодії» (зелений), «Терапія» (жовтий), «Клінічні методи дослідження» (синій), «Побічні ефекти і ризики» (червоний) та «Методи реабілітації» (фіолетовий). Інтерпретація цих кластерів базується на ключових словах, що трапляються в них. Однак слід зазначити,

Прагнучи стандартизувати опис здоров'я, функціональних здібностей та обмежень у здорових людей у контексті стану здоров'я,

ВООЗ створила МКФ як еталонну класифікацію сім'ї [22]. Оскільки функціонування та інвалідність людини відбуваються в певному контексті, МКФ також передбачає перелік факторів навколишнього середовища. МКФ офіційно схвалена усіма державами-членами ВООЗ (191) на П'ятдесят четвертій сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я 22 травня 2001 року (резолюція WHA 54.21) як міжнародний стандарт для опису та вимірювання здоров'я та інвалідності. МКФ базується на тій самій основі, що й International Classification of Diseases та International Classification of Health Interventions, і має той самий набір кодів розширення, які дають змогу документувати на більш високому рівні деталізації [49]. У рамках МКФ [21,22], Система класифікації великих моторних функцій (GMFCS) [33] та Система класифікації функції руки (MACS) для дітей із ЦП [20] можна класифікувати мобільність та об'єкти обробки відповідно на рівні діяльності/участі МКФ [25]. Втручання, спрямовані на поліпшення функції, є терапевтичними підходами, у яких дитина активно практикує мету або завдання, яких вона хоче досягти (відомі як «спрямовані на мету», «засновані на завданні» або «цілісна практика» підходи). Прикладами конкретних названих втручань, які є «цілеспрямованими», є когнітивна орієнтація на професійну діяльність (CO-OP), цілеспрямоване навчання, цілеспрямований руховий коучинг, цілеспрямовані домашні програми та інтенсивні тренування Hand-arm bimanual intensive training including lower extremity (HABIT-ILE). Приклади втручань, які є «орієнтованими на завдання», передбачають бімануальні тренування, терапію рухами, викликаними обмеженнями Constraint-induced movement therapy (CIMT), контекстну терапію, інтенсивні кистьоворухові бімануальні тренування (HABIT), тренування на біговій доріжці з частковою підтримкою маси тіла (part-task), тренування з переходу із сидячого положення в стояче, функціональні вправи, орієнтовані на завдання. Приклади втручань, які є «практикою повного завдання», включають ходьбу на різних поверхнях. Втручання, спрямовані на поліпшення функцій, охоплюють цілі у сферах «активності» та «участі», відповідно до МКФ. Вони не обмежуються лише усуненням основних порушень або досягненням цілей у сфері «функцій і структури тіла» МКФ, наприклад, «фізичної підготовки». Такий підхід передба-

чає залучення особистісних факторів і факторів середовища, які можуть впливати на досягнення поставленої мети. У випадку, якщо дитина не здатна виконати завдання повністю, можна проводити тренування частинами, а потім переходити до виконання завдання в цілому [19].

Згідно з дослідженнями щодо оцінки комунікативних порушень у дітей із ЦП, поширеність цих порушень варіюється від 31% [28] до 88% [1]. Такий значний розбіжний діапазон частково обумовлений відсутністю узгодженого визначення порушень спілкування в дослідженнях та практиці при церебральному паралічу. Дослідження, проведене норвезьким реєстром ЦП, вказує на те, що 51% дітей із ЦП мають проблеми з мовленням, оцінені як «трохи нечітке», «очевидно нечітке», «дуже нечітке» або «відсутність мовлення». Серед них 19% дітей не володіють мовленням [2,4]. Проте ця популяційна оцінка, зосереджена на визначенні мовлення та його відсутності, може недооцінювати комунікативні проблеми дітей із ЦП, оскільки не враховує інших аспектів спілкування, можливих через порушення слуху або мовлення. Отже, результати досліджень можуть не відображати повної картини повсякденного життя дітей із ЦП у контексті їхніх можливостей спілкування з родиною, друзями, знайомими та незнайомими людьми [28,47].

Система класифікації великих моторних функцій (GMFCS / Gross Motor Functions Classification System), Система класифікації функції руки (MACS / Manual Ability Classification System) і Система класифікації комунікації (CFCS / Communication Function Classification System) є оцінками чи тестами, вони можуть доповнювати детальні оцінки при ЦП [25]. Вказані оцінки або тести є систематичними, як правило, стандартизованими методами збору або вимірювання аспектів особистості. Як і у випадку з GMFCS та MACS, CFCS описують основні показники дитини, що підпадають під певний рівень класифікації. З огляду на концептуальну основу МКФ функціональні моделі можуть бути зумовлені різними аспектами особистості та контекстними факторами, у тому числі розбірливість мовлення, слухова чутливість, мовленнєві навички, компетенції використання засобів альтернативної та додаткової комунікації / АДК (Augmentative and Alternative Communication / AAC). Завдання класифікації CFCS щодо глобального оцінювання ефективної комунікації може бути новим

для деяких людей, особливо тих, хто не є логопедом або іншим чином навченим спілкуванню [17]. Оскільки рухливість, функції рук [24] і комунікативні можливості зазвичай поліпшуються з розвитком дітей, вплив віку на продуктивність не є дивним. [38]. Щоб розглянути вплив віку, GMFCS використовує вікові діапазони для опису показників мобільності в різному віці. MACS не рекомендується для використання в дітей віком до 4 років, тоді як CFCS використовується в дітей віком від 2 років. Потрібне вікове когортне дослідження щодо стабільності CFCS при ЦП, яке могло б дати розуміння рівнів CFCS та впливу віку протягом усього життя людини. Кілька дослідницьких проєктів наразі використовують CFCS, у тому числі деякі, які перевіряють CFCS мовами, відмінними від англійської. Подібні перевірки та дослідження надійності CFCS необхідні для визначення застосовності до інших груп населення, у тому числі до людей з аутизмом, синдромом Дауна, втратою слуху і тих, хто переніс інсульт.

CFCS класифікує ефективність спілкування на рівні активності/участі, тоді, теоретично, CFCS має застосовуватися до спілкування незалежно від основної структури тіла та проблем із функціями. Залежно від діагностичної групи відрізнятимуться будь-які потенційні прогностичні наслідки, пов'язані з конкретною класифікацією. У результаті проведеного дослідження встановлено, що якість життя дітей зі спастичними варіантами ЦП значно погіршується у всіх аспектах, що вимірюються за допомогою різних шкал [27]. Найнижчі показники відзначені в шкалі «біль», де в середньому отримано 80,4 бала. Загальний бал якості життя для цієї групи дітей — 59,9 бала. Слід зазначити, що діти віком 2–4 роки мають гіршу якість життя порівняно з дітьми віком 5–7 років. Також виявлено, що якість життя знижується залежно від рівня функціонального рухового розвитку дітей за класифікацією великих моторних функцій (GMFCS). Показники якості життя знижуються від I до V рівня функціонального рухового розвитку. Аналіз показує сильну кореляцію між індексом успішності і показниками якості життя ($r=0,8$; $p<0,001$).

Отже, розробка CFCS усунула деякі обмеження класифікації, запропонувавши: 1) дійсний та надійний інструмент для клінічних і дослідницьких застосувань, які прагнуть класифікувати спілкування на рівні активності/участі МКФ [22,37]; 2) включення раніше

недостатньо представлених груп, таких як дорослі з ЦП і батьки дітей із ЦП, у його розвитку; 3) надання спільної мови під час розмови з особою з ЦП, членами сім'ї та іншими фахівцями. Поєднання рівня CFCS з рівнями GMFCS і MACS сприяє функціональному погляду на повсякденне життя людей з ЦП [17,43].

Мультидисциплінарні реабілітаційні команди та індивідуалізовані програми реабілітації для сімейно-центрованого догляду дітей із церебральним паралічем

Досягнення в галузі дитячого розвитку та обмежених можливостей створюють можливості для впливу на життєвий шлях дітей з обмеженими можливостями, незалежно від того, живе дитина в умовах із високими чи низькими ресурсами. Перехід від традиційної моделі лікування інвалідності до моделі соціокультурних здібностей змінює те, як спеціалісти розуміють власну роль у зв'язку з сім'єю та ширшим суспільним впливом. Ця трансформація узгоджується з професіоналами, які привносять вищий рівень науково обґрунтованих даних у терапевтичні втручання, які можуть бути корисними для дитини з обмеженими можливостями на будь-якому конкретному етапі її розвитку. За останні три десятиліття відбулися дві ключові концептуальні зміни, які дали змогу більше впливати на життя дітей з обмеженими можливостями. Перший — фундаментальна роль сім'ї, а не медичного працівника, у розумінні та підтримці розвитку власної дитини. Догляд, орієнтований на сім'ю, передбачає, що ефективний догляд за дитиною означає увагу до безпосередньої соціальної структури, у якій дитина живе, і сприяння діяльності в цьому контексті. Тому дитиною не керують окремо, а одиницею догляду є сім'я [34].

Мультидисциплінарна реабілітація вважається ключовим підходом у парадигмах реабілітації та охорони здоров'я дітей та підлітків з обмеженими можливостями. Мультидисциплінарна реабілітація — це комплексний процес, спрямований на досягнення найвищої якості життя для дітей та їхніх родин і розглядає індивіда у фізичному, психічному, емоційному, комунікативному та соціальному контекстах. Мультидисциплінарне дослідження реабілітації дітей показує позитивний вплив на велику моторику, але не призводить до поліпшення у сфері участі. Така відсутність покращень у сфері участі може бути наслідком внутрішнього обмеження мультидисциплінарної педіатричної реабілітації [42].

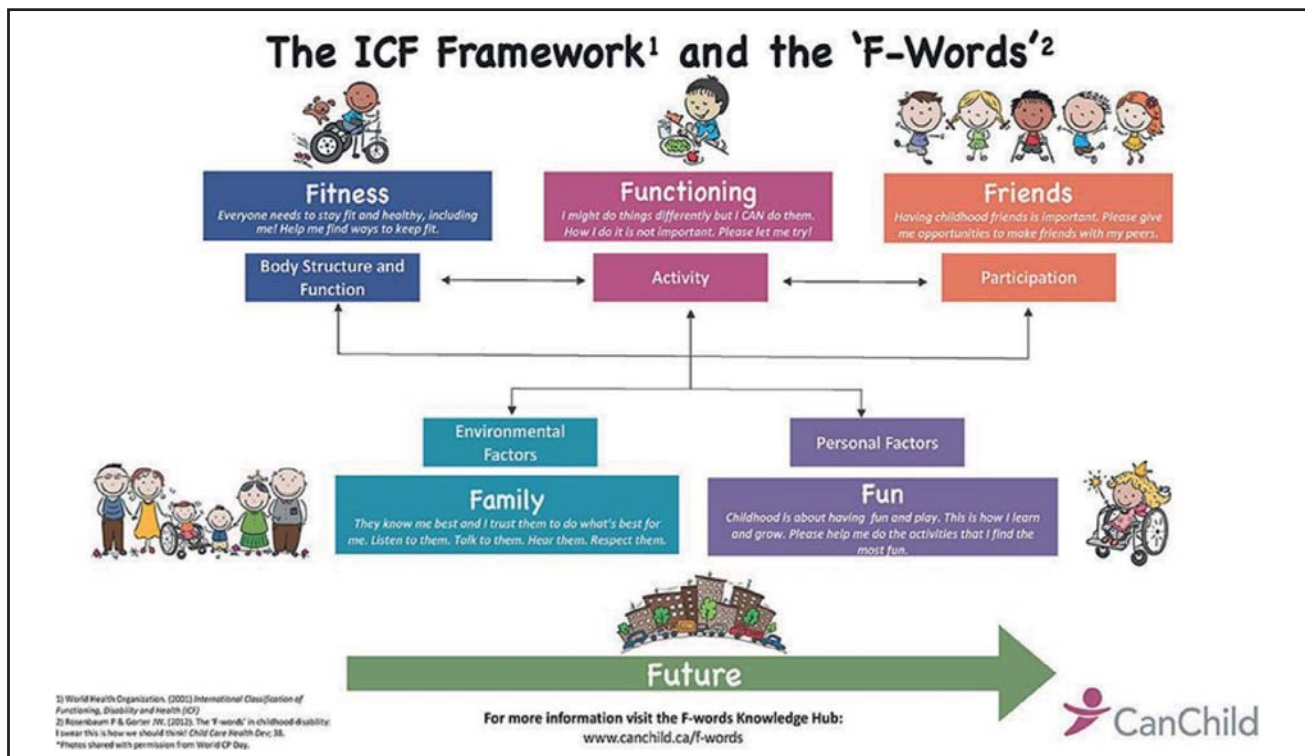


Рис. 2. Структура моделі міжнародної класифікації функцій МКФ / ICF, пов'язана зі «словами F» [39]: 1 — «F-слова», 2 — рамка МКФ

Трансдисциплінарна реабілітація передбачає командні зусилля та співпрацю для поліпшення результатів пацієнтів через синергію командної роботи, коли реабілітація наголошує на цілях пацієнта, а не на експертних знаннях окремих осіб. Кінцевою метою є проведення інтегрованої оцінки та розробка комплексного плану лікування на основі цілей пацієнтів [2,22]. Реабілітаційна команда розробляє подальші стратегії оцінки та втручання, реалізує їх за допомогою членів родини, і здатність ковати поліпшується завдяки співпраці. Таких результатів можна досягти шляхом пристосування до власних потреб і цілей пацієнтів та надання реабілітації, яка активно спрямована на задоволення їхніх безпосередніх потреб на основі досвіду професіоналів [6,44]. Загалом попередні дослідження запропонованих моделей реабілітації (мультидисциплінарної та міждисциплінарної реабілітації) дають міцну концептуальну основу для реалізації основних функцій, проте відзначено недостатню увагу до оптимізації всіх аспектів МКФ, у тому числі участі в сімейному середовищі. Така оптимізація є важливою частиною педіатричної реабілітації дітей із хронічними вадами розвитку, які проживають у громаді [42].

У нещодавньому систематичному огляді обговорено доцільність та ефективність фізичної

терапії та ерготерапії в індивідуальній програмі для дітей із ЦП і виявлено велику варіативність дизайну дослідження, вибір пацієнтів, характеристики втручання та показники результатів [7]. Відповідність загальної програми навчання впровадження визнано від середньої до високої (від 56% до 99%). Поліпшення продуктивності руки-кисті в цій групі відмічено протягом певного часу [5,24]. Опитування батьків відзначає ключову роль наставництва батьків/сім'ї та продовження партнерства з міждисциплінарними командами в процесі догляду вдома. Ця взаємодія є важливою для мотивації та успішності реабілітації [30]. Концепція «перших 1000 днів» підкреслює більший потенціал позитивних адаптивних ефектів завдяки нейропластичності в період критичного/чутливого розвитку мозку під час втручання [40,48]. Протягом цього періоду реабілітаційний догляд і терапія вдома для дитини можуть викликати більш позитивні адаптаційні ефекти завдяки послідовній участі батьків. Встановлення високого рівня відповідності сім'ї в щоденних екологічних процедурах, з постійним наглядом і навчанням із боку кваліфікованих медичних працівників, дає батькам змогу розвивати міцне партнерство для досягнення тривалого успіху.

Унаслідок пандемії COVID-19 виникли глобальні виклики в різних аспектах: соціальному,

економічному, психологічному, освітньому та медичному, які вплинули на дітей із ЦП та їхні родини. Ці фактори виявилися актуальними як у країнах із великими ресурсами, так і у бідних націй, включаючи ситуації, коли доступ до медичної допомоги міг бути обмеженим, навіть у країнах із розвинутою медичною системою. Використання інноваційних технологій, таких як розширена телемедицина, з поліпшеними можливостями у всіх галузях розвитку терапії, може потенційно покращити можливості для більш ефективних втручань. Н. Ben-Pazi та співавт. (2020) [8] вказують на необхідність впровадження більш своєчасних і послідовних цифрових рішень у сфері охорони здоров'я, зокрема, телемедицини, для дітей із ЦП [16,35].

На рисунку 2 показано структуру міжнародної класифікації функціонування, у якій вживаються слова, що починаються на літеру «F».

Для дітей ця модель стала дуже ефективним освітнім засобом завдяки розробці «F-слів» центром дослідження дитячої інвалідності «CanChild» [39]. «F-слова» («fitnes», «functioning», «friends», «family», «future», «fun») узгоджуються зі структурою ICF і реалізують її, допомагаючи сім'ям зрозуміти важливу роль, яку вони відіграють, одночасно сприяючи індивідуалізації втручання для кожної дитини на основі її здібностей [41]. Ці концептуальні зміни поліпшили спосіб організації та надання професійних послуг, посилюючи центральну роль сім'ї та наголошуючи на її участі [26,45]. Це також узгоджується з активнішими зусиллями щодо просування науково обґрунтованої реабілітації, що привело до розроблення стандартизованих рекомендацій, шляхів лікування і кращих вимірювань користі. Діти та їхні сім'ї не тільки піддаються найбільшому ризику, але й мають найбільшу можливість впливати на прийняття нових підходів [11]. Сучасне бачення дитячої інвалідності заохочує уряди, організації та громади впроваджувати політику і/або процеси, які сприяють можливості маленьких дітей з інвалідністю брати більшу участь у житті суспільства. Такий підхід веде до кращої інклюзивності та адвокації для дітей з інвалідністю та зменшує бар'єри, які заважають забезпеченню їхніх прав і потреб [21].

Українська державна політика в галузі охорони здоров'я покладається на низку основних принципів і завдань, спрямованих на створення сприятливих умов для ефективної реабілітації та повноцінної соціальної участі осіб з обмеже-

ними можливостями. Одні з цих ключових компонентів — це «Індивідуальний реабілітаційний план» та «Індивідуальна програма реабілітації особи з інвалідністю (дитини з інвалідністю)» — обов'язкові для впровадження центральними і місцевими органами виконавчої влади, місцевими органами самоврядування, реабілітаційними закладами, відділеннями, підрозділами, реабілітаційними установами, підприємствами, установами і організаціями, де перебуває особа з обмеженими можливостями, особа з інвалідністю або дитина з інвалідністю, незалежно від їхньої підпорядкованості, типу та форми власності [46]. Україна проводить основну роботу з дітьми, які мають ЦП, у спеціальних інтернатних закладах, спеціальних дитячих садках і корекційних школах. Проте батьки майже не беруть участі в реабілітаційній діяльності, і ця необхідність зазвичай не враховується. Це призводить до того, що батьки недостатньо інформовані про заходи, що проводяться в спеціальних закладах [18]. Результати дослідження свідчать, що більшість (64%) респондентів переконані, що лише через співпрацю між лікарями, соціальними педагогами і батьками можна подолати негативні наслідки хвороби і успішно адаптувати дитину з ЦП до сучасних умов в Україні. На думку більшості (81%) респондентів, психологічна атмосфера в сім'ї є дуже напруженою [18].

У контексті Закону України «Про реабілітацію у сфері охорони здоров'я» [45], психологічна допомога мультидисциплінарною реабілітаційною командою відіграє важливу роль у підтримці осіб, які потребують реабілітації, та їхніх сімей. Вона передбачає діагностику, психотерапію, консультації та співпрацю з іншими членами команди, спрямовану на поліпшення фізичного та психологічного стану пацієнтів, їхню адаптацію до викликів і досягнення поставлених цілей. Психологи також надають підтримку сім'ям пацієнтів, щоб запобігти вигоранню та емоційному перенавантаженню. Ця допомога важлива для досягнення позитивних результатів у реабілітації та поліпшенні якості життя пацієнтів [45]. Індивідуальний реабілітаційний план є ключовим інструментом у сфері реабілітації осіб з обмеженнями повсякденного функціонування та відіграє вирішальну роль у забезпеченні їхнього повноцінного інтегрування в суспільство. Стаття 23 Закону України «Про реабілітацію у сфері охорони здоров'я» розглядає процес розроблення, узгодження

та реалізації індивідуального реабілітаційного плану для осіб, які потребують реабілітації [45].

Роль сім'ї в догляді є складною, але необхідною, і перехід до справжніх партнерських відносин потребує часу. Розенбаум і його колеги внесли «F-слова», у тому числі сімейні фактори, до структури МКФ [3,39], і це досягло широкого схвалення завдяки перекладу 19 різними мовами. Клініцисти зауважили, що вони різною мірою включили компоненти системи «F-слів» у практику, підкреслюючи не лише сприятливий вплив, але й проблеми через небажання сім'ї. Наприклад, сім'ї часто не дозволяють своїй дитині брати участь у заходах через страх отримати травму. Це потребує активного та делікатного процесу переговорів із сім'єю під час розроблення плану догляду.

Стигматизація продовжує викликати занепокоєння. Батьки та клініцисти зазначають, що хоча дітям з інвалідністю можливо мати соціальні стосунки між собою, їм набагато складніше будувати стосунки з дітьми без інвалідності. Це ставить під загрозу можливості участі та може бути поширеною причиною виключення дітей з обмеженими можливостями з навчання в школі або повної участі навіть після зарахування. Загальний консенсус полягає в тому, що оптимальне функціонування дитини відбувається в межах спільноти, яка підтримує її, як описано L.A. Ohene та співавт. [31]. Учасники відзначають, що внесок сім'ї в опіку є критично важливим; однак модель догляду, орієнтованого на сім'ю (FCC), яка розглядає сім'ю як партнерів у прийнятті рішень, не заохочується в системі догляду на місцевому рівні [23]. Через брак знань, даних і структурної підтримки учасники зауважують, що впровадити FCC на практиці складно. Відсутня система підтримки співпраці FCC між політиками та медичними працівниками, а навчання спеціалістів у сфері охорони здоров'я є обмеженим [42]. Інші фактори ускладнюють впровадження FCC, зокрема, батьківські зобов'язання — робота, турбота про інших і віддаленість. Учасники також відзначають невирішені проблеми психічного здоров'я серед батьків як перешкоди. Певні труднощі включають потребу в додаткових ресурсах, у тому числі час, необхідний для залучення батьків через розрив зв'язку в регіоні, де недостатньо підготовлених медичних працівників [9]. Також визначені структурні обмеження, у тому числі щодо місця, персоналу, часу та відсутності доступу до мультидисциплінарних команд.

Крім того, згадується культура лікарняного догляду, оскільки батьки привчені до думки, що догляд суворо здійснюють лікарі через лікарні [49]. Переваги FCC включають платформу для підтримки сімей, коли вони справляються з такими емоціями, як сором, провина і тривога [31]. FCC дає змогу сім'ям вести переговори в системі, повідомляти про інциденти, надавати зворотний зв'язок і створювати довіру між сім'ями та постачальниками послуг [25]. Зрештою, розвиток сімейно-орієнтованої допомоги надає дитині з інвалідністю найкращі можливості для розвитку здоров'я.

Отже, можливість залучення батьків в індивідуальну програму реабілітації може бути забезпечена за таких умов:

1. Соціально-педагогічна підготовка таких батьків має цілісну систему, що передбачає діагностику, реабілітацію, поступове навчання і залучення до реабілітаційної діяльності з дитиною, хворою на ЦП.

2. Батьки є учасниками мультидисциплінарної команди фахівців, що здійснюють реабілітацію дитини з раннього віку.

3. Зміст соціально-психологічного супроводу включає осмислення причин патології, її проявів, специфіки проявів, методики корекційної роботи з дитиною з ЦП за її індивідуальним розвитком.

4. Соціально-педагогічна підготовка батьків носить комплексний і поетапний характер, переводячи їх із рівня пасивних спостерігачів на рівень активних учасників реабілітаційного процесу дитини з ЦП.

5. Залучення батьків до реабілітаційної діяльності забезпечується створенням сприятливого соціального середовища, проявом раціональної творчості і достатнім патрунуванням соціальними працівниками, що враховує специфіку прояву динаміки розвитку дитини з ЦП [18].

Висновки

Сучасні дослідження підкреслюють важливу роль сімей у реабілітації дітей із ЦП. Підтримка сімей та співпраця з медичними фахівцями можуть поліпшити результати реабілітації. Запровадження МКФ призвело до зміни термінології та підходу до інвалідності, що полегшує визначення потреб і цілей у реабілітації. Використання поняття «F-слова» корисне для розуміння ЦП та інвалідності. Необхідними є ефективна співпраця між організаціями та усунення розрізненості в роботі цих організацій для забезпе-

чення ефективної політики й послуг для дітей з інвалідністю. Дослідження має спрямовуватися на підтримку ролі сім'ї, на вдосконалення інструментів і практик індивідуальних програм

реабілітації для підвищення якості життя дітей з ЦП та їхніх родин.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Achilles RF. (1955). Communicative anomalies of individuals with cerebral palsy. *Cerebral Palsy Review*. 16: 15–24.
- Adams VJ. (2009). Understanding function and other outcomes in cerebral palsy. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 20: 567–575. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2009.04.002>.
- Agarwal S, Scher MS, Tilton A. (2021). Cerebral palsy and rehabilitative care: The role of home-based care and family-centered approach. *Indian Pediatrics*. 58(9): 813–814. <https://doi.org/10.1007/s13312-021-2298-z>.
- Andersen G, Mjoen TR, Vik T. (2010). Prevalence of speech problems and the use of augmentative and alternative communication in children with cerebral palsy: a registry-based study in Norway. *Perspectives on Augmentative and Alternative Communication*. 19: 12–20.
- Arnaud C, Julsen HS, Himmelmann K. (2018). Surveillance of cerebral palsy in Europe (SCPE): scientific report 1998–2018. [Internet]. URL: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/SCPE%20Scientific%20report%201998-2018.pdf>.
- Balgayeva M, Bulekbayeva S. (2018). Effectiveness of the combined use of robotic kinesiotherapy and botulinum therapy in the complex rehabilitation of children with cerebral palsy. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 11: 360–364.
- Beckers LW, Schnackers ML, Janssen-Potten YJ, Kleijnen J, Steenberg B. (2017). Feasibility and effect of home-based therapy programs for children with cerebral palsy: a protocol for a systematic review. *British Medical Journal Open*. 7: e013687. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013687>.
- Ben-Pazi H, Beni-Adani L, Lamdan R. (2020). Accelerating telemedicine for cerebral palsy during the COVID-19 pandemic and beyond. *Frontiers Neurology*. 11: 746. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00746>.
- Bunning K, Gona JK, Newton CR, Andrews F, Blazey C, Ruddock H et al. (2020). Empowering self-help groups for caregivers of children with disabilities in Kilifi, Kenya: Impacts and their underlying mechanisms. *PLoS One*. 15(3): e0229851. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229851>.
- Colver A, Jessen C. (2000). Measurement of health status and quality of life in neonatal follow-up studies. *Seminars in Neonatology*. 5(2): 149–157. <https://doi.org/10.1053/siny.1999.0002>.
- Forssberg H, Damiano DL, Armstrong R. (2022). «Better together»: Achieving a global professional network for childhood disability. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 64(3): 277–278. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15145>.
- Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. (2002). Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *British Medical Journal*. 324(7351): 1417. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7351.1417>.
- Gilmore R, Sakzewski L, Boyd R. (2010). Upper limb activity measures for 5- to 16-year-old children with congenital hemiplegia: a systematic review. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 52: 14–21. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03369.x>.
- Gorter JW, Ketelaar M, Rosenbaum P, Helders PJ, Palisano R. (2009). Use of the GMFCS in infants with CP: the need for reclassification at age 2 years or older. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 51: 46–52. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03117.x>.
- Hidecker MJ, Paneth N, Rosenbaum PL, Kent RD, Lillie J, Eulenberg JB et al. (2011). Developing and validating the Communication Function Classification System for individuals with cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 53(8): 704–710. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.03996.x>.
- Hidecker MJC. (2010). Communication activity and participation research. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 52: 408–409. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03460.x>.
- Hoare B, Imms C, Villanueva E, Rawicki HB, Matyas T, Carey L. (2013). Intensive therapy following upper limb botulinum toxin A injection in young children with unilateral cerebral palsy: a randomized trial. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 55(3): 238–247. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12054>.
- Holovska IS, Lazorenko TM. (2009). Social and psychological work with families raising children with cerebral palsy. *Science and Education*. 9: 87–91. [Головська ІС, Лазоренко ТМ. (2009). Соціально-психологічна робота з сім'ями, які виховують дітей з ДЦП. *Наука і освіта*. 9: 87–91].
- Jackman M, Sakzewski L, Morgan C, Boyd RN, Brennan SE, Langdon K et al. (2022). Interventions to improve physical function for children and young people with cerebral palsy: international clinical practice guideline. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 64: 536–549. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15055>.
- Jeevanantham D, Dyszuk E, Bartlett D. (2015). The Manual Ability Classification System: A Scoping Review. *Pediatric Physical Therapy*. 27(3): 236–241. <https://doi.org/10.1097/PEP.0000000000000151>.
- Leite HR, Chagas PSC, Rosenbaum P. (2021). Childhood disability: Can people implement the F-words in low and middle-income countries — And how? *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 25(1): 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2020.07.006>.
- Lukewich J, Edge DS, VanDenKerkhof E, Williamson T, Tranmer J. (2018). Team composition and chronic disease management within primary healthcare practices in eastern Ontario: an application of the Measuring Organizational Attributes of Primary Health Care Survey. *Primary Health Care Research & Development*. 19(6): 622–628. <https://doi.org/10.1017/S1463423618000257>.
- Makworo D, Bwibo N, Omoni G. (2016). Implementation of family centered care in child health nursing: Kenya paediatric nurses' experiences. *Nursing & Care Open Access Journal*. 2(3): 49–51. <https://doi.org/10.15406/ncoaj.2016.01.00015>.
- Miller L, Ziviani J, Ware RS, Boyd RN. (2015). Mastery motivation: A way of understanding therapy outcomes for children with unilateral cerebral palsy. *Disability and Rehabilitation*. 37(16): 1439–1445. <https://doi.org/10.3109/09638288.2014.964375>.
- Moreau NG, Bodkin AW, Bjornson K, Hobbs A, Soileau M, Lahasky K. (2016). Effectiveness of Rehabilitation Interventions to Improve Gait Speed in Children with Cerebral Palsy: Systematic Review and Meta-analysis. *Physical Therapy*. 96(12): 1938–1954.
- Narasimhan SV, Singh SS, Nataraja NP, Vinod SK, RathnaMala M. (2023). A Report on Cases with Communication Disorders

- at a Tertiary care Hospital in Mysore District of Karnataka, India: A Retrospective Study Across Five Years. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 75(2): 594–599. <https://doi.org/10.1007/s12070-022-03400-x>.
27. Nazar OV. (2012). Quality of Life Assessment in Children with Cerebral Palsy. *Ukrainian Journal of Psychoneurology*. 20(3): 125. [Назар ОВ. (2012). Оцінка якості життя дітей з церебральним паралічем. *Український психоневрологічний журнал*. 20(3): 125].
 28. Novak I, Cusick A, Lannin N. (2009). Occupational therapy home programmes for cerebral palsy: double-blind, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 124: e606–14. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0288>.
 29. Novak I, Morgan C, Adde L, Blackman J, Boyd RN, Brunstrom-Hernandez J, Eliasson AC. (2017). Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA Pediatr*. 171: 897–907. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1689>.
 30. Novak I. (2011). Parent experience of implementing effective home programs. *Physical & Occupational Therapy in Pediatrics*. 31: 198–213. <https://doi.org/10.3109/01942638.2010.533746>.
 31. Ohene LA, Power KJ, Raghu R. (2020). Health professionals' perceptions and practice of family centred care for children injured in road traffic accidents: A qualitative study in Ghana. *Journal of Pediatric Nursing*. 53: e49–e56. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2020.02.005>.
 32. Palisano R, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston M. (2007). GMFCS-E&R: Gross Motor Function Classification System Expanded and Revised. Hamilton: Institute for Applied Health Sciences McMaster University: 15.
 33. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. (1997). Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 39: 214–223. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x>.
 34. Petrenko AV. (2021). The use of the International Classification of Functioning, Disability, and Health for Children and Youth in cerebral palsy. *Physical Rehabilitation and Recreational Health Technologies*. 6(1): 41–45.
 35. Rao PT. (2021). A paradigm shift in the delivery of physical therapy services for children with disabilities in the time of the COVID-19 pandemic. *Physical Therapy*. 101(1): pzaa192. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzaa192>.
 36. Ren K, Gong X, Zhang R, Chen X. (2016). Effects of virtual reality training on limb movement in children with spastic diplegia cerebral palsy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 18: 975–979. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2016.10.011>.
 37. Rosenbaum P, Gorter JW. (2012). The 'F-words' in childhood disability: I swear this is how we should think! *Child Care Health Dev*. 38: 457–463. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2011.01338.x>.
 38. Rosenbaum PL, Palisano RJ, Bartlett DJ, Galuppi BE, Russell DJ. (2008). Development of the Gross Motor Function Classification System for cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 50: 249–253. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.02045.x>.
 39. Samia P, Wamithi S, Kassam A, Tirkha M, Kija E, Moges A et al. (2022). Child disability and family-centered care in East Africa: Perspectives from a workshop with stakeholders and health practitioners. *African Journal of Disability*. 11: 931. <https://doi.org/10.4102/ajod.v11i0.931>.
 40. Scher MS. (2021). "The First Thousand Days" define a fetal/neonatal neurology program. *Frontiers in Pediatrics*. 9: 612. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.683138>.
 41. Serdiuk OI, Krupenia VI, Prosolenko NV, Kauk OI. (2022). Organization of the interdisciplinary team's work in comprehensive rehabilitation of children with cerebral palsy. *Public Health in Ukraine*. 4: 125–127. [Сердюк ОІ, Крупеня ВІ, Просолєнко НВ, Каук ОІ. (2022). Організація роботи міждисциплінарної бригади з комплексної реабілітації дітей з ДЦП. *Охорона здоров'я в Україні*. 4: 125–127].
 42. Shukhova YV. (2018). Rehabilitation of Children with Nervous System Disorders. Moscow: Medicine: 1979: 256. [Шухова ЮВ. (2018). Реабілітація дітей з захворюваннями нервної системи. Москва: Медицина: 1979: 256].
 43. The Joint Commission. (2010). Advancing Effective Communication, Cultural Competence, and Patient- and Family-centered Care: A Roadmap for Hospitals. Oakbrook Terrace: The Joint Commission: 102.
 44. Trabacca A, Russo L, Losito L, Rinaldis MD, Moro G, Cacudi M, Gennaro L. (2012). The ICF-CY perspective on the neurorehabilitation of cerebral palsy: a single case study. *Journal of Child Neurology*. 27(2): 183–190. <https://doi.org/10.1177/0883073811415852>.
 45. Verkhovna Rada Ukrayiny. (2021). Pro reabilitatsiyu u sferi okhorony zdorov'ya. *Zakon Ukrayiny 2021 Hruden 15, No. 1962–IX*. [Верховна Рада України. (2021) Про реабілітацію у сфері охорони здоров'я. *Закон України від 15 грудня 2021 р. № 1962-IX*]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1053–20#Text>.
 46. Walker LO, Avant KC. (2005). Strategies for theory construction in nursing (Fourth Edition). Boston: Pearson, Prentice Hall: 249.
 47. Wolfe WG. (1950). A comprehensive evaluation of fifty cases of cerebral palsy. *Journal of Speech and Hearing Disorders*. 15: 234–251. <https://doi.org/10.1044/jshd.1503.234>.
 48. World Health Organization. (2007). International Classification of Functioning, Disability, and Health: Children & Youth Version: ICF-CY. Geneva: WHO: 351.
 49. World Health Organization. (2012). International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Geneva: WHO. URL: <https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health>.

Відомості про авторів:

Кирик Оксана Володимирівна — лікар фізичної та реабілітаційної медицини, зав. відділення медичної реабілітації центру соціальних послуг та реабілітації «Джерело», м. Львів; аспірант каф. педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30. <https://orcid.org/0009-0004-7198-0429>.

Стаття надійшла до редакції 19.08.2023 р., прийнята до друку 18.11.2023 р.

УДК 616.72-002.772-053.7:577.161.2

О.Р. Боярчук, Н.І. Ковальчук, Т.О. Бенедюк, Л.І. Добровольська

Роль вітаміну D при ювенільному ідіопатичному артриті

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 7(135): 7-16. doi 10.15574/SP.2023.135.7

For citation: Boyarchuk OR, Kovalchuk NI, Benediuk TO, Dobrovolska LI. (2023). Role of vitamin D in juvenile idiopathic arthritis. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 7-16. doi 10.15574/SP.2023.135.7.

Враховуючи роль вітаміну D у мінеральному обміні, а також його позаскелетні ефекти, зокрема імуномодуючий з тенденцією до пригнічення імунної відповіді, є значний інтерес до визначення його значення в розвитку аутоімунних захворювань, у тому числі ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА).

Мета — визначити роль вітаміну D у розвитку і перебігу ЮІА на основі системного аналізу літературних джерел за останні 7 років.

Проведено пошук у PubMed статей про роль вітаміну D у розвитку і перебігу ЮІА, використовуючи поєднання таких термінів: vitamin D, juvenile idiopathic arthritis. Враховуючи, що попередні системні огляди охоплювали статті до 2016 року, до нашого огляду включено наукові публікації з доступним повним текстом, опубліковані в період із січня 2017 року по серпень 2023 року.

З аналізу встановлено значні варіації рівня 25(OH)D серед хворих на ЮІА, а статус вітаміну D у більшості пацієнтів з ЮІА не є оптимальним, проте відсоток пацієнтів із субоптимальним рівнем і дефіцитом вітаміну D, за даними більшості досліджень, не є вагомим, ніж загалом у популяції. Проте виявлено зв'язок між низькою концентрацією 25(OH)D і високою активністю запального процесу при ЮІА. Додаткове застосування вітаміну D не впливає на зниження активності ЮІА та показники мінеральної щільності кісткової тканини. Однак окремі публікації підкреслюють позитивний вплив сонячної інсоляції на зниження ризику розвитку ЮІА.

Потрібні подальші дослідження для з'ясування необхідності додаткової саплементації вітаміном D із залученням більшої кількості пацієнтів, стандартизацією, вибором оптимальних доз і тривалості лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит, вітамін D, активність захворювання, ризик розвитку.

Role of vitamin D in juvenile idiopathic arthritis

O.R. Boyarchuk, N.I. Kovalchuk, T.O. Benediuk, L.I. Dobrovolska

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Considering the role of vitamin D in mineral metabolism and its extracellular effects, including immunomodulation with a tendency to suppress the immune response, there is significant interest in determining its role in developing autoimmune diseases, including juvenile idiopathic arthritis (JIA).

Purpose — to determine the role of vitamin D in the development and course of JIA based on a systematic analysis of literature sources over the last 7 years. A search was conducted on PubMed for articles on the role of vitamin D in the development and course of JIA, using combinations of the following terms: «vitamin D» and «juvenile idiopathic arthritis». The review included scientific publications with available full texts published from January 2017 to August 2023.

The analysis results showed significant variations in the level of 25(OH)D among patients with JIA, and the vitamin D status in the majority of JIA patients was not optimal. However, the percentage of patients with suboptimal levels and vitamin D deficiency, according to the majority of studies, was not more significant than in the general population. Nevertheless, a correlation was found between low 25(OH)D concentration and high activity of JIA. Additional vitamin D supplementation did not impact the reduction of JIA activity or the improvement of indicators of bone mineral density. However, some publications emphasize the positive effect of sun exposure in reducing the risk of JIA. Further research is needed to clarify the necessity of additional vitamin D supplementation involving a larger number of patients, standardization, selection of optimal doses, and treatment duration.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, vitamin D, disease activity, development risk.

Вступ

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) є одним із найчастіших хронічних ревматичних захворювань у дітей [1,5]. Діагноз об'єднує групу запальних захворювань суглобів із початком у дитячому віці та тривалістю понад 6 тижнів за умови виключення інших захворювань із проявами артриту (гострої ревматичної лихоманки, системного червоного вовчак, ювенільних запальних міопатій тощо). Причина ЮІА до сьогодні не відома. При цьому надають значення генетичним чинникам, факторам зовнішнього середовища та інфекційним збудникам.

Роль вітамінів у розвитку та перебігу різних захворювань, у тому числі ЮІА, знаходиться в центрі уваги науковців протягом тривалого часу [6,16,18,21]. Враховуючи першочергову роль вітаміну D у фосфорно-кальцієвому обміні, а також його позаскелетні ефекти [16], зрозумілим є інтерес до визначення його значення в дітей з ЮІА. Використання стероїдів у лікуванні певних варіантів ЮІА збільшує зацікавленість у визначенні ролі добавок вітаміну D у перебігу і наслідках хвороби [3].

Важливість вітаміну D як імуномодулятора з тенденцією до пригнічення імунної відповіді відома давно [11,16,17]. Тому визначення ролі вітаміну D у розвитку та активності аутоімун-

Таблиця 1

Визначення статусу вітаміну D залежно від концентрації 25(ОН)D у сироватці крові

Статус вітаміну D	нмоль/л	нг/мл
Дефіцит	<50	<20
Субоптимальний (недостатність)	50–75	20–30
Оптимальний	75–125	30–50

них захворювань набуло широкого інтересу. Йому надають значення в розвитку розсіяного склерозу, цукрового діабету I типу, ревматоїдного артриту, хвороби Крона [2,4,11]. Відповідно при гіповітамінозі D зростають прозапальні цитокіни, що відображається в більшій активності запального процесу [26,28].

Статус вітаміну D визначають за концентрацією 25(ОН)D у сироватці крові [20,24]. Відповідно до певних значень (табл. 1), статус вітаміну D визначають як оптимальний, субоптимальний (або недостатність) і дефіцит [25]. Концентрацію 25(ОН)D у сироватці крові визначають у нмоль/л або нг/мл. Для перерахунку одних одиниць в інші можна використувати формулу $1 \text{ нмоль/л} = 0,4 \text{ нг/мл}$.

На статус вітаміну D впливає низка чинників, зокрема, генотип рецептора вітаміну D, широта проживання, пора року, колір шкіри, одяг, споживання вітаміну D з продуктами харчування, спосіб життя тощо [13,16].

У цілому, дослідження, які вивчають роль вітаміну D у розвитку і перебігу ЮІА, фокусуються на таких питаннях:

- показники вмісту вітаміну D у пацієнтів з ЮІА і роль вітаміну D в розвитку ЮІА;
- зв'язок між вмістом вітаміну D і активністю ЮІА;
- зв'язок між вмістом вітаміну D і варіантом ЮІА;
- зв'язок рівня вітаміну D з мінеральною щільністю кісткової тканини (МЩКТ) у пацієнтів з ЮІА;
- вплив застосування вітаміну D на перебіг ЮІА.

Системний огляд та метааналіз, опублікований у 2013 р. [23], охоплював 19 досліджень за участю 745 пацієнтів з ЮІА до травня 2011 року і вказував на відсутність чітких доказів зв'язку між рівнем вітаміну D та ЮІА. Проте два дослідження повідомляли про поширеність дефіциту та недостатності вітаміну D до 69% у когорті дітей з ювенільним хронічним артритом. П'ять статей повідомляли про рівні вітаміну D за підтипом ЮІА та показали нижчі рівні вітаміну D при системному варіанті ЮІА

[23]. Чотири статті повідомляли про застосування добавок вітаміну D при ЮІА, однак ефект лікування був неясним, що вказувало на недостатньо вивчену роль вітаміну D у лікуванні ЮІА.

S.L. Finch та співавт. [13] провели системний аналіз 38 досліджень, які охоплювали 2864 пацієнтів з ЮІА, ювенільним ревматоїдним артритом та ювенільним хронічним артритом, були проведені з 1986 до 2016 року та повідомляли про концентрацію 25(ОН)D при хронічному артриті в дітей. У 32 (84,2%) доповідалось, що значна кількість дітей мала субоптимальний (<75 нмоль/л) статус вітаміну D. Окрім того, встановлено зв'язок між низьким вмістом вітаміну D і підвищеною активністю артриту, яка корелювала з географічною широтою. Загалом автори зазначали, що різні підходи до номенклатури та класифікації ускладнювали оцінку результатів досліджень.

Зв'язок рівня 25(ОН)D з МЩКТ у пацієнтів з ЮІА також вивчався у низці досліджень [15,39]. Пацієнти з ЮІА з дефіцитом 25(ОН)D показали значно нижчу МЩКТ, ніж пацієнти з нормальним рівнем 25(ОН)D [31]. Окрім того, виявлено вищі показники паратгормону в пацієнтів з ЮІА, особливо із системним варіантом початку. За даними С.У. Wu та співавт. [39], ступінь запалення та застосування системних стероїдів можуть суттєво впливати на мінералізацію кісток, тому прямий вплив вітаміну D на метаболізм кісток у пацієнтів з ЮІА слід інтерпретувати з обережністю.

Враховуючи високий рівень поширеності гіповітамінозу та застосування стероїдів у пацієнтів з ЮІА, в останнє десятиліття обговорюються спеціальні рекомендації щодо оптимальних потреб у вітаміні D для дітей із хронічними запальними ревматичними захворюваннями [14,25,38]. Рекомендовані дози коливаються від 400 МО, відповідно до рекомендацій Американської академії педіатрії [38], до доз, у два-три рази вищих за поточну рекомендацію для всіх дітей з ревматичними захворюваннями, які отримують системні стероїди [14] для забезпечення оптимального статусу 25(ОН)D на рівні 40–60 нг/мл.

Проте певні дослідження свідчать, що, незважаючи на значне поліпшення середнього рівня 25(OH)D, активність ЮІА, МЩКТ і рівень маркерів обміну кісткової тканини залишаються незмінними [15,35].

Загалом науковці відзначають, що дослідження ролі вітаміну D у розвитку і перебігу певних захворювань потребує залучення великої когорти пацієнтів зі стандартизацією дослідження, з урахуванням пори року, харчування, тривалості перебування на сонці, площі поверхні його впливу, географічної широти [37,39]. Стандартизації потребує і підхід до визначення, класифікації, оцінки активності ЮІА. Також слід враховувати, коли проводиться визначення вітаміну D, — на початку хвороби, до призначення лікування або на тлі лікування.

Мета дослідження — визначити роль вітаміну D у розвитку і перебігу ЮІА на основі системного аналізу літературних джерел за останні 7 років.

Проведено пошук у PubMed статей про роль вітаміну D у розвитку і перебігу ЮІА, використовуючи поєднання таких термінів: vitamin D, juvenile idiopathic arthritis. Враховуючи, що попередні системні огляди охоплювали статті до 2016 року, до нашого огляду включено наукові публікації з доступним повним текстом, опубліковані у період із січня 2017 року по серпень 2023 року.

За результатами пошуку «vitamin D» і «juvenile idiopathic arthritis» знайдено 43 публікації в період 2017–2023 рр. На наступному етапі проведено оцінку знайдених публікацій щодо включення їх до огляду. Серед публікацій було 13 оглядових статей, які були вилучені з аналізу. Після подальшої перевірки заголовка та резюме встановлено, що 15 публікацій не були релевантними за змістом обраного системного огляду. Отже, після проведеного скринінгу і перевірки відібрано для огляду 15 публікацій.

Результати досліджень наведено в таблиці 2. Оцінюючи результати досліджень, звернуто увагу на країну, у якій проведено дослідження, на вид дослідження і розмір вибірки. Отримані результати оцінено за середнім значенням (m) концентрації 25(OH)D або його медіаною (Me) у пацієнтів з ЮІА та в осіб контрольної групи, за наявності. Проаналізовано поширеність дефіциту і субоптимального статусу вітаміну D, залежність рівня 25(OH)D від активності хвороби, клінічного варіанта, тривалості захворювання, наявності увеїту, супут-

ніх станів, МЩКТ, методів лікування, а також вплив добавок вітаміну D на перебіг ЮІА.

Серед 15 досліджень у 8 наукових роботах повідомлялося про середні показники або медіану вмісту 25(OH)D у сироватці крові дітей з ЮІА [7,8,12,22,29,30,32,36]. Ці показники коливалися від 13,8 нг/мл у дослідженні з Данії [36] до 31,6 нг/мл у дослідженні з Канади [12]. Проте в дослідженні з Канади науковці зазначили, що пацієнти з ЮІА частіше, ніж у контрольній групі, використовували добавки, що містять вітамін D (50% проти 7%; $P < 0,05$), що і зумовило вищі показники його вмісту порівняно зі здоровими дітьми. Слід зазначити, що в публікаціях використовувалися різні одиниці вимірювання 25(OH)D. З метою уніфікації всі показники переведено у нг/мл відповідно до таблиці 1. Лише в 4 публікаціях проводилося порівняння вмісту 25(OH)D з показниками здорових дітей контрольної групи. Причому результати були суперечливими. В одному дослідженні не виявлено суттєвої різниці вмісту 25(OH)D у сухій краплі крові при народженні між контрольною групою і групою дітей з ЮІА [36]. Дві роботи натомість вказували на значуще вищий рівень 25(OH)D у сироватці крові у дітей з ЮІА, ніж у контрольній групі [12,29], причому в одному з них, як вже зазначалося, це пов'язували з саплементацією вітаміном D. Лише в одному дослідженні [30] рівень 25(OH)D у сироватці крові при ЮІА був нижчим, ніж у здорових дітей. Власне значна поширеність недостатності вітаміну D у популяціях ускладнює встановлення причинно-наслідкових зв'язків не тільки між ЮІА та статусом вітаміну D, але й інших захворювань.

Залучивши велику вибірку пацієнтів (понад 28 тис.) та сучасні статистичні методи, не виявлено доказів причинно-наслідкового зв'язку між генетично передбаченими рівнями 25(OH)D і захворюваністю на ЮІА [10]. Крім того, не відмічено жодних доказів того, що генетично передбачуваний ЮІА впливає на рівні 25(OH)D. Враховуючи відсутність причинно-наслідкового зв'язку між рівнями 25(OH)D та ЮІА, науковці припустили, що додавання вітаміну D на рівні населення навряд чи зменшить захворюваність на ЮІА. Водночас існує протилежна думка. Враховуючи високий рівень поширеності дефіциту вітаміну D у всьому світі, зокрема, у дітей і підлітків, М.К. Stawicki та ін. [33] зазначили, що слід заохочувати дітей до застосування вітаміну D відповідно до поточних рекомен-

Таблиця 2

Результати досліджень значення вітаміну D у розвитку і перебігу ювенільного ідіопатичного артриту (продовження таблиці на наступній сторінці)

Дослідження	Країна	Вид дослідження	Період дослідження	Кількість пацієнтів з ЮІА	Досліджувані показники	Методи оцінки	Результати			Висновки
							рівень 25(OH)D (n або Me)	% дітей з дефіцитом і недостатністю	інші дані	
Nandi та ін., 2022 [22]	Індія	Обсерваційне	2017–2019	40	Зв'язок з активністю	JADAS27	23,1 нг/мл			Низький рівень віт. D корелює з високою активністю ЮІА
Clarke та ін., 2023 [10]	Велика Британія	Менделівська рандомізація (MR)		28373	Ризик розвитку ЮІА	Кілька методів MR та аналіз чутливості				Немає доказів причинно-наслідкового зв'язку між генетично переданими рівнями 25(OH)D та захворюваністю на ЮІА.
Cetrelli та ін., 2022 [7]	Норвегія	Багатоцентрове перехресне дослідження	2015–2020	223	Поширеність, зв'язок з активністю	ACR	61,4 нмоль/л (24,6 нг/мл)	29,6%		Недостатність вітаміну D пов'язана з карієсом дентину та кровотечею ясен, але не з активністю захворювання ЮІА
Шевченко та ін., 2019 [30]	Україна	Обсерваційне, випадок – контроль		69	Поширеність, зв'язок з активністю	JADAS27	22,69 нг/мл			Недостатність вітаміну D впливає на активність хвороби
Stawicki та ін., 2022 [32]	Польща	Обсерваційне		189	Потенційні кореляції з клінічними факторами, лабораторними даними та лікуванням	JADAS27	15,00 нг/мл (Me)	Дефіцит – 67,2%	Не виявлено залежності від стат., проявів та рівнів СРП, ШОЕ, ЛФ та фосфатів. Низькі рівні 25(OH)D корелюють з високими дозами метотрексату	Пацієнти з ЮІА мають дефіцит вітаміну D незалежно від активності захворювання чи маркерів запалення
Sumi та ін., 2020 [34]	Бангладеш	Перехресне дослідження	2014–2015	30 нових випадків	Віт. D статус, зв'язок з варіантами та тривалістю захворювання			60%	Більша вираженість гіповітамінозу D при полісуглобовому та системному ЮІА, негативний зв'язок з тривалістю ЮІА	Гіповітаміноз D залежить від варіанта і тривалості хвороби
Finch та ін., 2021 [12]	Канада	Проспективне-ретроспективне когортне дослідження	2007–2012	164 нових випадків	Порівняння рівня 25(OH)D із показниками запалення, використанням добавок вітаміну D, споживанням молока та сезонним народженням		79 нмоль/л (31,6 нг/мл)	Дефіцит – 6%	25(OH)D значно вищий у пацієнтів з ЮІА, ніж у здорових осіб. Пацієнти з ЮІА частіше застосовують добавки, що містять вітамін D (50% проти 7%; P<0,05)	У дітей з ЮІА вищі показники віт. D, що пов'язано з частішим використанням добавок. Низький рівень віт. D корелює з вищими показниками запалення
Sengler та ін., 2018 [29]	Німеччина	Проспективне обсерваційне контролюване багатоцентрове дослідження	2010	360	Віт. D статус, вплив на активність і перебіг ЮІА	JADAS-10	22,8 нг/мл	Майже 50% – дефіцит, достатній рівень – 21%	Активність захворювання та ризик розвитку у дітей при ЮІА обернено корелюють з рівнем 25(OH)D	Дефіцит 25(OH)D поширений при ЮІА, але нижчий, ніж у загальній популяції, і пов'язаний з вищою активністю захворювання та ризиком розвитку у дітей, пов'язаного з ЮІА

Продовження таблиці 2

Дослідження	Країна	Вид дослідження	Період дослідження	Кількість пацієнтів з ЮІА	Досліджувані показники	Методи оцінки	Результати			Висновки
							рівень 25(OH)D (n або Me)	% дітей з дефіцитом і недостатністю	інші дані	
Thorsen та ін., 2017 [36]	Данія	Обсервацийне, випадковий контроль дослідження	1993–2012	300	Концентрація 25(OH)D у зразках сухих плям крові новонароджених		34,4 нмоль/л 13,8 (нг/мл)		Рівень 25(OH)D у контрольній групі — 31,5 нмоль/л	Дослідження не підтверджує гіпотези щодо зв'язку часу народження, рівня віт. D при народженні та подальшого ризику ЮІА
Charuwanit та ін., 2023 [8]	Тайланд	Обсервацийне, перехресне дослідження	2015–2016	38	Вітамін D статус, МШКТ	Z-показник МШКТ	28,6 нг/мл (Me)	Дефіцит — 26,3%, недостатність — 23,6%	25(OH)D позитивно корелює з Z-показником МШКТ	Дуже мала поширеність низької кісткової маси в пацієнтів з ЮІА
Rezaei та ін., 2020 [26]	Канада	Проспективне, тривале, когортне дослідження		82	Прогнозування наслідків ЮІА за клінічними та лабораторними показниками, включаючи віт. D					Вищий рівень віт. D асоціюється з кращими наслідками ЮІА
Chiaroli-Clarke та ін., 2019 [9]	Австралія	Ретроспективне дослідження випадковий контроль		202	Вплив сонячного проміння протягом життя на ризик розвитку ЮІА	Конверсія експозиції в дозу ультрафіолетового випромінювання			Вищий кумулятивний вплив УФО до діагностики пов'язаний зі зниженням ризику розвитку ЮІА	Менший вплив УФО може збільшувати ризик ЮІА, що може бути через зниження вітаміну D. Для підтвердження цього потрібні проспективні дослідження
Tang та ін., 2019 [35]	Китай	Відкрите, проспективне, рандомізоване контрольоване дослідження	2016–2018	42 (20 EF, 22 – KF)	Вплив добавок віт. D у дозі 2000 МО на активність ЮІА та кісткову масу	JADAS-27), Z-показник МШКТ, рівень 25(OH)D у сироватці крові	Через 24 тижні середній рівень 25(OH)D в EF вищий, ніж у KF (P<0,05). Наприкінці втручання не виявлено чітких відмінностей між двома групами щодо показників МШКТ або JADAS-27			Додавання холкальциферолу (2000 МО/день) протягом 24 тижнів підвищує рівень 25(OH)D у сироватці крові в пацієнтів з ЮІА, але не зменшує активності захворювання і не покращує МШКТ
Marini та ін., 2020 [19]	Італія	Обсервацийне дослідження, випадковий контроль	2013–2015	103	Поліморфізм VDR при ЮІА, зв'язок з активністю, варіантами, рівнями віт. D, ППТ, МШКТ	Z-показник МШКТ	Z-показник МШКТ	84,5% — субоптимальний статус вітаміну D	Вітамін D статус у 84,1% не вирішується застосуванням вітаміну D. Статус вітаміну D залежить від генотипу VDR	Немає істотної різниці в розподілі статусу вітаміну D між хворими пацієнтами з ЮІА та пацієнтами, які отримували добавки вітаміну D
Rooney et al., 2019 [27]	Об'єднане Королівство, Великобританія, Північної Ірландії	Багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження	2007–2013	217	Порівняння бісфосфонату та добавки кальцію з вітаміном D у профілактиці та лікуванні остеопенії, спричиненої стероидами, у дітей з ЮІА	МШКТ			Різниця між групою альфа-кальцидолу та плацебо статистично не значуща	Лікування стероидами ЮІА є кориснішим від профілактичного лікування бісфосфонатами для збільшення МШКТ. Альфакальцидол не ефективний

Примітки: СРП — C-реактивний протеїн, ЛФ — лужна фосфатаза, EF — екстериментальна група, KF — контрольна група, МШКТ — мінеральна щільність кісткової тканини

дацій. Для визначення потенційної значущості вітаміну D у лікуванні ЮІА потрібні додаткові інтервенційні дослідження, добре сплановані, які оцінюють ефект дози-відповіді та ад'ювантний ефект при конкретних захворюваннях.

За результатами опрацьованих досліджень, відсоток дефіциту і/або недостатності вітаміну D у пацієнтів з ЮІА значно коливається — від 6% [12] до 84,5% [19].

Сім досліджень вивчали вплив статусу вітаміну D на активність ЮІА. При цьому лише у двох публікаціях [7,32] не виявлено зв'язку між активністю запального процесу при ЮІА та рівнем недостатності вітаміну D. Одне з цих досліджень пов'язувало недостатність вітаміну D з карієсом дентину та кровоточивістю ясен, але не з активністю захворювання ЮІА [7]. У 5 (71,4%) дослідженнях зазначалося про кореляцію низьких показників рівня 25(OH)D з високою активністю ЮІА.

Окремі дослідження також вказували на вплив застосування метотрексату на низькі показники 25(OH)D у сироватці крові [32], вплив варіанта перебігу та тривалості хвороби на статус вітаміну D [34] (табл. 2). В одній публікації повідомлялося про підвищений ризик розвитку увеїту при ЮІА за низьких показників 25(OH)D [29].

Одне з досліджень вивчало вплив статусу вітаміну D на МЩКТ [8]. Автори виявили позитивну кореляцію вмісту 25(OH)D з Z-показником МЩКТ, проте зауважили, що низька кісткова маса в пацієнтів з ЮІА зустрічалася вкрай рідко.

Чотири дослідження вивчали роль добавок вітаміну або сонячної інсоляції на розвиток або перебіг ЮІА [9,19,27,35]. У трьох із них використовували саплементацию вітаміном D: у дозі 2000 МО/добу протягом 24 тижнів [35], альфакальцидолом у поєднанні з препаратами кальцію в дітей з ЮІА, що застосовували стероїди [27] та добавки вітаміну D (дозу і тривалість автори не вказували) [19]. Незважаючи на різні підходи до призначення препаратів вітаміну D, тривалості профілактики або лікування та оцінки результатів, у всіх трьох дослідженнях дійшли висновку, що

саплементация вітаміном D не мала бажаного результату як на перебіг ЮІА, його активність, так і на МЩКТ. Водночас дослідження, яке вивчало вплив сонячного випромінювання на ризик розвитку ЮІА, показало позитивні результати [9]. Науковці конвертували сонячну експозицію в дозу ультрафіолетового випромінювання та за допомогою логістичної регресії вивчали його вплив на розвиток ЮІА. Більш високий кумулятивний вплив ультрафіолетового випромінювання до встановлення діагнозу пов'язували зі зниженим ризиком розвитку ЮІА з чітким зв'язком дози-реакції. Вплив ультрафіолетового випромінювання на 12-му тижні вагітності так само був обернено пов'язаний з ЮІА. Автори дійшли висновку, що менший вплив ультрафіолету може збільшити ризик ЮІА. Вони припустили, що це може бути пов'язано зі зниженням вітаміну D, але для підтвердження потрібні подальші проспективні дослідження [9].

Отже, незважаючи на нові дослідження ролі вітаміну D у розвитку і перебігу ЮІА, все ще багато питань не вивчені і не ясні.

Висновки

Результати досліджень свідчать, що статус вітаміну D у більшості пацієнтів з ЮІА не оптимальний, проте поширеність недостатності і дефіциту вітаміну D, за даними більшості досліджень, не вагоміша, ніж загалом у популяції. Проте виявлено зв'язок між низькою концентрацією 25(OH)D і високою активністю запального процесу при ЮІА. Відзначено можливий вплив метотрексату на зниження рівня 25(OH)D.

Додаткове застосування вітаміну D не впливає на зниження активності ЮІА та показники МЩКТ. Однак окремі публікації підкреслюють позитивний вплив сонячної інсоляції на зниження ризику розвитку ЮІА.

Потрібні подальші дослідження для з'ясування необхідності додаткової саплементации вітаміном D із залученням більшої кількості пацієнтів, стандартизацією, вибором оптимальних доз і тривалості лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. (2017). Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J.* 34(2): 90–101. doi: 10.4274/balkanmedj.2017.0111.
- Boyarchuk O, Dobrovolska L, Svystunovych H. (2022). Selective immunoglobulin A deficiency in children with diabetes mellitus: Data from a medical center in Ukraine. *PLoS One.* 17(11): e0277273. doi: 10.1371/journal.pone.0277273.
- Boyarchuk O, Kovalchuk T, Kovalchuk N, Chubata O. (2020). Clinical variability of the systemic juvenile idiopathic arthritis course: literature review based on case series. *Reumatologia.* 58(6): 436–443. doi: 10.5114/reum.2020.102010.
- Boyarchuk O, Kuka A, Yuryk I. (2022). Clinical and autoantibody phenotypes of juvenile dermatomyositis. *Reumatologia.* 60(4): 281–291. doi: 10.5114/reum.2022.119045.
- Boyarchuk O, Predyk L, Yuryk I. (2021). COVID-19 in patients with juvenile idiopathic arthritis: frequency and severity. *Reumatologia.* 59(3): 197–199. doi: 10.5114/reum.2021.107590.
- Boyarchuk OR, Dobrovolska LI, Kinash MI et al. (2019). Survey assesment of vitamin D and calcium dietary intake in children with somatic pathology. *Vopr Pitan.* 88(5): 53–62. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10054.
- Cetrelli L, Bletsa A, Lundestad A et al. (2022). Vitamin D, oral health, and disease characteristics in juvenile idiopathic arthritis: a multicenter cross-sectional study. *BMC Oral Health.* 22(1): 333. doi: 10.1186/s12903-022-02349-1.
- Charuvaniy S, Malakorn H, Densupsoontorn N, Nakavachara P. (2023). Bone Mineral Density and Serum 25OHD in Children and Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin Pediatr (Phila).* 62(5): 456–465. doi: 10.1177/00099228221136982.
- Chiaroni-Clarke RC, Munro JE, Pezic A et al. (2019). Association of Increased Sun Exposure Over the Life-course with a Reduced Risk of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Photochem Photobiol.* 95(3): 867–873. doi: 10.1111/php.13045.
- Clarke SLN, Mitchell RE, Sharp GC, Ramanan AV, Relton CL. (2023). Vitamin D Levels and Risk of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Mendelian Randomization Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 75(3): 674–681. doi: 10.1002/acr.24815.
- Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. (2011). Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 11: 84–87. doi: 10.1016/j.autrev.2011.08.003.
- Finch SL, Rosenberg AM, Kusalik AJ et al. (2021). Higher concentrations of vitamin D in Canadian children with juvenile idiopathic arthritis compared to healthy controls are associated with more frequent use of vitamin D supplements and season of birth. *Nutr Res.* 92: 139–149. doi: 10.1016/j.nutres.2021.05.007.
- Finch SL, Rosenberg AM, Vatanparast H. (2018). Vitamin D and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 16(1): 34. doi: 10.1186/s12969-018-0250-0.
- Grober U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. (2013). Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinology.* 5: 331–347. doi: 10.4161/derm.26738.
- Hillman LS, Cassidy JT, Chanetsa F, Hewett JE, Higgins BJ, Robertson JD. (2008). Percent true calcium absorption, mineral metabolism, and bone mass in children with arthritis: Effect of supplementation with vitamin D₃ and calcium. *Arthritis Rheum.* 58: 3255–3263. doi: 10.1002/art.23809.
- Holick MF. (2012). Vitamin D: Extraskeletal Health. *Rheum Dis Clin N Am.* 38: 141–160. doi: 10.1016/j.rdc.2012.03.013.
- Kinash MI, Boyarchuk OR. (2020). Fat-soluble vitamins and immunodeficiency: mechanisms of influence and opportunities for use. *Vopr Pitan.* 89 (3): 22–32. doi: 10.24411/0042-8833-2020-10026.
- Kovalchuk T, Boyarchuk O. (2023). Serum Vitamin D Levels in Children and Adolescents with Vasovagal Syncope, Syncope Due to Orthostatic Hypotension, and Cardiac Syncope. *Turk Arch Pediatr.* 58(1): 42–48. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2022.22141.
- Marini F, Falcini F, Stagi S et al. (2020). Study of vitamin D status and vitamin D receptor polymorphisms in a cohort of Italian patients with juvenile idiopathic arthritis. *Sci Rep.* 10(1): 17550. doi: 10.1038/s41598-020-74861-9.
- Marushko YuV, Hyshchak TV. (2021). Prevention of vitamin D deficiency in children. The state of the proble in the world and in Ukraine. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 4(116): 36–45. doi: 10.15574/SP.2021.116.36.
- Mochulska OM, Boyarchuk OR, Kinash MI, Shulhai OM, Dobrovolska LI. (2022). Vitamin status as an assessment of vitamins A, E, D providing in children with allergic dermatosis. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 6(126): 55–61. doi: 10.15574/SP.2022.126.55.
- Nandi M, Mullick MAS, Nandy A, Samanta M, Sarkar S, Sabui TK. (2022). Evaluation of vitamin D profile in juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol.* 32(4): 792–796. doi: 10.1093/mr/roab053.
- Nisar MK, Masood F, Cookson P, Sansome A, Ostör AJK. (2013). What do we know about juvenile idiopathic arthritis and vitamin D? A systematic literature review and meta-analysis of current evidence. *Clin Rheumatol.* 32: 729–734. doi: 10.1007/s10067-012-2159-1.
- Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M et al. (2013). Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol.* 64(4): 319–27. doi: 10.5603/ep.2013.0012.
- Pludowski P, Kos-Kudła B, Walczak M et al. (2023). Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients.* 15(3): 695. doi: 10.3390/nu15030695.
- Rezaei E, Hogan D, Trost B, et al. (2020). Clinical and associated inflammatory biomarker features predictive of short-term outcomes in non-systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 59(9): 2402–2411. doi: 10.1093/rheumatology/kez615.
- Rooney M, Bishop N, Davidson J, et al; British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology UK. (2019). The prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteopaenia in juvenile rheumatic disease: A randomised double-blind controlled trial. *EClinicalMedicine.* 12: 79–87. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.06.004.
- Sabbagh Z, Markland J, Vatanparast H. (2013). Vitamin D status is associated with disease activity among rheumatology outpatients. *Nutrients.* 5: 2268–2275. doi: 10.3390/nu5072268.
- Sengler C, Zink J, Klotsche J, et al. (2018). Vitamin D deficiency is associated with higher disease activity and the risk for uveitis in juvenile idiopathic arthritis – data from a German inception cohort. *Arthritis Res Ther.* 20(1): 276. doi: 10.1186/s13075-018-1765-y.

30. Shevchenko N, Khadzhyanova Y. (2019). Juvenile idiopathic arthritis and vitamin d status in ukrainian patients. *Georgian Med News*. (294): 88–91.
31. Stagi S, Bertini F, Cavalli L, Matucci-Cerinic M, Brandi ML, Falcini F. (2014). Determinants of vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 41: 1884–1892. doi: 10.3899/jrheum.131421.
32. Stawicki MK, Abramowicz P, Góralczyk A, Młyńczyk J, Kondratiuk A, Konstantynowicz J. (2022). Prevalence of Vitamin D Deficiency in Patients Treated for Juvenile Idiopathic Arthritis and Potential Role of Methotrexate: A Preliminary Study. *Nutrients*. 14(8): 1645. doi: 10.3390/nu14081645.
33. Stawicki MK, Abramowicz P, Sokolowska G, Wołeszo S, Grant WB, Konstantynowicz J. (2023). Can vitamin D be an adjuvant therapy for juvenile rheumatic diseases? *Rheumatol Int*. 2023 Aug 11. doi: 10.1007/s00296-023-05411-5.
34. Sumi SK, Rahman SA, Islam MI, Islam MM, Talukder MK. (2020). Vitamin D Profile in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients in a Tertiary Care Hospital in Bangladesh. *Mymensingh Med J*. 29(2): 311–316. PMID: 32506084.
35. Tang T, Zhang Y, Luo C, Liu M, Xu L, Tang X. (2019). Adjunctive vitamin D for the treatment of active juvenile idiopathic arthritis: An open-label, prospective, randomized controlled trial. *Exp Ther Med*. 18: 4921–4926. doi: 10.3892/etm.2019.8133.
36. Thorsen SU, Pipper CB, Alberdi-Saugstrup M et al. (2017). No association between vitamin D levels around time of birth and later risk of developing oligo- and polyarticular juvenile idiopathic arthritis: a Danish case-cohort study. *Scand J Rheumatol*. 46(2): 104–111. doi: 10.1080/03009742.2016.1178325.
37. Volianska L, Burbela E, Kosovska T, Perestyuk V, Boyarchuk O. (2023). The role of vitamin D in the course of SARS-CoV-2 infection and long COVID in children (literature review). *Child's health*. 18(3): 225–230. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.3.2023.1590>.
38. Von Scheven E, Burnham JM. (2011). Vitamin D supplementation in the pediatric rheumatology clinic. *Curr Rheumatol Rep*. 13: 110–116. doi: 10.1007/s11926-010-0161-7.
39. Wu CY, Yang HY, Luo SF, Huang JL, Lai JH. (2022). Vitamin D Supplementation in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Nutrients*. 14(8): 1538. doi: 10.3390/nu14081538.

Відомості про авторів:

Боярчук Оксана Романівна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1; тел. +38 (0352) 52-44-92. <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>.

Ковальчук Наталя Ігорівна — лікар-кардіоревматолог Тернопільської обласної дитячої клінічної лікарні; аспірант каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1; тел. +38 (0352) 52-44-92.

Бенедюк Тетяна Олександрівна — студентка 6-го курсу ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1; тел. +38 (0352) 52-44-92.

Добровольська Леся Іванівна — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1; тел. +38 (0352) 52-44-92. <https://orcid.org/0000-0002-4155-534X>.

Стаття надійшла до редакції 31.08.2023 р., прийнята до друку 18.11.2023 р.

УДК 616.155.2-021.3-056.71-053.7-07

**О.І. Дорош^{1,2}, М.І. Душар³, М.В. Сапужак¹,
І.П. Пасічнюк², Л.П. Середич¹, А.М. Мих¹**

неЩасливий випадок як поштовх до діагностики хвороби у 16-річного хлопця, пов'язаної з МҮН9. Сюжет із практики гематолога

¹КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», Україна
²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
³Лабораторний центр «Леоген», м. Львів, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 7(135): 113–121. doi 10.15574/SP.2023.135.113

For citation: Dorosh OI, Dushar MI, Sapuzhak MV, Pasichnyuk IP, Seredych LP, Mykh AM. (2023). An (un)fortunate case as the impetus for the diagnosis of MYH9-related disease in a 16-year-old boy. Clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 113–121. doi 10.15574/SP.2023.135.113.

Захворювання, пов'язане із МҮН9 (*MYH9-related disease (MYH9-RD)*), — це аутосомно-домінантна спадкова тромбоцитопенія, спричинена мутаціями гена *MYH9* із характерними лабораторними ознаками, як наявність гігантських тромбоцитів, і базофільними цитоплазматичними включеннями в нейтрофілах (схожих на тільця Деле). У хворих із *MYH9-RD* існує високий ризик розвитку глухоти, катаракти та ниркової дисфункції, що найчастіше виникають у дорослому віці. Кількість тромбоцитів у пацієнтів із *MYH9-RD* коливається від тяжкої тромбоцитопенії до майже нормальних значень, хоча зазвичай вона є стабільною. Схильність до геморагічних ускладнень корелює з кількістю тромбоцитів і зазвичай відсутня або обмежується незначними кровотечами в пацієнтів із нетяжкою тромбоцитопенією. Проте за постійної кількості тромбоцитів $<50 \times 10^9/\text{л}$ може призводити до спонтанних і потенційно небезпечних для життя кровотеч.

Мета — описати клінічний випадок захворювання, спричиненого гетерозиготною мутацією в гені *MYH9* з акцентуванням уваги на важливості генетичних тестів для остаточної верифікації хвороби.

Клінічний випадок. Описано особливості діагностики захворювання, спричиненого гетерозиготною мутацією в гені *MYH9*, у 16-річного хлопця. Упродовж життя прояви геморагічного синдрому в дитини були помірними (періодично спостерігалася незначна кількість синців на шкірі, на які батьки не звертали особливої уваги, під час чищення зубів — кровоточивість з ясен), аналізи крові дитини виконувалися зрідка, без визначення кількості тромбоцитів. У хлопця внаслідок травми виник перелом променевої кістки зі зміщенням. Лікар-ортопед-травматолог провів операцію обмеженої репозиції кісткових фрагментів із подальшою імплантацією спиці для правильного зрощення кісток без ускладнень. У результатах ЗАК виявлено тромбоцитопенію, що й спонукало скерувати дитину на консультацію до гематолога. За результатами обстеження в Західноукраїнському спеціалізованому дитячому медичному центрі (м. Львів) в апаратному підрахунку гемограми виявлено зниження кількості тромбоцитів становила $(22,0\text{--}30,0 \times 10^9/\text{л})$, мікроскопічний перерахунок тромбоцитів — $147,0\text{--}156,0 \times 10^9/\text{л}$, уся популяція тромбоцитів представлена макроформами із середнім обсягом тромбоцитів $14,9 \text{ fl}$. Виявлено добру агрегацію тромбоцитів із ристоцитином та знижену агрегацію з епінефрином, арахідоною кислотою, та аденозином. Верифікацію кінцевого діагнозу захворювання, пов'язаного із *MYH9*, спричиненого гетерозиготною мутацією в гені *MYH9*, проведено за допомогою секвенування геному.

Отже, застосування методики секвенування геному може сприяти ранній діагностиці спадкової макротромбоцитопенії, спричиненої гетерозиготною мутацією в гені *MYH9*.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: макротромбоцитопенія, гетерозиготна мутація в гені *MYH9*, секвенування геному, діти.

An (un)fortunate case as the impetus for the diagnosis of MYH9-related disease in a 16-year-old boy. Clinical case

O.I. Dorosh^{1,2}, M.I. Dushar³, M.V. Sapuzhak¹, I.P. Pasichnyuk², L.P. Seredych¹, A.M. Mykh¹

¹CNE of Lviv regional council «Western Ukrainian Specialized Pediatric Medical Centre», Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

³Laboratory center «Leogen», Lviv, Ukraine

MYH9-related disease (MYH9-RD) is an autosomal dominant hereditary thrombocytopenia caused by mutations in the *MYH9* gene with characteristic laboratory features — the presence of giant platelets and basophilic cytoplasmic inclusions in neutrophils (similar to Dele bodies). Patients with *MYH9-RD* are at high risk for deafness, cataracts, and renal dysfunction, most often occurring in adulthood. Platelet counts in patients with *MYH9-RD* range from severe thrombocytopenia to near-normal values, although they are usually stable. Propensity for hemorrhagic Complications correlate with platelet count and are usually absent or limited to minor bleeding in patients with mild thrombocytopenia, but may lead to spontaneous and potentially life-threatening bleeding with persistent platelet counts $<50 \times 10^9/\text{l}$.

Purpose — to describe a clinical case of a disease caused by a heterozygous mutation in the *MYH9* gene with an emphasis on the importance of genetic tests for the final verification of the disease.

Clinical case. Features of diagnosis caused by a heterozygous mutation in the *MYH9* gene in a 16-year-old boy are described. Throughout the child's life, the manifestations of the hemorrhagic syndrome were moderate (periodically a small number of bruises on the skin, to which the parents did not pay much attention, bleeding from the gums when brushing the teeth), the child's blood tests were performed occasionally without determining the number of platelets. The boy suffered a displaced radius fracture as a result of the injury. The orthopedic

traumatologist performed an operation of limited reposition of bone fragments followed by implantation of a needle for proper bone fusion without complications. During a general blood test, thrombocytopenia was detected, which prompted the child to be consulted by a hematologist. During the examination at the Western Ukrainian Specialized Pediatric Medical Center, Lviv, it was noted in the hardware count of the hemogram that the number of platelets was $22.0\text{--}30.0 \times 10^9/\text{l}$, the microscopic count of platelets was $147.0\text{--}156.0 \times 10^9/\text{l}$, the entire population of platelets was represented by macroforms with mean platelet volume 14.9 fl. We found good aggregation of platelets with ristocytin, and reduced aggregation with epinephrine, arachidonic acid, and adenosine. Verification of the final diagnosis of MYH9-RD caused by a heterozygous mutation in the MYH9 gene occurred by genome sequencing.

Therefore, the application of the genome sequencing technique can contribute to the early diagnosis of hereditary macrothrombocytopenia caused by a heterozygous mutation in the MYH9 gene.

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: macrothrombocytopenia, heterozygous mutation in the MYH9 gene, genome sequencing, children.

Вступ

Тромбоцитопенія часто є гематологічним симптомом при різних захворюваннях, що відрізняються як патогенетично, так і клінічно, а це зумовлює розширений діагностичний пошук. Встановлення справжніх причин тромбоцитопенії має важливе значення, оскільки тактика ведення хворих може суттєво різнитися. Дослідження мазка периферичної крові досі залишається важливим діагностичним методом при тромбоцитопенії, оскільки дає змогу правильно та ретельно оцінити морфологію клітин усіх паростків кровотворення з визначенням необхідного напряму диференційно-діагностичного пошуку. Важливе діагностичне значення при тромбоцитопенії має розмір тромбоцитів. Виявлення однотипної фракції тромбоцитів великого розміру передбачає наявність спадкової макротромбоцитопенії. Захворювання, пов'язане з MYH9 (MYH9-RD), — це спадкова патологія з наявністю гігантських форм тромбоцитів. Усі пацієнти, уражені MYH9-RD, від народження мають тромбоцитопенію, яка може призводити до різного ступеня геморагічних проявів [9,10,29,30]. У більшості осіб упродовж життя розвиваються один або кілька додаткових екстрагематологічних проявів захворювання, у тому числі нейросенсорна втрата слуху, захворювання нирок, передстареча катаракта і/або підвищення рівня печінкових ферментів [2,10,19,20].

Нижче описано клінічний випадок захворювання, спричиненого гетерозиготною мутацією в гені MYH9, у шістнадцятирічного хлопця. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дитини.

Мета дослідження — показати важливість правильного трактування результатів загального аналізу крові (ЗАК), вміння інтерпретації усіх отриманих показників із застосуванням гематологічного аналізатора та з обов'язковим мікроскопічним підрахунком гемограми, що може наблизити лікаря до встановлення правильного діагнозу та акцентувати увагу на важливості генетичних тестів для остаточної верифікації хвороби.

Клінічний випадок

До дитячого гематолога звернувся у лютому 2023 року 16-річний пацієнт із приводу тромбоцитопенії на гемограмі. У хлопця внаслідок травми виник перелом променевої кістки зі зміщенням. Лікар-ортопед-травматолог провів операцію обмеженої репозиції кісткових фрагментів із подальшою імплантацією спиці для правильного зрощення кісток. Під час проведення ЗАК виявлено тромбоцитопенію $<30 \times 10^9/\text{l}$ (два аналізи проведено поспіль у різних лабораторіях), що й спонукало скерувати дитину на консультацію до гематолога. Слід зазначити, що оперативне втручання не супроводжувалося надмірною кровоточивістю. З анамнезу життя відомо, що дитина росла та розвивалася добре, часто не хворіла. Упродовж життя спостерігалася помірна кількість синців на шкірі, на які батьки не звертали особливої уваги. Хлопець відзначає кровоточивість з ясен при чищенні зубів. Із медичної документації виявлено, що під час планових медоглядів або за потреби виконувався ЗАК без підрахунку тромбоцитів (Тр). Зі слів матері, сімейний анамнез не обтяжений, у відомих родичів немає вад розвитку, схильності до кровотеч, патології слуху, зору та нирок. За результатами огляду гематологом стан дитини задовільний. На шкірі нижніх кінцівок

і в правій клубовій ділянці наявні поодинокі геморагічні висипання мікроциркуляторного типу — петехії та екхімози. Лімфопроліферативний синдром відсутній.

Загальний аналіз крові: еритроцити (Ер) — $5,46 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін (Гб) — 149 г/л, лейкоцити — (Ле) $8,61 \times 10^9/\text{л}$; лейкоцитарна формула: базофіли — 1%, еозинофіли — 6%, паличкоядерні — 1%, сегментоядерні — 51%, лімфоцити — 31%, моноцити — 10%, Тр — $22 \times 10^9/\text{л}$, середній обсяг тромбоцитів (MPV — *mean platelet volume*) — 14,9 фл. Після перегляду мазка периферичної крові уся популяція тромбоцитів мала гігантські розміри у звичайній кількості (рис. 1 а-г). За мікроскопічним підрахунком Тр у мазку периферичної крові за методом Фоніо, їх число становило $147 \times 10^9/\text{л}$. Рекомендовано: виконати дослідження функції Тр, коагулограму та молекулярно-генетичне дослідження для виключення тромбастенії Гланцмана, патології Бернара Сульє, мутації в генах *MUN9*, *GATA1*, *platelet type vWD* та інших хвороб. Коагулограма: активований тромбопластиновий час — 23,6 с (норма — 23,2–35,2 с), протромбіновий час — 14,1 с (норма — 11,0–14,0 с), протромбіновий індекс — 91,0% (норма — 80,0–120,0%), фібриноген — 2,7 г/л (норма — 2,0–4,0 г/л), етаноловий тест від'ємний. Рівень фактора коагуляції (F) VIII — 127,0% (норма — 50,0–180,0%), фактора фон Віллебранда (ристоцетин-кофакторна активність) — 118,0% (норма — 70,0–150,0%).

Дослідження агрегації тромбоцитів проведено в цитратній, багатій тромбоцитами плазмі, на агрегометрі «AggRAM». На момент дослідження кількість тромбоцитів становила $156 \times 10^9/\text{л}$, за мікроскопічним підрахунком у мазку периферичної крові, оскільки переважали макроформи тромбоцитів. Спостерігалася знижена агрегація з аденозиндифосфатом (концентрація — 5 мкмоль) — 37,7% (норма — >60,0%), з арахідоною кислотою (концентрація — 1 мкмоль) — 5,6% (норма — >60,0%), з епінефрином (концентрація — 10 мкмоль) — 19,1% (норма — >60,0%). Після додавання ристоцетину (концентрація — 1,0 мг/мл) агрегація проходила нормально 77,1% (норма — >60,0%). Проведено повне екзомне секвенування в лабораторії 3 billion (м. Сеул, Республіка Корея) і виявлено патогенний варіант у гені *MUN9* у гетерозиготному стані; геномна позиція: 22-36680520-С-Т (GRCh37); ДНК: NM_002473.6:c.5521G>A; білок: NP_002464.1:p.Glu1841Lys. Аудіогра-

ма, офтальмологічне обстеження, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі в пацієнта на час обстеження — без змін. Батькам пацієнта запропоновано виконати ЗАК в умовах клінічної лабораторії КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» з переглядом під мікроскопом мазків їхньої периферичної крові з метою виявлення потенційного носія хвороби. Батьки дитини відхилили пропозицію.

Обговорення

Спадкові тромбоцитопенії (СТ) — це гетерогенна група рідкісних захворювань, на які припадає близько 5% усіх ізольованих тромбоцитопеній, що виявляються від народження. При СТ спостерігається зниження кількості тромбоцитів і геморагічні ускладнення різного ступеня. СТ можна класифікувати за різними ознаками: типом успадкування, певним молекулярно-генетичним дефектом, механізмом розвитку, розміром тромбоцитів (нормальні, великі, маленькі), наявністю інших клінічних проявів (відсутність променевої кістки, ниркова недостатність, глухота, катаракта) і лабораторних показників (мікроцитоз еритроцитів, включення в нейтрофілах, тести на функцію тромбоцитів, визначення мультимерів фактора Віллебранда тощо) [3,4,14,17]. Однією з нозологічних груп СТ є *MUN9*-асоційована спадкова тромбоцитопенія, що поєднує чотири захворювання, відомі раніше під такими назвами: аномалія Мея-Хегглина, синдром Фехтнера, синдром Епштейна, синдром Себастьяна. Ці захворювання характеризувалися тромбоцитопенією з великими або гігантськими тромбоцитами і диференціювалися на підставі наявності включень, схожих на тільця Деле в нейтрофілах, та комбінації інших клінічних проявів — глухоти, нефропатії, катаракти [2,11,15,16,19,20,21,23,29,30]. Ґрунтуючись на фенотипічних ознаках і наявності включень у нейтрофілах, які могли не виявлятися у мазках крові, ці захворювання було досить складно диференціювати. Клінічні ознаки при цих синдромах можуть розвиватися протягом життя і різнитися навіть у членів однієї сім'ї. За результатами молекулярно-генетичного обстеження сімей із цими синдромами виявлялися специфічні мутації в гені *MUN9*. Порушення слуху (селективна недостатність високих тонів) і катаракта діагностувалися відповідно у 83% і 23% пацієнтів. У них спочатку діагно-

стувалася аномалія Мея–Хеггліна або синдром Себастьяна. Патології нирок, такі як гематурія і протеїнурія, відмічалися не лише в пацієнтів, у яких встановлено синдром Фехтнера і синдром Епштейна, але й у тих, у яких верифіковано аномалію Мея–Хеггліна і синдром Себастьяна. Такі клінічні спостереження дали змогу M. Seri (2003) дійти висновку, що аномалія Мея–Хеггліна, синдром Себастьяна, синдром Фехтнера і синдром Епштейна не є різними одиницями, а радше — єдиним захворюванням із безперервним клінічним спектром, який варіюється від легкої макротромбоцитопенії з лейкоцитарними включеннями до тяжкої форми, ускладненої втратою слуху, катарактою і нирковою недостатністю. Таким чином, ці чотири схожі синдроми об'єднано в одну нозологічну групу, що включає усі гетерогенні варіанти незалежно від наявності включень у нейтрофілах або клінічних проявів [30]. Для цієї нової нозологічної одиниці запропоновано термін «захворювання, пов'язане з *MHN9*», який краще інтерпретує останні знання в цій галузі та визначає усіх пацієнтів із ризиком розвитку дефектів нирок, слуху або зору [1,6,19,20]. Захворювання має аутосомно-домінантний тип успадкування і розвивається внаслідок мутацій у гені *MHN9*, що кодує синтез важкого ланцюга нем'язового міозину ІІА (*heavy chain nonmuscle myosin* — НММ-ІІА). Відомо кілька ізоформ нем'язових міозинів людини (мотопротейнів): НММ-ІІА, НММ-ІІВ, НММ-ІІС, відповідальних за підтримання форми та мобільність клітин. НММ-ІІА — структурний елемент цитоскелета мегакаріоцитів, тромбоцитів, лейкоцитів і клітин деяких інших тканин — вушних раковин, ниркових клубочків, кришталика ока [1,19,20]. Ген *MHN9*, що кодує синтез молекули НММ-ІІА, розташований на хромосомі 22q12-13 і складається з 41 екзону: перший екзон — некодуючий; екзони 2–19 кодують синтез моторного домену; екзон 20 — проміжного домену; екзони 21–40 кодують хвостовий домен. Описано 49 різних мутацій у 14 екзонах; у 6 з них (екзони 2, 17, 27, 31, 39, 41) мутації трапляються найчастіше. У разі розвитку мутацій у моторному чи хвостовому доменах порушується функціональна активність мотопротейну, унаслідок порушується скорочувальна і секреторна функція клітини, передчасно вивільняються великі молоді тромбоцити з кісткового мозку, розвиваються інші негематологічні прояви (глухота, нефропатія, катаракта) [1,4,9,10,11,17,26,27,33].

Існує думка про наявність генотип-фенотипних кореляцій при *MHN9*-RD. Так, мутації в моторному домені (екзони 2, 17) частіше асоціюються з тяжкою тромбоцитопенією та розвитком негематологічних проявів, ніж мутації у хвостовому домені (екзони 27, 31, 39, 40) [1,2,17,25,31,35,36]. Поширеність *MHN9*-RD в Італії оцінюється в діапазоні 1:300 000 — 1:400 000. У всьому світі зареєстровано понад 300 родоходів *MHN9*-RD [20]. *MHN9*-RD діагностується в майже 65% випадків за наявності в сім'ї хворого родича, у 35% виникають спорадичні генетичні мутації. Кожне наступне покоління пацієнтів із *MHN9*-RD має 50% імовірності успадкування патогенного варіанта *MHN9*. Після виявлення патогенного варіанта *MHN9* у родині можливе пренатальне генетичне тестування у вагітних із підвищеним ризиком народження дитини з *MHN9*-RD [1,20]. Враховуючи отриману від матері пацієнта інформацію про сімейний анамнез, не виключено, що у хворого є спорадична мутація *MHN9*, однак отримати лабораторного підтвердження нам не вдалося.

У пацієнтів із *MHN9*-RD від народження можливе ізольоване зниження кількості тромбоцитів різного ступеня виразності та великі або гігантські форми тромбоцитів (діаметр тромбоцитів — понад 3,7 мкм і/або наявність понад 40% тромбоцитів діаметром понад 3,9 мкм — це половина діаметра еритроцита). У разі застосування автоматичних гематологічних аналізаторів клітини розпізнаються за розміром. А великі або гігантські Тр апаратом можуть бути помилково класифіковані як еритроцити, а отже, число Тр аналізатор рахує як знижене. З цієї ж причини не завжди можна достовірно оцінювати розміри тромбоцитів MPV, інколи гематологічний аналізатор взагалі не вираховує цього показника. Тому для правильної оцінки кількості та розмірів Тр потрібен їх візуальний підрахунок у мазку периферичної крові [24]. В описаному нами клінічному випадку за результатами апаратного підрахунку гемограми число Тр становило $22,0\text{--}30,0 \times 10^9/\text{л}$, а за результатами мікроскопічного перерахунку Тр — $147,0\text{--}156,0 \times 10^9/\text{л}$, уся популяція тромбоцитів була представлена макроформами із середнім обсягом тромбоцитів 14,9 фл. Частина гігантських Тр мала розмір еритроцитів, а значна частина тромбоцитів перевищувала розміри еритроцитів (рис. 1 а-г).

За даними низки публікацій, після мікроскопічного перегляду мазків периферичної

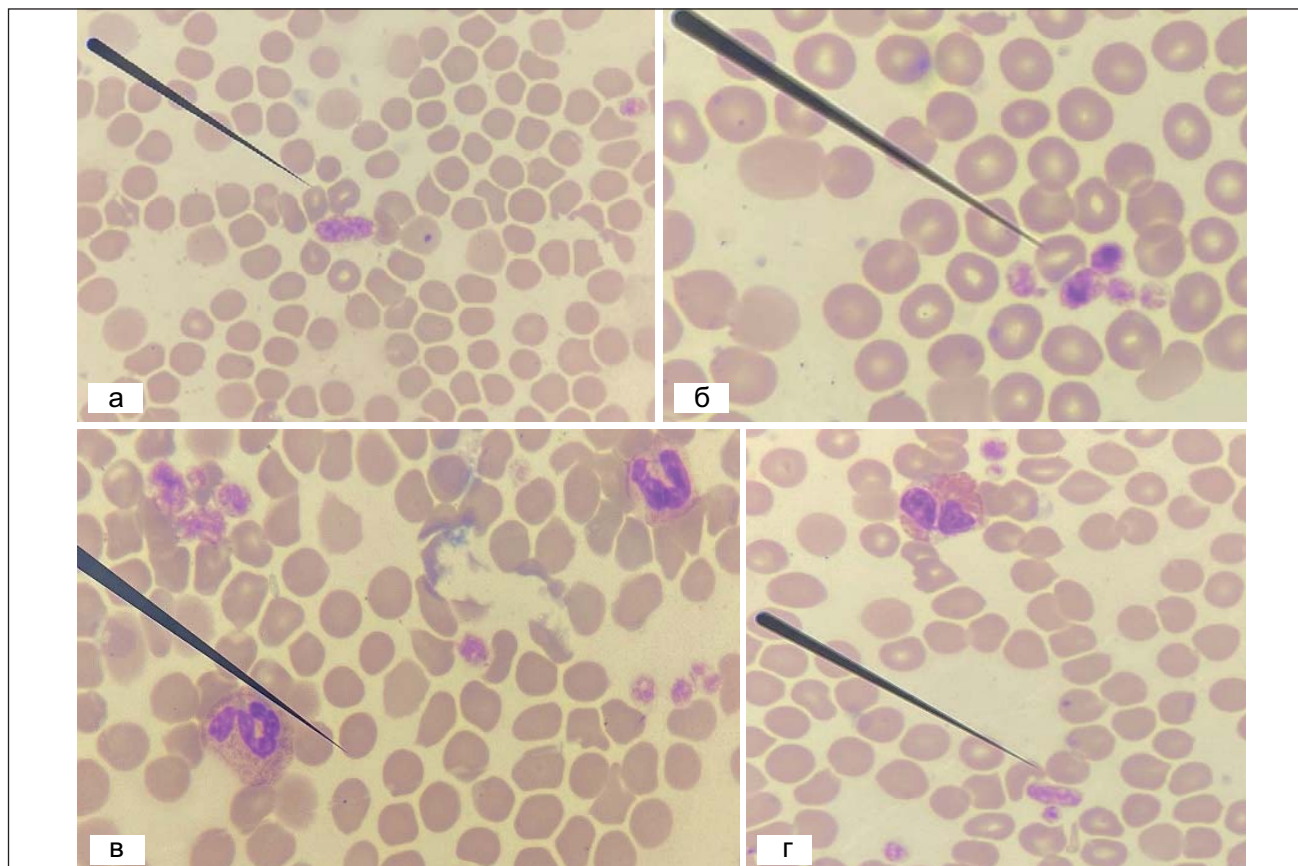


Рис. 1 а–г. Мікроскопічне дослідження мазка периферичної крові. Популяція тромбоцитів представлена макроформами розміру еритроцитів, значна частина тромбоцитів перевищує розміри еритроцитів

крові, пофарбованих за Романівським–Гімзе, у 15–84% пацієнтів у нейтрофілах виявляються специфічні цитоплазматичні включення (білкові агрегати аномального білка НММ-ІІА) різної форми (круглі, овальні, веретеноподібні) і розмірів, схожі на тільця Деле [1,2,24]. Проте не завжди цитолог може їх виявити через дрібні розміри. Наявність типових білкових агрегатів аномального білка НММ-ІІА у цитоплазмі нейтрофілів є патогномонічною ознакою для підтвердження діагнозу. Переглядаючи мазки периферичної крові, нам не вдалося верифікувати такі специфічні включення в цитоплазмі нейтрофілів.

Учені стверджують, що дослідження агрегації тромбоцитів, їхньої функціональної активності за допомогою проточної цитометрії та пункція кісткового мозку при *MYH9*-RD не мають діагностичного значення, але можуть бути корисними для диференційної діагностики в деяких клінічних випадках. Зазвичай у кістковому мозку немає змін у мегакаріоцитарному паростку, кількість мегакаріоцитів із нормальною морфологією нормальна або незначно збільшена [32]. Нами проведено дослідження на агрегаційну здатність Тр і виявлено

добру агрегацію тромбоцитів із ристоцитином та знижену агрегацію з епінефрином, арахідоною кислотою та аденозином (рис. 2).

Аспіраційна біопсія кісткового мозку не проводилася. В. Utsch та співавт. (2006) повідомили про новонароджену дівчинку з діагнозом синдрому Епштейна, яка мала гетерозиготну мутацію в гені *MYH9*. Клінічно в неї не виявили глухоти або нефриту, хоча автори припустили, що згодом такі зміни виникнуть, але лабораторно виявлялися макротромбоцитопенія та порушення агрегаційної функції Тр з аденозиндифосфатом і адреналіном. У дитини виявлено множинні стигми: діастаз симфізу, епіспадичну відкриту уретральну борозну, роздвоєння клітора і малих статевих губ, відкриту пластинку сечового міхура та подвоєння піхви [32].

Діагноз *MYH9*-RD підозрюють на підставі гематологічних ознак і можливого зв'язку з екстрагематологічними проявами. Клінічні прояви хвороби досить гетерогенні. Тяжкість перебігу геморагічного синдрому найчастіше корелює з числом Тр. Кровотечі, що загрожують життю, розвиваються нечасто, описані лише поодинокі випадки спонтанних внутрішньочерепних крововиливів [1]. Прояви геморагічного

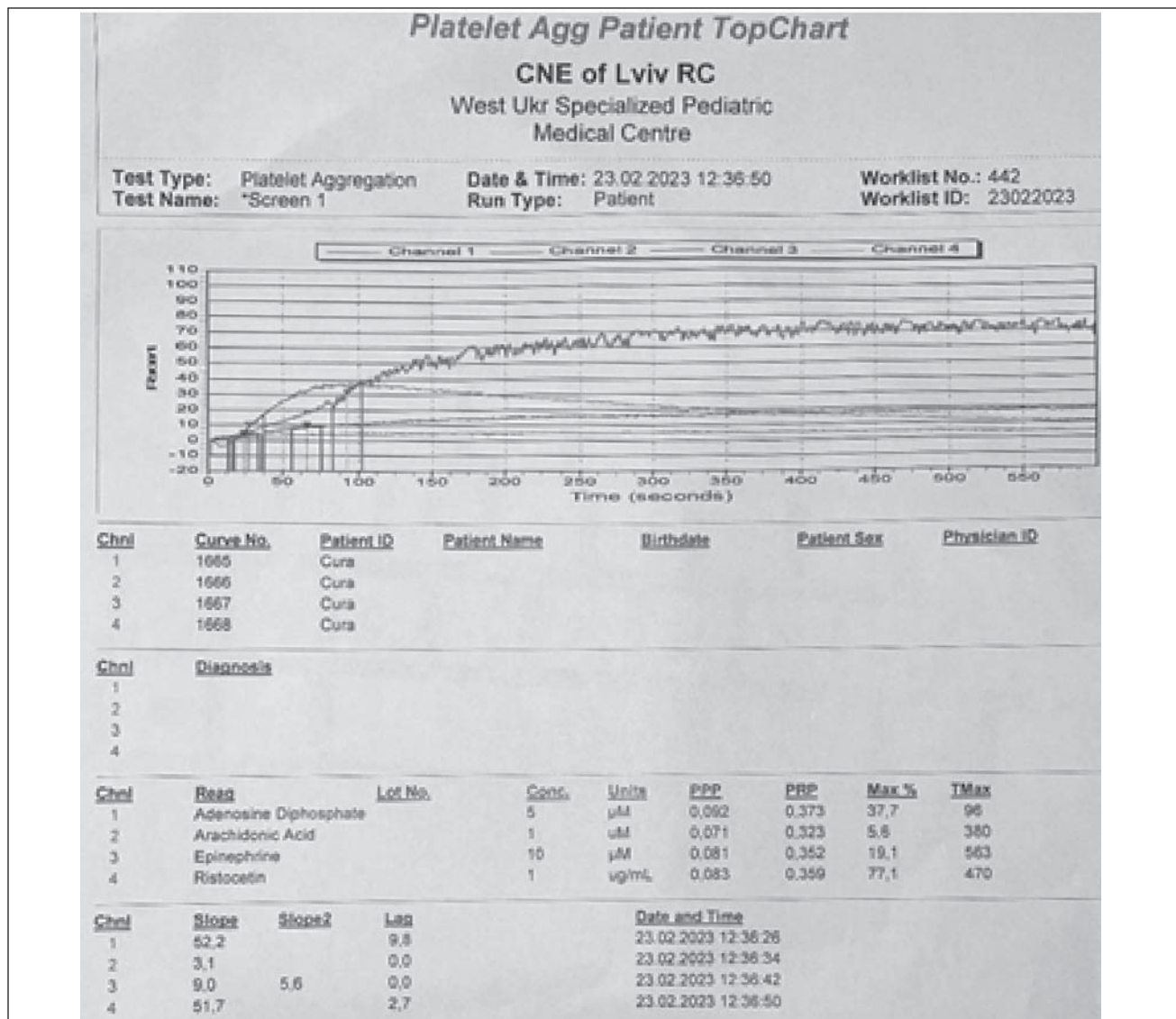


Рис. 2. Дослідження агрегації тромбоцитів. Виявлено знижену агрегацію з аденозиндифосфатом, арахідоновою кислотою та епінефріном, водночас нормальну – з ристоцетином

синдрому спостерігаються від легкого утворення синців, кровотеч після хірургічних маніпуляцій, травм, застосування препаратів, що порушують агрегацію тромбоцитів, до спонтанних кровотеч [16,21].

D.J. Rabbolini та співавт. (2018) відзначають часте встановлення помилкового діагнозу цього захворювання як імунної тромбоцитопенії з подальшим неправильним лікуванням. Особливості, що призводять до неправильного діагнозу, включають відсутність сімейного анамнезу через появу мутацій *de novo* у 20–35% випадків; симптоми кровотечі, які часто є легкими і не завжди повідомляються в дитинстві; нездатність автоматизованих лічильників достовірно оцінити кількість Тр та їхній розмір (MPV) через наявність гігантських тромбоцитів; патогномічні включення нейтрофілів, які не завжди

добре видно на мазках крові, забарвлених за Романовським–Гімзе [23].

У хворих на *MYH9*-RD упродовж життя рееструються один або кілька додаткових екстрагематологічних проявів захворювання, у тому числі нейросенсорна втрата слуху, нефропатія, пресенільна катаракта і/або гіпертрансфераземія [20,21]. У половини пацієнтів із *MYH9*-RD спостерігається підвищення печінкових ферментів у сироватці крові без ознак печінкової недостатності [19]. Як рання ознака ураження нирок у хворих фіксується в загальному аналізі сечі протеїнурія та мікрогематурія [6,7]. В описаному нами випадку показники печінкових ферментів, загальний аналіз сечі на час обстеження хворого були в межах вікової норми. За результатами аудіометрії характерне зниження слуху може виявлятися вже в перші

10 років життя пацієнта та швидко прогресувати з роками [1,22,34]. Нейросенсорна глухота виникає в дорослому віці у 80–85% хворих. У близько 50% середній вік початку захворювання становить 31 рік. Початок втрати слуху розподіляється рівномірно з першого по шосте десятиліття. Серед осіб, у яких розвивається втрата слуху, 36% відчувають це до 20 років, 33% — у віці від 20 до 40 років, 31% — після 40 років життя. Ниркове ураження спостерігається в третини пацієнтів. У 25% середній вік ураження нирок при *МУН9-RD* становить 27 років. У більшості з цих осіб серйозне ураження нирок розвивається в перші 20 років життя та в 70% випадків прогресує до термінальної стадії ниркової недостатності протягом кількох років. Перші прояви нефропатії — протеїнурія та мікрогематурія, проте гематурія може бути як прояв тромбоцитопенії [1,6,7,20,22,28]. У деяких випадках ураження нирок може виникнути пізніше і/або повільніше прогресувати. Катаракта зазвичай розвивається у 16–20% пацієнтів, середній вік на момент реєстрації — 37 років, однак є повідомлення і про вроджену катаракту. Найчастіше виявляється білатеральне ураження, яке згодом прогресує [20].

Для уточнення молекулярного походження захворювання проводиться молекулярно-генетичне обстеження [10,20,25,27].

Клінічне лікування пацієнтів із *МУН9-RD* з помірною і тяжкою тромбоцитопенією є складним через рідкісність захворювання і відсутність загальноприйнятих терапевтичних рекомендацій. Це особливо важливо в разі спонтанних епізодів кровотечі і/або необхідності хірургічного втручання. Основою терапії пацієнтів із *МУН9-RD* є мультидисциплінарне лікування гематологами, нефрологами, отоларингологами та офтальмологами. Пацієнтам із *МУН9-RD*, як іншим хворим на СТ, слід уникати травмонебезпечних ситуацій, застосування препаратів, що порушують агрегацію тромбоцитів і коагуляцію. Лікарям необхідно уважно вивчати інструкції щодо застосування медикаментів перед призначенням. Необхідна також попередня підготовка інвазивних маніпуляцій. При тяжкій тромбоцитопенії може знадобитися лікування, спрямоване на зупинку кровотеч. У разі розвитку серйозних профузних кровотеч перед великими оперативними втручаннями важливо проводити замісні трансфузії тромбоконцентрату. З метою запобігання алоїмунізації доцільно проводити трансфузії HLA-сумісних

Тр. У разі помірної кровотечі буває ефективною місцева терапія: тампонування при носовій кровотечі, ушивання травматичних або хірургічних ран, застосування компресійних пов'язок. У деяких випадках при кровотечах зі слизових оболонок або шлунково-кишкових кровотечах застосовують системні антифібринолітичні препарати — транексамову або амінокапронову кислоти, при менорагії можлива специфічна гормонотерапія [23,37]. Десмопресин слід з обережністю призначати при гіпертонії, бронхіальній астмі, тиреотоксикозі та нефриті та не призначати дітям віком до 2 років, оскільки препарат викликає затримку рідини в організмі. У фахових публікаціях є повідомлення про клінічний досвід застосування в пацієнтів із *МУН9-RD* з клінічними проявами тяжкої тромбоцитопенії препаратів із групи міметиків ендогенного тромбопоетину (ЕТПО), що стимулюють продукцію Тр з мегакаріоцитів у кістковому мозку. Роміплостім (Енплейт®, Амджен, Нідерланди), парентеральна форма міметиків ЕТПО, успішно застосовується з метою підвищення рівня Тр перед плановим оперативним втручанням у дорослих; ельтромбопаг (Револад®, Новартіс, Швейцарія), пероральна форма ЕТПО, показав свою ефективність за профілактичного його призначення перед оперативним лікуванням у дорослих і дітей із *МУН9-RD* [5,13].

У низці випадків пацієнтам із *МУН9-RD* може знадобитися також терапія негематологічних проявів. За необхідності проводять хірургічне видалення катаракти. При нейросенсорній втраті слуху хворим проводять слухопротезування. Сучасну методику відновлення слуху з кохлеарною імплантацією успішно застосовують у лікуванні пацієнтів із *МУН9-RD* [16,20]. З метою профілактики прогресування ниркової недостатності на ранніх стадіях хвороби призначають інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту [1,2]. При прогресуючій нирковій недостатності може знадобитися замісна ниркова терапія та трансплантація нирок [8,15].

Висновки

Тромбоцитопенія може бути ізолюваним захворюванням, ускладненням лікування або входити до симптомокомплексу різних захворювань. Для лікаря дуже важливо визначити причини тромбоцитопенії, аби почати можливу терапію для усунення або профілактики геморагічних ускладнень. Спадкова макротромбоцитопенія, спричинена гетерозиготною мута-

цією в гені *MYH9*, є рідкісним захворюванням. Запідозрити його можна за низкою клінічних і лабораторних ознак: за хронічного перебігу тромбоцитопенії, що не відповідає на специфічну терапію для імунної тромбоцитопенії, та в разі виявлення великих і/або гігантських форм тромбоцитів у мазку периферичної крові. За результатами отримання чітких даних сімейного анамнезу наявність у пацієнта або членів його сім'ї негематологічних симптомів, таких як нейросенсорна втрата слуху, несенільна катаракта і наявність хронічного захворювання нирок, має важливе діагностичне значення. Своєчасна діагностика цього рідкісного

захворювання є дуже важливою для вибору адекватної тактики ведення пацієнтів. Остаточна верифікація діагнозу можлива за допомогою молекулярно-генетичного аналізу. Секвенування геному є потужним діагностичним методом для виявлення певних генетичних дефектів. Тема публікації є актуальною для повсякденної практики сімейних лікарів, педіатрів, лікарів різних спеціальностей, оскільки правильне трактування показників гемограми пацієнтів із тромбоцитопенією є дуже важливим.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Althaus K, Greinacher A. (2009). MYH9-related platelet disorders. *Semin Thromb Hemost.* 35(2): 189–203. doi: 10.1055/s-0029-1220327.
- Balduini CL, Pecci A, Savoia A. (2011). Recent advances in the understanding and management of MYH9-related inherited thrombocytopenias. *Br J Haematol.* 154(2): 161–174. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08716.x.
- Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ, Minford A, Mumford AD, Parapia LA, Perry DJ, Watson SP, Wilde JT, Williams MD; UKHCDO. (2006). A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol.* 135(5): 603–633. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06343.x.
- Cines DB, Bussel JB, McMillan RB, Zehnder JL. (2004). Congenital and acquired thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program:* 390–406. doi: 10.1182/asheducation-2004.1.390.
- Favier R, Feriel J, Favier M, Denoyelle F, Martignetti JA. (2013). First successful use of eltrombopag before surgery in a child with MYH9-related thrombocytopenia. *Pediatrics.* 132(3): e793–795. doi: 10.1542/peds.2012-3807.
- Furlano M, Arlandis R, Venegas MDP, Novelli S, Crespi J, Bullich G, Ayasreh N, Remacha Á, Ruiz P, Lorente L, Ballarín J, Matamala A, Ars E, Torra R. (2019). MYH9 Associated nephropathy. *Nefrologia (Engl Ed).* 39(2): 133–140. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2018.08.008.
- Han KH, Lee H, Kang HG, Moon KC, Lee JH, Park YS, Ha IS, Ahn HS, Choi Y, Cheong HI. (2011). Renal manifestations of patients with MYH9-related disorders. *Pediatr Nephrol.* 26(4): 549–555. doi: 10.1007/s00467-010-1735-3.
- Hashimoto J, Hamasaki Y, Yanagisawa T, Sekine T, Aikawa A, Shishido S. (2015). Successful kidney transplantation in Epstein syndrome with antiplatelet antibodies and donor-specific antibodies: a case report. *Transplant Proc.* 47(8): 2541–2543.
- Kelley MJ, Jawien W, Ortel TL, Korczak JF. (2000). Mutation of MYH9, encoding non-muscle myosin heavy chain A, in May-Hegglin anomaly. *Nat Genet.* 26(1): 106–108. doi: 10.1038/79069.
- Kunishima S, Kojima T, Matsushita T, Tanaka T, Tsurusawa M, Furukawa Y, Nakamura Y, Okamura T, Amemiya N, Nakayama T, Kamiya T, Saito H. (2001). Mutations in the NMMHC-A gene cause autosomal dominant macrothrombocytopenia with leukocyte inclusions (May-Hegglin anomaly/Sebastian syndrome). *Blood.* 97(4): 1147–1149. doi: 10.1182/blood.v97.4.1147.
- Kunishima S, Saito H. (2010). Advances in the understanding of MYH9 disorders. *Curr Opin Hematol.* 17(5): 405–410. doi: 10.1097/MOH.0b013e32833c069c.
- Lassandro G, Carriero F, Noviello D, Palladino V, Del Vecchio GC, Faienza MF, Giordano P. (2022). Successful Eltrombopag Therapy in a Child with MYH9-Related Inherited Thrombocytopenia. *Children (Basel).* 9(12): 1839. doi: 10.3390/children9121839.
- Léon C, Evert K, Dombrowski F, Pertuy F, Eckly A, Laeuffer P, Gachet C, Greinacher A. (2012). Romiplostim administration shows reduced megakaryocyte response-capacity and increased myelofibrosis in a mouse model of MYH9-RD. *Blood.* 119(14): 3333–3341. doi: 10.1182/blood-2011-08-373811.
- Louzil J, Stikarova J, Provaznikova D, Hrachovinova I, Fenclova T, Musil J, Radek M, Kaufmanova J, Geierova V, Ceznerova E, Salaj P, Kotlin R. (2022). Diagnosing Czech Patients with Inherited Platelet Disorders. *Int J Mol Sci.* 23(22): 14386. doi: 10.3390/ijms232214386.
- Min SY, Ahn HJ, Park WS, Kim JW. (2014). Successful renal transplantation in MYH9-related disorder with severe macrothrombocytopenia: first report in Korea. *Transplant Proc.* 46(2): 654–656. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.11.144.
- Nabekura T, Nagano Y, Matsuda K, Tono T. (2015). A case of cochlear implantation in a patient with Epstein syndrome. *Auris Nasus Larynx.* 42(2): 160–162. doi: 10.1016/j.anl.2014.09.004.
- Nurden AT, Nurden P. (2015). Inherited disorders of platelet function: selected updates. *J Thromb Haemost.* 13 Suppl 1: S2–9. doi: 10.1111/jth.12898.
- Palandri F, Zoli M, Polverelli N, Noris P, Sollazzo D, Catani L, Vianelli N, Palandri G. (2015). MYH9-related thrombocytopenia and intracranial bleedings: a complex clinical/surgical management and review of the literature. *Br J Haematol.* 170(5): 729–731. doi: 10.1111/bjh.13324.
- Pecci A, Biino G, Fierro T, Bozzi V, Mezzasoma A, Noris P, Ramenghi U, Loffredo G, Fabris F, Momi S, Magrini U, Pirastu M, Savoia A, Balduini C, Gresele P; Italian Registry for MYH9-related diseases. (2012). Alteration of liver enzymes is a feature of the MYH9-related disease syndrome. *PLoS One.* 7(4): e35986. doi: 10.1371/journal.pone.0035986.

20. Pecci A, Klersy C, Gresele P, Lee KJ, De Rocco D, Bozzi V, Russo G, Heller PG, Loffredo G, Ballmaier M, Fabris F, Beggiato E, Kahr WH, Pujol-Moix N, Platokouki H, Van Geet C, Noris P, Yerram P, Hermans C, Gerber B, Economou M, De Groot M, Zieger B, De Candia E, Fraticelli V, Kersseboom R, Piccoli GB, Zimmermann S, Fierro T, Glembotsky AC, Vianello F, Zaninetti C, Nicchia E, Güthner C, Baronci C, Seri M, Knight PJ, Balduini CL, Savoia A. (2014). MYH9-related disease: a novel prognostic model to predict the clinical evolution of the disease based on genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat.* 35(2): 236–247. doi: 10.1002/humu.22476.
21. Pecci A, MaX, Savoia A, Adelstein RS. (2018). MYH9: Structure, functions and role of non-muscle myosin IIA in human disease. *Gene.* 664: 152–167. doi: 10.1016/j.gene.2018.04.048.
22. Piccoli GB, Vigotti FN, Balduini CL, Pecci A. (2012). The case proteinuria and low platelet count. *Kidney Int.* 81(9): 927–928. doi: 10.1038/ki.2012.10.
23. Rabbolini DJ, Chun Y, Latimer M, Kunishima S, Fixter K, Valecha B, Tan P, Chew LP, Kile BT, Burt R, Radhakrishnan K, Bird R, Ockelford P, Gabrielli S, Chen Q, Stevenson WS, Ward CM, Morel-Koop M-C. (2018). Diagnosis and treatment of MYH9-RD in an Australasian cohort with thrombocytopenia. *Platelets.* 29: 793–800. [PubMed: 29090586, related citations]
24. Sadaf A, Ware RE. (2021, Sep 16). Microscope diagnosis of MYH9-related thrombocytopenia. *Blood.* 138(11): 1000. doi: 10.1182/blood.2021012044.
25. Saposnik B, Binard S, Fenneteau O, Nurden A, Nurden P, Hurtaud-Roux MF, Schlegel N; French MYH9 network. (2014). Mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in a large French cohort of MYH9-Related Disorders. *Mol Genet Genomic Med.* 2(4): 297–312. doi: 10.1002/mgg3.68.
26. Savoia A, De RD, Pecci A. (2017). MYH9 gene mutations associated with bleeding. *Platelets.* 28: 312–315.
27. Savoia A, Pecci A. (2008). MYH9-Related Disease. [updated 2021 Feb 18]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
28. Sekine T, Konno M, Sasaki S, Moritani S, Miura T, Wong WS, Nishio H, Nishiguchi T, Ohuchi MY, Tsuchiya S, Matsuyama T, Kanegane H, Ida K, Miura K, Harita Y, Hattori M, Horita S, Igarashi T, Saito H, Kunishima S. (2010). Patients with Epstein-Fechtner syndromes owing to MYH9 R702 mutations develop progressive proteinuric renal disease. *Kidney Int.* 78(2): 207–214. doi: 10.1038/ki.2010.21.
29. Seri M, Cusano R, Gangarossa S, Caridi G, Bordo D, Lo Nigro C, Ghiggeri GM, Ravazzolo R, Savino M, Del Vecchio M, d'Apolito M, Iolascon A, Zelante LL, Savoia A, Balduini CL, Noris P, Magrini U, Belletti S, Heath KE, Babcock M, Glucksman MJ, Aliprandis E, Bizzaro N, Desnick RJ, Martignetti JA. (2000). Mutations in MYH9 result in the May-Hegglin anomaly, and Fechtner and Sebastian syndromes. The May-Hegglin/Fechtner Syndrome Consortium. *Nat Genet.* 26(1): 103–105. doi: 10.1038/79063.
30. Seri M, Pecci A, Di Bari F, Cusano R, Savino M, Panza E, Nigro A, Noris P, Gangarossa S, Rocca B, Gresele P, Bizzaro N, Malatesta P, Koivisto PA, Longo I, Musso R, Pecoraro C, Iolascon A, Magrini U, Rodriguez Soriano J, Renieri A, Ghiggeri GM, Ravazzolo R, Balduini CL, Savoia A. (2003). MYH9-related disease: May-Hegglin anomaly, Sebastian syndrome, Fechtner syndrome, and Epstein syndrome are not distinct entities but represent a variable expression of a single illness. *Medicine (Baltimore).* 82(3): 203–215. doi: 10.1097/01.md.0000076006.64510.5c.
31. Sirachainan N, Komwilaisak P, Kitamura K, Hongeng S, Sekine T, Kunishima S. (2015). The first two cases of MYH9 disorders in Thailand: an international collaborative study. *Ann Hematol.* 94(4): 707–709. doi: 10.1007/s00277-014-2234-6.
32. Utsch B, DiFeo A, Kujat A, Karle S, Schuster V, Lenk H, Jacobs U, Müller M, Dötsch J, Rascher W, Reutter H, Martignetti JA, Ludwig M, Tröbs RB. (2006). Bladder exstrophy and Epstein type congenital macrothrombocytopenia: evidence for a common cause? *Am J Med Genet A.* 140(20): 2251–2253. doi: 10.1002/ajmg.a.31454.
33. Vassallo D, Ereksomia I, Kanigicherla D, O'Riordan E, Uthappa P, Chrysochou C. (2013). Myosin heavy chain-9-related disorders (MYH9-RD): a case report. *Clin Kidney J.* 6(5): 516–518. doi: 10.1093/ckj/sft094.
34. Wasano K, Matsunaga T, Ogawa K, Kunishima S. (2016). Late onset and high-frequency dominant hearing loss in a family with MYH9 disorder. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 273(11): 3547–3552. doi: 10.1007/s00405-016-3954-0.
35. Yamanouchi J, Hato T, Kunishima S, Niiya T, Nakamura H, Yasukawa M. (2015). A novel MYH9 mutation in a patient with MYH9 disorders and platelet size-specific effect of romiplostim on macrothrombocytopenia. *Ann Hematol.* 94(9): 1599–1600. doi: 10.1007/s00277-015-2416-x.
36. Yokoi S, Kunishima S, Takahashi Y, Morishita M, Kojima S. (2016). A Japanese pedigree with a p.A95V mutation in the MYH9 gene demonstrates inherited macrothrombocytopenia without Alport manifestations. *Ann Hematol.* 95(5): 831–833. doi: 10.1007/s00277-016-2613-2.
37. Zhou H, Xu PP, Li MJ, Liu L, Ding BJ, Liu JP, Zhao HF, Zhou KS, Song YP. (2020). [MYH9 related disease with thrombocytopenia: a case report and literature review]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 41(4): 334–335. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.is sn.0253-2727.2020.04.015.

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 ЛНМУ ім. 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>.

Душар Марія Іванівна — лікар генетик лабораторного центру «Леоген». Адреса: м. Львів, вул. Зигзаг, 5. <https://orcid.org/0000-0001-5454-8184>.

Сапужак Марина В'ячеславівна — біохімік клініко-діагностичної лабораторії КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-4044-1033>.

Пасічник Ірина Петрівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії № 1 ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-5386-4334>.

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>.

Мих Алла Миколаївна — лікар-цитолог, зав. клініко-діагностичної лабораторії КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-2720-8480>.

Стаття надійшла до редакції 25.08.2023 р., прийнята до друку 18.11.2023 р.

УДК 616.72:612.017.1

О.А. Ошлянська^{1,2}, Т.Г. Надточій², А.П. Волоха¹, С.І. Толкач²
Ураження суглобів у пацієнтів
з первинними імунodefіцитами

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

²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 7(135): 122-135. doi 10.15574/SP.2023.135.122

For citation: Oshlianska OA, Nadtochiy TG, Volokha AP, Tolkach SI. (2023). Joint inflammation in patients with primary immunodeficiency. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 122-135. doi 10.15574/SP.2023.135.122.

Мета — на підставі розбору клінічного випадку проаналізувати провідні маркери первинних імунodefіцитів у дітей із суглобовим синдромом.

Наведено дані літератури щодо одного з імунopatологічних синдромів — аутоімунного синдрому — у дітей з первинними імунodefіцитами. Обговорено механізми аутоімунітету та частоту уражень суглобів. Підкреслено, що здебільшого ураження опорно-рухового апарату спостерігаються в пацієнтів із первинними порушеннями антитілоутворення та при певних первинних комбінованих імунodefіцитах. Відмічено, що існують особливості ураження опорно-рухового апарату при різних нозологічних одиницях первинних імунodefіцитів. Надано основні уявлення про сучасні можливості і проблеми лікування уражень суглобів у дітей з первинними імунodefіцитами. Описано основні клінічні прояви синдрому Ніймегена в дітей. Наведено випадок з ураженням суглобів у дитини із синдромом Ніймегена.

Висновки. Потребує подальшого удосконалення система лікування аутоімунної патології на тлі первинних генетично обумовлених порушень імунної системи, враховуючи зростання виживаності пацієнтів із первинними імунodefіцитами, останніми роками виникає необхідність розроблення консенсусних рекомендацій щодо їхнього ведення, що сприятиме підвищенню їхньої якості життя.

Роботу проведено згідно з принципами Гельсінської декларації. Інформовану згоду батьків дитини отримано.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, первинні імунodefіцити, артрити, синдром Ніймегена.

Joint inflammation in patients with primary immunodeficiency

O.A. Oshlianska^{1,2}, T.G. Nadtochiy², A.P. Volokha¹, S.I. Tolkach²

¹Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv

²SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Purpose — to analyse the leading markers of primary immunodeficiencies in children with joint syndrome based on a clinical case study.

The article presents literature data on one of the immunopathological syndromes — autoimmune syndrome — in children with primary immunodeficiencies. Mechanisms of autoimmunity and frequency of joint lesions are discussed. It is emphasized that mostly lesions of the musculoskeletal system are observed in patients with primary disorders of antibody formation and in certain primary combined immunodeficiencies. It was noted that there are specific features of damage to the musculoskeletal system in various nosological units of primary immunodeficiencies. Basic ideas about modern opportunities and problems of treatment of joint lesions in children with primary immunodeficiencies are given. The main clinical manifestations of Nijmegen syndrome in children are described. A case of joint damage in a child with Nijmegen syndrome is given.

Conclusions. The system of treatment of autoimmune pathology in the setting of primary genetically determined disorders of the immune system requires further improvement, given the increasing survival rate of patients with primary immunodeficiencies, and in recent years there is a need to develop consensus recommendations for their management, which will improve their quality of life.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, primary immunodeficiencies, arthritis, Nijmegen syndrome.

Первинні імунodefіцитні стани є гетерогенною групою захворювань, що розвиваються внаслідок спадкових дефектів у дозріванні імунних клітин, вони включають дефекти як набутої (специфічної) імунної відповіді, так і вродженої (неспецифічної). Сьогодні відомо понад 350 нозологічних одиниць первинних імунodefіцитів. Низка країн (Іран, Австралія, Франція, США, країни Латинської Америки тощо) мають національні реєстри хворих на імунodefіцити. З них відомо, що поширеність імунodefіцитних станів у різних частинах світу суттєво різниться: так, США повідомляють про найбільшу поширеність (1:1200), тоді як у Франції частота реєстрації первинних імунodefіцитів стано-

вить лише 4,4 на 100 тис. Середня розрахована поширеність первинних імунodefіцитних станів у світі дорівнює 4,3 на 100 тис. населення. У цілому, загальноєвропейська кількість хворих сягає 28 тис. [2]. Родинні випадки виявлені у 58,2% сімей [26].

Частіше на вроджені імунodefіцити страждають хлопчики, співвідношення чоловіків до жінок із первинними імунodefіцитами становить у середньому 1,4 [26]. Середній вік на момент появи симптомів найчастіше складає 6 місяців, а на момент встановлення діагнозу — 2 роки. Комбіновані Т-клітинні та В-клітинні імунodefіцити становлять найпоширенішу категорію (28,6%), потім — вроджені дефекти фагоцитів (25,4%), інші чітко виражені

синдроми імунodefіциту (22,7%), переважно з дефіцитом антитіл (17,7%), захворювання імунної дисрегуляції (4,8%), дефекти вродженого імунітету (0,4%) і дефіцит комплементу (0,4%) [26]. Загальна смертність пацієнтів із первинними імунodefіцитами в цілому залишається досі високою (34,5%), переважно більша летальність притаманна випадкам із комбінованими імунodefіцитами.

Клінічні прояви імунodefіцитів є неспецифічними. Враховуючи наявність первинного ураження імунної системи, вони складаються з комбінації різних імуноопосередкованих захворювань (інфекційних, автоімунних, алергічних, онкологічних). Найчастішим першим проявом імунodefіцитів є рецидивні інфекції, особливо нижніх дихальних шляхів (62,3%) [26]. Але поряд з інфекційним синдромом у пацієнтів із первинними імунodefіцитами реєструються неінфекційні прояви, зокрема автоімунні. Саме тому в пацієнтів з автоімунною патологією на момент встановлення діагнозу завжди слід розглядати можливість її розвитку як першої маніфестації первинного імунodefіциту [18]. Причому певні імунodefіцити асоційовані з певними автоімунними хворобами так само, як з певними опортуністичними інфекціями [18].

Як відомо, автоімунні захворювання являють собою гетерогенну групу розладів, при яких імунна система реагує на власні антигени, що призводить до розвитку запалення та пошкодження або порушення функції тканин. Більшість з автоімунних хвороб вважається полігенними, здебільшого пов'язаними з дисфункцією адаптивного (специфічного) імунітету. Механізми автоімунітету у хворих на імунodefіцити продовжують вивчатися. Як відомо, імунна система стає толерантною до власних антигенів через сукупність процесів центральної та периферичної толерантності. Основним механізмом індукції центральної толерантності в кістковому мозку (для В-лімфоцитів) і тимусі (для Т-клітин) є делеція високоафінних автореактивних лімфоцитів, тоді як основними механізмами формування периферичної толерантності є анергія, ігнорування антигену, делеція шляхом апоптозу, застосування інгібіторних рецепторів і пригнічення автореактивних лімфоцитів Т-регуляторними клітинами (Treg) [33].

Механізмами розвитку автоімунних реакцій при первинних імунodefіцитах вважається не

тільки неефективність протиінфекційного захисту зі значним пошкодженням тканин і утворенням автоантигенів, але й зміни кількості і порушення функції окремих популяцій Т- і В-лімфоцитів та механізмів негативної регуляції імунної відповіді [6]. Автоантитіла проти одного або кількох антигенів виявляються в сироватках чверті пацієнтів із первинними імунodefіцитами, частота виявлення за наявності автоімунної патології зростає до 69,3% (найчастіше виявляються антитиреоїдні антитіла, позитивна пряма проба Кумбса та антинуклеарні антитіла) [22,32].

Окрема група моногенних первинних імунodefіцитів зумовлена мутаціями саме в тих генах, які є критичними для регуляції імунологічної толерантності. До таких станів належать поліморфізм і/або мутації в генах AIRE (автоімунний регулятор), FOXP3 (forkhead box P3), IL2RA (субодомінія рецептора інтерлейкіна-2-альфа або CD25), LRBA (чутливий до ліпополісахаридів бежевий якір), CTLA4 (цитотоксичний білок, асоційований з Т-лімфоцитами 4), IL10 (ген, що кодує інтерлейкін-10), IL10R (ген, що кодує рецептор до інтерлейкіна-10), FAS або CD95 та його ліганд, STAT5b (перетворювач сигналу та активатор транскрипції 5b), а також посилення функції завдяки мутації в гені STAT3 (STAT GOF). Мутації в цих генах призводять до первинних порушень імунної регуляції, порушень імунологічної толерантності та зростання ризику розвитку автоімунної патології [7]. Класифікацією Міжнародного союзу імунологічних товариств (IUIS) у 2014 р. виділені такі групи захворювань імунної дисрегуляції: синдроми сімейного гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу, лімфопроліферативні синдроми, генетичні дефекти регуляторних Т-клітин, автоімунність без лімфопроліферації, автоімунний лімфопроліферативний синдром, імунна дисрегуляція з колітом та інтерферонопатії 1-го типу [6]. Показано, що ці розлади можуть навіть більшою мірою за інші імунodefіцити спричиняти схильність до автоімунних захворювань. За останні кілька років зроблено значні успіхи в розумінні їхнього патогенезу [6].

Серед синдромів імунної дисрегуляції особливе місце з точки зору розвитку автоімунітету посідає IPEX-синдром (імунодисрегуляції, поліендокринопатії, ентеропатії Х-зчеплений синдром), обумовлений мутацією в гені FOXP3, який кодує головний транскрипційний фактор розвитку та функції регуляторних Т-лімфо-

цитів [33]. IPEx-синдром клінічно проявляється ентеропатією, ендокринопатією та екземо-подібним висипом. Нещодавно описанв також його інші автоімунні прояви: цитопенії, ураження нирок, легень, печінки, суглобів і системні васкуліти [24].

Декілька інших розладів імунорегуляції також викликають функціональні порушення Treg: дефіцит CD25 (дефектний високоафінний рецептор до інтерлейкіна-2) призводить до формування автоімунного фенотипу, схожого на IPEx-синдром, але з вищою чутливістю до вірусних інфекцій [8]; дефіцит STAT5b призводить до порушення передачі сигналів від цитокінів і факторів росту й розвитку IPEx-подібного симптомокомплексу з глибоким імунodefіцитом, нанизмом та інтерстиціальним пневмонітом; дефіцит LRBA через зниження поверхневої експресії CTLA4 (інгібіторного рецептора активованих Т-лімфоцитів і Treg) проявляється дефіцитом антитіл, лімфопроліферацією й автоімунітетом у вигляді цитопенічного синдрому, інтерстиціальних захворювань легенів і ентеропатії [24].

Мутації в гені STAT1 мають наслідком порушення посилення функції цитокінів із широким спектром клінічних проявів із рецидивними опортуністичними інфекціями, системним запаленням, автоімунними реакціями у 37% випадків, підвищенням ризику розвитку аневризми, злоякісних пухлин та астми або екземи [24].

Найвідомішим серед комбінованих імунodefіцитів, асоційованих з автоімунітетом, є синдром Оменна, який розвивається внаслідок мутацій у двох генах, що активують рекомбінацію дезоксирибонуклеїнової кислоти (гени RAG), що забезпечує можливість генерувати Т- і В-клітинний реперторіум. Тяжкий комбінований імунodefіцит при синдромі Оменна характеризується глибокою недостатністю Т-клітин із впливом на В-клітини та природні кілери. Хоча більшість пацієнтів майже не має Т-лімфоцитів, у їхньому організмі зберігаються залишкові, нерегульовані Т-клітини. Тому в пацієнтів із синдромом Оменна спостерігається олігоклональна експансія активованих Т-лімфоцитів з обмеженим реперторіумом їхніх рецепторів. Водночас порушується їхня негативна регуляція в тимусі та В-клітинна толерантність, що також відіграє негативну роль у розвитку автоімунітету. Крім підвищеної сприйнятливості до інфекцій від народження, пацієн-

ти із синдромом Оменна розвивають численні автоімунні стани, у тому числі лімфаденопатію, спленомегалію, еритродермію та автоімунне порушення функції печінки з еозинофілією та підвищеним рівнем імуноглобуліну Е, що свідчить про залучення до патологічного процесу і субпопуляції Т-хелперних лімфоцитів 2-го типу [3]. Серед автоімунних патологій при синдромі Оменна відмічаються поліангіт із гранулематозом, автоімунні цитопенії та артрити. Пацієнти з гіпоморфними мутаціями в генах RAG здатні виробляти широкий спектр автоантитіл, у тому числі нейтралізуючих інтерферон-альфа і інтерферон-гамма, що призводить до розвитку хронічних вірусних інфекцій, які стають тригером різноманітних автоімунних процесів [24].

Автоімунітет також можна спостерігати в пацієнтів з іншими формами тяжкого комбінованого імунodefіциту, у тому числі дефіцит аденозиндезамінази-2 (автоімунні цитопенії, цукровий діабет 1-го типу та автоімунний тиреоїдит); дефіцит пурин-нуклеозид-фосфорилази (PNP) (автоімунні цитопенії, артрит) [24]. Синдром активованої фосфоінозитид-3-кінази, що розвивається в результаті гетерозиготного посилення функції і синтезу ферменту з надмірною активацією сигналів також призводить до розвитку комбінованого імунodefіциту зі зменшенням вмісту наївних Т-клітин, зростанням кількості диференційованих ефекторних Т-лімфоцитів, проміжних форм В-лімфоцитів і дефіцитом антитіл. Клінічні фенотипи його дуже варіабельні, у тому числі рецидивні інфекції дихальних шляхів, герпесвірусні інфекції з лімфопроліферацією та автоімунітетом. Автоімунні прояви включають цитопенії та артрит, часто розвиваються автоімунні гепатити, перикардит і гломерулонефрит, а також лімфоїдна гіперплазія в легенях і шлунково-кишковому тракті [24]. До винайдення мутацій у цих генах багато пацієнтів із вищеописаним схожим симптомокомплексом відносилися до загального варіабельного імунodefіциту.

Пацієнти з дефектами антигенів головного комплексу гістосумісності І можуть розвивати поліангітоподібні ураження шкіри та поліартрит. Дефіцит індукцйбельного коstimулятора (ICOS) викликає дисфункцію В-клітин, приблизно три чверті пацієнтів мають автоімунітет, у тому числі ревматологічні прояви, такі як артрит і цитопенії [24].

Дослідження 130 педіатричних пацієнтів із синдромом Ді Джорджі свідчить, що 8,5% мають

поєднання автоімунної цитопенії, гіпотиреозу і артриту. На додаток до класичних проявів тромбоцитопенії, екземи та рецидивних інфекцій, до двох третин хворих мають автоімунні порушення, у тому числі цитопенії, артрит, шкірний і/або церебральний васкуліт, ниркові ураження та запальні захворювання кишечника. Більшість хворих мають принаймні один різновид циркулюючих у сироватці крові авто-реактивних антитіл з імуноглобулінів класу G і/або A [24].

Гіперімуноглобулін-М-синдром є первинним комбінованим імунодефіцитом із генетично обумовленим Х-зчепленим дефектом ліганду CD40, видозміни якого призводять до порушення перемикавання синтезу різних класів імуноглобулінів. Крім повторних легеневих і шлунково-кишкових інфекцій, у 6% пацієнтів спостерігаються запальні захворювання кишечника, в 11% — серонегативний поліартрит, у 45–60% — хронічна нейтропенія з або без тромбоцитопенії та анемії, у 50% — ревматична патологія [18,24]. Синдром Віскотта—Олдрича також характеризується розвитком автоімунної патології у 70% випадків.

Імунодефіцити, що призводять до тяжкої лімфопенії, як первинні, так і вторинні, можуть зумовлювати автоімунітет через надлишок таких цитокінів, як інтерлейкін-7, що спричиняє порушення процесу гомеостатичної проліферації і утворення лімфоцитів, які є реактивними щодо власних антигенів [18].

Проте серед комбінованих імунодефіцитів найчастішим є загальний варіабельний імунодефіцит — гетерогенна група захворювань, яка характеризується недостатнім синтезом антитіл і основними дефектами Т-клітин, у 10% пов'язані з автосомно-домінантними мутаціями в родині рецепторів фактора некрозу пухлин [24]. До 10–20% усіх загальних варіабельних імунодефіцитів мають ідентифіковану моногенну причину, серед європейської популяції найчастіше спостерігаються гетерозиготні варіанти генів, що кодують ключові частини NF- κ B (NFKB1 і NFKB2) та мутації в гені PRKCD. Клінічні прояви насамперед включають рецидивні синопульмональні та шлунково-кишкові інфекції [18]. Нещодавно описаний ще один комбінований імунодефіцит, обумовлений домінантно-негативними дефектами в гені CARD2 з подальшим порушенням активації білка NF- κ B, функцій Т-клітинних і В-клітинних рецепторів та зниженням кількості клітин

пам'яті. Крім атопічної патології та рецидивних інфекцій верхніх дихальних шляхів, 20% пацієнтів із цією хворобою страждають на автоімунну патологію [24].

Загалом, за даними багатоцентрового дослідження, серед усіх понад 2000 хворих на загальний варіабельний імунодефіцит у третини обстежених виявлено хвороби з автоімунним механізмом розвитку (тромбоцитопенія, ревматоїдний артрит, васкуліт, увеїт, системний червоний вовчак) [13,28]. У дорослому віці загальний варіабельний імунодефіцит є найпоширенішим клінічно значущим первинним імунодефіцитом [28]. Серед ревматичної патології, яка відмічається в 6–10% пацієнтів із загальним варіабельним імунодефіцитом, найпоширенішою хворобою є ревматоїдний артрит. Спектр автоімунної патології при загальному варіабельному імунодефіциті розширюється з віком (імунні алопеції, целиакія, вузлувата еритема, феномен Рейно, рецидивні виразки ротової порожнини, автоімунний гастрит і первинний жовчний холангіт). Цікаво, що в пацієнтів із загальним варіабельним імунодефіцитом за наявності автоімунної патології та без неї не виявлено статистично значущих відмінностей імунологічних показників, які б могли слугувати предикторами автоімунітету.

Пацієнти з дефектами переважно гуморального імунітету, найбільш яскравим прикладом серед яких є агаммаглобулінемія Брутона (В-клітини не диференціюються в плазматичні клітини), також можуть страждати від автоімунних ускладнень. Відмічається вірогідно підвищена частота (до 15% популяції) ювенільного ідіопатичного артриту, асептичного поліартриту, цитопенії, алопеції, запальних захворювань кишечника та дерматоміозиту [18,24].

У пацієнтів із селективним дефіцитом секреторного імуноглобуліну А також у 28–31,7% випадків описуються автоімунні захворювання [36]. Серед них найпоширеніші системний червоний вовчак (2,78%), тиреоїдит, цукровий діабет 1-го типу, хвороба Крона, виразковий коліт, ревматоїдний артрит, ювенільний ідіопатичний артрит (13,89%), анкілозуючий спондиліт і вітіліго [36]. Це підкреслює необхідність проведення активного скринінгу на автоімунні захворювання в пацієнтів із селективним дефіцитом секреторного імуноглобуліну А. Не визначено, чи ізольований дефіцит секреторного імуноглобуліну А сам по собі створює ризик автоімунітету, чи існують підгрупи па-

цієнтів з іншим, все ще не уточненим різновидом імунodefіциту, який зумовлює підвищену схильність до автоімунітету [24].

Первинні імунodefіцити, що впливають на цитотоксичність CD8⁺ Т-клітин і природних кілерів, наприклад, дефіцит перфоруину і синдром Гришеллі, пов'язані з розвитком гемофагоцитарного синдрому [18].

Серед дефектів вродженого імунітету хронічна гранулематозна хвороба асоційована з автоімунітетом. Класичним проявом гранулематозної хвороби є запальне захворювання кишечника, при Х-зчепленій патології також зростає ризик розвитку шкірного дискоїдного вовчака [24].

Широко відомо, що недостатність ранніх компонентів класичного шляху активації системи комплементу, у тому числі C1, C2 і C4, тісно пов'язана з розвитком системного червоного вовчака, причому при дефіциті C1q хвороба розвивається у 90% хворих. Хоча повна відсутність компонентів комплементу пацієнтів із системним червоним вовчаком відмічається тільки в 1% випадків, проте часткова недостатність C4 наявна у 40% хворих, і саме в таких випадках спостерігається тяжкий перебіг люпусу [24].

Аналіз даних попередніх досліджень показує не тільки окремі описи автоімунної патології при різних первинних імунodefіцитах, але й загальну високу частоту розвитку її в когортних дослідженнях.

За даними різних дослідницьких центрів, частота виявлення автоімунних хвороб суттєво коливається. Так, Hans-Hartmut Peter підкреслює, що в клінічному фенотипі можуть переважати риси або автоімунні, або інфекційний синдром, і повідомляє про 10% випадків з автоімунною патологією на тлі первинного імунodefіциту [19]. Тоді як кувейтська когорта пацієнтів із первинними імунodefіцитами з 286 дітей із переважанням комбінованих імунodefіцитів (19,9%) у 107 випадках описує автоімунні прояви, з яких 30% хворих страждають на дві автоімунні хвороби, причому затримка в діагностиці імунodefіциту вірогідно більша в пацієнтів з автоімунними хворобами на тлі імунodefіциту порівняно з тими, у яких проявів автоімунітету немає. Нижча виживаність за наявності ознак автоімунітету в пацієнтів із системними хворобами сполучної тканини при патології комплементу або гуморальної та фагоцитарної ланок імунної відповіді [25].

За даними французького національного реєстру первинних імунodefіцитів (Centre de Reference Deficits Immunitaires Hereditaires register — CEREDIH), з 2005 р. серед 2183 зареєстрованих випадків із первинним імунodefіцитом (43% з яких мають переважно В-клітинний імунodefіцит [12]) маніфестація одного або кількох автоімунних захворювань виявлена у 26,2% хворих, переважно до 50 років [17]. Авторами відмічено, що загальний ризик розвитку автоімунної патології не вищий, ніж у популяції в цілому, проте ризик деяких окремих станів суттєво відрізняється: ризик розвитку автоімунної цитопенії у 120 разів вищий, ніж у загальній популяції, запальних захворювань кишечника у дітей — у 80 разів вищий, артриту — в 40 разів [17]. Ревматологічні захворювання зареєстровані у 12,8% пацієнтів із первинними імунodefіцитами, ризик їхнього розвитку загалом зростає в 6 разів, у дитячому віці — у 40 разів [17]. Загальний варіабельний імунodefіцит характеризується найбільшими ризиками розвитку автоімунної патології [17]. Ранні прояви інфекційного синдрому у хворих на імунodefіцит не впливають на зростання ризиків розвитку автоімунітету. На жаль, наявність автоімунної патології погіршує подальшу очікувану ефективність трансплантації кісткового мозку [17].

В іранському реєстрі [5] серед 227 пацієнтів (1999–2016 рр.) із загальним варіабельним імунodefіцитом ревматичні хвороби відмічені у 10,1% обстежених, з яких хронічний запальний артрит виявлений приблизно у 3% пацієнтів.

У словенському національному реєстрі [9] імунodefіцитів зареєстровані 247 пацієнтів, з яких 78% — віком до 18 років. Автоімунні прояви відмічені у 22% з них, лімфопроліферативні/гранулематозні — у 12%, автозапальні — у 5%, алергічні — у 4% хворих. Автоімунні прояви виявлені в усіх пацієнтів, у яких імунodefіцити класифіковані як захворювання імунної дисрегуляції, у 47% пацієнтів із хронічною гранулематозною хворобою та у 38% пацієнтів із переважно імунodefіцитом антитіл.

У популяції українських хворих автоімунні хвороби в дітей з первинними імунodefіцитами виявляються також із високою частотою (27,5%), з них 10% пацієнтів із ревматичною патологією. Причому артрити відмічаються переважно при тяжких імунodefіцитах із дефіцитом антитілоутворення, за часом розвитку клінічні

прояви артриту асоціюються з маніфестацією основної патології [10].

Ретроспективний аналіз документації 1036 пацієнтів (2003–2019 рр.) дитячого віку з генетично підтвердженим у 48,2% випадків первинним імунodefіцитом [22] показує, що аутоімунні хвороби спостерігаються у 10,1%, проте не виявлено суттєвих особливостей їхніх клінічних проявів залежно від різновиду імунodefіциту. Лімфопроліферативний синдром частіше відмічається при дефектах фагоцитарної системи (88,9%).

Цікаво, що в 34,4% із 1083 пацієнтів, що належать до чотирьох когорт із первинними імунodefіцитами, спостерігається наявність більш ніж двох аутоімунних захворювань (найчастіше це ураження щитоподібної залози та синдром Шегрена). Збільшують ризики поліаутоімунітету жіноча стать і сімейний анамнез аутоімунної патології [28]. У 1988 р. Гумбертом і Допондом запропоновано поділити такі стани за кластерами, до другого кластеру внесено перехресні ревматичні захворювання [28].

Різні аутоімунні хвороби асоціюються з різними імунodefіцитними станами. Узагальнюючи вищезазначене, доцільно підкреслити, що на системний червоний вовчак хворіють пацієнти з дефіцитом компонентів C1, C2 і C4 системи комплементу, селективним імунodefіцитом із недостатністю імунoglobulinу A, STAT1 GOE, загальним варіабельним імунodefіцитом. Синдром васкуліту трапляються при головному комплексі гістосумісності-I-дефіциті, синдромі Віскотта–Олдрича, синдромі Блау, IPEX-синдромі, гіперімунoglobulin-E-синдромі з DOCK8-дефіцитом, загальному варіабельному імунodefіциті. Синдром Шегрена характерний для аутоімунної поліендокринопатії, екандидозу та ектодермальної дистрофії, загального варіабельного імунodefіциту [27]. Зазначене обумовлює потенційну можливість звуження обсягу генетичного обстеження з метою пошуку імунodefіциту в пацієнтів залежно від маніфестної аутоімунної патології.

Проте багато авторів підкреслює, що ураження кісток і суглобів є вкрай поширеним і різноманітним при різних імунodefіцитах, особливо при гуморальних імунodefіцитах і порушеннях кількості та функції фагоцитів (насамперед при варіабельному імунodefіциті, агаммаглобулінемії, синдромі гіперімунoglobulinемії M, селективному дефіциті секреторного імунoglobulinу A, глікогенозах) [38].

Слід зазначити, що у хворих на первинні імунodefіцити можуть спостерігатися як септичні, так і асептичні й поєднані види артритів.

Так, артрити часто відмічаються при X-зчепленому CD40L-дефіциті (найчастіша причина гіперімунoglobulin-M-синдрому), часто в поєднанні з афтозними стоматитами, селективному імунodefіциті з недостатністю імунoglobulinу A, синдромі посилення функції STAT3, синдромі Блау, активованої фосфоінозитид-3-кінази- δ -синдромі; головного комплексу гістосумісності-I-дефіциті, аутоімунному лімфопроліферативному синдромі, синдромі Ді Джорджі, IPEX-синдромі, синдромі Віскотта–Олдрича, дефіциті індукованого костимулятора, дефіциті пурин-нуклеозид-фосфорилази, тяжкому комбінованому імунodefіциті, X-зчеплений агаммаглобулінемії (Брутона). Септичні артрити також притаманні X-зчеплений агаммаглобулінемії (Брутона). Зазвичай спостерігається запалення одного або декількох суглобів, артрити частіше мають мікоплазмову, стафілококову, стрептококову або гемофільну етіологію. Спостерігаються при цій патології не лише інфекційні, але й реактивні артрити (обумовлені феноменом антигенної мімікрії). Крім кістково-суглобових проявів інфекційного походження, при імунodefіцитах може спостерігатися асептичний неерозивний поліартрит, низький зріст та інші кісткові деформації. Розвиток ювенільних ідіопатичних артритів (ЮІА) частіше спостерігається при імунodefіцитах із недостатністю антигілоутворення та загальному варіабельному імунodefіциті.

Дані сучасних досліджень показують, що часто ревматоїдноподібні ураження суглобів із виявленням у сироватці крові хворих антинуклеарних специфічних антитіл (наприклад, антитіл до нативної дезоксирибонуклеїнової кислоти, рибонуклеопротейду, SS-A, SS-B тощо) та хронічні неерозивні артрити з іншими вовчакopodobними проявами супроводжують більш рідкісні патології, такі як дефіцит RAG, які слід запідозрити в пацієнтів з атиповою клінічною картиною ревматичної хвороби навіть за відсутності інфекційного синдрому в анамнезі [11].

Ретроспективне когортне дослідження 268 німецьких пацієнтів із дефіцитом антигілоутворення (2018–2021 рр.) [24] свідчить, що артрити спостерігаються в 16,4% пацієнтів, здебільшого за наявності ентеропатії, 75% хворих мають осьове ураження скелета.

За даними іранського реєстру, при загальному варіабельному імунodefіциті найпоширенішими ураженнями суглобів є ювенільні артрити, ревматоїдні артрити та спондилоартрити [5]. Через дефіцит антитіл патогномонічні для цієї рематичної патології серологічні тести в більшості пацієнтів негативні. Відзначається висока частота поєднання ідіопатичних артритів з іншими автоімунними хворобами (60–75%). Особливістю анамнезу є часте попереднє виявлення септичних уражень суглобів (17,4%). Пневмонія, середній отит, спленомегалія та алергічна патологія є більш поширеними в дітей із загальним варіабельним імунodefіцитом і ревматичною патологією порівняно з її відсутністю [5]. Наявність інфекційного синдрому в анамнезі обумовлює необхідність першочергового виключення септичного артриту у всіх пацієнтів із загальним варіабельним імунodefіцитом (викликаного *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та *Staphylococcus aureus*, атипovими бактеріями — *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma salivarium* і *Ureaplasma urealyticum*, а також ентеровірусами). Диференційна діагностика також повинна включати виключення амілоїдозу, оскільки в пацієнтів із рецидивними інфекціями амілоїдоз також є потенційною причиною запалення суглобів [5].

Найпоширенішим ураженням суглобів у дорослих пацієнтів із загальним варіабельним імунodefіцитом також є запальні артрити [28]. На думку авторів, рентгенографія та магнітно-резонансна томографія є корисними для відокремлення ерозивних і неерозивних артритів, тоді як винайдення антинуклеарних антитіл та ревматоїдного фактора не являється в пацієнта із загальним варіабельним імунodefіцитом діагностично значущим, оскільки зазвичай вони відсутні [28]. Біопсія синовіальної оболонки в таких випадках, як і при інших хронічних артритах, показує синовіальну гіперплазію та проліферацію капілярів; проте характерна для ревматоїдного артриту інфільтрація синовіальної оболонки В-лімфоцитами і поліморфноядерними лейкоцитами не спостерігається, а Т-клітинні інфільтрати переважно складаються з CD8+ Т-клітин [37].

Значне ураження кісток із виразними кістковими деформаціями відмічається при гіперімунноглобулін-Е-синдромі та синдромі Ді Джорджі [31], а також при патологіях, пов'язаних зі спондилоепіфізарною дисплазією та поліендокрино-

патіями. Розуміння особливостей скелетно-м'язових уражень при імунodefіцитах є важливим аспектом їх своєчасного виявлення [38].

Враховуючи вищезазначене, зростання ризиків розвитку автоімунної патології в пацієнтів із первинними імунodefіцитами обґрунтовує доцільність вивчення частоти імунodefіцитів у пацієнтів з автоімунними хворобами. Проведене моноцентрове дослідження [40] показує, що серед 56 обстежених із середнім віком початку автоімунної хвороби 7 років (4 місяці — 46 років) 5 пацієнтів відповідають критеріям встановлення діагнозу первинного імунodefіциту. Проте більшість пацієнтів водночас мають інфекційний синдром, асоційований зі зниженням різних субпопуляцій лімфоцитів, при їх обстеженні в половині випадків виявлені генетичні мутації (найчастіше в генах LRBA та STAT1 GOF) [16].

За нашими даними [4,29,30], серед пацієнтів із суглобовим синдромом в 1,4% встановлений діагноз первинного імунodefіциту. Найчастіше ураження суглобів спостерігається при селективному імунodefіциті секреторного імунoglobulinу А (0,6%), причому здебільшого розвитку артритів не передують інфекційний синдром, в 0,5% випадків суглобового синдрому в пацієнтів з асептичними артритами встановлений діагноз хвороби Брутона (у всіх випадках передують тяжкий інфекційний синдром), в однієї дитини — синдром Ді Джорджі, в однієї — загальний варіабельний імунodefіцит, у трьох — синдром CINCA/NOMID, у двох — синдром Ніймегена.

Одним із частих первинних імунodefіцитів, що відмічається серед української популяції, є синдром Ніймегена.

Описаний у 1981 р. синдром розриву Ніймегена є рідкісним автосомно-рецесивним захворюванням, яке належить до групи синдромів хромосомної нестабільності, ген, що відповідає за його розвиток, винайдений у 1998 р. [20]. У світі поширеність синдрому Ніймегена оцінюється в 1:100 000 живонароджених, але у Східній Європі частота носійства мутації в деяких популяціях сягає до 1:155–177 новонароджених. Найбільше хворих зареєстровано в Польщі, Росії, Україні, Чехії, Білорусі, Словаччині та південно-східній Німеччині. Поширеність мутації свідчить, що вона відбулася 300 поколінь тому, до історичного розколу та міграції слов'ян. Крім того, переміщення населення в Середньовіччі та після Другої світової війни

вплинуло на географічний розподіл хвороби [20,21,41].

Хвороба розвивається через мутацію в гені NBS-1, що кодує білок нібрин [14]. Нібрин є частиною тримірного комплексу білків, який бере участь у репарації дезоксирибонуклеїнової кислоти. Переважна більшість пацієнтів із синдромом Ніймегена є гомозиготами з мутацією c.657_661del5 (p.K219fsX19), у 6 екзоні. У всіх хворих наявні цитогенетичні аберації: інверсії (7)(p13q35) є найчастішими, виявляються також транслокації t(7;14)(p13;q11), t(7;14)(q35;q11), t(7;7)(p13;q35), t(14;14)(q11;q32). Описані одиничні пацієнти з іншими мутаціями — c.1089C>A [21].

Генетичне дослідження підтверджує діагноз. Виявлена ним хромосомна нестабільність із характерними перебудовами в периферичних Т-лімфоцитах у вигляді інверсій і транслокацій у 7–1 та 14 хромосомах, як і чутливість клітин до іонізуючого випромінювання *in vitro* мають діагностичну значущість. Застосування іонізуючого опромінення в пацієнтів із невстановленим діагнозом синдрому Ніймегена може бути летальним. Крім опромінення, пошкодження дезоксирибонуклеїнової кислоти у хворих на синдром Ніймегена можуть виникати внаслідок застосування блеоміцину, стрептонігріну, етопозиду, камптотецину. Концентрація α -фетопротеїну в крові нормальна, тому її визначення не має діагностичної цінності.

Хворі з різними генотипами мають схожий клінічний фенотип синдрому Ніймегена [21], який складається з кількох кардинальних ознак. При народженні в дітей із синдромом Ніймегена відмічається тільки мікроцефалія без неврологічних проявів. За даними групи, що вивчає синдром Ніймегена [21], серед 55 обстежених хворих виявлено пропорційну затримку росту, хоча тільки у 75% пацієнтів встановлено зменшення розмірів голови при народженні (26,5–36 см), а прогресування мікроцефалії відмічено у всіх пацієнтів протягом перших місяців життя. Видатна середня частина обличчя підкреслюється похилим чолом і виступаючою нижньою щелепою, що є вторинним відносно недорозвинення черепної коробки. Останнє обумовлює труднощі з годуванням, оскільки часто супроводжується вадами розвитку нижньої щелепи. В окремих хворих описана атрезія губи/піднебіння або хоан. Найпоширенішими вадами розвитку є клінодактилія і/або синдактилія (у близько 50% хворих). Серед шкірних

змін у пацієнтів із синдромом Ніймегена спостерігаються телеангіоектазії, плями «кави з молоком», вітіліго. Відмічається чутливість повік до сонця та відкладення пігменту на очному дні.

Незважаючи на мікроцефалію, інтелект хворого на синдром Ніймегена варіює від нормального до легкого або помірного відставання в психічному розвитку, 40% дітей мають нормальний розумовий розвиток, 50% — межу до легкої відсталості, а 10% — до помірної [21].

Інші важливі клінічні ознаки стають помітні з віком. Комбінований імунodefіцит є важливою ознакою захворювання [20]. Агаммаглобулінемія відмічена в одній третині пацієнтів, в інших — дефіцити імунoglobulinу А або G₂, G₄ (25% — поєднані [14]), у 10% хворих — нормальний вміст імунoglobulinів, у деяких хворих — підвищений вміст імунoglobulinу М. Клітинний імунітет є більш ураженим (70%). Проліферація Т-лімфоцитів у відповідь на мітогенні стимули знижується у понад 90% пацієнтів, у більшості зменшений вміст Т-лімфоцитів-хелперів.

Пов'язаний з імунodefіцитом інфекційний синдром спостерігається в половині пацієнтів із синдромом Ніймегена і проявляється найчастіше інфекціями дихальних шляхів, сечовивідних шляхів, рідше інфекціями шлунково-кишкового тракту. Серед бактеріальних причин — інфекції, викликані типовими збудниками інфекцій дихальних шляхів, поодинокі випадки супроводжуються інфекціями мікобактеріальної етіології. Грибкові інфекції також є частими при синдромі Ніймегена. Так, кандидоз слизових оболонок спостерігається в 50% пацієнтів, легеневі грибкові інфекції — у 2,7% [14]. Опортуністичні інфекції загалом при синдромі Ніймегена відмічаються рідко (5%), тому їх профілактика рутинно не рекомендована. Рецидивні вірусні інфекції трапляються в 30% пацієнтів із синдромом Ніймегена [14] (вірусні гепатити, герпесвірусні інфекції), найчастіше асоційовані із застосуванням цитостатичної терапії. У 68,2% хворих із синдромом Ніймегена та новоутворенням у різних тканинах виявляється вірусний генетичний матеріал, що свідчить про роль персистенції вірусної інфекції в розвитку пухлин.

Оскільки недостатня регенерація лімфоцитів у тимусі компенсується нетимічними шляхами, зростає онкологічний ризик, і у понад 40% пацієнтів до 20 років розвивається злоякісне захворювання, переважно лімфоїдного по-

ходження. Найпоширенішими є неходжкінські лімфоми [14]. Біалельна мутація 657del5 гена NBN пов'язана зі значним ризиком розвитку новоутворень, навіть гетерозиготні носії мутації мають підвищений ризик розвитку раку, особливо молочної залози, передміхурової залози, колоректального раку, лейкемії та неходжкінських лімфом. Виявлення у хворих більшої кількості диференційованих Т-клітин із маркерами старіння CD57, KLRG1, PD1 і відсутністю ко-стимулюючої молекули CD28 також пов'язані з підвищеною сприйнятливістю до лімфоїдних злоякісних новоутворень [39].

Скринінг синдрому Ніймегена проводять у США, Ізраїлі, Новій Зеландії, Норвегії, Тайвані, кількох провінціях Канади, Швейцарії, Ісландії, Швеції, Італії, Іспанії та в деяких регіонах Австралії [24]. Пілотні проекти анонсовані у Франції та Нідерландах [33].

Лікування ревматологічних захворювань при первинних імунodefіцитах проводиться за загальними принципами терапії первинних аутоімунних хвороб з урахуванням ризиків прогресування інфекційного синдрому. Рекомендації щодо лікування не розроблені. Нерідко ревматичне захворювання раніше діагностується і лікується задовго до встановлення основного діагнозу імунodefіциту, що може призводити до тяжких інфекційних ускладнень. Глюкокортикоїди є першою лінією лікування ревматичної патології на тлі імунodefіциту, найчастіше рекомендується застосування середніх та низьких доз [28], на тлі планового призначення доведених імуноглобулінів призначаються і хворобомодифікуючі протиревматичні препарати (гідроксихлорохін, метотрексат, азатіоприн і мікофенолат мофетил) або нові біотехнологічні методи лікування, у тому числі інгібітори фактора некрозу пухлин. Показана безпечність застосування ритуксимабу як для аутоімунних, так і для незлоякісних лімфопроліферативних проявів імунodefіцитів, він застосовується для лікування системного червоного вовчака та системного васкуліту, асоційованих із загальним варіабельним імунodefіцитом. Описано прогресування васкуліту при синдромі Оменна, незважаючи на лікування кортикостероїдами, внутрішньовенними імуноглобулінами та ритуксимабом [15,35]. Припускається можливість ефективності інших анти-В-клітинних препаратів (белімуаб), особливо в пацієнтів із дефіцитом рецепторів BAFF [41].

У пацієнтів із хронічною гранулематозною хворобою з розвитком шкірного вовчака, хоріоретиніту й артрити відмічається стабілізація у використанні системних кортикостероїдів, метотрексату та етанарцепту, проте призначення останнього супроводжується розвитком інвазивного грибового захворювання [41].

Показана ефективність абатацепту для лікування аутоімунної цитопенії та увейтів у пацієнтів із синдромами дисфункції Treg. Оскільки інгібування Treg при STAT3-GOF є непрямим, припущена корисність і описаний випадок ефективного застосування інгібітора інтерлейкіна-6 у пацієнта з артритом і склероподібними змінами шкіри на тлі цієї патології та у хворих із тяжким цитопенічним синдромом [23,42].

При агаммаглобулінемії Брутона автореактивні В-клітини фактично відсутні, і в розвитку асептичних ревматоїдоподібних уражень суглобів припускається більша роль Т-клітинного аутоімунітету та/або вродженої імунної гіперактивації, відзначається, що в цих випадках лікування метотрексатом здебільшого не ефективне [41].

За наявності імунної тромбоцитопенії зберігається актуальність проведення спленектомії як провідного методу лікування [28,34].

Трансплантація гемопоетичних клітин застосовується за загальними принципами, найчастіше при синдромі Оменна. У випадках з імунodefіцитом, коли проведена трансплантація кісткового мозку, ревматичне захворювання зберігається навіть після відновлення імунної відповіді або розвивається нове [41,43].

Прогнозується використання нових молекул — інгібіторів PI3Kd та mTOR, рекомбінантних CTLA4-імуноглобулінів, інгібіторів янус-кіназ [1].

Проте, як видно з вищезазначеного, лікування ревматичних хвороб при імунodefіцитах не стандартизоване, не має достатньої доказової бази, застосовується як терапія відчаю за загальними принципами лікування *of label* і має значні ризики розвитку небажаних ефектів у зв'язку з неконтрольованим впливом на дефектну імунну систему.

Клінічний випадок

Нижче наведено випадок ревматоїдоподібного асептичного ураження суглобів у дитини із синдромом Ніймегена.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. На проведення дослі-

дження отримано інформовану згоду батьків дитини.

Дитина І., дівчинка, віком 6 років, госпіталізована зі скаргами на біль і набряки в гомілковостопних, колінних, ліктьових, променево-зап'ястних суглобах, обмеження рухів у колінних і ліктьових суглобах, скутість зранку, погіршення апетиту, емоційну лабільність.

Дівчинка народилася від першої вагітності із загрозою переривання (у першому триместрі мати перенесла гостре респіраторне захворювання — ГРЗ), синдромом передчасного старіння плаценти, внутрішньоутробно виявленими мутними навколоплідними водами; від перших термінових фізіологічних пологів на 38-му тижні гестації; з масою тіла 2700 г, довжиною тіла 46 см, з оцінкою за шкалою Апгар 6–8 балів. У пологовому будинку щеплена від гепатиту та туберкульозу. Виписана з діагнозом «Мікроцефалія, асфіксія легкого ступеня». На першому році життя неодноразово обстежена з приводу вродженої вади розвитку центральної нервової системи (вроджена мікроцефалія, гіпоплазія мозолистого тіла), гіпоксичної енцефалопатії, синдрому пригнічення. Отримувала природне вигодовування до 9 місяців. Двічі перенесла ГРЗ. Проведено консервативне лікування вродженого підвиху лівого стегна і стоп. Щеплена відповідно до віку. Після 1 року спостерігалася з приводу затримки фізичного і психомоторного розвитку. Обстежена в ендокринолога. Після року почала часто хворіти на ГРЗ, переважно вірусної етіології — рецидивні бронхіти (п'ять епізодів), отити, риносинусити. У дошкільному віці двічі перенесла інфекцію сечовивідних шляхів (гострий цистит, гострий пієлонефрит), виявлено гіпоплазію обох нирок. Спостерігалася з приводу пірамідної недостатності, алергічного дерматиту та анемії. Медикаментозної алергії не виявлено. У віці 3 років перенесла тріщину правої ключиці після травми. Оперативних втручань, гемотрансфузій не було. Контакт із хворими туберкульозом заперечує. Спадковість обтяжена: артропатія в бабусі по лінії батька.

З анамнезу хвороби відомо, що дитина хворіє протягом двох років, коли після травми вперше з'явилися біль і набряки гомілковостопних суглобів, через 6 місяців — ліктьових і променево-зап'ястних. Протягом 1,5 року спостерігалась ортопедом із діагнозом «Тендиніт правого гомілковостопного суглоба, забій і синовіт лівого колінного суглоба; забій, гемартроз ліво-

го колінного суглоба». За три місяці до цієї госпіталізації вперше оглянута в обласній дитячій клінічній лікарні ревматологом, запідозрено ювенільний артрит. Під час обстеження у зв'язку з наявністю інфекційного синдрому в анамнезі вперше оглянута імунологом, проведено імунологічне обстеження, виявлено гіпоімунглобулінемію: низький рівень імуноглобуліну G, відсутні імуноглобуліни A в сироватці крові. Запропоновано та проведено генетичне обстеження: виявлено гомозиготну мутацію 657 del5 гена NBN (генотип 657 del5/657del5), яка верифікує діагноз «Синдром Ніймегена». Отримувала ібупрофен і біовен, без суттєвого клінічного ефекту. Напередодні перенесла опік шкіри передньої грудної стінки та правої кінцівки.

Скерована для уточнення тактики лікування ураження суглобів.

На момент огляду стан дитини середнього ступеня тяжкості. Мікроцефалія, птахоподібне обличчя, дизморфічні риси обличчя, скошене підборіддя (рис. 1). Шкіра бліда, волога. На шкірі правої руки, правої половини передньої поверхні грудної клітки — ерозія з вологою поверхнею та набряклим обідком. Видимі слизові блідо-рожеві, чисті. Мигдалики не збільшені, без нашарувань. Шийні лімфовузли збільшені до 1 см у діаметрі, безболісні. Язик обкладений білуватим нальотом, «географічний», вологий. Межі відносної та абсолютної серцевої тупості перкуторно не розширені. Тони серця звучні, ритм правильний. Частота серцевих скорочень (ЧСС) — 96 уд./хв. Аускультативно в легенях — жорстке дихання, без патологічних шумів. Частота дихання — 19/хв. Живіт м'який, безболісний. Печінка і селезінка не виступають з-під країв реберних дуг. Спостерігається дефігурація, набряк, біль при пальпації, локальна гіпертермія в колінних, гомілковостопних, променево-зап'ястних суглобах, більше справа, рухи в них обмежені, болючі; обмежені рухи в шийному відділі хребта (рис. 2). Фізіологічні відправлення не порушені.

Проведене дообстеження дитини. Аналіз крові загальний: гемоглобін — 126 г/л, еритроцити — $5,29 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит — 0,379 L/L, лейкоцити — $5,8 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити — $508 \times 10^9/\text{л}$. Формула: лімфоцити — 19,5%; моноцити — 5,6%, гранулоцити — 74,9% (при ручному підрахунку: сегментоядерні нейтрофіли — 62%, паличкоядерні нейтрофіли — 8%, лімфоцити — 15%, моноцити — 9%, еозино-

філи — 6%); швидкість осідання еритроцитів — 22 мм/год.

Біохімічне дослідження крові: загальний білок — 75,3 г/л; холестерин — 6,64 ммоль/л; білірубін загальний — 12,0 мкмоль/л; аланінамінотрансфераза — 59 Од/л; аспартатамінотрансфераза — 51 Од/л; глюкоза — 4,76 ммоль/л; сечовина — 4,40 ммоль/л; креатинін — 78 мкмоль/л; лужна фосфатаза — 181 Од/л; С-реактивний білок — 9 г/л.

Імунологічні дослідження проведені після введення доведеного імуноглобуліну за місцем мешкання за 8 діб: вміст імуноглобуліну G у сироватці крові — 6,89 г/л (норма — 5,7–14,1 г/л); імуноглобуліну A — 0,76 г/л (норма — 0,6–2,4 г/л); імуноглобуліну M — 1,03 г/л (норма — 0,5–2,1 г/л). З інтервалом у 2 тижні на тлі ГРЗ проведено повторне визначення, яке показало спроможність синтезу власних імуноглобулінів: імуноглобулін G — 9,03 г/л; імуноглобулін A — 1,0 г/л; імуноглобулін M — 1,3 г/л; імуноглобулін E — 5 IU/ml (норма — до 90 IU/ml).

Субпопуляції лімфоцитів крові: на тлі нормального вмісту лейкоцитів (4551 в мкл) виявлено помірну лімфопенію — 17,2% (779 в мкл) зі зниженням усіх субпопуляцій, більшою мірою — за рахунок зниження В-клітин: Т-лімфоцити — 60,3% (469 в мкл), з них CD4+ — 32,6% (254 в мкл), CD8+ — 16,2% (126 в мкл), В-лімфоцити — 3% (23 в мкл). Вміст природних кілерів — у межах референтних значень (31,8%; 2348 в мкл). Виявлено більша кількість клітин із маркерами активації DR+.

Аналіз сечі загальний та копрограма — без патологічних змін.

Електрокардіографія: синусовий ритм. ЧСС — 95 уд./хв. Інтервал R-R (с) — (0,634); ЧСС (уд./хв) — (91–100). Вертикальне положення електричної осі серця — 74 град. Синдром вкороченого інтервалу P-Q.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини нирок: ознаки реактивних змін паренхіми печінки, розміри нирок нижчі за вікову норму, але відповідають показнику зросту дитини.

УЗД щитоподібної залози: ознак ехоструктурних змін на момент огляду не виявлено.

УЗД кишечника: ознаки запальних змін стінок кишечника, лімфаденопатії.

УЗД суглобів: ознаки ексудативного синовіту лівого гомілковостопного суглоба, тендосиновіту сухожилка короткого мало-гомілкового м'яза та сухожилка заднього великогомілкового м'яза гомілковостопних суглобів, тендовагініту довгої голівки біцепса правого та лівого плечових суглобів, ексудативно-проліферативного синовіту ліктьових суглобів; зниження висоти хряща, ексудативно-проліферативного синовіту, кіст Бейкера колінних суглобів, тендосиновіту сухожилка розгиначів кисті та пальців, сухожилка довгого м'яза, що відводить 1-й палець, і сухожилка короткого розгинача 1-го пальця правого променево-зап'ястного суглоба, тендосиновіту сухожилка згинача 5-го пальця правої кисті.

Відеоелектроенцефалографія: епілептичні та неспецифічні зміни біоритміки мозку у вигляді



Рис. 1. Патогномонічні риси обличчя та мікроцефалія в дитини І. із синдромом Ніймегена



Рис. 2. Ураження суглобів у дитини І. із синдромом Ніймегена



підвищення активуючих впливів, що проявляються як дезорганізація, зниження амплітуди основного ритму з підвищеним індексом бета-активності та періодичними епізодами десинхронізації в поєднанні з періодичним дифузним уповільненням основного ритму. Епілептиформна активність — у вигляді множинних регіональних комплексів гостра-повільна хвиля частотою 3–4 Гц та амплітудою до 130 мкВ у центрально-скронево-тім'яних відведеннях правої півкулі (F8, T4, T6, C4, P4) з індексом до 5%. Розряди не супроводжуються руховою активністю. Фотостимуляція та гіпервентиляція не впливають на епілептиформну активність. Реактивність на аферентні подразники знижена (заключення видано пацієнтові).

Проведено пробу Манту з 2 ТО: інфільтрат — 12 мм (попередні, зі слів мами, — сумнівні), дівчинка консультована фтизіатром.

Дитина оглянута ЛОР, гастроентерологом, неврологом, логопедом-дефектологом, дерматологом, офтальмологом, ортопедом, імунологом, ревматологом.

Встановлено остаточний діагноз «Вроджений (первинний) імунодефіцит: синдром Ніймегена (D83.9). ЮІА-подібний артрит, поліартрикулярне ураження, серонегативний, активність II ст. (JADAS 27=18), ФН2 (множинні згинальні контрактури суглобів). Латентна туберкульозна інфекція. Рецидивний бронхіт. Хронічний риносинусит. Аденоїдні вегетації I–II ст. Дисфункція жовчного міхура за панкреатичним типом. Вроджені вади розвитку (мікроцефалія, гіоплазія обох нирок). Нанізм. Дефіцит маси тіла. Дислалія, ротоцизм. Себорейний дерматит.

Призначено лікування: антибіотикотерапія, нестероїдні протизапальні засоби, враховуючи неефективність, збереження клінічної і лабораторної активності, наявність поліартрикулярного ураження, вирішено призначити системну кортикостероїдну терапію (метилпреднізолон — 0,75 мг/кг/добу) і хінолінові засоби як хворобомодифікуючу терапію у зв'язку з обмеженням можливості призначення цитостатичних препаратів на тлі лімфопенії. Проведено санацію хронічних вогнищ інфекції.

Виписана зі стаціонару з поліпшенням. Рекомендовано спостереження дитячого імунолога та дитячого ревматолога за місцем мешкання, призначено замісну терапію препаратами імуноглобуліну в дозі 500–600 мг/кг кожні 4 тижні. Антибактеріальна профілактика азитроміцином — 60 мг 3 рази на тиждень



Рис. 3. Динаміка суглобового синдрому в дитини І. із синдромом Ніймегена

(понеділок-середа-п'ятниця) (у разі збільшення маси тіла перерахувати з розрахунку 5 мг/кг) постійно або бісептол із профілактичною метою 5 мг/кг за триметопримом (у разі призначення антимікотичної терапії кліндамицином або рифампіцином). Ізоніазид — 100 мг/добу протягом 6 місяців. Вирішено питання про подальшу тактику через 6 місяців після повторного проведення контрольної реакції Манту з 2 ТО. Продовжено застосування глюкокортикостероїдів із поступовим зменшенням дози, лікування хіноліновими засобами. Ортопедична корекція. Обмежене проведення рентгенологічних обстежень. Рекомендовано дообстеження: тестування за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції на вірус Епштейна–Барра та цитомегаловірус у крові, гормони щитоподібної залози, денситометрія за можливості (мікросомія).

Через 1 місяць на тлі значного поліпшення з боку суглобового синдрому (рис. 3) розпочато зниження добової дози кортикостероїдів.

Враховуючи основний діагноз, ефективність кортикостероїдної терапії, вирішено утриматись від призначення цитостатичної терапії, у разі погіршення суглобового синдрому дитині рекомендовано повторне імунологічне, сероло-

гічне дослідження з вивченням цитокінового профілю та уточнення можливості індивідуальної корекції протокольного лікування. Обговорено питання можливості проведення трансплантації стовбурових клітин кісткового мозку.

Висновки

Ревматичні хвороби є одним із проявів первинних імунodefіцитів, найчастіше розвиваються при синдромах імунорегуляторних порушень, за даними літератури, дуже часто спостерігаються перехресні синдроми та різноманітні комбінації хвороб з автоімунним механізмом розвитку. Їхня діагностика є складним завданням, оскільки клінічних специфічних проявів не існує, а симптомокомплекс часто розвивається поступово.

Описаний випадок не є одиничним, коли діагноз ревматичної хвороби встановлений раніше за діагноз імунodefіциту, хоча, за рекомендаціями Міжнародної протиревматичної ліги (ILAR), виключення імунodefіциту під час стартового обстеження дитини з підозрою на ревматичну хворобу є обов'язковим. У даному випадку виявлення комбінованого імунodefіциту відбулося з певним запізненням, оскільки інфекційний синдром у дитини з вродженими

вадами розвитку ще до розвитку ураження суглобів вже мав бути підставою для відповідного імунологічного обстеження.

Ідентифікація генетичних дефектів при первинних імунodefіцитах з автоімунними захворюваннями останніми роками висвітлює численні механізми, що поєднують розвиток автоімунітету і регуляцію імунної відповіді. Зазначене обумовлює доцільність генетичного обстеження в дітей з атипичним перебігом ревматичного захворювання та анамнезом, обтяженим інфекційним синдромом, особливо, за умови наявності вроджених вад розвитку та ураження органів почуттів та/чи центральної нервової системи є обов'язковою складовою диференційно-діагностичного пошуку.

Потребує подальшого удосконалення система лікування автоімунної патології на тлі первинних генетично обумовлених порушень імунної системи, враховуючи зростання виживаності пацієнтів із первинними імунodefіцитами останніми роками виникає необхідність розроблення консенсусних рекомендацій щодо їхнього ведення, що сприятиме підвищенню їхньої якості життя.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Abbott JK, Gelfand EW. (2022, Jun). Registries are shaping how we think about primary immunodeficiency diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 149; 6: 1943–1945.
- Amaya-Urbe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. (2019, May). Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 99: 52–72. Epub 2019 Feb 20. doi: 10.1016/j.jaut.2019.01.011. PMID: 30795880.
- Anaya J-M. (2014, Apr-May). The diagnosis and clinical significance of polyautoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 13; 4–5: 423–426.
- Antypkin YuH, Okhotnikova OM, Oshlianska OA, Omelchenko LI. (2019). Problemni pytannia dytiachoi revmatologii. Monohrafiia. Za redaktsiieiu Antypkina Yu.H., Okhotnikovoi O.M., Oshlianskoї O.A., Omelchenko L.I. Kyiv: «Логос»: 700. [Антипкін Ю.Г., Охотнікова О.М., Ошлянська О.А., Омельченко Л.І. (2019). Проблемні питання дитячої ревматології. Монографія. За редакцією Антипкіна Ю.Г., Охотнікової О.М., Ошлянської О.А., Омельченко Л.І. Київ: «Логос»: 700].
- Azizi G, Kiaee F, Hedayat E. (2018). Rheumatologic complications in a cohort of 227 patients with common variable immunodeficiency. *Scand J Immunol*. 87: e12663. <https://doi.org/10.1111/sji.12663>.
- Azizi G, Pouyani MR, Abolhassani H. (2016, Dec). Cellular and molecular mechanisms of immune dysregulation and autoimmunity. *Cellular Immunology*. 310: 14–26.
- Azizi G, Yazdani R, Rae W. (2018, Oct). Monogenic polyautoimmunity in primary immunodeficiency diseases. 17; 10: 1028–1039.
- Barzaghi F, Passerini L. (2021, Feb 22). IPEX Syndrome: Improved Knowledge of Immune Pathogenesis Empowers Diagnosis. *Front. Pediatr., Sec. Pediatric Immunology*. 9: 612760. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.612760>.
- Blazina Š, Markelj G, Jeverica KA. (2016). Autoimmune and Inflammatory Manifestations in 247 Patients with Primary Immunodeficiency — a Report from the Slovenian National Registry. *Journal of Clinical Immunology*. 36: 764–773.
- Bondarenko AV, Volokha AP, Chernyshova LI, Kostyuchenko LV. (2018). Autoimmune diseases in children with primary antibody deficiencies. *Sovremennaya pediatriya*. 2(90): 9–13. [Бондаренко АВ, Волоха АП, Чернишова ЛІ, Костюченко ЛВ. (2018). Аутоімунні захворювання у дітей з первинними дефіцитами антитілоутворення. *Современная педиатрия*. 2(90): 9–13]. doi: 10.15574/SP.2018.90.9.
- Boyarchuk O, Volyanska LA, Kovalchuk T, Kinash M. (2017, Mar). Arthritis in primary immunodeficiencies. *Pain joints spine*. 7; 1: 1–6. doi: 10.22141/2224-1507.7.1.2017.102433.
- CEREDIH: The French PID study group. (2010, May). The French national registry of primary immunodeficiency diseases. *Clinical Immunology*. 135; 2: 264–272.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. (1999). Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 92: 34–48.
- Demirdag Y, Gupta S. (2023). Infections in DNA Repair Defects. *Pathogens*. 12: 440. <https://doi.org/10.3390/pathogens12030440>.
- Farmer JR, Foldvari Z, Ujhazi B. (2019, Jul–Aug). Outcomes and Treatment Strategies for Autoimmunity and Hyperinflammation in Patients with RAG Deficiency. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 7; 6: 1970–1985.e4.
- Filipiuk A, Kozakiewicz A, Kośmider K. (2022). Diagnostic and therapeutic approach to children with Nijmegen breakage

- syndrome in relation to development of lymphoid malignancies. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 29; 2: 207–214.
17. Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N et al. (2017, Nov). Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 140(5): 1388–1393.e8. Epub 2017 Feb 10. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.978. PMID: 28192146.
 18. Goyal R, Bulua AC, Nikolov NP. (2009, Jan). Rheumatologic and Autoimmune Manifestations of Primary Immunodeficiency Disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 21(1): 78–84. doi: 10.1097/BOR.0b013e32831cb939.
 19. Hans-Hartmut P. (2013). Adult-onset immunodeficiency — why is it important in rheumatology? *Arthritis Research & Therapy*. 15: 105. URL: <http://arthritis-research.com/content/15/1/105>.
 20. Hasbaoui BE, Elyajouri A, Abilkassem R et al. (2020). Nijmegen breakage syndrome: case report and review of literature. *Pan African Medical Journal*. 35: 85. doi: 10.11604/pamj.2020.35.85.14746.
 21. Hiel JA, Weemaes CM, van den Heuvel LP. (2000). Nijmegen breakage syndrome. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. *Arch Dis Child*. 82: 400–406.
 22. Kaplan MY, Ozen S, Akcali O et al. (2020). GeneAutoimmune and inflammatory manifestations in pediatric patients with primary immunodeficiencies and their importance as a warning sign. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 48(6): 701–710.
 23. Khoury T, Molho-Pessach V, Ramot Y, Ayman AR, Elpeleg O, Berkman N et al. (2017, Feb). Tocilizumab Promotes Regulatory T-cell Alleviation in STAT3 Gain-of-function-associated Multi-organ Autoimmune Syndrome. *Clin Ther*. 39(2): 444–449. Epub 2017 Jan 30. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.01.004. PMID: 28153428.
 24. Kitcharoensakkula M, Cooper MA. (2019). Rheumatologic and autoimmune manifestations in primary immune deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 19: 545–552. doi: 10.1097/ACI.0000000000000583.
 25. Massaad MJ, Zainal M, Al-Herz W et al. (2020). Frequency and Manifestations of Autoimmunity Among Children Registered in the Kuwait National Primary Immunodeficiency Registry. *Front Immunol*. 11: 1119. doi: 10.3389/fimmu.2020.01119.
 26. Mellouli F, Mustapha IB, Khaled MB. (2015). Report of the Tunisian Registry of Primary Immunodeficiencies: 25-Years of Experience (1988–2012). *Journal of Clinical Immunology*. 35: 745–753.
 27. Mohammadi F, Yadegar A, Mardani M, Ayati A, Abolhassani H, Rezaei N. (2023, Apr). Organ-based clues for diagnosis of inborn errors of immunity: A practical guide for clinicians. *Immun Inflamm Dis*. 11(4): e833. doi: 10.1002/iid3.833. PMID: 37102642; PMCID: PMC10091206.
 28. Mormile I, Punziano A, Riolo CA et al. (2021). Common Variable Immunodeficiency and Autoimmune Diseases: A Retrospective Study of 95 Adult Patients in a Single Tertiary Care Center. *Front Immunol*. 12: 652487. Published online 2021 Jul 5. doi: 10.3389/fimmu.2021.652487. PMCID: PMC8287325 PMID: 34290696.
 29. Oshlianska OA, Krat VV, Zakharchuk OV, Hladun IV. (2016). Revmatoidopodobni urazhennia u khvorykh z defitsytom antytiloutvorennia (klinichnyi vypadok). *Klinichna alerholohiia Alerholohiia. Infektolohiia*. 2 (91): 21–24. [Ошлянська ОА, Крат ВВ, Захарчук ОВ, Гладун ІВ. (2016). Ревматоїдоподібні ураження у хворих з дефіцитом антитілоутворення (клінічний випадок). *Клінічна алергологія Алергологія. Інфектологія*. 2 (91): 21–24].
 30. Oshlianska OA, Nikolayenko VB. (2016). Aseptic arthritis in children associated with primary immune deficiencies. *PReS. Genova*: 60.
 31. Oshlianska OA, Petrenko LB. (2013). Masky revmatychnykh khvorob u ditei yak proiavy pervynykh imunodefitsytiv (klinichni vypadky) *Klinichna imunolohiia i alerholohiia*. 4 (63): 51–56. [Ошлянська ОА, Петренко ЛБ. (2013). Маски ревматичних хвороб у дітей як прояви первинних імунодефіцитів (клінічні випадки). *Клінічна імунологія і алергологія*. 4 (63): 51–56].
 32. Pieniawska-Śmiech K, Lewandowicz-Uszyńska A, Zemelka-Wiacek M et al. (2023). Assessment of autoantibodies in paediatric population with primary immunodeficiencies: a pilot study. *BMC Immunology*. 24: 8. <https://doi.org/10.1186/s12865-023-00543-6>.
 33. Pott NM, Atschekzei F, Pott CC, Ernst D, Witte T, Sogkas G. (2022, Dec). Primary antibody deficiency-associated arthritis shares features with spondyloarthritis and enteropathic arthritis. *RMD Open*. 8(2): e002664. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002664. PMID: 36583733; PMCID: PMC9730402.
 34. Saifi M, Wysocki CA. (2015, Nov). Autoimmune Disease in Primary Immunodeficiency: At the Crossroads of Anti-Infective Immunity and Self-Tolerance. *Immunol Allergy Clin North Am*. 35(4): 731–752. Epub 2015 Sep 4. doi: 10.1016/j.iac.2015.07.007. PMID: 26454316.
 35. Seidel MG. (2014). Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood*. 124: 2337–2344.
 36. Škvorc HM, Anzić SA, Jerković I et al. (2023). Allergic Rhinitis and Other Allergic and Autoimmune Disorders in Children with IgA Deficiency. *J App Med Sci*. ISSN 2347-954X (Print); ISSN 2320-6691 (Online). Journal homepage: <https://saspublishers.com>.
 37. Swierkot J, Lewandowicz-Uszynska A, Chlebicki A et al. (2006). Rheumatoid Arthritis in a Patient with Common Variable Immunodeficiency: Difficulty in Diagnosis and Therapy. *Clin Rheumatol*. 25: 92–94. doi: 10.1007/s10067-005-1141-6.
 38. Szabó MZ. (2018, Jun). Rheumatological manifestations in primary immunodeficiency diseases. *Orvosi Hetilap*. 159 (23): 919–928.
 39. Varon R, Demuth I, Chrzanowska KH. (1999, May 17). Nijmegen Breakage Syndrome. [Updated 2022 Aug 18]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA et al. editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>.
 40. Venkatachari IV, Chougule A, Gowri V, Taur P, Bodhanwala M, Prabhu S, Madkaikar M, Desai M. (2023). Monogenic inborn errors of immunity in autoimmune disorders. *Immunol Res*. 71(5): 771–780. Epub 2023 May 18. doi: 10.1007/s12026-023-09391-3. PMID: 37199901.
 41. Walter JE, Farmer JR, Foldvari Z et al. (2016). Mechanism-based strategies for the management of autoimmunity and immune dysregulation in primary immunodeficiencies. *Allergy Clin Immunol Pract*. 4(6): 1089–1100. doi: 10.1016/j.jaip.2016.08.004.
 42. Wang W, Liu L, Hui X, Wang Y, Ying W, Zhou Q et al. (2021, Mar 17). Efficacy of tocilizumab therapy in a patient with severe pancytopenia associated with a STAT3 gain-of-function mutation. *BMC Immunol*. 22(1): 19. doi: 10.1186/s12865-021-00411-1. PMID: 33731004.
 43. Wu KY, Purswani P, Ujhazi B. (2019). Arthritis in Two Patients with Partial Recombination Activating Gene Deficiency. *Front. Pediatr*. 7: 235. doi: 10.3389/fped.2019.00235.

Відомості про авторів:

Ошлянська Олена Анатоліївна — д.мед.н., проф., проф. каф. педіатрії дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика; керівник НПЦ дитячої ревматології та транзитивного супроводу дітей та підлітків з ревматичними хворобами ДУ «ІПАГ ім. 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.мед.н., зав. відділення для дітей старшого віку ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. **Волоха Алла Петрівна** — д.мед.н., проф. каф. педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, буд. 9. <https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>.

Толкач Світлана Іванівна — к.мед.н., відділення для дітей старшого віку ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. Стаття надійшла до редакції 05.09.2023 р., прийнята до друку 18.11.2023 р.

УДК 616-092.19-039.42-053.2

Т.В. Буднік^{1,2}, О.М. Муквіч¹, Л.І. Омельченко¹, Н.М. Дяченко¹

Особливості ювенільного Rhupus-синдрому з ураженням нирок: аналіз літератури та власний досвід

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

²ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 7(135): 136-144. doi 10.15574/SP.2023.135.136

For citation: Budnik TV, Mukvich OM, Omelchenko LI, Diachenko NM. (2023). Features of juvenile Rhupus syndrome with kidney damage: literature analysis and own experience. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 136-144. doi 10.15574/SP.2023.135.136.

Rhupus-синдром — рідкісне співіснування системного червоного вовчачка (СЧВ) і ревматоїдного артриту (РА), характеризується симетричним ерозивним поліартритом і постійними деформаціями на додаток до клінічних і серологічних характеристик СЧВ. Його прогноз ще більше ускладнюється неврологічними і/або гематологічними, нефрологічними ураженнями, які різко знижують якість життя пацієнтів. Клінічні ознаки і наслідки Rhupus-синдрому можуть різнитися в дітей і дорослих.

Мета — ознайомити лікарів з особливостями діагностики, лікування та спостереження дітей із Rhupus-синдромом, важливістю ранньої діагностики ускладненого перебігу та інвалідизації.

Клінічний випадок. Наведено клінічний випадок 15-річної дівчини з тяжким артритом, який маніфестував одночасно з клінічними та серологічними ознаками системного вовчачка й у ранні терміни розвив вторинну нефропатію. Наявність ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) зі специфічними аутоантитілами до СЧВ дала змогу підтвердити діагноз Rhupus-синдром. Дитину лікували протиревматичним препаратом, що модифікує захворювання (метотрексат), стероїдами (метилпреднізолон), блокатором рецепторів до ангіотензину II та іншими препаратами в комплексі лікування.

Висновки. Точна діагностика є ключем до правильного діагнозу та вибору тактики лікування, оскільки Rhupus-синдром є дуже рідкісним розладом із дуже обмеженою кількістю зареєстрованих випадків, але з ранньою реалізацією можливих ускладнень, як то ураження нирок.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: Rhupus-синдром, Overlap-синдром, ювенільний ідіопатичний артрит, системний червоний вовчак, вторинна нефропатія, ураження нирок, діти.

Features of juvenile Rhupus syndrome with kidney damage: literature analysis and own experience

T.V. Budnik^{1,2}, O.M. Mukvich¹, L.I. Omelchenko¹, N.M. Diachenko¹

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

²SEC «Institute of Biology and Medicine» KNU named after Taras Shevchenko, Kyiv

Rhupus syndrome is a rare coexistence of systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA), characterized by symmetrical erosive polyarthritis and permanent deformities in addition to the clinical and serological features of SLE. Its prognosis is further complicated by neurological, and/or hematological, nephrological lesions, which sharply reduce the quality of life of patients. Clinical signs and consequences of Rhupus syndrome may differ in children and adults.

Purpose — to acquaint doctors with the peculiarities of diagnosis, treatment, and observation of children with Rhupus syndrome, the importance of early diagnosis of complicated courses and disabilities.

Clinical case. The authors present a clinical case of a 15-year-old girl with severe arthritis, which manifested simultaneously with clinical and serological signs of systemic lupus and developed secondary nephropathy at an early stage. JIA with the presence of specific autoantibodies to SLE in this case confirms the diagnosis of Rhupus. The child was treated with a disease-modifying antirheumatic drug (Methotrexate), steroids (Methylprednisolone), an angiotensin II receptor blocker, and other drugs in the treatment complex.

Conclusions. Accurate diagnosis is the key to the correct diagnosis and choice of treatment strategy, as Rhupus syndrome is a very rare disorder with a very limited number of reported cases, but with the early realization of possible complications, such as kidney damage.

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: Rhupus syndrome, Overlap syndrome, juvenile idiopathic arthritis, systemic lupus erythematosus, secondary nephropathy, kidney damage, children.

Вступ

Rhupus-синдром — це мало описане та недостатньо вивчене захворювання, при якому ознаки як ревматоїдного артриту (РА), так і системного червоного вовчачка (СЧВ) з'являються в одного пацієнта, найчастіше послідовно. На сьогодні існує понад

200 захворювань, класифікованих як ревматичні захворювання, як ті, що реалізують мультисистемні запальні розлади, визначаються імунологічною дизрегуляцією, що зазвичай впливає на кістки, м'язи та суглоби. Клінічно їх можна визначити за болем, запаленням, скутістю, деформацією та різними рівнями інвалідності [6,8].

І хоча для системних аутоімунних розладів є визначені діагностичні критерії та рекомендації, близько 25% пацієнтів із подібними симптомами зазнають пізньої або помилкової діагностики й розвивають повноцінне захворювання із загостреннями та ускладненнями, спричиненими неповним або запізненим лікуванням. Наявність же кількох ревматичних захворювань в однієї людини особливо ускладнює діагностику. У літературі задокументовано кілька типів перехресного синдрому (Overlap-синдром). Це ситуація, коли два або більше захворювань можуть співіснувати, й одна хвороба часто має клінічну перевагу [2,6,9].

Rhupus-синдром, який поєднує клінічні та лабораторні аспекти РА і СЧВ, є одним із рідкісних і спорадично задокументованих поєднань. СЧВ і РА є системними аутоімунними ревматичними захворюваннями, які уражують численні органи та системи і мають унікальні клінічні та серологічні ознаки [8].

Термін «Rhupus» уперше використано у 1971 р. для позначення цього захворювання. За оцінками, поширеність Rhupus-синдрому становить приблизно від 0,01% до 2% дорослих пацієнтів із ревматичними захворюваннями [6,8]. Його визначено як деформуючий та ерозивний симетричний поліартрит, що супроводжується симптомами СЧВ, наявністю антитіл до дволанцюгової ДНК (anti-dsDNA), антитіл до екстрагованого ядерного антигену Smith (anti-Sm), ревматоїдного фактора (РФ) та наявністю або відсутністю антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (anti-CCP) [2,8].

Типовий артрит, асоційований із СЧВ, рідко є ерозивним і відрізняється від РА. На відміну від пацієнтів із СЧВ, пацієнти з Rhupus-синдромом мають значно рідше ураження нирок, тоді як за літературними даними не виявлено відмінностей між нейропсихіатричними, шкірними та гематологічними ураженнями або серозитом [2,9].

Середній зареєстрований вік діагностування Rhupus-синдрому в дорослих становить приблизно 45 років, але перші симптоми з'являються в середньому у віці 35 років. Жінки страждають найбільше, на них припадає від 84% до 100% зареєстрованих пацієнтів [9,14].

У педіатричній практиці Rhupus-синдром також є рідкісним і незвичайним проявом поєднання СЧВ та ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА). Під час огляду літератури знайдено інформацію щодо наймолодшого віку дитини із

Rhupus-синдромом — 10 років [16]. Більшість авторів описують полісуглобове залучення (70% дітей), тоді як ерозійне ушкодження суглобів відмічається в 45% випадків [3,7]. Схоже, що клінічні ознаки і наслідки Rhupus-синдрому можуть різнитися в дітей і дорослих.

Враховуючи рідкісність і недостатність публікацій про цю хворобу в дітей, нами наведено опис клінічного випадку дівчини віком 15 років, якій встановлено діагноз Rhupus-синдрому із вторинним ушкодженням нирок.

Мета дослідження — ознайомити лікарів з особливостями діагностики, лікування та спостереження дітей із Rhupus-синдромом, важливістю ранньої діагностики ускладненого перебігу та інвалідизації.

Клінічний випадок

Дівчина 3., віком 15 років, госпіталізована до відділення дитячої ревматології та аутозапальних захворювань ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ) на початку березня 2023 року для верифікації діагнозу та визначення тактики терапії. Пацієнтка на момент огляду мала скарги на біль у дрібних і великих суглобах, зміну їхньої форми. До процесу залучені: колінні, гомілковостопні, променевозап'ястні суглоби з обох боків, правий кульшовий суглоб, п'ястно-фалангові та проксимальні міжфалангові суглоби І–ІІ пальців правої кисті, І–ІІІ суглобів пальців лівої кисті з утрудненням розгинання пальців обох кистей. Також турбував біль у стопах і в ділянках ахілових сухожилків.

З анамнезу захворювання відомо, що дитина хворіє з початку вересня 2022 року, коли вперше з'явилися скарги на підвищення температури тіла 37,1–37,8° С, почервоніння очей, біль, набряк, почервоніння та зміну форми колінних, гомілковостопних, променевозап'ястних суглобів, біль у стопі та в ділянках ахілових сухожилків, зміну форми п'ястно-фалангових і проксимальних міжфалангових суглобів І–ІІІ пальців правої кисті, І–ІІІ пальців лівої кисті, утруднення розгинання пальців кистей, біль у правому кульшовому суглобі. На цьому етапі виявлено підвищення С-реактивного білка (СРБ) до 48 мг/л (N<5 мг/л), РФ — 64 МО/мл (N<14 МО/мл).

Дитина госпіталізована до обласної дитячої клінічної лікарні (ОДКЛ) за місцем проживання, де їй встановлено діагноз: Систем-

не ураження сполучної тканини (вірогідно, ювенільний ідіопатичний ентезит-артрит), активна фаза, ступінь активності II, рентгенологічна стадія (РС) I, функціональна здатність (ФН) I. Гломерулярне ураження нирок (на тлі основного захворювання) зі збереженою функцією нирок. Алергічний кератокон'юнктивіт очей. Хронічний вазомоторний риніт.

За даними лабораторних обстежень у стаціонарі виявлено таку запальну активність: швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — до 40 мм/год, антинуклеарні антитіла (ANA) 1:320 (N<1:160), лейкоцитарний антиген людини (HLA) — B27 — негат., anti-dsDNA — негат. Виключено токсоплазмоз, хламідіоз, цитомегаловірус; однак були позитивні тести IgG до вірусу Епштейна–Барра — 11,8 (позит.) та IgG до герпетичної інфекції — 2,172 (позит.). Відмічено сечовий синдром із мікроеритроцитурією та малим рівнем протеїнурії (аналіз за Нечипоренко: лейкоцити — $5,0 \times 10^6$ /л, еритроцити — $28,75 \times 10^6$ /л, циліндри — $0,75 \times 10^6$ /л), загальний аналіз сечі: білок — 0,34 г/л, добова протеїнурія — 0,023 г/добу. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) суглобів виявлено незначний синовіт колінних суглобів. Дитині призначено лікування: метотрексат — 20 мг підшкірно (п/ш) 1 раз/тиждень, фолієва к-та — 10 мг 1 раз/тиждень, метилпреднізолон — 500 мг № 3 внутрішньовенно (в/в), фізіолікування. Відмічено позитивну динаміку з нормалізацією температури тіла та усуненням суглобового синдрому. На амбулаторному етапі рекомендовано продовжити: метотрексат — п/ш 20 мг 1 раз/тиждень, фолієва к-та — 10 мг 1 раз/тиждень, метипред — 8 мг 1 раз/добу (протягом 1 місяця з подальшим поступовим зниженням), еналаприл — 2,5 мг 1 раз/добу, дипіридамол — 50 мг 3 рази/добу.

Після перенесеної гострої респіраторно-вірусної інфекції в січні 2023 року виявлено погіршення стану: відновився суглобовий синдром (біль, набряк п'ястно-фалангових, проксимальних міжфалангових суглобів II–V пальців кистей (руку не могла зібрати в кулак), дефігурація колінних, гомілковостопних, променевоzap'ястних, ліктьових суглобів), гіпертермія (температура тіла — до $37,8^\circ\text{C}$), епізод епісклериту лівого ока. Повторна госпіталізація до ОДКЛ за місцем проживання — 24.01.2023. Лабораторно підтверджено високий ступінь запальної активності: ШОЕ — 42 мм/год, СРБ — 96 мг/л, РФ — 240 МОд/мл, ANA+

(1:320), ANA — позит., anti-dsDNA — негат., anti-CCP — менше 0,8 Од/л (норма). Зберігався сечовий синдром у вигляді протеїнурії та еритроцитурії (добова протеїнурія — 0,024 г/добу; аналіз за Нечипоренко: лейкоцити — $12,0 \times 10^6$ /л, еритроцити — на все поле зору (п/з)). За даними УЗД суглобів визначено незначний синовіт колінних суглобів, мінімальний синовіт правого гомілковостопного суглоба. Встановлено діагноз «ЮІА, серопозитивний поліартрит із системним початком, ANA+, акт. II, РС I, ФН II. Вторинний гломерулонефрит із сечовим синдромом, період клініко-лабораторних проявів». Проведено лікування: метотрексат — 20 мг п/ш 1 раз/тиждень, фолієва к-та — 10 мг 1 раз/тиждень, метилпреднізолон — в/в 1000 мг № 3 із переходом на метилпреднізолон внутрішньо. На тлі лікування температура тіла нормалізувалася, суглобовий синдром регресував не повністю. Виписана 02.02.2023 з рекомендаціями: метотрексат — п/ш 20 мг 1 раз/тиждень, фолієва к-та — 10 мг 1 раз/тиждень, метилпреднізолон — 24 мг 1 раз/добу, еналаприл — 5 мг 1 раз/добу, 2-валентне залізо — 1 таблетка 1 раз/добу.

07.03.2023 дівчина госпіталізована до ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» для верифікації діагнозу та вибору тактики терапії.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації з отриманням інформованої згоди пацієнтки.

З анамнезу життя: дитина народжена від II фізіологічної вагітності, II фізіологічних пологів у термін 40 тижнів. Маса тіла при народженні — 4270 г, зріст — 54 см. Отримувала грудне вигодовування до першого року життя. Росла і розвивалася відповідно до віку, від однолітків не відставала. Хворіла на гострі респіраторні захворювання 1–2 рази на рік. Протягом останніх 2 років турбував рецидивний афтозний стоматит (1–2 рази на місяць). Вакцинована за віком, без ускладнень, остання проба Манту з 2 ТО проведена у 2019 р. Медикаментозну, харчову алергії заперечує. Травми — перелом лівої променевої кістки у 2018 р., операцій не було. Сімейний анамнез не обтяжений.

Об'єктивно на момент госпіталізації до відділення: температура тіла — $36,6^\circ\text{C}$, частота серцевих скорочень (ЧСС) — 75 уд./хв, маса тіла — 65 кг, зріст — 175 см, індекс маси

тіла — 21,2; S=1,79. Загальний стан дитини середньої тяжкості. Дитина нормостенічної статури, задовільного харчування. Шкіра блідо-рожева, на обличчі, спині — папульозний висип, у періоральній ділянці — герпетичний висип. Видимі слизові оболонки рожеві, вологі. Нігтьові пластини не уражені, волосся не випадає. Язик рожевий, обкладений білим нальотом, зуби сановані. Периферичні лімфатичні вузли, підщелепні, шийні, надключичні збільшені до 0,5 см, безболісні, не спаяні з навколишніми тканинами, поодинокі. М'язовий тонус симетричний, збережений. Перкуторно — ясний легеневиий звук. Аускультативно дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця приглушені, ритмічні. Живіт м'який, безболісний, доступний до поверхневої пальпації. Печінка — біля краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Сечопуск не порушений. Випорожнення фізіологічні. Незначна дефігурація проксимальних міжфалангових суглобів III–V пальців обох кистей, дещо дефігуровані п'ястно-фалангові суглоби обох стоп, суглоби не гарячі, не набряклі, активні та пасивні рухи в повному обсязі, функція збережена. Болісність остистих відростків відсутня, обмеженості рухів у хребті не спостерігається.

Діагностичні дослідження, проведені у відділенні

Загальний аналіз крові: гемоглобін — 125 г/л, еритроцити — $4,26 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити — $11,24 \times 10^9$ /л, тромбоцити — 333×10^9 /л, ШОЕ — 17 мм/год; лейкоцитарна формула, %: еозинофіли — 1, нейтрофіли — 54, лімфоцити — 40, моноцити — 5, базофіли — 0.

Біохімічне дослідження крові: білірубін — 8,5 мкмоль/л, антистрептолізин-О — 10 од/л, холестерин — 5,26 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — 16 од./л, аспартатамінотрансфераза — 18 од./л, сечовина — 6,67 мкмоль/л, білок — 67,0 г/л. СРБ — 2 мг/л, креатинін — 86 мкмоль, глюкоза — 5,55 ммоль/л.

Коагулограма: протромбіновий час — 10,8 с, протромбіновий індекс — 104%, міжнародне нормалізоване відношення — 1,0, фібриноген — 4,5 г/л, фібрин — 20 мг, активний частковий тромбопластиновий час — 25,7 с.

РФ: 67,3 МО/мл (N<14,0 МО/мл)

Антифосфоліпідні антитіла (APHL): антикардіоліпінові (α CL) IgG — 2,4 GPL (N<10 GPL), антифосфодилсерінові (α PS) IgG — 1,1 U/ml (N<10 U/ml); антифосфодилетанолінові (α PE) IgG — 2,7 U/ml (N<12 U/ml).

Антитіла до ДНК: антитіла до одноланцюгової ДНК (ADNA) — 0,4 (N<1,1), anti-dsDNA — 0,4 (N<1,1).

Комплемент (C3 компонент): 1,26 г/л (N=0,9–1,8 г/л). Комплемент (C4 компонент): 0,2 г/л (N=0,1–0,4 г/л)

Вовчаковий антикоагулянт (LA) — скринінг — 37,2 с (N=31,0–44,0 с), підтверджуючий тест — 30,8 с (N=30–38,0 с), LA-AUTO — 1,21 (N=0,8–1,2). Кардіоліпін, антитіла IgG <2 Од/мл (негат.), β -2-глікопротеїд I, антитіла IgG <2 Од/мл (негат.), anti-dsDNA, антитіла IgG <0,5 МО/мл (негат.) ANA SmDP-S, антитіла IgG <0,7 Од/мл (негат.) ANA SS-A/Ro, антитіла IgG <0,3 Од/мл (негат.), ANA рибосомальний протеїн (Rib-P), антитіла IgG — 0,6 Од/мл (негат.), ANA U1-рибонуклепротеїн (U1RNP), антитіла IgG <0,3 Од/мл (негат.), ANA ядерний антиген проліферуючих клітин (PCNA), антитіла IgG <0,3 Од/мл (негат.)

Цистатин С — 1,17 мг/л (N=0,59–1,41 мг/л), швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) — 70 мл/хв/1,73 (N>90).

Транспорт солей. Венозна кров: сечова кислота — 314 мкмоль/л (N=167–339 мкмоль/л), кальцій — 2,44 ммоль/л (N=2,18–2,6 ммоль/л), фосфор — 1,12 ммоль/л (N=0,93–1,64 ммоль/л). Добова сеча: оксалати — 22,32 мг/24 г (N=17,5–35,1 мг/24 г), рН — 6,00 (N=5,0–6,5), кальцій — 3,0 ммоль/24 г (N=2,5–7,5 ммоль/24 г), фосфор — 19,4 ммоль/24 г (N=13–42 ммоль/24 г), сечова кислота — 4083 мкмоль/24 г (N=1200–5900 мкмоль/24 г).

Бакпосів із зіву: *St. aureus* — од. к-ть, *St. viridans* — знач. ріст, *Neisser. perf.* — скуд. ріст, коринібактерії — скуд. ріст, гриби роду *Candida* — од. к-ть.

Визначення антигенів респіраторних вірусів: (Ag) аденовірус — не виявл., (Ag) грип — не виявл., (Ag) парагрип — (++), (Ag) РС — не виявл., (Ag) *P. pneumonia* — не виявл.

Аналіз сечі (08.03.2023): питома вага — 1030, білок — 0,66 г/л, глюкоза — 0, еритроцити не змінені — 10–15 у п/з, лейкоцити — 4–6 у п/з, епітелій плоский — 3–4 у п/з, зернисті циліндри — 0–1 у п/з.

Добова сеча (09.03.2023): 1300 мл. Білок — 0,66 г/л, цукор не виявлено.

Добова сеча (17.03.2023): 1000 мл. Білок — 0,33 г/л, цукор не виявлено.

Аналіз сечі за Зимницьким: денний діурез — 290 мл, нічний діурез — 160 мл, питома вага — 1015–1030.

Аналіз урогенітальних виділень (20.02.2023): лейкоцити — 40–50 у п/з, слиз густо покриває п/з, епітелій — 3–4 у п/з, мікрофлора палички у п/к, слиз у помірній кількості, елементи дріжджових грибів, «ключові клітини», диплококи, трихомонади не виявлено.

Копрограма: яйцеглист не виявлено, простіші не виявлено, нейтральний жир — «++», жовчні кислоти — не виявлено, р-я Грегерсена негативна.

Електрокардіографія (ЕКГ): синусова аритмія. ЧСС — 88 уд./хв. Інтервал R-R (с) — 0,74–0,63. ЧСС — 82–95 уд./хв. Нормальне положення ел. осі серця: 64 град. ЕКГ у межах норми.

УЗД органів черевної порожнини, нирок: УЗ-ознаки реактивних змін паренхіми печінки, тканини підшлункової залози. УЗ-ознаки застійних явищ у жовчному міхурі.

УЗД щитоподібної залози: розміри щитоподібної залози перевищують вікову норму на 11%.

Ехокардіографія: систолічна функція міокарда лівого шлуночка не порушена, фракція викиду — 75%, порожнини серця не збільшені, у порожнині лівого шлуночка — діагональна хорда.

УЗД суглобів: УЗ-ознаки зниження висоти хряща колінних суглобів. УЗ-ознаки ексудативно-проліферативного синовіту колінних суглобів (верхній заворот справа розширений до 5,1 мм, зліва — до 5,3 мм, синовіальна оболонка справа потовщена до 2,3 мм, зліва — до 3,1 мм). УЗ-ознаки зниження висоти хряща гомілковостопних суглобів. УЗ-ознаки ексудативного синовіту гомілковостопних суглобів (суглобова порожнина розширена справа до 5,1 мм, зліва — до 4,3 мм, суглобова порожнина I пальця правої стопи розширена до 2,7 мм). УЗ-ознаки ексудативного синовіту п'ястно-фалангового суглоба I пальця правої стопи. УЗ-ознаки незначного ексудативного синовіту п'ястно-фалангових суглобів II–III пальців правої кисті та II–IV пальців лівої кисті (до 1,5 мм). УЗ-ознаки зниження висоти хряща кульшових суглобів. УЗ-ознак патології м'яких тканин ліктьових суглобів не виявлено.

Консультована спеціалістами: нефрологом, гінекологом, окулістом, дерматологом, ендокринологом, медичним психологом.

З урахуванням усього вищезазначеного встановлено клінічний діагноз: Rhupus-синдром (ЮІА+СЧВ з ураженням колінних, гомілковостопних, п'ястно-фалангових, проксималь-

них міжфалангових суглобів II–IV пальців кистей, п'ястно-фалангового суглоба I пальця правої стопи), РФ+, ANA+, акт. II, хронічне захворювання нирок (ХЗН) I–II ст. Вторинна нефропатія з порушенням функції нирок. Рецидивний афтозний стоматит. Функціональний розлад біліарного тракту. Вульвіт. Акне.

Проведено лікування: дієта № 7, збагачена кальцієм, риб'ячим жиром, рослинною клітковиною, з обмеженням простих вуглеводів, жирних сортів м'яса, бульйонів. Полоскання ротової порожнини лужним розчином після кожного вживання їжі. Медикаментозно: метотрексат — 20 мг 1 раз/тиждень п/ш, фолієва к-та — 10 мг 1 раз/тиждень, метилпреднізолон — 36 мг/добу протягом 4 тижнів із поступовим зниженням дози на 2 мг кожні 2–1 тижні, олмесартан медоксоміл — 10 мг 1 раз/добу, дипіридабол — 50 мг 3 рази/добу, омепазол — 20 мг вранці, карбонат кальцію — 500 мг 1 раз/добу, вітамін D₃ — 2000 МО/добу, Омега-3 — по 2 к./добу протягом 1 місяця, далі — 1 к./добу протягом 2 місяців, препарат артишоку — по 1 т. 3 рази/добу.

Обговорення

Перехресний синдром, або Overlap-синдром, між двома або більше аутоімунними захворюваннями в одного пацієнта не є поширеним явищем, і деякі дослідження показують, що ці пацієнти відрізняються від пацієнтів з одним захворюванням з точки зору прояву, прогнозу та стратегії лікування [10]. Поєднання системних захворювань в одного пацієнта швидше трапляються за участю СЧВ, але критерії класифікації часто не ефективні в цьому контексті, особливо коли ознаки захворювання з'являються послідовно [5].

Близько 5–30% випадків СЧВ повідомляють про перекриття симптомів, з яких при РА вони спостерігаються лише в 1% випадків [9,14]. Rhupus-синдром — таке рідкісне захворювання, при якому симптоми СЧВ і РА перекривають один одного. Поширеність цього захворювання в дітей становить лише 0,09% [7,12].

Отже, нечасто РА і СЧВ співіснують, щоб спричинити Rhupus-синдром. Зважаючи на відсутність специфічних критеріїв, що описують цю сутність, виявити таких пацієнтів складно [4]. Повідомляється, що цей синдром частіше трапляється в жінок і здебільшого починається з ревматоїдних симптомів, а потім прогресує до СЧВ. І навпаки, повідомлення про

Таблиця 1

Клініко-лабораторні ознаки Rhipus-синдрому, попередньо описані в літературі [5,8,10]

Автор, рік	Дизайн дослідження (назва методу)	Кількість пацієнтів	APCAs +	RF +	ANA +	anti dsDNA +	anti SM +	C3 та/або C4	Ерозивний артрит	Позасуглобові прояви	Ниркові прояви	Шкіряні прояви	Неврологічні прояви	Гематологічні прояви	Васкуліти
Gul Devrimsel et al. 2018	Клінічних ситуацій	3	3	3	3	2	1	1	0	Так	0	3	0	0	0
Alopinar Y et al. 2017	Клінічний випадок	1	1	0	1	1	1	1	0	Так	0	1	0	0	0
Min et al. 2015	Клінічний випадок	1	1	1	0	1	0	1	1	Так	0	0	0	1	0
Shovman et al. 2015	Клінічних ситуацій	3	1	3	3	3	1	1	3	Так	0	3	0	2	0
Liu et al. 2014	Ретроспективний випадок - контроль	51	27	41	51	24	6	–	51	Так	29	26	1	43	0
Li et al. 2014	Ретроспективний випадок - контроль	56	19	51	–	39	18	30	56	Так	22	44	4	28	0
Tani et al. 2013	Проспективний випадок — контроль	10	5	4	10	5	0	6	10	Так	2	7	1	6	0
Nakamura et al. 2013	Клінічний випадок	1	1	–	1	1	1	–	0	Так	1	0	0	1	0
Hachicha et al. 2012	Клінічних ситуацій	2	2	2	2	1	1	0	1	Так	0	1	0	2	0
Malaise et al. 2012	Ретроспективний	6	6	6	6	5	0	1	3	Так	1	1	0	0	0
Sciascia et al. 2012	Клінічний випадок	1	1	1	1	1	0	–	1	Так	0	1	1	0	0
Bocavente et al. 2011	Клінічних ситуацій	4	3	3	4	4	0	–	4	Так	1	0	0	4	3
Pipili et al. 2009	Клінічний випадок	1	–	–	1	1	0	–	1	Так	1	0	0	1	0
Hernandez et al. 2006	Клінічних ситуацій	8	–	8	8	–	–	–	3	Так	3	0	1	0	3
Amercua Guema et al. 2006	Поперечних зрізів	7	6	5	7	4	1	–	–	Так	2	15	1	7	0
Simon et al. 2002	Ретроспективний випадок — контроль	22	–	22	22	22	0	–	22	Так	5	50	0	19	0

одночасні симптоми є рідкісними. За деякими повідомленнями, клінічні ознаки СЧВ часто починаються між 4 і 7-м роками після розвитку в пацієнта РА [13].

Клінічними ознаками Rhipus-синдрому, про які найчастіше повідомляють, є ерозивний поліартрит, ревматоїдні вузлики, висипи на вилицях, фоточутливість, алопеція та наявність конституціональних симптомів. Рідко повідомляють про ураження нирок і неврологічне ураження [8,9].

В одному з літературних оглядів із приводу існуючої інформації щодо Rhipus-синдрому аналізували 16 різних досліджень із загальною кількістю 176 хворих. За отриманими даними, ерозивний артрит спостерігали в 155 (88%)

хворих, тільки в одному дослідженні ерозію суглоба не враховували. Гематологічні та шкірні порушення (64% і 86%, відповідно) були найчастішими позасуглобовими проявами СЧВ. У незначної кількості пацієнтів відзначали основні системні ознаки, такі як ниркові (67 хворих, 38%) і неврологічні (9 хворих, 5%) розлади, васкуліт (6 хворих, 3%) і серозит (43 хворих, 24%).

У всіх роботах вивчали наявність аутоантитіл, специфічних для СЧВ, у тому числі ANA, анти-dsDNA і anti-Sm. Тільки 67% пацієнтів мали позитивний результат на ANA (119/176), у 64% були виявлені анти-dsDNA у сироватці (113/176) та у 17% були позитивні anti-Sm. Тільки в двох дослідженнях не аналізували

Таблиця 2

Опубліковані випадки ураження нирок при Rhupus-синдромі

Автор	Кількість пацієнтів із Rhupus-синдромом, абс.	Ураження нирок, абс./%
Li J. et al.	56	22/39,3
Liu et al.	51	29/56,9
Frade-Sosa et al.	40	4/10
Simon et al.	22	5/22,7
Cohen et al.	11	8/72,7
Brand et al.	11	7/63,6
Tani et al.	10	2/20
Fernandez et al.	8	3/37,5
Martinez et al.	8	3/37,5
Pichilingue et al.	7	5/71,4 Class IV lupus nephritis
Panush et al.	6	1/16,7
Benavente et al.	4	1/25
Roy et al.	1	1 Class IV lupus nephritis
Zhao XJ et al.	1	1 Class IV lupus nephritis

ANA або анти-dsDNA. У 12 з 16 досліджень перевіряли наявність anti-CCP антитіл, про які повідомляли в 73 (41%) пацієнтів, РФ виявили у 149 (84%) пацієнтів (табл. 1) [5,8,10].

Отже, спостерігається сильна гетерогенність елементів, що враховуються для встановлення Rhupus-синдрому, що відображає відсутність консенсусу та затверджених критеріїв для визначення захворювання. Rhupus-синдром може бути агресивним та інвалідним станом, і гармонізація критеріїв класифікації може являти собою важливий крок до поліпшення лікування таких пацієнтів.

Водночас у більшості описаних випадків спочатку спостерігалися прояви РА, а потім СЧВ, як, наприклад, у дослідженні J. Li та співавт., 83,9% випадків Rhupus-синдрому починалися з РА [10]. Навіть у нашої пацієнтки захворювання клінічно починалося з проявів ЮІА, але з позитивними тестами на СЧВ та ознаками ураження нирок вже в дебюті. Поряд із симетричним і двобічним полісуглобовим синдромом у хворої був високо позитивний РФ, діагностично високий титр ANA, незначне підвищення LA, незначна еритроцитурія з протеїнурією малого рівня. Наявні ознаки захворювання в пацієнтки відповідали 12 балам клініко-імунологічних класифікаційних критеріїв ACR/EULAR (2019) діагностики СЧВ, вона одночасно мала клінічні та лабораторно-інструментальні ознаки РФ. У динаміці захворювання відмічалася сталість еритроцитурії, підростання рівня про-

теїнурії до 0,66 г/добу та зниження ШКФ до 70 мл/хв/1,73 м² (норма - 90-120 мл/хв/1,73 м²).

Досить довго панувала думка, що СЧВ і РА мають суттєво різні імунопатогенні механізми. РА переважно пов'язаний з імунною відповіддю Th₁, тоді як СЧВ - з імунною відповіддю Th₂. У пацієнтів із РА, імовірно, існують різні фактори, що пояснюють можливість такого співіснування. Деякі дослідження показують роль поляризації імуногенних Т-клітин, комплексу HLA і гормональних факторів [16].

Отже, місце, яке посідає Rhupus-синдром у спектрі аутоімунітету, було і залишається предметом дискусії, але зростає кількість доказів, які вказують на справжнє збігання між СЧВ і РА. Попереднє дихотомічне уявлення про СЧВ і РА, що мають два різні патофізіологічні механізми, зараз піддається сумніву через останні дані генетичних досліджень, що підтверджують існування спільних генетичних факторів ризику для двох захворювань, через спільний епітоп при РА та СЧВ [7].

Аналіз літературних джерел висвітлює досвід деяких авторів, які стикалися з ураженням нирок у випадках Rhupus-синдрому, що проявлялося вовчаковим нефритом або іншими ураженнями нирок (табл. 2).

Як видно з ретроспективного дослідження Pichilingue та співавт., з 7 хворих на Rhupus-синдром 5 пацієнтів мали гломерулонефрит IV класу з протеїнурією, що коливалася від 288 до 2560 мг/добу [8]. J. Li та співавт. описа-

ли 1 пацієнтку з Rhupus-синдромом та кріоглобулінемією, пов'язаною з пошкодженням нирок, і 22 (39,3%) пацієнти з Rhupus-синдромом, що сформуvalи ниркову недостатність [2,8]. Подібні дослідження засвідчили певну кореляцію ($p=0,002$) ураження нирок у пацієнтів із Rhupus-синдромом. Отже, нирковий стан пацієнтів із Rhupus-синдромом може погіршуватися і прогресувати до ниркової недостатності, якщо не вжити своєчасних заходів.

Порушення ниркових параметрів зумовлює обов'язкову біопсію нирки, яка б виявила вовчаковий нефрит або, можливо, інший тип ушкодження нирок, бо етіологія нефротичних змін у таких пацієнтів не досліджена. Пошкодження нирок може бути наслідком токсичної дії нестероїдних протизапальних засобів при РА або результатом пошкодження, спричиненого відкладенням імунотоксичного комплексу в нирковій системі [11,15].

Результати діагностичних процедур мають дуже важливе значення для встановлення остаточного діагнозу захворювання. Виявлено, що гени програмованої клітинної смерті 1 (PDCD1), перетворювачі сигналу та активатори транскрипції 4 (STAT4), Fc-рецептор-подібний ген 3 (FCRL3) і рецептор білкової тирозин фосфатази 22 (PTPN22) пов'язані з РА та СЧВ. Деякі дослідження свідчать, що пацієнти з Rhupus-синдромом мають значно вищі рівні алелей людського лейкоцитарного антигену (HLA)-DR1 і HLA-DR2 [3,7,16]. Подібні генетичні дослідження поки що не можуть бути використані в рутинній практиці через високу вартість.

Фінансові обмеження не дали змоги і нашій пацієнтці зробити біопсію нирки і/або генетичний тест, що певною мірою ускладнювало терапевтичний вибір.

На цей час наша пацієнтка виявляє позитивну динаміку захворювання у відповідь на застосовану патогенетичну терапію: добре самопочуття, відсутність скарг на суглобовий синдром, негативні тести на СЧВ, відсутність еритроцитурії, мала протеїнурія (0,033-0,066 г/л). Вона продовжує отримувати метотрексат у дозі 20 мг п/ш 1 раз/тиждень із фолієвою кислотою 10 мг/тиждень перорально, добова доза метилпреднізолону на сьогодні становить 12 мг/добу, також отримує ринопротекторну та іншу супровідну терапію. Ми продовжуємо моніторити стан пацієнтки та не виключаємо перегляд терапії за необхідності, тобто дотримуємося суто індивідуального підходу.

На сьогодні немає одностайної думки щодо рекомендацій лікування Rhupus-синдрому, а тим більше з ускладненням із боку нирок. Кортикостероїдна терапія в поєднанні з метотрексатом або із синтетичними протималарійними препаратами показують ефективність у попередніх роботах [10,16]. Але обмежена кількість клінічних випадків навіть найефективніший режим лікування не робить стандартом. Попередні автори застосовували режим лікування, якого дотримуються при ерозивній артропатії, як при РА, який включає метотрексат або інші хворобомодифікуючі протиревматичні препарати, кортикостероїди та імунодепресанти.

За словами деяких авторів, anti-CCP антитіла можуть відігравати патогенну роль у появі значних ерозій. Припускають, що пацієнти з СЧВ із позитивними антитілами до anti-CCP частіше страждають на ерозивний артрит [1,15]. Поліартикулярна, ерозивна та серопозитивна запальна картина виправдовує застосування кортикостероїдів і метотрексату для лікування суглобового запального процесу та купірування конституціональних симптомів. Інші ліки, які можуть бути корисними, особливо якщо є ознаки ураження нирок, — це мофетил мікофенолату та біологічна терапія. Таким чином, коли метотрексат адекватно не контролює ерозивний РА, як то фаза загострення і/або поява нових симптомів СЧВ, можна запровадити біологічну терапію [2,8]. Уніфікованих перевірених критеріїв лікування та доказової стратегії подальшого спостереження не існує, і реальний тягар інвалідизації пацієнта не відомий. Отже, щоб уникнути несприятливих наслідків та ускладнень, слід постійно оцінювати клінічні та лабораторні ознаки перебігу Rhupus-синдрому.

Висновки

Rhupus-синдром, або накладання РА в дітей з ЮІА та СЧВ, має різні клінічні та серологічні характеристики. У міру прогресування ерозивного ураження суглоба руйнується більше суглобової тканини, що збільшує ступінь ураження. Незважаючи на те, що захворювання є рідкісним, розуміння його різноманітних клінічних проявів і діагностичних особливостей має вирішальне значення для швидкої діагностики, уникнення відкладеного лікування та мінімізації наслідків. Слід провести більше досліджень щодо залучення нирок до цього явища

перекриття, бо ураження нирок ускладнює його прогноз. На сьогодні немає одностайної думки щодо рекомендації лікування Rhupus-синдрому. Отже, існує потреба в чітких, недвозначних

рекомендаціях щодо діагностики та лікування Rhupus-синдрому.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Amezcua-Guerra LM, Springall R, Marquez-Velasco R, Gómez-García L, Vargas A, Bojalil R. (2006). Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with 'rheupus': A cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 8(5): R144.
2. Amezcua-Guerra LM. (2009). Overlap between systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: Is it real or just an illusion? *J Rheumatol.* 36(1): 04–06.
3. Bazzó A, Sevcic K, Orbán I, Poór G, Balogh Z, Kiss E. (2011). Overlapping juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus: a case report. *Rheumatology International.* 31(5): 695–698.
4. Beck LH, Salant DJ. (2013). Causes and diagnosis of membranous nephropathy. *UpToDate B, DS (Ed), editor: UpToDate, Waltham, MA.*
5. Benavente EP, Paira SO. (2011). Rhupus: Report of 4 cases. *Rheumatol Clin.* 7(5): 333–335.
6. Bennett R. (2017). Overlap syndromes. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 9th ed.: 1431–1448.
7. Cavalcante EG, Aikawa NE, Lozano RG, Lotito AP, Jesus AA, Silva CA. (2011). Chronic polyarthritis as the first manifestation of juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 20(9): 960–964.
8. Fernández A, Quintana G, Rondón F, Restrepo JF, Sánchez A, Matteson EL et al. (2006). Lupus arthropathy: A case series of patients with rhupus. *Clin Rheumatol.* 25(2): 164–167.
9. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M et al. (2013). Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev.* 12(3): 363–373.
10. Li J, Wu H, Huang X, Xu D, Zheng W, Zhao Y et al. (2014). Clinical analysis of 56 patients with Rhupus syndrome: Manifestations and comparisons with systemic lupus erythematosus: A retrospective case-control study. *Medicine (Baltimore).* 93(10): e49.
11. Radford MG Jr, Holley KE, Grande JP, Larson TS, Wagoner RD, Donadio JV et al. (1996). Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA.* 276(6): 466–469.
12. Simon JA, Granados J, Cabiedes J, Morales JR, Varela JA. (2002). Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with 'rhupus'. *Lupus.* 11(5): 287–292.
13. Solis Cartas U, Martínez Larrarte JP, Prada Hernández DM, Gómez Morejón JA, Valdés González JL, Molinero Rodríguez C. (2017). Rhupus syndrome. A rare combination. *Rev Colomb Reumatol.* 24(4): 237–241.
14. Tani C, D'Aniello D, DelleSedie A, Carli L, Cagnoni M, Possemato N et al. (2013). Rhupus syndrome: Assessment of its prevalence and its clinical and instrumental characteristics in a prospective cohort of 103 SLE patients. *Autoimmun Rev.* 12(4): 537–541.
15. Zhao XJ, Wei T, Dong B, Jia Y, Wang M. (2015). Renal damage caused by Rhupus syndrome associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies vasculitis and cryoglobulinemia. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 47(5): 870–874.
16. Ziaee V, Moradinejad MH, Bayat R. (2013). RHUPUS syndrome in children: A case series and literature review. *Case Rep Rheumatol:* 1–4.

Відомості про авторів:

Буднік Тетяна Василівна — д. мед. н., доц. каф. фундаментальної медицини ННЦ «Інститут біології та медицини» КНУ ім. Т. Шевченка. Адреса: м. Київ, просп. Академіка Глушкова, 2. Лікар-консультант нефролог дитячий ДУ «ПАГ імені акад. О. М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. Scopus Author ID: 57218434436. Web of Science Researcher ID: AAP - 4591-2021. <https://orcid.org/0000-0003-3956-3903>.

Муквіч Олена Миколаївна — д. мед. н., професор, зав. відділення ревматичних хвороб, преморбідних та коморбідних станів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О. М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0001-6405-4997>.

Омельченко Людмила Іванівна — д. мед. н., проф., гол. н. с. відділення ревматичних хвороб, преморбідних та коморбідних станів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О. М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-2989-9278>.

Дяченко Ніна Михайлівна — аспірантка, лікар-педіатр, дитячий кардіоревматолог відділення ревматичних хвороб, преморбідних та коморбідних станів ДУ «ПАГ імені акад. О. М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. Стаття надійшла до редакції 29.08.2023 р., прийнята до друку 18.11.2023 р.

УДК 616.98:579.834.114]-053

С.О. Никитюк, Т.В. Гаріян, С.С. Левенець, А.С. Сверстюк **Рідкісні форми ураження очей** **при хворобі Лайма в дітей**

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 7(135): 145-150. doi 10.15574/SP.2023.135.145

For citation: Nykytyuk SO, Hariyan TV, Levenets SS, Sverstyuk AS. (2023). Rare forms of eye lesions in Lyme disease in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 145-150. doi 10.15574/SP.2023.135.145.

Хвороба Лайма (ХЛ) — це мультисистемне захворювання, спричинене *Borrelia burgdorferi* та іншими подібними кліщовими бореліями. **Мета** — проаналізувати та навести клінічні випадки ураження очей у дітей з підозрою на ХЛ для проведення диференційної діагностики та уточнення лікування.

Описано 2 **клінічні випадки**, що перебігали з ураженням очей інфекційного генезу в дітей, з підозрою на ХЛ. Виконано базові дослідження, офтальмоскопію, оптичну когерентну комп'ютерну томографію з функцією ангіографії, клінічні та імунологічні дослідження, у тому числі імуноферментний аналіз (ІФА) та immunoblot. Проведено порівняння серологічних результатів у дітей з різними формами ураження очей інфекційного генезу.

Висновки. Діагноз ХЛ має бути лабораторно підтвердженим (серологічні дослідження ІФА та вестерн-блот), що вказує на наявність специфічних анти-*Borrelia burgdorferi* антитіл IgM/IgG і підтверджує клінічні прояви захворювання. У педіатрів має бути настороженість до ХЛ, особливо в жителів ендемічних областей. Доведено необхідність призначення профілактичного лікування ХЛ у дітей, які зазнали укусу кліщів. Діагноз ХЛ у дітей повинен бути лабораторно підтвердженим двоетапним методом (серологічні тести ІФА і вестерн-блот), що підтверджує клінічні прояви захворювання.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хвороба Лайма, діти, бореліоз, імуноферментний аналіз, immunoblot, укус кліща, увеїт.

Rare forms of eye lesions in Lyme disease in children

S.O. Nykytyuk, T.V. Hariyan, S.S. Levenets, A.S. Sverstyuk

I.Y. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Lyme disease (LD) is a multisystem disease caused by *Borrelia burgdorferi* and other similar tick-borne borrelia.

Purpose — to analyse and present clinical cases of eye lesions in children with suspected LD for differential diagnosis and treatment refinement.

We present 2 **clinical cases** with ocular lesions in children of infectious genesis with suspected LD. Basic examinations, ophthalmoscopy, optical coherence tomography with angiography, clinical and immunological tests, including ELISA and immunoblot, were performed. Serological results were compared in children with different forms of eye lesions of infectious genesis.

Conclusions. The diagnosis of LD should be confirmed by laboratory tests (ELISA and western blot serological tests), indicating the presence of specific anti-*Borrelia burgdorferi* IgM/IgG antibodies, and confirming the clinical manifestations of the disease. Paediatricians should be alert to LD, especially in residents of endemic areas. The need for prophylactic treatment of LD in children exposed to tick bites has been proven. The diagnosis of LD in children should be laboratory confirmed by a two-step method (ELISA serological tests and western blot), which confirms the clinical manifestations of the disease.

The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent of parents and child was obtained for the study.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: Lyme disease in children, borreliosis, ELISA, immunoblot, tick bite, uveitis.

Хвороба Лайма (ХЛ) — це мультисистемне захворювання, спричинене *Borrelia burgdorferi* та іншими подібними кліщовими бореліями.

В Європі трапляються офтальмічний та серцевий бореліоз [16]. Більшість випадків ХЛ відмічаються внаслідок укусу інфікованих кліщів під час прогулянок, відпочинку та дозвілля. Тому діти, які живуть у лісистій місцевості або в областях із підвищеною поширеністю борелізу, заражених векторними кліщами, ризикують отримати ХЛ [3,7].

На дітей припадає відносно велика кількість хворих на ХЛ, імовірно, через частіші укуси кліщів і зниження уваги до профілактики ХЛ [1]. На додаток до шкірної форми мігруючої еритеми, пошкодження серця та суглобових

симптомів пацієнти можуть також відчувати складні неврологічні симптоми. Пошкодження нервової системи є одним із найсерйозніших клінічних проявів ХЛ. *Borrelia burgdorferi* дуже нейротропна; вона не тільки може викликати неврологічні симптоми, але й інкубувати в центральній нервовій системі протягом тривалого періоду, демонструючи дію спірохети на різних стадіях [15]. Борелії можуть персистувати протягом тривалого часу в шкірі, суглобах, нервовій системі, з ліквору їх виділяли через 10 тижнів і більше після інфікування. Для генералізації процесу при ХЛ характерна як полісистемність, так і розвиток рідкісних форм ураження, зокрема, поява різних форм патології очей (ірит, іридоцикліт, панофтальміт, панувейт). Зокрема, панувейт інфекційного походження —

найтяжча форма захворювання із залученням усього увеального тракту, яка потребує місцевого призначення очних крапель із кортикостероїдами, антибактеріальних препаратів.

Причинами ураження очей при ХЛ є анатомо-фізіологічні особливості органа зору: гарне кровопостачання, велика кількість анастомозів між судинами, широкий діаметр капілярів; як наслідок — сповільнення руху крові, яке є підґрунтям для концентрування борелій у судинній стінці та виникнення запальної реакції через їхній прямий вплив. Не останню роль відіграє й непрямий вплив, що полягає в наявності як алергічного компонента, так і імунопатологічного процесу, на інфекційного агента за рахунок значної антигенної органоспецифічності судинної оболонки ока.

Мета дослідження — проаналізувати та навести клінічні випадки ураження очей у дітей з підозрою на ХЛ для проведення диференційної діагностики і визначення правильної тактики лікування.

Наведено два випадки ураження очей у дітей з підозрою на ХЛ. Звичайне дворівневе тестування на ХЛ включало *Borrelia burgdorferi sensu lato* Lyme імунферментний аналіз (EIA) (імуноглобулін G (IgG) / імуноглобулін M (IgM), Immunetics), а у разі невизначеного або позитивного результату — підтверджувальний тест за допомогою immunoblot (IgG і за показаннями IgM).

На першому етапі антитіла IgM і/або IgG до *Borrelia burgdorferi sensu lato* визначено методом імунферментного аналізу EIA за допомогою тест-системи «Euroimmun AG» (Німеччина), зокрема, антитіла IgM виявлено методом *anti-Borrelia burgdorferi* ELISA (IgM), і антитіла IgG — *anti-Borrelia burgdorferi* плюс VlsE ELISA (IgG). Тест проведено через місяць після укусу кліща. Відповідно до рекомендацій виробника, результат ≥ 22 RU/мл прийнято позитивним, від 16 до 22 RU/мл — проміжним, ≤ 16 RU/мл — негативним. Ідентифікацію кліщів проводили за допомогою оптико-електронної системи «SEO — IMAGLAB».

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

Після укусу кліща борелії проникають у шкіру, можуть мігрувати у межах шкіри (мігруюча еритема) і/або проникають у кров і дисемінують по організму з ураженням різ-

них органів та систем: шкіри, м'язів, суглобів, серця, очей, центральної нервової системи [4,13]. Борелії можуть тривало персистувати в шкірі, суглобах, нервовій системі, з ліквору їх виділяли через 10 тижнів і більше після інфікування. Незважаючи на імунну відповідь, *Borrelia burgdorferi* іноді виживає в певних локусах, таких як пучки колагену в синовіальній тканині. Єдиний відомий фактор вірулентності *Borrelia burgdorferi* —поверхневі білки Osp, які взаємодіють із молекулами організму: інтегринами, глікозаміногліканами, глікопротеїнами. Імунна відповідь — це вроджений імунітет — основний механізм, коли за допомогою макрофагів та системи комплементу відбувається фагоцитоз борелій та їхнє руйнування.

Набутий або адаптивний імунітет — імунітет, що формується протягом життя дитини і не передається спадково, може бути природним або штучним. Пізні ускладнення — результат імунної відповіді на збудника ± персистенція збудника, непоправні ураження тканин. Незважаючи на вроджену і адаптивну імунну відповідь, *Borrelia burgdorferi* іноді виживає в певних локусах, таких як пучки колагену в синовіальній тканині. Пізні ускладнення є результатом імунної відповіді на персистенцію збудника. Бактеріальні ліпопротеїни активують макрофаги до вироблення прозапальних цитокінів. Функціонуючи як елемент вродженої імунної відповіді, макрофаги поглинають і вбивають спірохети. Гуморальна імунна відповідь не на ліпідні поверхневі, джгутикові і цитоплазматичні антигени (протеїни) спірохет, очевидно, залежить від Т-клітин. Головні імунодомінантні протеїни — DbpA, VlsE, OspC, OspA, BmpA, P66, P58, P83/100 і флагелін. Отже, і вроджені, і адаптивні форми імунітету мобілізуються на боротьбу з інфекцією [9].

Клінічно в дітей з еритемою мігруючою (ЕМ) можуть проявлятися грипоподібні симптоми, що включають втому, головний біль, лімфаденопатію, артралгію, міалгію, субфебрильну температуру та озноб [6]. У цій ситуації клініцистові доводиться враховувати сезон і можливість проживання або перебування хворого в ендемічному щодо ХЛ регіоні [12,19].

За відсутності лікування на ранній локалізованій стадії ХЛ починає змінюватися ранньою дисемінованою стадією у 50% випадків, яка виникає внаслідок інвазії спірохет у різні органи та тканини. Вони можуть з'явитися за кілька тижнів, місяців або навіть років після появи

ЕМ на шкірі. Відсутність висипу не обов'язково свідчить про відсутність дисемінованого захворювання [10].

Пізня дисемінована стадія (ІІІ стадія) визначається персистуванням збудника інфекції в будь-якому органі або тканині. На відміну від ІІ стадії, для неї характерне вибіркове ураження якогось одного органу або системи. Стадія пізньої дисемінації триває місяцями і роками після укусу кліща та розвивається у 60% пацієнтів, які не отримували лікування [17].

Прикладом ранньої дисемінованої стадії є ураження очей, зокрема кон'юнктивіт та увеїт, пізньої — іридоцикліт.

Специфічні антитіла класу IgM виявляються на 3–4-му тижні захворювання, антитіла класу IgG — на 6–8-му тижні. При локальних проявах захворювання, ранньому призначенні антибіотиків специфічні антитіла можуть бути відсутні.

Багато інших мембранних ліпопротеїнів борелій імуногенні і викликають гуморальну імунну відповідь господаря [5].

Відповіддю організму на проникнення бактерії та її розмноження є вироблення антитіл, які покликані нейтралізувати збудника захворювання. Спочатку, вже за кілька діб після потрапляння бактерії в організм, починають вироблятися IgM. За 2–3 тижні після інфікування IgM вже впевнено визначаються лабораторними тестами, а протягом півтора місяця їхня концентрація досягає максимуму. Після цього концентрація антитіл IgM поступово спадає, їм на зміну приходять антитіла IgG, які відповідають за довготривалий імунітет. Тому аналіз на імуноглобуліни IgM використовується для виявлення кліщового бореліозу на стадії гострої інфекції.

Перший етап двоетапної діагностики: визначення титрів IgG і IgM за методом ІФА. У разі наявності IgM та відсутності IgG необхідно повторити ІФА за 2 тижні. Якщо під час повторного тестування IgG не визначатимуться, результат тесту необхідно оцінити як хибно негативний.

Другий етап: підтвердження діагнозу методом вестерн-блот.

За літературними даними [19], при дисемінованих і хронічних стадіях захворювання специфічні антитіла до збудника ХЛ виявляються практично завжди, тобто в кожному дослідженні. IgG від декількох місяців до декількох років циркулюють у крові і виявляються навіть після одужання, тому судити про проведення лікуван-

ня тільки за якісною характеристикою наявності антитіл неправомірно. Тестування другого рівня, а саме вестерн-блот, дає змогу диференціювати ХЛ у дітей від цих станів, оскільки має вищу діагностичну специфічність.

Діагностичними критеріями ХЛ є серологічні діагностичні критерії, рекомендовані Другою національною конференцією з серологічної діагностики ХЛ (1994) [4]. Рекомендується дворівневий підхід. Усі зразки, позитивні або неоднозначні за допомогою чутливого ІФА, мають бути протестовані за допомогою стандартизованого вестерн-блот-аналізу. Зразки, негативні за допомогою чутливого ІФА, не потребують подальшого тестування. На ранніх стадіях ХЛ (перші 4 тижні) вестерн-блот слід проводити для виявлення антитіл IgM і IgG. У пацієнта з підозрою на ранню стадію ХЛ, який має негативний результат ІФА, повторне серологічне дослідження слід проводити під час фази одужання (парні зразки сироваток) через >2 тижні. Люди з дисемінованою або пізньою формою ХЛ демонструють сильну реакцію IgG до антигенів *Borrelia burgdorferi*.

За літературними даними [8], утворення специфічних IgG до борелій може тривати від 6 до 8 тижнів і досягати максимальної концентрації на 4–6-му місяці. Тому діагноз раннього локалізованого захворювання не потребує лабораторного підтвердження.

Клінічний випадок 1

До Тернопільської обласної лікарні госпіталізовано дівчину віком 15 років зі скаргами на артралгію, почервоніння ока, яке утримувалося протягом 5 діб і супроводжувалося болем, спровокованим рухом очей, світлобоязню, розмитістю, світлочутливістю, зниженням зору.

З анамнезу з'ясовано, що укус кліща на спині був місяць тому, лікування антибіотиками не отримувала. Незабаром виник головний біль і з'явилася ЕМ у розмірі 10 см.

Офтальмологічне обстеження: погіршення зору на ліве око (0,5 еквівалента Снеллена), а гострота зору на правому оці нормальна (1,0 еквівалент Снеллена). Зіниця — у нормі, кришталик — прозорий (рис. 1). Лівий диск зорового нерва набряклий (який також спостерігався на когерентній томографії та ультразвуковому дослідженні зору), рожевий, без явних крововиливів, судини злегка перевантажені, задній полюс, ямка та периферична хоріоретина виглядають нормальними.

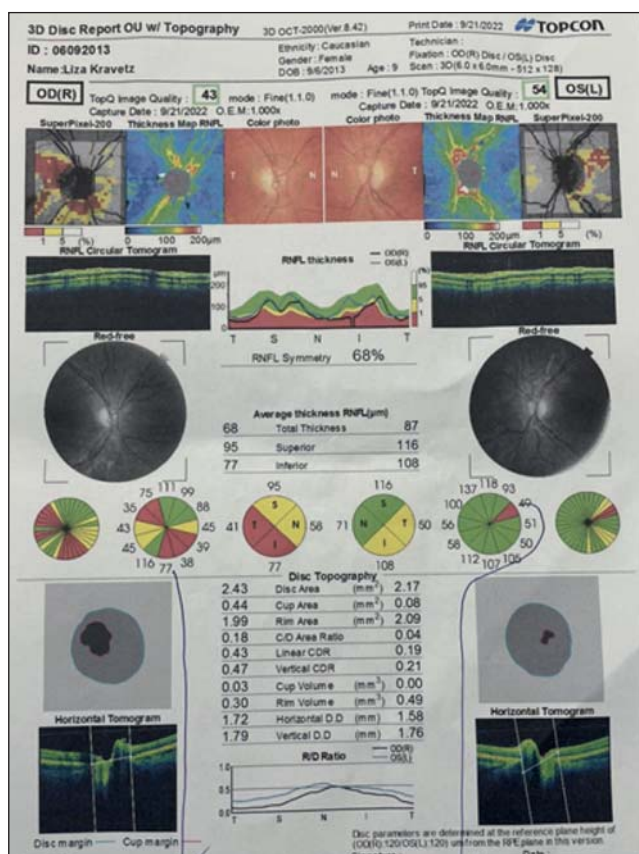


Рис. Оптична когерентна томографія з функцією ангиографії

Лабораторні обстеження: у сироватці крові хворої підвищені рівні прозапального інтерлейкіна-1 β , С-реактивного білка (25 мг/л), незначний лейкоцитоз (11×10^9 /л) із нормальною диференціальною кількістю лейкоцитів. Основні біохімічні аналізи крові, а також концентрація сироваткового білка, фібриногену, антинуклеарних антитіл і С3 — у нормі. Діагностика ХЛ обґрунтована даними ІФА IgM 187 U/ml (результат ≥ 22 RU/мл позитивний) *Borrelia burgdorferi sensu lato*, immunoblot-OspC *Borrelia afzelii*, *garinii* IgM-позитивний. За даними immunoblot VLsE *Borrelia burgdorferi* (VLs e-Bb), Flagellin (p41), BmpA (p39), OspC *Borrelia afzelii* (OspC Ba) — 67, OspC *Borrelia burgdorferi* (OspC Bb) — 60, OspC *Borrelia garinii* (OspC Bg) — 61, IgM (IgM) — 35 (референтні норми: інтенсивність показників 19–256 — результат позитивний).

Враховуючи характерні зміни, встановлено діагноз «Гострий однобічний панувейт із набряком диска зорового нерва». Поряд із лікуванням панувейту згідно з протоколом [11] призначено антибактеріальну терапію основного захворювання — доксакиклін у дозі 4 мг/кг на добу курсом 21.

Клінічний випадок 2

До офтальмолога звернулася мама з дівчинкою віком 10 років зі скаргами на розлади зору. З анам-

незу відомо, що за три доби до візиту після тренування з акробатики дитина бачила чорні плямки лівим оком, які батьки пов'язали з перевтомою. Наступної доби все було в нормі, а ще за добу після нічного сну дівчинка бачила лівим оком чорний екран. За деякий час (менше години) зір почав відновлюватися. Мама з дочкою звернулися до офтальмолога, який провів спеціалізований огляд. Після ретельного вивчення епідеміологічного анамнезу з'ясовано, що укусу кліща не було. Контакт дівчинки з інфекційними хворими протягом 21 доби заперечували.

Медичний висновок офтальмолога: у скловидному тілі плаваючі помутніння у вигляді клітинного екссудату, які періодично затуляють поле зору. Лікарем-офтальмологом скерована до інфекціоніста.

Проведено диференційний діагноз із новоутвореннями, запальними ураженнями центральної нервової системи, інфекційними захворюваннями (вірусом імунодефіциту людини, сифілісом, мієлопатією).

Проведено ІФА EIA (табл. 1):

- IgM до *Borrelia burgdorferi* — позитивний;
- IgG до *Borrelia burgdorferi* — негативний;
- IgM до *Bartonella henselae* — позитивний.

На рисунку сектори проаналізовано як потовщення перипапільного шару нервових волокон, зумовлені частковою екранізацією, помутнінням у скловидному тілі.

Двоетапним методом, а саме враховуючи дані аналізу immunoblot (табл. 2), ХЛ не підтверджено (оскільки підтвердженням вважаються чотири позитивні показники).

Після уточнення та повторного збору епідеміологічного анамнезу встановлено діагноз «Хвороба котячих подряпин — феліноз» (про що свідчили множинні подряпини на шкірі рук, паховий лімфаденіт, втомлюваність без специфічних змін у загальному аналізі крові), а ХЛ виключено.

Саме тому надзвичайно важливим є проведення двоетапної діагностики ХЛ, а не лише орієнтація на аналізи ІФА.

У зв'язку з проведенням інформаційним пошуком, враховуючи досвід клінічних спостережень, запропоновано такий алгоритм діагностики ХЛ у дітей [2,14,18]:

1. Збір скарг.
2. Збір даних історії життя дитини з виявленням преморбідного фону.
3. Проведення диференційного діагнозу: віруси, СНІД, цитомегаловірусна інфекція з ураженням сітківки, прості герпеси (гострий

Таблиця 1

Результати біо/імунохімічного дослідження

Показник	Результат	Референтний інтервал
Біо/імунохімія		
<i>Toxoplasma gondii</i> , антитіла IgM	0,26	<0,83 — негативний результат 0,83—<1,0 — сумнівний результат ≥1,0 — позитивний результат
Імунологія - ELISA		
<i>Borrelia burgdorferi</i> , антитіла IgG	0,14	<0,8 — негативний результат 0,8—<1,0 — сумнівний результат ≥1,0 — позитивний результат
<i>Borrelia burgdorferi</i> , антитіла IgM	2,03	<0,8 — негативний результат 0,8—<1,0 — сумнівний результат ≥1,0 — позитивний результат

Таблиця 2

Результати аналізу immunoblot

Показник	Результат	Референтний інтервал
<i>Borrelia burgdorferi</i>, антитіла IgG (блот-аналіз)		
Lipid Bb (<i>Borrelia burgdorferi</i>)	не виявлений	не виявлений
p83	не виявлений	не виявлений
p41	виявлений	не виявлений
p39	не виявлений	не виявлений
OspC (<i>Borrelia afzelii</i>)	пограничний результат	не виявлений
p58	не виявлений	не виявлений
p21	не виявлений	не виявлений
p20	не виявлений	не виявлений
p19	не виявлений	не виявлений
p18	не виявлений	не виявлений
IgG	не виявлений	не виявлений

некроз сітківки) (вірус простого герпесу типу 1 і 2, вірус вітряної віспи), вроджена краснуха, лімфоцитарний хоріоменінгіт, токсоплазмоз, гельмінти, токсокогеноцитоз, токсокогеностомоз, токсокароз, кандидоз, хоріоїдальний пневмоцистоз, бактерії, туберкульоз, сифіліс у дітей.

4. Епідеміологічний анамнез зі встановленням дати укусу кліща в дитини (проживання або переїзд до ендемічного регіону, наявність даних про укуси кліща).

5. Наявні об'єктивні зміни у хворої дитини, характерні для ранньої дисемінованої стадії бореліозу.

6. Офтальмоскопія, оптична когерентна томографія з функцією ангиографії.

7. Клінічні та імунологічні методики, у тому числі визначення титрів IgM і IgG методом ІФА, immunoblot.

Висновки

У педіатрів має бути настороженість до ХЛ, особливо в жителів ендемічних областей.

Доведена необхідність призначення профілактичного лікування ХЛ у дітей, які зазнали укусу кліщів.

Діагноз ХЛ у дітей має бути лабораторно підтверджено двоетапним методом (серологічні тести ІФА та вестерн-блот), що підтверджує клінічні прояви захворювання.

Лікарі-педіатри часто шукають серологічні докази інфекції *Borrelia burgdorferi* у пацієнтів із невизначеними дифузними скаргами і можуть недооцінити лабораторні підтвердження.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Berglund J, Eitrem R, Ornstein K et al. (1995). An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *English Medical Journal*. 333; 20: 1319–1327.
- Bray L, Jeffries M. (2022, Sep 28). P45 Lyme-associated uveitis: Panuveitis and positive Lyme results - is it a masquerade or the real deal? *Rheumatol Adv Pract*. 6 (1): rkac067.045. doi: 10.1093/rap/rkac067.045. PMID: PMC9515823.
- Caulfield AJ, Pritt BS. (2015). Lyme disease coinfections in the United States. *Clin. Lab. Med*. 35; 4: 827–846.
- Centers for Disease Control and Prevention. (1995). Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 44: 590–591.

5. Engstrom SM, Shoop E, Johnson RC. (1995). Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease. *J Clin Microbiol.* 33(2): 19–22. doi: 10.1128/jcm.33.2.419-427.1995.
6. Esposito S, Bosis S, Sabatini C et al. (2013). *Borrelia burgdorferi* infection and Lyme disease in children. *International Journal of Infectious Diseases.* 17; 3: 153–158.
7. Huppertz H, Bartmann P, Heininger U et al. (2012). Nentwich Rational diagnostic strategies for Lyme borreliosis in children and adolescents: recommendations by the Committee for Infectious Diseases and Vaccinations of the German Academy for Pediatrics and Adolescent Health. *Eur. J. Pediatr.* 171: 1619–1624. doi: 10.1007/s00431-012-1779-4.
8. Копча ВС та ін. (2016). Діагностичні можливості імунного блотингу при бореліозі. [Копча ВС та ін. (2016). Діагностичні можливості імунного блотингу при бореліозі]. URL: <https://health-ua.com/article/6780-dagnostichn-mozhlyvost-munnogo-blotingu-pri-boreloz>.
9. McCarthy CA, Helis JA, Daikh BE. (2022). Lyme Disease in Children, *Infectious Disease Clinics of North America.* 36 (3): 593–603. ISSN 0891–5520, ISBN 9780323972925, <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.03.002>.
10. Moore A, Nelson C, Molins C et al. (2016). Current guidelines, common clinical pitfalls, and future directions for laboratory diagnosis of Lyme disease, United States. *Emerging Infectious Diseases.* 22; 7: 1169–1177. doi: 10.3201/eid2207.151694. PMID: 27314832; PMCID: PMC4918152.
11. МОЗ України. (2007). Протокол надання медичної допомоги хворим з іридоциклітом (іритом, іридоциклітом, увеїтом). Додаток до наказу МОЗ України від 15.03.2007 № 117. [МОЗ України. (2007). Протокол надання медичної допомоги хворим з іридоциклітом (іритом, іридоциклітом, увеїтом). Додаток до наказу МОЗ України від 15.03.2007 № 117].
12. Nykytyuk S, Klymnyuk SI, Levenets S. (2019). Laboratory diagnostics of lyme borreliosis in children with ticks bites in Ternopil region. *Georgian medical news.* 11(296): 32–36.
13. Osikowicz LM, Rizzo MR, Hojgaard A, Maes SE, Eisen RJ. (2023). Detection of *Borrelia burgdorferi sensu lato* species in host-seeking Ixodes species ticks in the United States, *Ticks and Tick-borne Diseases.* 15 Issue 1, 2024, 102270, ISSN 1877-959X.
14. Park BH, Kwon HJ, Park SW, Lee JE, Byon I. (2023). A Case of Lyme Disease Presenting as Bilateral Panuveitis. *Ocular Immunology and Inflammation.* doi: 10.1080/09273948.2023.2231534.
15. Shapiro ED. (2014). Lyme Disease. *The new england journal of medicine.* 370: 1724–1731. doi: 10.1056/NEJMc1314325.
16. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. (2012). Lyme borreliosis. *Lancet.* 379: 461–473.
17. Steere AC. (2001). Lyme disease. *N. Engl. J. Med.* 345; 2: 115–125. doi: 10.1056/nejm200107123450207.
18. Voulgari N, Blanc CM, Guido V, Rossi DC, Guex-Crosier Y, Hoogewoud F. (2021, Aug 28). Tick-borne encephalitis related uveitis: a case report. *BMC Ophthalmol.* 21(1): 315. doi: 10.1186/s12886-021-02068-1. PMID: 34454464; PMCID: PMC8403360.
19. Wormser GP et al. (2006). The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 43; 9: 1089–1134. doi: 10.1086/508667.

Відомості про авторів:

Никитюк Світлана Олексіївна — к. мед. н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І. Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, вул. акад. Сахарова, 2; тел. +38 (0352) 26-90-61. <https://orcid.org/0000-0003-3146-9664>.

Гаріян Тетяна Вікторівна — к. мед. н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І. Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, вул. акад. Сахарова, 2; тел. +38 (0352) 26-90-61. <https://orcid.org/0000-0002-9882-9831>.

Левенець Софія Сергіївна — к. мед. н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І. Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, вул. акад. Сахарова, 2; тел. +38 (0352) 26-90-61. <https://orcid.org/0000-0002-2400-8328>.

Сверстюк Андрій Степанович — д. тех. н., проф. каф. медичної інформатики Тернопільського НМУ імені І. Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, вул. акад. Сахарова, 2. <https://orcid.org/0000-0001-8644-0776>.

Стаття надійшла до редакції 11.03.2023 р., прийнята до друку 18.11.2023 р.



WORLD THROMBOSIS DAY
13 OCTOBER

#Ukraine_support WTD 2024

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