

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

3(115)/2021

Передплатний індекс 09850

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

КИЇВ 2021



WORLD THROMBOSIS DAY

13.10.2021

**V науково-практична конференція,
Присвячена **WORLD THROMBOSIS DAY****

«Тромбопрофілактика в Україні. Сучасні світові тенденції»

Захід включено до реєстру з'їздів, конгресів,
симпозіумів та науково-практичних конференцій на 2021 рік

**Обов'язкова реєстрація на сайті
wtd-ukraine.org**

ЗА ПІДТРИМКИ:



ДЕПАРТАМЕНТ
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
КИЇВСЬКОЇ МІСЬКОЇ
ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ



Група компаній
ME
МедЕксперт

СУЧАСНА КОМБІНАЦІЯ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ

ХЬЮМЕР

Флікс^{Flix}

ПРОМИВАТИ НІС ПРОСТО!



ВІД 1
МІСЯЦЯ

- ↑ • Очищення слизової оболонки носа від алергенів
- Посилення мукоциліарного кліренсу
- Покращення сприйняття інтраназальних лікарських засобів
- ↓ • Скорочення тривалості контакту з алергенами
- Зниження сухості слизової оболонки порожнини носа, її зволоження
- Зменшення потреби в антигістамінних препаратах та ендоназальних кортикостероїдах

ПРОТИАЛЕРГІЙНИЙ ЕФЕКТ
ВИРАЖЕНИЙ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ
ВІДСУТНІСТЬ СИСТЕМНОЇ ДІЇ



ВІД 2
РОКІВ

- <12 ДІТЬМ ВІД 2 ДО 11 РОКІВ
 - Терапевтична доза: по 1 впорскуванню в кожную ніздрю 1 раз на добу (всього 100 мкг/добу)
- >12 ДОРΟΣЛИМ І ДІТЬМ ВІД 12 РОКІВ
 - Початкова доза: по 2 впорскування в кожную ніздрю 1 раз на добу (всього 200 мкг/добу)
 - Підтримуюча доза: по 1 впорскуванню в кожную ніздрю 1 раз на добу (всього 100 мкг/добу)

Реклама медичних виробів. «Хьюмер 050 Гіпертонічний», «Хьюмер 150 для дорослих», «Хьюмер 150 для дітей». Декларація відповідності №НН050/01/UA, №Н150/01/UA. Виробник: «Лабораторіє УРГО», Франція. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем та уважно ознайомтеся з інструкцією. Є протипоказання. - DMUA.Num.19.09.03

Інформація про лікарський засіб - Флікс - спрей назальний, суспензія 0,05% по 9 г або по 18 г у флаконах з насосом-дозатором №1 (70 доз або 140 доз) - Склад: діюча речовина: мометазону фуроату; 1 доза містить 51,8 мкг мометазону фуроату моногідрату, що еквівалентно 50 мкг мометазону фуроату; допоміжні речовини. Лікарська форма. Спрей назальний, суспензія 0,05% по 9 г або 18 г у поліетиленовому флаконі з насосом-дозатором. Фармакотерапевтична група. Протинабряжкові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Код АТХ R01A D09. Побічні реакції. Носова кровотеча, фарингіт, відчуття печіння у носі, відчуття подразнення у носі, виразки в носі, головний біль, подразнення горла, біль у животі, діарея, нудота та ін. Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці. Не заморожувати. Термін придатності. Для флаконів місткістю 9 г – 2 роки, для флаконів місткістю 18 г – 3 роки. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. АБДІ ІБРАХІМ Ілач Санай ве Тіджарет А.Ш., Туреччина. Заявник. Дельта Медікел Промоушнз АГ, Швейцарія. Р.П. МОЗ України: UA/13463/01/01. Наказ МОЗ №1438 від 24.06.2019.

Повна інформація про застосування та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкціях для медичного застосування або в листках-вкладишах. Флікс/Флікс, SCHONEN – зареєстровані торговельні знаки «Дельта Медікел Промоушнз АГ». Представництво «Дельта Медікел Промоушнз АГ»: вул. Чорновола, 43, м. Вишневе, Київська обл., 08132. Тел. (044) 585-00-41 - DMUA.FLIX.21.03.01.

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

Emeritus Editor

Berezhniy V.V., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Editor-in-Chief

Chernyshova L.I., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

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

Chief Scientific Adviser

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

Deputy Editor-in-Chief

Mamenko M.E., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine;

Scientific Editor

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

Project Director D.O. Bakhtiyarova

Executive Editor I.O. Sheiko

Layout and design V.S. Scherbatykh

EDITORIAL BOARD

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

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

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

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of state registration KB 23879-13719 ПП from 15.03.2019, the Published since December 2003

Published with the scientific support of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Science of Ukraine»
Publishing frequency – 8 Times/Year

By the orders of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 612 from May 7, 2019 and No. 1301 from October 15, 2019, the journal «Modern Pediatrics. Ukraine» is included in the List of specialized scientific editions of Ukraine in the field of medical sciences, **category B**.

Recommended by the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol No.4 from 21.04.2021

Passed for printing 25.04.2021

Mailing address:

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

Format 60x90/8. Offset paper.
Conventional printed sheet. 13.95.
Total circulation is 8,000 copies.
Ord. No.26.04/01 from 26.04.2021
Printed from the final films
in the «Aurora-print» printing house,
Prichalnaya Str. 5, Kyiv, tel. (044) 550-52-44
Certificate A00No.777897 from 06.07.2009

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

© Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, 2021
© Bakhtiyarova D.O., 2021

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

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

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

Шеф-редактор

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

Головний редактор

Чернышова Л.І., доктор мед. наук, професор, НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

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

Головний науковий консультант

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

Заступник головного редактора

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

Науковий редактор

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

Директор проекту Д.О. Бахтіярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Щербатих

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Абатуров О.Є. (Дніпро, Україна)
Аряев М.І. (Одеса, Україна)
Банадига Н.В. (Тернопіль, Україна)
Бекетова Г.В. (Київ, Україна)
Богмат Л.Ф. (Харків, Україна)
Вайделієне Л. (Каунас, Литва)
Вереш Габор (Будапешт, Угорщина)
Волоха А.П. (Київ, Україна)
Гепше Н.А. (Москва, Росія)
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)
Іспаєва Ж.Б. (Алмати, Казахстан)
Квашніна Л.В. (Київ, Україна)
Козлов Р.С. (Смоленськ, Росія)

Козьявкін В.І. (Київ, Україна)
Косаковський А.Л. (Київ, Україна)
Крамарьов С.О. (Київ, Україна)
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)
Мізерницький Ю.Л. (Москва, Росія)
Моїсеєнко Р.О. (Київ, Україна)
Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)
Няньковський С.Л. (Львів, Україна)
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)
Осідак Л.В. (С.-Петербург, Росія)
Охотнікова О.М. (Київ, Україна)
Пагава К.І. (Тбілісі, Грузія)
Пилософф В. (Софія, Болгарія)
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)
Хусайн Ш. (Лондон, Велика Британія)
Чернишов В.П. (Київ, Україна)
Шадрін О.Г. (Київ, Україна)
Шедер О. (Стокгольм, Швеція)
Шишко Г.А. (Мінськ, Білорусь)
Шуцько Є.Є. (Київ, Україна)
Янковський Д.С. (Київ, Україна)

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

Свідоцтво про державну реєстрацію СМІ КВ № 23879-13719 ПР від 15.03.2019

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

Видається з грудня 2003 р.

Періодичність виходу — 8 разів на рік

Наказами МОН України від 07.05.2019 № 612 та від 15.10.2019 № 1301 журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включено до категорії Б Переліку спеціалізованих наукових видань України в галузі медичних наук. У виданні можуть бути опубліковані основні результати дисертаційних робіт

Затверджено вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика 21.04.2021, протокол №04

Підписано до друку 25.04.2021

Адреса для листування:

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

Формат 60x90/8. Папір офсетний.
Ум. др. арк. 17. Уч.-вид. арк. 13,95.
Загальний наклад 8 000 прим.
Зам. № 26.04/01 від 26.04.2021
Надруковано з готових фотоформ у типографії
«Аврора-прінт», м. Київ, вул. Причальна, 5,
тел. (044) 550-52-44
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.

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

© Національна медична академія післядипломної освіти, 2021

© Бахтіярова Д.О., 2021

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

Статтям журналу «Сучасна педіатрія. Україна» надається DOI

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

Київ 2021

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМЕНИ П.Л. ШУПИКА

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

3(115)/2021

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Ковальчук Т.А., Лучишин Н.Ю.
Особенности вегетативного гомеостаза та адаптаційного потенціалу в дітей із синкопе
- Романько М.Р.
Рекурентні епізоди гострого обструктивного ларингіту в дітей: можливі причини та підходи до профілактики
- Муратова Ш.Т.
Диагностированные нарушения минеральной плотности костной ткани и уровней кальцитропных гормонов у детей с ювенильным гипертиреозом

ОГЛЯДИ

- Дитятковський В.О., Абатуров О.Є., Науменко Н.В., Аліфіренко О.О., Пінаєва Н.Л., Таран С.Т., Філатова І.А.
Роль поліморфізму rs_7927894 гена FLG та загального IgE у прогнозуванні клінічних фенотипів атопічного дерматиту в дітей
- Мартинюк В.Ю., Знаменська Т.К., Швейкіна В.Б., Галаган В.О., Бікшаєва Я.Б., Швейкіна Х.І.
До питання вивчення судом у новонароджених та дітей раннього віку (особливості діагностики та клініко-генетичні характеристики епілептичних енцефалопатій)
- Бабінцева А.Г., Годованець Ю.Д., Ходзінська Ю.Ю., Попелюк Н.О., Кошурба І.В.
Міжнародні рекомендації з менеджменту новонароджених дітей з вродженою діафрагмальною килюю: огляд літератури
- Мочульська О.М.
Оцінка якості життя дітей з дерматологічними захворюваннями (огляд літератури)

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- Охотнікова О.М., Ткачова Т.М., Андрійко А.С., Кур'ян І.О.
Віддалені наслідки перенесеного в дитячому віці епізоду синдрому Лайєлла
- Фесенко М.Є., Цвіренко С.М., Щербань О.А., Козакевич В.К., Лебедєва Т.М.
Синдром Жильбера в новонародженій дитини (клінічний випадок)

ШКОЛА ЛІКАРЯ-ПРАКТИКА

- Iwona Krela—Ka'zmierniczak, Agata Czarnywojtek, Kinga Skoracka, Anna Maria Rychter, AlicjaEwa Ratajczak, Aleksandra Szymczak—Tomczak, Marek Ruchala, Agnieszka Dobrowolska
Чи існує ідеальна дієта, яка захищає від дефіциту йоду?
- Марушко Ю.В., Гищак Т.В.
Застосування альфа-казозепіну (Lactium®) та вітаміну В6 у клінічній практиці (огляд літератури)

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

- 5 Kovalchuk T.A., Luchyshyn N.Yu.
The features of autonomic nervous system homeostasis and adaptive potential in children with syncope
- 15 Romanko M.R.
Recurrent episodes of viral croup in children: potential causes and approaches to its prevention
- 23 Muratova S.T.
Diagnosed changes of bone mineral density and level of calcitropic hormones in children with juvenile hyperthyroidism

REVIEWS

- 31 Dityatkovsky V.O., Abaturov O.E., Naumenko N.V., Alifirenko O.O., Pinaeva N.L., Taran S.M., Filatova I.A.
The role of rs_7927894 FLG gene polymorphism and total IgE in predicting clinical phenotypes of atopic dermatitis in children
- 37 Martyniuk V.Yu., Znamenska T.K., Shveikina V.B., Galagan V.A., Bikshaeva Y.B., Shveikina Kh.I.
On the study of seizures in newborns and early age children (features of diagnosis and clinical and genetic characteristics of epileptic encephalopathies)
- 51 Babintseva A.G., Godovanets Yu.D., Khodzinska Yu.Yu., Popeliuk N.O., Koshurba
International recommendations on neonatal management with congenital diaphragmatic hernia: literature review
- 61 Mochulska O.M.
Evaluation of life quality in children with dermatological diseases (literature review)

CLINICAL CASE

- 69 Okhotnikova O.M., Tkachova T.M., Andriyko A.S., Kurian I.O.
Long-term consequences of Lyell's syndrome suffered in childhood
- 79 Fesenko M.Ye., Tsvirenko S.M., Scherban O.A., Kozakevych V.K., Liebiedieva T.M.
Gilbert's syndrome in a newborn (a clinical case)

PRACTICAL DOCTOR SCHOOL

- 83 Iwona Krela—Ka'zmierniczak, Agata Czarnywojtek, Kinga Skoracka, Anna Maria Rychter, AlicjaEwa Ratajczak, Aleksandra Szymczak—Tomczak, Marek Ruchala, Agnieszka Dobrowolska
Is There an Ideal Diet to Protect against Iodine Deficiency?
- 96 Marushko Yu.V., Hyshchak T.V.
Use of alpha-casozepine (Lactium®) and vitamin B6 in clinical practice (literature review)

УДК 616.839+616-097]-02:616.8-009.832-053.2/6

Т.А. Ковальчук, Н.Ю. Лучишин

Особливості вегетативного гомеостазу та адаптаційного потенціалу в дітей із синкопе

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.3(115): 5-14. doi 10.15574/SP.2021.115.5

For citation: Kovalchuk TA, Luchyshyn NYu. (2021). The features of autonomic nervous system homeostasis and adaptive potential in children with syncope. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(115): 5-14. doi 10.15574/SP.2021.115.5

Дослідження природи синкопе виявили, що його поява зумовлена відмовою компенсаторних рефлексорних механізмів автономної нервової системи. З огляду на це, визначення специфічних параметрів вегетативного гомеостазу та адаптаційного потенціалу може поліпшити диференційований підхід до визначення ризиків захворювання та сприяти ранній його діагностиці.

Мета — визначити і порівняти природу вегетативних та функціональних змін у дітей із синкопе різного генезу; виявити умови формування недостатньої вегетативної регуляції.

Матеріали та методи. Проведено комплексне обстеження 125 дітей віком 8–17 років із синкопе. Залежно від типу діти поділені на три групи спостереження: 81 дитина із вазовагальними синкопе, 25 — із синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії, 19 — із кардіогенними синкопе. До групи контролю увійшла 41 здорова дитина. Усім пацієнтам проведено клініко-функціональне обстеження серцево-судинної системи для ідентифікації особливостей вегетативного гомеостазу.

Результати. У дітей усіх груп дослідження переважав вегетативний дисбаланс із домінуванням симпатикотонії. Результати функціональних проб і розрахованих кількісних інтегративних показників показали підвищену вегетативну реактивність із виснаженням адаптаційних ресурсів організму у всіх групах дослідження, що зустрічалася достовірно частіше порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). У групі дітей із вазовагальними синкопе достовірно частіше визначався надмірний рівень ($p < 0,05$), а у групі дітей із синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії — недостатній рівень вегетативного забезпечення ($p < 0,05$). У дітей із вазовагальними та кардіогенними синкопе достовірно частіше порівняно з групою контролю виявлялися порушення міжсистемних кардіореспіраторних зв'язків ($p < 0,05$). Виявлено кореляційні зв'язки між параметрами вихідного вегетативного тону, вегетативного забезпечення діяльності серцево-судинної системи та проявами синкопе в дітей.

Висновки. Кореляційна залежність між патологічними типами реагування автономної нервової системи та частотою виникнення і тривалістю епізодів синкопе вказує на патогенетичний зв'язок між станом вегетативного забезпечення та здатністю серцево-судинної системи реагувати на зміни, викликані поточними впливами — тригерами синкопе. Це дає підстави для застосування показників стану вегетативного гомеостазу та адаптаційного потенціалу у прогнозуванні появи епізодів та контролі за ефективністю лікування дітей із синкопе.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, синкопе, вегетативний гомеостаз, адаптаційний потенціал.

The features of autonomic nervous system homeostasis and adaptive potential in children with syncope

T.A. Kovalchuk, N.Yu. Luchyshyn

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

The investigation of the nature of syncope shows that it is caused by failure of compensatory reflex mechanisms of the autonomic nervous system. Therefore, the determination of specific parameters of autonomic nervous system homeostasis and adaptive potential improves the approach to determining the clinical predictors of the syncope and facilitate its early diagnosis.

Purpose — to determine the nature and compare of autonomic dysregulation and functional changes of in children with syncope of different genesis, to identify the circumstances for the formation of insufficient autonomic regulation.

Materials and methods. The enrolled subjects were 125 children with syncope, aged 8–17 years, and 41 controls. Children were divided into three groups for analysis: 81 — with vasovagal syncope, 25 — with syncope due to orthostatic hypotension, 19 — with cardiogenic syncope. All children underwent a clinical and functional examination of the cardiovascular system to identify features of autonomic homeostasis.

Results. Autonomic imbalance with a predominance of sympathetic autonomic regulation was detected in children of all study groups. The results of functional tests and quantitative integrative indicators showed significantly increased autonomic reactivity with depletion of adaptive potential in all study groups ($p < 0.05$). Children with vasovagal syncope had excessive levels more often ($p < 0.05$), and children with syncope due to orthostatic hypotension had insufficient levels of autonomic support ($p < 0.05$). Violations of cardiorespiratory inter systemic connections were found in children with vasovagal and cardiogenic syncope significantly more often, compared to the control group ($p < 0.05$). Correlations were found between the parameters of the initial autonomic balance, autonomic support of the circulatory system, and the manifestations of syncope in children.

Conclusions. The correlation between pathological types of autonomic response and the frequency and duration of syncopal episode indicates a pathogenetic relationship between the state of autonomic support and the ability of the circulatory system to respond to triggers. Therefore, indicators of the autonomic homeostasis and adaptive potential can be applied for predicting the occurrence of syncopal episodes and monitoring of effective management of syncope in children.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: children, syncope, autonomic nervous system homeostasis, adaptive potential.

Особенности вегетативного гомеостаза и адаптационного потенциала у детей с синкопе

Т.А. Ковальчук, Н.Ю. Лучишин

Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевського, Украина

Исследование природы синкопе обнаружило, что его появление обусловлено отказом компенсаторных рефлексорных механизмов автономной нервной системы. Учитывая это, определение специфических параметров вегетативного гомеостаза и адаптационного потенциала может улучшить дифференцированный подход к определению рисков заболевания и способствовать ранней его диагностике.

Цель — определить и сравнить природу вегетативных и функциональных изменений у детей с синкопе различного генеза; выявить условия формирования недостаточной вегетативной регуляции.

Матеріали і методи. Проведено комплексне обстеження 125 дітей в віці від 8 до 18 років з синкопе. В залежності від типу дити вошли в три групи спостереження: 81 дитина з вазовагальним синкопом, 25 — з синкопом внаслідок ортостатическої гіпотензії, 19 — з кардіогенним синкопом. Групу контролю склав 41 здоровий дитина. Всім дітям проведено клініко-функціональне обстеження серцево-судинної системи з метою ідентифікації особливостей вегетативного гомеостазу.

Результати. У дітей всіх груп дослідження визначили вегетативний дисбаланс з перевагою симпатикотонії. Результати функціональних проб і розрахованих кількісних інтегративних показувачів показали підвищену вегетативну реактивність з виснаженням адаптаційних ресурсів організму во всіх групах дослідження, яка зустрічалася достовірно частіше порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). В групі дітей з вазовагальним синкопом достовірно частіше визначався надмірний рівень ($p < 0,05$), а в групі дітей з синкопом внаслідок ортостатическої гіпотензії — недостатній рівень вегетативного забезпечення ($p < 0,05$). У дітей з вазовагальним синкопом і кардіогенним синкопом достовірно частіше порівняно з групою контролю виявлялися порушення міжсистемних кардіореспіраторних зв'язків ($p < 0,05$). Виявлені кореляційні зв'язки між параметрами вихідного вегетативного тону, вегетативного забезпечення діяльності серцево-судинної системи і проявами синкопе у дітей.

Висновки. Кореляційна залежність між патологічними типами реакції автономної нервової системи і частотою виникнення і тривалістю епізодів синкопе вказує на патогенетичну зв'язок між станом вегетативного забезпечення і здатністю серцево-судинної системи реагувати на зміни, викликані поточними впливами-триггерами синкопе. Це дає підставу для застосування показувачів стану вегетативного гомеостазу і адаптаційного потенціалу в прогнозуванні виникнення епізодів синкопе і контролю за ефективністю лікування синкопальних станів у дітей.

Дослідження виконано в відповідності з принципами Хельсінкської декларації. Протокол дослідження схвалено Локальним етичним комітетом всіх учасуючих установ. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, обморози, вегетативний гомеостаз, адаптаційний потенціал.

Вступ

Налаштування автономної нервової системи (АНС) при фізіологічних і патологічних станах перебуває в центрі уваги сучасної медицини [23]. Дослідження показують, що порушення вегетативної регуляції вперше виявляються саме в дитячому віці [9,12,18,25]. На початкових стадіях ці порушення носять функціональний характер, проте у подальшому прогресують і спричиняють формування захворювань багатьох органів і систем дитячого організму. Крім того, саме АНС чинить вирішальний вплив на організацію адаптаційних процесів, що визначають виразність пристосувальних реакцій організму до мінливих умов внутрішнього і зовнішнього середовища [25].

Серед актуальних проблем дитячої кардіології є синкопальні стани, що характеризуються транзиторною втратою свідомості, часто спричинені постуральним стресом і можуть порушувати якість життя дітей та навіть бути загрозливими для життя [1,2,6,13]. Велика кількість причин, що провокують епізоди синкопальних станів і відсутність високоінформативних методів їх діагностики, спонукає до проведення досліджень, спрямованих на виявлення механізмів розвитку синкопе для вивчення впливу на ці механізми [3,19,21]. В іноземних наукових дослідженнях природи синкопе наведено твердження, що синкопальні стани становлять один з аспектів гетерогенної групи захворювань, спричинених порушеннями АНС [8,13,22]. При цьому принциповою особливістю їх виникнення вважається порушення нормальної серцево-судинної регуляції АНС [2,4,7,10]. Однак вивчення впливу пору-

шень постуральної гемодинамічної реакції та їхньої зв'язок із компенсаторними рефлекторними механізмами АНС при синкопе різного генезу ще не проводилося. Крім того, ідентифікація специфічних змін АНС, які виникають при синкопе різного генезу, може поліпшити диференційований підхід до визначення ризиків захворювання та сприяти ранній діагностиці.

Мета дослідження — визначити і порівняти природу вегетативних та функціональних змін у дітей із синкопе різного генезу; виявити умови формування недостатньої вегетативної регуляції.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 125 дітей віком 8–17 років із щонайменше одним епізодом синкопе впродовж останнього місяця до моменту звернення по медичну допомогу. Для діагностики синкопе застосовано діагностичні критерії Європейської асоціації кардіологів (2018) [5] — наявність транзиторної втрати свідомості, що характеризується раптовим початком, короткою тривалістю та спонтанним повним одужанням. Пацієнтів із проявами транзиторної втрати свідомості внаслідок травми голови виключено з дослідження. Усім дітям із синкопе виконано ретельний збір скарг та анамнезу (вік на момент першої втрати свідомості; фактори, які передували первинному синкопе; частоту, періодичність, стереотипність і серійність нападів; тригерні фактори; методи, які дають змогу попередити втрату свідомості; клінічні прояви в пресинкопальному, синкопальному і постсинкопальному періодах; параепілептичні феномени; спадкові фактори), фізикальне обстеження, у т.ч. тест активного ортостазу,

електрокардіографію (ЕКГ) у 12 відведеннях, ехокардіографію, холтеровське моніторування електричної активності серця впродовж 24 годин, електроенцефалографію. Усіх пацієнтів із синкопе оглянуто окулістом, неврологом і кардіологом. Для диференційної діагностики генезу синкопе використано Calgary Syncope Seizure Score (CSSS) та Modified Calgary Syncope Seizure Score (MCSSS) [26].

Тест активного ортостазу виконано покроково відповідно до протоколу, розробленого Н. Tanaka та ін. [24]. У положенні дитини лежачи на спині дослідник накладає пацієнтові манжету тонометра на плече, фіксує стетоскоп на руці над плечовою артерією. Після десятихвилинного відпочинку у положенні лежачи вимірює та вираховує середні значення частоти пульсу (ЧП) і величини артеріального тиску (АТ). Дослідник надуває манжету тонометра до рівня середнього значення систолічного артеріального тиску (САТ) і затискає гумову трубку затискачем. З дотриманням інструкцій за допомогою стетоскопа вислуховує приглушені тони Короткова. Дитина активно встає, дослідник вмикає секундомір і вислуховує тони Короткова. При ортостазі тони Короткова зникають (падіння АТ), але в нормі в середньому через 17 секунд з'являються знову (відновлення вихідного рівня АТ). Коли дослідник чує, що тони відновилися, він фіксує час на секундомірі — час відновлення вихідного рівня АТ. Дослідник знімає затискач і здуває манжету, вимірює АТ і ЧП звичайним методом на 1, 3, 5, 7 та 10-й хвилині. Нормальною реакцією на ортостаз вважають САТ ± 10 мм рт. ст., діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) ± 5 мм рт. ст., ЧП + 5–15 уд./хв.

Відповідно до Протоколу діагностики та лікування синкопе Європейської асоціації кардіологів (2018) [5], проведені нами фізикальні та лабораторно-інструментальні обстеження дали змогу поділити дітей із синкопе на три групи: вазовагальні синкопе (ВС, $n=81$); синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії (СВОГ, $n=25$); кардіогенні синкопе (КС, $n=19$).

Критерії залучення до групи ВС:

— синкопе виникає внаслідок відчуття болю, страху або перебування в положенні стоячи і пов'язане з типовим прогресуючим продромальним періодом (блідість, пітливість і/або нудота);

— не менше одного епізоду синкопе впродовж останнього місяця;

— нормальна реакція на тест активного ортостазу;

— відсутність структурних захворювань серця та даних ЕКГ, що свідчать про аритмогенний генез синкопе;

— відсутність на електроенцефалограмі ознак епілептиформної активності головного мозку;

— відсутність іншої очевидної етіології синкопе.

Критерії залучення до групи СВОГ:

— синкопе виникає під час або після вставання, тривалого перебування в положенні стоячи;

— ортостатична гіпотензія під час тесту активного ортостазу — падіння САТ ≥ 20 мм рт. ст. або ДАТ ≥ 10 мм рт. ст. від вихідних значень, або зниження САТ до < 90 мм рт. ст., що відтворює спонтанні симптоми;

— не менше одного епізоду синкопе впродовж останнього місяця;

— відсутність структурних захворювань серця та даних ЕКГ, що свідчать про аритмогенний генез синкопе;

— відсутність на електроенцефалограмі ознак епілептиформної активності головного мозку;

— відсутність іншої очевидної етіології синкопе.

Критерії залучення до групи КС:

— синкопе виникає під час навантажень або в положенні лежачи;

— патологічні зміни на ЕКГ (біфасцикулярна блокада; інші порушення внутрішньошлуночкової провідності з тривалістю QRS $> 0,12$ с; АВ-блокада II–III ступеня; персистуюча синусова брадикардія або фібриляція передсердь із ЧСС < 50 уд./хв; пароксизмальна суправентрикулярна або вентрикулярна тахікардія; синдроми преекзитації шлуночків; синдром подовженого або вкороченого інтервалу Q-T; синдром ранньої реполяризації шлуночків; синдром Бругада; аритмогенна кардіоміопатія правого шлуночка з епсилон-хвилями та негативними зубцями T у правих відведеннях; гіпертрофічна кардіоміопатія з гіпертрофією лівого шлуночка) і/або ехокардіограмі (структурні захворювання серця);

— не менше одного епізоду синкопе впродовж останнього місяця;

— нормальна реакція на тест активного ортостазу;

— відсутність іншої очевидної етіології синкопе.

До контрольної групи увійшла 41 практично здорова дитина аналогічного віку, яка не мала скарг, анамнестичних даних і клінічних ознак,

що свідчили про наявність будь-якого гострого чи хронічного захворювання.

У всіх обстежених дітей ЧП визначено в положенні лежачи та сидячи після перебування у стані спокою впродовж 10 хв. Офісний АТ визначено аускультативним методом згідно з чинними рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії 2016 року [14]. Після перебування пацієнта в спокої впродовж 10 хв. АТ виміряно в положенні лежачи та сидячи тричі з інтервалом у 3 хвилини на двох руках. За результат прийнято середнє значення з останніх двох вимірювань на тій руці, де АТ був вищий.

Пульсовий артеріальний тиск (ПАТ) обчислено за формулою:

$$\text{ПАТ} = \text{САТ} - \text{ДАТ},$$

де ПАТ — пульсовий артеріальний тиск, мм рт. ст.; САТ — систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.

Середній артеріальний тиск (СрАТ) визначено за формулою:

$$\text{СрАТ} = \text{ДАТ} + (\text{САТ} - \text{ДАТ}) / 3,$$

де СрАТ — середній артеріальний тиск, мм рт. ст.; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.; САТ — систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.

Дослідження АНС включало оцінку вихідного вегетативного тону, вегетативної реактивності та вегетативного забезпечення діяльності.

Вихідний вегетативний тонус визначено шляхом розрахунку вегетативного індексу Кердо [16]:

$$\text{ВІ} = 1 - \text{ДАТ} / \text{ЧСС},$$

де ВІ — вегетативний індекс, у.о.; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.; ЧСС — частота серцевих скорочень за 1 хвилину, уд./хв.

Повну вегетативну рівновагу (ейтонію) у серцево-судинній системі (ССС) діагностовано за умови ВІ=0. Цифрове значення ВІ>0 свідчило про симпатикотонію, ВІ<0 — ваготонію.

Для визначення вегетативної реактивності застосовано рефлекс Даніні—Ашнера [16]. При нормосимпатикотонії спостерігалось зменшен-

ня ЧСС на 4–10 уд./хв. Про зниження вегетативної реактивності (симпатикотонію) свідчило недостатнє або відсутнє зменшення ЧСС, тоді як підвищена вегетативна реактивність (ваготонія) реєструвалася при зменшенні ЧСС на понад 10 уд./хв.

Оцінку вегетативного забезпечення діяльності виконано за допомогою ортостатичної проби [16]. Суть проби полягала в аналізі змін ЧСС і АТ у відповідь на перехід тіла з горизонтального положення у вертикальне. Про нормальне вегетативного забезпечення діяльності свідчили короткочасний підйом САТ до 20 мм рт. ст., у меншій мірі ДАТ і/або збільшення ЧСС до 30 уд./хв при вставанні. Порушення вегетативного забезпечення діяльності проявлялося надмірним (підйом САТ більше ніж на 20 мм рт. ст.; самостійний підйом тільки ДАТ при вставанні; збільшення ЧСС при вставанні більш ніж на 30 уд./хв при відносно незмінному АТ) або недостатнім вегетативним забезпеченням діяльності (короткочасне падіння САТ більше ніж на 10 мм рт. ст. одразу після вставання, ДАТ знижується або підвищується).

Для аналізу міжсистемного кардіореспіраторного співвідношення калькулювали коефіцієнт Хільдебранта [16]:

$$\text{КХ} = \text{ЧСС} / \text{ЧД},$$

де КХ — коефіцієнт Хільденбранта, у.о.; ЧСС — частота серцевих скорочень за 1 хв, уд./хв; ЧД — частота дихання за 1 хв, п/хв.

Отримані результати в межах 2,8–4,9 свідчили про нормальні міжсистемні співвідношення, ≤2,7 підтверджували дискоординацію вегетативного забезпечення респіраторної та серцево-судинної систем за ваготонічним типом, ≥5,0 — за симпатикотонічним типом.

Величину адаптаційного потенціалу ССС визначали за методикою Р.М. Баєвського за формулою [16]:

$$\text{АП} = 0,011 \times \text{ЧСС} + 0,014 \times \text{САТ} + 0,008 \times \text{ДАТ} + 0,009 \times \text{МТ} + 0,014 \times \text{В} - 0,09 \times \text{ДТ} - 0,273,$$

де АП — адаптаційний потенціал ССС, у.о.; ЧСС — частота серцевих скорочень, уд./хв; САТ — систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.; МТ — маса тіла, кг; В — вік, роки; ДТ — довжина тіла, см.

Отримані значення адаптаційного потенціалу використовували для оцінки адаптаційних

Таблиця 1

Демографічні та клінічні показники обстежених груп дітей

Показник	Контрольна група (n=41)	Група ВС (n=81)		Група СВОГ (n=25)		Група КС (n=19)	
		результат	p	результат	p	результат	p
Вік, роки	13,46±0,42	14,06±0,24	p ₁ =0,0342 p ₃ =0,0582 p ₄ =0,6926	14,88±0,44	p ₁ =0,0564 p ₂ =0,0582 p ₄ =0,1207	13,68±0,64	p ₁ =0,1050 p ₂ =0,6926 p ₃ =0,1207
Хлопці/дівчата, абс.	24/17	46/35	p ₁ =0,8538 p ₃ =0,5225 p ₄ =0,3536	16/9	p ₁ =0,6595 p ₂ =0,5225 p ₄ =0,7593	13/6	p ₁ =0,4638 p ₂ =0,3536 p ₃ =0,7593
Вік на момент першого синкопе, роки	–	12,8±0,30	p ₃ =0,3819 p ₄ =0,1875	12,84±0,77	p ₂ =0,3819 p ₄ =0,1264	11,84±0,65	p ₂ =0,1875 p ₃ =0,1264
Кількість епізодів синкопе за життя, абс.	–	3,25±0,47	p ₃ =0,008* p ₄ =0,2373	6,68±1,59	p ₂ =0,0080* p ₄ =0,4003	5,37±1,67	p ₂ =0,2373 p ₃ =0,4003
Тривалість останнього епізоду пресинкопе, хв	–	1,09±0,16	p ₃ =0,5844 p ₄ =0,0638	0,90±0,22	p ₂ =0,5844 p ₄ =0,3027	0,68±0,25	p ₂ =0,0638 p ₃ =0,3027
Тривалість останнього епізоду синкопе, хв	–	1,71±0,26	p ₃ =0,5030 p ₄ =0,6796	1,47±0,30	p ₂ =0,5030 p ₄ =0,9528	1,47±0,33	p ₂ =0,6796 p ₃ =0,9528
Тривалість останнього епізоду постсинкопе, хв	–	102,80±23,03	p ₃ =0,2958 p ₄ =0,5299	159,00±78,40	p ₂ =0,2958 p ₄ =0,2757	148,20±52,53	p ₂ =0,5299 p ₃ =0,2757
CSSS, бали	–	1,68±0,22	p ₃ =0,1585 p ₄ =0,0018*	1,28±0,26	p ₂ =0,1585 p ₄ =0,0109*	-0,50±0,65	p ₂ =0,0018* p ₃ =0,0109*
MCSSS, бали	–	-2,90±0,17	p ₃ =0,0309* p ₄ =0,0173*	-3,60±0,19	p ₂ =0,0309* p ₄ =0,0002*	-1,90±0,32	p ₂ =0,0173* p ₃ =0,0002*
ІМТ, кг/м ²	18,82±0,38	19,59±0,37	p ₁ =0,4415 p ₃ =0,6606 p ₄ =0,8502	19,50±0,52	p ₁ =0,2315 p ₂ =0,6606 p ₄ =0,7671	20,67±1,37	p ₁ =0,8549 p ₂ =0,8502 p ₃ =0,7671
ЧП у положенні лежачи, уд./хв	72,20±0,86	71,68±0,97	p ₁ =0,3843 p ₃ =0,2412 p ₄ =0,3251	68,56±1,68	p ₁ =0,1405 p ₂ =0,2412 p ₄ =0,8963	68,32±2,60	p ₁ =0,2181 p ₂ =0,3251 p ₃ =0,8963
САТ у положенні лежачи, мм рт. ст.	106,30±0,96	105,60±1,26	p ₁ =0,9094 p ₃ =0,3799 p ₄ =0,5920	104±2,18	p ₁ =0,1797 p ₂ =0,3799 p ₄ =0,2706	106,60±2,48	p ₁ =0,7326 p ₂ =0,5920 p ₃ =0,2706
ДАТ у положенні лежачи, мм рт. ст.	65,85±0,94	65,31±0,99	p ₁ =0,7307 p ₃ =0,6050 p ₄ =0,7921	64,40±1,42	p ₁ =0,3548 p ₂ =0,6050 p ₄ =0,5223	66,05±1,69	p ₁ =0,9873 p ₂ =0,7921 p ₃ =0,5223
ЧП у положенні сидячи, уд./хв	83,44±1,31	82,04±1,16	p ₁ =0,4545 p ₃ =0,0287* p ₄ =0,4039	76,44±2,06	p ₁ =0,0047* p ₂ =0,0287* p ₄ =0,5858	78,95±3,25	p ₁ =0,1232 p ₂ =0,4039 p ₃ =0,5858
САТ у положенні сидячи, мм рт. ст.	113,50±1,01	112,30±1,49	p ₁ =0,7206 p ₃ =0,0164* p ₄ =0,6320	105,80±2,18	p ₁ =0,0013* p ₂ =0,0164* p ₄ =0,0142*	114,50±2,57	p ₁ =0,9430 p ₂ =0,6320 p ₃ =0,0142*
ДАТ у положенні сидячи, мм рт. ст.	68,29±1,04	67,85±1,06	p ₁ =0,7450 p ₃ =0,1629 p ₄ =0,7989	64,72±1,45	p ₁ =0,0504 p ₂ =0,1629 p ₄ =0,1694	68,42±1,91	p ₁ =0,8988 p ₂ =0,7989 p ₃ =0,1694
ПАТ, мм рт. ст.	46,46±1,77	43,9±0,83	p ₁ =0,3186 p ₃ =0,0309* p ₄ =0,8986	40,12±1,44	p ₁ =0,0051* p ₂ =0,0309* p ₄ =0,0580	45,89±2,45	p ₁ =0,4456 p ₂ =0,8986 p ₃ =0,0580
СрАТ, мм рт. ст.	82,57±1,03	81,59±1,17	p ₁ =0,6904 p ₃ =0,0717 p ₄ =0,4848	77,91±1,62	p ₁ =0,0098* p ₂ =0,0717 p ₄ =0,0137*	83,64±1,82	p ₁ =0,7029 p ₂ =0,4848 p ₃ =0,0137*
ЧД, п/хв	19,76±0,54	18,84±0,18	p ₁ =0,0819 p ₃ =0,2675 p ₄ =0,2552	18,40±0,28	p ₁ =0,0161* p ₂ =0,2675 p ₄ =0,9433	18,32±0,28	p ₁ =0,0164* p ₂ =0,2552 p ₃ =0,9433

Примітки: CSSS – Calgary Syncope Seizure Score; MCSSS – Modified Calgary Syncope Seizure Score; ІМТ – індекс маси тіла; ЧП – частота пульсу; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ПАТ – пульсовий артеріальний тиск; СрАТ – середній артеріальний тиск; ЧД – частота дихання. p₁ – достовірність різниці порівняно з показником контрольної групи; p₂ – достовірність різниці порівняно з показником групи ВС; p₃ – достовірність різниці порівняно з показником групи СВОГ; p₄ – достовірність різниці порівняно з показником групи КС. У всіх випадках для порівняння двох незалежних вибірок використано критерій Манна-Вітні, окрім показника хлопці/дівчата, де застосовано критерій χ². * – статистично достовірна різниця між групами (p<0,05).

можливостей ССС: $\leq 2,10$ у.о. — задовільна адаптація; 2,11–3,20 у.о. — напруга механізмів адаптації; 3,21–4,30 у.о. — незадовільна адаптація, $\geq 4,31$ у.о. — зрив адаптації.

Усі респонденти взяли участь у дослідженні лише після підписання інформованої згоди дітьми та їхніми батьками. У роботі дотримано етичних принципів щодо людей, які є суб'єктами дослідження, з урахуванням основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, у яких людина виступає їх об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki; 1964, 2000, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (2007).

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснено за допомогою статистичного пакету програми SPSS 12.0 для Windows. Результати вимірювань наведено як середнє арифметичне (M) \pm середнє квадратичне відхилення (m). Для порівняння двох незалежних вибірок використано U-критерій Манна–Вітні. Зіставлення частотних характеристик якісних

показників здійснено з використанням критерію χ^2 . Для з'ясування зв'язку між досліджуваними показниками проведено кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта кореляції Спірмена. Значущість відмінностей прийнято за вірогідну при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами статистичного аналізу отриманих в обстеженні дітей груп спостереження даних не виявлено достовірної різниці за віковим складом і статевою приналежністю. За приблизно таким самим віковим і гендерним складом підібрано групу контролю. У власному дослідженні та за даними інших дослідників [17,20] появу синкопе вперше в дітей груп дослідження виявлено в середньому у віці 12–13 років. Установлено, що кількість епізодів була найбільшою в дітей із СВОГ (у середньому — $6,68 \pm 1,59$), що достовірно відрізнялося від цього показника в дітей із ВС (у середньому — $3,25 \pm 0,47$). Достовірної різниці тривалості останнього з епізодів пресинкопе

Таблиця 2

Вегетативний гомеостаз та адаптаційний потенціал у дітей із вазовагальними синкопе та в контрольній групі

Показник	Контрольна група (n=41)		Група ВС (n=81)		χ^2	p
	n	%	n	%		
Вихідний вегетативний тонус						
Ейтонія	7	17,1	6	7,4	2,67	0,1022
Симпатикотонія	33	80,5	70	86,4	0,73	0,3934
Ваготонія	1	2,4	5	6,2	0,81	0,3677
Вегетативна реактивність						
Нормальна	30	73,2	42	51,9	5,12	0,0237*
Підвищена	5	12,2	31	38,3	8,90	0,0029*
Знижена	6	14,6	8	9,8	0,57	0,4507
Вегетативне забезпечення діяльності						
Нормальне	36	87,8	63	77,8	1,79	0,1811
Надмірне	3	7,3	18	22,2	4,24	0,0394*
Недостатнє	2	4,9	0	0,0	4,02	0,0451*
Рівень міжсистемних співвідношень						
Нормальний тип	39	95,2	70	86,4	2,17	0,1412
Симпатикотонічний тип	1	2,4	11	13,6	4,38	0,0364*
Ваготонічний тип	1	2,4	0	0,0	1,99	0,1581
Рівень адаптації серцево-судинної системи						
Задовільна адаптація	30	73,2	55	67,9	0,36	0,5498
Напруга механізмів адаптації	11	26,8	26	32,1	0,36	0,5498
Незадовільна адаптація	0	0,0	0	0,0	–	–
Зрив адаптації	0	0,0	0	0,0	–	–

Примітки: зіставлення частотних характеристик якісних показників проведено з використанням критерію χ^2 ; * — статистично достовірна різниця між групами ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Вегетативний гомеостаз та адаптаційний потенціал у дітей із синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії і в контрольній групі

Показник	Контрольна група (n=41)		Група СВОГ (n=25)		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Вихідний вегетативний тонус						
Ейтонія	7	17,1	5	20,0	0,09	0,7649
Симпатикотонія	33	80,5	20	80,0	0,00	0,9614
Ваготонія	1	2,4	0	0,0	0,62	0,4314
Вегетативна реактивність						
Нормальна	30	73,2	11	44,0	5,62	0,0178*
Підвищена	5	12,2	8	32,0	3,85	0,0497*
Знижена	6	14,6	6	24,0	0,92	0,3386
Вегетативне забезпечення діяльності						
Нормальне	36	87,8	0	0,00	48,29	0,0000*
Надмірне	3	7,3	0	0,00	1,92	0,1663
Недостатнє	2	4,9	25	100,0	58,13	0,0000*
Рівень міжсистемних співвідношень						
Нормальний тип	39	95,2	24	96,0	0,03	0,8681
Симпатикотонічний тип	1	2,4	1	4,0	0,13	0,7197
Ваготонічний тип	1	2,4	0	0,0	0,62	0,4314
Рівень адаптації серцево-судинної системи						
Задовільна адаптація	30	73,2	21	84,0	1,04	0,3085
Напруга механізмів адаптації	11	26,8	4	16,0	1,04	0,3085
Незадовільна адаптація	0	0,0	0	0,0	–	–
Зрив адаптації	0	0,0	0	0,0	–	–

Примітки: зіставлення частотних характеристик якісних показників проведено з використанням критерію χ^2 ; * – статистично достовірна різниця між групами ($p < 0,05$).

та синкопе в дітей усіх груп не виявлено, — епізоди тривали відповідно 42–66 с і 88–102 с.

За результатами досліджень вегетативного гомеостазу при різних станах простежено залежність його параметрів від фізичного розвитку [15]. У власному дослідженні індекс маси тіла (ІМТ) у дітей основних груп достовірно не відрізнявся, що дозволило виключити вплив даного показника на отримані результати оцінки вегетативного гомеостазу. Загалом, клінічну характеристику дітей наведено в таблиці 1.

За результатами функціонального тестування ССС дітей у стані спокою встановлено, що середні їх значення були в межах середньовікової норми і не мали достовірних відмінностей у дітей різних груп дослідження. Однак реакція ССС на фізіологічні подразники в дітей із синкопе різного генезу відрізнялася. Порівняння частотних характеристик якісних показників, за якими досліджували вегетативний гомеостаз у дітей з різними типами синкопе порівняно з групою контролю, наведено в таблицях 2, 3 і 4.

Відомо, що в умовах спокою оптимальний стан центральних та автономних механізмів регуляції характеризується нормотонічним і помірно ваготонічним типами АНС [11]. Аналіз отриманих нами даних виявив, що у близько 68,4–86,4% дітей усіх груп дослідження переважав вегетативний дисбаланс із домінуванням симпатикотонії, що у шкільному віці розглядається як варіант забезпечення вегетативного тону за рахунок функціональних резервів та ускладнює формування відповідного еферентного симпатичного тону для підтримки периферичного опору під час ортостатичного стресу, що у своїх дослідженнях підтверджують M. Béchir та ін. [4]. Попри схожість параметрів вихідного вегетативного тону, у всіх групах дослідження (ВС, СВОГ і КС) достовірно частіше порівняно з групою контролю ($p < 0,05$) зустрічалася підвищена вегетативна реактивність, що є відображенням виснаження адаптаційних ресурсів організму [25].

Таблиця 4

Вегетативний гомеостаз і адаптаційний потенціал у дітей із кардіогенним синкопе та в контрольній групі

Показник	Контрольна група (n=41)		Група КС (n=19)		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Вихідний вегетативний тонус						
Ейтонія	7	17,1	3	15,8	0,02	0,9012
Симпатикотонія	33	80,5	13	68,4	1,06	0,3040
Ваготонія	1	2,4	3	15,8	0,02	0,9012
Вегетативна реактивність						
Нормальна	30	73,2	11	57,9	0,00	0,9903
Підвищена	5	12,2	7	36,8	4,93	0,0264*
Знижена	6	14,6	1	5,3	1,11	0,2929
Вегетативне забезпечення діяльності						
Нормальне	36	87,8	16	84,2	0,15	0,7032
Надмірне	3	7,3	3	15,8	1,04	0,3089
Недостатнє	2	4,9	0	0,0	0,96	0,3275
Рівень міжсистемних співвідношень						
Нормальний тип	39	95,2	14	73,7	5,79	0,0161*
Симпатикотонічний тип	1	2,4	4	21,1	5,89	0,0152*
Ваготонічний тип	1	2,4	1	5,2	0,32	0,5708
Рівень адаптації серцево-судинної системи						
Задовільна адаптація	30	73,2	13	68,4	0,14	0,7041
Напруга механізмів адаптації	11	26,8	6	31,6	0,14	0,7041
Незадовільна адаптація	0,0	0	0	0,0	–	–
Зрив адаптації	0,0	0	0	0,0	–	–

Примітки: зіставлення частотних характеристик якісних показників проведено з використанням критерію χ^2 ; * – статистично достовірна різниця між групами ($p < 0,05$).

Таблиця 5

Кореляційна матриця показників вегетативного гомеостазу і адаптаційного потенціалу та деяких клінічних показників у дітей із синкопе (n=125)

Показник	Вихідний вегетативний тонус	Вегетативна реактивність	Вегетативне забезпечення діяльності	Рівень міжсистемних співвідношень	Рівень адаптації серцево-судинної системи
Вік, роки	-0,11	-0,05	0,16	-0,16	-0,11
Стать	0,14	0,05	-0,02	0,14	0,03
ІМТ	-0,11	-0,04	0,06	-0,08	0,46*
Вік на момент першого синкопе, роки	-0,07	-0,02	0,11	-0,08	-0,10
Кількість епізодів синкопе за життя, абс.	-0,03	-0,00	0,22*	-0,16	-0,12
Тривалість останнього епізоду пресинкопе, хв	0,12	-0,00	-0,15	-0,20*	-0,05
Тривалість останнього епізоду синкопе, хв	-0,12	-0,02	-0,00	-0,18*	-0,05
Тривалість останнього епізоду постсинкопе, хв	0,08	0,11	-0,10	-0,07	-0,02
Час відновлення вихідного АТ в ортостазі, с	-0,19*	0,11	0,37*	-0,03	-0,04
CSSS, бал	0,12	-0,06	-0,14	-0,00	0,02
MCSSS, бал	0,00	0,19*	0,03	0,12	0,19*

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла; CSSS – Calgary Syncope Seizure Score; MCSSS – Modified Calgary Syncope Seizure Score. Для кореляційного аналізу використано коефіцієнти рангової кореляції Спірмена; * – статистично вірогідні кореляції ($p < 0,05$).

Відмінності в рівнях вегетативного забезпечення діяльності ССС, порівняно з групою контролю, відмічалися у групі дітей із ВС, де дані достовірно відрізнялися в дітей з надмірним його рівнем (22,2%, $p < 0,05$), та у групі дітей із СВОГ, в якій у 100% обстежених діагностувався недостатній його рівень ($p < 0,05$), що вказували на наявність напруження забезпечення необхідних компенсаторно-приспосувальних реакцій організму дітей та адаптаційних процесів.

Дискоординація вегетативної регуляції респіраторної і кардіальної систем за симпатикотонічним типом достовірно частіше спостерігалася в дітей із ВС і КС ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю. Тобто в цих дітей унаслідок порушення ерготропної функції АНС відбувається напруження автономних і центральних механізмів вегетативної регуляції [16].

Порівняння рівня адаптації ССС у дітей груп спостереження з цим показником контрольної групи достовірної різниці не виявило,

оскільки він залежить від гемодинамічних показників у стані спокою.

Підсумовуючи отримані результати вивчення вегетативного гомеостазу та адаптаційного потенціалу в дітей із синкопе, доведено наявність кореляційної залежності між проявами синкопе та механізмами функціонування АНС (табл. 5).

Встановлено, що кількість епізодів синкопе має достовірні кореляційні зв'язки із вегетативним забезпеченням діяльності ССС ($r=+0,22$, $p<0,05$), а тривалість пресинкопе і синкопе достовірно залежать від виразності міжсистемних кардіореспіраторних співвідношень (відповідно $r=-0,20$, $p<0,05$ та $r=-0,18$, $p<0,05$).

Ортостатична дисрегуляція в дітей із синкопе, яку визначали за часом відновлення вихідного АТ в ортостазі, достовірно корелювала з рівнем вегетативного забезпечення діяльності ССС ($r=+0,37$, $p<0,05$) і залежала від вихідного вегетативного тону ($r=-0,19$, $p<0,05$).

У цьому дослідженні встановлено, що характер і виразності проявів синкопе, виявлених за опитувальником МСССС, корелюють із рівнем вегетативного забезпечення діяльності

ССС ($r=+0,19$, $p<0,05$) і рівнем адаптаційних можливостей ССС ($r=+0,19$, $p<0,05$).

Висновки

Дослідження вегетативного гомеостазу виявило підвищення активності тону симпатичного відділу АНС у дітей із ВС, СВОГ і КС, що демонструє напруження механізмів вегетативної реактивності в процесі адаптивного урівноваження організму із середовищем. Кореляційна залежність між патологічними типами реагування АНС та частотою виникнення і тривалістю епізодів синкопе вказує на патогенетичний зв'язок між станом вегетативного забезпечення та здатністю ССС реагувати на зміни, викликані поточними впливами — тригерами синкопе. Це дає підстави для застосування показників стану вегетативного гомеостазу та адаптаційного потенціалу в прогнозуванні появи епізодів і контролі за ефективністю лікування дітей із синкопе.

Фінансування. Дослідження проведено виключно з ініціативи авторів та не фінансувалося жодною організацією чи грантом.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Adkisson WO, Benditt DG. (2015). Syncope due to Autonomic Dysfunction: Diagnosis and Management. *Med Clin North Am.* 99 (4): 691–710.
- Arnold AC, Ng J, Lei L, Raj SR. (2017). Autonomic Dysfunction in Cardiology: Pathophysiology, Investigation, and Management. *Can J Cardiol.* 33 (12): 1524–1534.
- Bayram AK, Pamukcu O, Per H. (2016, Mar). Current approaches to the clinical assessment of syncope in pediatric population. *Childs Nerv Syst.* 32 (3): 427–436.
- Bechir M, Binggeli C, Corti R, Chenevard R, Spieker L, Ruschitzka F et al. (2003). Dysfunctional baroreflex regulation of sympathetic nerve activity in patients with vasovagal syncope. *Circulation.* 1; 107 (12): 1620–1625.
- Brignole M, Moya A, J de Lange F, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, van Dijk JG. (2018). ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal.* 39; 21: 1883–1948.
- Fant C, Cohen A. (2017). Syncope in pediatric patients: a practical approach to differential diagnosis and management in the emergency department. *Pediatr Emerg Med Pract.* 14 (4): 1–28.
- Galvin CR, Armstrong KR, Sanatani S. (2020). Syncope and Adolescent Dysautonomia. *Congenital Cardiology Today.* 20 (8): 1–7.
- Grubb B, Dan GA. (2001). Syncope due to autonomic insufficiency syndromes associated with orthostatic intolerance. *Rom J Intern Med.* 38–39: 3–19.
- Hebson CL, McConnell ME, Hannon DW. (2019). Pediatric dysautonomia: Much-maligned, often overmedicated, but not as complex as you think. *Congenit Heart Dis.* 14 (2): 156–161.
- Kovalchuk TA, Pavlyshyn HA, Boyarchuk OR, Luchyshyn NY. (2019). Analysis of heart rate variability in paediatric patients with vasovagal syncope. *Pediatrics Polska.* 94 (6): 357–367.
- Kozakevych VK, Zyuzina LS. (2020). Stan vehetatyvnoho homeostazu u ditey shkil'noho viku z riznym rivnem somatychnoho zdorov'ya. Challenges and achievements of medical science and education : Collective monograph. Riga, Latvia: «Baltija Publishing»: 430. [Козакевич ВК, Зюзіна ЛС. (2020). Стан вегетативного гомеостазу в дітей шкільного віку з різним рівнем соматичного здоров'я. Challenges and achievements of medical science and education: Collective monograph. Riga, Latvia: «Baltija Publishing»: 430].
- Kvashnina LV, Ihnatova TB, Maydan IS. (2019). Svoechasna korektsiya porushen' vehetatyvnoho homeostazu — profilaktyka rozvytku arterial'noyi hipertenzii u ditey Sovremennaya pediatriya. 1 (97): 102–110. [Квашніна ЛВ, Ігнатова ТБ, Майдан ІС. (2019). Своєчасна корекція порушень вегетативного гомеостазу — профілактика розвитку артеріальної гіпертензії у дітей *Sovremennaya pediatriya.* 1 (97): 102–110].
- Li HX, Gao L, Yuan Y. (2021, Feb). Advance in the understanding of vasovagal syncope in children and adolescents. *World J Pediatr.* 17 (1): 58–62.
- Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Zanchetti A. (2016). 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of hypertension.* 34; 10: 1887–1920.
- Lyashenko V, Petrov H, Mamot'ko P ta in. (2012). Osoblyvosti pokaznykiv rivnya fizychnoho rozvytku ta vehetatyvnoho tonusu u studentiv riznykh. Sportyvnyy visnyk Prydniprova. 1: 93–100. [Ляшенко В, Петров Г, Мамотко П та ін. (2012). Особливості показників рівня фізичного розвитку та вегетативного тону у студентів різних. Спортивний вісник Придніпров'я. 1: 93–100].
- Malikov MV, Svat'yev AV, Bohdanovs'ka NV. (2006). Funktsional'na diahnostyka u fizychnomu vykhovanni i sporti: Navchal'nyy posibnyk dlya studentiv vyshchyykh navchal'nykh zakladiv. Zaporizhzhya: ZDU: 227. [Маліков МВ, Сват'єв АВ, Богдановська НВ. (2006). Функціональна діагностика у фізичному вихованні і спорті: Навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів. Запоріжжя: ЗДУ: 227].

17. Marushko YuV. (2010). Problema syncopal'nykh staniv u ditey na suchasnomu etapi. Zdorov'ya Ukrainy. 3: 33–35. [Марушко ЮВ. (2010). Проблема синкопальних станів у дітей на сучасному етапі. Здоров'я України. 3: 33–35].
18. Mikhuyeva TM, Nechytaylo DYu, Ponyuk VV, Fomina TP. (2018). Osoblyvosti vehetatyvnoho stanu ta rivnya arterial'noho tysku v ditey iz khronichnoyu gastroduodenal'noyu patolohiyeyu. Zaporiz'kyu medychnyy zhurnal. 20; 5 (110): 651–654. [Міхеєва ТМ, Нечитайло ДЮ, Понюк ВВ, Фоміна ТП. (2018). Особливості вегетативного стану та рівня артеріального тиску в дітей із хронічною гастродуоденальною патологією. Запорізький медичний журнал. 20; 5 (110): 651–654].
19. Schunk PC, Ruttan T. (2018). Pediatric Syncope: High-Risk Conditions and Reasonable Approach. Emerg Med Clin North Am. 36 (2): 305–321.
20. Shivaram P, Angtuaco S, Ahmed A, Daily J, Grigsby DF, Li L, Craft M, Danford D, Kutty S. (2019). Age-Related Changes in Inferior Vena Cava Dimensions among Children and Adolescents with Syncope. J Pediatr. 207: 49–53.
21. Singhi P, Saini AG. (2018). Syncope in Pediatric Practice. Indian J Pediatr. 85 (8): 636–640.
22. Stewart JM. (2013). Common syndromes of orthostatic intolerance. Pediatrics. 131 (5): 968–980.
23. Svyrydova NK, Cherednichenko TV. (2019). Nova stratehiya likuvannya vehetatyvnoyi dysfunktsiyi u patsiyentiv iz tserebrovaskulyarnymy zakhvoryuvannya. NeuroNEWS. 5 (106): 54–57. [Свиридова НК, Чередніченко ТВ. (2019). Нова стратегія лікування вегетативної дисфункції у пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями. НейроNEWS. 5 (106): 54–57].
24. Tanaka H, Fujita Y, Takenaka Y, Kajiwara S, Masutani S, Ishizaki Y. (2009). Task Force of Clinical Guidelines for Child Orthostatic Dysregulation, Japanese Society of Psychosomatic Pediatrics. Japanese clinical guidelines for juvenile orthostatic dysregulation version 1. Pediatrics international. 51; 1: 169–179.
25. Vakulenko LI. (2019). Vehetatyvnyy status u ditey iz khronichnym piyelonefrytom na pochatkovykh stadiyakh khronichnoyi khvoroby nyrok. Zdorov'e Rebenka. 14 (2): 81–88. [Вакулєнко ЛІ. (2019). Вегетативний статус у дітей із хронічним пієлонефритом на початкових стадіях хронічної хвороби нирок. Zdorov'e Rebenka. 14 (2): 81–88].
26. Zou R, Wang S, Zhu L, Wu L, Lin P, Li F, Xie Z, Li X, Wang C. (2017). Calgary score and modified Calgary score in the differential diagnosis between neurally mediated syncope and epilepsy in children. Neurological sciences. 38 (1): 143–149.

Відомості про авторів:

Ковальчук Тетяна Анатоліївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 2 Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Воли, 1. <https://orcid.org/0000-0003-2455-3278>.

Лучшин Наталія Юріївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 2 Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Воли, 1. <https://orcid.org/0000-0001-5102-1926>.

Стаття надійшла до редакції 26.12.2020 р., прийнята до друку 20.04.2021 р.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.

УДК 616.22-002-053.2-092-074

М.Р. Романько

Рекурентні епізоди гострого обструктивного ларингіту в дітей: можливі причини та підходи до профілактики

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.3(115): 15-22. doi 10.15574/SP.2021.115.15

For citation: Romanko MR. (2021). Recurrent episodes of viral croup in children: potential causes and approaches to its prevention. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(115): 15-22. doi 10.15574/SP.2021.115.15

Гострий обструктивний ларингіт — одна з найпоширеніших причин обструкції верхніх дихальних шляхів у дітей віком до 6 років. Часті гострі респіраторні інфекції (ГРІ) та обтяжений алергологічний анамнез можуть бути тригерами у виникненні рекурентних епізодів гострого обструктивного ларингіту.

Мета — вивчити статус вітаміну D у дітей раннього віку із гострим обструктивним ларингітом; встановити ефективність застосування саплементів холекальциферолу для попередження рекурентних епізодів захворювання.

Матеріали та методи. Обстежено 128 дітей віком від 4 місяців до 3 років із гострим обструктивним ларингітом. Оцінку статусу вітаміну D проведено за допомогою визначення рівня 25 (ОН) D у сироватці крові. Контрольні дослідження виконано через 12 тижнів. Спостереження в катамнезі тривало протягом трьох років.

Результати. У 32,8±4,1% (42/128) госпіталізованих дітей з гострим обструктивним ларингітом зафіксовано в анамнезі часті ГРІ (понад 6 епізодів на рік). Рекурентні епізоди гострого обструктивного ларингіту частіше виникали в дітей з обтяженим алергоанамнезом порівняно з пацієнтами без алергії — у 46,4±9,4% (13/28) проти 23,0±4,2% (23/100), (p=0,028). На момент залучення до дослідження оптимальну концентрацію 25 (ОН) D (30–100 нг/мл) мали 47,6±4,4% (61/128) дітей. Рівень 25 (ОН) D у крові дітей, що регулярно отримували саплементи, на момент контролю становив 33,5 нг/мл (27,2–44,5). Пацієнти з рівнем 25 (ОН) D >30 нг/мл рідше хворіли на рекурентні ГРІ (0/29) протягом періоду спостереження порівняно з дітьми, що мали рівень 25 (ОН) D 20–30 нг/мл (25,0±10,8%, 4/16), (p=0,023). У дітей з концентрацією 25 (ОН) D >30 нг/мл шанси на виникнення повторних епізодів гострого обструктивного ларингіту в майбутньому були нижчими у 9 разів (OR=9,00; 95% CI: 1,55–52,27), а шанси на легший перебіг гострого обструктивного ларингіту були нижчими в 11,4 раза (OR=11,40; 95% CI: 1,20–108,29).

Висновки. У 46,1±4,4% дітей з гострим обструктивним ларингітом зафіксовано недостатній рівень забезпечення вітаміном D. У разі підвищення концентрації 25 (ОН) D у сироватці крові >30 нг/мл зменшувалася частота рекурентних респіраторних вірусних інфекцій (p=0,023); знижувалися шанси на виникнення повторних епізодів гострого обструктивного ларингіту та на тяжчий перебіг гострого обструктивного ларингіту.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: рекурентні епізоди, гострий обструктивний ларингіт, діти, причини, профілактика.

Recurrent episodes of viral croup in children: potential causes and approaches to its prevention

M.R. Romanko

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Viral croup is one of the most common causes of upper respiratory tract obstruction in children under 6 years of age. Frequent acute respiratory infections (ARIs) and a burdened history of allergies might be triggers for recurrent episodes of viral croup.

Purpose — to study vitamin D status in infants with viral croup and the efficacy of cholecalciferol supplements for recurrent episodes prevention.

Materials and methods. Hospital-based survey included 128 children aged 4–36 months with viral croup. Vitamin D status was evaluated by measuring serum 25 (OH) D levels. Control studies were performed after 12 weeks. A prospective follow-up study lasted for three years.

Results. 32.8±4.1% (42/128) of hospitalized children with viral croup had a history of frequent episodes of ARIs (>6 episodes per year). Recurrent episodes of viral croup were more frequent in children with a burdened history of allergies compared to those who did not have allergies — 46.4±9.4% (13/28) vs. 23.0±4.2% (23/100) (p=0.028). At the time of enrollment, 47.6±4.4% (61/128) of children had optimal concentration of 25 (OH) D (30–100 ng/ml). Serum 25 (OH) D levels in children who regularly received supplements were 33.5 ng/ml (27.2–44.5) at the time of control. Patients with a level of 25 (OH) D >30 ng/ml were less likely to have recurrent ARIs (0/29) during the observation period compared to those with a level of 25 (OH) D 20–30 ng/ml (25.0±10.8%, 4/16) (p=0.023). In children with a concentration of 25 (OH) D >30 ng/ml, the risks for recurrent episodes of viral croup in the future were 9 times lower (OR=9.00; 95% CI: 1.55–52.27), and the risks of more mild viral croup course were 11.4 times lower (OR=11.40; 95% CI: 1.20–108.29).

Conclusions. Insufficient levels of vitamin D were recorded in 46.1±4.4% of children with viral croup. When the concentration of 25 (OH) D in serum increased to >30 ng/ml, the frequency of recurrent ARIs decreased (p=0.023); the risks for recurrent episodes of viral croup decreased, as well as the risks of more severe viral croup course.

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

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: recurrent episodes, viral croup, children, causes, prevention.

Рекуррентные эпизоды острого обструктивного ларингита у детей: возможные причины и подходы к профилактике

М.Р. Романько

Национальный университет охраны здоровья Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев

Острый обструктивный ларингит — одна из самых распространенных причин обструкции верхних дыхательных путей у детей в возрасте до 6 лет. Частые острые респираторные инфекции (ОРИ) и отягощенный аллергологический анамнез могут выступать триггерами в возникновении рекуррентных эпизодов острого обструктивного ларингита.

Цель — изучить статус витамина D у детей с острым обструктивным ларингитом у детей раннего возраста; определить эффективность саплементов холекальциферола для предупреждения рекуррентных эпизодов заболевания.

Материалы и методы. Обследованы 128 детей в возрасте от 4 месяцев до 3 лет с острым обструктивным ларингитом. Оценка статуса витамина D проведена с помощью определения уровня 25 (ОН) D в сыворотке крови. Контрольные исследования выполнены через 12 недель. Наблюдение в катамнезе продолжалось в течение трех лет.

Результаты. У 32,8±4,1% (42/128) госпитализированных детей с острым обструктивным ларингитом зафиксированы в анамнезе частые эпизоды ОРВИ (более 6 эпизодов в год). Рекуррентные эпизоды острого обструктивного ларингита чаще возникали у детей с отягощенным аллергоанамнезом по сравнению с пациентами без аллергии — в 46,4±9,4% (13/28) против 23,0±4,2% (23/100), ($p=0,028$). На момент включения в исследование оптимальную концентрацию 25 (ОН) D (30–100 нг/мл) имели 47,6±4,4% (61/128) детей. Уровень 25 (ОН) D в крови детей, которые регулярно получали саплементы, на момент контроля составлял 33,5 нг/мл (27,2–44,5). Пациенты с уровнем 25 (ОН) D >30 нг/мл реже болели рекуррентными ОРВИ (0/29) в течение периода наблюдения по сравнению с детьми, которые имели уровень 25 (ОН) D 20–30 нг/мл (25,0±10,8%, 4/16) ($p=0,023$). У детей с концентрацией 25 (ОН) D >30 нг/мл шансы на возникновение повторных эпизодов острого обструктивного ларингита в будущем были ниже в 9 раз (OR=9,00; 95% CI: 1,55–52,27), а шансы на более легкое течение острого обструктивного ларингита были ниже в 11,4 раза (OR=11,40; 95% CI: 1,20–108,29).

Выводы. У 46,1±4,4% детей с острым обструктивным ларингитом зафиксирован недостаточный уровень обеспечения витамином D. При повышении концентрации 25 (ОН) D в сыворотке крови >30 нг/мл уменьшалась частота рекуррентных респираторных вирусных инфекций ($p=0,023$) уменьшались шансы на возникновение повторных эпизодов острого обструктивного ларингита и на более тяжелое течение острого обструктивного ларингита.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: рекуррентные эпизоды, острый обструктивный ларингит, дети, причины, профилактика.

Вступ

Однією з найпоширеніших причин обструкції верхніх дихальних шляхів (ВДШ) у дітей віком від 6 місяців до 6 років є гострий обструктивний ларингіт — ГОЛ (синдром крупу, псевдокруп, гострий стенозуючий ларинготрахеїт, ларингіт зі стенозом гортані, стеноз підв'язкового простору, набряково-інфільтративний стеноз, вірусний круп). Це — захворювання, що загрожує життю дитини та може бути спричинене різними етіологічними чинниками [17]. У переважній більшості випадків ГОЛ має вірусну етіологію, причому у 75% збудником є вірус парагрипу, найчастіше 1-го типу [14].

В англійській літературі існує умовний поділ ГОЛ на 2 підтипи: «*viral croup*» і «*spasmodic croup*». Суттєвими відмінностями спастичного крупу від вірусного є короткочасні, виключно нічні напади інспіраторної задишки, відсутність лихоманки та часте рецидивування [24,28]. Спастичний круп може бути викликаний як інфекційними, так і неінфекційними агентами. Зазвичай спастичний круп пов'язаний з атопією та обтяженим сімейним анамнезом.

Окрім цього, в закордонній літературі можна зустріти термін «*atypical croup*» — круп, що характеризується аномальним перебігом і нехарактерними проявами. Так, у 2019 р. R. Hanna та співавт. опублікували дані систематичного огляду на основі 41 публікації за цією тематикою, метою якого була систематизація даних щодо визначення, діагностики та лікування атипичного крупу. За отриманими даними, під атипичним перебігом різні дослідники мали на увазі круп, що повторювався понад

4 разів на рік, мав затяжний або тяжкий перебіг, потребував госпіталізації до відділення інтенсивної терапії, симптоми якого тривали понад 7 днів і/або був викликаний незвичним патогеном [9].

Окремо виділяють ще так звані «*recurrent croup*», який, відповідно до клінічних рекомендацій із діагностики та управління крупом Американської академії сімейної медицини (AAPF — American Academy of Family Physician), встановлюють за наявності понад 2 епізодів ГОЛ на рік [29]. Також існує думка, що круп можна вважати рецидивним, якщо протягом року в дитини зареєстровано 3 і більше епізоди цього захворювання [2].

В Україні клініцисти використовують класифікацію, запропоновану В.Ф. Учайкіним і М.С. Савенковою (2001 р.), згідно з якою, ГОЛ підрозділяють на первинний (виник уперше в житті), повторний (виник удруге в житті) та рецидивний (понад 3 рази в анамнезі) [32]. Частота рекуррентних епізодів ГОЛ, за даними різних джерел, становить від 5% до 30–40% [2,24].

Причини виникнення рекуррентних епізодів ГОЛ можуть бути різними: аномалії розвитку гортані, інтубація трахеї в анамнезі, гастро-езофагеальний рефлюкс, первинне тубінфікування, бронхіальна астма, інші алергічні захворювання, імунологічні порушення, генетична схильність, рецидивні ГРІ тощо [4,5,11,16,22,25]. Зазначені чинники ризику можуть також призводити до атипичного перебігу крупу.

Вважається, що у виникненні рекуррентних епізодів ГОЛ особливе місце посідають алергологічні чинники. При цьому атопію дослідники розглядають не тільки як тригер, що запускає

механізм виникнення рекурентних епізодів ГОЛ [3,6], але й припускають, що саме алергічна реакція на вірусний антиген є ключовою причиною виникнення рекурентних епізодів цього захворювання [1].

Поряд із цим, результати цілого ряду наукових досліджень вказують на роль рекурентних ГРІ у виникненні повторних епізодів ГОЛ у дітей [7,13,23]. Існує думка, що вірусна інфекція підвищує чутливість організму до вірусних антигенів та алергенів, що може бути чинником виникнення нових епізодів захворювання [1]. Так, у 2019 р. W. Feleszko та співавт. опублікували систематичний огляд 84 статей, метою якого стало вивчення методів профілактики рецидивних інфекцій ВДШ у дітей, у тому числі з рекурентними епізодами ГОЛ. На основі отриманих результатів автори дійшли висновку, що ефективними методами профілактики рецидивних інфекцій ВДШ є вакцинація та застосування бактеріальних лізатів. Стосовно рекурентних епізодів ГОЛ в огляді вказано, що на сьогодні немає вакцин, спрямованих на віруси, які є етіологічними агентами цього захворювання, хоча може бути корисним застосування бактеріальних лізатів, але для остаточних висновків необхідні подальші дослідження [7].

Останнім часом активно вивчають роль вітаміну D (ВД) у протиінфекційному захисті. Встановлено, що клітини імунної системи здатні до експресії рецепторів вітаміну D (VDR), а окремі імунокомпетентні клітини (моноцити, макрофаги, дендритні клітини, епітеліальні клітини, В- і Т-клітини) здатні самі синтезувати $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [20,26], який у поєднанні з VDR стимулює синтез антимікробних пептидів — кателіцидину та β -дефензину [30]. Систематичні огляди і метааналізи показують ефективність використання саплементів ВД для профілактики ГРІ [8,10,15,19].

Окрім цього, результати досліджень, проведених в Україні та світі, вказують на ефективність застосування ВД для лікування алергологічних захворювань. Установлено, що саплементи ВД знижують частоту загострень БА і потребу в застосуванні системних глюкокортикостероїдів [18]; у дітей із комбінованою алергічною патологією зафіксовано достовірно нижчі рівні ВД порівняно з пацієнтами з одним алергічним захворюванням [31]; між рівнем $25(\text{OH})\text{D}$ і загального IgE у сироватці крові встановлено нелінійний зв'язок [27].

Саме тим, що ГОЛ належить до невідкладних станів у педіатрії, а профілактика повтор-

них епізодів цього захворювання залишається невирішеною проблемою, обґрунтовано напрям цього дослідження.

Мета дослідження — вивчити статус вітаміну D у дітей із ГОЛ у дітей раннього віку; встановити ефективність застосування саплементів холекальциферолу для попередження рекурентних епізодів захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на базі інфекційного відділення лікування ГРІ та їх ускладнень КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1» після одержання висновку етичної комісії при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (нині — Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика). Дослідження здійснено згідно з етичними принципами медичного дослідження, проведеного на людях, прийнятими Гельсінською декларацією у 2008 році. Від батьків дітей, які брали участь у дослідженні, отримано інформовану згоду.

До первинного обстеження залучено 128 дітей (суцільна безперервна вибірка) віком від 4 місяців до 3 років із ГОЛ. Дослідження проведено протягом осінньо-зимового періоду 2015–2018 років.

Для залучення пацієнтів до дослідження використано такі критерії: діти з ГОЛ; вік пацієнтів від 0 до 3 років; наявність інформованої згоди, законний представник дитини вважався надійним і спроможним слідувати протоколу, виконувати план візитів та застосування препаратів згідно з призначенням.

Згідно з критеріями вилучення, до дослідження не увійшли діти з іншими захворюваннями органів дихання (туберкульоз, бронхіальна астма, вади розвитку легень тощо); D-резистентним або D-залежним рахітом, порушеннями фосфорно-кальцієвого обміну (ФКО) іншого генезу; а також ті, які застосовували препарати, здатні впливати на метаболізм ВД та ФКО; і діти з органічними захворюваннями будь-якої локалізації.

Діагноз «Гострий обструктивний ларингіт» встановлено згідно з чинним на момент дослідження протоколом надання медичної допомоги при невідкладних станах у дітей на шпитальному та дошпитальному етапах [21]. Тяжкість перебігу ГОЛ оцінено за шкалою Westley (The Westley Croup Score) [33].

До стандартного переліку діагностичних процедур додано анкетування батьків за спе-

ціально розробленим опитувальником, визначення рівнів 25 (ОН) D, кальцію загального та іонізованого, неорганічного фосфору, лужної фосфатази, рівнів сироваткового Ig A та загального Ig E (лабораторія ТОВ «Нова діагностика», ліцензія АВ 539668 від 22.04.2010, Свідоцтво про реєстрацію № 12651020000001838 від 20.10.2004).

Рівень 25 (ОН) D у сироватці крові визначено електрохемілюмінесцентним методом на аналізаторі «ElecSys 2010» («RocheDiagnostics», Німеччина) із використанням тест-систем «Cobas».

Статус ВД оцінено згідно з рекомендаціями експертів Міжнародного ендокринологічного суспільства. Рівень 25 (ОН) D у сироватці крові менше 20 нг/мл вважали дефіцитом; 20–29 нг/мл – недостатнім; 30–99 нг/мл – достатнім; 100–200 нг/мл – потенційно небезпечним; понад 200 нг/мл – токсичним [12].

Залежно від базового рівня 25 (ОН) D дітям рекомендовано застосування саплементів ВД: при рівні цього метаболіту понад 20 нг/мл – у дозі 400–500 МО/добу, при рівні 25 (ОН) D менше 20 нг/мл – 1000 МО/добу. Діти з ознаками рахіту, що потребували терапевтичного втручання, з подальшого дослідження виключалися.

Контрольні дослідження проведено в середньому через 12 тижнів (весняний період): огляд дитини, реєстрація частоти епізодів ГРІ та ГОЛ за даний період, оцінка рівня 25 (ОН) D, показників ФКО та окремих показників імунного статусу в сироватці крові.

Катамнестичне спостереження за дітьми виконано протягом 3 років. Батьки дітей вели щоденник, у якому протягом періоду спостереження реєстрували епізоди ГРІ та ГОЛ, їх частоту за вказаний період.

Отримані результати дослідження опрацьовано статистично за допомогою стандартизованих засобів Microsoft Excel 2010 та пакету прикладних програм Statistica 10.0. Характер розподілу визначено за критерієм Shapiro–Wilk. Якісні показники наведено у вигляді абсолютних величин та їхніх похибок ($M \pm m$), з них розраховано відносні (%), у форматі n/N , де n – кількість випадків, а N – розмір відповідної групи. Враховуючи асиметричний характер розподілу, описову статистику для кількісних показників наведено у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху – $Me (Q_1-Q_3)$, де Me – медіана, Q_1 ; Q_3 – 25 та 75 квартилі. Порівняння якісних показників проведено за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Кількісні показники оці-

нено за критерієм Mann–Whitney U – для незалежних груп та критерієм Wilcoxon – для залежних груп. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез прийнято $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед когорти пацієнтів, які увійшли в дослідження, переважали діти з ГОЛ середнього ступеня тяжкості ($57,0 \pm 4,4\%$, 73/128), але майже половина ($43,0 \pm 4,4\%$, 55/128) госпіталізованих дітей мали легкий перебіг ГОЛ. Відомо, що пацієнтам із легким ступенем тяжкості ГОЛ показано амбулаторне лікування, але, незважаючи на це, в Україні і світі такі діти часто госпіталізуються, що більшою мірою пов'язано із занепокоєнням батьків, особливо в тих випадках, коли ГОЛ діагностується вперше. Дітей з тяжким перебігом ГОЛ до дослідження не залучали, оскільки підлягали госпіталізації до відділення реанімації та інтенсивної терапії.

У $71,9 \pm 4,0\%$ (92/128) пацієнтів на момент госпіталізації зафіксовано перший епізод ГОЛ, у $15,6 \pm 3,2\%$ (20/128) дітей такий діагноз встановлено вдруге, а $12,5 \pm 2,9\%$ (16/128) пацієнтів протягом життя мали 2 і більше епізодів ГОЛ. У $32,8 \pm 4,1\%$ (42/128) обстежених відмічено часті епізоди ГРІ (понад 6 епізодів на рік).

Співвідношення хлопчики/дівчатка становило $2:1$ – $67,2 \pm 4,1\%$ (86/128) хлопчиків проти $32,8 \pm 4,1\%$ (42/128) дівчаток ($p = 0,000$). Отримані результати співпадають із даними літературних джерел, згідно з якими, хлопчики хворіють частіше [30].

Серед дітей, залучених до дослідження, $38,3 \pm 4,3\%$ (49/128) були віком 24–36 міс., $32,8 \pm 4,1\%$ (42/128) – віком 12–24 міс., $28,9 \pm 4,0\%$ (37/128) пацієнтів – віком до 1-го року.

На основі аналізу анамнестичних даних встановлено, що у $48,4 \pm 4,4\%$ (62/128) обстежених дітей був обтяжений алергологічний анамнез, із них у $21,0 \pm 5,2\%$ (13/62) спостерігалися випадки алергічних реакцій, у $79,0 \pm 5,2\%$ (49/62) пацієнтів – обтяжений сімейний алергоанамнез, а у $24,2 \pm 5,4\%$ (15/62) дітей власні алергічні реакції розвивалися на тлі обтяженого сімейного алергоанамнезу.

Під час дослідження виявлено чинники, що могли підвищувати ризик розвитку дефіциту ВД. Зокрема, встановлено, що на момент залучення до дослідження саплементи ВД отримували лише $29,7 \pm 4,0\%$ (38/128) дітей, а четвертій частині пацієнтів ($26,6 \pm 3,9\%$, 34/128) взагалі ніколи не проводили постнатальної профі-

лактики рахіту. Більшість батьків цих дітей посилалися на відсутність рекомендацій щодо необхідності застосування препаратів холекальциферолу від педіатра/лікаря загальної практики.

Крім того, у дітей, батьки яких позитивно відповіли на запитання щодо проведення саплементації, була різна тривалість застосування добавок холекальциферолу. Серед обстежених не було жодної дитини, яка б отримувала саплементи ВД із народження до 3 років відповідно до національних рекомендацій. Протягом 2 років ВД отримували лише $2,1 \pm 1,5\%$ (2/94). Тривалість саплементації коливалася від 6 до 12 міс. у $27,6 \pm 4,6\%$ (26/94) пацієнтів, а $29,9 \pm 4,7\%$ (28/94) пацієнтів отримували саплементи холекальциферолу менше 6 міс. Під час опитування $24,2 \pm 3,8\%$ (31/128) батьків указували на те, що їм не повідомляли, якою має бути тривалість саплементації.

У пацієнтів, залучених до першого етапу дослідження, зафіксовано досить широкий розкид індивідуальних значень рівнів 25 (ОН) D у сироватці крові: від 3,7 до 233,8 нг/мл, при цьому медіана рівня 25 (ОН) D дорівнювала 32,1 нг/мл (19,3–47,6), (рис. 1).

Рівень забезпеченості ВД у обстежених дітей був різним. Концентрацію 25 (ОН) D, яка становила 30–100 нг/мл і забезпечувала широкий спектр екстраоскелетних ефектів, мали лише $47,6 \pm 4,4\%$ (61/128) дітей, у $46,1 \pm 4,4\%$ (59/128) пацієнтів рівень цього метаболіту був менше 30 нг/мл, у $28,1 \pm 4,0\%$ (36/128) – менше 20 нг/мл, а у $15,6 \pm 3,2\%$ (20/128) – навіть нижче 15 нг/мл. Серед обстеженого контингенту у $6,3 \pm 2,1\%$ (8/128) пацієнтів, яких у подальшому вилучили з дослідження, рівень 25 (ОН) D у сироватці крові був надмірним і перевищував 100 нг/мл.

Під час дослідження встановлено, що в дітей із частими епізодами ГРІ в анамнезі медіана концентрації 25 (ОН) D (24,1 нг/мл (15,6–34,6)) була нижчою порівняно з дітьми з поодинокими епізодами ГРІ (38,4 нг/мл (23,4–54,0)), ($p=0,000$), (рис. 2).

Аналіз отриманих результатів показав, що в дітей з епізодами ГОЛ в анамнезі концентрація 25 (ОН) D у сироватці крові була нижчою порівняно з дітьми, в яких на момент залучення до дослідження ГОЛ діагностовано вперше, – 23,0 нг/мл (16,0–32,5) проти 39,0 нг/мл (23,9–54,3), $p=0,000$ (рис. 3).

Крім того, пацієнти з двома і більше епізодами ГОЛ в анамнезі мали достовірно нижчі рівні

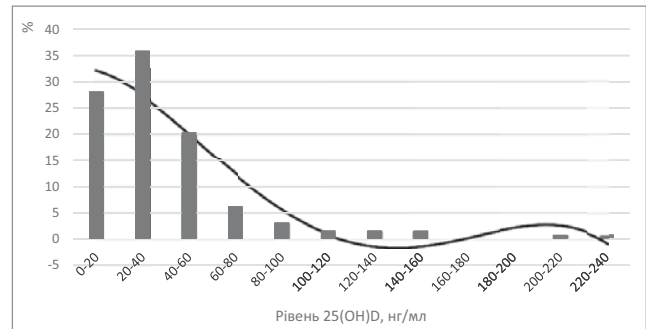


Рис. 1. Рівень 25 (ОН) D у сироватці крові дітей раннього віку з гострим обструктивним ларингітом

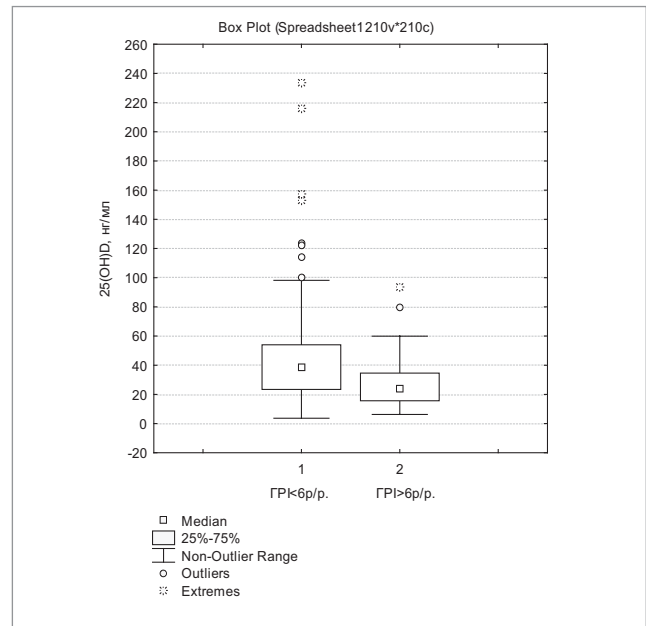
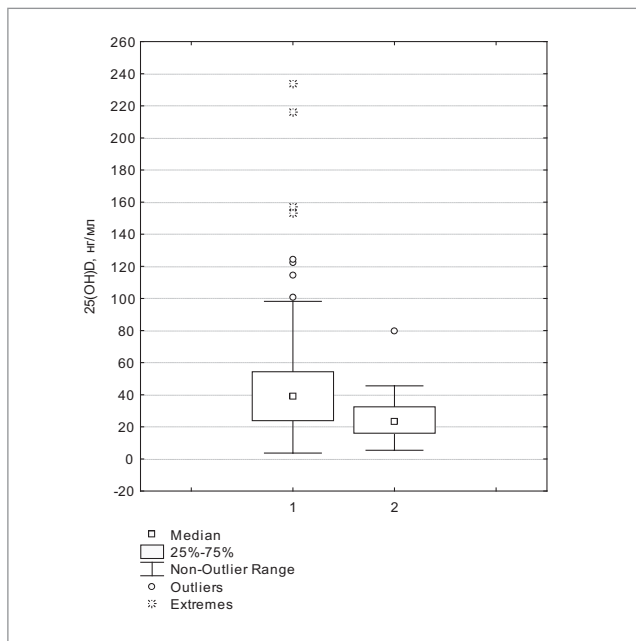


Рис. 2. Рівень 25 (ОН) D у сироватці крові дітей раннього віку з гострим обструктивним ларингітом залежно від частоти епізодів гострих респіраторних інфекцій в анамнезі

загального кальцію та фосфору порівняно з дітьми, уперше госпіталізованими з таким діагнозом – відповідно 2,4 ммоль/л (2,4–2,5) проти 2,5 ммоль/л (2,4–2,6), ($p=0,011$) та 1,6 ммоль/л (1,4–1,8) проти 1,8 ммоль/л (1,6–1,9), ($p=0,024$).

Встановлено, що в пацієнтів із ГОЛ середнього ступеня тяжкості концентрація 25 (ОН) D була нижчою порівняно з дітьми з легким перебігом ГОЛ – 24,3 нг/мл (15,1–35,2) проти 42,8 нг/мл (30,3–63,5), ($p=0,000$). Ці пацієнти мали достовірно нижчі рівні загального та іонізованого кальцію і фосфору порівняно з дітьми з легким перебігом ГОЛ – відповідно 2,5 ммоль/л (2,4–2,6) проти 2,5 ммоль/л (2,5–2,6), ($p=0,029$); 1,1 ммоль/л (1,0–1,1) проти 1,1 ммоль/л (1,0–1,3), ($p=0,005$) та 1,7 ммоль/л (1,5–1,8) проти 1,8 ммоль/л (1,6–1,9), ($p=0,013$).

Проведений аналіз показав, що пацієнти з рівнем 25 (ОН) D менше 20 нг/мл достовірно



Примітки: 1 – ГОЛ уперше; 2 – >2 епізодів ГОЛ.

Рис. 3. Рівень 25 (ОН) D у сироватці крові дітей раннього віку залежно від кількості епізодів гострого обструктивного ларингіту на момент первинного обстеження

частіше мали часті епізоди ГРІ в анамнезі порівняно з обстеженими з рівнем 25 (ОН) D понад 20 нг/мл: $50,0 \pm 8,3\%$ (18/36) проти $26,1 \pm 4,6\%$ (24/92), ($p=0,017$).

У дітей, що мали концентрацію 25 (ОН) D понад 30 нг/мл, достовірно рідше виникали повторні епізоди ГОЛ ($15,9 \pm 4,4\%$, 11/69) порівняно з пацієнтами, що мали рівень цього метаболіту ВД менше 30 нг/мл ($42,4 \pm 6,4\%$, 25/59), ($p=0,000$).

Шанси на легкий перебіг ГОЛ були в 6,9 раза вищими в обстежених дітей, що мали рівень 25 (ОН) D у сироватці крові понад 40 нг/мл (OR=6,92; 95% CI: 3,09–15,51).

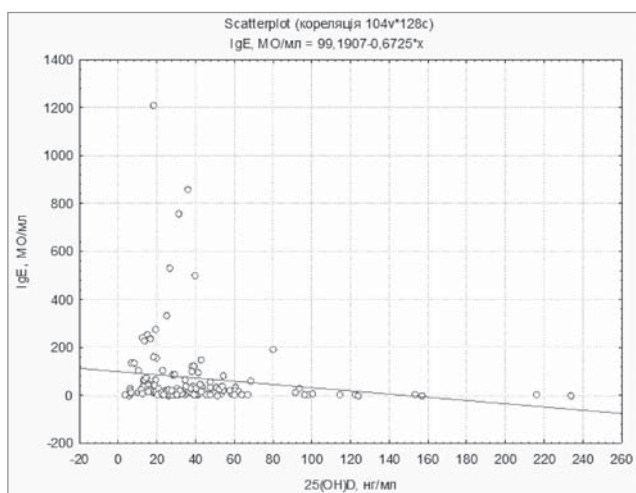


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між концентрацією 25 (ОН) D та рівнем загального IgE у дітей раннього віку з гострим обструктивним ларингітом

Аналіз отриманих результатів показав, що пацієнти з алергією в анамнезі мали нижчі рівні 25 (ОН) D у сироватці крові порівняно з дітьми без випадків алергії – 21,3 нг/мл (12,0–29,1) проти 38,4 нг/мл (22,5–53,7), ($p=0,000$). Крім того, у пацієнтів з обтяженим сімейним алерго-анамнезом концентрація 25 (ОН) D у крові також була нижчою порівняно з дітьми без обтяженого особистого і сімейного алергоанамнезу – 28,1 нг/мл (18,2–39,3) проти 39,0 нг/мл (19,8–54,0), ($p=0,011$).

У дітей з обтяженим алергоанамнезом частіше виникали рекурентні епізоди ГОЛ: $46,4 \pm 9,4\%$ (13/28) проти $23,0 \pm 4,2\%$ (23/100) ($p=0,028$). Поряд із цим, у $89,3 \pm 5,8\%$ (25/28) цих дітей відмічався ГОЛ середнього ступеня тяжкості проти $48,0 \pm 5,0\%$ (48/100) дітей без обтяженого алергоанамнезу, що переважно мали легкий перебіг ГОЛ ($p=0,000$).

Кореляційний аналіз за Спірменом дав змогу встановити статистично достовірний щільний зворотний зв'язок середньої сили ($r=-0,299$, $p=0,000$) між концентрацією 25 (ОН) D і загальним IgE (рис. 4).

Опитування батьків під час контрольного обстеження показало, що загалом $65,6 \pm 4,2\%$ (84/128) дітей отримували препарати холекальциферолу на постійній основі: $23,4 \pm 3,7\%$ (30/128) – у дозі 400 МО; $28,1 \pm 4,0\%$ (36/128) – у дозі 500 МО; $14,1 \pm 3,1\%$ (18/128) – у дозі 1000 МО. У $34,4 \pm 4,2\%$ (44/128) випадків батьки дітей не виконували рекомендацій і проводили саплементацию ВД власним дітям нерегулярно або ж діти не отримували препаратів ВД взагалі.

Протягом 3 років катамнестичного спостереження діти, що регулярно отримували саплементи ВД, достовірно рідше потрапляли до категорії дітей, які часто хворіють на ГРІ, порівняно з тими, що в катамнезі мали нерегулярне застосування холекальциферолу: $5,9 \pm 2,6\%$ (5/84) проти $29,5 \pm 6,9\%$ (13/44), ($p=0,001$). Своєю чергою, діти з регулярною саплементацию ВД достовірно рідше мали в катамнезі рекурентні епізоди ГОЛ: $3,6 \pm 2,0\%$ (3/84) проти $22,7 \pm 6,3\%$ (10/44) ($p=0,002$) пацієнтів із нерегулярним застосуванням саплементів холекальциферолу.

Концентрація 25 (ОН) D у крові дітей, батьки яких сумлінно виконували рекомендації і з'явилися для проведення контрольних досліджень, дорівнювала $33,5$ нг/мл (27,2–44,5) з індивідуальними коливаннями від 20,1 нг/мл до 176 нг/мл.

Встановлено, що пацієнти, які на момент проведення контрольних досліджень мали

рівень 25 (ОН) D у сироватці крові 20–30 нг/мл, частіше хворіли на рекурентні ГРІ ($25,0 \pm 10,8\%$, 4/16) протягом періоду спостереження порівняно з дітьми, що мали рівень 25 (ОН) D у крові, який перевищував 30 нг/мл (0/29), ($p=0,023$). Аналіз показав, що в дітей із рівнем 25 (ОН) D на момент контрольного обстеження в межах 20–30 нг/мл, достовірно частіше зустрічалися повторні епізоди ГОЛ у катанезі ($50,0 \pm 12,5\%$, 8/16) порівняно з пацієнтами, що мали концентрацію цього метаболіту ВД у межах 30–50 нг/мл ($10,0 \pm 6,7\%$, 2/20), ($p=0,022$). Шанси на виникнення повторних епізодів ГОЛ у майбутньому були у 9 разів вищими в дітей з рівнем 25 (ОН) D у сироватці крові, що на момент контрольних обстежень не перевищував 30 нг/мл (OR=9,00; 95% CI: 1,55–52,27).

Тяжкий перебіг ГОЛ (середнього ступеня тяжкості) в катанезі мали пацієнти з рівнем 25 (ОН) D у сироватці крові 20–30 нг/мл ($37,5 \pm 12,1\%$, 6/16) порівняно з дітьми, що мали на момент контролю концентрацію 25 (ОН) D у крові 30–50 нг/мл ($5,5 \pm 4,9\%$, 1/20), ($p=0,043$). Шанси на тяжкий перебіг ГОЛ були в 11,4 раза вищими в пацієнтів із концентрацією 25 (ОН) D у сироватці крові на момент контролю <30 нг/мл (OR=11,40; 95% CI: 1,20–108,29).

Висновки

Рекурентні епізоди гострого стенозуючого ларинготрахеїту спостерігалися в більш ніж

чверті обстежених дітей раннього віку, причому у $15,6 \pm 3,2\%$ мав місце другий епізод хвороби, а $12,5 \pm 2,9\%$ пацієнтів госпіталізувалися з приводу цього захворювання втретє та навіть більше.

У $46,1 \pm 4,4\%$ дітей з гострим обструктивним ларингітом зафіксовано недостатній рівень забезпечення вітаміном D, причому пацієнти з повторними епізодами гострого стенозуючого ларинготрахеїту мали статистично нижчу медіану концентрацій 25 (ОН) D у сироватці крові – 23,0 нг/мл проти 39,0 нг/мл у дітей із першим епізодом захворювання.

Частота повторних випадків гострого стенозуючого ларинготрахеїту зростала до $46,4 \pm 9,4\%$ у дітей з обтяженим алергічним анамнезом, а між концентрацією 25 (ОН) D та загальним IgE існував тісний зворотний зв'язок середньої сили ($r=-0,299$, $p=0,000$).

Досягнення рівня 25 (ОН) D у сироватці крові вище 30 нг/мл шляхом профілактичного застосування саплементів холекальциферолу сприяло зниженню частоти рекурентних респіраторних вірусних інфекцій ($p=0,023$), зменшувало шанси на виникнення повторних епізодів гострого обструктивного ларингіту (OR=9,00), а в разі розвитку гострого стенозуючого ларинготрахеїту сприяло легшому перебігу цього захворювання (OR=11,40).

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abaeva NG, Vernigora ND, Safronenko LA, Karpov VV, Lukashevich MG, Disenbaeva LG, Golovina EM. (2018). Recidiviruyushchij obstruktivnyj laringit u detej: problemy i puti resheniya. Klinicheskaya praktika. 9 (3): 4–9. [Абаева НГ, Вернигора НД, Сафроненко ЛА, Карпов ВВ, Лукашевич МГ, Дисенбаева ЛГ, Головина ЕМ. (2018). Рецидивирующий обструктивный ларингит у детей: проблемы и пути решения. Клиническая практика. 9 (3): 4–9].
2. Bower J, McBride JT. (2015). Croup in Children (Acute Laryngotracheobronchitis). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2015: 762–6.e1. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00061-8>.
3. Car'kova SA. (2016). Ostryj stenoziruyushchij laringotraheit u detej. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 61 (1): 96–103. [Царькова СА. (2016). Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 61 (1): 96–103].
4. Coughran A, Balakrishnan KMaY, Vaezeafshar R, Sapdarest-Arest N, Hamdi O, Sidell DR. (2021). The Relationship between Croup and Gastroesophageal Reflux: A Systematic Review and Meta-Analysis. Laryngoscope. 131 (1): 209–217. URL: doi.org/10.1002/lary.28544.
5. Defendi GL. (2019). Croup. Medscape. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/962972-overview>.
6. Duval M, Tarasidis G, Grimmer JF, Muntz HR, Park AH, Smith M, Meier J. (2015). Role of operative airway evaluation in children with recurrent croup: a retrospective cohort study. Clinical Otolaryngology. 40 (3): 227–233.
7. Feleszko W, Marengo R, Vieira AS, Ratajczak K, Mayorga Butron JL. (2019). Immunity-targeted approaches to the management of chronic and recurrent upper respiratory tract disorders in children. Clinical Otolaryngology. 44 (4): 502–510.
8. Gruber-Bzura BM. (2018). Vitamin D and influenza-prevention or therapy? International journal of molecular sciences. 19 (8): 2419.
9. Hanna R, Lee F, Drummond D, Yunker WK. (2019). Defining atypical croup: A case report and review of the literature. International journal of pediatric otorhinolaryngology. 127: 109686.
10. Herasimchuk TS. (2016). Udoshkonalennia profilaktyky respiratornykh infektsii u ditei rannoho viku ta prohnouzuвання yikh rekurentnoho perebihu [dysertatsiia]. Zaporizkyi derzhavnyi medychnyi universytet, Zaporizhzhia. [Герасімчук ТС. (2016). Удосконалення профілактики респіраторних інфекцій у дітей раннього віку та прогнозування

- ix рекурентного перебігу [дисертація]. Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя].
11. Hiebert JC, Zhao YD, Willis EB. (2016). Bronchoscopy findings in recurrent croup: A systematic review and meta-analysis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 90: 86–90.
 12. Holick MF, Binkley NC, Bishoff-Ferrari HA. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 96 (7): 1911–1930.
 13. Jeon IS, Cho WJ, Lee J, Kim HM. (2018). Epidemiology and clinical severity of the hospitalized children with viral croup. *Pediatric Infection and Vaccine*. 25 (1): 8–16.
 14. Johnson DW. (2016). Croup. *American family physician*. 94 (6): 476–478.
 15. Jolliffe DA, Camargo Jr CA, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, Martineau AR. (2021). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. URL: doi. org/10.1016/S2213-8587(21)00051-6.
 16. Lin SC, Lin HW, Chiang BL. (2017). Association of croup with asthma in children: A cohort study. *Medicine*. 96 (35): e7667. URL: doi. org/10.1097/MD.0000000000007667.
 17. Maidannyk VH. (2015). Hrostryi obstruktyvnyi larynhit (krup) u ditei: ohliad suchasnykh klinichnykh rekomendatsii. *Zdorov'ia Ukrainy*. 4 (35): 22–23. [Майданник ВГ. (2015). Гострий обструктивний ларингіт (круп) у дітей: огляд сучасних клінічних рекомендацій. *Здоров'я України*. 4 (35): 22–23].
 18. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U, Griffiths CJ. (2016). Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 5,9 (9): CD011511. doi. org/10.1002/14 651858.CD011511.pub2.
 19. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Goodall EC. (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 356: i6583.
 20. Medrano M, Carrillo—Cruz E, Montero I, Perez—Simon JA. (2018). Vitamin D: effect on haematopoiesis and immune system and clinical applications. *International journal of molecular sciences*. 19 (9): 2663.
 21. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. (2004). Pro zatverdzhennia klinichnykh Protokoliv nadannia medychnoi dopomohy pry nevidkladnykh stanakh u ditei na shpytальному ta do shpytальному etapakh. *Nakaz MOZ Ukrainy № 437*. [Міністерство охорони здоров'я України. (2004). Про затвердження клінічних Протоколів надання медичної допомоги при невідкладних станах у дітей на шпитальному та до шпитальному етапах. Наказ МОЗ України № 437]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0437282-04/>.
 22. Mozzhuhina LI, Chelnokova OG, Kogut TA, Salova AL. (2019). Sindrom krupa i pervichnoe inficirovanie mikobakteriyami tuberkuleza u detej. *Medicinskij sovet*. 2: 216–219. [Мозжухина ЛИ, Челнокова ОГ, Когут ТА, Салова АЛ. (2019). Синдром крупа и первичное инфицирование микобактериями туберкулеза у детей. *Медицинский совет*. 2: 216–219].
 23. Pruikkonen H, Dunder T, Renko M, Pokka T, Uhari M. (2009). Risk factors for croup in children with recurrent respiratory infections: a case-control study. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 23 (2): 153–159.
 24. Safronenko LA, Davydova AP, Karpov VV, Lukashevich MG, Novikov VA. (2017). Problemy lecheniya stenoziruyushchego laringotraheita u detej (rezul'taty 35-letnego opyta). *Vestnik otorinolaringologii*. 82 (3): 19–21. [Сафроненко ЛА, Давыдова АП, Карпов ВВ, Лукашевич МГ, Новиков ВА. (2017). Проблемы лечения стенозирующего ларинготрахеита у детей (результаты 35-летнего опыта). *Вестник оториноларингологии*. 82 (3): 19–21].
 25. Samieva GU, Abdirashidova GA, Sobirova SHB. (2017). Prognosticheskoe znachenie spektra citokinov i ih izmeneniya pri pervichnyh i recidiviruyushchih laringotraheitah u detej. *Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferenciya. Innovacionnye issledovaniya: problemy vnedreniya rezul'tatov i napravleniya razvitiya*. Ufa: Omega Sajns. [Самиева ГУ, Абдирашидова ГА, Собирова ШБ. (2017). Прогностическое значение спектра цитокинов и их изменения при первичных и рецидивирующих ларинготрахеитах у детей. *Международная научно-практическая конференция. Инновационные исследования: проблемы внедрения результатов и направления развития*. Уфа: Омега Сайнс].
 26. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. (2018). Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*. 10 (11): 1656.
 27. Savilahti EM, Makitie O, Kukkonen AK, Andersson S, Viljakainen H, Savilahti E, Kuitunen M. (2016). Serum 25-hydroxyvitamin D in early childhood is nonlinearly associated with allergy. *International archives of allergy and immunology*. 170 (3): 141–148.
 28. Sharma BS, Shekhawat DS, Sharma P, Meena C, Mohan H. (2015). Acute respiratory distress in children: croup and acute asthma. *The Indian Journal of Pediatrics*. 82 (7): 629–636.
 29. Smith DK, McDermott AJ, Sullivan JF. (2018). Croup: diagnosis and management. *American family physician*. 97 (9): 575–580.
 30. Teymoori—Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. (2019). The interplay between vitamin D and viral infections. *Reviews in medical virology*. 29 (2): e2032. doi. org/10.1002/rmv.2032.
 31. Tiazhka OV, Selska ZV. (2015). Zabezpechenist vitaminom D ditei z riznymi formami alerhichnykh zakhvoriuvan. *Sovremennaia pedyatriya*. 7: 89–91. [Тяжка ОВ, Сельська ЗВ. (2015). Забезпеченість вітаміном D дітей з різними формами алергічних захворювань. *Современная педиатрия*. 7: 89–91].
 32. Uchajkin VF. (2001). *Rukovodstvo po infekcionnym boleznyam u detej*. Moskva: GEOTAR media: 824. [Учайкин ВФ. (2001). *Руководство по инфекционным болезням у детей*. Москва: ГЭОТАРмедиа: 824].
 33. Westley CR, Cotton EK, Brooks JG. (1979). Nebulized Racemic Epinephrine by IPPB for the treatment of Croup. A double-blind study. *Survey of Anesthesiology*. 23 (4): 254.

Відомості про авторів:

Романько Марія Романівна — аспірант каф. педіатрії № 2 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шуплика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. (044) 201-32-15). <http://orcid.org/0000-0003-1603-9471>.

Стаття надійшла до редакції 05.01.2021 р., прийнята до друку 20.04.2021 р.

УДК 616.71-053.2-073.75:616.441-008.61+577.161.2

Ш.Т. Муратова

Диагностированные нарушения минеральной плотности костной ткани и уровней кальцитропных гормонов у детей с ювенильным гипертиреозом

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.3(115): 23-30. doi 10.15574/SP.2021.115.23

For citation: Muratova ST. (2021). Diagnosed changes of bone mineral density and level of calciotropic hormones in children with juvenile hyperthyroidism. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(115): 23-30. doi 10.15574/SP.2021.115.23

В детском возрасте происходит развитие и становление костной системы. Решающую роль в созревании и поддержании структуры и массы костей играют тиреоидные гормоны. Ювенильный гипертиреоз влияет на метаболизм костей.

Цель — выявить патологию минеральной плотности кости и определить уровень кальцитропных гормонов у детей с ювенильным гипертиреозом для дальнейшего улучшения диагностики осложнений ювенильного гипертиреоза.

Материалы и методы. Исследован 21 здоровый ребенок и 71 — с ювенильным гипертиреозом. Антропометрические показатели рассчитаны с помощью программного обеспечения ВОЗ «Anthro Plus» для персональных компьютеров. Тиреоидные гормоны и антитела, остеокальцин, паратиреоидный гормон, витамин D, кальций, фосфор, щелочная фосфатаза определены на иммунохимическом анализаторе закрытого типа «Cobas e 411 Hitachi» фирмы «HoffmanLeRoche» (Швейцария) и его реагентов. Минеральная плотность костной ткани оценена с помощью двухэнергетической абсорбциометрии на рентгеновском денситометре «Stratos» от компании «Diagnostic Medical Systems», Франция.

Результаты. В сыворотке крови детей с ювенильным гипертиреозом по сравнению со здоровыми детьми контрольной группы выявлены достоверно низкие значения витамина D и кальция, а средние значения остеокальцина и щелочной фосфатазы оказались значимо выше. Не было достоверного отличия уровней паратиреоидного гормона и фосфора в сыворотке крови детей в сравниваемых группах. У 45,1% пациентов диагностировано снижение костной массы по сравнению с возрастной нормой. Выявлена достоверная корреляция: прямая — витамина D и кальция с плотностью кости; обратная — остеокальцина, щелочной фосфатазы и минеральной плотности кости. Остеокальцин имел более сильную обратную корреляционную связь со всеми показателями двухэнергетической абсорбциометрии и оказался лучшим биомаркером, чем щелочная фосфатаза.

Выводы. У детей с ювенильным гипертиреозом снижается минеральная плотность костной ткани. Изменения уровня кальцитропных гормонов свидетельствуют о нарушении костного метаболизма. Остеокальцин в сыворотке крови детей с ювенильным гипертиреозом может использоваться в качестве биомаркера костного метаболизма.

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

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ювенильный гипертиреоз, дети, подростки, минеральная плотность костной ткани, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, остеокальцин, витамин D.

Diagnosed changes of bone mineral density and level of calciotropic hormones in children with juvenile hyperthyroidism

S.T. Muratova

Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Endocrinology named after academician Ya.Kh.Turakulov, Tashkent, Uzbekistan

The development of the skeletal system occur during childhood. Thyroid hormones play an important role in the skeleton's maturation and maintenance of the structure and mass of bones. Juvenile hyperthyroidism affects bone metabolism.

This study **aimed** to identify abnormalities in bone mineral density and the level of calciotropic hormones in juvenile hyperthyroidism to further improve the diagnosis of complications of juvenile hyperthyroidism.

Materials and methods. The study was conducted by 21 health controls and 71 children and adolescents with juvenile hyperthyroidism. Anthropometric indicators were calculated using the WHO Anthro Plus personal computer software. Thyroid status and thyroid antibodies, osteocalcin, parathyroid hormone, vitamin D, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase were determined using a closed-type immunochemistry analyzer Cobas e 411 Hitachi company Hoffman Le Roche (Switzerland) and its reagents. Bone mineral density was evaluated by dual-energy absorptiometry on a Stratos X-ray densitometer from Diagnostic Medical Systems, France.

Results. In juvenile hypertrichosis, in comparison with the control, significantly low values of vitamin D and calcium in the blood serum were noted, the mean values of osteocalcin and alkaline phosphatase were substantially higher. There was no significant difference in the levels of parathyroid hormone and phosphorus in the blood serum in the compared groups. In 45.1% of patients, a decrease in bone mass was diagnosed compared to the age norm. A reliable direct correlation of vitamin D and calcium with bone density was revealed in all X-ray densitometry parameters and a reliable inverse correlation of osteocalcin, alkaline phosphatase and bone mineral density. Osteocalcin had a stronger inverse correlation with all dual-energy X-ray absorptiometry parameters and became a better biomarker than alkaline phosphatase.

Conclusions. There is a decrease in bone mineral density in children with juvenile hyperthyroidism. Changes in the level of calciotropic hormones indicate a deranged bone metabolism. Serum osteocalcin can be used as a biomarker of bone metabolism in children with juvenile hyperthyroidism. It is recommended to assess the bones' condition during the initial examination of children with juvenile hyperthyroidism.

The study was carried out following the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the parents of the children was obtained for the research.

The author declares no conflicts of interest.

Key words: juvenile hyperthyroidism, children, adolescents, bone mineral density; dual energy X-ray absorptiometry, osteocalcin, vitamin D.

Діагностовані порушення мінеральної щільності кісткової тканини і рівнів кальціотропних гормонів у дітей з ювенільним гіпертиреозом

Ш.Т. Муратова

Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр ендокринології імені академіка Й.Х. Туракулова, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

У період дитинства відбувається розвиток і становлення кісткової системи. Вирішальну роль у дозріванні і підтримці структури й маси кісток відіграють тиреоїдні гормони. Ювенільний гіпертиреоз впливає на метаболізм кісток.

Мета — виявити порушення мінеральної щільності кісткової тканини і рівень кальціотропних гормонів у дітей з ювенільним гіпертиреозом.

Матеріали та методи. Досліджено 21 здорову дитину і 71 — з ювенільним гіпертиреозом. Антропометричні показники розраховано за допомогою програмного забезпечення ВООЗ «Anthro Plus» для персональних комп'ютерів. Тиреоїдні гормони і антитіла, остеокальцин, паратиреоїдний гормон, вітамін D, кальцій, фосфор, лужна фосфатаза визначені на аналізаторі імунохімії закритого типу «Cobas e 411 Hitachi» фірми «HoffmanLeRoche» (Швейцарія) і його реагентів. Мінеральну щільність кісткової тканини оцінено за допомогою двоенергетичної абсорбціометрії на рентгенівському денситометрі «Stratos» від компанії «Diagnostic Medical Systems», Франція.

Результати. У сироватці крові дітей з ювенільним гіпертиреозом порівняно зі здоровими дітьми контрольної групи виявлено достовірно низькі значення вітаміну D і кальцію, а середні значення остеокальцину і лужної фосфатази були значуще вищими. Не відмічено достовірної відмінності рівнів паратиреоїдного гормону і фосфору в сироватці крові дітей у порівнюваних групах. У 45,1% пацієнтів діагностовано зниження кісткової маси порівняно з віковою нормою. Виявлено достовірні кореляції: пряма — вітаміну D і кальцію зі щільністю кісток; зворотна — остеокальцину, лужної фосфатази і мінеральної щільності кісток. Остеокальцин мав сильніший зворотний кореляційний зв'язок з усіма показниками двоенергетичної абсорбціометрії і виявився кращим біомаркером за лужну фосфатазу.

Висновки. У дітей з ювенільним гіпертиреозом знижується мінеральна щільність кісткової тканини. Зміни рівня кальціотропних гормонів свідчать про порушення кісткового метаболізму. Остеокальцин у сироватці крові дітей з ювенільним гіпертиреозом можна застосувати як біомаркер кісткового метаболізму.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ювенільний гіпертиреоз, діти, підлітки, мінеральна щільність кісткової тканини, двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія, остеокальцин, вітамін D.

Период детства имеет особое значение в развитии и становлении костной системы, так как к завершению пубертата уровень костной массы во многих участках скелета достигает 86%, а в определенных участках — до 100% костной массы взрослого человека [16]. Образование костной ткани и формирование костей начинается в эмбриональном периоде и продолжается в течение всей жизни. Период активного остеогистоорганогенеза длится до 20–25 лет [26]. Формирование пиковой костной массы — ключевой этап возрастного развития скелета и важный физиологический момент, определяющий прочность кости на протяжении всей жизни человека [15]. Множество факторов в детстве и подростковом возрасте оказывают влияние на достижение максимального пика костной массы. Прочность костей, качество и величина минеральной плотности кости (МПК) во многом определяется максимальной костной массой, которая достигается в детстве и юности. При этом именно гормоны щитовидной железы (ЩЖ) в первые две декады жизни человека играют решающую роль в нормальном росте скелета, созревании и поддержании структуры и массы костей, а также в метаболизме [9,11,18]. Следовательно, ювенільний гіпертиреоз (ЮГ), виникаючий в дитстві, може впливати на метаболізм кісток в течение всей жизни.

Взаимосвязь между патологией ЩЖ и состоянием костной ткани впервые замечена еще в 1891 г., когда Recklinghausen описал множественные переломы у пациента с нелеченым тиреотоксикозом [20]. У взрослых тиреотоксикоз вызывает тяжелый остеопороз и повышает риск развития переломов, но при быстром достижении компенсации, значительного снижения МПК не наблюдается. Субклинический гипертиреоз также связан с низкой МПК и повышенным риском переломов [30]. Однако на сегодняшний день очень мало информации о влиянии ювенільного гіпертиреоза на костный метаболізм, а механизмы патогенеза остеопороза при нарушении функции ЩЖ у детей до конца не определены. Различные аспекты действия тиреоидных гормонов на костную ткань продолжают изучать до сегодняшнего дня.

Основными гормонами ЩЖ человека являются тироксин (Т₄) и 3,5,3'-трийод-1-тиронин (Т₃), синтез и секреция которых регулируются тиреотропным гормоном (ТТГ) [8]. Существуют два типа рецепторов ТТГ: TR α и TR β . Геномный механизм действия тиреоидных гормонов опосредован внутриклеточным связыванием Т₃ с ядерным рецептором, где он активирует TR α и TR β [28]. В скелете TR α экспрессируется в более высокой концентрации, чем TR β , и он опосредует действие Т₃ на кости и хрящи [21]. Ядерный рецептор Т₃ обнаружен

в линиях остеобластных клеток, а также в остеокластах, где непосредственно стимулирует резорбцию кости *in vitro* [26]. Нарушение функции гена TR α приводит к задержке созревания кости, в то время как недостаток всех изоформ TR β не влияет на костные клетки [21]. Также во время развития и роста скелета T β регулирует скорость дифференцировки хондроцитов, подавляет пролиферацию и стимулирует пре-гипертрофическую и гипертрофическую дифференцировку хондроцитов [3].

Предполагается, что TТГ играет дополнительную роль в костном метаболизме, поскольку рецептор TТГ, хотя и преимущественно экспрессируется в фолликулярных клетках ЩЖ, был описан в других тканях, включая остеобласты и остеокласты [1]. TТГ ингибирует пролиферацию и синтез матрикса, подавляет дифференцировку и функцию остеокластов [4], а также предполагается, что TТГ является ключевым негативным регулятором метаболизма костной ткани, оказывая прямое влияние на резорбцию остеобластов кости из-за снижения местного производства фактора некроза опухоли альфа [12]. Однако это не объясняет причины развития остеопороза у пациентов с ЮГ. Исследования на людях ограничиваются влиянием различной концентрации TТГ на сывороточные маркеры метаболизма костей.

При тиреотоксикозе происходит разобщение процессов резорбции и синтеза костной ткани, образование участков остеопороза и остеосклероза; время всех фаз костного ремоделирования уменьшается, а частота появления участков ремоделирования увеличивается, т.е. активность остеобластов и остеокластов увеличивается, а цикл ремоделирования уменьшается на 50%. Эти изменения не пропорциональны, что приводит к потере 10% массы кости за один цикл ремоделирования [4,5].

Ювенильный гипертиреоз характеризуется ускоренным развитием скелета и быстрым линейным ростом. В тяжелых случаях у младенцев раннее закрытие швов черепа может привести к краниосиностозу [7], тогда как гипертиреоз у матери сам по себе также может быть фактором риска краниосиностоза [23]. Эти наблюдения дополнительно демонстрируют выраженную чувствительность развивающегося скелета к действию тиреоидных гормонов. Хотя у взрослых связь между гипертиреозом и нарушением метаболизма костей не вызывает сомнений, научных работ о влиянии

гормонов ЩЖ на развитие костей у детей с ЮГ немного [13,22].

В то же время малоизученными остаются вопросы распространенности сниженной МПК, противоречивы данные о содержании маркеров костного метаболизма у больных тиреотоксикозом в детском и подростковом периодах. При этом несвоевременное выявление, неполная диагностика, отложенная терапия остеопатии могут негативно влиять на формирование организма детей в целом.

Цель исследования — выявить патологию минеральной плотности кости и определить уровень кальцитропных гормонов у детей с ЮГ для дальнейшего улучшения диагностики осложнений ЮГ.

Материалы и методы исследования

В исследование включены дети с явным манифестным ЮГ. Средний возраст детей составил $13,8 \pm 3,6$ года, самому младшему ребенку было 5 лет 2 месяца, самому старшему — 18 лет 1 месяц ($n=71$). Среди них было две возрастные группы: 20 (28,2%) — в возрасте от 5 лет 1 месяца до 9 лет 11 месяцев; 51 (71,8%) — подросткового возраста (от 10 лет 4 месяцев до 18 лет 1 месяца); а также 16 (22,5%) мальчиков и 55 (77,5%) девочек. Контрольную группу составили здоровые по поводу остеопатии дети без эндокринной патологии ($n=23$), не находившиеся под воздействием факторов риска снижения МПК. Средний возраст детей контрольной группы составил $13,2 \pm 2,8$ года, из них было две возрастные группы: 8 (34,8%) — в возрасте от 5 лет 3 месяцев до 9 лет 11 месяцев; 15 (65,2%) — подросткового возраста (от 10 лет 1 месяца до 17 лет 11 месяцев); 14 (60,9%) девочек и 9 (39,1%) мальчиков. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Рост и вес стоя измерены с помощью стандартных медицинских ростомера и весов. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитан по формуле $\text{вес (кг)} / \text{рост (м)}$. Показатели веса, роста, перцентилей и стандартного отклонения (SDS) для роста, веса и ВМІ рассчитаны с помощью программного обеспечения ВОЗ «Anthro Plus» для персональных компьютеров, предложенные исследовательской группой ВОЗ в 2007 г. и используемые для оценки физического развития детей независимо от этнической принадлежности, социально-экономического статуса и вида питания [29]. Стадия полового

Таблиця 1

Средние антропометрические данные детей с ювенильным гипертиреозом и в группе контроля

Показатель	Ювенильный гипертиреоз, M±SD	Контроль, M±SD	p
Рост, см	152,0±20	143±18,9	<0,001
Перцентиль роста	51,8±32,6	41,2±31	<0,001
Вес, кг	39,8±13,5	43±15,4	<0,01
Перцентиль веса	23,4±25,7	56,7±29,5	<0,001
ИМТ, кг/м ²	16,5±3,2	18,2±3,1	<0,05
Перцентиль ИМТ	19,7±25,5	49,8±33,2	<0,001
ППТ, м ²	1,3±0,3	2,3±0,3	<0,001

созревания оценена по шкале Таннера [25]. Масса тела расценена как избыточная при ИМТ в пределах 85–95 перцентиля, свыше 95 – как ожирение, до 3 – дефицит массы тела.

Диагноз патологии ЩЖ и других систем установлен на основании данных анамнеза, клинических проявлений, биохимических и гормональных лабораторных исследований, ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ, тонкоигольной аспирационной биопсии ЩЖ по показаниям, сцинтиграфии с Тс99, проведенных в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова, Ташкент, Республика Узбекистан. В сыворотке крови пациентов, с помощью иммунохимического анализатора закрытого типа «Cobas e 411 Hitachi» фирмы «Hoffman Le Roche» (Швейцария) для биохимического и иммунохимического анализа с использованием его же коммерческих тест-наборов, определены уровни ТТГ, свободного тироксина (свТ₄), свободного трийодтиронина (свТ₃), антител к рецепторам ТТГ (АТ-рТТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), а также биохимические маркеры метаболизма костной ткани – остеокальцин, паратиреоидный гормон (ПТГ), витамин D, кальций, фосфор, щелочная фосфатаза (ЩФ).

«Золотым стандартом» диагностики нарушения минерализации костной ткани считается остеоденситометрия, являющаяся наиболее предпочтительным методом оценки костной массы и МПК у детей. У исследуемых детей ВМД оценена методом двухэнергетической абсорбциометрии (ДЭХА) на рентгеновском денситометре «Stratos» компании «DMS» (Франция) с использованием нормативных кривых азиатской расы «M Pediatrics Rachis, left and right Femur and Total body from DMS normality curves 2003/2004». Результаты измерений выражены в абсолютных значениях МПК (г/см²) и в виде Z-score, согласно общепринятым критериям диагностики остеопороза ВОЗ. Измерения проведены в двух стандартных областях скелета: поясничном отделе позвоночника (L1-L5) и проксимальном отделе бедра. При интерпретации данных для диагностики сниженной МПК у детей оценен показатель Total body в величинах стандартных отклонений. В рекомендациях Международного общества по клинической денситометрии указано, что показатели МПК по результатам ДЭХА у детей оцениваются как низкие при Z-критерии ≤2 SD в соответствии с возрастом и полом ребенка [10,24].

Все данные проанализированы на компьютере с использованием статистического программного обеспечения «SPSS 23 for Windows» («IBM Corp. Armonk», NY, США). Данные измерений, соответствующие нормальному распределению, выражены как среднее ± стандартное отклонение (Mean±SDS). Для оценки степени взаимосвязи количественных признаков использован коэффициент ранговой корреляции Пирсона (r-Пирсона). Различия между группами приняты статистически значимыми при p<0,05.

Таблиця 2

Распределение антропометрических данных детей с ювенильным гипертиреозом по перцентилям

Перцентиль	Рост, см	Перцентиль роста	Вес, кг	Перцентиль веса	ИМТ, кг/м ²	Перцентиль ИМТ	ППТ, м ²
3	93,6	0,0	14,2	0,0	10,1	0,0	0,3
5	102,6	0,1	17,0	0,0	11,9	0,0	0,8
10	126,8	4,2	21,6	0,2	12,4	0,0	0,9
25	139,0	24,1	29,0	3,8	14,0	1,5	1,1
50	157,0	47,8	42,0	11,2	16,4	9,9	1,4
75	165,0	81,8	50,0	38,1	18,7	25,9	1,5
80	166,8	85,3	52,0	49,1	19,1	32,2	1,6
85	168,6	86,3	53,0	60,9	19,7	47,7	1,6
90	170,0	93,6	56,0	68,3	20,6	59,2	1,6
95	174,2	99,2	58,6	77,5	24,0	91,9	1,7
97	176,4	99,7	69,6	86,6	25,8	96,0	1,9

Таблиця 3

Тиреоидный статус обследованных детей с ювенильным гипертиреозом

Параметр (норма)	ТТГ (0,28–4,3 мМЕ/мл)	свТ3 (2,5–4,3 нг/дл)	свТ4 (1,1–1,8 нг/дл)	Ат-ТПО (<34 МЕ/мл)	АТ-рТТГ (<1,75 МЕ/л)
Mean	0,02	18,6	7,1	317,7	26,2
Median	0,006	19,5	6,7	271,2	25,4
SDS	0,04	12,9	1,8	218,4	15,4

Результаты исследования и их обсуждение

Средний рост детей с ЮГ составил $152,1 \pm 20$ см, вес — $39,8 \pm 13,5$ кг, ИМТ — $16,5 \pm 3,2$ кг/м², площадь поверхности тела (ППТ, м²) $1,31 \pm 0,3$ м². При этом у 42 (59,2%) детей в группе с ЮГ выявлен дефицит веса, у 3 (4,2%) — избыточный вес и ожирение. Эти дети имели в анамнезе гипоталамический синдром пубертатного периода. Средние антропометрические данные исследуемых детей представлены в таблице 1.

По данным таблиц 1 и 2, при ювенильном гипертиреозе отмечается тенденция к ускоренному линейному росту, низкому весу и ИМТ. Высокорослость отмечена у 9 (12,7%) детей, в то же время задержка физического развития диагностирована у 13 (18,3%), задержка пубертата — в 11 (15,5%) детей с ЮГ.

Тиреоидный статус детей с ЮГ представлен в таблице 3. У 50 (70,4%) пациентов тиреотоксикоз был средней степени тяжести, в 11 (15,5%) — тяжелой степени, у 10 (14,1%) — легкой степени. Среди детей с ЮГ диффузный зоб выявлен у 58 (81,7%) случаев, узловой / многоузловой зоб — у 12 (16,9%), при этом у 3 (4,2%) диагностирован рак ЩЖ (из них у 2 — папиллярный, у 1 — фолликулярный рак). У 10 (14,1%) детей подросткового возраста с болезнью Грейвса выявлен наивысший порог определения уровня антител к рецепторам ТТГ (40 МЕ/л), свидетельствующий о выраженной иммунной агрессии тиреотоксикоза.

Гипертиреоз — это эндокринное заболевание, связанное с мультисистемными эффектами, но о потере костной массы при впервые выявленном ювенильном гипертиреозе сообщается редко. Повышенный уровень гормонов ЩЗ напрямую ускоряет ремоделирование костей и снижает плотность костей, что увеличивает риск развития остеопороза и переломов. Данные изменения можно определить по повышенным уровням костных маркеров [25]. Среди исследуемых нами детей с ЮГ выявленные показатели костного метаболизма представлены в таблице 4. Значительная достоверная разница наблюдалась в показателях витамина D, остеокальцина, ЩФ и кальция сыворотки

крови пациентов с ЮГ по сравнению с показателями контрольной группы. Полученные нами результаты детей с ЮГ указывают на достоверно повышенный обмен костной ткани.

У детей с ЮГ по сравнению с контролем отмечались достоверно низкие значения в сыворотке крови витамина D и кальция, тогда как средние значения остеокальцина и ЩФ оказались значительно выше. В то же время не было достоверного отличия уровней ПТГ и фосфора в сыворотке крови в сравниваемых группах. Результаты работы Н. Liu и соавт. свидетельствуют о том, что в период декомпенсированного ЮГ до лечения средние уровни фосфора и ПТГ в сыворотке крови пациентов с ЮГ были снижены, уровни кальция в сыворотке до и после лечения находились в пределах нормы [14], что не совпадает полученными нами данными.

Денситометрия считается наиболее информативным и неинвазивным методом ранней диагностики костных поражений при тиреотоксикозе, являющимся особенно необходимым в регионах йодной недостаточности [19]. По результатам ДЭХА, на момент исследования у детей обеих групп достоверной разницы в показателях МПК шейки бедренной кости (ШБК) справа и слева и поясничных позвонков не выявлено, однако МПК общего тела и все показатели Z-критерия имели достоверную разницу (табл. 5). При этом в группе контроля у 1 (4,2%) ребенка (16 лет) диагностировано снижение костной массы по сравнению с возрастной нормой по Z-критерию. В то же время в группе с тиреотоксикозом в 10,7 раз чаще снижена костная масса по сравнению с возрастной

Таблиця 4

Костные биомаркеры у детей с ювенильным гипертиреозом и в контрольной группе

Показатель	Ювенильный гипертиреоз, Mean±SD	Контроль, Mean±SD	p-value
Витамин D, нг/мл	11,7±8,4	29,9±12,9	0,0058
Остеокальцин, нг/мл	86,3±14,8	27,9±4,5	<0,0001
ПТГ, пг/мл	56,4±28,5	64,9±24,2	0,52
ЩФ, ммоль/л	720,9±53,4	209,6±20,3	0,0001
Фосфор, мг/дл	1,5±0,4	1,8±0,4	0,34
Кальций, ммоль/л	1,91±0,4	2,1±0,8	<0,0001

Таблиця 5

Показатели ДЭХА у исследуемых детей

Группа	МПК ШБК, г/см ² (M±SDS)		Z-критерий ШБК		МПК позвоночника L1-L4, г/см ² (M±SDS)	Z-критерий L1-L4	МПК общ, г/см ² (M±SDS)	Z-критерий общий
	справа	слева	справа	слева				
Контроль, n=23	0,804±0,16	0,801±0,18	0,3	0,4	0,776±0,19	0,5	0,718±0,14	-0,3
Ювенильный гипертиреоз, n=71	0,645±0,17	0,639±0,17	-2,1*	-1,9*	0,622±0,18	-2,1*	0,613±0,17*	-2,2*
p	0,10	0,33	0,003	0,005	0,08	0,002	0,04	0,005

Примечание: * – достоверная разница по сравнению с контрольной группой.

Таблиця 6

Перцентильные значения показателей рентгеноденситометрии у детей с ювенильным гипертиреозом

Перцентиль	МПК, все тело	Z-индекс, все тело	МПК, спина	Z-индекс, спина	МПК, ШБК справа	BMD ШБК слева	Z-индекс, ШБК справа	Z-индекс, ШБК слева
3	0,103	-3,748	0,093	-3,600	0,106	0,111	-3,500	-3,400
5	0,326	-3,500	0,328	-3,580	0,368	0,390	-3,480	-3,360
10	0,398	-3,320	0,390	-3,460	0,432	0,429	-3,200	-3,100
25	0,482	-2,900	0,472	-2,800	0,520	0,498	-2,700	-2,700
50	0,634	-2,500	0,620	-2,300	0,622	0,620	-2,400	-2,500
75	0,707	-1,550	0,701	-1,500	0,710	0,730	-1,500	-1,300
80	0,747	-1,500	0,706	-1,160	0,735	0,757	-1,380	-1,000
85	0,761	-1,330	0,799	-0,820	0,876	0,815	-1,120	-0,320
90	0,882	0,240	0,904	0,480	0,997	1,015	-0,320	0,552
95	1,037	0,810	1,134	1,760	1,106	1,047	2,600	3,240
97	28,218	27,002	28,730	28,520	28,721	28,704	28,840	28,936

Таблиця 7

Корреляционная связь показателей костного метаболизма и тиреоидного статуса у детей с ювенильным гипертиреозом

Показатель	Корреляция Пирсона	МПК, все тело	Z-индекс, все тело	МПК, спина	Z-индекс, спина	МПК, ШБК справа	МПК, ШБК слева	Z-индекс, ШБК справа	Z-индекс, ШБК слева
Витамин D		0,7**	0,7**	0,7**	0,7**	0,7**	0,7**	0,7**	0,7**
Остеокальцин		-0,5**	-0,6*	-0,5*	-0,5*	-0,5*	-0,5*	-0,6*	-0,5*
Кальций		0,999**	0,99**	0,999**	0,98**	0,999**	0,999**	0,98**	0,97**
ЩФ4		-0,3*	-0,3*	-0,3*	-0,3*	-0,3*	-0,3*	-0,3*	-0,3*

Примечания: * – p < 0,05; ** – p < 0,001.

нормой (32/45,1%), чем в контрольной группе, p < 0,001. Схожие результаты продемонстрировали H.S. Lee и соавт. (2020), где 26,8% детей с болезнью Грейвса имели низкую плотность костной ткани (Z-оценка ≤ 2,0) [13].

Анализ перцентильных значений показателей МПК и Z-индекс у детей с ЮГ показал выраженную тенденцию к развитию остеопении и остеопороза у данных пациентов (табл. 6). Однако, является ли остеопороз вторичным как осложнение тиреотоксикоза или он смешанной этиологии, также связанный с дефицитом витамина D, на данный момент определить не возможно.

Предположительно, тиреоидные гормоны увеличивают экспрессию ЩФ и остеокальцина и стимулируют пролиферацию остеобластов [6,27]. На основании этих данных нами проведен корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Пирсона показате-

лей костного метаболизма и тиреоидного статуса у детей с ЮГ, который выявил достоверную прямую корреляцию витамина D и кальция с плотностью кости по всем показателям ДЭХА. Выявлена достоверная обратная корреляционная связь остеокальцина, ЩФ и МПК, а также и Z-индекса (табл. 7).

По данным таблицы 7, наибольшая прямая связь МПК и Z-score выявлена витамином D. Но остеокальцин имеет более сильную обратную корреляционную связь со всеми показателями ДЭХА и является лучшим биомаркером, чем ЩФ, при оценке риска потери костной массы у пациентов с ЮГ. Следовательно, повышенные уровни остеокальцина в сыворотке при ЮГ у детей могут использоваться в качестве биомаркера костного метаболизма. S.H. Mhaibes и соавт. получили подобные значения при оценке корреляции остеокальцина и МПК у взрослых с гипертиреозом. В их исслед-

дованим чутливість, специфічність і профіль ЩЖ і костних біомаркерів у пацієнтів з гіпертиреозом оцінювалися з допомогою кривої робочих характеристик ROC (ROC-крива), где пацієнти з гіпертиреозом мали значительно підвищені ($p < 0,0001$) рівні остеокальцину і ЩФ по порівнянню з контрольною групою, результати кривої ROC підтвердили валідацію остеокальцину як кращого маркера для раннього виявлення зниження МПК у пацієнтів з вперше виявленим гіпертиреозом. Крім того, рівні кальцію в сировотці були значительно збільшені, в той час як суттєвих різниць в рівнях фосфору в сировотці не спостерігалося [17].

Таким образом, виявлено, що існує підвищена обернена кореляційна зв'язь підвищеного рівня остеокальцину і ЩФ в сировотці з зниженими МПК і Z-score у дітей з ЮГ, поэтому оцінка остеокальцину і ЩФ в сировотці крові може допомогти в ранній діагностиці захворювань кісток у пацієнтів з ЮГ. Крім того, передбачається, що остеокальцин є більш надійним біомаркером, ніж ЩФ, при оцінці ризику втрати кісткової маси у пацієнтів з вперше діагностованим ЮГ. Діти з вперше діагностованим ЮГ мають меншу кісткову масу, ніж їх здорові сверстники. Ці результати передбачають, що вимірювання МПК при первісній оцінці може бути необхідним в цій популяції. Однак, урахувавши, що розмір вибірки досліджуваної групи відносно невелик, і статус метаболізму кісткових мінералів і кісткових маркерів після лікування не оцінювалися, вимагається подальше продовження дослідження.

Выводы

У дітей з ЮГ спостерігаються достовірно низькі значення вітаміну D ($11,7 \pm 8,4$ нг/мл, $p = 0,0058$) і кальцію ($1,91 \pm 0,4$ ммоль/л, $p < 0,0001$) в сировотці крові по порівнянню з контролем.

Рівень остеокальцину ($86,3 \pm 14,8$ нг/мл, $p < 0,0001$) і ЩФ ($720,9 \pm 53,4$ ммоль/л, $p = 0,0001$) достовірно вище в сировотці крові дітей з ЮГ по порівнянню з здоровими дітьми.

Показателі МПК загального тіла і всі показателі Z-критерію (загальний, шийки бедра справа і зліва, позвоночника L1-L4) у дітей з ЮГ значимо знижені по порівнянню з групою контролю.

Аналіз перцентильних значень показателів МПК і Z-критерію у дітей з ЮГ показав виражену тенденцію до зниження кісткової маси. Поэтому рекомендується оцінювати стан кісток при первісному огляді дітей з ЮГ.

Виявлено достовірну обернену кореляційну зв'язь остеокальцину і ЩФ з МПК і Z-критерієм.

При оцінці ризику втрати кісткової маси у пацієнтів з ювенільним гіпертиреозом остеокальцин мав більш сильну обернену кореляційну зв'язь з усіма показателями ДЭХА і виявився кращим біомаркером, ніж ЩФ. Поэтому рекомендується використовувати визначення рівня остеокальцину в сировотці дітей з ЮГ як біомаркера кісткового метаболізму.

Благодарность. Автор благодарит научного консультанта, д.мед.н., профессора Алимова Анвара Валиевича за поддержку в проведении исследования.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abe E, Marians RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, Iqbal J, Eldeiry L, Rajendren G, Blair HC, Davies TF, Zaidi M. (2003). TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell*. 115 (2): 151–162. doi: 10.1016/S0092-8674(03)00771–2.
2. Ale AO, Odusan OO, Afe TO, Adeyemo OL, Ogbera AO. (2019). Bone fractures among adult Nigerians with hyperthyroidism: Risk factors, pattern and frequency. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa*. 24 (1): 28–31. doi: 10.1080/16089677.2018.1541669.
3. Barnard JC, Williams AJ, Rabier B, Chassande O, Samarut J, Cheng SY, Bassett JH, Williams GR. (2005). Thyroid hormones regulate fibroblast growth factor receptor signaling during chondrogenesis. *Endocrinology*. 146: 5568–5580. doi: 10.1210/en.2005-0762.
4. Bassett JH, Williams GR. (2016). Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. *Endocr Rev*. 37 (2): 135–187. doi: 10.1210/er.2015-1106.
5. Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, Melnichenko GA. (2006). Sovremennyye predstavleniya o deystvii tireoidnykh gormonov i tireotropnogo gormona na kostnyuyu tkanu. *Problemy Endokrinologii*. 52 (2): 48–54. [Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА. (2006). Современные представления о действии тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона на костную ткань. *Проблемы Эндокринологии*. 52 (2): 48–54]. doi: 10.14341/probl200652248-54.
6. Cardoso LF, Maciel LM, de Paula FJ. (2014). The multiple effects of thyroid disorders on bone and mineral metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 58 (5): 452–463. doi: 10.1590/0004-2730000003311.
7. Chawla R, Alden TD, Bizhanova A, Kadakia R, Brickman W, Kopp PA. (2015). Squamosal suture craniosynostosis due to hyperthyroidism caused by an activating thyrotropin receptor mutation (T632I). *Thyroid*. 25: 1167–1172. doi: 10.1089/th.2014.0503.
8. Chiamolera MI, Wondisford FE. (2009). Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback

- mechanism. *Endocrinology*. 150 (3): 1091–1096. doi: 10.1210/en.2008-1795.
9. Delitala AP, Scuteri A, Doria C. (2020). Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. *Journal of Clinical Medicine*. 9 (4): 1034. doi 10.3390/jcm9041034.
 10. Gabel L, Macdonald HM, McKay HA. (2016). Reply to: Challenging the Acquisition and Analysis of Bone Microstructure During Growth. *J Bone Miner Res*. 31 (12): 2242–2243. doi: 10.1002/jbmr.3010.
 11. Golden NH, Abrams SA. (2014). Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics*. 134 (4): e1229-e1243. doi: 10.1542/peds.2014-2173.
 12. Hase H, Ando T, Eldeiry L, Brebene A, Peng Y, Liu L, Amano H, Davies TF, Sun L, Zaidi M, Abe E. (2006). TNF α mediates the skeletal effects of thyroid-stimulating hormone. *Proc Natl Acad Sci USA*. 103 (34): 12849–12854. doi: 10.1073/pnas.0600427103.
 13. Lee HS, Rho JG, Kum CD, Lim JS, Hwang JS. (2020). Low Bone Mineral Density at Initial Diagnosis in Children and Adolescents with Graves' Disease. *J Clin Densitom*. 21: S1094-6950 (20) 30087–1. doi: 10.1016/j.jocd.2020.05.006.
 14. Liu H, Ma Q, Han X, Huang W. (2020). Bone mineral density and its correlation with serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with hyperthyroidism. *Journal of International Medical Research*. 48 (2): 1–7. doi 10.1177/0300060520903666.
 15. Mansurova GSh, Maltsev SV. (2017). Osteoporoz u detey — rol kaltsiya i vitamina D v profilaktike i terapii. *Prakticheskaya meditsina*. 5 (106): 55–59. [Мансурова ГШ, Мальцев СВ. (2017). Остеопороз у детей — роль кальция и витамина D в профилактике и терапии. *Практическая медицина*. 5 (106): 55–59]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osteoporoz-u-detey-rol-kaltsiya-i-vitamina-d-v-profilaktike-i-terapii>.
 16. Marushko YuV, Polkovnichenko LN, Tarinskaya OL. (2014). Kaltsiy i ego rol v detskom organizme (obzor literatury). *Sovremennaya pediatriya*. 5 (61): 46–50. [Марушко ЮВ, Полковниченко ЛН, Таринская ОЛ. (2014). Кальций и его роль в детском организме (обзор литературы). *Современная педиатрия*. 5 (61): 46–50]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2014_5_12.
 17. Mhaibes SH, Ameen IA, Saleh ES, Taha KN, Kamil HS. (2019). Impact of Hyperthyroidism on Biochemical Markers of Bone Metabolism. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 13 (7): BC11–BC14. doi 10.7860/JCDR/2019/41445/13011.
 18. Muratova ShT, Alimov AV. (2021). Metabolicheskie narusheniya pri gipertireoze u detey i podrostkov v usloviyah yododefitsita Respubliki Uzbekistan. *Problemy biologii i meditsiny*. 1,1 (126): 202–205. [Муратова ШТ, Алимов АВ. (2021). Метаболические нарушения при гипертиреозе у детей и подростков в условиях йододефицита Республики Узбекистан. *Проблемы биологии и медицины*. 1,1 (126): 202–205]. URL: <https://www.sammi.uz/upload/images/2021/01/pbim-126-no11-2021-konferencia1.pdf>.
 19. Muratova ShT. (2018). Osteoporoz kak oslozhenie tireotoksikoza. *Pediatricheskie aspekty. Nauchno-prakticheskiy zhurnal Pediatriya*. 2: 61–65. [Муратова ШТ. (2018). Остеопороз как осложнение тиреотоксикоза. *Педиатрические аспекты. Научно-практический журнал Педиатрия*. 2: 61–65].
 20. Murphy E, Williams GR. (2004). The thyroid and the skeleton. *J Clin Endocrinol*. 61: 285–298. doi 10.1111/j.1365-2265.2004.02053.x.
 21. Nicholls JJ, Brassill MJ, Williams GR, Bassett JH. (2012). The skeletal consequences of thyrotoxicosis. *J Endocrinol*. 213: 209–221. doi 10.1530/JOE-12-0059.
 22. Numbenjapon N, Costin G, Pitukcheewanont P. (2012). Normalization of cortical bone density in children and adolescents with hyperthyroidism treated with antithyroid medication. *Osteoporos Int*. 23: 2277–2282. doi: 10.1007/s00198-011-1867-8.
 23. Rasmussen SA, Yazdy MM, Carmichael SL, Jamieson DJ, Canfield MA, Honein MA. (2007). Maternal thyroid disease as a risk factor for craniosynostosis. *Obstet Gynecol*. 110: 369–377. doi: 10.1097/01.AOG.0000270157.88896.76.
 24. Skripnikova IA, Scheplyagina LA, Novikov VE i dr. (2015). *Vozmozhnosti kostnoy rentgenovskoy densitometrii v klinicheskoy praktike. Metodicheskie rekomendatsii. Izdanie vtoroe, pererabotannoe. Moskva.* [Скрипникова ИА, Щеплягина ЛА, Новиков ВЕ и др. (2015). *Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике. Методические рекомендации. Издание второе, переработанное. Москва*]. URL: https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2015/04/metod.rekomendacii_densitometria-1.pdf.
 25. Tanner JM. (1985). Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr*. 107 (3): 317–329. doi: 10.1016/s0022-3476(85) 80501-1.
 26. Tseluyko SS, Krasavina NP, Semenov DA. (2019). *Regeneratsiya tkanej: uchebnoe posobie. Ispravlennoe i dopolnennoe. Blagoveschensk.* [Целуйко СС, Красавина НП, Семенов ДА. (2019). *Регенерация тканей: учебное пособие. Исправленное и дополненное. Благовещенск*]. URL: https://www.amurisma.ru/upload/iblock/f3f/Regeneraciya_tkanej.pdf.
 27. Tsevis K, Trakakis E, Pergialiotis V, Alhazidou E, Peppas M, Chrelias C. (2018). The influence of thyroid disorders on bone density and biochemical markers of bone metabolism. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 35: 1. doi 10.1515/hmbci-2018-0039.
 28. Tuchendler D, Bolanowski M. (2014). The influence of thyroid dysfunction on bone metabolism. *Thyroid Res*: 7, 12. doi: 10.1186/s13044-014-0012-0.
 29. WHO. (2021). World Health Organization. URL: https://www.who.int/growthref/tools/WHO_AnthroPlus_setup.exe?ua=1.
 30. Williams GR, Bassett JHD. (2018). Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinol Invest*. 41 (1): 99–109. doi: 10.1007/s40618-017-0753-4.

Відомості про авторів:

Муратова Шахло Тахиржановна — к.мед.н., докторант РСНПМЦ ендокринології імені академіка Ё.Х. Туракулова. Адреса: м. Ташкент, Мірзо Улугбекський район, вул. Мірзо Улугбека, 56; тел.: +998 71 2622368, +998 71 2622702. <http://orcid.org/0000-0001-7736-7319>.

Стаття надійшла до редакції 09.01.2021 р., прийнята до друку 20.04.2021 р.

УДК 616.516-053.2-074: 575.113:575.21]-037

**В.О. Дитятковський¹, О.Є. Абатуров¹, Н.В. Науменко²,
О.О. Аліфіренко², Н.Л. Пінаєва², С.Т. Таран², І.А. Філатова²**

Роль поліморфізму rs_7927894 гена FLG та загального IgE у прогнозуванні клінічних фенотипів atopічного дерматиту в дітей

¹Дніпровський державний медичний університет, Україна²Алергоцентр КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради», м. Дніпро, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.3(115): 31-36. doi 10.15574/SP.2021.115.31

For citation: Dityatkovsky VO, AbaturOV OE, Naumenko NV, Alifirenko OO et al. (2021). The role of rs_7927894 FLG gene polymorphism and total IgE in predicting clinical phenotypes of atopic dermatitis in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(115): 31-36. doi 10.15574/SP.2021.115.31

Atopічний дерматит (АД) — найчастіше хронічне алергічне захворювання в дітей, патогенез якого базується на ендогенних генотипах та який проявляється різними клінічними фенотипами — ізольованим та поєднаним з іншими формами atopії — алергічним ринітом / ринокон'юнктивітом (АР/АРК) і/або бронхіальною астмою (БА). На цей час одним із найбільш вивчених генетичних маркерів ризику розвитку АД є одонуклеотидні поліморфізми гена філагрину (SNP FLG), зокрема, rs_7927894. Базовим біомаркером АД є загальний сироватковий імуноглобулін Е (IgE). Але дотепер не було комбінованого дослідження цих предикторів маркерів при різних фенотипах АД у дітей.

Мета — визначити варіанти генотипу SNP rs_7927894 гена FLG та сироваткових концентрацій загального IgE як персоналізованої панелі предикторів ризику розвитку різних клінічних фенотипів АД у дітей.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 2 групи пацієнтів: основну групу становили 39 дітей, хворих на фенотипи ізольованого АД та АД, поєданого з АР/АРК/БА; контрольну — склали 47 дітей із захворюваннями травної системи (функціональна диспепсія, хронічний гастрит, виразкова хвороба, функціональні розлади біліарної системи) без клінічних ознак atopії. Пороговим рівнем статистичної достовірності прийнято $p < 0,05$.

Результати. Встановлено предиктори — генотип і біомаркер для ризику розвитку фенотипу АД: 4,11 (95% ДІ 1,28; 13,18; $p < 0,05$) для варіанта С/Т SNP rs_7927894 гена FLG та 8,98 (95% ДІ 2,53; 31,86; $p < 0,001$) для загального сироваткового IgE >173 МО/мл. Також встановлено персоналізовані предиктори — генотип і біомаркер для ризику розвитку фенотипу АД, поєданого з АР/АРК/БА: 2,88 (95% ДІ 1,07; 8,54; $p < 0,05$) для варіанта С/Т SNP rs_7927894 гена FLG та 8,98 (95% ДІ 2,53; 31,86; $p < 0,001$) для загального сироваткового IgE >213 МО/мл. Додатково визначено ризик розвитку фенотипу АД, поєданого з АР/АРК/БА порівняно з ізольованим АД при пороговій концентрації загального IgE >1001 МО/мл: 16,00 (95% ДІ 2,68; 95,44; $p < 0,01$).

Висновки. Генотип С/Т SNP rs_7927894 гена FLG та порогові сироваткові концентрації IgE достовірно пов'язані з ризиком розвитку клінічних фенотипів АД у дітей. Загальний IgE залишається достовірним біомаркером-предиктором ризику розвитку АД у дитячому віці з 3 до 18 років при сироваткових концентраціях >173 МО/мл для фенотипу ізольованого АД і при сироваткових концентраціях >213 МО/мл для фенотипу АД, поєданого з АР/АРК/БА. Рівень загального сироваткового IgE >1001 МО/мл є достовірним біомаркером-предиктором ризику розвитку фенотипу АД, поєданого з АР/АРК/БА, порівняно з фенотипом ізольованого АД у дітей.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: atopічний дерматит, діти, фенотип, одонуклеотидний поліморфізм, ген філагрину, загальний імуноглобулін Е.

The role of rs_7927894 FLG gene polymorphism and total IgE in predicting clinical phenotypes of atopic dermatitis in children

V.O. Dityatkovsky¹, O.E. AbaturOV¹, N.V. Naumenko¹, O.O. Alifirenko², N.L. Pinaeva², S.M. Taran², I.A. Filatova²¹Dnipro State Medical University, Ukraine²Allergy Center of MNE «Emergency medicine Clinical Ambulance Hospital of the Dnipro City Council», Dnipro, Ukraine

Atopic dermatitis (AD) is the most common chronic allergic disease of childhood, the pathogenesis of which is based on endogenous genotype and which manifests by various clinical phenotypes — isolated or combined with other forms of atopy — allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis (AR/ARC) and/or bronchial asthma (BA). Currently, one of the most studied genetic markers of AD developmental risk is the single nucleotide polymorphism of the filaggrin gene (SNP FLG), in particular, rs_7927894. The basic AD biomarker is total serum immunoglobulin E (IgE). But, so far, there has been no studies combining the mentioned predictors markers within different clinical AD phenotypes in children.

Purpose — to detect the variants of SNP rs_7927894 of FLG gene and serum total IgE concentrations as personalized predictors panel for different AD clinical phenotypes developmental risk in children.

Materials and methods. There were recruited 2 groups of patients into the study: the main comprised 39 children with phenotypes of AD isolated and combined with AR/ARC and/or BA; the control group comprised 47 children with disorders of digestive system (functional dyspepsia, chronic gastritis, peptic ulcer, functional biliary disorders) without clinical signs of atopy. The threshold level of statistical significance was set as $p < 0.05$.

Results. There were detected the predictor genotype and biomarker for the AD developmental risk as per AD isolated phenotype: 4.11 (95% CI 1.28; 13.18, $p < 0.05$) within C/T SNP rs_7927894 of FLG gene variant and 8.98 (95% CI) 2.53, 31.86, $p < 0.001$) for total serum IgE >173 IU/ml. As well, predictor genotype and biomarker for the developmental risk of the AD combined with AR/ARC/BA phenotype were detected: 2.88 (95% CI 1.07; 8.54), $p < 0.05$) within the C/T SNP rs_7927894 of FLG gene variant and 8.98 (95% CI 2.53; 31.86, $p < 0.001$) for total serum IgE >213 IU/ml. Additionally, the developmental risk for the phenotype of AD combined with AR/ARC/BA in comparison with AD isolated at a cut-off serum total IgE >1001 IU/ml was detected as 16.00 (95% CI 2.68; 95.44, $p < 0.01$).

Conclusions. The C/T SNP rs_7927894 of FLG gene variant and cut-off serum IgE concentrations are significantly associated with the developmental risk of AD clinical phenotypes in children. Total IgE remains a significant predictor biomarker of AD risk in children aged 3 to 18 years at serum concentrations >173 IU/ml for the AD isolated and at serum concentrations >213 IU/ml for the AD combined with AR/ARC/AD phenotypes. The level of total serum IgE >1001 IU/ml is a significant predictor biomarker for the developmental risk of AD phenotype combined with AR/ARC/BA in comparison to the AD isolated phenotype in children. The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of all participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: atopic dermatitis, children, phenotype, filaggrin gene, single-nucleotide polymorphism, total immune globulin E.

Роль полиморфизма rs_7927894 гена FLG и общего IgE в прогнозировании клинических фенотипов атопического дерматита у детей

В.А. Дитятковский¹, А.Е. Абатуров¹, Н.В. Науменко², О.А. Алифиренко², Н.Л. Пинаева², С.Н. Таран², И.А. Филатова²

¹Днепропетровский государственный медицинский университет, Украина

²Аллергоцентр КНП «Клиническая больница скорой медицинской помощи Днепропетровского городского совета», г. Днепр, Украина

Атопический дерматит (АД) — самое частое хроническое аллергическое заболевание детского возраста, патогенез которого базируется на эндогенных генотипах и который проявляется различными клиническими фенотипами — изолированным и сочетанным с другими формами атопии — аллергическим ринитом/риноконъюнктивитом (АР/АРК) и/или бронхиальной астмой (БА). В настоящее время одним из наиболее изученных генетических маркеров риска развития АД являются однонуклеотидный полиморфизм гена филагрина (SNP FLG), в частности, rs_7927894. Базовым биомаркером АД является общий сывороточный иммуноглобулин Е (IgE). Но до сих пор не было комбинированного исследования данных предикторов при различных фенотипах АД у детей.

Цель — определить варианты генотипа SNP rs_7927894 гена FLG и сывороточных концентраций общего IgE как персонализированной панели предикторов риска развития различных клинических фенотипов АД у детей.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 2 группы пациентов: основную группу составили 39 детей, больных фенотипами изолированного АД и АД, сочетанного с АР/АРК и/или БА; контрольную группу составили 47 детей из заболеваний пищеварительной системы (функциональная диспепсия, хронический гастрит, язвенная болезнь, функциональные расстройства билиарной системы) без клинических признаков атопии. Пороговым уровнем статистической достоверности принят $p < 0,05$.

Результаты. Установлены предикторы — генотип и биомаркер — для риска развития фенотипа изолированного АД: 4,11 (95% ДИ 1,28; 13,18; $p < 0,05$) для варианта С/Т SNP rs_7927894 гена FLG и 8,98 (95% ДИ 2,53; 31,86; $p < 0,001$) для общего сывороточного IgE > 173 МЕ/мл. Также установлены персонализированные предикторы — генотип и биомаркер — для риска развития фенотипа АД, сопряженного с АР/АРК/БА: 2,88 (95% 1,07; 8,54), $p < 0,05$ для варианта С/Т SNP rs_7927894 гена FLG и 8,98 (95% ДИ 2,53; 31,86, $p < 0,001$) для общего сывороточного IgE > 213 МЕ/мл. Дополнительно определен риск развития фенотипа, АД, сопряженного с АР/АРК/БА, по сравнению с изолированным АД при пороговой концентрации общего IgE > 1001 МЕ/мл: 16,00 (95% ДИ 2,68; 95,44, $p < 0,01$).

Выводы. Генотип С/Т SNP rs_7927894 гена FLG и пороговые сывороточные концентрации IgE достоверно связаны с риском развития клинических фенотипов АД у детей. Общий IgE остается достоверным биомаркером-предиктором риска развития АД в детском возрасте с 3 до 18 лет при сывороточных концентрациях > 173 МЕ/мл для фенотипа изолированного АД и при сывороточных концентрациях > 213 МЕ/мл для фенотипа АД, сопряженного с АР/АРК/БА. Уровень общего сывороточного IgE > 1001 МЕ/мл является достоверным биомаркером-предиктором риска развития фенотипа АД, сопряженного с АР/АРК/БА, по сравнению с фенотипом изолированного АД у детей.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, фенотип, однонуклеотидный полиморфизм, ген филагрина, общий иммуноглобулин Е.

Вступ

Атопічне запалення є одним з основних механізмів розвитку алергічних хвороб (АХ). Воно лежить в основі розвитку атопічного дерматиту (АД) як однієї з початкових форм атопічного маршу (АМ) у дітей. Також атопічне запалення становить більшість випадків таких АХ, як алергічний риніт/ринокон'юнктивіт (АР/АРК) і бронхіальна астма (БА) у дітей. Головним медіатором атопічного запалення є імуноглобулін Е (IgE), молекула якого відкрита Johansson та співавт. [8] у 1967 р. Тим не менш, на цей час АМ розглядають як групу АХ, що мають спільні генетичні й зовнішні фактори розвитку та характеризуються продукцією загального й специфічних IgE при Th₂-опосередкованій імунній відповіді з розвитком запалення у шкірі та слизових оболонках [7].

Основною з ендогенних причин розвитку АД є дефіцит філагрину (філамент-агрегуючого протеїну), продукти деградації якого підтримують водний баланс і рН шкіри у фізіологічному стані [5]. Цей дефіцит асоційований з однонуклеотидними поліморфізмами (single nucleotide polymorphism — SNP) гена філагрину (FLG) з втратою функції. Найбільш дослідженим генетичним маркером АД є SNP гена FLG, розташованого у хромосомному регіоні 11.q13.5, а одним із найбільш досліджених його варіан-

тів, що асоційований з ризиком розвитку АД у дітей, — SNP FLG rs_7927894 [6]. Але на цей час існує обмаль комбінованих досліджень SNP і мутацій гена FLG та біомаркерів для АД та інших АХ у дітей.

Загальний IgE є першим біомаркером АД та інших АХ. Його екстремально підвищений вміст (>2000 МО/л) пов'язаний з ризиком початку АМ і прогресування АД у тяжчі форми або появи БА, АР/АРК [10]. Водночас, у більшості дітей, хворих на АД, такі показники не спостерігаються, і з'являються дослідження про нерелевантність специфічного IgE для ступеня тяжкості АД і навіть харчової сенсibiliзації до основних алергенів — коров'ячого молока та курячих яєць [9].

Алергічна сенсibiliзація до харчових, грибкових та інших алергенів, яка викликає та прискорює розвиток АМ, базується на продукуванні епітоспецифічних IgE [2]. Але продукування IgE збільшується не при всіх етіопатогенетичних фенотипах АД, на що вказують дослідження останніх років [13]. Так, Rosinska—Wieckowicz та співавт. [12] показали у своєму дослідженні, що загальний IgE більше підвищений при екзогенному фенотипі АД, ніж при ендогенному. Також вказується на позитивну кореляцію між віком, ступенем тяжкості АД і віком пацієнтів.

Останніми роками АД поділяють на фенотипи залежно від віку, статі, ступеня клінічної тяжкості та ускладнень [4]. Також розрізняють екзогенний та ендогенний фенотипи АД: при екзогенному основна вісь запалення в шкірі — це Th₂-клітини та загальний і специфічні IgE. При ендогенному АД вісь запалення асоційована з Th₁₇-, Th₂₂-клітинами та зі зменшенням продукування IgE [13]. Інші дослідження розглядають АД із боку клінічних фенотипів — тяжкий АД, який поєднується з БА і/або харчовою алергією [1]. Velgrave та співавт. [3] у своєму метааналізі зазначають, що існує 8 профілів розвитку АХ, пов'язаних з АД, де одна з найчастіших комбінацій — це поєднання АД і різних форм респіраторної алергії (АР і БА). Автори статті вказують на прямий зв'язок між АД та послідовним розвитком АР і БА, що уточнює гіпотезу АМ у дітей.

Але дотепер немає чітких наборів біомаркерів, характерних для того чи іншого фенотипу АД у дітей, за допомогою яких можна передбачити їх розвиток у дитячому віці. До того ж, не встановлено відношень рівнів сироваткового загального IgE та ризику виникнення клінічних фенотипів АД у поєднанні з вищезгаданими АХ (АР/АРК і БА).

Мета дослідження — визначити генотипічні варіанти SNP rs_7927894 гена FLG та сироваткові концентрації загального IgE як предиктори розвитку різних клінічних фенотипів АД у дітей — ізольованого та в поєднанні з АР/АРК/БА.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 86 дітей віком 3–18 років: 39 дітей — до основної, 47 — до контрольної групи. До основної групи увійшли діти зі встановленим діагнозом АД різних клінічних фенотипів — ізольованого та поєданого з іншими АХ (АР/АРК/БА); до контрольної групи — з діагнозом захворювань травної системи (функціональна диспепсія, хронічний гастрит, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, функціональні розлади біліарної системи). До контрольної групи не залучали дітей з клінічними ознаками або зі встановленим діагнозом АХ.

Набір до основної групи проведено на базі кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету, консультативно-діагностичного та стаціонарного відділення Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради»; до контрольної на

базі відділення гастроентерології КНП «Міська клінічна лікарня № 9 Дніпровської міської ради». Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації (редакція від 2013 р., прийнята на 64-й Генеральній Асамблеї, м. Форталеза, Бразилія). Протокол дослідження схвалено Локальним етичним комітетом для всіх учасників (протокол № 7 від 28.10.2020). Перед дослідженням батьки або інші законні представники пацієнтів підписали інформовану згоду на обробку персональних даних і на всі процедури дослідження.

Сироваткові концентрації загального IgE у венозній крові пацієнтів основної та контрольної груп визначено в лабораторії «Діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» (діагностичний реактив IgE Elecsys 2010 Immunoassay (серійний № 04827031).

Статистичний аналіз та визначення достовірності різниці між відносними величинами отриманих результатів виконано за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона (χ^2); для вибірок >5 хворих) і точного подвійного критерію Фішера (ТКФ) для вибірок <5 хворих). Статистично достовірними прийнято значення $p < 0,05$. Середні значення викладені у вигляді медіан (нижній квартиль, верхній квартиль). Закон нормальності розподілення даних перевірено за допомогою критеріїв Колмогорова—Смірнова (з поправкою Лілієфорса) та Шапіро—Вілка. Для визначення ризику розвитку АД у різних фенотипах використано логістичний регресійний аналіз з обчисленням відношення шансів (ВШ) і 95% довірчим інтервалом (ДІ). Порогові значення концентрації загального сироваткового IgE розраховано за допомогою ROC-аналізу. Наведені статистичні обчислення здійснено на програмному забезпеченні Statistica v.6.1 (Statsoft Inc., USA, ліцензійний № AGAR909E415822FA).

Таблиця 1

Середні рівні сироваткового IgE у пацієнтів основної та контрольної груп

Когорта (фенотип) пацієнтів	N	Me	(LQ;UQ)	SD	C
АД ізольований (основна група)	18	216,5**	38,32; 720,8	688,5	130,8%
АД+АР/АРК/БА (основна група)	21	1095,0**	528,3; 1779,0	1076,1	81,1%
АД загальна основна група	39	679,6*	212,2; 1363,0	992,4	103,7%
Контрольна група	47	31,1*	14,0; 130,2	317,1	225,2%

Примітки: N — кількість пацієнтів у групі; LQ — нижній квартиль, UQ — верхній квартиль; SD — стандартне відхилення; C — коефіцієнт варіації; * $p < 0,001$, ** $p < 0,01$.

Таблиця 2

Порогові значення сироваткового загального IgE для різних фенотипів atopічного дерматиту

Фенотип АД	Ізольований	Сполучений з АР/АРК/БА	Сполучений з АР/АРК/БА
Порогові значення загального IgE	Загальний IgE > 173 МО/мл	Загальний IgE > 213 МО/мл	Загальний IgE > 1001 МО/мл
Специфічність	85,1	87,2	88,9
95% ДІ	71,7–93,8	74,2–95,1	65,2–98,3
Сенситивність, %	79,5	95,2	66,7
95% ДІ	63,5–90,7	76,1–99,2	43,0–85,4

Таблиця 3

Розрахунковий ризик розвитку фенотипу ізольованого atopічного дерматиту для генотипу С/Т SNP rs_7927894 гена FLG та рівня загального сироваткового IgE > 173 МО/мл

FLG rs_7927894 С/Т	Основна група (всі фенотипи АД), N=39	Контрольна група, N=47
FLG rs_7927894 С/Т, N	11	13
FLG rs_7927894 С/Т, %	61,1	27,7
ВШ (95%ДІ)	4,11* (1,28;13,18)	
Загальний IgE > 173	Основна група (всі фенотипи АД)	Контрольна група
Загальний IgE > 173, N	31	7
Загальний IgE > 173, %	79,5	14,9
ВШ (95%ДІ)	8,98** (2,53; 31,86)	

Примітки: * p<0,05, ** p<0,001.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримано достовірно різні рівні сироваткового IgE у повній основній групі, її когортах, які відповідали фенотипам АД ізольованого й поєднаного з іншими АХ, та в контрольній групі (табл. 1). Середній рівень загального IgE був вищим у разі поєднання АД із коморбідними АХ, ніж при ізольованому фенотипі.

За даними таблиці 1, отримано достовірно різні середні показники загального сироваткового IgE у пацієнтів загальної основної групи з АД та контрольної групи із захворюваннями травної системи, а також між когортами ізольованого та поєднаного з коморбідними АХ фенотипів АД.

За допомогою ROC-аналізу отримано порогові значення загального IgE для ризику розвитку різних клінічних фенотипів основної групи, включаючи загальний профіль АД у будь-яких поєднаннях (табл. 2). У таблиці 2 вказано значення специфічності та сенситивності для відповідних порогових значень сироваткових концентрацій загального IgE та клінічних фенотипів АД

Таблиця 4

Розрахунковий ризик розвитку фенотипу АД+АР/АРК/БА при генотипі С/Т SNP rs_7927894 гена FLG та загальному IgE > 213 МО/мл

FLG rs_7927894 С/Т	Основна група (АД+АР/АРК/БА), N=21	Контрольна група, N=47
FLG rs_7927894 С/Т, N	11	13
FLG rs_7927894 С/Т, %	52,4*	27,7*
ВШ (95%ДІ)	2,88 (1,07;8,54)	
Загальний IgE > 213 МО/мл	Основна група (АД+АР/АРК/БА), N=21	Контрольна група, N=47
Загальний IgE > 213 МО/мл, N	20	6
Загальний IgE > 213 МО/мл, %	95,2%**	12,8%*
ВШ (95%ДІ)	136,67 (14,77; 1264,24)	

Примітки: * p<0,05, ** p<0,001.

Таблиця 5

Розрахунковий ризик розвитку фенотипу АД+АР/АРК/БА для концентрації загального сироваткового IgE > 1001 МО/мл

Загальний IgE > 1001 МО/мл	Основна група (АД ізольований), N=18	Основна група (АД+АР/АРК/БА), N=21
Загальний IgE > 1001 МО/мл, N	2	14
Загальний IgE > 1001 МО/мл, %	11,1*	66,7*
ВШ (95%ДІ)	16,00** (2,68; 95,44)	

Примітки: * p<0,001; ** p<0,01.

у дітей. Ці дані об'єднано із зустрічальністю та ВШ генотипу С/Т SNP rs_7927894 гена FLG для кожної з когорт основної групи щодо ризику розвитку того чи іншого фенотипу АД.

У таблиці 3 показано дані ризику розвитку клінічного фенотипу ізольованого АД при генотипі С/Т SNP rs_7927894 гена FLG і пороговому значенні загального IgE > 173 МО/мл.

З таблиці 3 видно, що рівень сироваткового IgE > 173 МО/мл є достовірним предиктором високого ризику розвитку загального фенотипу АД – як ізольованого, так і в поєднанні з іншими коморбідними АЗ.

У таблиці 4 наведено комбіновані дані зустрічальності та ризику розвитку фенотипу АД+АР/АРК/БА при генотипі С/Т SNP rs_7927894 гена FLG та рівні загального IgE > 213 МО/мл у пацієнтів основної та контрольної груп.

З даних таблиці 4 видно, що носійство генотипу С/Т SNP rs_7927894 гена FLG при АД, поєднаному з коморбідною atopічною патологією, помірно зменшене порівняно з хворими

на ізольований АД. Підвищення рівня концентрації в сироватці крові загального IgE > 213 МО/мл призводить до різкого збільшення ризику захворіти на зазначений фенотип АД.

У цьому дослідженні обчислено ризик розвитку АД, поєднаного з АР/АРК/БА, порівняно з ізольованим фенотипом АД при надвисоких концентраціях сироваткового загального IgE > 1001 МО/мл. Когорта пацієнтів з ізольованим АД у вказаних розрахунках виступала контрольною до когорти пацієнтів з АД+АР/АРК/БА (табл. 5).

Дані таблиці вказують на достовірно високий ризик приєднання інших АХ до АД у пацієнтів із надвисокими концентраціями загального IgE у сироватці крові.

Наведене дослідження є першим системним, в якому враховано генетичні предиктори та біомаркери ризику розвитку АД у дітей у його різних клінічних фенотипах.

Так, у дослідженні Debinska та співавт. [6] отримано результати підвищеного ризику розвитку АД у дітей з Т-алелем SNP rs_7927894 гена FLG у дітей віком до 2 років, який зростає ще більше при поєднанні з нульовими мутаціями гена FLG. У власному дослідженні виявлено генотип, що більш точно вказує на варіант SNP rs_7927894 гена FLG, пов'язаний з ризиком розвитку АД. Раніше, в дослідженні Popińska та співавт. [11] підтверджено достовірний зв'язок даного SNP із ризиком розвитку ізольованого АД та АР/АРК як окремого захворювання. Проте у висновках підкреслено, що отримані результати мають відношення до Т-алеля і не можуть бути враховані як генетичні маркери АД. Обидва дослідження зосереджено на генетичних механізмах розвитку АД — у наведеному ж має місце системний підхід із залученням генетичних і біомаркерів, що дають змогу отримати більш об'єктивну, персоніфіковану картину ризику розвитку АД у дітей.

Wong та співавт. [15] виміряно рівні загального IgE у 170 дітей від народження до 4 років та визначено ризик розвитку АД у дітей до 2 років життя з послідовним приєднанням АР та БА в дошкільному віці при персистуючих рівнях загального IgE > 200 кО/л. Це співпадає з результатами наведеного дослідження і підтверджує гіпотезу про можливість застосування цього біомаркера як предиктора АД зокрема та АМ взагалі. Цю тенденцію також підтверджено дослідженням Vanesкова та співавт. [14] в якому показано, що концентрації сироватко-

вого IgE > 200 МО/мл виявлено у 93% дітей з тяжким ступенем АД і в тих самих пацієнтів встановлено обтяжений сімейний atopічний анамнез.

Отже, можна стверджувати, що наведене дослідження є першим, в якому застосовано системний підхід до персоніфікованої діагностики ризику розвитку АД у різних клінічних фенотипах — із застосуванням як генетичного маркера SNP rs_7927894 гена FLG, так і нового трактування сироваткових концентрацій загального IgE.

Висновки

Генотип С/Т SNP rs_7927894 гена FLG та порогові сироваткові концентрації IgE достовірно пов'язані з клінічними фенотипами АД у дітей. Загальний IgE залишається прогностично достовірним біомаркером ризику розвитку АД у дитячому віці з 3 до 18 років. Встановлено достовірні коефіцієнти ризику розвитку фенотипу ізольованого АД у дітей: 4,11 (95% ДІ 1,28; 13,18) при генотипі С/Т SNP rs_7927894 гена FLG та 8,98 (95% ДІ 2,53; 31,86) при рівні сироваткового загального IgE > 173 МО/мл. Встановлено достовірні коефіцієнти ризику розвитку фенотипу АД, поєднаного з АР/АРК/БА у дітей: 2,88 (95% ДІ 1,07; 8,54) при генотипі С/Т SNP rs_7927894 гена FLG та 136,67 (95% ДІ 14,77; 1264,24) при рівні сироваткового загального IgE > 213 МО/мл. Встановлено достовірний коефіцієнт ризику розвитку фенотипу АД, поєднаного з АР/АРК/БА, порівняно з фенотипом ізольованого АД у дітей: 16,00 (95% ДІ 2,68; 95,44) при рівні сироваткового загального IgE > 1001 МО/мл. Персоніфікація діагностики ризику розвитку АД у дітей полягає в системному підході з комбінованим застосуванням генетичних і біомаркерів для персоніфікованої предиктивної діагностики клінічних фенотипів АД.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Amat F, Soria A, Tallon P, Bourgoignie Heck M, Lambert N, Deschildre A, Just J. (2018, Aug). New insights into the phenotypes of atopic dermatitis linked with allergies and asthma in children: An overview. *Clin Exp Allergy*. 48 (8): 919–934. doi: 10.1111/cea.13156. Epub 2018 May 24. PMID: 29676818.
2. Badloe FMS, De Vriese S, Coolens K et al. (2020). IgE autoantibodies and autoreactive T cells and their role in children and adults with atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy*. 10 (34). doi: 10.1186/s13601-020-00338-7.
3. Belgrave DCM, Simpson A, Buchan IE et al. (2015). Atopic Dermatitis and Respiratory Allergy: What is the Link. *Curr Derm Rep*. 4: 221–227. doi 10.1007/s13671-015-0121-6.
4. Cabanillas B, Brehler AC, Novak N. (2017, Aug). Atopic dermatitis phenotypes and the need for — personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 17 (4): 309–315. doi: 10.1097/ACI.0000000000000376. PMID: 28582322; PMCID: PMC5515628.
5. Cepelak I, Dodig S, Pavic I. (2019). Filaggrin and atopic march. *Biochem Med (Zagreb)*. 29 (2): 020501. doi: 10.11613/BM.2019.020501.
6. Debinska A, Danielewicz H, Drabik Chamerska A, Kalita D, Boznanski A. (2020). Chromosome 11q13.5 variant as a risk factor for atopic dermatitis in children. *Postepy Dermatol Alergol*. 37 (1): 103–110. doi: 10.5114/ada.2020.93388.
7. Hill DA, Spergel JM. (2018). The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Annals of Allergy, Asthma&Immunology*. 120 (2): 131–137. ISSN10811206. doi: 10.1016/j.ana.2017.10.037.
8. Johansson SGO. (2016, Jun). The discovery of IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 137 (6): 1671–1673. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.004. Epub 2016 Apr 23. PMID: 27264002.
9. Mavroudi A, Karagiannidou A, Xinias I, Cassimos D, Karantaglis N, Farmaki E, Imvrios G, Fotoulaki M, Eboriadou M, Tsanakas J. (2017, Jan Feb). Assessment of IgE-mediated food allergies in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 45 (1): 77–81. doi: 10.1016/j.aller.2016.06.006. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27717723.
10. Ng C, Hon KL, Kung JS, Pong NH, Leung TF, Wong CK. (2016). Hyper IgE in Childhood Eczema and Risk of Asthma in Chinese Children. *Molecules*. 21 (6): 753. Published 2016 Jun 10. doi: 10.3390/molecules21060753.
11. Ponińska JK, Samoliński B, Tomaszewska A, Raciborski F, Samel Kowalik P, Walkiewicz A, Lipiec A, Piekarska B, Krzych Falta E, Namysłowski A et al. (2017). Haplotype dependent association of rs7927894 (11q13.5) with atopic dermatitis and chronic allergic rhinitis: A study in ECAP cohort. *PLoS ONE*. 12: e0183922.
12. Rosińska Wieckowicz A, Czarnecka Operacz M, Adamski Z. (2016). Selected immunological parameters in clinical evaluation of patients with atopic dermatitis. *Advances in Dermatology and Allergology/Postepy Dermatologii i Alergologii*. 33 (3): 211–218. doi: 10.5114/ada.2016.60614.
13. Suarez Farinas M, Dhingra N, Gittler J, Shemer A, Cardinale I, de Guzman Strong C et al. (2013). Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 132: 361–370. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.046. Epub 2013 Jun 15. PMID: 23777851; PMCID: PMC3991240.
14. Vaneckova J, Bukac J. (2016). The severity of atopic dermatitis and the relation to the level of total IgE, onset of atopic dermatitis and family history about atopy, Food and Agricultural Immunology. 27 (5): 734–741. doi: 10.1080/09540105.2016.1183598.
15. Wong CY, Yeh KW, Huang JL et al. (2020, Dec). Longitudinal analysis of total serum IgE levels with allergen sensitization and atopic diseases in early childhood.

Відомості про авторів:

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

Абатуров Олександр Євгенович — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>.

Науменко Наталія Василівна — к.мед.н., зав. дитячого стаціонарного відділення Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради». Адреса: м. Дніпро, вул. Шмідта, 28.

Аліфіренко Оксана Олександрівна — лікар-ординатор дитячого стаціонарного відділення Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради». Адреса: м. Дніпро, вул. Шмідта.

Пінаєва Наталія Леонідівна — лікар-ординатор дитячого стаціонарного відділення Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради». Адреса: м. Дніпро, вул. Шмідта.

Таран Степанія Миколаївна — лікар-ординатор консультативно-діагностичного відділення Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради». Адреса: м. Дніпро, вул. Шмідта, 28.

Філатова Ірина Анатоліївна — лікар-ординатор консультативно-діагностичного відділення Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради». Адреса: м. Дніпро, вул. Шмідта, 28.

Стаття надійшла до редакції 12.01.2021 р., прийнята до друку 21.04.2021 р.

УВАГА!

Передплатити журнал (з кур'єрською доставкою) можна на сайті передплатної агенції «АС-Медиа» **web: www.smartpress.com.ua** або за тел. 044-353-88-16, 044-500-05-06 — відділ продажів.

Передплатний індекс журналу «СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА» — **09850**

УДК 616.831-005-07-053.31/32:616.8-009

**В.Ю. Мартинюк², Т.К. Знаменська¹, В.Б. Швейкіна¹,
В.О. Галаган³, Я.Б. Бікшаєва², Х.І. Швейкіна⁴**

До питання вивчення судом у новонароджених та дітей раннього віку (особливості діагностики та клініко-генетичні характеристики епілептичних енцефалопатій)

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

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

³Медико-генетичний центр НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

⁴ДУ «Науково-дослідний інститут психіатрії МОЗ України», м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.3(115): 37-50. doi 10.15574/SP.2021.115.37

For citation: Martyniuk VYu, Znamenska TK, Shveikina VB, Galagan VA et al. (2021). On the study of seizures in newborns and early age children (features of diagnosis and clinical and genetic characteristics of epileptic encephalopathies). Modern Pediatrics. Ukraine. 3(115): 37-50. doi 10.15574/SP.2021.115.37

Стаття присвячена актуальній проблемі неонатології та дитячої неврології — судомам у новонароджених та дітей раннього віку.

Наведено короткий огляд клініко-генетичних характеристик моногенних епілепсій, зокрема, основну увагу звернено на варіанти, які розпочинаються в неонатальному та ранньому дитячому віці.

Показано, що значна кількість епілептичних енцефалопатій зумовлена мутаціями в генах, білкові продукти яких формують вольтаж-залежні (натрієві та калієві), ліганд-залежні (γ -аміномасляна кислота — ГАМК) канали, функціонування яких забезпечує проходження нервового імпульсу в нейронах головного мозку.

Наголошено на необхідності введення молекулярно-генетичних методів до алгоритму дослідження дитини з епілепсією, зокрема, епілептичною енцефалопатією.

Означено, що вроджені порушення метаболізму є однією з етіологічних причин розвитку епілептичних нападів у дітей, зокрема, у новонароджених та дітей раннього віку. Показано, що більшість епілепсій при вроджених дефектах метаболізму мають фенотипові ознаки епілептичної енцефалопатії. Описано окремі курабельні дефекти метаболізму, які супроводжуються судомами, їх діагностику та лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: новонароджений, епілепсія, епілептична енцефалопатія, діагностика, генетичне обстеження, дефекти метаболізму, огляд.

On the study of seizures in newborns and early age children (features of diagnosis and clinical and genetic characteristics of epileptic encephalopathies)

V.Yu. Martyniuk², T.K. Znamenska¹, V.B. Shveikina¹, V.A. Galagan³, Y.B. Bikshaeva², Kh.I. Shveikina⁴

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

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

³Medical Genetics Center NDSL «OKHMATDYT» of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

⁴SI «Research Institute of Psychiatry of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv

The article is devoted to the urgent problem of neonatology and pediatric neurology — seizures in newborns and young children.

In the work, a short review of the clinical and genetic characteristics of monogenic epilepsy is presented, in particular, the main attention is paid to the variants that begin in neonatal and early childhood.

It has been shown that a significant number of epileptic encephalopathies are caused by mutations in genes whose protein products form voltage-dependent (sodium and potassium), ligand-dependent (γ -aminobutyric acid — GABA) channels, the functioning of which ensures the passage of a nerve impulse in neurons of the cerebral cortex.

The necessity of including the molecular genetic methods into the algorithm for examining a child with epilepsy, in particular with epileptic encephalopathy, is emphasized.

It is noted that congenital metabolic disorders are one of the etiological reasons for the development of epileptic seizures in children, in particular in newborns and young children. It was shown that congenital metabolic disorders have phenotypic manifestations of epileptic encephalopathy. Some curable metabolic defects that are accompanied by seizures, their diagnosis and timely treatment are described.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: newborn, epilepsy, epileptic encephalopathy, diagnosis, genetic examination, metabolic defects, review.

К вопросу изучения судорог у новорожденных и детей раннего возраста (особенности диагностики и клинико-генетические характеристики эпилептических энцефалопатий)

В.Ю. Мартинюк², Т.К. Знаменская¹, В.Б. Швейкина¹, В.А. Галаган³, Я.Б. Бикшаева², К.И. Швейкина⁴

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины имени академика Е.М. Лукьяновой», г. Киев

²Национальный университет охраны здоровья Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев

³Медико-генетический центр НДСБ «ОХМАТДЕТ» МЗ Украины, г. Киев

⁴ГУ «Научно-исследовательский институт психиатрии МЗ Украины», г. Киев

Статья посвящена актуальной проблеме неонатологии и детской неврологии — судорогам у новорожденных и детей раннего возраста.

Представлен короткий обзор клинико-генетических характеристик моногенных эпилепсий, в частности, основное внимание обращено на варианты, которые начинаются в неонатальном и раннем детском возрасте.

Показано, что значительное количество эпилептических энцефалопатий обусловлено мутациями в генах, белковые продукты которых формируют вольтаж-зависимые (натриевые и калиевые), лиганд-зависимые (γ -аминомасляная кислота — ГАМК) каналы, функционирование которых обеспечивает проходжение нервного импульса в нейронах головного мозга.

Подчёркнута необходимость включения молекулярно-генетических методов в алгоритм обследования ребенка с эпилепсией, в частности, с эпилептической энцефалопатией.

Отмечено, что врожденные нарушения метаболизма являются одной из этиологических причин развития эпилептических припадков у детей, в частности, у новорожденных и детей раннего возраста. Показано, что врожденные нарушения метаболизма имеют фенотипические проявления эпилептической энцефалопатии. Описаны отдельные курбельные дефекты метаболизма, которые сопровождаются судорогами, их диагностика и лечение.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: новорожденный, эпилепсия, эпилептическая энцефалопатия, диагностика, генетическое обследование, дефекты метаболизма, обзор.

Судоми в неонатальному періоді є найпоширенішою неврологічною проблемою та пов'язані з високим рівнем смертності й захворюваності [4,38,63].

Так, у роботі E.J. Al-Zwaini і співавт. [2] зазначено, що серед доношених дітей частота неонатальних судом коливається від 0,7 до 2,7 на 1000 живонароджених, проте в передчасно народжених — від 57,5 до 132 на 1000 немовлят.

Причини виникнення судом у неонатальному й ранньому дитячому віці різноманітні [61], проте слід враховувати, що значний відсоток випадків захворювання в цьому віці має спадкову природу. Розвиток медичної генетики останніми десятиріччями призвів до суттєвих досягнень у діагностиці й терапії спадкової патології [47].

Епілептична енцефалопатія (ЕЕ) є найскладнішою проблемою в дитячій неврології, яка протягом останнього десятиліття перейшла з розряду розладів із невідомою етіологією до захворювань зі встановленою генетичною причиною.

Термін «епілептична енцефалопатія» вживають на позначення гетерогенної групи захворювань, що характеризуються частими поліморфними припадками, резистентними до протисудомної терапії, і «агресивною» міжпадовою епілептиформною активністю, асоційованою з вираженою затримкою нейропсихічного розвитку (ЗНПР).

Незважаючи на значні успіхи у виявленні генів, розумінні патофізіологічних механізмів розвитку ЕЕ, ця проблема потребує подальшого вивчення.

За даними U. Kramer і співавт. [30] та S. Guroso й D. Escal [19], ЕЕ становлять близько 15% усіх форм епілепсії дитячого віку і близько 40% усіх судом, що виникають у перші 3 роки життя. Найчастіше діагностуються ранні ЕЕ, що виникають у неонатальному або ранньому дитячому віці [16].

Комісія з класифікації та термінології Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE) пропонує визначати три електроклінічні епілептичні синдроми періоду новонароджених.

Ці синдроми характеризуються регламентованим віком дебюту, особливостями перебігу хвороби та прогнозу: доброякісна сімейна неонатальна епілепсія, рання міоклонічна енцефалопатія, рання неонатальна ЕЕ з супресивно-вибуховим патерном на енцефалограмі — ЕЕГ (синдром Отахара) [5]. Прогноз щодо першої форми сприятливий, а два останні синдроми належать до ЕЕ неонатального періоду та малюкового віку з несприятливим прогнозом. У зарубіжній літературі часто описуються доброякісні несімейні неонатальні судоми, також серед ЕЕ неонатального і малюкового віку дедалі більше згадується ще одна самостійна форма — злроякісні мігруючі парціальні напади малюкового віку (синдром Коппола—Дюлака) [28,51].

Клінічні прояви ЕЕ варіюють і можуть характеризуватися як ізольованими поліморфними припадками (від епілептичних спазмів і міоклоній до тонічних, атонічних, клонічних судом і абсансів у різних комбінаціях), так і їх поєднанням із вогнищевою неврологічною симптоматикою, частіше як пірамідні симптоми й атаксії [16]. Для всіх ЕЕ характерні ЗНПР із подальшим формуванням когнітивного дефіциту різного ступеня тяжкості [50]. Основні зміни на ЕЕГ представлені фокальною або мультифокальною епілептиформною активністю, дезорганізацією фонового ритму аж до формування гіпсаритмії (у тому числі модифіковані варіанти) або патерн «спалах-пригнічення» [19].

Найпоширеніша клінічна класифікація ЕЕ, представлена С. Panayiotopoulos у 2005 р. [49] й модифікована низкою авторів [27,35], містить

10 синдромальних форм:

1. Рання міоклонічна енцефалопатія.
2. Синдром Отахара.
3. Синдром Веста.
4. Синдром Драве.
5. Синдром Леннокса—Гасто.
6. Синдром Ландау—Клеффнера.
7. Синдроми з подовженою спайк-хвилювою активністю уві сні (крім синдрому Ландау—Клеффнера).
8. Міоклонічний статус непрогресуючих енцефалопатій.

9. Злоякісна епілепсія дитинства з мігруючими парціальними судомами.

10. Синдром Дузе.

В основу запропонованої систематики ЕЕ покладені особливості клінічних проявів та ЕЕГ-картини. Водночас до кожної із зазначених груп належать захворювання, які мають різну етіологію. Одним з етіологічних факторів у частини хворих є мутації в одному або декількох генах, що передбачає значну їхню роль у виникненні ЕЕ.

Так, в одній з робіт Y. Yamatogi та S. Ohtahara [65] зазначено, що більшість випадків синдрому Отахара трансформується в синдром Веста. Водночас синдром Веста може еволюціонувати в мультифокальну епілепсію або синдром Леннокса—Гасто, що дає підстави думати не лише про значущість клінічних проявів, але й про відмінності в етіології цих синдромів.

У проєкті класифікації епілепсії ILAE 2017 р. при розподілі етіологічних груп зроблено акцент на ті групи, які можуть бути важливими для вибору тактики лікування. Це структурна, генетична, інфекційна, метаболічна та імунна етіологія, а також невідома етіологія. Водночас наявна в пацієнта епілепсія може бути віднесена до двох етіологічних категорій. Знання етіології має значення для вибору тактики лікувально-діагностичних заходів (вибір медикаментозної корекції, зокрема й інноваційних методів терапії, оперативного втручання, генетичного консультування членів родини) [53] (рис.).

Останніми роками значно зріс інтерес до вивчення генетичних причин ЕЕ. Передбачається, що генетичні фактори відіграють провідну роль приблизно у 70–80% пацієнтів з епілепсією [23], і не менше 40% усіх ідіопатичних епілепсій мають моногенну природу.

Клінічні прояви ЕЕ спостерігаються у хворих зі спадковими хворобами обміну (лізосомними, пероксисомними, мітохондріальними, порушенням глікозилювання тощо), нейродегенеративними захворюваннями, а також різними вадами розвитку мозку (кортикальними дисплазіями, лісенцефаліями, голопрозенцефаліями та ін.). Усього дотепер до каталогу OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) входить понад 600 генів, мутації в яких призводять до виникнення моногенних захворювань, що супроводжуються судомами. Крім того, судоми входять до симптомокомплексу значної кількості хромосомних синдромів.

Залежно від особливостей етіопатогенезу виділяють такі групи хвороб і синдромів, у клі-

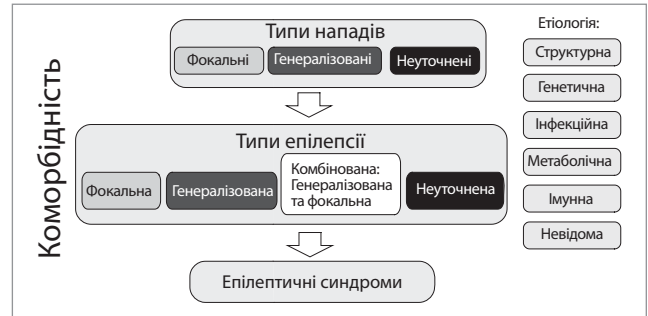


Рис. Структура класифікації епілепсії ILAE, 2017 р.

нічній картині яких спостерігаються судоми [54]:

- 1) хвороби порушення обміну речовин;
- 2) ранні епілептичні енцефалопатії (РЕЕ);
- 3) моногенні вроджені вади розвитку головного мозку;
- 4) моногенні синдроми, що супроводжуються інтелектуальним дефіцитом;
- 5) хромосомні аномалії (зокрема мікроструктурні перебудови).

Встановлення етіології спадкового захворювання або синдрому здебільшого потребує застосування різних біохімічних і молекулярно-генетичних методів дослідження. Тому виявлення мутації гена або хромосомної перебудови є необхідним не лише для уточнення діагнозу, визначення характеру перебігу захворювання та ефективності його терапевтичної корекції, але й для розрахунку генетичного ризику в сім'ї і планування профілактичних заходів.

Епілептичні синдроми з чітко визначеним фенотипом передусім мають підлягати молекулярній діагностиці.

Причиною епілепсії може бути генна патологія з різним типом успадкування: аутосомнодомінантний (АД), аутосомно-рецесивний (АР), Х-зчеплений домінуючий, Х-зчеплений рецесивний, успадкування по материнській лінії (материнський), передача нащадкам хромосомних аномалій, а також епігенетичні порушення.

На сьогодні значних успіхів досягнуто у вивченні генетики моногенних епілепсій.

Нині описано достатньо моногенних епілептичних синдромів і мутацій різних генів при одному епілептичному синдромі. Концептуально існує кілька клінічних ситуацій.

Перша клінічна ситуація: відповідно до отриманих клінічних, нейрофізіологічних і лабораторних даних можна припустити наявність певної моногенної епілепсії в дитини.

Відомо понад 50 моногенних варіантів цієї групи захворювань [41,54], більшість з яких є

Перелік епілептичних синдромів та їх генна характеристика (скорочена) [45]

Синдром	Локус	Ген	Продукт гена
Синдроми з початком на першому році життя			
Доброякісні сімейні неонатальні судоми	20q13.3	KCNQ2	Kv7.2 (калієвий канал)
	8q24	KCNQ3	Kv7.3 (калієвий канал)
Доброякісні сімейні неонатально-інфантильні судоми	2q23 — q24.3	SCN2a	Nav1.2 (натрієвий канал)
Синдром Отахара	9q34.1	STXBP1	Синтаксин-зв'язуючий протеїн 1
	Xp22.13	ARX	Aristaless-related homeobox protein (пов'язаний з Aristaless гомеобокс (ARX) білком)
Спазми з раннім початком	Xp22	STK9/CDKL5	Циклінзалежний кіназоподібний протеїн 5
X- зчеплені інфантильні спазми	Xp22.13	ARX	Aristaless-related homeobox protein (пов'язаний з Aristaless гомеобокс (ARX) білком)
Синдроми з частими фебрильними судомами			
Синдром Драве (тяжка міоклонічна епілепсія дитинства)	2q24-31	SCN1A	Nav1,1 (натрієвий канал)
Генетична (генералізована) епілепсія з фебрильними судомами плюс (GEFS+)	2q24	SCN1A	Nav1,1 (натрієвий канал)
	19q13.1	SCN1B	β 1-Субодиниця (натрієвий канал)
	5q34	GABRG2	γ 2-Субодиниця (ГАМКа-рецептор)
Дитяча абсансна епілепсія з фебрильними судомами	5q34	GABRG2	γ 2-Субодиниця (ГАМКа-рецептор)
Епілепсія й розумова відсталість, відокремлена особами жіночої статі	Xq22	PCDH19	Протокадгерин

каналопатіями, пов'язаними з порушенням функції іонних та ліганд-залежних каналів нейронів головного мозку [66].

У таблиці 1 наведено перелік генів, функції їхніх білкових продуктів і зумовлені ними захворювання.

За даними таблиці 1, більшість моногенних епілептичних синдромів зумовлені мутаціями в генах, що кодують вольтаж- і ліганд-залежні іонні канали нейронів, які відіграють основну роль у формуванні й проведенні нервового імпульсу в центральній нервовій системі (ЦНС).

Іонні канали нейронів — це спеціалізовані білки, що утворюють прохід, по якому заряджені іони можуть перетинати клітинну мембрану за електрохімічним градієнтом. Вони можуть бути у відкритому чи закритому стані і регулювати швидкість потоку іонів через мембрану. Існують окремі канали для іонів натрію, кальцію, калію і хлору, які є вольтаж-залежними. Спрямований рух іонів натрію, калію в мембрані нейрона призводить до її деполяризації і генерації електричного потенціалу.

Слід зазначити, що разом із вольтаж-залежними каналами істотна роль у формуванні генерації електричного потенціалу належить рецептор-активуючим ліганд-залежним каналам (АТФ-активовуваний (АТФ — аденозинтрифосфат), ГАМК-залежні (ГАМК — γ -аміномасляна кислота) та ін. Ліганд-залежні канали

відкриваються, коли медіатор, зв'язуючись з їх зовнішніми рецепторами, змінює їхню конформацію. Відкриваючись, вони впускають іони, змінюючи цим мембранний потенціал. Ліганд-залежні канали майже не чутливі до змін мембранного потенціалу. Вони генерують електричний потенціал, сила якого залежить від кількості медіатора, що надходить до синаптичної щілини, і часу, впродовж якого він там перебуває [66].

Моногенні варіанти епілептичних синдромів можуть маніфестувати в різному віці, мати різну тяжкість перебігу, а також різні типи успадкування (АД, АР, Х-зчеплений рецесивний або Х-зчеплений домінантний).

Залежно від початку й характеру перебігу захворювання О.Л. Дадалі та інші науковці виділяють 4 основні групи моногенних варіантів ідіопатичних епілепсій [14]:

I група — доброякісна неонатальна епілепсія;

II група — сімейні фебрильні судоми;

III група — сімейні генералізовані судоми з фебрильними судомами плюс;

IV група — РЕЕ.

I група містить 4 генетичні варіанти доброякісної неонатальної епілепсії (табл. 1). Захворювання проявляється на 2–8-ту добу життя як раптові множинні генералізовані поліморфні судоми, що тривають 1–2 хв і не супроводжу-

ються симптомами ураження ЦНС і значним зниженням когнітивних функцій [6,12,24, 48,57]. Етіологічним фактором захворювань цієї групи здебільшого є мутації в генах двох субодиниць калієвих каналів і однієї субодиниці натрієвого каналу. На ЕЕГ водночас із дифузною епілептиформною активністю зазвичай зберігається основний ритм.

II група включає 11 генетичних варіантів сімейних фебрильних судом. Приблизно у 3% дітей раннього віку спостерігаються фебрильні судоми. Це найчастіший тип судом раннього дитячого віку, на який припадає близько половини всіх випадків судомних пароксизмів [25].

Частота трансформації в епілепсію, за даними різних авторів, становить 2–5% [44,49]. Захворювання маніфестує у віці від 3 місяців до 4–5 років при гіпертермії. Клінічний перебіг

цих варіантів моногенних судом також доброякісний. Психомоторний розвиток дітей не страждає. Симптоми захворювання зазвичай зникають до 6 років, проте в 10% випадків можуть повторюватися і в старшому віці. Усі гени захворювань цієї групи картовані, однак ідентифіковані лише шість із них. Продуктами двох із цих генів є субодиниці натрієвих каналів, а одного – рецептор ГАМК, який виконує роль субстрат-залежного каналу. Продуктами двох інших генів є активатор шляхів сигнальної трансдукції клітини й фермент карбопептидаза, який бере участь у біосинтезі нейрональних білків [13,42].

III група включає 8 генетичних варіантів.

Захворювання цієї групи маніфестують із 6 місяців до 6 років із фебрильних судом. Потім долучаються поліморфні випадки, які

Таблиця 2

Генетичні варіанти ранньої епілептичної енцефалопатії [14]

Тип	ОМІМ гена ОМІМ типу	Ген	Продукт гена	Хромосома	Тип успадкування
I	300382 308350	ARX	Гомеодоменний білок — транскрипційний фактор у ранньому ембріогенезі та функціонуванні ЦНС	Xq21,3	Х-зчеплений рецесивний
II	300203 300672	CDKL5	Циклін-залежний кіназоподібний фермент серинова протеїнази. Експресується в нервовій системі протягом синаптогенезу та розвитку, взаємодіє з MeCP2	Xq22,13	Х-зчеплений домінуючий
III	609302 609304	SLC25A22	Транспортний білок для внутрішньої мембрани мітохондрій (транспортер глутамату)	11p15,5	АР
IV	612164 602926	STXBP1	Синтаксин-зв'язуючий білок, регулює функцію синаптичних везикул	9q34,11	АД
V	613477 182810	SPTAN1	α-субодиниця нееритроїдного спектрину. Ниткоподібний білок цитоскелету (структурний білок мембрани нейронів). Бере участь у міжрецепторній взаємодії	9q31,1	АД
VI	607208 182389	SCN1A	α-субодиниця нейронального натрієвого каналу I типу	2q24,3	АД
VII	602235 613720	KCNQ2	Білок калієвого вольтаж-залежного каналу нейронів	20q13,33	АД
VIII	300607 300429	ARHGEF9	Фермент родини ГТФ-аз колібістину (collybistin), специфічний для мозку білок. Відіграє роль у формуванні кластеру рецепторів гліцину та інгібіторів ГАМК на постсинаптичній мембрані	Xq11,1-Xq12	Х-зчеплений рецесивний
IX	300460 300088	PCDH19	Протокадгерин — структурний білок родини кальцій-залежних білків. Здійснює міжклітинну адгезію. Експресується в корі та гіпокампі	Xq22,1	Х-зчеплений рецесивний
X	605610 613402	PNKP	Фермент полінуклеотидкіназа-3-фосфатаза. Каталізує фосфорилування нуклеїнових кислот	19q13,33	АР
XI	182390 613721	SCN2A	α-субодиниця вольтаж-залежного натрієвого каналу II типу	2q24,3	АД
XII	607120 613722	PLCB1	Фосфоліпаза C, β1-субодиниця. Каталізує ключовий етап внутрішньоклітинної сигнальної трансдукції. Експресується в корі, гіпокампі та нюхових цибулинах	20p12,3	АР
XIII	600702 614558	SCN8A	α-субодиниця вольтаж-залежного натрієвого каналу VIII типу	12q.13,13	АД
XIV	608167 607596	KCNT1	Калієвий канал, який активується натрієм	9q34,3	АД
XV	606494 615006	ST3GAL3	Фермент β-галактозид-α-2,3-сіалилтрансфераза-3 на мембрані апарату Гольджі, який формує епітоп глікопротеїнів, що утворюють глікосомальні комплекси для регулювання процесів розпізнавання й комплектації клітин	1p34,1	АР
XVI	613577 615338	TBC1D24	Координує ГТФ-азні білки для ланцюгів транспортування внутрішньоклітинних везикул	16p13,3	АР
XVII	139311 615473	GNAO1	Гуанін-нуклеотид-зв'язуючий білок	16q.12,2	АД
XVIII	615463 615476	SZT2	Гомолог білка судомного порогу 2	1p34,2	АР

можуть бути як фебрильними, так і афебрильними [8,52].

Усі гени, відповідальні за виникнення захворювань цієї групи, картовані, однак ідентифіковано лише п'ять. Виявлено, що продукти цих генів є окремими субодинацями іонних і ГАМК-залежних каналів мембран нейронів [13,42].

Варіанти спадкових ЕЕ, при яких припадки протягом тривалого часу є єдиним симптомом, становлять так звані **ранні епілептичні енцефалопатії (РЕЕ)**.

IV група представлена 35 генетичними варіантами РЕЕ [13].

Ця група тяжких форм епілепсій, уперше описана S. Ohtahara та співавт. у 1976 р., становить 1% усіх епілепсій, що виникають у дитячому віці [42]. Серійні тонічні судоми або спазми, рідше міоклонії, виникають у віці від декількох днів до 6 місяців і є першими симптомами захворювання. Надалі вони призводять до вираженої затримки нейропсихічного розвитку, появи неврологічної симптоматики (дифузна м'язова гіпотонія, яка змінюється спастикою, атаксія, дискінезія, диспраксія), а також до зниження інтелекту, який в низці випадків супроводжується агресивною поведінкою і розвитком психічних розладів. Під час магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку часто виявляються атрофічні процеси в мозочку і великих півкулях, гіпоплазія мозолистого тіла і збільшення розмірів IV шлуночка. На ЕЕГ спостерігається специфічний патерн «спалах-пригнічення». У 75% випадків синдром Отахара трансформується у синдром Веста, і тоді на ЕЕГ реєструється специфічна гіпсаритмія. Усі захворювання цієї групи характеризуються тяжким прогресуючим перебігом із припадками, резистентними до терапії антиконвульсантами [52,58].

Визначена локалізація генів цієї групи захворювань та ідентифіковані їхні білкові продукти. Вісімнадцять варіантів із них наведено в таблиці 2.

За даними таблиці 2, вісім генетичних варіантів РЕЕ мають АД-тип спадкування, шість — АР, три — Х-зчеплений рецесивний тип успадкування, один — Х-зчеплений доміантний. Білкові продукти генів, мутації в яких призводять до виникнення захворювань цієї групи, виконують різні функції. П'ять із них є ферментами, які беруть участь у забезпеченні біохімічних процесів у нейронах, шість — субодинацями натрієвих, калієвих і ГАМК-залежних

каналів, три — структурними білками нейронів кори головного мозку, два — транспортними білками, один — транскрипційним фактором [21,22].

Якщо клінічно чітко визначений фенотип РЕЕ, підтвердити її наявність можна за допомогою молекулярно-генетичних досліджень. Прикладом того, наскільки важливі генетичні дослідження при епілепсії в дітей, особливо з РЕЕ, є **тяжка міоклонічна епілепсія дитинства (синдром Драве)**. Цей варіант РЕЕ (VI тип, див. таблицю 2) уперше описаний у 1978 р. С. Dravet [15]. Захворювання має АД-тип успадкування й зумовлене мутаціями в гені **SCN1A ($\alpha 1$ -субодинаці натрієвих каналів), локалізованому на хромосомі 2q24,3**. Решта генетичних варіантів трапляються рідше (деякі з них описані в поодиноких випадках). Крім мутації в гені **SCN1A**, яку мають близько 80% пацієнтів, описані й інші мутації, наприклад, у генах **STXBP1** і **GABRA1** [11,39], їхні клінічні прояви певною мірою подібні.

Епілептичні припадки починаються в здоровій дитини віком близько 6 місяців (до 14 місяців), часто з фебрильного статусу (фокального або генералізованого). Геміклонії можуть носити альтернуючий характер. Потім з'являються інші типи припадків — міоклонії, парціальні, атонічні й абсанси. Часто припадки провокуються підвищенням температури. Психоперемовленнєвий розвиток на першому році життя нормальний, але потім темпи розвитку дитини сповільнюються, і може спостерігатися регрес психомовленнєвого розвитку. У неврологічному статусі з часом можлива поява пірамідних симптомів й атаксії. Незважаючи на часті припадки, ЕЕГ у дитини віком до 2 років може відповідати віку, потім з'являються генералізовані епілептиформні розряди. На МРТ головного мозку також не виявляються відхилення від норми або можуть відзначатися неспецифічні атрофічні зміни [17]. Генетична діагностика дає змогу уточнити фенотип захворювання. Підтвердження діагнозу на молекулярно-генетичному рівні не тільки завершує діагностичний пошук, але оптимізує терапію. Так, відома ефективність окремих протиепілептичних препаратів (ПЕП) при цьому синдромі. Наприклад, такий ПЕП, як **ламотриджин, може аграувати перебіг синдрому Драве, а спіріпентол зменшує кількість нападів на 50% і більше** [17]. Крім того, відомо, що мутації $\alpha 1$ -субодинаці натрієвих каналів у **95% випадках** є мутацією *de novo*, що зменшує генетичний ризик у родині пробанда (особа, з якої починається родовід).

До другої клінічної ситуації належить верифікація кількох генетичних епілептичних синдромів зі схожим фенотипом.

Особливо актуальним є пошук генетичної етіології в дитини з ЕЕ, при якій припадки і/або епілептиформна активність викликають регрес розвитку. До цих генетичних енцефалопатій можна віднести такий епілептичний синдром, як **синдром Отахара, 30% випадків яких** викликані мутацією гена **STXBP1** (див. таблиці 1 та 2), **інфантильні спазми з раннім початком** (мутації гена **CDKL5** виявляються в 10–17% пацієнтів), **X-зчеплені інфантильні спазми** (з мутацією гена **ARX** у 5% пацієнтів). Наведені синдроми перебігають тяжко й нечутливі до ПЕП. Вони схожі між собою клінічно і на ЕЕГ. Тому на сьогодні в клінічній практиці застосовують спеціальні діагностичні панелі для визначення мутацій, що викликають ці захворювання. Підтвердження характерної мутації пояснює резистентність епілепсії до терапії й дає змогу не проводити в подальшому діагностичних тестів; зазвичай це мутації *de novo*, що також важливо для прогнозування дітонародження в родині пробанда.

До третьої клінічної ситуації належать 8% випадків ЕЕ, при яких не знаходять моногенних мутацій, а подальший діагностичний пошук зводять до аналізу варіацій числа копій ДНК (Copy Number Variacion, CNV) — вид генетичного поліморфізму, до якого уналежнюють відмінності індивідуальних геномів і який визначається *методом хромосомного мікроматричного аналізу*, що дає змогу знайти наявність різних за кількістю копій ділянок ДНК (дублікації, делеції), розміром понад тисячу до кількох мільйонів пар основ [36]. Результатом варіації числа копій ДНК може бути зміна «доз» генів, що призводить до порушення функції білка. CNV забезпечує структурну варіабельність геному і може бути як патогенним, так і нейтральним.

Крім того, використовують молекулярно-цитогенетичний метод — *порівняльної геномної гібридизації* (Comparativ Genomic Hybridization, CGH), який дає змогу діагностувати мікроперебудови хромосом у вигляді мікрodelецій та мікродублікацій як однієї з причин епілепсії [40].

Застосування цих методів дає змогу уточнити генетичну природу багатьох епілепсій, зокрема, ЕЕ. Так, у дослідженні С. Lund та співавт. [34] при синдромі **Леннокса–Гасто** у **38%** пацієнтів виявлені рідкісні варіації числа копій ДНК, які, мабуть, вплинули на їх фенотип, а у **19%** дітей варіації числа копій були причиною хвороби.

До четвертої клінічної ситуації можна віднести варіант, коли всі перераховані методи не дають змоги підтвердити генетичну природу захворювання, і пробанда проводять повногеномне секвенування. Розроблено проекти з повногеномного секвенування при резистентних епілепсіях. Під час цього дослідження в одного пацієнта визначають багато різних мутацій (зазвичай сотні), і не завжди вдається ідентифікувати генні мутації, які обумовлюють епілепсію.

Прикладом того, наскільки важливі генетичні дослідження при епілепсії в дітей, особливо в дітей з ЕЕ, є **синдром Веста**. Синдром поліетіологічний і спостерігається більш ніж при 200 різних захворюваннях. Під час встановлення діагнозу із загальної групи легко можна виділити дітей з набутою (негенетичною) етіологією хвороби. Це наслідки як внутрішньоутробних, так і постнатальних інфекцій (менінгіт, енцефаліт) і гіпоксично-ішемічного ушкодження мозку. Решта причин — генетичні [46].

Велика група — вади розвитку головного мозку. Більшість із них мають мультифакторну етіологію. Водночас лісенцефалія, яка в 100% випадків призводить до розвитку синдрому Веста, асоційована з мутаціями генів

Таблиця 3

Класифікація «метаболічної епілепсії» згідно з віком дебюту захворювання [62]

Період	Порушення метаболізму
Неонатальний період (0–4 тижні)	Гіпоглікемія, піридоксин-залежні, некотична гіпергліцинемія, органічна ацидурія, порушення циклу сечовини, неонатальна адренолейкодистрофія, синдром Зильвегера, фолієвочутливі напади, дефіцит холикарбоксилатсинтетази, дефіцит кофактора молібдену, дефіцит сульфат-оксидази
Ранній вік (1–3 роки)	Гіпоглікемія, GLUT-1-дефіцит, дефіцит креатину, дефіцит біотинідази, аміноацидопатії, органічна ацидурія, вроджені порушення глікозування, дефіцит піридоксину, інфантильна форма нейронального цироїдного ліпофусцинозу (НЦЛ)
Дошкільний вік (3–6 років)	Пізня форма нейронального цироїдного ліпофусцинозу (НЦЛ-2), мітохондріальні порушення, лізосомальні порушення
Шкільний вік	Мітохондріальні порушення, ювенільна форма нейронального цироїдного ліпофусцинозу (НЦЛ-3), прогресуюча міоклонічна епілепсія

Таблиця 4

Класифікація «метаболічної епілепсії» залежно від типу нападів або епілептичних синдромів [62]

Тип нападу	Порушення метаболізму
Спазми новонароджених	Гіпоглікемія, піридоксин-залежні, некетотична гіпергліцинемія, органічна ацидурія, порушення циклу сечовини, неонатальна адренолейкодистрофія, синдром Зильвегера, фолієвочутливі напади, дефіцит холікарбоксилатсинтетази, дефіцит кофактора молібдену, дефіцит сульфїт-оксидази
Епілепсія з міоклонічними нападами	Некетотична гіпергліцинемія, мітохондріальні порушення, ГЛУТ-1-дефіцит
Прогресуюча міоклонічна епілепсія	Хвороба Лафора, MERRF, MELAS-синдром
Епілепсія з генералізованими тоніко-клонічними нападами	ГЛУТ-1-дефіцит, пізня форма нейронального цироїдного ліпофусцинозу (НЦЛ-2), ювенільна форма нейронального цироїдного ліпофусцинозу (НЦЛ-3), мітохондріальні порушення
Епілепсія з міоклонічно-астатичними нападами	ГЛУТ-1-дефіцит, пізня форма нейронального цироїдного ліпофусцинозу (НЦЛ-2)
Епілепсія з мультифокальними нападами	Ювенільна форма нейронального цироїдного ліпофусцинозу (НЦЛ-3), ГЛУТ-1-дефіцит

PAFANIB/LIS1 і DCX. Ці гени регулюють нейрогенез, міграцію, а також утворення аксонів і синапсів. У пацієнтів із синдромом Веста можуть виявлятися мутації інших генів, зокрема **ARX, CDLK5, FOXG1, GRIN1, GRIN2A, MAG12, MEF2C, SLC25A22, SPTAN1 і STXBPI** [46] (див. таблиці 1 та 2). Мутації генів **ARX, FOXG1, MEF2C** призводять до порушень розвитку передніх відділів головного мозку. Крім інфантильних спазмів, **пацієнти мають розлади аутистичного спектра.** Отже, при мутаціях багатьох зазначених генів виникають певні порушення розвитку головного мозку. Також існують незбалансовані хромосомні порушення, що призводять до розвитку синдрому Веста (синдром Міллера—Дикера) [46].

Етіологічна діагностика **синдрому Веста** складна і часто не можлива без молекулярно-генетичного обстеження.

Отже, уточнення генетичної природи епілепсії на різних діагностичних рівнях має як практичне, так і наукове значення, оскільки дає змогу визначити шляхи таргетної (прицільної, від англ. *target* — «ціль, мішень») діагностики, а також розробити новітні методи лікування — так звану таргетну терапію.

Ще однією з частих причин розвитку епілепсії в дитячому віці, зокрема, у новонароджених і дітей раннього віку, є вроджені порушення метаболізму.

Вроджені порушення метаболізму — великий клас моногенних захворювань, що містять близько 500 нозологічних форм [37,60]. Більшість спадкових дефектів метаболізму дебютує в дитячому віці і в 50% випадків супроводжується ураженням ЦНС. Виникнення судом при цьому спостерігається в структурі симптомкомплексів понад 200 нозологічних форм, які

належать до різних класів **вроджених порушень метаболізму.**

Більшість хвороб цієї групи має АР, Х-зчеплений рецесивний тип успадкування і успадкування по материнській лінії (материнський).

Епілепсію при вроджених порушеннях метаболізму можна по-різному класифікувати. У клінічній практиці часто використовують класифікації, де до уваги беруть вік дебюту захворювання або клінічні прояви з акцентом на семіотику випадків (таблиці 3 та 4).

Під час огляду новонароджені з метаболічними порушеннями можуть мати дисморфічні риси, що потребує диференційної діагностики з хромосомними або моногенними синдромами. При деяких захворюваннях можуть відмічатися вади розвитку мозку, наприклад, кортикальна дисплазія при синдромі Зельвегера, гіпоплазія мозолистого тіла при некетотичній гіпергліцинемії. Характерною ознакою метаболічного порушення є незвичайний запах шкіри, волосся або сечі. Наприклад, запах «спітнілих ніг» трапляється при глутаровій ацидурії 2-го типу й ізовалеріановій ацидемії, «паленого цукру» — при хворобі із запахом сечі кленового сиропу, «котячої сечі» — при множинній карбоксилазній недостатності, «мишачий запах» — при фенілкетонурії [29,64].

Слід зазначити, що для багатьох метаболічних захворювань характерні гострі метаболічні кризи, які часто перебігають як нейроінфекції (менінгіт, енцефаліт) або провокуються інфекційними захворюваннями, що ускладнює їх диференційну діагностику [55].

Істотну роль у плануванні алгоритму проведення специфічних діагностичних тестів при метаболічних захворюваннях можуть відіграти традиційні лабораторні методи: аналіз крові,

сечі, ліквору. Результати аналізів дають змогу запідозрити метаболічні захворювання й оптимізувати призначення специфічних біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень. Визначення кислотно-лужного складу крові (рівень рН), рівня глюкози, амонію, лактату, кетонів сечі й «печінкової панелі» являє собою базову інформацію для подальшого діагностичного пошуку. Визначення рівня цукру в крові є одним із найважливіших тестів у неонатології [33].

На сьогодні обстеження за допомогою тандемної мас-спектрометрії (ТМС) крові дає змогу визначити в кількісному складі амінокислоти крові та вміст карнітину, порушення яких може бути причиною епілепсії.

За допомогою цих методів діагностують основні нозологічні форми аміноацидопатій, органічних ацидури й хвороб порушення бета-окислення жирних кислот. У разі виявлення біохімічного дефекту проводять медико-генетичну консультацію дитини з визначенням подальшої тактики лікування.

Останніми роками ведеться розробка специфічної терапії, яка купірує клінічні симптоми, зокрема й неврологічні, для окремих нозологічних форм метаболічних порушень, що маніфестують у неонатальному періоді. До них належать піридоксин- і піридоксаль-залежні судоми, недостатність біотинідази, судоми, чутливі до фолієвої кислоти, дефіцит транспортера глюкози типу I (GLUT1), фенілкетонурія.

Порушення обміну біотину виникають при генетично детермінованому зниженні активності двох ферментів — біотинідази й синтетази голокарбоксілази. Тип успадкування — **АР**. За даними зарубіжних досліджень, поширеність недостатності біотинідази оцінюється як 1: 45000–1:61000 новонароджених. Симптоми з'являються в неонатальному або дитячому віці. Типовим є симптомокомплекс «млявої дитини» в поєднанні зі шкірними проявами та епілептичними нападами. Шкірні прояви, такі як дерматит, розвиваються раніше за напади. Епілептичні напади можуть перебігати як **інфантильні спазми, але найчастіше — це міоклонії** [31]. Пізніше з'являється затримка розвитку, зниження слуху й атаксія. Існують і рідкісні атипові варіанти з розвитком у більш пізньому віці, зі слабкістю в кінцівках, парезами й скотомами. Діагноз встановлюють на підставі виявлення зниження або відсутності активності біотинідази в сироватці крові (норма — 4,4–12 нмоль/хв/мл). Захворювання зумовлене значним (менше 10% від нормально-

го рівня активності ферменту) або частковим — на 10–30% зниження рівня активності ферменту в сироватці крові. Можлива молекулярно-генетична діагностика — визначення мутацій у **гені BTД при дефіциті біотинідази і в гені HLCS при дефіциті голокарбоксілази** [43]. Напади швидко реагують на призначення біотину в добовій дозі від 10 до 30 мг. Своєчасне лікування біотином запобігає прогресуванню затримки нейропсихічного розвитку, а також сприяє купіруванню нападів. Препарат застосовують протягом усього життя: у тяжких випадках — 5–10 мг/добу, при частковому дефіциті активності ферменту — у 1–5 мг/добу [31].

Піридоксин-залежні судоми — АР захворювання, яке, мабуть, трапляється частіше за описані раніше. Вважається, що рівень його поширеності становить 1:20000 новонароджених [26]. Зазвичай напади трапляються або в перші години після народження, або в перші два місяці життя. Надалі захворювання перебігає, як ЕЕ. Дитина з піридоксин-залежними судомами — це збуджений новонароджений з порушеннями сну й аномальними рухами очей. У неї відзначаються повторні **фокальні моторні, генералізовані тонічні й міоклонічні напади**, пізніше можуть розвиватися **інфантильні спазми**. Якщо дитину не лікувати піридоксином, вона може загинути від епілептичного статусу. Раннє лікування може зменшити ступінь розвитку нейропсихічних порушень. ЕЕГ не має специфічних характеристик, лише можуть фіксуватися будь-які зміни від «спалахи-пригнічення» до нормальної міжнападової ЕЕГ. Також немає специфічних змін на МРТ головного мозку [26]. Діагностика ґрунтується на пробі з піридоксином, який застосовується упродовж кількох днів. Ефект спостерігається на 3–7-му добу. Якщо напади тяжкі й перебігають статусно, то піридоксин вводиться внутрішньовенно в добовій дозі від 20 до 100 мг на 1 кг ваги. Ефект настає швидко — у деяких пацієнтів упродовж декількох хвилин. Надалі призначається піридоксин у добовому дозуванні від 50 до 200 мг (в 1 або 2 застосування). Зі збільшенням віку дитини дозу можна не підвищувати, а поступово знижувати до 15–20 мг на 1 кг ваги. Дозу доцільно підвищувати при інфекціях [26]. Частина пацієнтів разом із піридоксином продовжують отримувати й протисудомну терапію. Для підтвердження діагнозу проводиться молекулярно-генетична діагностика для визначення мутацій у **гені ALDH7A1, що кодує білок антиквітін**.

Піридоксальфосфат-залежні судоми — це також **АР захворювання**, зумовлене **мутаціями в гені PNPO**. За перебігом захворювання схоже на піридоксин-залежну епілепсію з ранніми судомами й відсутністю ефекту від ПЕП. Разом із нападами в дитини відзначаються аномальні рухи очей і гримаси. Може рееструватися «спалах-пригнічення» на ЕЕГ, а на МРТ — атрофія сірої речовини й порушення мієлінізації білої речовини. Введення піридоксину не ефективне, але ефективним є пероральне призначення піридоксальфосфату 30–50 мг на 1 кг маси тіла на добу (у 4–6 застосувань). За відсутності специфічної терапії дитина або помирає, або в неї розвивається руховий та інтелектуальний дефіцит [18].

Судоми, чутливі до фолієвої кислоти, зумовлені **мутацією в гені FOLR1**. Їх вважають алейними щодо піридоксин-залежних судом, тому частина пацієнтів чутлива й до піридоксину. Напади розвиваються в перші п'ять днів життя, захворювання перебігає, як ЕЕ. Крім епілепсії, у пацієнтів відзначається затримка нейропсихічного розвитку, атаксія. На ЕЕГ виявляється мультифокальна епілептиформна активність, на МРТ головного мозку — затримка мієлінізації білої речовини й значна атрофія мозочка. Фолієва кислота по 2,5 мг 2 рази на добу поліпшує стан дитини [1,56].

До частково курабельних епілепсій з раннім початком відносять і **дефіцит транспортера глюкози, тип I (GLUT1)**. Частота захворювання в популяції не відома, вона зумовлена **мутаціями в гені SCL2A1, локалізованому на хромосомі 1p35-31,3**. Характерним також є ранній початок (у середньому близько 1 року) і резистентність епілепсії. Напади **в дитячому віці** загалом **міоклонічні, у більш старшому віці — генералізовані тоніко-клонічні, абсанси, парціальні, міоклонічні та астатичні**. У пацієнтів, які отримують тільки ПЕП, розвивається мікроцефалія й затримка розвитку, атаксія й пароксизмальні рухи (описані опсоклонус, хореоатетоз, міоклонус), спастичність або, навпаки, зниження м'язового тону. Вважається, що один із фенотипів захворювання — альтернуюча геміплегія. Картина ЕЕГ не специфічна, на МРТ спостерігається зниження мієлінізації білої речовини та невиражена атрофія кори. Захворювання діагностується на основі виявлення зниження глюкози в лікворі до 40 мг/дл при нормальних показниках глюкози в крові. Цей стан **добре лікується** за допомогою **кетогенної дієти**. При цьому захворюванні не бажа-

но застосовувати фенобарбітал, вальпроат і бензодіазепін, а ацетазоламід (діакарб), навпаки, може допомогти щодо епілептичного й не-епілептичного міоклонусу, а також щодо рухової сфери дитини [3,59].

Фенілкетонурія (ФКУ) — це генетичне захворювання, що характеризується порушенням обміну фенілаланіну. Трапляється з частотою 1 на 8000–15000 новонароджених залежно від регіону. Виділяють **чотири форми ФКУ**. Існує понад 400 різних мутацій і кілька метаболічних фенотипів ФКУ [7]. Фенілкетонурія — спадкова аміноацидопатія, пов'язана з порушенням метаболізму фенілаланіну як результат мутаційної блокади ферментів, що призводить до стійкої хронічної інтоксикації й ушкодження ЦНС із вираженим зниженням інтелекту й неврологічним дефіцитом [7,9,10]. Основне значення в патогенезі **класичної ФКУ** — це нездатність фенілаланінгідроксилази метаболізувати фенілаланін у тирозин. Як наслідок, в організмі накопичується фенілаланін і продукти його аномального обміну (фенілпіровиноградна, фенілоцетна, фенілмолочна кислоти) [7,9,10,20].

Фенілкетонурія I (класична або тяжка) — це аутосомно-рецесивне захворювання, викликане мутацією гена фенілаланінгідроксилази: R408W, R261Q, IVS10 nt 546, Y414C (довге плече хромосоми 12); 90% ФКУ асоційоване з цими чотирма гаплотипами. В основі хвороби лежить дефіцит фенілаланін-4-гідроксилази, що забезпечує конверсію фенілаланіну в тирозин, що призводить до накопичення в тканинах і фізіологічних рідинах фенілаланіну і його метаболітів [7,9,20,32].

Особливу групу становлять **атипові варіанти ФКУ**, при яких клінічна картина нагадує класичну форму хвороби, але за показниками розвитку, незважаючи на проведення дієтотерапії, позитивна динаміка не спостерігається.

Фенілкетонурія II (атипова) — аутосомно-рецесивне захворювання, при якому генний дефект локалізується в короткому плечі хромосоми 4 (ділянка 4p15,3), що характеризується недостатністю дегідроптеринредуктази, що призводить до порушення відновлення активної форми тетрагідробіоптерину (кофактор у гідроксилюванні фенілаланіну, тирозину й триптофану) разом зі зниженням у сироватці крові й спинномозковій рідині фолатів. Результатом є метаболічні блоки в механізмах перетворення фенілаланіну в тирозин, а також попередників нейромедіаторів катехоламіново-

го й серотонінового рядів (L-ДОФА, 5-окситриптофан). Хвороба описана в 1974 р. [7,9,20,32].

Фенілкетонурія III (атипова) – аутосомно-рецесивне захворювання, пов'язане з недостатністю 6-пірувоїлтетрагідроптеринсинтази, що бере участь у процесі синтезу тетрагідробіоптерину із дигідронеоптеринтрифосфату (описано в 1978 р.). Дефіцит тетрагідробіоптерину призводить до розладів, схожих на порушення при ФКУ II [7,9,20].

Прімаптеринурія – атипова ФКУ в дітей з легкою гіперфенілаланінемією, в яких у сечі в значній кількості наявний прімаптерин і деякі його похідні за нормальної концентрації в спинномозковій рідині нейромедіаторних метаболітів (гомованілінової й 5-оксііндолуксусної кислот). Ензиматичний дефект на сьогодні не виявлений [7,9,20,32].

У роботі медико-генетичних центрів із практичною метою використовується умовна класифікація ФКУ, заснована на рівнях вмісту в сироватці крові фенілаланіну: класична (тяжка або типова) – рівень фенілаланіну понад 1200 мкмоль/л; середня – 600–1200 мкмоль/л; легка (гіперфенілаланінемія, яка не потребує лікування) – рівень фенілаланіну 480 мкмоль/л [9].

При народженні діти з **ФКУ I** мають вигляд здорових, хоча відмічається специфічний фенотип (світле волосся, блакитні очі, сухувата шкіра). Якщо вчасно не виявити хворобу і не лікувати її протягом перших двох місяців життя, з'являється часте й інтенсивне блювання та підвищена дратівливість. У період 4–9 місяців спостерігається очевидне відставання в нейропсихічному розвитку. Пацієнтів вирізняє специфічний («мишачий») запах шкірних покривів. Виражені неврологічні порушення в них рідкісні, але характерні риси гіперактивності й розладів аутистичного спектра. За відсутності своєчасного лікування рівень IQ становить <50. Судоми частіше дебютують у віці до 18 місяців (можуть зникати спонтанно). **У ранньому віці** випадки часто мають форму **інфантильних спазмів, які з часом трансформуються в тоніко-клонічні випадки**. З-поміж діагностичних методів (окрім визначення вмісту в крові рівнів фенілаланіну й тирозину) проводять ТМС крові для визначення вмісту інших амінокислот. Широко застосовують ЕЕГ і МРТ. На ЕЕГ виявляють порушення загалом як патерн **гіпсаритмії** (навіть за відсутності нападів); типові поодинокі й множинні **фокуси спайк і поліспайк-**

розрядів. МРТ-дані зазвичай аномальні незалежно від проведення / відсутності лікування ФКУ: у Т2-режимі є підвищена інтенсивність сигналу в перивентрикулярній і субкортикальній білій речовині задніх відділів гемісфер. Хоча в дітей може спостерігатися кортикальна атрофія, зміни сигналу в стовбурі, мозочку або корі головного мозку не виявляються [7,9,20,32].

При ФКУ II у пацієнтів клінічна симптоматика проявляється на початку другого року життя. Незважаючи на дієтотерапію, яка призначається після виявлення підвищеного рівня в крові вмісту фенілаланіну в період новонародженості, спостерігається прогресуючий перебіг хвороби. Відмічається розумова відсталість, ознаки підвищеної збудливості, епілептичні випадки, м'язова дистонія, гіперрефлексія (сухожильна) й рухові порушення [7,9,20,32].

Клінічна картина ФКУ III нагадує ФКУ II. Вона має такі три ознаки: глибока розумова відсталість, мікроцефалія, рухові порушення [7,9,20,32].

Надалі тактика лікування дітей із захворюваннями, пов'язаними з порушенням метаболізму, залежить від встановленого діагнозу, особливо при деяких вроджених дефектах метаболізму, для яких розроблена ефективна патогенетична терапія. Для клініциста принципово важливим є не пропустити курабельних вроджених дефектів метаболізму, основним симптомом яких є судоми. Призначення специфічних препаратів (біотину, піридоксину, піридоксальфосфату, фолієвої кислоти) не завжди здатне запобігти формуванню неврологічного дефіциту, але водночас їх пробне застосування протягом 3–5 діб може сприяти купіруванню випадків і регресу неврологічної симптоматики. Одним із важливих аспектів терапії в цій групі пацієнтів є призначення ПЕП.

Висновки

Отже, проаналізувавши дані наукової літератури, слід зазначити, що причини виникнення судом у неонатальному та ранньому дитячому віці різноманітні, проте необхідно враховувати, що значний відсоток випадків захворювання має спадкову природу, і для їхньої діагностики потрібно використовувати високочутливі специфічні молекулярно-генетичні методи дослідження. Варто зауважити, що, крім вищезазначених методів дослідження, які завершують діагностичний пошук, таким дітям на початкових етапах верифікації діагнозу виконують низку діагностичних процедур.

Для цього існує алгоритм обстеження дитини з епілепсією, за допомогою якого передусім виключаються не генетичні причини судом, а саме, гіпоксично-ішемічне ушкодження головного мозку, нейроінфекції, порушення обміну електролітів (гіпоглікемія, гіпокальціємія). На цьому етапі для верифікації діагнозу виконують також інструментальні методи дослідження — ЕЕГ-моніторинг, МРТ головного мозку та інші (за показанням). На другому етапі запускають каскад лабораторних досліджень: визначення глюкози, лактату, аміаку, кислотно-лужного складу крові, «печінкову панель» та інші, що є базовою інформацією для подальшого діагностичного пошуку. Завершують діагностичний пошук молекулярно-генетичні методи дослідження. Варто зауважити, що проводити генетичне обстеження потрібно всім дітям із резистентною до терапії епілепсією, особливо якщо дебюту випадків передував період нормального розвитку дитини.

Розвиток методів генетичного обстеження дає змогу встановити етіологію значної кількості з описаних ЕЕ. Генетичні причини можуть бути гетерогенні: мутації в окремих генах (моногенні епілепсії); хромосомні аномалії;

вроджені порушення метаболізму та інші. Слід зауважити, що унаслідок мутацій у генах порушується функція кодуєчих білків, що призводить до розвитку каналопатій, синаптичної дисфункції, транспортного дефекту, порушення транскрипції, репарації ДНК, а також до порушення обміну речовин. Мутації впливають не тільки на епілептогенез, але й на абераційну міграцію нейронів і формування аномальних нейронних мереж, що призводить до розвитку нейропсихіатричного дефіциту. Зазначені вище порушення не завжди можуть бути скориговані за допомогою тільки ПЕП. Тому РЕЕ являють собою найскладнішу проблему в дитячій неврології, неонатології й дитячій психіатрії.

Незважаючи на значні успіхи в клінічній та лабораторній генетиці, розуміння механізмів розвитку цієї тяжкої групи захворювань потребує подальшого вивчення. Знання механізмів розвитку ЕЕ дасть змогу не лише коректно використовувати вже наявні методи терапії, але й розробити таргетне лікування, яке буде чітко спрямоване на тамування нападів та подальший розвиток дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Al-Baradie RS, Chaudhary MW. (2014). Diagnosis and management of cerebral folate deficiency. A form of folinic acid-responsive seizures. *Neurosciences (Riyadh)*. 19 (4): 312–316. PMID: 25274592. PMID: PMC4727671.
- Al-Zwaini EJ, Al-Ani MM, Mengal AH. (2007). The epidemiology of clinical neonatal seizures in Ramadi city. *Neurosciences (Riyadh)*. 12 (2): 170–172. PMID: 21857606.
- Anheim M, Maillart E, Vuillaumier-Barrot S et al. (2011). Excellent response to acetazolamide in a case of paroxysmal dyskinesias due to GLUT1-deficiency. *J Neurol*. 258 (2): 316–317. doi: 10.1007/s00415-010-5702-5. Epub 2010 Sep 10.
- Aykardi ZH, Baks M, Gillberg K. (2013). Diseases of the nervous system in children. Trans from the English. Ed. Skoromets AA. Moscow: 1036. [Айкарди Ж, Бакс М, Гиллберг К. (2013). Заболевания нервной системы у детей. Пер с англ. Ред. Скомрета АА. Москва: Изд-во Панфилова: 1036].
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J et al. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 51 (4): 676–685. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x. Epub 2010 Feb 26.
- Bjerre I, Corelius E. (1968). Benign familial neonatal convulsions. *Acta Paediatr Scand*. 57 (6): 557–561. doi: 10.1111/j.1651-2227.1968.tb06980.x.
- Blau N et al. (2010). Phenylketonuria. *Lancet*. 376 (9750): 1417–1427. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60961-0.
- Bonanni P, Malcarne M, Moro F et al. (2004). Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+): clinical spectrum in seven Italian families unrelated to SCN1A, SCN1B, and GABRG2 gene mutations. *Epilepsia*. 45 (2): 149–158. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.04303.x.
- Borovik TE, Ladodo KS. (2008). Lechebnoye pitaniye pri nasledstvennykh narusheniyakh obmena (Ye70.0-Ye74.2). *Klinicheskaya diyetologiya detskogo vozrasta*. Moskva: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo: 330–383. [Боровик ТЭ, Ладодо КС. (2008). Лечебное питание при наследственных нарушениях обмена (Е70.0-Е74.2). Клиническая диетология детского возраста. Москва: Медицинское информационное агентство: 330–383].
- Bulakhova LA. (2001). *Detskaya psikhonevrologiya*. Kiyv: Zdorov'ya: 496. [Булахова ЛА. (2001). Детская психоневрология. Київ: Здоров'я: 496].
- Carvill GL, Weckhuysen S, McMahon JM et al. (2014). *Neurology*. 82 (14): 1245–1253.
- Charlier C, Singh NA, Ryan SG, Lewis TB, Reus BE, Leach RJ et al. (1998). A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet*. 18 (1): 53–55. doi: 10.1038/ng0198-53.
- Dadali EL, Sharkov AA, Sharkova IV et al. (2016). Hereditary diseases and syndromes accompanied by febrile convulsions: clinical and genetic cha-

- racteristics and diagnostic procedures. *Russkiy zhurnal detskoj neurologii Russian Journal of Child Neurology*. 11 (2): 33–41. doi: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-33-41. [Дадали ЕЛ, Шарков АА, Шаркова ИВ и др. (2016). Наследственные заболевания и синдромы, сопровождающиеся фебрильными судорогами: клинико-генетические характеристики и способы диагностики. *Русский журнал детской неврологии*. 11 (2): 33–41. doi: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-33-41].
14. Dadali EL, Sharkova IV, Voskoboeva EYu. (2014). Clinical and genetic characteristics of monogenic idiopathic generalized epilepsies. *Nervnye bolezni*. 1: 15–21. [Дадали ЕЛ, Шаркова ИВ, Воскобоева ЮЮ. (2014). Клинико-генетическая характеристика моногенных идиопатических генерализованных эпилепсий. *Нервные болезни*. 1: 15–21].
15. Dravet C. (1978). Les epilepsie grave de l'enfant. *Vie Med*. 8: 543–548.
16. El Achkar CM, Olson HE, Poduri A, Pearl PL. (2015). The Genetics of the Epilepsies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 15 (7): 39. doi: 10.1007/s11910-015-0559-8.
17. Gaily E, Anttonen AK, Valanne L et al. (2013). Dravet syndrome: new potential genetic modifiers, imaging abnormalities, and ictal findings. *Epilepsia*. 54 (9): 1577–1585. doi: 10.1111/epi.12256. Epub 2013 Jun 28.
18. Gospe SM Jr. (2012). Natural history of pyridoxine-dependent epilepsy: tools for prognostication. *Dev Med Child Neurol*. 54 (9): 781–782. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04354.x. Epub 2012 Jul 13.
19. Gursoy S, Ercal D. (2016). Diagnostic Approach to Genetic Causes of Early-Onset Epileptic Encephalopathy. *J Child Neurol*. 31 (4): 523–532. doi: 10.1177/0883073815599262. Epub 2015 Aug 13.
20. Harding CO, Blau N. (2010). Advances and challenges in phenylketonuria. *J Inherit Metab*. 33 (6): 645–648. doi: 10.1007/s10545-010-9247-7.
21. Harkin LA et al. (2002). Truncation of the GABAA-Receptor $\gamma 2$ Subunit in a Family with Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus. *Am J Hum Genet*. 70 (2): 530–536. doi: 10.1086/338710. Epub 2001 Dec 17.
22. Harkin LA et al. (2007). The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain*. 130 (3): 843–852. doi: 10.1093/brain/awm002.
23. Hildebrand MS et al. (2013). Recent advances in the molecular genetics of epilepsy. *J Med Genet*. 50 (5): 271–279. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101448. Epub 2013 Mar 6.
24. Hirsch E, Velez A, Shellal F, Maton B, Grinspan A, Malafosse A et al. (1993). Electroclinical sign of benign neonatal familial convulsions. *Ann Neurol*. 34 (6): 835–841. doi: 10.1002/ana.410340613.
25. Hurst DL. (1990). Epidemiology of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia*. 31 (4): 397–400. doi: 10.1111/j.1528-1157.1990.tb05494.x.
26. Karnebeek van CD, Jaggumantri S. (2015). Current treatment and management of pyridoxine-dependent epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*. 17 (2): 335. doi: 10.1007/s11940-014-0335-0.
27. Khan S, Baradie R. (2012). Epileptic encephalopathies: an overview. *Epilepsy Res Treat*: 403592. doi: 10.1155/2012/403592. Epub 2012 Nov 20.
28. Kholin AA. (2013). The syndrome of malignant partial seizures in infancy or Coppola-Dulac syndrome. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 113 (3): 21–27. ID: 189155748. [Холин АА. (2013). Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества, или синдром Коппола-Дюлака. *Журнал неврологии и психиатрии им СС Корсакова*. 113 (3): 21–27. ID: 189155748].
29. Koopman WJ, Willems PH, Smeitink JA. (2012). Monogenic mitochondrial disorders. *N Engl J Med*. 366 (12): 1132–1141. doi: 10.1056/NEJMra1012478. PMID: 22435372.
30. Kramer U, Nevo Y, Neufeld MY, Fatal A, Leitner Y, Harel S. (1998). Epidemiology of epilepsy in childhood: a cohort of 440 consecutive patients. *Pediatr Neurol*. 18 (1): 46–50. doi: 10.1016/s0887-8994(97)00154-9.
31. Kury S, Ramaekers V, Bezieau S, Wolf B. (2015). Clinical utility gene card for: Biotinidase deficiency — update 2015. *European Journal of Human Genetics*. 24: 3–15. doi: 10.1038/ejhg.2015.246.
32. Lord B, Ungerer J, Wastell C. (2008). Implications of resolving the diagnosis of PKU for parents and children. *J Pediatr Psychol*. 33 (8): 855–866. doi: 10.1093/jpepsy/jsn020. Epub 2008 Mar 13.
33. Lu FL, Wang PJ, Hwu WL et al. (1999). Neonatal type of nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol*. 20 (4): 295–300. doi: 10.1016/S0887-8994(98)00157-X. PMID: 10328279.
34. Lund C, Brodtkorb E, Rosby O et al. (2013). Copy number variants in adult patients with Lennox-Gastaut syndrome features. *Epilepsy Res*. 105 (1–2): 110–117. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.01.009. Epub 2013 Feb 13.
35. McTague A, Cross JH. (2013). Treatment of epileptic encephalopathies. *CNS Drugs*. 27 (3): 175–184. doi: 10.1007/s40263-013-0041-6.
36. Mefford HC, Yendle SC, Hsu C et al. (2011). Rare copy number variants are an important cause of epileptic encephalopathies. *Ann Neurol*. 70 (6): 974–985. doi: 10.1002/ana.22645.
37. Mikhaylova SV, Zakharova EYu, Petrukhin AS. (2015). Neurometabolic diseases in children and adolescents: Diagnosis and treatment approaches. *Moscow: Litterra: 352*. [Михайлова СВ, Захарова ЕЮ, Петрухин АС. (2015). Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. Москва. Литтерра: 352].
38. Mizrahi EM, Pellock JM, Bourgeois BF, Dodson WE. (2008). Neonatal seizures. *Pediatric Epilepsy diagnosis and therapy*. New York. Demos: 229–240.
39. Mukhin KYU, Petrukhin AS, Kholin AA. (2011). Epilepticheskiye entsefalopatii i skhozhiye sindromy u detey. *Moskva. ArtServis Ltd: 680*. [Мухин КЮ, Петрухин АС, Холин АА. (2011). Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. Москва. АртСервис Лтд: 680].
40. Mulley JC, Mefford HC. (2011). Epilepsy and the new cytogenetics. *Epilepsia*. 52 (3): 423–432. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02932.x.
41. Noh GJ, Asher YJT, Graham JMJr. (2012). Clinical review of genetic epileptic encephalopathies. *Eur J Med Genet*. 55 (5): 281–298. doi: 10.1016/j.ejmg.2011.12.010. Epub 2012 Jan 25. PMID: 22342633.
42. Ohtahara S, Ishida T, Oka E et al. (1976). On the specific age dependent epileptic syndrome; the early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst. *No To Hattatsu*. 8: 270–280.
43. OMIM. (2021). Biotinidase. HGNC Approved Gene Symbol **BTD**. URL: <http://omim.org/entry/609019>.
44. Orhan G, Bock M, Schepers D et al. (2014). Dominant-negative effects of KCNQ2 mutations are associated with epileptic encephalopathy. *Ann Neurol*. 75 (3): 382–394. doi: 10.1002/ana.24080.
45. Ottman R, Shinichi Hirose, Satish Jain, Holger Lerche et al. (2010). Genetic testing in the epilepsies – Report of the ILAE Genetics Com-

- mission. *Epilepsia*. 51 (4): 655–670. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02429.x.
46. Paciorkowski AR, Thio LL, Dobyns WB. (2011). Genetic and biologic classification of infantile spasms. *Pediatr Neurol*. 45 (6): 355–367. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.08.010.
47. Pal DK, Pong AW, Chung WK. (2010). Genetic evaluation and counseling for epilepsy. *Nate Rev Neurol*. 6 (8): 445–453. doi: 10.1038/nrneurol.2010.92. PMID: 20647993.
48. Panayiotopolous CP. (2002). A clinical guide to Epileptic syndromes and their treatment. Bladon Medical Publishing. Neonatal seizures and neonatal syndromes: 36–49.
49. Panayiotopoulos CP. (2005). The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. Bladon Medical Publishing: 417. PMID: 20821848.
50. Panayiotopoulos CP. (2010). Epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave during sleep. A clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Revised Second Edition. Springer Healthcare Ltd: 309–312.
51. Petelin Gadze Z. (2011). Epilepsy in Children: Clinical and Social Aspects. InTech. Rijeka: 234. doi: 10.5772/1140.
52. Scheffer IE, Berkovic SF. (1997). Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*. 120 (3): 479–490. doi: 10.1093/brain/120.3.479.
53. Scheffer IE, Berkovic S et al. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 58 (4): 512–521. doi: 10.1111/epi.13709. Epub 2017 Mar 8.
54. Semenova NA, Dadali EL, Sharkov AA, Akimova IA. (2017). Clinical and genetic characteristics and diagnosis of hereditary variants of neonatal epilepsy. *Neuromuscular Diseases*. 7 (3): 36–42. doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-36-42. [Семенова НА, Дадали ЕЛ, Шарков АА, Акімова ІА. (2017). Особенности диагностики и клинико-генетические характеристики наследственных вариантов младенческой эпилепсии. Нервно-мышечные болезни. 7 (3): 36–42. doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-36-42].
55. Shapira SK, Ledley FD, Rosenblatt DS, Levy HL. (1991). Ketoacidotic crisis as a presentation of mild («benign») methylmalonic acidemia. *J Pediatr*. 119 (1): 80–84. doi: 10.1016/s0022-3476(05)81045-5. PMID: 2066863.
56. Sidney M Gospe Jr. (2010). Neonatal epileptic encephalopathies. *Chang Gung Med J*. 33 (1): 29–32.
57. Singh NA, Charlier C, Stauffer D, DuPont BR, Leach RJ, Melis R et al. (1998). A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet*. 18 (1): 25–29. doi: 10.1038/ng0198-25. PMID: 9425895.
58. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. (1999). Generalized Epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol*. 45: 75–81. doi: 10.1002/1531-8249(199901)45:1<75:aid-art13>3.0.co;2-w.
59. Trishchynskaya MA, Svystilnyk VA. (2019). The neurological symptoms clinical diagnostics role in patients with genetic diseases. *Сучасні медичні технології*. 2: 69–73. [Трищинська МА, Свистільник ВО. (2019). Роль клінічної діагностики неврологічних симптомів при генетичних хворобах. *Сучасні медичні технології*. 2: 69–73]. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Smt_2019_2\(3\)_16](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Smt_2019_2(3)_16).
60. Tsshoke Y, Hoffman G. (2013). *Vademecum metabolicum*. Diagnosis and treatment of hereditary metabolic diseases. Moscow. Printalloggi: 176. [Цшокке Й, Хоффман Г. (2013). *Vademecum metabolicum*. Диагностика и лечение наследственных болезней обмена веществ. Москва. Printalloggi: 176].
61. Vasudevan C, Levene M. (2013). Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med*. 18 (4): 185–191. doi: 10.1016/j.siny.2013.05.008. PMID: 23746578.
62. Volf NI, Bast T, Surtees R. (2006). Epilepsy in inborn errors of metabolism in children. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal*. 1 (5): 23–42.
63. Volpe J. (2008). Neonatal seizures. *Neurology of the Newborn 5th ed*. Philadelphia. Saunders: 203–204.
64. Wedatilake Y, Brown RM, McFarland R et al. (2013). SURF1 deficiency: a multi-centre natural history study. *Orphanet J Rare Dis*. 8: 96. doi: 10.1186/1750-1172-8-96. PMID: 23829769.
65. Yamatogi Y, Ohtahara S. (2002). Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 cases. *Brain Dev*. 24 (1): 13–23. doi: 10.1016/s0387-7604(01)00392-8. PMID: 11751020.
66. Yu FH, Mantegazza M, Westenbroek RE et al. (2006). Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nature Neurosci*. 9 (9): 1142–1149. doi: 10.1038/nn1754. PMID: 16921370.

Відомості про авторів:

Мартинюк Володимир Юрійович — к.мед. н., доц., зав. кафедри дитячої неврології і медико-соціальної реабілітації НМАПО імені П. Л. Шупика МОЗ України. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 201-35-11.

Знаменська Тетяна Костянтинівна — .мед.н, проф., керівник відділу неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О. М. Лук'янової». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-20.

Швейкіна Вікторія Борисівна — к.мед.н., ст.н.с. відділу неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О. М. Лук'янової». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Галаган Віра Олексіївна — д.мед.н., зав. Медико-генетичного центру НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1; тел. (044)-236-31-06.

Бікшаєва Яна Борисівна — к.мед.н., доц. каф. загальної, дитячої, судової психіатрії і наркології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Швейкіна Христина Ігорівна — дитячий лікар-психіатр консультативно-поліклінічного відділення ДУ «Науково дослідницький інститут психіатрії МОЗ України». Адреса: м. Київ, вул. Кирілівська, 103.

Стаття надійшла до редакції 06.01.2021 р., прийнята до друку 20.04.2021 р.

УДК 616.26-007.43-036.1-08-053.31:006.32(048.8)

**А.Г. Бабінцева¹, Ю.Д. Годованець¹, Ю.Ю. Ходзінська^{1,3},
Н.О. Попелюк¹, І.В. Кошурба^{1,2}**

Міжнародні рекомендації з менеджменту новонароджених дітей з вродженою діафрагмальною килою: огляд літератури

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр», Україна

³КНП «Міська дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.3(115): 51-60. doi 10.15574/SP.2021.115.51

For citation: Babintseva AG, Godovanets YuD, Khodzinska YuYu, Popeliuk NO, Koshurba IV. (2021). International recommendations on neonatal management with congenital diaphragmatic hernia: literature review. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(115): 51-60. doi 10.15574/SP.2021.115.51

Вроджена діафрагмальна кила (ВДК) — дефект розвитку діафрагми, який характеризується герніацією черевного вмісту в грудну клітку, що призводить до різного ступеня легеневої гіпоплазії та легеневої гіпертензії. У світі зберігається високий рівень смертності дітей з цією патологією та захворюваності серед тих, хто вижив.

Якісна пренатальна діагностика дає змогу виявити немовлят із тяжкою ВДК та сприяє мобілізації людських й матеріальних ресурсів для оптимального менеджменту на третинному рівні медичної допомоги. Слід акцентувати увагу спеціалістів пренатальної ультразвукової діагностики на необхідності вимірювання отриманого / очікуваного легенево-краніального індексу та положення печінки в плоді.

Оптимальне лікування новонароджених протягом передопераційного періоду зосереджене на м'якій вентиляції, уникненні токсичності кисню, баро/волотрауми гіпопластичної легені та серцевої підтримки. У пацієнтів із легеневою гіпертензією патогенетично слід застосовувати легеневу вазодилататорну терапію, у тому числі інгаляційний оксид азоту, а також екстракорпоральну мембранну оксигенацію, а хірургічну корекцію відкласти до стабілізації стану пацієнтів.

Критично важливим методом діагностики є ехокардіографія, яка дає змогу визначити тяжкість легеневої гіпертензії та порушення функції міокарда, цілеспрямовано обрати системні методи лікування, які оптимізують гемодинамічну функцію або зменшують легеневий судинний опір.

Враховуючи недостатньо високий рівень доказовості існуючих міжнародних рекомендацій, потрібно проводити масштабні мультицентрові рандомізовані дослідження щодо вивчення ефективності найкращих методів попередження, діагностики та лікування новонароджених дітей з ВДК. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вроджена діафрагмальна кила; новонароджений; легенево-краніальний індекс; легенева гіпертензія; екстракорпоральна мембранна оксигенація.

International recommendations on neonatal management with congenital diaphragmatic hernia: literature review

A.G. Babintseva¹, Yu.D. Godovanets¹, Yu.Yu. Khodzinska^{1,3}, N.O. Popeliuk¹, I.V. Koshurba^{1,2}

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²MNI «Chernivtsi Regional Perinatal Center», Ukraine

³MNI «Municipal Children's Clinical Hospital», Chernivtsi, Ukraine

Congenital diaphragmatic hernia (CDH) is a defect of diaphragm development which is characterized by herniation of the abdominal content into the chest resulting in pulmonary hypoplasia and pulmonary hypertension of various degrees. Mortality and sickness rates among survived children with this pathology remain high all over the world.

Prenatal diagnostics of high quality will help to find neonates with severe CDH and promote mobilization of human and material resources for optimal management at the tertiary level of giving medical aid. Attention of specialists in prenatal ultrasound diagnostics should be drawn to the necessity of measuring observed/expected lung-to-head ratio and location of the liver in fetus.

Optimal treatment of neonates during preoperative period is focused on mild ventilation, avoidance of oxygen toxicity, baro/volutrauma of a hypoplastic lung and cardiac support. Administration of pulmonary vasodilator therapy including inhaled nitric oxide and extracorporeal membrane oxygenation is pathogenetically substantiated for patients with pulmonary hypertension, and surgical correction should be delayed till stabilization of patient's condition.

Echocardiography is a critically important diagnostic method. It enables to determine severity of pulmonary hypertension and myocardial functional disorders, to find targeted systemic methods of treatment that improve hemodynamic function or decrease pulmonary vascular resistance.

Considering an insufficient level of evidence of the existing international recommendations, large-scale multi-center randomized studies on investigation of the best methods to prevent, diagnose and treat neonates with CDH are essential.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: congenital diaphragmatic hernia; neonate; lung-to-head ratio; pulmonary hypertension; extracorporeal membrane oxygenation.

Международные рекомендации по менеджменту новорожденных детей с врожденной диафрагмальной грыжей: обзор литературы

А.Г. Бабинцева¹, Ю.Д. Годованець¹, Ю.Ю. Ходзінська^{1,3}, Н.А. Попелюк¹, І.В. Кошурба^{1,2}

¹Буковинський державний медичний університет, г. Чернівці, Україна

²КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр», Україна

³КНП «Городская детская клиническая больница», г. Чернівці, Україна

Врожденная диафрагмальная грыжа (ВДГ) — дефект развития диафрагмы, характеризующийся герниацией брюшного содержимого в грудную клетку, что приводит к разной степени легочной гипоплазии и легочной гипертензии. Во всем мире сохраняется высокий уровень смертности детей с данной патологией и заболеваемости среди выживших.

Качественная пренатальная диагностика позволяет выявить младенцев с тяжелой ВДГ и способствует мобилизации человеческих и материальных ресурсов для оптимального менеджмента на третичном уровне оказания медицинской помощи. Важно акцентировать внимание специалистов

пренатальної ультразвукової діагностики на необхідності вимірювання отриманого / очікуваного легочно-краніального індексу та положення печини у плода.

Оптимальне лікування новонароджених в період передопераційного періоду зосереджено на м'якій вентиляції, уникненні токсичності кисню, баро/вольтравми гіпопластического легкого та серцевої підтримки. У пацієнтів з легочною гіпертензією патогенетично обумовленим є використання легочної вазодилататорної терапії, включаючи інгаляції оксиду азоту, а також екстракорпоральну мембранну оксигенацію, а хірургічну коррекцію слід відкласти до стабілізації стану пацієнтів.

Критично важливим методом діагностики є ехокардіографія, що дозволяє визначити тяжкість легочної гіпертензії та порушення функції міокарда, цілеспрямовано вибрати системні методи лікування, оптимізуючі гемодинамічну функцію або зменшуючі легочне судинне опірність.

Учитывая недостаточный уровень доказательности существующих международных рекомендаций, необходимо проводить масштабные мультицентровые рандомизированные исследования по изучению эффективности лучших методов предупреждения, диагностики и лечения новорожденных детей с ВДК.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключевые слова: вроджена діафрагмальна грижа; новонароджений; легочно-краніальний індекс; легочна гіпертензія; екстракорпоральна мембранна оксигенація.

Вступ

Вроджена діафрагмальна кіла (ВДК) — дефект розвитку діафрагми, який характеризується герніацією черевної вмісту в грудну клітку, що призводить до різного ступеня легеневої гіпоплазії та легеневої гіпертензії (ЛГ). Значний прогрес у проведенні пренатальної діагностики та виявленні прогностичних факторів сприяв подальшому вдосконаленню менеджменту пацієнтів із ВДК [3,4,10,15].

За даними Centers for Disease Control and Prevention (USA), близько 1:3600 немовлят народжуються з ВДК у США [3,4,29]. Приблизно у 50% новонароджених із ВДК відмічаються інші захворювання, у тому числі вроджені вади центральної нервової системи, серцево-судинної системи і шлунково-кишкового тракту [34]. Відомі генетичні та фактори зовнішнього середовища, які призводять до розвитку ВДК, проте жоден із генетичних факторів не становить понад 1–2% випадків [23]. Незважаючи на зусилля стандартизувати клінічну практику, менеджмент ВДК залишається складним завданням. Систематичні огляди результатів досліджень і досвіду різноманітних центрів показують, що він має включати методи як пренатальної оптимізації, так і постнатальної стабілізації пацієнтів. Перспективні шляхи внутрішньоутробного терапевтичного втручання, у тому числі фетоскопічна ендолімінальна оклюзія трахеї, залишаються експериментальними і потребують удосконалення антенатальної діагностики. Своєчасна діагностика ВДК і виявлення плодів із тяжкою патологією дають змогу зекономити час для планування пологів або пренатальних втручань. Оптимальні стратегії перинатальної допомоги та хірургічного лікування широко обговорюються у всьому світі [3,4,15,19,28].

Мета дослідження — висвітлити міжнародні рекомендації щодо менеджменту новонаро-

джених дітей з ВДК, застосовуючи результати літературного пошуку в міжнародних пошукових базах Scopus, Web of Science, Springer, Elsevier, Wiley Online Library, Medline, Google Scholar тощо. Публікацію матеріалів статті погоджено Комісією з біоетики Буковинського державного медичного університету.

Результати

У 2015 р. Європейський консорціум із ВДК (The CDH EURO Consortium) оновив стандартизований протокол ведення новонароджених із цією патологією, у тому числі питання антенатальної діагностики, надання допомоги в пологовій залі, подальше лікування у відділеннях інтенсивної терапії та моніторингу, підготовки до хірургічного втручання тощо [37]. Рівні доказовості та оцінка рекомендацій проведена відповідно до критеріїв Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [14]. Слід звернути увагу, що більшість рекомендацій мають рівень доказовості D, тобто відображають результати неаналітичних досліджень (повідомлення про випадки або серії випадків), висновки експертів або містять екстрапольовані дані досліджень, оцінених як 2+ (добре проведені дослідження типу case-control або когортні дослідження з низьким ризиком незрозумілості, упередженості та помірно ймовірністю причинно-наслідкових зв'язків). Як зазначають члени Європейського консорціуму, необхідно продовжувати вивчати цю проблему в майбутніх рандомізованих дослідженнях [37].

Пренатальний менеджмент. Відповідно до рекомендацій Європейського консорціуму з ВДК (2015), пренатальний менеджмент плодів із діагностованою вадою передбачає [37]:

— оцінювання тяжкості захворювання в умовах центру третинної медичної допомоги на основі вимірювання отриманого/

очікуваного легенево-краніального індексу (observed/expected lung-to-head ratio, O/E LHR) і положення печінки (інтраабдомінальне або інтраторакальне) (ступінь рекомендації = D);

- проведення антенатальної терапії стероїдами в разі передбачуваного народження дитини до 34-го тижня гестації (ступінь рекомендації = D);
- планування пологів після 39 тижнів гестації в умовах центру третинного рівня допомоги (ступінь рекомендації = D).

Параметрами візуалізації та вимірювання, які дають змогу вичерпно оцінити ступінь тяжкості ВДК, є вимірювання O/E LHR; співвідношення отриманого до очікуваного загального об'єму легенів плода (observed/expected total fetal lung volume, O/E TFLV); співвідношення розміру печінки до розміру грудної клітки (liver-to-thoracic area ratio, LiTR). Антенатальний ультразвуковий скринінг виявляє понад 60% випадків ВДК і дає змогу звернутися до центрів третинного рівня медичної допомоги для експертної оцінки та перинатального лікування. Пренатальна оцінка плодів із ВДК надзвичайно поліпшилася за останні 10 років за допомогою сучасних методів візуалізації та вдосконаленого генетичного тестування. Незважаючи на це, прогноз стійкої ЛГ у новонародженого все ще потребує вдосконалення [7].

LHR є відношенням площі контрлатеральної легені, отриманої шляхом множення

передньо-заднього та перпендикулярного розмірів, до окружності голівки плода. Визначення цього індексу уперше запропоновано А.Р. Metkus та співавт. [32]. Значення LHR >1,35 пов'язані зі 100% виживанням; LHR 1,35–0,6 – зі 61% виживання; LHR <0,6 – відсутності ймовірності виживання. Слід зазначити, що значення LHR залежать від терміну гестації [3]. Методика вимірювання цього індексу наведена на рисунку.

Альтернативним методом, результати якого не залежать від гестаційного віку, є визначення O/E LHR, що вираховується як відсоток від очікуваного середнього для цього гестаційного віку LHR. Цей показник запропонований J. Janі та співавт. [17]. Під час інтерпретації результатів обчислення слід пам'ятати, що площа легенів плода збільшується у 16 разів порівняно зі збільшенням у 4 рази окружності голови від 12 до 32 тижнів гестації. Значення O/E LHR <25% асоціюється з тяжким ступенем ВДК (виживання 10% при розташуванні печінки угорі та 25% – унизу); O/E LHR <15% при розташуванні печінки угорі – 100% смертність [3].

За даними вітчизняних дитячих хірургів, у плодів із показником O/E LHR <15% спостерігається екстремальна легенева гіпоплазія з поганим прогнозом; 15–25% – тяжка гіпоплазія легень і прогноз виживання становить близько 20%; у плодів з O/E LHR 26–35% та у новонароджених з індексом 36–45% – помір-

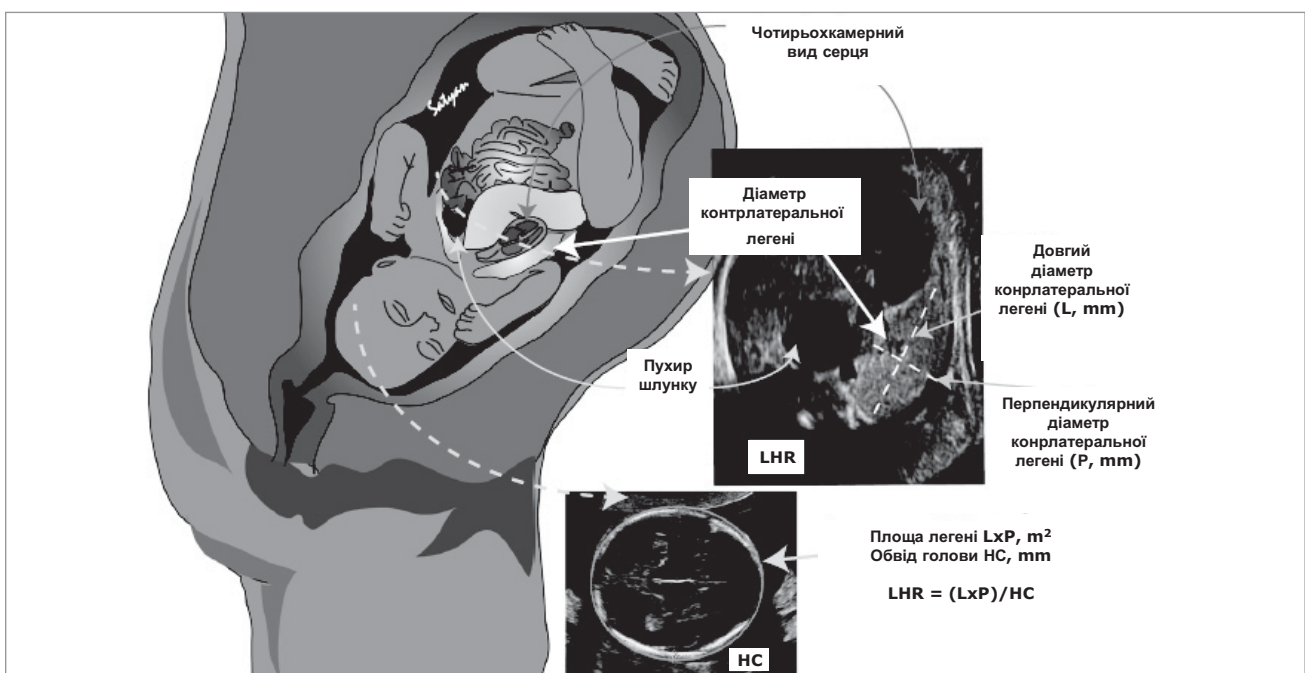


Рис. Пренатальна методика ультразвукового визначення LHR [3]

на гіпоплазія, очікуваний рівень виживання становить 30–60% залежно від розміру легені. У плодів з О/Е LHR 36–45% та >45% спостерігається легка гіпоплазія та велика ймовірність виживання (>75%) [13].

Внутрішньогрудне положення печінки розглядається як поганий прогноз результату лікування, а герніація печінки з LHR <1,0 асоціюється із 60% ризиком смертності [3].

У 2018 р. канадська спільнота з ВДК (The Canadian Congenital Diaphragmatic Hernia Collaborative) опублікувала настанови щодо діагностики та лікування цієї патології, серед яких рекомендації стосовно антенатальної діагностики [38]:

- ультразвукове вимірювання О/Е LHR необхідно проводити у період 22–32 тижні гестації, щоб передбачити тяжкість гіпоплазії легенів при ізольованій ВДК;
- О/Е LHR <25% при лівобічній та О/Е LHR <45% при правобічній ВДК можуть прогнозувати поганий результат;
- потрібно використовувати фетальну магнітно-резонансну томографію – МРТ (там, де це можливо) для оцінки О/Е TFLV і LiTR при помірних і великих ВДК.

Початкова реанімаційна допомога в пологовій залі. Початкова реанімаційна допомога та процедура в пологовій залі проводяться відповідно до рекомендацій Міжнародного консенсусу щодо серцево-легеневої реанімації новонароджених [3,15,37].

Особливості надання первинної реанімаційної допомоги дітям із ВДК:

- слід інтубувати немовлят з антенатально діагностованою ВДК після пологів без вентиляції за допомогою мішка та маски (*ступінь рекомендації = D*);
- мета лікування в пологовій залі – досягнення прийнятних рівнів предуктальної сатурації 80–95% (*ступінь рекомендації = D*);
- потрібно проводити вентиляцію в пологовій залі з найнижчим піковим тиском, переважно ≤ 25 см H₂O (*ступінь рекомендації = D*);
- необхідно проводити премедикацію перед інтубацією, якщо це можливо (*ступінь рекомендації = D*);
- слід уникати введення нейром'язових блокаторів під час первинної реанімаційної допомоги у пологовій залі (*ступінь рекомендації = D*);

- вкрай необхідно встановити оро- або назогастральний зонд із безперервним або переривчастим режимом відсмоктування (*ступінь рекомендації = D*);
- потрібно підтримувати артеріальний тиск у межах гестаційної норми, а в разі гіпотонії і/або поганої перфузії тканин ввести 10–20 мл/кг NaCl 0,9% 2 рази (*ступінь рекомендації = D*);
- у разі постійної гіпотензії після введення NaCl 0,9% важливо враховувати необхідність застосування інотропних і вазопресорних засобів (*ступінь рекомендації = D*).

Слід зазначити, що, відповідно до міжнародних рекомендацій, можливою є підтримка спонтанного дихання немовлят із ВДК, які мають предиктори задовільного розвитку легень, на основі їх пренатальної оцінки (наприклад, лівобічний дефект, О/Е LHR >50% та розташування печінки внизу) (*ступінь рекомендація = D*) [37]. Ефективність такого підходу до ведення 18 новонароджених із ВДГ легкого ступеня, які народилися в терміні гестації понад 35 тижнів і мали збережене спонтанне дихання до проведення планової доопераційної інтубації, вивчена S.C.M. Cochius-den Otter та співавт. (2020). Автори дійшли висновку, що тактика підтримки самостійного дихання в таких пацієнтів може зменшити ятрогенні ускладнення внаслідок швидкої інтубації та вентиляції, а також зменшити прояви стресу, болю і відповідно потребу в седатії. Однак такий підхід слід застосовувати лише в експертних центрах, які мають мультидисциплінарну групу спеціалістів для ведення немовлят із ВДК, а також проводити більш масштабні проспективні дослідження [5].

Досі залишається суперечливим питання щодо доцільності застосування препаратів сурфактанту дітям із ВДК. За рекомендаціями європейського консорціуму, такий тип лікування не рекомендований ні для передчасно народжених, ні для доношених новонароджених з ВДК (*ступінь рекомендації = D*) [36]. L. Cornette та співавт. (2021) висвітлили досвід бельгійських неонатологів щодо застосування препаратів сурфактанту в пізніх передчасно народжених дітей, у тому числі з діагностованою ВДК. Більшість респондентів засвідчили використання цієї практики як рятувальної терапії в післяопераційному періоді [9]. Дефіцит сурфактантного протеїну В (surfactant protein B, SP-B) у трахеальному аспіраті 15 новонароджених дітей з ВДК виявлений

у дослідженнях P.E. Cogo та співавт. (2013). Автори припустили, що саме цей факт може поглиблювати тяжкість дихальної недостатності, а його корекція є майбутньою терапевтичною метою [6].

Цікавими є результати дослідження, наведені групою авторів під керівництвом С. Lefebvre (2017), які засвідчили можливість надання реанімаційної допомоги новонародженим із ВДК на «інтактній пуповині», що було асоційовано з достовірно вищим рівнем середнього артеріального тиску, вищим рівнем рН і нижчим рівнем лактату у плазмі крові [27]. Подібні результати наведені в роботі E.E. Foglia та співавт. (2020) щодо вищого рівня гемоглобіну та середнього артеріального тиску на першій годині життя в дітей з ВДК, проведення інтубації трахеї до пересікання пуповини за відсутності достовірної різниці в рівнях показників газів крові та сатурації, частоті призначення в подальшому вазоактивних препаратів, інгаляційного оксиду азоту або екстракорпоральної мембранної оксигенації (extracorporeal membrane oxygenation, ЕСМО) [11].

Подальший менеджмент дітей з ВДК у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) передбачає постійний контроль частоти серцевих скорочень, артеріального тиску за допомогою інвазивного методу вимірювання, парціального тиску кисню (p_aO_2) і вуглекислого газу (p_aCO_2) в артеріальній крові, пре- та постдуктальної сатурації кисню (SpO_2). Слід проводити нейросонографічне обстеження у стані спокою дитини, а також моніторинг регіональної мозкової оксигенації за допомогою методу парайнфрачервоної спектроскопії (near infrared spectroscopy, NIRS) [15,37,38].

Аналгезія та седація. Контроль, попередження та лікування болю необхідно розпочинати одразу після встановлення венозного доступу. При цьому седацію та її контроль проводити за допомогою валідних шкал знеболювання та седації, таких як COMFORT behavior score (*ступінь рекомендації = D*). Для запобігання стресу слід застосовувати технологію допоміжного догляду (забезпечення положення «кокон» і сповивання, усунення занадто сильного шуму, світла та ноцицептивної стимуляції тощо) [37,38].

Хоча немає чітких доказів у немовлят із ВДК, застосування нервово-м'язових блокаторів пов'язане з побічними ефектами, такими як гіпоксемія, тому їх слід уникати (*ступінь рекомендації = D*) [37].

У 2019 р. група дослідників з Congenital Diaphragmatic Hernia Focus Group (США) навела результати ретроспективного аналізу щодо практики седації та аналгезії немовлят із ВДК, які отримували лікування у 19 центрах третинного рівня. Найчастіше застосовували опіоїдні анальгетики (морфін, фентаніл, метадон), бензодіазепіни (мідазолам, лоразепам), а також дексмететомідин, клонідин та ацетамінофен. Причому одночасне вживання опіоїдів (1062/1063, 99,9%) і бензодіазепінів (825/1063, 77,6%) тривалістю ≥ 5 діб пов'язувалося з вищим рівнем смертності (26,2% проти 9,5%; $p < 0,0001$) та довшою тривалістю перебування в стаціонарі (58,5 проти 27 діб; $p < 0,0001$) [40].

К. Kulkarni та співавт. (2018) повідомили про клінічний випадок успішного лікування новонародженого з ВДК у віці двох діб, анестезіологічне забезпечення якого проведене із застосуванням загальної анестезії в поєднанні з епідуральною анестезією [20].

Стабілізація гемодинаміки та інші методи підтримки. Новонародженим із ВДК слід проводити ретельний контроль артеріального тиску, оскільки може знадобитися більший об'єм рідинного навантаження або призначення вазоактивних препаратів, враховуючи потенційно несприятливий гемодинамічний ефект седативних препаратів, зокрема мідазоламу [15,39].

Для стабілізації гемодинаміки Європейський консорціум з ВДК (2015) рекомендує [37]:

- якщо ознаки гіперперфузії і/або гіпотонії виникають та асоціюються з предуктальною $SpO_2 < 80\%$, необхідно провести ехокардіографічну оцінку (*ступінь рекомендації = D*);
- при гіповолемії потрібно провести рідинну терапію (10–20 мл/кг NaCl 0,9% або лактату Рінгера) до 2 разів протягом перших 2 годин із наступним введенням інотропних і/або вазопресорних препаратів (*ступінь рекомендації = D*);
- якщо частота серцевих скорочень у межах норми, діурез $> 1,0$ мл/кг/год, концентрація лактату становить < 3 ммоль/л і немає інших симптомів поганої перфузії тканин, то інотропи або вазопресори призначати не слід;
- гідрокортизон можна застосовувати для лікування гіпотонії, якщо попередня терапія не дала ефекту;
- діуретики слід призначати в разі збереження позитивного балансу рідини для

досягнення діурезу >1 мл/кг/год (*ступінь рекомендації = D*).

Функція правого та лівого шлуночка порушена в перехідний період у немовлят із ВДК. Саме рання систолічна дисфункція лівого шлуночка корелює з пренатальними та постнатальними маркерами ступеня тяжкості захворювання і може бути важливою терапевтичною мішенню. Це підтверджує важливість регулярної оцінки серцевої функції в дітей з ВДК і проведення досліджень щодо цілеспрямованої серцево-судинної терапії [33]. Особливу цікавість викликав клінічний випадок застосування вазопресину в комплексі передопераційної стабілізації стану пацієнта неонатального віку з ВДК для лікування ЛГ та рефрактерної системної гіпотензії (A. Malikiwi та співавт., 2017). Цей препарат володіє подвійною дією: вазодилатуючою (на судини малого кола кровообігу) та вазоконстрикторною (на системний кровообіг). Застосування цього препарату асоційоване з поліпшенням серцевого викиду, артеріального тиску, оксигенації, а також відлучення від дотації інгаляційного оксиду азоту (inhaled nitric oxide, iNO) [30].

Передопераційні пацієнти повинні отримувати тільки парентеральне харчування (*ступінь рекомендації = D*) [37]. У постопераційному періоді важливою є рання підтримка харчування, у тому числі додаткового парентерального харчування із забезпеченням ≥ 125 ккал/кг/добу і $\geq 2,3$ г/кг/добу білка (перевищує норми споживання для здорових немовлят), що позитивно впливає на ріст, потенційно сприяє адекватному неврологічному розвитку [3].

Особливості вентиляційної підтримки новонароджених із ВДК. Сучасними рекомендаціями щодо вентиляційної підтримки дітей з ВДК є [15,37]:

- оптимальною початковою стратегією вентиляції є штучна вентиляція легень (conventional mechanical ventilation, CMV) із керуванням вдиху за тиском (pressure-controlled ventilation, PCV) (*ступінь рекомендації = C*);
- у перші 2 години після народження рівень предуктальної SpO_2 може становити лише 70% за умови її повільного зростання, задовільної органної перфузії при $pH > 7,2$ та достатньо ефективної вентиляції, яка дає змогу підтримувати рівень $PaCO_2 < 65$ мм рт. ст. (8,6 кПа);
- у подальшому необхідно адаптувати параметри вентиляції для досягнення предук-

тальної SpO_2 80–95% та постдуктальної $SpO_2 > 70\%$ (*ступінь рекомендації = D*);

- після стабілізації слід зменшити концентрацію кисню, якщо предуктальна $SpO_2 > 95\%$ (*ступінь рекомендації = D*);
- потрібно досягнути цільових показників $PaCO_2$ 50–70 мм рт. ст. (6,9–9,3 кПа) (*ступінь рекомендації = D*);
- початкові параметри штучної вентиляції легень: позитивний тиск на вдосі (positive inspiration pressure, PIP) < 25 см H_2O , позитивний тиск на видосі (positive end expiratory pressure, PEEP) 3–5 см H_2O , частота 40–60/хв (*ступінь рекомендації = D*);
- у разі необхідності застосування $PIP > 28$ см H_2O для досягнення $PaCO_2$ у межах цільового діапазону, слід розглянути інші методи лікування, такі як високочастотна осциляторна вентиляція (high-frequency oscillatory ventilation, HFOV) та ЕСМО (*ступінь рекомендації = D*);
- для оцінки початкового стану пацієнта потрібно провести рентгенографію грудної клітки якнайшвидше.

Відповідно до рекомендацій канадської спільноти з ВДК (The Canadian Congenital Diaphragmatic Hernia Collaborative), слід застосовувати HFOV або високочастотну струменеву вентиляцію (high-frequency jet ventilation, HFJV) у пацієнтів, які потребують $PIP > 25$ см H_2O у разі традиційної вентиляційної підтримки [38]. Незважаючи на відсутність єдиної думки щодо показів для призначення HFOV дітям із ВДК, є ретроспективні повідомлення про ефективне зниження $PaCO_2$ і збільшення виживання пацієнтів за відсутності статистично значущих відмінностей у комбінованому результаті смертності або бронхолегеневої дисплазії між режимами вентиляції CMV і HFOV [9;36]. У 2021 р. опубліковані результати дослідження Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group за участю 328 новонароджених із ВДК, які отримували лікування у 15 центрах Японії. Дослідники встановили відсутність статистично значущої різниці між групами CMV і HFOV щодо рівня смертності пацієнтів та формування бронхолегеневої дисплазії. Ці факти визначають необхідність продовження вивчення ролі HFOV у лікуванні новонароджених із ВДК [12].

R. Amin та M.J. Arca (2019) навели власний досвід застосування сучасного типу вентиляційної підтримки noninvasive neurally adjusted ventilator assist (NIV-NAVA) у 7 немовлят із

ВДК після екстубації та засвідчили його ефективність як допоміжного засобу під час відлучення немовлят від інвазивної штучної вентиляції після оперативного втручання [1].

Менеджмент ЛГ у новонароджених із ВДК.

Одним з основних патогенетичних механізмів при ВДК, який спричиняє тяжкість стану, дихальної і серцевої недостатності та, відповідно, складність і тривалість лікування, є ЛГ. Ехокардіографічні критерії ЛГ включають знижену скоротливу здатність правого шлуночка, збільшення камер серця, правобічної регургітації над пульмональним і трикуспідальним клапаном, наявність шунтування на рівні відкритої артеріальної протоки, а також гіпоплазії лівого шлуночка [15]. Відповідно до міжнародних рекомендацій, слід провести ехокардіографію в перші 24 години після народження для виключення структурних аномалій серця (*ступінь рекомендації = D*). 2D-ехокардіографія дасть змогу оцінити функцію правих відділів серця та визначити ступінь ЛГ (менше чи більше, ніж 2/3 системного артеріального тиску), а у вкрай тяжких випадках ЛГ слід оцінити функцію правого шлуночка і/або перевантаження правого шлуночка, що може призвести до дисфункції лівого шлуночка. При цьому середній артеріальний тиск потрібно підтримувати відповідно до норм гестаційного віку дитини (*ступінь рекомендації = D*) [37].

Якщо є дані про позалегеновий шунт справа-наліво, індекс оксигенації >20 і/або різниця пре- та постдуктальної $SpO_2 >10\%$, необхідно розглянути питання щодо введення iNO протягом принаймні 1 години у дозі 10–20 ppm (*ступінь рекомендації = D*). Очікувані позитивні ефекти: зменшення на 10–20% різниці у пре- і постдуктальній SpO_2 , або підвищення PaO_2 на 10–20%, або поліпшення гемодинамічних параметрів, що означають збільшення на 10% середнього артеріального тиску, або зниження рівня лактату (*ступінь рекомендації = D*). За відсутності ефекту iNO слід припинити [37].

Ефективність застосування iNO у субпопуляції пацієнтів із ВДК і ЛГ, але за умов нормальної систолічної функції лівого шлуночка, наведена К.М. Lawrence та співавт. (2020), зокрема, поліпшення рівня PaO_2 , альвеолярно-артеріального градієнту та зменшення частоти показів для проведення ЕСМО [25]. Подібні результати представлені німецькими дослідниками у 2019 р.: за умов застосування iNO у дітей з ВДК зменшується потреби в підтримці ЕСМО ($p=0,0054$), подовжується час до ініцію-

вання ЕСМО ($p=0,005$) та скорочується рівень смертності ($p=0,0396$). Автори дійшли висновку, що, незважаючи на те, що терапія iNO не змогла довести суттєвих сприятливих ефектів для тих, хто не відповів, його застосування все ще слід вважати важливим методом лікування в перехідний період хворих немовлят із ВДК. Слід просувати більш критичний підхід до застосування iNO, продовжувати подальші великі багатоцентрові дослідження щодо альтернатив лікування ВДК із ЛГ [16].

Введення внутрішньовенної форми силденафілу слід розглядати при ВДК із вираженою ЛГ (*ступінь рекомендації = D*) [37]. Ряд сучасних досліджень підтверджують ефективність цього методу лікування, включаючи результати, наведені F. Kirfmueller та співавт. (2018). Автори визначили критерії для призначення силденафілу дітям із ВДК, а саме, індекс оксигенації >15 , тиск у легеневій артерії $>2/3$ системного тиску, або різниця в пре- і постдуктальній $SpO_2 \geq 8\%$. Доза препарату становила 1,6 мг/кг/добу, початок – у перші 24 годин життя [18]. У 2018 р. розпочато відкрите багатоцентрове міжнародне рандомізоване контрольоване дослідження в Європі, Канаді та Австралії, до якого заплановано залучити 330 новонароджених із ВДК і ЛГ. Пацієнтів рандомізують на внутрішньовенне введення силденафілу або введення iNO. Силденафіл вводять у навантажувальній дозі 0,4 мг/кг за 3 години з подальшою безперервною інфузією 1,6 мг/кг/добу, iNO дозують при 20 ppm. Первинним результатом є відсутність ЛГ на 14-ту добу без легеневої судинорозширювальної терапії і/або відсутність смерті протягом перших 28 діб життя. Заходи вторинного результату включають клінічні та ехокардіографічні маркери ЛГ на першому році життя. Автори припускають, що силденафіл дає зниження первинного результату на 25% на 14-ту добу [5].

У разі надсистемного тиску в легеневій артерії та наявності шунта справа-наліво через овальне вікно, слід розглянути питання внутрішньовенного введення простагландину E_1 ($PG E_1$) (*ступінь рекомендації = D*) [37]. К.М. Lawrence та співавт. (2019) показали, що за умови призначення новонародженим дітям із ВДК і ЛГ цього препарату суттєво поліпшуються ехокардіографічні показники, які свідчать про успішне розвантаження правого шлуночка [24]. Подібні результати наведені командою дослідників із Center for Rare Disease

«Congenital Diaphragmatic Hernia» (Франція), які засвідчили зменшення потреби пацієнтів у FiO₂ та зменшення максимальної швидкості кровотоку над артеріальною протокою, що свідчить про її повторне відкриття на тлі введення PG E₁ [26].

Екстракорпоральна мембранна оксигенація розглядається у комплексі лікування майже всіх дітей, у яких немає достатньої ефективності від традиційної медикаментозної терапії (максимальної вентиляційної підтримки, інотропної підтримки, дотації iNO). На цей момент кінцеві результати масштабних рандомізованих контрольованих досліджень, які б показали ефективність ЕСМО у дітей з ВДК, не чисельні. Як правило, вони демонструють поліпшення показників виживання новонароджених без оцінки довгострокових результатів. Оптимальні терміни початку терапії також не визначені, але перевага надається максимально ранньому терміну за наявності показів та за умов професійного периопераційного ведення хворих. ЕСМО вважається засобом підтримки пацієнта до тих пір, поки не зникне реактивний компонент ЛГ, що може зайняти кілька тижнів. Критеріями відміни є внутрішньошлуночкові крововиливи, виникнення яких пов'язане з необхідністю застосування постійної антикоагуляції з гепарином, а також погіршення клінічного статусу, незважаючи на оптимальну терапію [15,31,35].

Критерії для ЕСМО (*ступінь рекомендації = D*) [37]:

- неможливість підтримувати предуктальну SpO₂>85% або постдуктальну SpO₂>70%;
- підвищення PaCO₂ і респіраторний ацидоз із рН<7,15, незважаючи на оптимізацію параметрів штучної вентиляції легень;
- необхідність застосування PIP>28 см H₂O або середній тиск у дихальних шляхах (MAP) >17 см H₂O для досягнення SpO₂>85%;
- недостатня оксигенація тканин при метаболічному ацидозі та рівні лактату ≥5 ммоль/л і рН<7,15;
- системна гіпотензія, стійка до рідинного навантаження та інотропної терапії, в результаті якої діурез становить <0,5 мл/кг/годину принаймні 12–24 годин;
- індекс оксигенації ≥40 принаймні 3 години.

V.H.S. Kumar та співавт. (2018) виявили позитивні ефекти комплексного використання

вазодилатуючих технік — iNO та мілринону в новонароджених із ВДК, яким проводили сеанс ЕСМО [21]. У 2017 р. розпочато рандомізоване пілотне дослідження щодо вивчення ефективності застосування мілринону в новонароджених із ВДК, кінцевою точкою якого є визначення його впливу на стан оксигенації у віці 36 тижнів постменструального віку дітей [22].

У цьому літературному огляді автори не розглядають питання особливостей хірургічного ведення пацієнтів із ВДК, але акцентують увагу на певних моментах, визначених міжнародними рекомендаціями [37]:

- хірургічне відновлення діафрагмального дефекту слід проводити після клінічної стабілізації дитини, критеріями якої є (*ступінь рекомендації = D*):
 - середній артеріальний тиск відповідно до терміну гестації;
 - рівень предуктальної SpO₂ 85–95% при концентрації кисню <50%;
 - рівень лактату <3 ммоль/л;
 - діурез >1 мл/кг/годину;
- не рекомендовано рутинно розміщувати дренаж у грудній порожнині післяопераційно (*ступінь рекомендації = D*);
- хірургічне відновлення можна проводити, якщо пацієнт знаходиться на ЕСМО (*ступінь рекомендації = D*).

Висновки

ВДК — комплексне захворювання, яке характеризується не лише наявністю анатомічного дефекту діафрагми, але й здебільшого супроводжується розвитком дихальної й серцево-судинної недостатності, асоційованих із ЛГ.

У світі зберігається високий рівень смертності дітей з цією патологією та захворюваності серед тих, хто вижив. Якісна пренатальна діагностика дає змогу виявити немовлят із тяжкою ВДК та сприяє мобілізації людських й матеріальних ресурсів для оптимального менеджменту на третинному рівні надання медичної допомоги.

Оптимальне лікування новонароджених протягом передопераційного періоду зосереджене на м'якій вентиляції, уникненні токсичності кисню, баро/волютравми гіпопластичної легені, серцевої підтримки та лікування ЛГ.

Ехокардіографія є критично важливою для визначення тяжкості ЛГ і функції міокарда, дає змогу цілеспрямовано визначати системні методи лікування, що оптимізують гемодинамічну функцію або зменшують легеневи́й судинний опір.

У пацієнтів із ЛГ патогенетично обумовленим є використання легеневої вазодилаторної терапії, у тому числі iNO, а також ЕСМО, а хірургічну корекцію слід відкласти до стабілізації стану пацієнтів.

Тривале катамнестичне спостереження є надзвичайно важливим, особливо в когортах високого ризику, за участю міждисциплінарної команди лікарів первинної медичної допомоги, неонатологів, педіатрів, дитячих хірургів та інших суміжних спеціалістів.

Джерела фінансування: самофінансування.
Вдячність. Керівництву та колективу бібліотеки Буковинського державного медичного університету за можливість безкоштовного доступу до повнотекстових літературних джерел у міжнародних пошукових системах Scopus, Web of Science, Springer, Elsevier, Wiley Online Library, Medline тощо.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Amin R, Arca MJ. (2019). Feasibility of Non-invasive Neurally Adjusted Ventilator Assist after congenital diaphragmatic hernia repair. *Journal of Pediatric Surgery*. 54 (3): 434–438. doi: org/10.1016/j.jpedsurg.2018.05.011.
- Bathgate JR, Radler DR, Zelig R, Lagoski M, Murthy K. (2020). Nutrition interventions associated with favorable growth in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Nutr Clin Pract*. doi: 10.1002/ncp.10547.
- Chandrasekharan PK, Rawat M, Madappa R, Rothstein DH, Lakshminrusimha S. (2017). Congenital Diaphragmatic hernia — a review. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 3: 6. doi: org/10.1186/s40748-017-0045-1.
- Chatterjee D, Richard J, Gien J. (2020). Update on congenital diaphragmatic hernia. *Anesthesia & Analgesia*. 131 (3): 808–821. doi: 10.1213/ANE.0000000000004324.
- Cochius-den Otter S, Schaible T, Greenough A, Greenough A, van Heijst A, Patel N et al. (2019). The CoDiNOS trial protocol: an international randomised controlled trial of intravenous sildenafil versus inhaled nitric oxide for the treatment of pulmonary hypertension in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *BMJ Open*. 9: e032122. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032122.
- Cogo PE, Simonato M, Danhaive O, Verlatto G, Cobellis G, Savignoni F, Peca D, Baritussio A, Carnielli VP. (2013). Impaired surfactant protein B synthesis in infants with congenital diaphragmatic hernia. *European Respiratory Journal*. 41 (3): 677–682. doi: 10.1183/09031936.00032212.
- Cordier A-G, Francesca M, Russo, Jan Deprest, Alexandra Benachi. (2020). Prenatal diagnosis, imaging, and prognosis in Congenital Diaphragmatic Hernia, *Seminars in Perinatology*. 44 (1): 51163. ISSN 0146-0005. doi: 10.1053/j.semperi.2019.07.002.
- Cornette L, Mulder A, Debeer A, Malfilatre G, Rigo V, Cools F, Danhaive O. (2021). Surfactant use in late preterm infants: a survey among Belgian neonatologists. *Eur J Pediatr*. 180: 885–892. doi: 10.1007/s00431-020-03806-1.
- Derraugh G, Levesque M, Schantz D, Sessa M, Minski J, Baier J et al. (2020). High-frequency vs. conventional ventilation at the time of CDH repair is not associated with higher mortality and oxygen dependency: a retrospective cohort study. *Pediatr Surg Int*. 36: 1275–1280. doi: 10.1007/s00383-020-04740-x.
- Dumpa V, Chandrasekharan P. (2020). Congenital Diaphragmatic Hernia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556076/>.
- Foglia EE, Ades A, Hedrick HL, Rintoul N, Munson DA, Moldenhauer J, Gebb J, Serletti B, Chaudhary A, Weinberg DD, Napolitano N, Fraga MV, Ratcliffe SJ. (2020). Initiating resuscitation before umbilical cord clamping in infants with congenital diaphragmatic hernia: a pilot feasibility trial. *Archives of Disease in Childhood — Fetal and Neonatal Edition*. 105: 322–326. doi: 10.1136/archdischild-2019-317477.
- Fuyuki M, Usui N, Taguchi T et al. (2021). Prognosis of conventional vs. high-frequency ventilation for congenital diaphragmatic hernia: a retrospective cohort study. *J Perinatol*. 41: 814–823. doi: 10.1038/s41372-020-00833-6.
- Gorbatyuk OM, Makedonsky IA, Kurilo HV. (2019). Modern strategies of the diagnostics, surgical correction and prevention of congenital anomalies in newborns. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*. 4 (34): 88–97. [Горбатьок ОМ, Македонський ІО, Курило ГВ. (2019). Сучасні стратегії діагностики, хірургічної корекції та профілактики вроджених вад розвитку у новонароджених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 4 (34): 88–97].doi: 10.24061/2413-4260.IX.4.34.2019.10.
- Harbour R, Miller J. (2001). A new system for grading recommendations in evidence-based guidelines. *BMJ*. 323: 334–336.
- Hedrick HL, Adzick NS. (2020). Congenital diaphragmatic hernia. UpToDate. URL: https://www.uptodate.com/contents/congenital-diaphragmatic-hernia-in-the-neonate?topicRef=6800&source=see_link.
- Herich K, Schaible T, Reinhard J, Rafat N, Otto K, Schlee R et al. (2019). iNO therapy in patients with congenital diaphragmatic hernia — discrepancy between widespread use and therapeutic effects. *Klin Padiatr*. 231 (06): 320–325. doi: 10.1055/a-0991-0455.
- Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, Benachi A, Peralta CF, Favre R, Moreno O, Tibboel D, Lipitz S, Eggink A et al. (2007). Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 30 (1): 67–71. doi: 10.1002/uog.4052.
- Kipfmüller F, Schroeder L, Berg C, Heindel K, Bartmann P, Müller A. (2018). Continuous intravenous sildenafil as an early treatment in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric Pulmonology*. 53: 452–460. doi: 10.1002/ppul.23935.
- Kirby E, Keijzer R. (2020). Congenital diaphragmatic hernia: current management strategies from antenatal diagnosis to long-term follow-up. *Pediatr Surg Int*. 36: 415–429. doi: 10.1007/s00383-020-04625-z.
- Kulkarni K, Pati S, Mubarizuddin A, Malager A. (2018). Management of congenital diaphragmatic hernia with epidural and general anaesthesia. *J Anesth Clin Care*. 5: 30. doi: 10.24966/ACC-8879/100030.
- Kumar VHS, Dadiz R, Koumoundouros J, Guilford S, Lakshminrusimha S. (2018). Response to pulmonary vasodilators in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*. 34: 735–742. doi: 10.1007/s00383-018-4286-5.

22. Lakshminrusimha S, Keszler M, Kirpalani H, Van Meurs K, Chess P, Ambalavanan N et al. (2017). Milrinone in congenital diaphragmatic hernia — a randomized pilot trial: study protocol, review of literature and survey of current practices. *Matern Health, Neonatol and Perinatol.* 3: 15. doi: 10.1186/s40748-017-0066-9.
23. Lan Yu, Rebecca R. Hernan, Julia Wynn, Wendy K Chung. (2020). The influence of genetics in congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in Perinatology.* 44 (1): 151169. ISSN 0146-0005. doi: 10.1053/j.semperi.2019.07.008.
24. Lawrence KM, Berger K, Herkert L, Franciscovich C, O'Dea CLH, Waqar LN et al. (2019). Use of prostaglandin E1 to treat pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery.* 54 (1): 55–59. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.10.039.
25. Lawrence KM, Monos S, Adams S, Herkert L, Peranteau WH, Munson DA et al. (2020). Inhaled nitric oxide is associated with improved oxygenation in a subpopulation of infants with congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypertension. *The Journal of Pediatrics.* 219: 167–172. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.09.052.
26. Le Duc K, Mur S, Sharma D, Aubry E, Recher M, Rakza T, Storme L. (2020). Prostaglandin E1 in infants with congenital diaphragmatic hernia (CDH) and life-threatening pulmonary hypertension. *Journal of Pediatric Surgery.* 55 (9): 1872–1878. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.01.008.
27. Lefebvre C, Rakza T, Weslinck N, Vaast P, Houfflin-Debarge V, Mur S, Storme L. (2017). Feasibility and safety of intact cord resuscitation in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia (CDH). *Resuscitation.* 120: 20–25. doi: 10.1016/j.resuscitation.2017.08.233.
28. Longoni M, Pober BR, High FA. (2020). Congenital Diaphragmatic Hernia Overview. Ed. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al. *GeneReviews®.* Seattle (WA): University of Washington: 1993–2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1359/>.
29. Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, Meyer RE, Correa A, Alverson CJ, Lupo PJ, Riehle—Colarusso T, Cho SJ, Aggarwal D, Kirby RS. (2019). National population-based estimates for major birth defects, 2010–2014. *Birth Defects Research.* 111 (18): 1420–1435. doi: 10.1002/bdr2.1589.
30. Malikiwi A, Ferguson P, Sehgal A. (2017). Vasopressin in perioperative management of congenital diaphragmatic hernia: a case report. *Ann Pediatr Surg.* 13: 47–49 doi: 10.1097/01.XPS.0000489147.17551.89.
31. McHoney M, Hammond P. (2018). Role of ECMO in congenital diaphragmatic hernia. *Archives of Disease in Childhood — Fetal and Neonatal Edition.* 103 (2): 178–181. doi: 10.1136/archdischild-2016-311707.
32. Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS. (1996). Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 31 (1): 148–151.
33. Patel N, Massolo AC, Paria A, Stenhouse AJ, Hunter L, Finlay E, Davis CF. (2018). Early postnatal ventricular dysfunction is associated with disease severity in patients with congenital diaphragmatic hernia. *The Journal of Pediatrics.* 203: 400–407. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.07.062.
34. Pober BR, Russell MK, Ackerman KG. (2006, Feb 1). Congenital Diaphragmatic Hernia Overview. Updated 2010 Mar 16. Ed. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al. *GeneReviews®.* Seattle (WA): University of Washington: 1993–2016. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1359/external/icon>.
35. Rafat N, Schaible T. (2019). Extracorporeal membrane oxygenation in congenital diaphragmatic hernia. *Front Pediatr.* 7: 336. doi: 10.3389/fped.2019.00336.
36. Snoek KG, Capolupo IV, Van Rosmalen J, De Jongste-Van Den Hout L, Vijfhuizen S, Greenough A et al. (2016). Conventional mechanical ventilation versus high-frequency oscillatory ventilation for congenital diaphragmatic hernia: A randomized clinical trial (TheVICI-trial). *Ann Surg.* 263 (5): 867–874. doi: 10.1097/SLA.0000000000001533.
37. Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L, Storme L, Deprest J, Schaible T, van Heijst A, Tibboel D, CDH EURO Consortium. (2016). Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus — 2015 Update. *Neonatology.* 110 (1): 66–74. doi: 10.1159/000444210.
38. The Canadian Congenital Diaphragmatic Hernia Collaborative, Puligandla PS, Skarsgard ED, Offringa M, Adatia I, Baird R, Bailey JAM, Brindle M, Chiu P, Cogswell A, Dakshinamurti S, Flageole H, Keijzer R, McMillan D, Oluyomi-Obi T, Pennaforte T, Perreault T, Piedboeuf B, Riley SP, Ryan G, Synnes A, Traynor M. (2018). Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline. *CMAJ.* 190 (4): 103–112. doi: 10.1503/cmaj.170206.
39. Van den Hout L, Tibboel D, Vijfhuizen S, te Beest H, Hop W, Reiss I, CDH-EURO Consortium. (2011). The VICI-trial: high frequency oscillation versus conventional mechanical ventilation in newborns with congenital diaphragmatic hernia: an international multicentre randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 11: 98. doi: 10.1186/1471-2431-11-98.
40. Weems M, Grover T, DiGeronimo R, Gien J, Seabrook R, Keene S, Rintoul N, Brozanski B, Daniel J, Chapman R, Mahmood B, Johnson Y, Guner Y, Hedrick H, Zaniletti I, Murthy K. (2019). Analgesia and sedation medication use in infants with congenital diaphragmatic hernia is associated with adverse outcome. URL: <https://scholarlyexchange.childrensmc.org/cgi/viewcontent.cgi?article=1088&context=posters>.

Відомості про авторів:

Бабінцева Анастасія Геннадіївна — д. мед. н., доц. каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна пл., 2. <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>.

Годованець Юлія Дмитрівна — д. мед. н., проф. каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна пл., 2. <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>.

Ходзинська Юліана Юрлівна — аспірант каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського ДМУ, лікар-неонатолог КНП «Міська дитяча клінічна лікарня». Адреса: м. Чернівці, вул. Буковинська, 4. <http://orcid.org/0000-0002-4137-1073>.

Попелюк Наталія Олександрівна — к. мед. н., доц. каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна пл., 2. <http://orcid.org/0000-0002-9034-774X>.

Кошурба Ілля Васильович — медичний директор з неонатології КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр», асистент каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Буковинська, 4.

Стаття надійшла до редакції 03.01.2021 р., прийнята до друку 20.04.2021 р.

УДК 616-056.2-02:616.5-056.3-053.2

О.М. Мочульська

Оцінка якості життя дітей з дерматологічними захворюваннями (огляд літератури)

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.3(115): 61-68. doi 10.15574/SP.2021.115.61

For citation: Mochulska OM. (2021). Evaluation of life quality in children with dermatological diseases (literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 3(115): 61-68. doi 10.15574/SP.2021.115.61

Захворювання шкіри є однією з найактуальніших проблем у зв'язку з їх глобальною поширеністю та інтенсивним зростанням у наш час. Значно підвищився інтерес до вивчення якості життя пацієнтів із гострими й хронічними дерматологічними захворюваннями. Якість життя пацієнта є найбільш об'єктивною характеристикою впливу захворювання на стан хворого та різні сфери його діяльності. Порушення емоційного чи соціального характеру, викликані хворобою, досить часто не дають змоги пацієнтові почуватися повноцінною і здоровою особою навіть за умов клінічного одужання. Особливості сприйняття соматичної хвороби пацієнтом суттєво впливають як на її перебіг, так і на ефективність терапевтичних заходів. Захворювання шкіри формують аспект якості життя, який може бути небезпечним для прогнозування захворювання. Дерматологічні захворювання можуть приводити до значних обмежень у фізичному, емоційному і соціальному аспектах життя хворого та здатні завадити успішності в навчанні та працездатності на роботі, а також в особистому житті. У дерматології для оцінки якості життя хворого використовують: загальні медичні шкали, спеціальні дерматологічні шкали, дерматологічні шкали для певних нозологій.

Мета — проаналізувати літературні джерела щодо методів вивчення показників якості життя дітей з дерматологічними захворюваннями.**Висновки.** Визначення та оцінка показників якості життя пацієнта є цінним і надійним показником загального стану, дає змогу вести моніторинг ефективності лікування залежно від стану хворого та створює об'єктивну картину захворювання. Оцінка якості життя пацієнта з дерматологічним захворюванням дає змогу зрозуміти суть клінічної проблеми, визначити найраціональніший метод лікування, а також оцінити його очікувані результати за параметрами, які знаходяться на стику наукового підходу спеціалістів і точки зору самого пацієнта.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: оцінка якості життя, дерматологічні захворювання, діти.

Evaluation of life quality in children with dermatological diseases (literature review)

O.M. Mochulska

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Skin diseases have become one of the most relevant problem due to their global prevalence and intensive growth nowadays. Significantly increased the interest in studying of the life quality of patients with acute and chronic dermatological diseases. The life quality of the patient is the most objective characteristic of the impact of the disease on the patient's condition and various areas of his activity. Emotional or social disorders caused by the disease often do not allow the patient to feel full and healthy person even if clinical recovery. The peculiarities of patients' perception of somatic disease significantly affect both on its course and on the effectiveness of therapeutic measures. Skin diseases form an aspect of life quality that can be dangerous for the prognosis. Dermatological diseases can lead to significant limitations in the physical, emotional and social aspects of patients' lives and can interfere with success in learning and at work, as well as in personal life. In dermatology to assess the quality of life of patients are used: general medical scales, special dermatological scales, dermatological scales for certain nosologies.

Purpose — to analyze literary datas on the research methods of life quality in children with dermatological diseases.**Conclusions.** Determining and evaluating indicators of life quality in patients is a valuable and reliable indicator of the general condition, that allows to monitor the effectiveness of treatment depending on the patient's condition and creates an objective picture of the disease. Assessment of quality of life in patients with dermatological diseases makes it possible to understand the essence of the clinical problem, to determine the most rational method of treatment, as well as to assess its expected results by parameters that are at the intersection between the scientific approach and the patient's point of view.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: assessment of life quality, dermatological diseases, children.

Оценка качества жизни детей с дерматологическими заболеваниями (обзор литературы)

О.Н. Мочульская

Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, Украина

Заболевания кожи являются одной из наиболее актуальных проблем в связи с их глобальной распространенностью и интенсивным ростом в настоящее время. Значительно повысился интерес к изучению качества жизни пациентов при острых и хронических дерматологических заболеваниях. Качество жизни пациента является наиболее объективной характеристикой влияния заболевания на состояние больного и различные сферы его деятельности. Нарушения эмоционального или социального характера, вызванные болезнью, зачастую не позволяют пациенту чувствовать себя полноценной и здоровой личностью даже при условии клинического выздоровления. Особенности восприятия соматической болезни пациентом существенно влияют как на ее течение, так и на эффективность терапевтических мероприятий. Заболевания кожи формируют аспект качества жизни, который может быть опасным для прогноза заболевания. Дерматологические заболевания могут привести к значительным ограничениям в физическом, эмоциональном и социальном аспектах жизни пациента и способны помешать успешности в обучении и работоспособности на работе, а также в личной жизни. В дерматологии для оценки качества жизни больных используются: общие медицинские шкалы, специальные дерматологические шкалы, дерматологические шкалы для определенных нозологий.

Цель — проанализировать литературные источники относительно методов изучения показателей качества жизни детей с дерматологическими заболеваниями.**Выводы.** Определение и оценка показателей качества жизни больного является ценным и надежным показателем общего состояния, позволяет вести мониторинг эффективности лечения в зависимости от состояния больного и создает объективную картину заболевания. Оценка качества жизни пациента с дерматологическим заболеванием позволяет понять суть клинической проблемы, определить наиболее рациональный метод лечения, а также оценить его ожидаемые результаты по параметрам, которые находятся на стыке научного подхода специалистов и точки зрения самого пациента. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**Ключевые слова:** оценка качества жизни, дерматологические заболевания, дети.

Вступ

Захворювання шкіри є однією з найактуальніших проблем у зв'язку з їх глобальною поширеністю та інтенсивним зростанням у цей час. Значно підвищився інтерес до вивчення якості життя пацієнта з гострими і хронічними дерматологічними захворюваннями як нового інтегрального показника, що може проілюструвати найважливіші функції людини. А це дає змогу провести глибокий багатоплановий аналіз змін цих функцій при розвитку хвороби та їх відновлення на тлі лікування [1,2,3,5,10,11]. Створення, уніфікація та стандартизація концепцій, які стосуються вивчення якості життя, є актуальним завданням сучасної медицини. За рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я, якість життя слід визначати як індивідуальне співвідношення власного становища в суспільному житті у контексті його культури та систем цінностей з цілями даного індивідуума, його планами, можливостями, ступенем непристосованості. Під якістю життя можна розуміти ступінь комфортності людини як всередині себе, так і в рамках суспільства. Медичне поняття якості життя насамперед охоплює показники, пов'язані зі станом здоров'я людини. Дані про якість життя дають змогу проводити постійний моніторинг стану хворого і коригувати терапію. Поряд із традиційним медичним висновком лікаря вони дозволяють скласти повну картину захворювання. Якість життя пацієнта є найбільш об'єктивною характеристикою впливу захворювання на стан хворого та різні сфери його діяльності [4,7,8,9,13].

Оцінка якості життя пацієнта — новий і перспективний напрям медицини, який [2,4,7,8,10,11] дає змогу: точніше оцінити порушення стану здоров'я пацієнта; ясніше побачити суть клінічної проблеми; визначитися у виборі найраціональнішого методу терапії; оцінити очікувані результати за параметрами, які знаходяться на межі наукового підходу та суб'єктивної точки зору пацієнта.

У дерматології надзвичайно велика питома вага гострих і хронічних дерматологічних захворювань, що самі по собі рідко становлять безпосередню загрозу пацієнтові, але часто їх рецидивний, хронічний і невиліковний характер негативно впливає на якість життя хворого. Останнім часом у наукових дослідженнях проблема якості життя пацієнта набуває все більшої зацікавленості, оскільки

більшість лікарів під час вибору тактики лікування або оцінки його ефективності не беруть до уваги психологічного стану хворого, а лише дані клінічного та лабораторно-інструментальних обстежень [1,3,9,10,11]. Порушення емоційного або соціального характеру, викликані хворобою, досить часто не дають змоги пацієнтові почуватися повноцінною і здоровою особистістю навіть за умови клінічного одужання. Особливо це стосується випадків, коли захворювання спричиняє порушення зовнішнього вигляду або викликає певний естетичний дискомфорт у пацієнта. Невідповідність між об'єктивним і суб'єктивним сприйняттям перебігу захворювання створює умови для зниження комплаєнсу пацієнта і навіть відмови від подальшого лікування. Тому безпосередня участь хворого в оцінці власного стану та активне залучення таким чином до співпраці дасть змогу лікареві отримати чітке уявлення про характер впливу хвороби на різні сфери життя пацієнта і, за необхідності, скорегувати тактику лікування з урахуванням цього впливу. Особливої уваги та актуальності набуває проблема оцінки якості життя дітей, які страждають від дерматологічних захворювань. Естетичні аспекти, клінічні симптоми значно порушують звичний дитині спосіб життя та можуть спричинити серйозні порушення емоційної та соціальної сфери не лише самої дитини, але і її родини в цілому [4,15,16].

Значущість дерматологічних захворювань у структурі смертності та інвалідності дітей невелика [2,4,5,7,8,10]. Порушення якості життя, зміни життєвих стереотипів дитини та її батьків, обмеження соціальної активності, зумовлені дерматологічним захворюванням, суттєво впливають на здатність до навчання і обирання професії, а також є значним фінансовим тягарем для родини і суспільства в цілому, що визначає значущість цієї патології в дитячому віці [4,10,11,14]. Значний рівень поширеності дерматологічних захворювань, сполучність уражень, вплив на якість життя дитини визначають проблему не тільки для клінічної практики, але й потребує вдосконалення організації спеціалізованої медичної допомоги для цієї категорії пацієнтів.

Захворювання шкіри завжди мали потужний негативний вплив на життя хворого, але лише приблизно 30 років тому цей вплив уперше підрахували. Відтоді зріс інтерес до методологічних підходів визначення показників якості життя в дерматології [2,7,8,10,11].

Думка, що психогенні фактори відіграють вагому роль у патогенезі багатьох захворювань шкіри, описана вже багато років тому. Клініцисти завжди визнавали негативний вплив шкірних хвороб на життя людини, але тільки нещодавно усвідомили, що оцінка якості життя є частиною ведення хворого. Особливу увагу привертають питання особливостей особистісного реагування пацієнта на соматичну хворобу. Слід зазначити, що особливості сприйняття соматичної хвороби пацієнтом суттєво впливають як на перебіг останньої, так і на ефективність терапевтичних заходів. Такий хворий часто зневірений у власному одужанні, а це ускладнює лікування [1,4,7,8,10,11]. Нещодавно проведені дослідження якості життя дерматологічних хворих виявили серйозні зміни, що включають порушення сну, в'ялість, соціальну дезадаптацію, ізоляцію, змінену емоційну реактивність, проблеми на роботі і вдома, пов'язані як із самою хворобою, так і з її лікуванням. Чимало наукових досліджень присвячені впливу псоріазу, atopічного дерматиту, вітиліго, акне, розацеа, трофічних виразок, пухирчатки, алопеції на якість життя хворих. Незважаючи на те, що якість життя можна оцінити об'єктивно, зробити це важко через те, що якість життя існує тільки як сприйняття суб'єктом власного стану в конкретних умовах [1,3,5,6,9,12,14].

Слід зазначити, недооцінка психічного стану пацієнта веде до лікарських помилок. Якщо не враховувати емоційного фактора при шкірних захворюваннях, то майже в 50% хворих терапевтична допомога не є настільки ефективною [2,10,11,13]. Необхідність оцінки якості життя хворого із патологією шкіри можна пояснити рядом факторів. Захворювання шкіри формують аспект якості життя, який може бути небезпечним у прогнозуванні захворювання. Ці впливи поки що не відображені в існуючих критеріях тяжкості захворювань шкіри і можуть включати в себе психологічні стреси, стан розгубленості, відчуття провини, сорому, а також психологічний дискомфорт. Із часом вплив цих факторів може приводити до помітного зменшення стабільності в емоційному стані, соціальному благополуччі, успішності в навчанні та працездатності на роботі, а також в особистому житті [2,4,6,13,15]. У хворого виникає гіперергічне сприйняття елементів шкірного висипу, що створює відчутні перешкоди в щоденному житті, наприклад, при купанні, одяганні, заняттях спортом, доз-

віллі, навчанні і роботі, а також веде до зміни зовнішнього вигляду. Захворювання шкіри може приводити до значних обмежень у фізичному, емоційному і соціальному аспектах життя хворого та здатне завадити кар'єрі. Емоційні фактори і обмеження в соціальній сфері можуть бути важливішими за симптоми, що неадекватно контролюються. Сам факт наявності такої хвороби може викликати психологічний стрес. Водночас неадекватна медична допомога без коригування психологічних проблем пацієнта нерідко погіршує перебіг хвороби [4,7,8,10,11].

Мета роботи — проаналізувати літературні джерела щодо методів вивчення показників якості життя дітей з дерматологічними захворюваннями.

Якість життя в дерматології визначають із клінічною або дослідницькою метою. Кожний лікар-дерматолог використовує особисту інтуїтивну оцінку ступеня ураження шкіри, коли обирає певний метод лікування, але оцінки показників якості життя хворого можуть істотно відрізнитися в лікаря й самого пацієнта [1,2,4,10,11]. Якщо є дані для інтерпретації результатів підрахунку показників якості життя пацієнта, можна обґрунтовано обрати той чи інший метод лікування. Хоча оцінка якості життя хворого дає тільки додаткові дані до загальної оцінки ефективності лікування, оскільки навіть у разі зменшення інтенсивності певних клінічних ознак при дерматологічних захворюваннях, за умови збереження ураженої площі шкіри, якість життя хворого може залишитися незмінною. Показники якості життя пацієнта застосовуються в деяких дослідженнях нових лікарських засобів для висвітлення базової інформації про стан хворих. Показники якості життя хворого відіграють важливу роль у порівнянні ефективності різних методів лікування. Вони дають інформацію щодо ефективності застосованої терапії в пацієнта [1,5,7,8,10,11].

Техніка визначення показників якості життя пацієнта базується на методиках психологічного тестування — опитувальниках, які охоплюють усі можливості негативного впливу хвороби на життя пацієнта.

У дерматології для оцінки якості життя пацієнта застосовують [2,4,5,7,8,10,11]:

- 1) загальні медичні шкали;
- 2) спеціальні дерматологічні шкали;
- 3) дерматологічні шкали для певних нозологій.

Ці шкали дають змогу оцінити якість життя хворого з хронічним дерматологічним захворюванням на різних стадіях.

До загальних медичних шкал оцінки якості життя пацієнта належать [2,4,5,10,11]:

- Sickness Impact Profile (SIP) – профіль впливу хвороби;
- Quality of Life Index (QLI) – індекс якості життя;
- Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status (SF-36) – коротка шкала загального стану здоров'я;
- McMaster Health Index Questionnaire – анкета індексу здоров'я;
- Nottingham Health Profile (NHP) – нотінгемський профіль здоров'я;
- General Health Rating Index – загальний індекс рейтингу здоров'я.

Недоліком загальних медичних шкал для оцінки якості життя пацієнта з дерматологічними захворюваннями є те, що вони не враховують аспектів проблем шкіри.

До спеціальних дерматологічних шкал оцінки якості життя пацієнта належать [2,4,5,7,8,10,11,13,15,16]:

- Dermatology Life Quality Index (DLQI) – дерматологічний індекс якості життя;
- Skindex – індекс якості життя дерматологічного хворого;
- VQDermato (French instrument for the assessment of quality of life in skin diseases) – французький інструмент оцінки якості життя при шкірних захворюваннях;
- Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFI) – опитувальник впливу дерматозу на сім'ю;
- Family Dermatology Life Quality Index (FDLQI) – індекс впливу дерматиту на сім'ю;
- Dermatology Specific Quality of Life (DSQL) – індекс дерматологічних особливостей якості життя;
- Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) – дерматологічний індекс якості життя дитини;
- Infant Dermatitis Quality of Life (IDQOL) – індекс якості життя немовляти з дерматитом.

Перевагою спеціальних дерматологічних шкал оцінки якості життя є те, що їх можна застосовувати при багатьох захворюваннях шкіри.

До спеціальних шкал оцінки якості життя пацієнта для окремих нозологій належать [2,3,6,7,8,9,12]:

- Psoriasis Disability Index (PDI) – індекс недієздатності при псоріазі;

- Psoriasis Life Stress Inventory (PLSI) – вплив стресу на життя при псоріазі;
- Atopic Dermatitis Disability Index (ADDI) – індекс недієздатності при атопічному дерматиті та ін.

Перші розроблені опитувальники щодо якості життя дерматологічних хворих були малопридатними для практики в дерматологічних клініках. Такі підрахунки часто були недостатньо змістовними, щоб істотно вплинути на вибір лікувальної стратегії або об'єктивно оцінити стан пацієнта [1,4].

Оцінка показників якості життя дітей є складним завданням через вікові зміни їхньої здатності до розуміння, тяжкість розрізнення сприйняття самих дітей від сприйняття їхніх батьків та варіабельність нормальної активності залежно від віку. У педіатричних дерматологічних клініках використовують так званий опитувальник педіатричних симптомів, що містить 35 коротких запитань, на які відповідають батьки. Найчастіше у світі оцінка якості життя дітей із дерматозами / дерматитами проводиться за загальноприйнятим опитувальником якості життя дітей [4,5,15].

Дерматологічний індекс якості життя дітей (The Children Dermatology Life Quality Index, CDLQI) є опитувальником для дітей віком від 4 до 16 років. Відповідають самі діти. Він складається з 10 запитань, на кожне з яких є чотири можливі варіанти відповіді, що відображають, як захворювання шкіри впливало на життя дітей протягом останнього тижня – 7 днів [4,7,8,10,11].

Оцінка відповідей на кожне запитання здійснюється в діапазоні від 0 до 3 балів [4,5,7,8,10,11]:

- «дуже сильно» – 3 бали;
- «значно» – 2 бали;
- «трохи» – 1 бал;
- «зовсім ні» – 0 балів.

Якщо на одне із запитань анкети немає відповіді, питання оцінюють в 0 балів. Якщо на два та більше запитань анкети відповіді відсутні, анкету не оцінюють. Якщо в ході заповнення анкети пацієнт обрав одразу два і більше варіантів, зараховують більш високий бал. Якщо в ході заповнення анкети пацієнт поставив позначку між двома варіантами, зараховують менший бал [7,8,10,11].

CDLQI складається з 10 питань, які відображають загальні аспекти зміни якості життя, за цією шкалою оцінка якості життя проводиться за такими основними параметрами [2,4,5,7,8,10,11]:

Таблиця 1

Дерматологічний індекс якості життя дітей (Children's Dermatology Life Quality Index – CDLQI)

1.	Протягом останніх 7 днів наскільки тебе турбував свербіж, печіння, біль, подразнення або підвищена чутливість шкіри?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.	Протягом останніх 7 днів наскільки тобі доводилося ніяковіти, соромитися або засмучуватися через стан твоєї шкіри?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.	Протягом останніх 7 днів наскільки стан твоєї шкіри псував твої стосунки і спілкування з друзями?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4.	Протягом останніх 7 днів тобі доводилося змінювати або носити інший або спеціальний одяг / взуття через стан твоєї шкіри?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5.	Протягом останніх 7 днів наскільки проблеми зі шкірою заважали тобі виходити з дому, грати / розважатися або займатися улюбленою справою?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6.	Протягом останніх 7 днів тобі доводилося відмовлятися від заняття спортом через проблеми зі шкірою?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.	а) Якщо заняття в школі були: протягом останніх 7 днів наскільки проблеми зі шкірою заважали тобі вчитися?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	б) Якщо були канікули: протягом останніх 7 днів наскільки проблеми зі шкірою заважали тобі відпочивати і отримувати задоволення від канікул?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.	Протягом останніх 7 днів наскільки тебе турбувало те, що через проблеми зі шкірою тебе обзивали, дражнили, ображали, запитували про твою хворобу або уникали тебе?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9.	Протягом останніх 7 днів наскільки проблеми зі шкірою заважали тобі спати і порушували сон?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
10.	Протягом останніх 7 днів наскільки неприємно тобі було лікувати твоє шкірне захворювання?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

- симптоми / самопочуття;
- повсякденна активність;
- особистісні стосунки і комунікації з друзями;
- навчання / дозвілля;
- терапія.

Між значенням індексу CDLQI та рівнем життя існує обернена залежність. Так, максимальний бал «30» свідчить про тяжке ураження якості життя. Окрім бального значення, CDLQI може виражатися в процентному відношенні від максимально можливої кількості балів. CDLQI розраховується шляхом складання балів і може бути в діапазоні від 0 до 30. Чим вищий індекс, тим нижча якість життя пацієнта. Значення індексу оцінюється таким чином [4,5,7,8,10,11]:

- 0–1 бал — відсутній будь-який вплив на якість життя пацієнта;
- 2–5 балів — незначний вплив на якість життя пацієнта;
- 6–10 балів — помірний вплив на якість життя пацієнта;
- 11–20 балів — виражений вплив на якість життя пацієнта;
- 21–30 балів — надзвичайно виражений вплив на якість життя пацієнта.

У цій роботі наведено авторизований український переклад опитувальника CDLQI (табл. 1).

Дерматологічний індекс якості життя (Dermatology Life Quality Index, DLQI) розроблений значно раніше, саме він є першим простим та інформативним методом обчислен-

ня показників якості життя дерматологічних хворих, є опитувальником для дітей віком від 16 років і для дорослих. Він складається з 10 запитань, на кожне з яких є чотири можливі варіанти відповіді, що відображають, як захворювання шкіри впливало на життя хворого протягом останнього тижня — 7 днів [1,3,5,6,10,11].

Оцінка відповідей на кожне запитання здійснюється в діапазоні від 0 до 3 балів [2,7,8,10,11]:

- «дуже сильно» — 3 бали;
- «значно» — 2 бали;
- «трохи» — 1 бал;
- «зовсім ні» — 0 балів;
- «мене не стосується» — 0 балів.

Якщо на запитання № 7 є ствердна відповідь, її оцінюють у 3 бали, якщо негативна — у 0 балів (проміжне оцінювання на 1 або 2 бали не здійснюється). Якщо на одне із запитань анкети немає відповіді, його оцінюють у 0 балів. Якщо на два та більше запитань анкети немає відповіді, анкету не оцінюють. Якщо в ході заповнення анкети пацієнт обрав одразу два і більше варіантів, зараховують вищий бал. Якщо в ході заповнення анкети пацієнт поставив позначку між двома варіантами, зараховують менший бал [3,4,7,8].

DLQI складається з 10 питань, які відображають загальні аспекти зміни якості життя, за цією шкалою оцінка якості життя проводиться за такими основними параметрами [2,4,6,7,8,10,11]:

Таблиця 2

Дерматологічний індекс якості життя (українська версія Dermatology Life Quality Index - DLQI)

1.	Протягом останнього тижня наскільки сверблячою, чутливою, болючою або пекучою була Ваша шкіра?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Мене не стосується	<input type="checkbox"/>
2.	Протягом останнього тижня наскільки Вам доводилося ніяковіти або соромитися внаслідок шкірних проблем?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Мене не стосується	<input type="checkbox"/>
3.	Протягом останнього тижня наскільки Ваші шкірні проблеми заважали Вам ходити в магазин чи доглядати за Вашим помешканням або городом?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Мене не стосується	<input type="checkbox"/>
4.	Протягом останнього тижня наскільки Ваші шкірні проблеми впливали на вибір Вами одягу?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Мене не стосується	<input type="checkbox"/>
5.	Протягом останнього тижня наскільки Ваші шкірні проблеми впливали на Ваше спілкування з іншими людьми або на дозвілля?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Мене не стосується	<input type="checkbox"/>
6.	Протягом останнього тижня наскільки Ваші шкірні проблеми ускладнювали Ваші заняття будь-яким видом спорту?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Мене не стосується	<input type="checkbox"/>
7.	Чи перешкоджали Ваші шкірні проблеми Вашій роботі або навчанню протягом останнього тижня? Якщо «Ні», то наскільки Ваші шкірні проблеми заважали Вам у роботі або навчанні протягом останнього тижня?	Так Ні Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Мене не стосується	<input type="checkbox"/>
8.	Протягом останнього тижня наскільки Ваші шкірні проблеми ускладнювали спілкування з Вашим партнером або з ким-небудь із Ваших близьких друзів або родичів?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Мене не стосується	<input type="checkbox"/>
9.	Протягом останнього тижня наскільки Ваші шкірні проблеми викликали які-небудь сексуальні труднощі?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Мене не стосується	<input type="checkbox"/>
10.	Протягом останнього тижня, наскільки лікування Вашої шкіри завдавало Вам проблем, наприклад, забруднювало Ваше помешкання або забирало час?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Мене не стосується	<input type="checkbox"/>

- симптоми / самопочуття;
- повсякденна активність;
- особистісні стосунки / приватне життя і комунікації з друзями;
- навчання / дозвілля;
- терапія.

Між значенням індексу DLQI та рівнем життя існує обернена залежність. Так, максимальний бал «30» свідчить про тяжке ураження якості життя. Крім бального значення, DLQI може виражатися в процентному відношенні від максимально можливої кількості балів. DLQI розраховується шляхом складання балів і може бути в діапазоні від 0 до 30. Чим вищий індекс, тим нижча якість життя пацієнта. Значення індексу оцінюється таким чином [2,3,4,7,8,10,11]:

- 0–1 бал – відсутній будь-який вплив на якість життя пацієнта;
- 2–5 балів – незначний вплив на якість життя пацієнта;
- 6–10 балів – помірний вплив на якість життя пацієнта;
- 11–20 балів – виражений вплив на якість життя пацієнта;
- 21–30 балів – надзвичайно виражений вплив на якість життя пацієнта.

У цій роботі наведено авторизований український переклад опитувальника DLQI (табл. 2).

Індекс впливу дерматиту на сім'ю (Family Dermatology Life Quality Index, FDLQI). Для оцінки впливу дерматологічного захворювання на якість життя членів сім'ї хворих дітей їхнім батькам запропоновано спеціальний опитувальник впливу дерматиту на сім'ю. Опитувальник складається з 10 запитань, що розкривають вплив проявів захворювання дитини на різні аспекти життя членів її сім'ї, зокрема, на побутову сферу, відпочинок, фінансове становище, взаємини між батьками, їхній емоційний стан. Відповідь на кожне запитання оцінювали від 0 до 3 балів [2,7,8,10,11,15,16].

Опитувальник для визначення якості життя дерматологічних хворих «Skindex» здобув міжнародне визнання. Він містить 61 питання, складається з двох частин, присвячених фізичному стану, і трьох частин, присвячених психосоціальному стану пацієнтів [4,5,13]. У практичних дерматологічних закладах, наприклад, перевантаженій клініці чи поліклініці, треба використовувати найкоротші варіанти опитувальників. Важливе значення мають також легкість використання та оцінки результатів опитування [2,4,10,11,13]. З огляду на це

розроблено спрощені версії опитувальника «Skindex» – «Skindex-29» і «Skindex-16», які швидко здобули популярність у різних країнах [2,5,10,11,13]. Процедуру створення та міжкультурної адаптації українських версій опитувальників для визначення якості життя «Skindex-29» і «Skindex-16» виконано за міжнародно визнаною методикою. Підтверджено їхню внутрішню узгодженість, добру дискримінантну валідність, чутливість до змін і надійність завдяки повторному тестуванню [2,6,7,8,9].

У наведеній роботі розглянуто найпоширеніші шкали оцінки якості життя пацієнтів, хоча таких шкал на сьогодні існує дуже багато.

Висновки

У дерматології надзвичайно велика питома вага дерматологічних захворювань, які самі по собі рідко становлять безпосередню загрозу пацієнтові, але їх рецидивний, хронічний і невиліковний характер негативно впливає на якість життя пацієнтів. Порушення якості життя, зміни життєвих стереотипів дитини та її батьків, обмеження соціальної активності, зумовлені дерматологічним захворюванням, суттєво впливають на здатність до навчання і обирання професії, а також є значним фінансовим тягарем для родини і суспільства в цілому.

Визначення показників якості життя хворого є цінним і надійним показником загального стану, дає змогу вести моніторинг ефективності лікування залежно від стану пацієнта та створює об'єктивну картину захворювання. Оцінка якості життя пацієнта із дерматологічним захворюванням дає змогу ясніше уявити суть клінічної проблеми, визначити найраціональніший метод лікування, а також оцінити його очікувані результати за параметрами, що знаходяться на стику наукового підходу спеціалістів і точки зору самого пацієнта. Рішення, який саме варіант визначення якості життя обрати, залежить від того, як його використовуватимуть, а також від дизайну та мети дослідження. Особливого значення методики визначення якості життя дерматологічних хворих набувають на тлі сьогоденних досліджень у Європі та США, які доводять потребу залучення пацієнтів до вибору методів терапії, що передбачає революцію у відносинах хворий – лікар. Лікарі України не мають стояти осторонь цієї проблеми, а також повинні брати активну участь в її вивченні.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Alegre-Sanchez A, Perosan-Lobo D, Pascual-Sanchez A, Pindado-Ortega C, Fonda-Pascual P, Moreno-Arrones OM, Jaen-Olasolo P. (2017). Impact on Quality of Life in Dermatology Patients Attending an Emergency Department. *Actas Dermo-Sifiliograficas (English Edition)*. 108 (10): 918–923. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1578219017303773>. doi: 10.1016/j.adengl.2017.07.014.
- Ali FM, Johns N, Salek S, Finlay AY. (2018). Correlating the Dermatology Life Quality Index with psychiatric measures: A systematic review. *Clinics in Dermatology*. 36 (6): 691–697. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X18301858>. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.08.014.
- Basra M, Chowdhury M, Smith E, Freemantle N, Piguat V. (2012). A Review of the Use of the Dermatology Life Quality Index as a Criterion in Clinical Guidelines and Health Technology Assessments in Psoriasis and Chronic Hand Eczema. *Dermatologic Clinics*. 30 (2): 237–244. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733863511001975>. doi: 10.1016/j.det.2011.11.002.
- Both H, Essink-Bot M-L, Busschbach J, Nijsten T. (2007). Critical Review of Generic and Dermatology-Specific Health-Related Quality of Life Instruments. *Journal of Investigative Dermatology*. 127 (12): 2726–2739. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15332292>. doi: 10.1038/sj.jid.5701142.
- Brown MM, Chamlin SL, Smidt AC. (2013). Quality of Life in Pediatric Dermatology. *Dermatologic Clinics*. 31 (2): 211–221. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073386351200174X>. doi: 10.1016/j.det.2012.12.010.
- Capucci S, Vilsboll A, Hahn-Pedersen J, Kragh N. (2020). Impact of atopic dermatitis and chronic hand eczema on quality of life compared with other chronic diseases: A structured review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 83 (6): AB185. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.829. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962220319290>.
- Chen SC. (2012). Health-Related Quality of Life in Dermatology: Introduction and Overview. *Dermatologic Clinics*. 30 (2): 205–208. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733863511002129>. doi: 10.1016/j.det.2011.12.001.
- Ciuluvica C, Amerio P, Fulcheri M. (2014). Emotion Regulation Strategies and Quality of Life in Dermatologic Patients. *Procedia — Social and Behavioral Sciences*. 127 (1): 661–665. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877042814024227>. doi: 10.1016/j.sbspro.2014.03.331.
- Codispoti C, Mosnaim G, Lio P, Fajardo K, Simone L, Mateka J, Carter J, Sapir T. (2020). Real-World Practices and Perceptions Regarding Shared Decision-Making and Patients' Quality of Life among Allergy and Dermatology Teams in Two Large US Healthcare Systems. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 145 (2): AB55. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674919324005>. doi: 10.1016/j.jaci.2019.12.698.
- Cranenburgh OD, Prinsen CA, Sprangers MA, Spuls PH, Korte J. (2012). Health-Related Quality-of-Life Assessment in Dermatologic Practice: Relevance and Application. *Dermatologic Clinics*. 30 (2): 323–332. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733863511001999>. doi: 10.1016/j.det.2011.11.004.
- DeLong LK, Chen SC. (2012). Future Directions in Dermatology Quality of Life Measures. *Dermatologic Clinics*. 30 (2): 343–347. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733863511002002>. doi: 10.1016/j.det.2011.11.005.
- Ramirez F, Chren M-M, Botto N. (2017). A review of the impact of patch testing on quality of life in allergic contact dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 76 (5):1000–1004. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962216311951>. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.011.
- Rogers A, DeLong LK, Chen SC. (2012). Clinical Meaning in Skin-specific Quality of Life Instruments: A Comparison of the Dermatology Life Quality Index and Skindex Banding Systems. *Dermatologic Clinics*. 30 (2): 333–342. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733863511002051>. doi: 10.1016/j.det.2011.11.010.
- Sebaratnam DF, McMillan JR, Werth VP, Murrell DF. (2012). Quality of life in patients with bullous dermatoses. *Clinics in Dermatology*. 30 (1): 103–107. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X11000927>. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.03.016.
- Siafaka V, Zioga A, Evrenoglou T, Mavridis D, Tsaouri S. (2020). Illness perceptions and quality of life in families with child with atopic dermatitis. *Allergologia et Immunopathologia*. 48 (6): 603–611. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301054620300598>. doi: 10.1016/j.aller.2020.03.003.
- Taliercio V, Snyder A, Webber L, Langner A, Rich B, Beshay A, Ose D, Hess R, Rhoads J, Secrest AM. (2020). Quality of life among family members of patients with atopic dermatitis and psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 140 (7): S115. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X20311465>. doi: 10.1016/j.jid.2020.03.893.

Відомості про авторів:

Мочульська Оксана Миколаївна — к. мед. н., асистент каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <http://orcid.org/0000-0002-0426-9715>.

Стаття надійшла до редакції 18.01.2021 р., прийнята до друку 20.04.2021 р.

УДК 616-053.2-085.2/3-056.3:615.065:615.099.036.2-06

О.М. Охотнікова^{1,2}, Т.М. Ткачова^{1,2}, А.С. Андрійко¹, І.О. Кур'ян¹

Віддалені наслідки перенесеного в дитячому віці епізоду синдрому Лайелла

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.3(115): 69-78. doi 10.15574/SP.2021.115.69

For citation: Okhotnikova OM, Tkachova TM, Andriyko AS, Kurian IO. (2021). Long-term consequences of Lyell's syndrome suffered in childhood. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(115): 69-78. doi 10.15574/SP.2021.115.69

Наведено огляд літератури щодо віддалених наслідків синдрому Лайелла (однієї з форм токсичного епідермального некролізу). Серед них: хронічна екзема з ксерозом і свербжежем, депігментація шкіри, гіпертрофічні і колоїдні рубці, ураження нігтів, очей (серед них синдром «сухого ока») і хронічний кон'юнктивіт з/без облітерації носослізних протоків), захворювання нирок, легень, синдром Шегрена, тиреоїдит Хашимото та інші.

Клінічний випадок. Наведено клінічний випадок дівчинки віком 11 років, яка перенесла синдром Лайелла у 8-річному віці і спостерігається протягом останніх 3 років у НДСЛ «ОХМАТДИТ». Описано клінічні та лабораторно-інструментальні спостереження, а також лікувальні стратегії. Зокрема, зазначено про перегляд клінічного діагнозу, з яким дівчинка була госпіталізована, з бронхіальної астми на хронічний вторинний обструктивний бронхіт, а також про виявлення хронічного кон'юнктивіту з облітерацією носослізних протоків, хронічного синуситу, вторинної імунної недостатності, колоїдних рубців шкіри.

Висновки. Незважаючи на постійну реабілітаційну терапію та суттєве поліпшення загального стану дівчинки, не вдалося повністю відновити функцію мукоциліарного транспортування, унаслідок чого поступово погіршується вентиляція дрібних бронхів, формуються бронхоектази в базальних сегментах правої легені, формується полірезистентний штам *S.aureus*, який постійно висівається з мокротиння дитини; не вдалося повністю відновити прохідність носослізних протоків і досягнути стійкої ремісії хронічного синуситу.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: синдром Лайелла, діти, віддалені наслідки, хронічний обструктивний бронхіт, обстеження, лікування.

Long-term consequences of Lyell's syndrome suffered in childhood

О.М. Okhotnikova^{1,2}, Т.М. Tkachova^{1,2}, А.С. Andriyko¹, І.О. Kurian¹¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv²National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT», Kyiv, Ukraine

The article provides a review of literature on the long-term consequences of Lyell's syndrome (one of the forms of toxic epidermal necrolysis). Among them: chronic eczema with xerosis and itching, skin depigmentation, hypertrophic and keloid scars, nail lesions, eyes, including dry eye syndrome and chronic conjunctivitis with/without obliteration of the nasolacrimal canal, kidney disease, lung disease, Sjogren's syndrome, Hashimoto's thyroiditis and others.

Clinical case. The authors present their clinical case of an 11-year-old girl who suffered from Lyell's syndrome at the age of 8 and has been observed for the past three years, share their clinical and laboratory-instrumental observations and treatment strategies. In particular, they report about the revision of the clinical diagnosis with which the girl was admitted to the OKHMATDYT hospital, from BA to chronic secondary obstructive bronchitis, the detection of chronic conjunctivitis with obliteration of the nasolacrimal canals, chronic sinusitis, secondary immune deficiency, keloid skin scars.

Conclusions. Despite constant rehabilitation therapy and a significant improvement in the general condition of the girl, it was not possible to fully restore the function of mucociliary transport, as a result ventilation of small bronchi gradually deteriorates, bronchiectasis is observed in the basal segments of the right lung, a polyserial strain *S. aureus* is formed, which is constantly sown from the child's sputum; it was not possible to fully restore the patency of the nasolacrimal canals and achieve a stable remission of chronic sinusitis.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: Lyell's syndrome, children, Long-term consequences, chronic obstructive bronchitis, obesity, treatment.

Отдаленные последствия перенесенного в детском возрасте эпизода синдрома Лайелла

А.Н. Охотникова^{1,2}, Т.М. Ткачева^{1,2}, А.С. Андрійко¹, І.А. Кур'ян¹¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, г. Київ²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДЕТ», г. Київ, Україна

Приведен обзор литературы по отдаленным последствиям синдрома Лайелла (одной из форм токсического эпидермального некролиза). Среди них: хроническая экзема с ксерозом и зудом, депигментация и келоидные рубцы кожи, изменения ногтей, глаз (таких как синдром «сухого глаза», хронический конъюнктивит с/без облитерации носослезных каналов), заболевания почек, легких, синдром Шегрена, тиреоидит Хашимото и другие.

Клинический случай. Представлен клинический случай истории болезни девочки в возрасте 11 лет, которая в 8-летнем возрасте перенесла синдром Лайелла и наблюдается в НДСБ «ОХМАТДЕТ» в течение последних 3 лет. Описаны клинические и лабораторно-инструментальные наблюдения, а также лечебные стратегии. В частности, обозначено о пересмотре клинического диагноза, с которым девочка поступила, с бронхиальной астмы на хронический вторичный обструктивный бронхит, а также о наличии хронического конъюнктивита с облитерацией носослезных каналов, хронического синусита, вторичной иммунной недостаточности, келоидных рубцов кожи.

Выводы. Несмотря на постоянную реабилитационную терапию и существенное улучшение общего состояния девочки, не удалось полностью восстановить функцию мукоцилиарного клиренса, вследствие чего медленно ухудшается вентиляция мелких бронхов, отмечается образование бронхоэктазов в базальных сегментах правого легкого, формируется полирезистентный штамм *S.aureus*, который постоянно высевается с мокроты; не удалось полностью восстановить проходимость носослезных каналов и достичь стойкой ремиссии хронического синусита.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: синдром Лайелла, дети, отдаленные последствия, хронический обструктивный бронхит, обследование, лечение.

Синдром Лайєлла, або поширений токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), визначається як гостра, тяжка, життєзагрозна алергічна реакція, що супроводжується бульозним ушкодженням шкіри (понад 30%) і слизових оболонок, епідермальним некролізом і ексfolіацією шкіри в поєднанні з тяжкою інтоксикацією та порушенням функції усіх органів і систем. Частота синдрому Лайєлла становить від 0,4 до 1,2 випадку на 1 млн осіб на рік, а смертність — понад 30%, і займає 0,3% усіх випадків медикаментозної алергії [1].

Токсичний епідермальний некроліз є однією з форм гострого токсичного бульозного дерматозу, до яких належать мультиформна ексудативна еритема (площа ураження шкіри менше 10%), синдром Стівенса—Джонса (площа ураження шкіри 10–30%), які не супроводжуються системними ураженнями.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я станом на 2006 р., найчастіше ТЕН виникає внаслідок застосування пацієнтами нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), таких як піроксикам, ібупрофен, ацетилсаліцилова кислота, диклофенак, а також антибіотиків (найчастіше амоксицилін) і сульфаніламідів (найчастіше бісептол). За даними Міністерства охорони здоров'я України за 1996–2005 рр., гострі прояви синдрому Лайєлла на медикаменти того ж приблизно спектра спостерігалися у 12 випадках, із них 7 пацієнтів не мали віддалених наслідків, але зареєстровано 2 смерті від застосування ібупрофену та диклофенаку [11].

Відомо, що пацієнти з ТЕН мають різні ускладнення, які в більшості випадків спостерігаються в період одужання від гострого епізоду. Серед них: інфікування ран і дерматогенний сепсис; різні ушкодження очей (кон'юнктивіт, симблефарон, ектропіон, інтропіон, виразки рогівки, кератит, передній увеїт), мікотичні ураження порожнини рота; утворення синехій; гіпертрофічних і колоїдних рубців шкіри; стриктури уретри, стравоходу, піхви; ерозії стравоходу і кишечника (аж до перфорації), шлунково-кишкові кровотечі, гепатит, внутрішньопечінковий холестази; каналцевий некроз і гостра ниркова недостатність; пневмонія, облітеруючий бронхіт.

Проте і віддалений термін у цих пацієнтів перебігає складно, але мало що відомо про його клінічний перебіг.

Мета — навести огляд джерел літератури щодо віддалених наслідків ТЕН; висвітлити власний клінічний досвід.

Поширення інформації щодо цієї когорти складних хронічних хворих поліпшить їх ведення й лікування, а значить — і якість їхнього життя.

У 2016 р. корейські вчені [3] навели свої спостереження щодо віддалених довготривалих наслідків синдрому Стівенса—Джонсона (ССД) або синдрому Лайєлла за період 1998–2012 рр. Серед усіх 102 обстежених пацієнтів найпоширеніші ускладнення спостерігалися з боку очей та шкіри (по 42 пацієнти). Вісцеральні органи залучалися до патологічного процесу зрідка (у 2 пацієнтів діагностована хронічна хвороба нирок, в 1 пацієнта — інтерстиціальне захворювання легень). Аутоімунні хвороби спостерігалися в 6 пацієнтів: синдром Шегрена — у 5 хворих; тиреоїдит Хашимото — в 1 особи.

Серед шкірних проблем (44,1%) домінувала хронічна екзема (31,1%), яка супроводжувалася ксерозом і свербіжем різного ступеня тяжкості. Зміни нігтів (11,4%) і постзапальна депігментація шкіри (13,7%) були довготривалими і зберігалися роками. Пізні ураження очей відмічались у 44,1% пацієнтів: синдром «сухого ока» і хронічний кон'юнктивіт — у 32,4% і 21,6% хворих відповідно; ерозія рогівки (4,9%) та симблефарон / синехії (3,9%) також мали місце. У 3 пацієнтів із цієї когорти не відмічалася залучення очей під час гострої стадії хвороби, але воно з'явилося в подальшому. В одного з них був хронічний кон'юнктивіт, що ускладнився обструкцією носослізної протоки.

N. Kamada, K. Kinoshita та ін. [7] повідомили про випадок хронічного легеневого ускладнення після одужання від ТЕН у 33-річного чоловіка. На початку ТЕН у нього спостерігалася тяжка дихальна недостатність, у зв'язку з чим проводилася штучна вентиляція легень (ШВЛ). Незважаючи на успішну екстубацію, дихальна недостатність знову з'явилася за 1 місяць потому, що стало приводом для встановлення діагнозу хронічного бронхіту з формуванням тяжкої обструктивної вентиляційної недостатності та бронхоектазів. Паралельно вже після одужання з'явилися симптоми хвороби Шегрена. Пацієнт отримував курс лікування глюкокортикостероїдами, бронходилататорами та антибіотиками, проте помер за 1,5 року після появи ТЕН. У статті автори послалися на огляд, в якому зареєстровано 13 випадків хронічних легневих ускладнень після перенесеного ТЕН або ССД. Такі випад-

Таблиця 1

Огляд джерел, в яких описані віддалені наслідки перенесеного в дитячому віці синдрому Лайєлла

№ пор.	Рік публікації	Автори	Роки спостереження	Кількість пацієнтів	Клінічні форми віддалених наслідків
1.	2016	Che-Wen YANG, Yung-Tsu CHO, Kai-Lung CHEN, Yi-Chun CHEN, Hsiang-Lin SONG, Chia-Yu CHU, Korea	1998–2012	102	Хронічна екзема з ксерозом, свербіж, депігментація шкіри (31,1%), зміна нігтів (11,4%), синдром «сухого ока» (32,4%) і хронічний кон'юнктивіт (21,6%), захворювання нирок (2%), легень (1%), синдром Шегрена (5%), тиреоїдит Хашимото (1%)
2.	2006	N. Kamada, K. Kinoshita et al.		1	Тяжкий обструктивний бронхіт, хвороби Шегрена
3.	2013	Sun Hye Hwang, Dong Hyun Kim et al.	–	1	Облітеруючий бронхіоліт, бронхоектазії
4.	2002	C. Ryan, J. Schulz et al.	1991–2000	11	Ураження очей (27%), нігтів (36%), депігментація шкіри (91%), облітерація вагінального каналу (10%)
5.	2011	H.M. Межирова, С.И. Бевз	2000–2010	10	Ураження очей (33,3%) і шкіри (100%): гіперпігментація шкіри, колоїдні рубці, нігтів, облітерація носослізного каналу (1 випадок)
6.	2018	J. Fakoya, P. Omenyi, P. Anthony et al.	Огляд літератури		Шкірна гіпо- і гіперпігментація (62,5%), дистрофія нігтів (37,5%), у всіх — ускладнення очей
7.	2019	Bayaki Saka, Abba Sefako Akakpo, Julienne Noudé Teclessou, Garba Mahamadou, Abas Mouhari-Toure, Kossi Dzidzinyo et al.	1997–2017	177	Дисхромні макули (38%), периартрит (20%), гіпертрофічні рубці (2,8%), дистрофія нігтів (1,4%), випадіння волосся (1,4%), очні проблеми (36,6%): зниження зору (14,1%), симблефарон (12,7%), світлобоязнь (12,7%), синдром «сухого ока» (9,9%), сліпота (2,8%)
8.	2020	S. Ingen-Housz-Oro, A. Alves, A. Colin, R. Ouedraogo	2010–2017	57	Ураження шкіри (77%), очей (70%), ротової порожнини (49%), генітального тракту (30%) і респіраторної системи (18%)

ки класифіковані як хронічний бронхіт або бронхіоліт чи облітеруючий бронхіоліт з організуючою пневмонією та бронхоектазія.

Sun Hye Hwang, Dong Hyun Kim та ін. [10] у статті «Chronic pulmonary complications due to toxic epidermal necrolysis» (2013) навели випадок 16-річного юнака, який переніс ТЕН у віці 8 років. Однак після одужання йому знову була потрібна ШВЛ через тяжкі хронічні легеневі ускладнення у формі підгострого облітеруючого бронхіоліту з формуванням бронхоектазів. Згодом у хворого сформувалася вторинна мукоциліарна дисфункція і було кілька епізодів спонтанного пневмотораксу.

C. Ryan, J. Schulz та ін. [9] провели дослідження, метою якого було визначення частоти й варіантів віддалених наслідків ТЕН за період 1991–2000 рр. Проаналізовано наслідки 11 випадків ТЕН у дітей, серед яких було 2 хлопчики і 9 дівчат віком від 6 місяців до 15 років. Пошкодження шкіри в групі сягали у середньому $76 \pm 6\%$ поверхні тіла (діапазон — 50–95%). Автори вважали, що причинами захворювання було застосування антибіотиків (3 дитини), протисудомних засобів (4 дитини), НПЗЗ (2 дитини) і вірусний синдром або неві-

домі агенти (2 дитини). 6 (55%) дітей потребували інтубації із середньою тривалістю $9,7 \pm 1,8$ доби (діапазон — 2–14 діб). Ураження слизових оболонок у гострий період спостерігалося в 10 (91%) дітей, а очей — у 10 (91%) осіб. Середня тривалість перебування в стаціонарі становила 19 ± 3 доби (діапазон — 6–40 діб). Період спостереження в середньому становив 23 ± 13 місяців. Троє дітей не мали очевидних довготривалих наслідків хвороби. Проте в інших найчастіше страждали очі (3 дитини, або 27%), нігті (4 дитини, або 36%), в усіх дітей відзначалася строката депігментація шкіри. В 1 дитини розвинувся вагінальний стеноз від запалення слизової оболонки.

Автори статті «Особенности течения и лечения синдрома Лайелла» [8] проаналізували 10 випадків синдрому Лайєлла в дітей віком від 5 років, в яких спостерігалися гострі ускладнення (на 3-му тижні періоду одужання), зокрема: мікотичне ураження порожнини рота (у 3 хворих); усі пацієнти мали різного ступеня ураження шкіри (стійкі пігментні плями, гіпертрофічні і колоїдні рубці), зміни нігтів і слизових оболонок (утворення синехій); в 1 дитини відмічалася зрощення

носослізних протоків, що потребувало оперативного коригування.

У 2018 р. J. Fakoys, P. Omenyi, P. Anthony та ін. проаналізували дані літератури щодо медикаментозно-індукованих випадків ССД і ТЕН [5] і повідомили про віддалені наслідки хвороби в пізній фазі, зокрема: шкірна гіпо- і гіперпигментація (62,5%), дистрофія нігтів (37,5%), у всіх — ускладнення очей. У статті навели дослідження, в якому описано пізні очні ускладнення приблизно у 50% пацієнтів із перенесеним ТЕН: синдром «сухого ока» (46% випадків), трихіаз (16%), симблефарон (14%), дистихіаз (14%), втрата зору (5%), ентропіон (5%), анкілоблефарон (2%), лагофтальм (2%) і виразки рогівки (2%). Аналіз цих випадків показав, що у 73% хворих з ураженням слизових оболонок у гострій фазі захворювання згодом трансформувалося в хронічний процес, зокрема, у виразки та стриктури рота, стравоходу, слизових оболонок статевих органів і бронхів (рідше).

В іншому дослідженні [2] опрацювали дані про хворих на ССД/ТЕН за 1997–2017 рр. Серед 177 хворих віддалені наслідки спостерігалися у вигляді дифузних дисхромних плям (38%), периартриту (20%), гіпертрофічних рубців (2,8%), дистрофії нігтів (1,4%) і випадіння волосся (1,4%). Дослідження виявило, що 36,6% тих пацієнтів, які вижили після ССД/ТЕН, мали очні проблеми, серед яких переважали: зниження гостроти зору (14,1% хворих) із подальшим формуванням симблефарону (12,7%), світлобоязнь (12,7%) і синдром «сухого ока» (9,9%). Сліпота спостерігалася у 2,8% пацієнтів.

Ще одна група лікарів опублікувала результати власного дослідження [6], до якого залучили 57 хворих, які перенесли ТЕН у період 2010–2017 рр. Частка пацієнтів, які мали скарги на тривожність і депресію, становила 54% і 21% відповідно. Повідомлялося, що специфічні для ТЕН наслідки спостерігалися з боку шкіри у 77% випадків, очей — у 7%, ротової порожнини — у 49%, генітального тракту — у 30%, респіраторної системи — у 18%.

З аналізу джерел літератури щодо цієї проблеми (таблиця 1) можна зробити такі висновки:

1. Найчастішими віддаленими наслідками ТЕН є зміни з боку шкіри у вигляді гіпертрофічних рубців, гіпер- і гіпопигментації, дистрофії нігтів, випадіння волосся, хронічної екземи.

2. Порушення з боку органа зору (синдром «сухого ока», трихіаз, симблефарон, ентропіон,

анкілоблефарон, лагофтальм, виразки рогівки, сліпота) посідають друге місце серед ускладнень.

3. Ураження слизових оболонок (кон'юнктивит, стоматит, облітерація носослізної протоки, синусит, зрідка — вагінального тракту) зустрічаються в більшості випадків в гострій період, але можуть бути клінічно значущими і у віддалений термін.

4. Хронічний обструктивний бронхіт, облітеруючий бронхіт, бронхоектазія, інтерстиціальна пневмонія є віддаленими нозологічними формами в пацієнтів, які мали в гострому періоді дихальні розлади, і спостерігаються в кожного шостого пацієнта.

5. Аутоімунна патологія (аутоімунний тиреоїдит, синдром Шегрена) є рідкісними проявами віддалених наслідків ТЕН.

Клінічний випадок

З метою підтвердження висновків проведеного огляду літератури нижче наведено власний випадок хвороби дитини, яка у 8 років перехворіла на синдром Лайєлла (етіологія невідома). Під наше спостереження потрапила за 3 роки після гострого епізоду, і вже протягом 3 років триває її реабілітація.

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

10.03.2015 дівчинка прийшла зі школи з високою температурою, отримала парацетамол одноразово (раніше отримувала теж), температура знизилася. 15.03.2015 дитина поскаржилася на свербіж очей та слизової оболонки піхви, на вечір з'явився генералізований макульозний висип, знову підвищилася температура. Запідозрено вітряну віспу, проведено симптоматичне лікування (парацетамол, імунофлазид). Наступного дня дитину госпіталізовано до районної лікарні, призначено інфузійну терапію, але стан погіршився за рахунок наростання інтоксикаційного та шкірного синдрому. 18.03.2015 дівчинку переведено до обласної дитячої лікарні м. Одеси в дуже тяжкому стані з важким шкірним синдромом (макуловезикулярний висип зі свербіжем), ураженням слизових (очей, піхви, рота, носа), інтоксикаційним синдромом, із системним збільшенням лімфатичних вузлів. Пізніше почалося відшарування нігтьових пластинок, а також випадіння волосся.

Під час обстеження на етапі обласної лікарні виконано:

Таблиця 2

Гематологічні показники на першому рівні обстеження

Дата	Еритроцити	Гемоглобін	Лейкоцити	п	с	л	м	е	ШОЕ	Тромбоцити
18.03.2015	$3,2 \times 10^{12}$	115 г/л	$7,8 \times 10^9$	10	30	46	6	8	4	231×10^9
30.04.2015	$3,5 \times 10^{12}$	116 г/л	10×10^9						23	341×10^9

Примітка: п – паличкоядерні нейтрофіли, с – сегментоядерні нейтрофіли, л – лімфоцити, м – моноцити, е – еозинофіли.

Таблиця 3

Імунологічні показники на першому рівні обстеження

Дата	IgG (7,6–15,5), г/л	IgE (0–90), МЕ/мл	IgM (0,4–2,4), г/л	ЦІК, опт. од
22.04.2015	9,26	10	1,35	85

Таблиця 4

Результати інструментальних методів на першому рівні обстеження

Дата	Ультразвукове дослідження органів грудної порожнини	Рентген органів грудної клітки	Електрокардіографія/ехокардіографія
18.03.2015-30.04.2015	Печінка, селезінка, нирки — без патології; жовчний міхур — перегин в нижній третині, стінки ущільнені	Посилення легеневого малюнка в медіальних відділах, корені легень мало структуровані	Помірні дифузні зміни міокарда

Таблиця 5

Висновки вузьких спеціалістів на першому рівні обстеження

Дата	ЛОР	Окуліст	Дерматолог
18.03.2015-30.04.2015	Стоматит	Десквамативний дерматит повік, ерозія рогівок	Синдром Лайєлла

1. Загальний аналіз сечі, печінкові та норкові проби — без патології, С-реактивний білок (СРБ) — норма.

2. Загальний аналіз крові — підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) на тлі помірного зсуву вправо лейкоцитарної формули та помірної еозинофілії (табл. 2).

3. Імунологічне обстеження: на тлі нормальних рівнів імуноглобулінів відмічалася збільшення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), (табл. 3).

4. Інструментальне дослідження (табл. 4).

5. Огляд спеціалістів (табл. 5).

Призначене лікування: інфузійна терапія, гормонотерапія (дексаметазон, преднізолон), антибактеріальна терапія (амікацин, коломіцин, цефепім), атоксил, фуцис, місцева терапія — зилол, судокрем, аквалан L, ванночки з меладексом.

Рекомендації до виписки: кетотифен — 3 місяці; фуцис — у дозі 100 мг до 30 діб; деакурал — 1 таблетка 1 раз/добу протягом місяця; ванночки з меладексом — 5 діб, потім пантенол.

Діагноз при виписці «Токсико-епідермальний некроліз (синдром Лайєлла) у формі ураження шкіри, слизових (стоматит), очей (десквамативний дерматит повік, ерозія рогівок), помірні дихальні розлади».

На даний момент стратегія лікування синдрому Лайєлла передбачає: терапію глюкокортикостероїдами у високих дозах (3–5 мг/кг і навіть 10 мг/кг у вигляді пульс-терапії протягом 3–5 діб), антибактеріальну терапію з внутрішньовенним введенням, інфузійну терапію

з глюкозо-електролітним складом, корекцію вмісту білка крові. Лікування шкіри зосереджене на створенні асептичного навколишнього середовища, промиванні ран фізіологічним розчином та обробці аніліновими фарбниками. За потреби — киснева терапія.

Спостереження в НДСЛ «ОХМАТДИТ»

Госпіталізована уперше 02.07.2018 у плановому порядку у відносно задовільному стані.

Дівчинка народилася доношеною. Добре розвивалася протягом перших 3 років. Дитячий садочок відвідувала з 3 років. У дошкільному й шкільному віці хворіла рідко. Щеплена за віком без ускладнень. У березні 2015 року перенесла синдром Лайєлла (етіологія невідома).

Під час першої госпіталізації хвора скаржилася на те, що протягом останніх 3 років часто хворіє на обструктивний бронхіт, гайморит, кон'юнктивіт з явищем непрохідності носослизних каналів. Неодноразово лікувалася в пульмонологічному відділенні з діагнозом «Бронхіальна астма», отримувала інгаляційні стероїди (без значного клінічного ефекту), відхаркувальні засоби, антибіотики.

Об'єктивний стан хворої відносно задовільний. Активна, кашель вологий, нечастий, після стимуляції. Шкірні покриви чисті, на грудній клітці зберігаються колоїдні рубці. Слизова порожнини рота рожевого кольору, чиста. Слизова носових ходів помірно гіперемована, набрякла, наявний слизисто-гнійний секрет у невеликій кількості. Лімфатичні вузли не збільшені, безболісні. Дихання спо-

Таблиця 6

Діагноз, встановлений дівчинці на початковому етапі лікування в НДСЛ «ОХМАТДИТ»

Дата	Основний	Ускладнення	Супутній
29.07.2018	Вторинний хронічний бронхіт (ВН 2, ДН 0), рецидивний перебіг (стан після синдрому Лайєлла)	Вторинна мукоциліарна недостатність	Порушення прохідності носослізних каналів. Хронічний синусит. Дифузний зоб 1-го ступеня. Деформація жовчного міхура. Колоїдні рубці шкіри тулуба

кійне, задишка відсутня. Аускультативно над легеньми — жорстке дихання (більше у верхніх відділах), однак у нижніх — послаблене, там же вислуховуються розсіяні вологі хрипи з обох боків, кількість яких зменшувалася після відкашлювання. Серцеві тони ритмічні, звучні, ясні. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, паренхіматозні органи не збільшені. Фізіологічні випорожнення щоденно, без патологічних домішок.

Протягом перебування в стаціонарі при перших двох госпіталізаціях проведено обстеження для уточнення діагнозу (літо-осінь 2018 року):

1. На підставі відсутності еозинофілів у мокротинні, носових виділеннях, крові, бронхоальвеолярному лаважі (БАЛ); наявності низького рівня IgE (17,6 МО/мл — норма) та FeNO (7 ppb при нормі <25 ppb у дітей) у повітрі, що видихається; відсутності значущого рівня відновлення прохідності дихальних шляхів після інгаляції сальбутамолу (+6% FEV₁); низького терапевтичного ефекту від лікування інгаляційними стероїдами знятий діагноз бронхіальної астми.

2. Проведено дослідження рівня альфа-антитрипсину — 1,44 г/л — норма.

3. Проведено спірометричне дослідження — зафіксовано вентиляційну недостатність 2-го ст. за змішаним типом із перевагою бронхообструкції, медикаментозний тест із сальбутамолом — 6%.

4. Проведено комп'ютерну томографію органів грудної клітки — не виявлено аномалій розвитку та бронхоектазії, але виявлено ознаки хронічного бронхіту (потовщення стінок бронхів) і ознаки помірної гіперінфляції легеневої паренхіми.

5. Проведено бронхоскопію — виявлено слизово-катаральний ендобронхіт. Цитологічне дослідження БАЛ виявило переважання нейтрофілів без еозинофілії. Бактеріоскопія не зафіксувала кислотостійких бактерій.

6. Проведено біопсію слизової бронхів — зафіксовано атрофію слизової оболонки бронхів.

7. Проведено бактеріологічне дослідження БАЛ: *S.aureus* — $1,2 \times 10^5$, *Str.viridans* — $1,1 \times 10^2$, непатогенна *Neisseria* — $2,1 \times 10^6$.

8. Проведено імунологічне дослідження — виявлено дисбаланс у клітинній ланці імунітету.

9. З метою виключення туберкульозу проведено пробу Манту — 5 мм еритема.

10. Паралельно проведено виключення алергічного аспергильозу легень (IgE — низький, не виявлено проксимальних бронхоектазів, а також грибів у мокротинні та БАЛ). Даних на користь цієї хвороби не знайдено.

11. Для виключення аутоімунних станів вивчено ANA-скринінг та антитіла до пероксидази щитоподібної залози. Антитіл не виявлено.

Дівчинку оглянуто вузькими спеціалістами: отоларингологом, окулістом, ендокринологом, дитячим гінекологом.

У результаті обстеження дівчинці встановлено діагноз, наведений у таблиці 6.

Слід зазначити про FeNO-тест, рекомендований дітям від 4 років для диференційної діагностики бронхіальної астми та інших захворювань, що супроводжуються бронхообструктивним синдромом. Згідно з *An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications* [4]:

- Рекомендується використовувати FeNO для діагностики еозинофільного запалення в бронхах (сильна рекомендація, середня якість доказів).
- За необхідності FeNO можна використовувати для об'єктивного підтвердження діагнозу бронхіальної астми (слабка рекомендація, середня якість доказів).
- Рівень FeNO >50 ppb у дорослих і >35 ppb у дітей свідчить про високу ймовірність еозинофільного запалення, тому при клінічних проявах обструкції дихальних шляхів інтраназальні глюкокортикостероїди будуть ефективними (сильна рекомендація, середня якість доказів).
- Рівень FeNO 25–50 ppb (у дітей — 20–35 ppb) слід інтерпретувати з обережністю, враховуючи клінічну ситуацію (сильна рекомендація, низька якість доказів).

Таблиця 7

Імунологічне дослідження субпопуляцій лімфоцитів периферійної крові в динаміці

Дата	Значення	В-лімфоцити (CD19+/CD20+)	Т-лімфоцити (CD3+)	Т-хелпери (CD3+/CD4+)	Т-супрессори/цитотоксичні (CD3+/CD8+)	CD3+/4-/8-	CD3+/4+/8+	Т-NK (CD16/56+/3+)	Натур.кілери (CD16/56+/3-)	Співвідношення CD4/CD8	Висновок
31.01.2019	Лейкоцити — 5,2x10 ⁹ /л. Лімфоцити — 2,1x10 ⁹ /л (40%)										Суттєво знижені Т-NK. Абсолютна кількість натуральних кілерів дещо знижена. Значно підвищений вміст дубль-позитивних Т-лімфоцитів
	% від лімф.	14	72	38	29	8,3	4,0	0,8 ↓	7,1		
	абс. x10 ⁹ /л	0,3	1,5	0,80	0,61	–	–	0,02 ↓	0,15 ↓	1,3	
15.04.2019	Лейкоцити — 7,4x10 ⁹ /л. Лімфоцити — 1,41x10 ⁹ /л (19%)										Загальний вміст лімфоцитів та абсолютна кількість В-лімфоцитів знижені. Відносно підвищені Т-хелпери. Вміст Т-NK та абсолютна кількість натуральних кілерів значно знижені. Збільшений вміст дубль-негативних Т-лімфоцитів.
	% від лімф.	14	72	45 ↑	27	25	0,5	1,5 ↓	5,94		
	абс. x10 ⁹ /л	0,19	1,02	0,63	0,38	–	–	0,02 ↓	0,08 ↓ ↓	1,66	
27.06.2019	Лейкоцити — 5,45x10 ⁹ /л. Лімфоцити — 1,9x10 ⁹ /л (35%)										Абсолютна кількість лімфоцитів — на нижній межі норми. Дещо знижений вміст В-лімфоцитів. Підвищений вміст натуральних кілерів.
	% від лімф.	15	80	44 ↑	32	7,9	1,6	3,3	7,4		
	абс. x10 ⁹ /л	0,28	1,5	0,8	0,6			0,05	0,14 ↓	1,4	
10.07.2020	Лейкоцити — 5,1x10 ⁹ /л. Лімфоцити — 1,6x10 ⁹ /л (31%)										Абсолютний вміст Т-NK та абсолютна кількість натуральних кілерів значно знижені. Відносно збільшені Т-хелпери
	% від лімф.	14	74	44 ↑	30	5,7	0	2,1	2,9		
	абс. x10 ⁹ /л	0,2	1,2	0,7	0,5			0,03 ↓	0,05 ↓ ↓	1,5	

- Позитивним ефектом протизапальної терапії вважається зменшення FeNO як мінімум на 20% при початковому значенні >50 ppb або більш ніж на 10 ppb — при початковому значенні <50 ppb (слабка рекомендація, низька якість доказів).

У наведеному клінічному випадку рівень FeNO 7 ppb свідчить про відсутність ознак алергічного запалення в дихальних шляхах.

Протягом 3 років спостереження:

1. Загальний аналіз крові був стабільно нормальним за загальним рівнем еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів (лейкоцитарна формула зберігала переважання нейтрофілів) із коливанням ШОЕ у межах 3–16 мм/год.

2. Загальний аналіз сечі завжди був у межах вікової норми.

3. Біохімічні показники, рівень СРБ завжди були в межах норми.

4. Імунологія (табл. 7).

Патологічних змін із боку гуморальної ланки імунної системи (IgG, IgM, IgA) не виявлено в жодному дослідженні, навіть рівень IgAсекр (320 мк/мл) був досить високим. Однак у клітинній ланці імунітету спостерігалися диспропорційні зміни поміж фракціями Т-лімфоцитів.

Проведено консультацію Ф.І. Лапія, доцента кафедри дитячих інфекцій та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Чітких даних на користь імунодефіциту не виявлено. Рекомендовано: вакцинацію проти пневмококової інфекції («Превенар»), щорічну вакцинацію проти грипу, обстеження щодо ВІЛ, гепатитів В

Таблиця 8

Результати інструментального обстеження в динаміці

Дата госпіталізації	Ультразвукове дослідження щитоподібної залози	Дослідження функції зовнішнього дихання	Рентген органів грудної клітки / комп'ютерна томографія придаткових пазух носа
02.07.2018	Анехогенне включення 3,5x2 мм у перешийку	ВН 2 за змішаним типом із перевагою бронхообструкції. проба із сальбутамолом — 6%, FV — 82%, FEV ₁ — 68%, FEF ₂₅₋₇₂ — 41%	Ро ОГК: легеневий малюнок посилений
10.09.2018	Щитоподібна залоза збільшена, 1-го ступеня (еутиреоз)	ВН 1 за обструктивним типом. FV — 92%, FEV ₁ — 73%, FEF ₂₅₋₇₅ — 63%	КТ: бронхітичні зміни у базальних відділах обох легень, ознаки дистальної бронхообструкції. КТ ППН: ознаки пансинуситу
28.01.2019		Варіант норми (FV — 98%, FEV ₁ — 93%, FEF ₂₅₋₇₅ — 87%)	Легеневий малюнок дифузно посилений. Вогнищевих тіней не виявлено
09.04.2019	Щитоподібна залоза збільшена, 1-го ступеня (еутиреоз)	ВН 0, незначне зниження швидкостей протягом усього ТБД, у динаміці з незначним погіршенням від останнього дослідження	КТ ОГК і носових пазух: у базальних S9, S10 правої та S10 лівої легень зони переbronхіального ущільнення паренхіми, стінки сегментарних бронхів потовщені; ексудативний сфеноїдит, проста кіста верхньощелепної пазухи
24.06.2019	Щитоподібна залоза збільшена, 1-го ступеня. Не можна виключити хронічний тиреоїдит	ВН 0, незначне зниження швидкостей протягом усього ТБД	
10.09.2019	Щитоподібна залоза збільшена, 1-го ступеня (еутиреоз)	ВН 0, незначне зниження швидкостей протягом усього ТБД. У динаміці за рік помірне погіршення (FV — 104%, FEV ₁ — 95%, FEF ₂₅₋₇₅ — 57%)	КТ: ознаки циліндричних бронхоектазів і запальних змін дрібних бронхів у S9 правої легені. В динаміці краще; Помірна гіперплазія слизової основної та правої верхньощелепної пазухи. Кіста цієї пазухи

і С. Останні в подальшому були виключені. Від вакцинації батьки відмовилися, зважаючи на відсутність пневмокока в посівах БАЛ.

5. Проведено динамічне бактеріологічне спостереження. Із БАЛ висіяно: *Str. viridans* — $2,3 \times 10^6$, *S. aureus* — 8×10^4 , із мокротиння, зібраного методом кашльових поштовхів — *Str. viridans* — $1,8 \times 10^5$, *S. aureus* — $1,4 \times 10^3$. *S. aureus* був чутливим до: цефокситину, гентаміцину, амікацину, ванцоміцину, ципрофлоксацину, бісептолу.

Слизова носа мала флору зі спектром: *S. aureus* — I ст., *S. epidermidis* — II ст.; **зіву**: *S. aureus* — $1,4 \times 10^3$; **кон'юнктиви**: *S. aureus* — I ст., *S. epidermidis* — I ст.

Протягом 3 років зберігалася контамінація слизових *S. aureus*, *Str. viridans*, непатогенними *Neisseria* зі звуженням спектра чутливості до антибіотиків, що стало стимулом обмеження антибіотикотерапії.

6. Інструментальне дослідження проведено при кожній госпіталізації для спостереження за станом слизових шлунково-кишкового тракту і трахеобронхіального дерева (ТБД), функціональними можливостями легень і виявлення супутніх станів (табл. 8).

УЗД ОГП: на початку спостереження зафіксовано перегин у зоні шийки жовчного міхура та застій жовчі в ньому, який у подальшому зник. Інші органи — без змін.

Фіброгастроскопію проведено двічі і виявлено нормальний стан слизової шлунка та тлі дієтичного гіпоалергенного харчування.

Під час **ЕхоКГ та ЕКГ** не виявлено змін із боку серцево-судинної системи.

Бронхоскопію проведено лише на початку спостереження і виявлено дифузний слизисто-катаральний ендобронхіт. Проведено біопсію слизової оболонки бронхів. У біоптаті — дрібні фрагменти слизової оболонки бронхів з явищами вогнищевої плоскоклітинної метapлазії миготливого епітелію, у власній пластинці — розсіяна інфільтрація клітинами лімфоїдного ряду. Морфологічна картина може відповідати хронічному запальному процесу.

У цитограмі БАЛ спостерігалася значну кількість нейтрофілів.

Найбільш інформативними були **спірометрія** та комп'ютерна томографія (КТ). Однак показники **функції зовнішнього дихання** (ФЗД) були нестабільними і залежали від фази

Таблиця 9

Діагноз, встановлений дівчинці на момент останньої госпіталізації

Дат	Основний	Ускладнення	Супутній
20.09.2019	Вторинний хронічний бронхіт (ВН 0, ДН 0), рецидивний перебіг (стан після синдрому Лайєлла)	Циліндричні бронхоектази (S9) правої легені	Порушення прохідності носослізних протоків. Симблефарон лівої повіки. Хронічний синусит, період ремісії. Проста кіста лівої верхньощелепної пазухи. Колоїдні рубці шкіри тулуба. Вторинна імунна недостатність. Залізодефіцитна анемія 1-го ступеня. Деформація жовчного міхура

захворювання: від ВН 2-го ст. за обструктивним типом на початку спостереження до норми через рік, однак у подальшому на тлі ВН 0 спостерігалось помірне зниження швидкостей на рівні середніх і дрібних бронхів.

За даними **КТ ОГК** виявлено збереження дистальної обструкції та формування локальних бронхоектазів у сегменті S9 правої легені.

7. Під час кожної госпіталізації проведено огляд вузьких спеціалістів.

Дитину оглянуто **ендокринологом**, який її спостерігав у зв'язку з дифузним зобом I ступеня (еутиреоз), сімейно-конституційним гігантизмом. Проведено контроль рівнів гормонів щитоподібної залози та рівня антитіл до її тканин: виявлено вікові показники.

Дівчинку оглянуто **отоларингологом** із приводу хронічного синуситу та простої кісти верхньощелепної пазухи. Огляд проведено професором Косаківським А.Д.

За результатами огляду **офтальмологом** встановлено діагноз «Атризія слъзових каналів обох очей. Симблефарон лівої повіки. Помутніння рогівки обох очей».

Visus OD/OS=1. Рекомендовано оперативне втручання, яке проведено 23.07.2018 та 17.09.2018 (формування слъзових точок, слъзових каналів, промивання та зондування їх). Виконано дренування з тимчасовою ендоскопічною інтубацією носослізних протоків силіконовою системою Риклінга на правому й лівому оці відповідно. 20.09.2019 видалено стенти, але за 9 місяців потому зареєстровано відсутність повної прохідності носослізних протоків. Запропоновано інше оперативне втручання.

Дитину спостерігав **дитячий гінеколог** із приводу рецидивного вульвовагініту.

Діагноз на момент останньої госпіталізації наведено в таблиці 9.

Тактика лікування, спрямована на поліпшення очисної функції бронхів:

1. *Зменшення бактеріального навантаження на слизові*: на початку лікування — курс ванкоміцину внутрішньовенно протягом 2 тижнів, потім — бісептол у дозі 480 мг по 1 таблетці 2 рази/добу протягом 3 тижнів,

у подальшому — по 1 таблетці 2 рази/тиждень тривалістю до 2 місяців у 2018 р.

2. *Покращення реології мокротиння*: лазолван внутрішньовенно (у стаціонарі) та всередину або інгаляційно курсами (або інгаміст) по 2 тижні при погіршенні відкашлювання.

3. *Зменшення бронхоспазму*: беродуал інгаляційно, за потреби.

4. *Поліпшення відкашлювання*:

— дихальна гімнастика щодня;

— масаж грудної клітки — курсами по 8–10 діб, 3 рази на рік;

— Інгаляції Лорде Гіаль (або 3% NaCl) 1–2 рази/добу постійно щодня.

5. *Посилення репаративних можливостей слизової оболонки бронхів і пазух носа*:

— Смарт Омега, Аевіт місячними курсами 2–3 рази/рік;

— Респіброн (бронхомунал) навесні та восени за схемою по 2 місяці;

— Солкосерил 2 мг внутрішньом'язово протягом 10 діб (у стаціонарі у 2018 і 2019 рр.);

— санаторно-курортне лікування на чорноморському узбережжі.

6. *Відновлення прохідності носослізних протоків*:

— Тобрекс — по 2 тижні;

— стентування лівого, а потім правого носослізних протоків (із помірним клінічним ефектом).

7. *Зменшення запалення носових ходів*: Флікс, Назонекс 1–2-місячними курсами в разі порушення прохідності, місцева антибактеріальна терапія.

За період трирічного спостереження можна відмітити поліпшення стану дівчинки:

1. Не було загострень бронхіту, які потребували госпіталізації, поступово поліпшилися показники ФЗД до норми (FVC — 98%, FEV₁ — 93%, МОС_{25–75%} — 87% станом на початок 2019 р.).

2. Підвищилася якість життя — дитина регулярно відвідує школу, заняття фізичної культури, робить ранкову пробіжку, відновила соціальні зв'язки.

3. Зменшилася кількість мокротиння при відкашлюванні.

У 2020 р. у зв'язку з епідемічним станом в Україні спостереження за дитиною велося в дистанційному режимі. Було 2 епізоди (навесні та восени) вірусної інфекції (при обстеженні на COVID-19 антигенів не виявлено), які лікувалися амбулаторно і стали тригером загострення хронічного бронхіту й синуситу (збільшилася кількість мокротиння та виділень із носа), що привело до необхідності двічі на добу проводити інгаляційну терапію з 3% NaCl, виконувати дихальну гімнастику, щоб гарно відкашлялись. Змінився характер мокротиння зі слизистого на слизисто-гнійний, з'явилися в нижніх відділах бронхів вологі хрипи, погіршилися показники гемограми. Ці явища призвели до необхідності застосування курсів антибактеріальної терапії за чутливістю флори мокротиння (навесні — азитроміцин у дозі 500 мг 1 раз/добу протягом 10 днів і ще 3 тижні 2 рази на тиждень; восени — ципрофлоксацин 250 мг двічі на добу протягом 2 тижнів) і відхаркувальні засоби інгаляційно (лазолван).

Однак, незважаючи на постійну реабілітаційну терапію, дотепер не вдалося повністю відновити функцію мукоциліарного транспортування (щоранку в дівчинки є потреба відкашлятися), поступово погіршується вентиляція дрібних бронхів, відмічається формування бронхоектазів у базальних сегментах правої легені; формується полізеристентний штам *S.aureus*, який постійно висівається з мокротин-

ня дитини; не вдалося повністю відновити прохідність носослізних протоків і досягти стійкої ремісії хронічного синуситу.

Висновки

1. Синдром Лайєлла, який є гострим, життєзагрозливим станом із боку шкіри і слизових оболонок із системними тяжкими проявами, хоча і досить успішно лікується, все ж залишає довготривалі наслідки, особливо з боку слизових оболонок.

2. Серед віддалених наслідків найчастіше спостерігаються: хронічний синусит, хронічний або облітеруючий бронхіт, порушення прохідності носослізних протоків, різноманітних патологічних станів із боку очей (синдром «сухого ока», симблефарон, ентропіон, виразки рогики, хронічний кон'юнктивіт, порушення прохідності носослізних протоків), запалення слизової вагінального тракту.

3. Пацієнти, які перенесли синдром Лайєлла, потребують тривалого спостереження й реабілітації спеціалістами різного профілю (пульмонологом, отоларингологом, окулістом, імунологом).

4. На сьогодні не відпрацьовані єдині стратегії профілактики й лікування віддалених ускладнень синдрому Лайєлла, що з часом призводить до погіршення якості життя пацієнтів та їх інвалідизації.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Andreeva IV, Stetsyuk OYu. (2013). Allergicheskaya reatsiya na anti-biotiki. *Klinicheskaya farmakologiya*. 2: 5–10. [Андреева ИВ, Стецюк ОЮ. (2013). Аллергическая реакция на антибиотики. *Клиническая фармакология*. 2: 5–10].
- Bayaki Saka, Aba Sefako Akakpo, Julienne Noudé Teclessou, Garba Mahamadou, Abas Mouhari—Toure et al. (2019). Ocular and Mucocutaneous Sequelae among Survivors of Stevens—Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Togo *Dermatology Research and Practice*. 2: 1–6.
- Che—Wen YANG, Yung—Tsu CHO, Kai—Lung CHEN¹ et al. (2016). Long-term Sequelae of Stevens—Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *Acta Derm Venereol*. 96: 525–529.
- Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC et al. (2011). An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 184 (5): 602–615.
- Fakoya J, Omenyi P, Anthony P et al. (2018, Apr 15). Stevens—Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis; Extensive Review of Reports of Drug-Induced Etiologies. *Open Access Maced J Med Sci*. 6 (4): 730–738.
- Ingen-Housz-Oro S, Alves A, Colin A, Ouedraogo R et al. (2020, Apr). Health-related quality of life and long-term sequelae in survivors of epidermal necrolysis: an observational study of 57 patients. *BJD*. 182 (4): 916–926.
- Kamada N, Kinoshita K, Togawa Y, Kobayashi T et al. (2006, Sep). Complications associated with toxic epidermal necrolysis: report of a severe case with anti-Ro/SS-A and a review of the published work. *J Dermatol*. 33 (9): 616–622.
- Mezhirnova NM, Bevs SI, Adaryukova LM, Glavatskih DM, Danilova VV, Kriytina TN. (2011). Osobennosti techeniya i lecheniya sindroma Layella. *Meditsina neotlozhnyih sostoyaniy*. 5: 36. [Межирнова НМ, Бевз СИ, Адарюкова ЛМ, Главатских ДМ, Данилова ВВ, Крицына ТН. (2011). Особенности течения и лечения синдрома Лайелла. *Медицина неотложных состояний*. 5: 36].
- Sheridan R, Ryan C, Schulz J. (2002). Long-Term Consequences of Toxic Epidermal Necrolysis in Children. *PEDIATRICS*. 109 (1): 74–78.
- Sun Hye Hwang, Dong Hyun Kim, Jeong Hee Kim, Byong Kwan Son, Dae Hyun Lim. (2013, Dec). Chronic pulmonary complications due to toxic epidermal necrolysis. *Allergy Asthma Respir Dis*. 1 (4): 391–394.
- Viktorov OP, Koliadenko VH, Matvieiev OV. (2007). Urgentni proiavy pobichnykh reaktsii z boku shkiry pry medychnomu zastosuvanni likarskykh zasobiv. *Syndrom Laiiella Ratsionalna farmakoterapiya*. 1: 2. [Викторов ОП, Коляденко ВГ, Матвеев ОВ. (2007). Ургентні прояви побічних реакцій з боку шкіри при медичному застосуванні лікарських засобів. *Синдром Лайелла Рациональна фармакотерапія*. 1: 2].

Відомості про авторів:

Охотнікова Олена Миколаївна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6; тел. (044) 236-21-97.
Ткачева Тетяна Миколаївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6. <http://orcid.org/0000-0001-8951-7767>.
Андрійко А.С. — інтерн кафедри педіатрії №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6.
Кур'ян І.О. — інтерн кафедри педіатрії №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6.

Стаття надійшла до редакції 17.01.2021 р., прийнята до друку 19.04.2021 р.

УДК 616.36-008.5-053.31

**М.Є. Фесенко¹, С.М. Цвіренко¹,
О.А. Щербань², В.К. Козакевич¹, Т.М. Лебєдєва³**

Синдром Жильбера в новонародженій дитини (клінічний випадок)

¹Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна
²КП «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», Україна
³КНП «Чернігівська обласна дитяча лікарня», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.3(115): 79-82. doi 10.15574/SP.2021.115.79

For citation: Fesenko MYe, Tsvirenko SM, Scherban OA, Kozakevych VK, Liebedieva TM. (2021). Gilbert's syndrome in a newborn (a clinical case). Modern Pediatrics. Ukraine. 3(115): 79-82. doi 10.15574/SP.2021.115.79

Мета — показати особливості перебігу та лікування синдрому Жильбера в новонародженій дитини.

Матеріали та методи. Наведено клінічний випадок власного спостереження за новонародженою дитиною з синдромом Жильбера. Розглянуто особливості перебігу та лікування цього захворювання.

Результати. Важливо, що труднощі діагностики синдрому Жильбера в новонароджених пов'язані передусім з актуальними проблемами в неонатології, зокрема, з діагностикою пігментних порушень, що виникають при обміні білірубину. Поліморфізм симптомів синдрому Жильбера та відсутність чіткого зв'язку з рівнем білірубину в плазмі крові ускладнюють діагностику зазначеного захворювання, особливо це стосується новонароджених дітей. Особливість перебігу синдрому Жильбера в обстеженого нами хлопчика: ранній початок захворювання (від дня народження), висока гіпербілірубінемія (загальний білірубін — 189,2 мкмол/л, прямий — 24,3 мкмол/л, непрямий — 164,9 мкмол/л), інтермітуючі напади жовтяниці. Тяжкість захворювання обумовлена також транзиторним станом новонародженого: гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, транзиторною дисфункцією кори наднирників, відкритим овальним вікном і недотриманням матір'ю чітких принципів лікування синдрому Жильбера в новонародженого, який перебуває на грудному вигодовуванні.

Висновки. Особливість синдрому Жильбера полягає в тому, що мати знаходиться в групі ризику щодо народження хворої дитини у зв'язку з обтяженим спадковим анамнезом по лінії батька (синдром Жильбера). Тому необхідно проводити медико-генетичне консультування при плануванні народження дитини з визначенням ступеня ризику її народження з таким захворюванням.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: синдром Жильбера, гіпербілірубінемія, новонароджена дитина.

Gilbert's syndrome in a newborn (a clinical case)

M.Ye. Fesenko¹, S.M. Tsvirenko¹, O.A. Scherban², V.K. Kozakevych¹, T.M. Liebedieva³

¹ Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

² ME «Children's City Clinical Hospital of Poltava City Council», Ukraine

³ MNE «Chernihiv Regional Children's Hospital», Ukraine

Purpose — to demonstrate the features of the course and treatment of Gilbert's syndrome in a newborn.

Materials and methods. We present A clinical case of follow-up of a newborn with Gilbert's syndrome. The paper examines the features of the course and treatment of this disease.

Results. Important is the fact that the difficulties in diagnosing Gilbert's syndrome in newborns are primarily due to current problems in neonatology, namely the diagnostics of pigmentary disorders that occur during bilirubin metabolism. The polymorphism of Gilbert's syndrome symptoms and the lack of a clear association with plasma bilirubin levels make it difficult to diagnose the disease, especially in newborns. The peculiarity of the course of Gilbert's syndrome in the given case is as follows: early onset of the disease (from the day of birth), the presence of high hyperbilirubinemia (total bilirubin — 189.2 $\mu\text{mol/l}$, direct bilirubin — 24.3 $\mu\text{mol/l}$, indirect bilirubin — 164.9 $\mu\text{mol/l}$), intermittent attacks of jaundice. The severity of the disease is also due to the transient condition of the newborn: hypoxic and ischemic lesions of the CNS, transient dysfunction of the adrenal cortex, open oval window, and the mother's failure to follow clear principles of treatment of Gilbert's syndrome in breastfed infants.

Conclusions. The peculiarity of this disease is the fact that the mother is at risk of giving birth to a sick child due to a burdened hereditary history of the paternal line (Gilbert's syndrome). Therefore, it is necessary to provide medical and genetic counseling when planning the birth of a child to determine the degree of risk of birth with this disease.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: Gilbert's syndrome, hyperbilirubinemia, a newborn.

Синдром Жильбера у новорожденного ребенка (клинический случай)

М.Е. Фесенко¹, С.Н. Цвиренко¹, Е.А. Щербань², В.К. Козакевич¹, Т.Н. Лебедева³

¹Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина

²КП «Детская городская клиническая больница Полтавского областного совета», Украина

³КНП «Черниговская областная детская больница», Украина

Цель — показать особенности течения и лечения синдрома Жильбера у новорожденного ребенка.

Материалы и методы. Приведен клинический случай собственного наблюдения за новорожденным ребенком с синдромом Жильбера. Рассмотрены особенности течения и лечения данного заболевания.

Результаты. Важным является то, что трудности диагностики синдрома Жильбера у новорожденных связаны в первую очередь с актуальными проблемами в неонатологии, а именно, с диагностикой пигментных нарушений, возникающих при обмене билирубина. Поліморфізм симптомів синдрому Жильбера и отсутствие четкой связи с уровнем билирубина в плазме крови осложняют диагностику данного заболевания, особенно это касается новорожденных детей. Особенность течения синдрома Жильбера у обследованного нами мальчика: раннее начало заболевания (с дня рождения), высокая гипербилирубинемия (общий билирубин — 189,2 мкмол/л, прямой — 24,3 мкмол/л, непрямой — 164,9 мкмол/л), интермиттирующие приступы желтухи. Тяжесть заболевания обусловлена также транзиторным состоянием новорожденного: гипоксическо-ишемическим поражением центральной нервной системы, транзиторной дисфункцией коры надпочечников, открытым овальным окном и несоблюдением матерью четких принципов лечения синдрома Жильбера у новорожденного, находящегося на грудном вскармливании.

Выводы. Особенность синдрома Жильбера заключается в том, что мать находится в группе риска по рождению больного ребенка в связи с отягощенным наследственным анамнезом по линии отца (синдром Жильбера). Поэтому необходимо проводить медико-генетическое консультувание при планировании рождения ребенка с определением степени риска его рождения с данным заболеванием.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: синдром Жильбера, гипербилирубинемия, новорожденный ребенок.

Вступ

Відомо, що синдром Жильбера (сімейна негемолітична жовтяниця, спадкова негемолітична білірубінемія, пігментні гепатози) вперше описаний понад 100 років тому французькими лікарями Августіном Ніколя Жильбером та П'єром Леребулле як проста сімейна холемія [4]. Причина захворювання — генетичний дефект ферменту уридиндифосфатглюкуронілтрансферази (УДФ-ГТ1) у печінці, при якому порушується обмін білірубину. Клінічно синдром Жильбера (СЖ) проявляється переміжною або хронічною жовтяницею без виражених первинних змін структури та функції печінки і без наявних ознак гемолізу й холестазу. Захворювання не має етнічної залежності і більш поширене серед чоловічого населення [1].

Розрізняють вроджений варіант СЖ, за якого клінічні прояви розвиваються частіше у віці 12–30 років без попереднього гострого вірусного гепатиту та СЖ, клінічні симптоми якого маніфестують після перенесеного гострого вірусного гепатиту [9]. Згідно з існуючою класифікацією, виділяють такі клінічні варіанти: диспептичний (43,2%), астено-вегетативний (15,9%), жовтушний (14,8%) і безсимптомний (26,1%) [6,7]. У дітей старшого віку з безсимптомним перебігом хвороби зустрічаються неспецифічні симптоми, такі як спазми нижніх відділів кишечника, втомлюваність, слабкість. Спостерігається підвищена реактивна та особиста тривожність, погане самопочуття та зниження активності, порушення біоритму, розвивається астеничний синдром. У деяких випадках при цьому захворюванні може відмічатися помірне збільшення печінки, холецистит, у тому числі калькульозний, холангіт. Майже у всіх хворих виявляються зміни біохімічного складу жовчі. Тому пацієнти із СЖ входять до групи підвищеного ризику розвитку холелітіазу.

Актуально, що труднощі діагностики СЖ у новонароджених пов'язані передусім з актуальними проблемами в неонатології, зокрема, з діагностикою пігментних порушень, які виникають при обміні білірубину, коли жовтяниця спостерігається у 60% доношених та у 80% недоношених немовлят. Поліморфізм симптомів СЖ і відсутність чіткого зв'язку з рівнем білірубину в плазмі крові ускладнюють діагно-

стику цього захворювання, особливо це стосується новонароджених дітей [2,5,8].

Принципово важливе значення мають особливості лікування СЖ у новонароджених на грудному вигодовуванні. Лікування таких дітей ускладнюється тим, що ефект залежить не тільки від методики лікування дитини, але й передусім від способу життя матері, яка має дотримуватися чітких принципів лікування СЖ: уникати погрішностей у харчуванні; виключити патологічний вплив деяких медикаментів (саліцилати, пероральні контрацептиви — малюки можуть їх отримувати з грудним молоком матері); запобігати дії провокативних факторів, які можуть спричинити часті рецидиви захворювання новонародженого (інфекції, стреси) [3,10].

Профілактика СЖ полягає в медико-генетичному консультуванні в сім'ї з обтяженим спадковим анамнезом щодо цього захворювання на етапі планування народження дитини.

Мета дослідження — показати особливості перебігу та лікування синдрому Жильбера в новонародженій дитині.

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

Клінічний випадок

Наведено випадок захворювання на СЖ, клінічні прояви якого спостерігалися від народження, а також описано особливості його перебігу. Зокрема, після лікування в стаціонарі (фототерапія, урсодеокихолева кислота) у віці 1 місяця інтермітуючий напад жовтяниці з високою гіпербілірубінемією (білірубін без ознак гемолізу) розвинувся у хлопчика на 6-ту добу перебування вдома. Крім того, у ході спостереження виникли питання діагностики, лікування, профілактики рецидивів клінічних проявів захворювання та тактики ведення дитини.

Хлопчик Б., віком 1 місяць, госпіталізований до відділення раннього дитинства з неонатальними ліжками дитячої міської клінічної лікарні м. Полтави в ургентному порядку за направленням педіатра з діагнозом «Неонатальна жовтяниця», затяжний перебіг зі скаргами матері на жовтушне з бронзовим відтінком забарвлення шкірних покривів, субіктеричність склер, зригування, кишкові коліки. Хво-

ріє від народження, лікування амбулаторне (урсодеоксихолева кислота) — без ефекту.

З анамнезу відомо, що дитина народилася від II вагітності у жінки віком 30 років на тлі дисфункції плаценти, загрози переривання в II триместрі вагітності, II вчасних пологів, що відбулися природнім шляхом. Маса тіла при народженні — 2650 г, довжина — 48 см, оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині — 7 балів, на 5-й хвилині — 8 балів. Щеплений у пологовому відділенні відповідно до віку. З народження перебуває на вільному грудному вигодовуванні. Спадковий анамнез зі слів матері не обтяжений.

Під час обстеження загальний стан дитини середньої тяжкості. Тяжкість стану обумовлена наявністю жовтяниці I–II ступеня за шкалою Крамера, субіктеричність склер. Слизові оболонки вологі, м'язовий тонус дистонічний, рефлексі періоду новонародженості жваві, велике тім'ячко не напружене. Виражені прояви кон'юнктивіту. З боку внутрішніх органів патології не виявлено. Діурез достатній. Випорожнення перетравлені, жовті.

Під час перебування у відділенні проведено загальноклінічне, біохімічне та інструментальне обстеження. Загальний аналіз крові: гемоглобін — 172 г/л, еритроцити — $5,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити — $6,9 \times 10^9$ /л, кольоровий показник (КП) — 1,0, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 3 мм/год, паличкоядерні нейтрофіли — 1%, сегментоядерні — 17%, еозинофіли — 4%, лімфоцити — 68%, моноцити — 10%.

Група крові дитини — В (III), резус-негативна; матері — А (II), резус-позитивна.

Загальний аналіз сечі: без патологічних змін.

Білірубін загальний — 189,2 мкмол/л, прямий — 24,3 мкмол/л, непрямий — 164,9 мкмол/л.

Електроліти крові: калій — 4,7 ммоль/л, натрій — 132 ммоль/л, кальцій — 2,9 ммоль/л, хлор — 95 ммоль/л.

Результати інструментальних методів обстеження

Нейросонографія: внутрішньошлуночковий крововилив (ВШК) I ступеня праворуч.

Електрокардіографія (ЕКГ): ритм синусовий, частота серцевих скорочень (ЧСС) 143–171–194 за хв, виражена аритмія, тахікардія. Низькоамплітудна ЕКГ у відведеннях від кінцівок.

Ехокардіографія (ЕхоКГ): відкрите овальне вікно (ВОВ) — 2 мм, міжшлуночкова перегородка ехогенно ціла.

Дитина оглянута спеціалістами: неврологом (гіпоксично-ішемічне ураження центральної нер-

вової системи (ЦНС), ВШК I ст. праворуч, гострий період, синдром м'язової дистонії), окулістом (очне дно не змінене; кон'юнктивіт обох очей).

Проведене лікування: фототерапія, укрлів, агвантар, еспумізан, цитомоксан. Виписаний з відділення через чотири дні з поліпшенням, жовтяниця відсутня, з діагнозом «Неонатальна жовтяниця, затяжний перебіг. Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, ВШК I ст., праворуч, гострий період, синдром м'язової дистонії. Кон'юнктивіт обох очей».

У зв'язку з погіршенням загального стану дитини, появою жовтяниці шкірних покривів із бронзовим відтінком на 6-ту добу після виписки зі стаціонару хлопчик повторно в ургентному порядку госпіталізований до того самого відділення з діагнозом «Неонатальна жовтяниця, затяжний перебіг. Синдром Жильбера? Жовтяниця грудного молока?». Під час об'єктивного обстеження загальний стан дитини середньої тяжкості за рахунок жовтяниці II–III ступеня за шкалою Крамера. Після поглибленого опитування батьків дитини вдалося з'ясувати обтяжений спадковий анамнез по лінії батька дитини — СЖ, встановлений клінічно в дорослому віці.

Під час повторного обстеження в стаціонарі в загальному аналізі крові і сечі патологія не виявлена. Рівень загального білірубину — 182,6 мкмоль/л, прямого — 35,3 мкмоль/л, непрямого — 147,3 мкмоль/л, у динаміці — 125,3 мкмоль/л, 51,4 мкмоль/л, 73,9 мкмоль/л відповідно. Електроліти крові: калій — 6,0 ммоль/л, натрій — 129 ммоль/л, кальцій — 2,7 ммоль/л, хлор — 104 ммоль/л; аланінамінотрансфераза (АЛТ) — 19 МО, аспартатамінотрансфераза (АСТ) — 48 МО.

Вміст 17-ОН-прогестерону в сироватці крові — 2,1 нг/мл (норма — до 1,7 нг/мл). Рівень лактатдегідрогенази — 533,32 U/I (норма — до 430 U/I). Обстеження на вертикальні інфекції (уреоплазма, віруси герпесу I, II, VI типів, цитомегаловірус) негативні.

У зв'язку з наявністю бронзового відтінку шкіри, диселектролітних порушень у вигляді гіперкаліємії та підвищеного рівня 17-оксипрогестерону для виключення дисфункції кори наднирників, як імовірної причини гіпербілірубінемії, дитина консультована ендокринологом.

Для диференційної діагностики проведена проба з фенобарбіталом як індуктором монооксидазної системи. Позитивний результат проявився на 4-ту добу застосування препарату (1 мг/кг/добу у 2 прийоми) у суттєвому зниженні візуального рівня жовтяниці.

Молекулярно-генетичне обстеження на ген UGT1A1 — ризик розвитку СЖ у легкій або латентній формі.

Згідно з критеріями встановлення діагнозу в обстеженого хлопчика, що базувалися на оцінці клінічних симптомів (некон'югована жовтяниця без ознак гемолізу та цитолітичного синдрому) і результатів додаткових лабораторно-інструментальних досліджень — нейросонографії, ЕхоКГ, біохімічного та генетичного обстеження, встановлено остаточний клінічний діагноз «Неонатальна жовтяниця, затяжний перебіг. Синдром Жильбера. Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, гострий період, синдром м'язової дистонії. Транзиторна дисфункція кори наднирників. ВОВ. Кон'юнктивіт обох очей».

Диференційний діагноз проведено з усіма типами гіпербілірубінемії, гемолітичними анеміями, вродженим цирозом печінки, гепатитами, холецистопатіями, атрезією жовчних ходів або тонкої кишки.

Отже, тяжкість перебігу цього захворювання з інтермітуючими нападами жовтяниці з високою гіпербілірубінемією обумовлена передусім наявністю транзиторного стану в обстеженої дитини: гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС, транзиторної дисфункції

кори наднирників, ВОВ і недотриманням матір'ю чітких принципів лікування СЖ у новонародженого на грудному вигодовуванні. Особливість цього захворювання полягає в тому, що мати перебуває в групі ризику щодо народження хворої дитини у зв'язку з обтяженим спадковим анамнезом по лінії батька (синдром Жильбера). Клінічні прояви СЖ можливі як при гомозиготному статусі за геном UGT1A1, так і при гетерозиготному. У хворих із гетерозиготним статусом переважає латентний варіант перебігу захворювання.

Висновки

Під час диференційної діагностики затяжних жовтяниць у новонароджених слід завжди виключати СЖ.

Особливу настороженість викликають новонароджені діти з цим синдромом, оскільки при непрямій гіпербілірубінемії виникає ризик розвитку білірубінової енцефалопатії.

Необхідним є медико-генетичне консультування батьків з обтяженим спадковим анамнезом у плануванні народження дитини з визначенням ступеня ризику її народження із СЖ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Ehmer U, Kalthoff S, Fakundiny B. (2012). Gilbert syndrome redefined: a complex genetic haplotype influences the regulation of glucuronidation. *Hepatology*. 55 (6): 1912–1921. [Ehmer U, Kalthoff S, Fakundiny B. (2012). Gilbert syndrome redefined: a complex genetic haplotype influences the regulation of glucuronidation. *Hepatology*. 55 (6): 1912–1921].
- Gusev VD, Avdil A, Vladimirova ES, Ajdarova BD, Zhetpisova AZH. (2015). Trudnosti diagnostiki sindroma Zhil'bera u novorozhdennykh. *Medicina i ehkologiya*. 1: 15–22. [Гусев ВД, Авдил А, Владимірова ЕС, Айдарова БД, Жетписова АЖ. (2015). Трудности диагностики синдрома Жильбера у новорожденных. *Медицина и экология*. 1: 15–22].
- Ismail AQ, Gandhi A, El-Shimy N. (2011). Intractable neonatal jaundice due to hereditary spherocytosis and Gilbert's syndrome. *BMJ Case Rep*. 34: 16–25.
- Riabushko OB. (2020). Eponimichni termini v medychnii henetytsi. Aktualni problemy suchasnoi medytyny: visnyk Ukrainsoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 20; 4 (72): 237–240. [Рябушко ОБ. (2020). Епонімічні терміни в медичній генетиці. Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. 20; 4 (72): 237–240].
- Saki F, Hemmati F, Haghighat M. (2011). Prevalence of Gilbert syndrome in parents of neonates with pathologic indirect hyperbilirubinemia. *Ann. Saudi. Med*. 31 (2): 140–144.
- Skrypnyk IN, Maslova AS. (2012). Dobrokachestvennyie giperbilirubinemii. *Novosti meditsyni i farmatsii (gastroenterologiyiya)*: 419. [Скряпник ІН, Маслова АС. (2012). Доброкачественные гипербилирубинемии. *Новости медицины и фармации (гастроэнтерология)*: 419]. URL: <http://www.mif-ua.com/m/archive/article/32971>.
- Sorokman TV, Popeliuk OMB, Makarova OV. (2016). Syndrom Zhylbera: terminolohiia, epidemiolohiia, henetyka, patohenez (chastyina I). *Zdorov'e rebenka*. 8 (76): 82–86. [Сорокман ТВ, Попелюк ОМВ, Макарова ОВ. (2016). Синдром Жильбера: термінологія, епідеміологія, генетика, патогенез (частина I). *Здоровье ребенка*. 8 (76): 82–86].
- Sorokman TV, Popeliuk OMB, Makarova OV. (2017). Syndrom Zhylbera: klinika, diahnozyka, dyferentsiina diahnozyka ta likuvannia. *Zdorov'e rebenka*. 12 (1): 41–48. [Сорокман ТВ, Попелюк ОМВ, Макарова ОВ. (2017). Синдром Жильбера: клініка, діагностика, диференційна діагностика та лікування (частина II). *Здоровье ребенка*. 12 (1): 41–48.].
- Varlamova OS. (2016). Viral hepatitis A and Gilbert's syndrome. Conference on Hepatitis: modern views on the issue: Kiev. [Варламова ОС. (2016). Вірусний гепатит А та синдром Жильбера. Гепатит: сучасні погляди на проблему. Матеріали науково-практичної конференції: Київ].
- Zaja O, Tiljak MK, Stefanovic M. (2014). Correlation of UGT1A1 TATA-box polymorphism and jaundice in breastfed newborns — early presentation of Gilbert's syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 27 (8): 844–850.

Відомості про авторів:

Фесенко Марія Євгенівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії.

Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0002-9016-509X>.

Цвіренко Світлана Миколаївна — к.мед.н., зав. каф. педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії.

Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0002-2304-9136>.

Козаквич Вероніка Клавдіївна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії.

Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0001-8332-4788>.

Шербань Олена Анатоліївна — зав. відділенням раннього дитинства з неонатальними ліжками Дитячої міської клінічної лікарні м. Полтави.

Адреса: м. Полтава, вул. О. Бідного, 2.

Лебедєва Тетяна Миколаївна — к.мед.н., лікар-алерголог дитячий КНП «Чернігівська обласна дитяча лікарня».

Адреса: м. Чернігів, вул. Пирогова, 16; тел. (0462) 774532.

Стаття надійшла до редакції 23.12.2020 р., прийнята до друку 20.04.2021 р.

**Iwona Krela—Ka'zmiereczak^{1,*}, Agata Czarnywojtek^{2,3,*}, Kinga Skoracka^{1,*},
Anna Maria Rychter¹, AlicjaEwa Ratajczak¹, Aleksandra Szymczak—Tomczak¹,
Marek Ruchala², Agnieszka Dobrowolska¹**

Чи існує ідеальна дієта, яка захищає від дефіциту йоду?

¹Department of Gastroenterology, Dietetics and Internal Diseases, Poznan University of Medical Sciences, Heliodor Swiecicki Hospital, 60–355 Poznan, Poland; krela@op.pl (I.K.-K.); a.m.rychter@gmail.com (A.M.R.);alicjaewaratajczak@gmail.com (A.E.R.); aleksandra.szymczak@o2.pl (A.S.-T.); agdob@ump.edu.pl (A.D.)

²Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine, Poznan University of Medical Sciences, 60–355 Poznan, Poland; agata.rat@wp.pl (A.C.); mruchala@ump.edu.pl (M.R.)

³Department of Pharmacology, Poznan University of Medical Sciences, 60–806 Poznan, Poland

Academic Editor: Lutz Schomburg

Received: 13 December 2020. Accepted: 1 February 2021. Published: 4 February 2021

Nutrients. 2021, 13, 513. <https://doi.org/10.3390/nu13020513>

<https://www.mdpi.com/journal/nutrients>

Дефіцит йоду є глобальною проблемою, яка стосується близько 2 млрд осіб у всьому світі, причому вагітні жінки належать до групи підвищеного ризику. Профілактика йодної недостатності розпочалася в ХХ ст. і стартувала з глобальних програм йодування солі, спрямованих на підвищення рівня споживання йоду в усьому світі. Хоча це й призвело до ефективного викоринення ендемічного зобу, схоже, що йодування солі не вирішило всіх проблем. Наразі рекомендоване обмеження споживання солі, яка є основним джерелом йоду, для профілактики неінфекційних захворювань, поширеність яких зростає, таких як гіпертонія або рак. Незважаючи на те, що існують інші джерела йоду, такі як риба, морепродукти, молочні продукти, вода й овочі, високий рівень споживання оброблених харчових продуктів із високим вмістом неіонізованої солі, альтернативні дієти та обмежене споживання солі все ж можуть призвести до дефіциту йоду. Отже, дефіцит йоду залишається актуальною проблемою, яка потребує нових профілактичних рішень. Проте, схоже, що не існує дієти, яка б повністю забезпечила потребу в йоді, а додавання йоду до їжі все ж є необхідним.

Ключові слова: йодна недостатність, дієта, йод, вегетаріанська дієта, альтернативна дієта.

Is There an Ideal Diet to Protect against Iodine Deficiency?

**Iwona Krela—Ka'zmiereczak¹, Agata Czarnywojtek^{2,3}, Kinga Skoracka¹, Anna Maria Rychter¹, Alicja Ewa Ratajczak¹,
Aleksandra Szymczak—Tomczak¹, Marek Ruchala², Agnieszka Dobrowolska¹**

¹Department of Gastroenterology, Dietetics and Internal Diseases, Poznan University of Medical Sciences, Heliodor Swiecicki Hospital, 60–355 Poznan, Poland; krela@op.pl (I.K.-K.); a.m.rychter@gmail.com (A.M.R.); alicjaewaratajczak@gmail.com (A.E.R.); aleksandra.szymczak@o2.pl (A.S.-T.); agdob@ump.edu.pl (A.D.)

²Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine, Poznan University of Medical Sciences, 60–355 Poznan, Poland; agata.rat@wp.pl (A.C.); mruchala@ump.edu.pl (M.R.)

³Department of Pharmacology, Poznan University of Medical Sciences, 60–806 Poznan, Poland

Iodine deficiency is a global issue and affects around 2 billion people worldwide, with pregnant women as a high-risk group. Iodine-deficiency prevention began in the 20th century and started with global salt iodination programmes, which aimed to improve the iodine intake status globally. Although it resulted in the effective eradication of the endemic goitre, it seems that salt iodination did not resolve all the issues. Currently, it is recommended to limit the consumption of salt, which is the main source of iodine, as a preventive measure of non-communicable diseases, such as hypertension or cancer the prevalence of which is increasing. In spite of the fact that there are other sources of iodine, such as fish, seafood, dairy products, water, and vegetables, the high consumption of processed food with a high content of unionised salt, alternative diets or limited salt intake can still lead to iodine deficiency. Thus, iodine deficiency remains a relevant issue, with new, preventive solutions necessary. However, it appears that there is no diet which would fully cover the iodine requirements, and iodine food supplementation is still required.

Keywords: iodine deficiency; diet; iodine; vegetarian diet; alternative diet.

Существует ли идеальная диета, защищающая от дефицита йода?

**Iwona Krela—Ka'zmiereczak¹, Agata Czarnywojtek^{2,3}, Kinga Skoracka¹, Anna Maria Rychter¹, AlicjaEwa Ratajczak¹,
Aleksandra Szymczak—Tomczak¹, Marek Ruchala², Agnieszka Dobrowolska¹**

¹Department of Gastroenterology, Dietetics and Internal Diseases, Poznan University of Medical Sciences, Heliodor Swiecicki Hospital, 60–355 Poznan, Poland; krela@op.pl (I.K.-K.); a.m.rychter@gmail.com (A.M.R.); alicjaewaratajczak@gmail.com (A.E.R.); aleksandra.szymczak@o2.pl (A.S.-T.); agdob@ump.edu.pl (A.D.)

²Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine, Poznan University of Medical Sciences, 60–355 Poznan, Poland; agata.rat@wp.pl (A.C.); mruchala@ump.edu.pl (M.R.)

³Department of Pharmacology, Poznan University of Medical Sciences, 60–806 Poznan, Poland

Дефіцит йода являється глобальною проблемою, которая касается около 2 млрд людей во всем мире, причем беременные женщины относятся к группе повышенного риска. Профилактика йодной недостаточности началась в ХХ в. и стартовала с глобальных программ йодирования соли, направленных на повышение уровня потребления йода во всем мире. Хотя это и привело к эффективному искоренению эндемического зоба, похоже, что йодирование соли не решило всех проблем. В настоящее время рекомендовано ограничение потребления соли, являющейся основным источником йода, с целью профилактики неинфекционных заболеваний, распространенность которых растет, таких как гипертония или рак.

*Дані автори внесли однаковий внесок у роботу.

**Correspondence: kingskoracka@gmail.com; Tel.: +48-665-557-356 or +48-8691-343; Fax: +48-8691-686.

Несмотря на то, что существуют другие источники йода, такие как рыба, морепродукты, молочные продукты, вода и овощи, высокий уровень потребления обработанных пищевых продуктов с высоким содержанием неионизированной соли, альтернативные диеты и ограниченное потребление соли все же могут привести к дефициту йода. Таким образом, дефицит йода остается актуальной проблемой, которая требует новых профилактических решений. Однако, похоже, что не существует диеты, которая бы полностью покрыла потребность в йоде, а добавление йода в еду все же является необходимым.

Ключевые слова: йодная недостаточность, диета, йод, вегетарианская диета, альтернативная диета.

1. Вступ

Йод всмоктується в шлунку і тонкому кишечнику, а звідки транспортується завдяки симпортеру натрій/йод (NIS) та пендрину в щитоподібну залозу, а потім накопичується у фолікулярних клітинах. Далі в присутності перекису водню (H_2O_2) іони йоду (I^-) окислюються пероксидазою щитоподібної залози. Потім залишки тирозину йодуються, утворюючи спочатку монойодтирозин (МІТ) у положенні 3, а далі – дійодтирозин (ДІТ) у положенні 5. МІТ та ДІТ у реакції сполучення утворюють гормони тироксину (T_4) і трийодтироніну (T_3) [1,2]. Йод як мікроелемент має важливе значення в харчуванні людини, передусім завдяки своїй ролі в синтезі гормонів щитоподібної залози. Більш того, як T_4 , так і T_3 беруть участь у регуляції процесів мета-

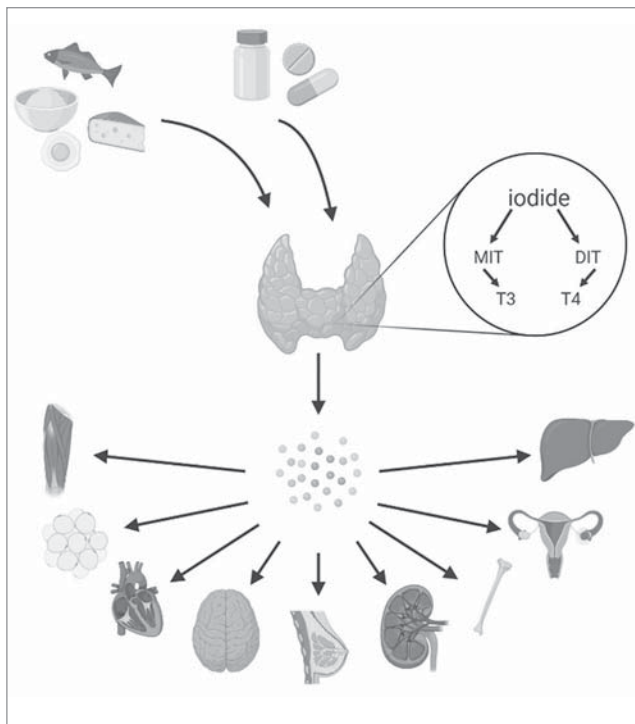


Рис. 1. Йод може надходити до організму з їжею та харчовими добавками. Основними джерелами йоду є сіль, морепродукти, риба, водорості, молоко і молочні продукти. Йод засвоюється щитоподібною залозою і використовується для синтезу МІТ (моноіодтирозину) і ДІТ (дііодтирозину), які беруть участь у біосинтезі тиреоїдних гормонів (трийодтироніну і тироксину). Рецептори гормонів щитоподібною залозою знаходяться на поверхні різних органів; таким чином, гормони щитоподібною залозою переміщуються з током крові і можуть впливати на багато систем, у тому числі на репродуктивну систему, кісткову та м'язову систему

болізму в організмі людини і відповідають за оптимальний розвиток центральної нервової системи та мозку [3,4]. Йод також є антиоксидантом і виявляє захисну дію проти запальних станів і раку [5]. Дефіцит йоду є глобальною проблемою і визначається як концентрація йоду в сечі <100 мкг/добу [3]. Дефіцит йоду поширений у східному Середземномор'ї, Азії, Східній Європі та Африці. Крім того, помірний дефіцит йоду спостерігається в Австралії, Великій Британії та Новій Зеландії, а також у певних популяційних групах, таких як вегани та вегетаріанці [6]. Фактично, достатнє споживання йоду є надзвичайно важливим для вагітних жінок, оскільки дефіцит йоду є провідною причиною розумової відсталості в дітей [7]. З 1993 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) і Дитячий фонд Організації Об'єднаних Націй (ЮНІСЕФ) рекомендують універсальне йодування солі. Наразі близько 70% домогосподарств у понад 120 країнах мають доступ до йодованої солі, тоді як у 1990 р. – менше 10% [8]. 90% йоду абсорбується в шлунку та дванадцятипалій кишці й переважно надходить зі збагаченої солі та інших джерел, таких як риба, морепродукти, молочні продукти, вода, яйця, броколі, горох або шпинат [4,9]. Однак слід зазначити, що в харчових продуктах помічені різні концентрації йоду, що, ймовірно, пов'язано з різним середовищем їх походження [10]. Як дефіцит, так і надлишок йоду можуть призводити до порушення функції щитоподібною залозою і, як наслідок, до порушення функціонування всього організму (рис. 1) [9]. Дефіцит йоду в дієті може спричинити розумову відсталість, гіпотиреоз, вроджені аномалії, зуб або низький рівень IQ, тоді як надлишок йоду зумовлює йодіндукований гіпертиреоз [6]. Отже, достатнє споживання йоду (150 мг/добу – для дорослих, 120 мг/добу – для дітей, 250 мг/добу – для вагітних) має важливе значення для правильного функціонування щитоподібною залозою [3]. Метою цього дослідження є оцінка та огляд різних дієт у пошуках найкращої для профілактики дефіциту йоду. Більш того, вивчено, які групи населення мають ризик дефіциту або надлишку йоду. Щоб зібрати літературу

з наведеної теми, здійснено пошук із посиланням на терміни «йод», «дієта», «дефіцит» у базі даних PubMed (www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, доступ 20 січня 2021 року). Також проаналізовано матеріали та звіти Iodine Global Network. Звернуто увагу на популярні дієти (наприклад, палеолітичну, безглютенову та веганську) і досліджено наявність ризику розвитку дефіциту йоду в осіб, що їх дотримуються. Ризик дефіциту йоду може підвищуватися через тип вилучених продуктів, наприклад молочних. Однак також звернуто увагу на замітники таких продуктів, які можуть знизити цей ризик. Крім того, дієти з обмеженням споживання солі та дієти на рослинній основі можуть бути пов'язані з дефіцитом йоду через зменшення або вилучення солі та продуктів тваринного походження відповідно. Також описано дієту з низьким вмістом саліцилової кислоти, безглютенову дієту і парентеральне харчування (ПХ), які пов'язані з багатьма дефіцитами поживних речовин.

2. Дефіцит йоду

2.1. Дефіцит йоду в різних групах населення

За даними ВООЗ, дефіцит йоду визначається як середня концентрація йоду в сечі <100 мкг/добу [11]. На підставі звіту Iodine Global Network за 2019 рік, який включав дітей шкільного віку, 115 країн класифіковані як кра-

їни з оптимальним рівнем йодної забезпеченості (Сполучені Штати Америки, Канада, Франція, Португалія, Велика Британія), тоді як у 23 країнах споживання йоду було занадто низьким: Буркіна-Фасо, Бурунді, Камбоджа, Фінляндія, Німеччина, Ізраїль, Ірак, Ліван, Мадагаскар, Марокко, Гаїті, Північна Корея, Мозамбік, Нікарагуа, Самоа, Таджикистан, Вануату, Норвегія, Росія, Південний Судан, Судан та В'єтнам. В Анголі та Італії рівень споживання йоду визначений як достатній (рис. 2) [12]. Як зазначалося вище, за даними ВООЗ, близько 2 млрд осіб належать до групи ризику йододефіциту [13]. Однак слід зазначити, що цей звіт базується на результатах концентрації йоду в сечі дітей шкільного віку, і, таким чином, не може відображати йодний статус, наприклад, вагітних жінок. Більш того, кількість даних щодо йодного статусу в різних популяціях залишається недостатньою [14]. Більшість проаналізованих статей демонструють появу дефіциту йоду в популяції жінок дітородного віку, що вказує на проблему охорони здоров'я щодо поліпшення йодного статусу зазначеної групи жінок [15,16]. Gizak та співавт. підкреслили, що недостатнє споживання йоду вагітними жінками залишається проблемним, оскільки воно є недостатнім у 39 із 72 країн [17].

Вагітні та жінки, які годують груддю, є особливо вразливими до дефіциту йоду, тому вжи-



Рис. 2. Недостатнє споживання йоду спостерігається в багатьох регіонах, переважно в країнах Африки та Азії. Оптимальне споживання йоду відмічається, зокрема, в США, Канаді та деяких країнах Європи. Однак у багатьох європейських регіонах споживання йоду є недостатнім

вання йодованої солі може бути недостатнім, і слід розглянути питання про додаткові йодні добавки [18].

2.2. Наслідки дефіциту йоду для здоров'я

Наслідки дефіциту йоду для здоров'я можуть стосуватися людей будь-якого віку: дорослих, підлітків, дітей, немовлят і плодів. Так само, як формування зоба, так і вразливість до ядерного опромінення впливають на будь-які вікові групи. У дорослих дефіцит йоду пов'язаний з порушенням розумової функції, зниженням продуктивності праці, зобом і гіпотиреозом, а в дітей і підлітків — із розумовою відсталістю й затримкою росту. Більш того, підвищується частота папілярного раку щитоподібної залози (ПРЩЗ) порівняно з фолікулярним раком щитоподібної залози (ФРЩЗ) і становить від 0,19 до 1,7 відповідно [19]. На цей час вважається, що введення добавок йоду суб'єктам зі значним дефіцитом йоду може призводити до збільшення співвідношення ПРЩЗ/ФРЩЗ [20,21]. Перехід ФРЩЗ до ПРЩЗ може бути пов'язаний з підвищеною швидкістю мутації V600E BRAF (серин-треонінкінази B-Raf) [22].

2.3. Дефіцит йоду та рак молочної залози

Причинно-наслідковий зв'язок між дефіцитом йоду, порушенням функції щитоподібної залози та раком молочної залози спостерігається вже понад 100 років [23–25]. Йод абсорбується через симпортер натрію йодиду в залозистій тканині молочної залози, і його роль полягає в стимулюванні росту нормальної тканини [26]. Насправді наукові дослідження довели роль йоду як антиоксидантного агента в молочній залозі [27,28]. Таким чином, висловлено припущення, що дефіцит йоду підвищує ризик розвитку раку молочної залози за двома механізмами. Перший пов'язаний з прямим впливом на залозисту тканину грудей, що можна пояснити підвищеною чутливістю до естрадіолу за наявності дефіциту йоду, а другий — з порушенням функції щитоподібної залози і, отже, гіпотиреозом як наслідком дефіциту йоду [26]. Численні дослідження демонструють зв'язок між гіпотиреозом, особливо аутоімунним, і раком молочної залози; однак такий взаємозв'язок є суперечливим [24,29–34]. Примітно, надмірне споживання йоду, що стимулює активність рецептора естрогену альфа (ER- α), негативно впливає на ризик розвитку раку молочної залози [35]. Водночас порушення функції щитоподібної залози може призво-

дити до уповільнення росту пухлини та до ускладнення діагнозу підвищеною інвазивністю пухлини [26]. В Японії спостерігається майже в 3 рази нижча частота раку молочної залози порівняно з США; проте рівень захворюваності на рак молочної залози серед японських жінок, які мешкають у США, був подібним до інших жінок. Це свідчить про те, що збагачена йодом дієта може слугувати профілактикою розвитку раку молочної залози. Отже, дієти з низьким вмістом йоду пов'язані з підвищеним ризиком розвитку раку молочної залози, а це вказує на необхідність зниження дефіциту йоду у всіх вікових групах.

2.4. Дефіцит йоду у вагітних жінок

Адекватний рівень забезпечення потреби в йоді особливо важливий для жінок дітородного віку. Слід зазначити, що не тільки важкий дефіцит йоду а матері, але і його легка та помірною недостатність пов'язані з наслідками, що проявляються в дітей.

Levie та співавт. провели метааналіз даних окремих учасників досліджень із трьох проспективних популяційних когорт для вивчення взаємозв'язку між йодним статусом матері під час вагітності та IQ немовлят у 6180 парах мати-дитина з трьох країн. Метою дослідження було виявлення критичних періодів чутливих до впливу субоптимальної доступності йоду. Це дослідження показало, що легкий або помірний дефіцит йоду, особливо в першому триместрі вагітності, пов'язаний зі зниженням вербального IQ дітей [36].

Крім того, результати, отримані в поздовжньому дослідженні батьків і дітей (Avon Longitudinal Study of Parents and Children), показали наявність зворотної кореляції між низьким йодним статусом матері в першому триместрі та показниками IQ дітей віком 8 років, а також із точністю читання, розуміння та оцінкою читання у віці 9 років. Це дослідження охопило 1040 вагітних жінок із дітьми з Великої Британії [37].

У дослідженні Gietka—Czernel та співавт. [38], в якому взяли участь 100 вагітних жінок із нормальною функцією щитоподібної залози в 5–38 тижнів вагітності, де лише 35% суб'єктів вживали йодні добавки, а 59% перебували на дієті, багатій на йодовмісні продукти. Причому зоб був виявлений у 28% вагітних жінок. Більш того, дефіцит йоду також може призводити до спонтанного абортів, мертвородження, вродженого кретинізму, вроджених вад розвитку,

Таблиця 1

Рекомендовані добові норми та достатнє споживання йоду [45,46]

Група	РДН (рекомендовані добові норми), мкг	Достатнє споживання йоду, мкг
0–6 місяців		110
7–12 місяців		130
1–3 роки	90	
4–8 років	90	
9–13 років	120	
14–18 років	150	
≥19 років	150	
Вагітність	220	
Жінки, що годують груддю	290	

Таблиця 2

Вміст йоду в обраних продуктах харчування [10, 57–59]

Продукт	Вміст йоду в продукті (мкг на 100 г продукту)
Тріска свіжа	110
Лосось свіжий	7,7–44
Щука свіжа	8
Кефір 2% жирності	7,5
Знежирене молоко	19,5–21
Сир жирний	7,7–30
Курячі яйця	9,5–57,6
Вівсяні пластівці	0,5–5,9
Овочі	1–31
Горіхи	4–9
Сіль йодована	2293

неправильного розвитку мозку плода та підвищеного ризику перинатальної смертності [39,40].

3. Рекомендоване споживання йоду

3.1. Споживання йоду з їжею, збагачення йодом та рекомендації

Споживання йоду корелює з його концентрацією в крові, тому необхідним є правильне споживання йоду [41]. Однак збагачення йодом необхідне для задоволення щодобових потреб у йоді. Так, помічений зв'язок між підвищенням рівня споживання хліба, збагаченого йодом, і споживанням належної кількості йоду [42].

У деяких країнах (наприклад, США) йодування солі рекомендоване, але не обов'язкове [43]. Воно є обов'язковим у Польщі, Китаї та Данії, але є добровільним — у Голландії та Великій Британії. Цікаво, що в Австралії та Новій Зеландії йодування солі не обов'язкове, але йодовану сіль застосовують у випіканні хліба. Рівень йодування солі в різних країнах варіюється від 8 до 100 мг йоду/кг солі [44]. Рекомендовані добові норми (РДН) і достатнє споживання йоду наведено в таблиці 1.

3.2. Харчові джерела йоду

Риба, морепродукти, молоко, молочні продукти, овочі та фрукти вважаються надійними джерелами йоду. Однак рибу зазвичай вживають недостатньо часто, щоб забезпечити добову потребу в йоді [47]. Кількість йоду в овочах і фруктах залежить від типу ґрунту, в який вони були висаджені [45], а вміст йоду в ґрунті неоднаковий у різних регіонах світу. Вміст йоду в морських рослинах вищий, ніж у наземних [48]. Більш того, вміст йоду в молоці та молочних продуктах також коливається від 200 мкг/л і навіть до 1000 мкг/л [49].

Існує ряд факторів, що впливають на концентрацію йоду в молоці, наприклад, управління фермою та утримання тварин (на відкритому повітрі або в приміщенні), що пов'язані зі споживанням йоду [50]. Крім того, концентрація йоду в органічному молоці нижча, ніж у звичайному. Слід зазначити, що концентрація йоду в органічному молоці не залежить від його жирності [51]. Більш того, вміст йоду в молоці взимку значно вищий, ніж улітку, оскільки надої найвищі в літньо-осінні місяці (як правило, це час отелення), тому концентрація мікроелементів нижча [52]. Mullan та співавт. також зазначають, що концентрація йоду в молоці взимку вища, ніж улітку. Крім того, концентрація йоду в сечі серед дівчат нижча влітку, ніж узимку, що позитивно корелює зі споживанням молока [53]. Насправді існують відмінності щодо концентрації йоду в молоці між різними регіонами взимку та влітку, що дає змогу припустити, що концентрація йоду залежить від вигодовування тварин [54]. За даними Hejtm'nikov' та співавт., вміст йоду в навколишньому середовищі впливає на концентрацію йоду в молоці [55].

Незважаючи на те, що загалом рекомендують обмежити споживання солі, вона, як і раніше, залишається основним джерелом йоду, наприклад, у Словенії йодована сіль є основним джерелом йоду в підлітків. Однак слід зазначити, що, хоча рівень споживання йоду виявився достатнім, споживання солі виявилось надмірним, таким чином, зниження споживання солі мало б бути пов'язаним з іншими харчовими інтервенціями для забезпечення добової потреби в йоді [56]. Вміст йоду в обраних харчових продуктах наведений у таблиці 2 для узагальнення даних про вміст йоду у продуктах харчування.

4. Дієти та зниження споживання йоду

4.1. Гіпертонія та дієта з обмеженням споживання солі

Наприкінці ХХ ст. зростання рівня поширеності серцево-судинних захворювань (ССЗ) спостерігалось переважно в розвинених країнах. Це пов'язано з такими факторами, як зміна способу життя, зниження фізичної активності та підвищення споживання оброблених продуктів харчування з високим вмістом солі, жиру та енергії. Оскільки спостерігалось зростання рівня смертності внаслідок ССЗ, були ініційовані профілактичні програми, у тому числі рекомендовано зниження споживання солі, оскільки споживання солі корелює з підвищеним ризиком гіпертонії, інсульту, атеросклерозу або декількох типів раку [10,60]. У 2006 і 2007 роках під час консультацій експерти ВООЗ рекомендували обмежити споживання солі в максимальній кількості 5 г солі на добу (2 г натрію). Але в Польщі щодня споживається близько 13,5 г солі, що може здатися високим показником порівняно з іншими європейськими країнами. Однак в інших не європейських країнах споживання солі може сягати навіть 20 г/добу [7,10,61]. Здається досить іронічним, що рекомендують обмежити споживання солі, тоді як раніше сіль використовували як засіб, спрямований на запобігання дефіциту йоду. Проте ВООЗ вказує, що йодування солі є економічно вигідним, а йод не впливає на смак солі [62]. На цей час рекомендують збагачувати 1 кг солі 20–40 мг йоду, залежно від фактичного споживання солі в конкретній країні [7]. Більш того, якщо взяти Польщу за приклад, то для забезпечення рекомендованого споживання йоду для дорослих (150 мкг/добу) слід вживати 6,5 г солі. Отже, легко помітити, що споживання інших джерел йоду є необхідним для задоволення потреб у йоді та солі. Крім того, це життєво важливо для людей, які обмежують споживання солі, або тих, хто дотримується будь-якого типу елімінаційної дієти [61].

4.2. Веганські та вегетаріанські дієти

Сьогодні веганські та вегетаріанські дієти набувають все більшого визнання. Вегетаріанці не вживають м'яса, риби та морепродуктів (вживання молочних продуктів та яєць залежить від типу вегетаріанської дієти). З іншого боку, при веганській дієті, як більш радикальний тип, не вживають усіх продуктів тваринного походження. Правильно збалансовані веганські та вегета-

ріанські дієти вважаються безпечними на всіх етапах життя, навіть під час вагітності та в дитинстві [63]. Однак неправильно складена вегетаріанська дієта може спричинити дефіцит білків, ненасичених жирних кислот омега-3 та деяких вітамінів й мінералів, таких як вітамін В₁₂, вітамін D, кальцій, цинк, залізо або йод [64]. Як зазначалося вище, молоко та молочні продукти є джерелами йоду, виключення яких може призводити до йодної недостатності серед веганів і вегетаріанців. Фактично морські водорості є основним джерелом йоду у вегетаріанських дієтах [65]. Вегани та вегетаріанці, які не вводять морські водорості до раціону або не вживають добавки з йодом, є більш уразливими до дефіциту йоду, ніж люди, що дотримуються менш обмежувальної дієти [63]. Більш того, серед вегетаріанців спостерігається високе споживання сої, яка є джерелом білка, заліза, цинку та вітамінів групи В [66]. З іншого боку, за даними досліджень *in vitro*, ізофлавіони сої, тобто геністеїн та даїдзеїн, можуть впливати на функцію пероксидази щитоподібної залози [65,67]. Крім того, соя також може негативно впливати на функцію щитоподібної залози при дефіциті йоду [65,66]. Проте слід зазначити, що термічна обробка усуває більшість соєвих гойтрогенів, а їх споживання не слід обмежувати для запобігання дефіциту йоду. Отже, здається, що обмежене споживання хрестоцвітних овочів та сої може розглядатися серед осіб з гіпотиреозом із низьким споживанням йоду [64,65].

4.3. Безглютенова дієта

Люди, які страждають на целиакією, мають дотримуватися безглютенової дієти. Вона передбачає вилучення з раціону пшениці, жита, ячменю та вівса (у певних випадках). З іншого боку, рекомендують вживати натуральні безглютенові зерна, овочі (у тому числі бобові), фрукти, м'ясо та рибу, молочні продукти та заміники традиційних продуктів із глютенном (із вмістом глютену не вище 20 мг/кг) [68,69]. Вісі та співавт. помітили, що безглютенова дієта зазвичай містить мало білків, вітамінів D і В₁₂, фолієвої кислоти, заліза, цинку, магнію та кальцію [70]. Крім того, помічено, що особи, які дотримуються безглютенової дієти, споживають недостатню кількість селену, рибофлавіну, ніацину та тіаміну з одночасним високим споживанням жирів, вуглеводів та натрію [71]. Однак, за даними сучасних досліджень, безглютенова дієта не пов'язана з підвищеним ризиком дефіциту йоду [69].

4.4. Споживання йоду та молочні продукти

Як вже зазначалося, молочні продукти є одним із джерел йоду. Хоча споживання молока та молочних продуктів варіюється залежно від країни та популяції, вони залишаються одним із найбільш важливих джерел йоду і можуть забезпечувати близько 13–64% добової потреби [72,73]. У Великій Британії, Норвегії та Франції споживання молока та молочних продуктів забезпечує 38%, 60% і 40% споживання йоду відповідно [74-76]. Крім того, молочні продукти слід часто вживати, особливо в тих країнах, де збагачення солі йодом не є обов'язковим або де доступність йодованої солі є обмеженою. Однак слід мати на увазі, що кількість йоду в молочних продуктах різниться та залежить від сезону, практики ведення господарства, переробки молока та збагачення кормів для тварин [77].

Споживання молочних продуктів зазвичай є нижчим за рекомендований рівень, хоча відповідно до діючих дієтичних рекомендацій необхідно вживати 2-4 порції на добу знежирених молочних продуктів, або з низьким вмістом жиру. Однак рекомендації є специфічними для кожної країни а, отже, можуть різнитися між собою [78]. Низький рівень споживання молочних продуктів може бути пов'язаний із недостатнім споживанням деяких мінералів, таких як кальцій, магній, калій, йод, або вітамінів, таких як вітамін D [79]. Дослідження в Ізраїлі показало, що хоча молоко та молочні продукти були багаті на йод, споживання йоду населенням є недостатнім через низький рівень споживання молочних продуктів та молока [77]. Більш того, нижчий рівень споживання молочних продуктів пов'язаний з нижчим рівнем споживання йоду порівняно зі споживанням двох або більше порцій молочних продуктів на добу серед вагітних жінок [80]. Дослідження Little in Norway (LiN) у Норвегії показало зв'язок між споживанням молочних продуктів та концентрацією йоду в сечі, співвідношенням йоду та креатиніну серед вагітних жінок; однак загальне споживання йоду все ж не відповідало чинним рекомендаціям [75]. В Австралії, з іншого боку, хоча вагітні жінки споживали йод у достатній кількості, менше 50% із них могли задовольнити розрахункову середню потребу в йоді виключно з їжі без йодної саплементації, з молочними продуктами як основного джерела дієтичного йоду [81]. Йодофори (йодовмісні дезінфікуючі засоби) застосовуються в молочній промисловості та впливають на вміст йоду в

молоці та молочних продуктах. Хоча таке контаміноване йодом молоко є значним джерелом йоду в декількох країнах, наприклад, в Австралії, застосування йодофори зменшується, що призводить до зниження концентрації йоду в молоці, а також до зниження загального рівня споживання йоду [82]. Насправді молоко та молочні продукти все частіше замінюються не коров'ячим молоком та продуктами рослинного походження, які рідко збагачені йодом, що, можливо, призводить до дефіциту йоду серед вегетаріанців [83]. Важливо зауважити, що додавання водоростей до рослинних продуктів для збагачення їх кальцієм може підвищити вміст йоду, хоча концентрація йоду залежить від типу екстракту водоростей.

4.5. Парентеральне харчування

Хоча пероральне всмоктування йоду є високим (близько 90%) й ефективним, ПХ пов'язане з ризиком йодної недостатності через низький вміст йоду в парентеральних сумішах [84]. Однак регулярне додавання йоду до формул для ПХ зазвичай не рекомендується і варіюється залежно від рекомендацій. З одного боку, щитоподібна залоза зберігає достатньо йоду для задоволення потреб у ньому протягом близько трьох місяців, а пацієнти з довготривалим ПХ можуть споживати достатню кількість йоду зі стандартної дієти (за умови належного всмоктування йоду в дванадцятипалій кишці) [85,86]. З іншого боку, йод додають до формули ПХ у Європі, хоча не додають у США. Однак Американське товариство парентерального та ентерального харчування (ASPEN) рекомендує замінити наявні парентеральні полівітамінів та полімікроелементні продукти, у тому числі добавки йоду [87]. У дослідженні Willard та співавт. формули ПХ містили невелику кількість йоду (кількість йоду не вказана на етикетках розчинів). Пацієнтам, які отримували тривале ПХ було необхідно близько 5,6 л/добу суміші для забезпечення рекомендованої добової норми (РДН), тоді як стандартне введення ПХ становить приблизно 1,8–2,4 л/добу [88]. Однак, за даними дослідження Navarro та співавт., у пацієнтів із синдромом короткої кишки спостерігалось споживання йоду в рекомендованій кількості за дотримання стандартної дієти, причому не помічено змін у йодному статусі [89]. Крім того, розчини повідон-йоду, які раніше застосовувалися для дезінфекції шкіри (причому йод абсорбується через шкіру), були замінені антисептиками на основі хлоргексиди-

ну [87]. Findik та співавт. свідчать, що використання розчинів повідон-йоду під час кесаревого розтину впливає на рівень вільного трийодтироніну (fT₃) тиреотропного гормону (ТТГ) у матері, хоча не помічено статистично суттєвого впливу на рівень йоду в сечі [90]. Крім того, повідомляється, що застосування йодовмісних антисептиків підвищує рівень йоду в сечі, не впливаючи на рівень ТТГ у новонароджених [91]. Застосування йодовмісних розчинів як шкірного дезінфікуючого засобу в новонароджених категорично заборонене, а контактування з повідон-йодом під час кесаревого розтину слід контролювати, зважаючи на можливі захворювання щитоподібної залози [92]. Більш того, що стосується немовлят, йодовмісних дезінфікуючих засобів та додаткового вмісту йоду в розчинах для ПХ було достатньо, а в додаткових добавках не було потреби. Однак через те, що в цей час використовуються нейодовані антисептики, слід розглянути можливість додавання йоду [86,93].

4.6. Палеолітична дієта

Дієта палеолітичного типу (ДПТ) зазвичай застосовується для зниження маси тіла. Вона базується на продуктах, які споживалися ще до того, як людство перейшло до сільського господарства. Таким чином, при цій дієті вилучаються такі продукти, як оброблені масла, молочні продукти, зернові, бобові, сіль або рафінований цукор. З іншого боку, споживання пісного м'яса, горіхів, яєць, фруктів та овочів є високим [94]. Незважаючи на те, що м'ясо може бути джерелом йоду, дослідження Franke та співавт. показало, що вміст йоду у свинині низький, навіть якщо корм тварин збагачений йодом [95]. Беручи до уваги вищезгаданий факт, особи, що дотримуються ДПТ, можуть бути в групі ризику дефіциту йоду. Згідно з Mapousou та співавт., ДПТ пов'язана з ризиком легкого дефіциту йоду, тому, як запропонували автори, слід розглянути необхідність вживання добавок йоду [96]. Аналогічні результати отримані в дослідженні Genonial, де в групі, яка дотримувалася ДПТ, виявлено нижчий рівень споживання декількох мікроелементів, у тому числі йоду, ніж у групі, яка дотримувалася рекомендацій щодо здорового харчування. Проте, як відзначають автори, питання вживання солі та чи була вона йодована, можливо, є недооціненим [94]. Як зазначають у систематичному огляді Churuangsuk та співавт., споживання йоду знижується за дотримання будь-

якої дієти з низьким вмістом вуглеводів (НВД). Оскільки продукти, багаті на вуглеводи, не є основним джерелом йоду, можна припустити, що це спостереження пов'язано з обмеженим споживанням молочних продуктів при дотриманні НВД [97]. Однак із точки зору споживання йоду має значення не тільки кількість вуглеводів, але і їх якість. Як свідчить дослідження Louie та співавт., австралійські діти і підлітки, які споживали вуглеводи з продуктів із високим глікемічним індексом, мали значно вищий ризик незадоволення потреб у йоді [98]. Якщо раціон наших предків був із нижчим вмістом вуглеводів та йоду, ніж нинішні дієти, виникає питання, як це могло вплинути на сучасні потреби в йоді і чи пов'язані вони з йододефіцитними станами (ЙДС). Цікаво, що зміни в харчуванні людини у зв'язку з розвитком промисловості й сільського господарства призвели до зростання рівня Т₃, яке, своєю чергою, привело до підвищення потреб у йоді [99]. Таким чином, дотримання ДПТ на цей час може бути оманливим і пов'язаним із підвищеним ризиком ЙДС.

4.7. Низькосаліцилатна дієта

Дієта з низьким вмістом саліцилату передбачає виключення саліцилатів із раціону через несприятливу реакцію людського організму на ацетилсаліцилову кислоту. Деякі фрукти та овочі, мариновані або сушені продукти, а також мед, більшість спецій, яблучний оцет, горіхи, фруктові та овочеві соки та фруктові сиропи багаті на саліцилати [100–102]. Отже, з огляду на кількість харчових продуктів, які слід вилучити з раціону, дієта з низьким вмістом саліцилатів може підвищити ризик дефіциту поживних речовин. Згідно з Szczuko та співавт., споживання йоду виявилось недостатнім та нижчим за рекомендовані показники серед чоловіків і жінок, які дотримувалися дієти з низьким вмістом саліцилатів [102]. Фактично, чим більшою є різниця між рекомендованою та фактичною дозами, тим меншою є кількість калорій — 52,19 мкг, 37,78 мкг і 12,27 для дієт у 1500 ккал, 2000 ккал і 2500 ккал відповідно. Однак відмінності можна пояснити тим, що чим вища кількість калорій, тим більшим є загальне споживання їжі, у тому числі багатих на йод продуктів. Крім того, розвиток ЙДС унаслідок дотримання обмежувальних дієт спостерігається в інших випадках [103–105]. Отже, надважливо оцінювати споживання поживних речовин, у тому числі йоду,

серед осіб, що дотримуються обмежувальних дієт, через потенційний ризик розвитку дефіциту поживних речовин.

5. Надмірне споживання йоду

5.1. Надмірне споживання йоду серед різних груп населення

Надмірне споживання йоду спостерігається набагато рідше. Надмірне споживання йоду відмічається переважно в азійських країнах, таких як Японія або Корея, де морські водорості вже понад 13 тис. років відіграють важливу роль у місцевій кухні [106,107]. Європейське агентство з безпечності харчових продуктів (EFSA) та ВООЗ розглядають такі значення допустимої верхньої межі споживання йоду, прийняті Науковим комітетом із харчових продуктів (SCF) та Інститутом медицини (ІОМ), а саме: 600 мкг/добу та 1100 мкг/добу відповідно [13,46,108,109]. Однак в Японії середньодобове споживання йоду становить близько 500–1000 мкг/добу, а в деяких регіонах — майже 20 000 мкг/добу [107,110]. Незважаючи на те, що більшість населення може переносити високі дози йоду завдяки внутрішнім механізмам саморегуляції в щитоподібній залозі, спостерігаються випадки йодасоційованих порушень функції щитоподібної залози [111]. Ризик надмірного споживання йоду переважно пов'язаний зі споживанням морських водоростей та саплементациєю ними. Вміст йоду в водоростях значно різниться залежно від типу та географічного походження та може коливатися від 0,06 мг/100 г до 624,5 мг/100 г сухої маси [107,112]. Крім того, відсутність інформації про вміст йоду на етикетці товару також є проблемою [112]. Наприклад, середньодобове споживання морських водоростей в Японії становить близько 4–7 г/добу [107]. Більш того, через підвищений рівень споживання солі рекомендована добова норма споживання йоду також може бути перевищена, тому слід звернути увагу на роль йодування солі та йодного статусу в популяції [106]. Також необхідно обережно застосовувати добавки на основі морських водоростей, особливо вагітним жінкам [112,113]. Надлишок йоду також може призводити до тиреотоксикозу, наприклад, феномену Йод-Базедова, який виникає в процесі лікування або ремісії хвороби Грейвса, чи туберозного зоба в людей, які проживають у районах йодної недостатності [114]. Крім того, споживання належної кількості йоду є важливим у розвитку плода. Фактично, підвищена потреба в цьому

мінералі у вагітних жінок викликана вдвічі збільшеним продукуванням гормонів щитоподібної залози, проходженням йоду через гематоплацентарний бар'єр та підвищеним нирковим кліренсом цього елемента [18,115]. У разі вагітності і годування груддю потреба в йоді у вигляді пероральних добавок підвищується до 220–290 мкг/добу. Однак Американська асоціація щитоподібної залози рекомендує вживати йод у дозі 150 мкг/добу для забезпечення нормального розвитку мозку та нервової системи плода та дитини [116]. За даними ВООЗ, надмірне споживання йоду (з концентрацією йоду в сечі >500 мкг/л) може негативно впливати на функцію щитоподібної залози, що може призводити до субклінічного гіпотиреозу, тоді як концентрація йоду в сечі 150–249 мкг/л є показником достатнього споживання йоду для вагітних, хоча не для всіх пацієнтів [117,118]. Більш того, зростає частота раку щитоподібної залози, що пов'язано з декількома факторами, наприклад, із надмірним споживанням йоду або ожирінням [115,119].

5.2. Фармакотерапія та надмірне споживання йоду

Фармакологічні дози йоду, що навіть у 1000 разів перевищують добову потребу, містяться в багатьох медичних речовинах, наприклад, йодовмісних контрастних речовинах (140–400 мг йоду на 1 мл), дезінфікуючих засобах (10 мг йоду на 1 мл), аміодароні (одна 200 мг таблетка містить 75 мг йоду) або розчині Люголю (127 мг йоду в 20 краплях) [120]. Здорова щитоподібна залоза має захисний механізм від надмірного споживання йоду, який називається ефектом Вольфа—Чайкова, що тимчасово пригнічує біосинтез тиреоїдних гормонів [110,121]. Структурна формула аміодарону, похідного бензофурану, подібна до Т₄. Молекула цієї речовини містить два атоми йоду, що становить близько 37,5% його маси, з яких 10% щоденно деіонізуються до йоду. Таким чином, із 200–400 мг аміодарону щодоби надходить 6–12 мг йоду, отже, якщо 150–200 мкг йоду вважається добовою нормою, потреба в йоді перевищується багаторазово [122]. Відсутність вищезазначених захисних механізмів може спричинити гіпотиреоз серед осіб, які отримують аміодарон [121].

6. Висновки

Як дефіцит йоду, так і його надмірне споживання можуть призводити до несприятливих

наслідків для здоров'я. Група, яка найбільш вразлива до ризику розвитку йодної недостатності через підвищену потребу в йоді, — вагітні жінки. Слід зазначити, що зростаюча поширеність раку молочної залози також може бути пов'язана з низьким рівнем споживання йоду, тому моніторинг споживання йоду має стати одним із заходів профілактики раку молочної залози. Деякі дієти, такі як веганська, вегетаріанська, палеолітична або дієта з низьким вмістом саліцилатів, також пов'язані з підвищеним ризиком дефіциту йоду, однак насправді будь-яка неправильно збалансована дієта може спричинити дефіцит йоду. Цікаво, що декілька асоціацій рекомендують обмежити споживання молочних жирів, що може впливати на споживання молочних продуктів у цілому, і таким чином — на споживання йоду. Завдяки глобальній рекомендації йодування солі значно поліпшився йодний статус в усьому світі. Наприклад, запровадження йодування солі сприяло усуненню ЙДС у дітей шкільного віку в Китаї та зниженню рівня захворюваності на зуб

всіх областях Індії [123,124]. Однак деякі питання залишаються невирішеними. Обмежене споживання солі рекомендується для профілактики різних неінфекційних захворювань, таких як гіпертонія, інсульт або атеросклероз. Крім того, споживання оброблених харчових продуктів, які не обов'язково містять йодовану сіль, також впливає на споживання йоду та йодний статус. Слід мати на увазі, що досягнення адекватного йодного статусу у вагітних жінок може призводити до надмірного йодного статусу в дітей. Тому необхідно знайти інші альтернативи, крім йодованої солі, для запобігання дефіциту йоду. Однак в деяких країнах, особливо в країнах із низьким рівнем доходу, слід впроваджувати й пропагувати програми універсального йодування солі для запобігання зубу і ЙДС. Крім того, важливо пам'ятати, що не існує ідеальної дієти, яка б повністю забезпечувала потребу в йоді, а це свідчить про те, що збагачення йодом та застосування йодної саплементції мають вирішальне значення.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Ingbar, S.H. Autoregulation of the Thyroid. Response to Iodide Excess and Depletion. *Mayo Clin. Proc.* 1972, 47, 814–823.
- Pisarev, M.A. Thyroid Autoregulation. *J. Endocrinol. Investig.* 1985, 8, 475–484. [CrossRef]
- O'Kane, S.M.; Mulhern, M.S.; Pourshahidi, L.K.; Strain, J.J.; Yeates, A.J. Micronutrients, Iodine Status and Concentrations of Thyroid Hormones: A Systematic Review. *Nutr. Rev.* 2018, 76, 418–431. [CrossRef]
- Pironi, L.; Guidetti, M.; Agostini, F. Iodine Status in Intestinal Failure in Adults. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2015, 18, 582–587. [CrossRef] [PubMed]
- Zbigniew, S. Iodine Prophylaxis in the Lights of the Last Recommendation of WHO on Reduction of Daily Salt Intake. *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.* 2017, 11, 39–42. [CrossRef]
- Santos, J.A.R.; Christoforou, A.; Trieu, K.; McKenzie, B.L.; Downs, S.; Billot, L.; Webster, J.; Li, M. Iodine Fortification of Foods and Condiments, Other than Salt, for Preventing Iodine Deficiency Disorders. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019, 2, CD010734. [CrossRef] [PubMed]
- Angermayr, L.; Clar, C. Iodine Supplementation for Preventing Iodine Deficiency Disorders in Children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004, CD003819. [CrossRef] [PubMed]
- Pearce, E.N.; Andersson, M.; Zimmermann, M.B. Global Iodine Nutrition: Where Do We Stand in 2013? *Thyroid* 2013, 23, 523–528. [CrossRef]
- Carlsen, M.H.; Andersen, L.F.; Dahl, L.; Norberg, N.; Hjartaker, A. New Iodine Food Composition Database and Updated Calculations of Iodine Intake among Norwegians. *Nutrients* 2018, 10, 930. [CrossRef]
- Pyka, B.; Zielen' -Zynek, I.; Kowalska, J.; Ziolkowski, G.; Hudzik, B.; Ga, sior, M.; Zubelewicz-Szkodzin' ska, B. Iodine Dietary Recommendations- in Search of a Consensus between Cardiologists and Endocrinologists. *Folia Cardiol.* 2019, 14, 156–160. [CrossRef]
- Pearce, E.N.; Lazarus, J.H.; Moreno-Reyes, R.; Zimmermann, M.B. Consequences of Iodine Deficiency and Excess in Pregnant Women: An Overview of Current Knowns and Unknowns. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016, 104 (Suppl. 3), 918S–923S. [CrossRef]
- The Iodine Global Network. Global Scorecard of Iodine Nutrition in 2020 in the General Population Based on School-Age Children (SAC); IGN: Ottawa, ON, Canada, 2020.
- De Benoist, B.; McLean, E.; Andersson, M.; Rogers, L. Iodine Deficiency in 2007: Global Progress since 2003. *Food Nutr. Bull.* 2008. [CrossRef] [PubMed]
- Wong, E.M.; Sullivan, K.M.; Perrine, C.G.; Rogers, L.M.; Pena-Rosas, J.P. Comparison of Median Urinary Iodine Concentration as an Indicator of Iodine Status among Pregnant Women, School-Age Children, and Nonpregnant Women. *Food Nutr. Bull.* 2011, 32, 206–212. [CrossRef]
- Panth, P.; Guerin, G.; DiMarco, N.M. A Review of Iodine Status of Women of Reproductive Age in the USA. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019, 188, 208–220. [CrossRef] [PubMed]
- Adalsteinsdottir, S.; Tryggvadottir, E.A.; Hrolfsdottir, L.; Halldorsson, T.I.; Birgisdottir, B.E.; Hreidarsdottir, I.T.; Hardardottir, H.; Arohonka, P.; Erlund, I.; Gunnarsdottir, I. Insufficient Iodine Status in Pregnant Women as a Consequence of Dietary Changes. *Food Nutr. Res.* 2020, 64. [CrossRef]
- Gizak, M.; Rogers, L.; Gorstein, J.; Zimmermann, M.; Andersson, M. Global Iodine Status in School-Age Children, Women of Reproductive Age, and Pregnant Women in 2017. In Proceedings of the Presented as a poster at Nutrition 2018, the American Society for Nutrition Annual Conference, Boston, MA, USA, 9–12 June 2018.
- Gietka-Czernel, M. Iodine Prophylaxis. *Post,epy Nauk Med.* 2015, XXVIII, 839–845.
- Williams, E.D. Dietary iodide and thyroid cancer. In *Thyroid Disorders Associated with Iodine Deficiency and Excess*; Hall, R., Kobberling, J., Eds.; Raven Press: New York, NY, USA, 1985; pp. 201–207.
- Dijkstra, B.; Prichard, R.S.; Lee, A.; Kelly, L.M.; Smyth, P.P.A.; Crotty, T.; McDermott, E.W.; Hill, A.D.K.; O'Higgins, N. Changing Patterns of Thyroid Carcinoma. *Ir. J. Med. Sci* 2007, 176, 87–90. [CrossRef]
- Harach, H.R.; Escalante, D.A.; Onativia, A.; Lederer Outes, J.; Saravia Day, E.; Williams, E.D. Thyroid Carcinoma and Thyroiditis in an Endemic Goitre Region before and after Iodine Prophylaxis. *Acta Endocrinol.* 1985, 108, 55–60. [CrossRef] [PubMed]

22. Mathur, A.; Moses, W.; Rahbari, R.; Khanafshar, E.; Duh, Q.-Y.; Clark, O.; Kebebew, E. Higher Rate of BRAF Mutation in Papillary Thyroid Cancer over Time: A Single-Institution Study. *Cancer* 2011, 117, 4390–4395. [CrossRef] [PubMed]
23. Eskin, B.A. Iodine Metabolism and Breast Cancer. *Trans. N. Y. Acad. Sci.* 1970, 32, 911–947. [CrossRef]
24. Stadel, B.V. Dietary Iodine and Risk of Breast, Endometrial, and Ovarian Cancer. *Lancet* 1976, 1, 890–891. [CrossRef]
25. Malya, F.U.; Kadioglu, H.; Hasbahceci, M.; Dolay, K.; Guzel, M.; Ersoy, Y.E. The Correlation between Breast Cancer and Urinary Iodine Excretion Levels. *J. Int. Med. Res.* 2018, 46, 687–692. [CrossRef] [PubMed]
26. Rappaport, J. Changes in Dietary Iodine Explains Increasing Incidence of Breast Cancer with Distant Involvement in Young Women. *J. Cancer* 2017, 8, 174–177. [CrossRef] [PubMed]
27. Venturi, S. Is There a Role for Iodine in Breast Diseases? *Breast* 2001, 10, 379–382. [CrossRef] [PubMed]
28. Smyth, P.P.A. Role of Iodine in Antioxidant Defence in Thyroid and Breast Disease. *Biofactors* 2003, 19, 121–130. [CrossRef] [PubMed]
29. Chiappa, C.; Rovera, F.; Rausei, S.; DelFerraro, S.; Fachinetti, A.; Lavazza, M.; Marchionini, V.; Ariant, V.; Tanda, M.L.; Piantanida, E.; et al. Breast Cancer and Thyroid Diseases: Analysis of 867 Consecutive Cases. *J. Endocrinol. Investig.* 2017, 40, 179–184. [CrossRef] [PubMed]
30. Kim, E.Y.; Chang, Y.; Lee, K.H.; Yun, J.-S.; Park, Y.L.; Park, C.H.; Ahn, J.; Shin, H.; Ryu, S. Serum Concentration of Thyroid Hormones in Abnormal and Euthyroid Ranges and Breast Cancer Risk: A Cohort Study. *Int. J. Cancer* 2019, 145, 3257–3266. [CrossRef] [PubMed]
31. Adamopoulos, D.A.; Kapolla, N.; Michalakis, A.; Vassilaros, S.; Papadiamantis, J.; Georgiakodis, F. Thyroid Disease in Patients with Benign and Malignant Mastopathy. *Cancer* 1986, 57, 125–128. [CrossRef]
32. Turken, O.; Narln, Y.; Demlrbas, S.; Onde, M.E.; Sayan, O.; Kandemir, E.G.; Yaylacl, M.; Ozturk, A. Breast Cancer in Association with Thyroid Disorders. *Breast Cancer Res.* 2003, 5, R110–R113. [CrossRef]
33. Gogas, J.; Kouskos, E.; Tseleni-Balafouta, S.; Markopoulos, C.; Revenas, K.; Gogas, G.; Kostakis, A. Autoimmune Thyroid Disease in Women with Breast Carcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2001, 27, 626–630. [CrossRef]
34. Smyth, P.P. The Thyroid, Iodine and Breast Cancer. *Breast Cancer Res.* 2003, 5, 235–238. [CrossRef]
35. He, S.; Wang, B.; Lu, X.; Miao, S.; Yang, F.; Zava, T.; Ding, Q.; Zhang, S.; Liu, J.; Zava, D.; et al. Iodine Stimulates Estrogen Receptor Singling and Its Systemic Level Is Increased in Surgical Patients Due to Topical Absorption. *Oncotarget* 2018, 9, 375–384. [CrossRef]
36. Levie, D.; Korevaar, T.I.M.; Bath, S.C.; Murcia, M.; Dineva, M.; Llop, S.; Espada, M.; van Herwaarden, A.E.; de Rijke, Y.B.; Ibarluzea, J.M.; et al. Association of Maternal Iodine Status With Child IQ: A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019, 104, 5957–5967. [CrossRef]
37. Bath, S.C.; Steer, C.D.; Golding, J.; Emmett, P.; Rayman, M.P. Effect of Inadequate Iodine Status in UK Pregnant Women on Cognitive Outcomes in Their Children: Results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet* 2013, 382, 331–337. [CrossRef]
38. Gietka-Czernel, M.; Dębska, M.; Kretowicz, P.; Jastrzebska, H.; Kondracka, A.; Snochowska, H.; Oltarzewski, M. Iodine Status of Pregnant Women from Central Poland Ten Years after Introduction of Iodine Prophylaxis Programme. *Endokrynol. Pol.* 2010, 61, 646–651. [PubMed]
39. Hetzel, B.S. Iodine Deficiency Disorders (IDD) and Their Eradication. *Lancet* 1983, 2, 1126–1129. [CrossRef]
40. Zimmermann, M.B.; Jooste, P.L.; Pandav, C.S. Iodine-Deficiency Disorders. *Lancet* 2008, 372, 1251–1262. [CrossRef]
41. Cui, T.; Wang, W.; Chen, W.; Pan, Z.; Gao, S.; Tan, L.; Pearce, E.N.; Zimmermann, M.B.; Shen, J.; Zhang, W. Serum Iodine Is Correlated with Iodine Intake and Thyroid Function in School-Age Children from a Sufficient-to-Excessive Iodine Intake Area. *J. Nutr.* 2019, 149, 1012–1018. [CrossRef]
42. Charlton, K.; Probst, Y.; Kiene, G. Dietary Iodine Intake of the Australian Population after Introduction of a Mandatory Iodine Fortification Programme. *Nutrients* 2016, 8, 701. [CrossRef]
43. Maalouf, J.; Barron, J.; Gunn, J.P.; Yuan, K.; Perrine, C.G.; Cogswell, M.E. Iodized Salt Sales in the United States. *Nutrients* 2015, 7, 1691–1695. [CrossRef]
44. Charlton, K.; Skeaff, S. Iodine Fortification: Why, When, What, How, and Who? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2011, 14, 618–624. [CrossRef] [PubMed]
45. Office of Dietary Supplements-Iodine. Available online: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iodine-HealthProfessional/> (accessed on 21 July 2020).
46. Russell, R.M. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc; National Academies Press: Washington, WA, USA, 2001.
47. Krzepilko, A.; Zych-Wezyk, I.; Molas, J. Alternative Ways of Enriching the Human Diet with Iodine. *J. Pre-Clin. Clin. Res.* 2015, 9. [CrossRef]
48. Fuge, R.; Johnson, C.C. The Geochemistry of Iodine—a Review. *Env. Geochem. Health* 1986, 8, 31–54. [CrossRef] [PubMed]
49. Dellavalle, M.E.; Barbano, D.M. Iodine Content of Milk and Other Foods. *J. Food Prot.* 1984, 47, 678–684. [CrossRef]
50. Flachowsky, G.; Franke, K.; Meyer, U.; Leiterer, M.; Schone, F. Influencing Factors on Iodine Content of Cow Milk. *Eur. J. Nutr.* 2014, 53, 351–365. [CrossRef]
51. Kohler, M.; Fechner, A.; Matthias, L.; Sporl, K.; Remer, T.; Schafer, U.; Jahreis, G. Iodine Content in Milk from German Cows and in Human Milk: New Monitoring Study. *Trace. Elem. Electrolytes* 2012, 29, 119–126. [CrossRef]
52. O’Kane, S.M.; Pourshahidi, L.K.; Mulhern, M.S.; Weir, R.R.; Hill, S.; O’Reilly, J.; Kmiotek, D.; Deitrich, C.; Mackle, E.M.; Fitzgerald, E.; et al. The Effect of Processing and Seasonality on the Iodine and Selenium Concentration of Cow’s Milk Produced in Northern Ireland (NI): Implications for Population Dietary Intake. *Nutrients* 2018, 10, 287. [CrossRef]
53. Mullan, K.; Hamill, L.; Doolan, K.; Young, I.; Smyth, P.; Flynn, A.; Walton, J.; Meharg, A.A.; Carey, M.; McKernan, C.; et al. Iodine Status of Teenage Girls on the Island of Ireland. *Eur. J. Nutr.* 2020, 59, 1859–1867. [CrossRef]
54. Coneyworth, L.J.; Coulthard, L.C.H.A.; Bailey, E.H.; Young, S.D.; Stubberfield, J.; Parsons, L.; Saunders, N.; Watson, E.; Homer, E.M.; Welham, S.J.M. Geographical and Seasonal Variation in Iodine Content of Cow’s Milk in the UK and Consequences for the Consumer’s Supply. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2020, 59, 126453. [CrossRef]
55. Hejtmanova, A.; Kuklik, L.; Trnkova, E.; Dragounova, H. Iodine Concentrations in Cow’s Milk in Central and Northern Bohemia. *Czech J. Anim. Sci.* 2006, 51, 189–195. [CrossRef]
56. Stimec, M.; Kobe, H.; Smole, K.; Kotnik, P.; Sirca-Campa, A.; Zupancic, M.; Battelino, T.; Krziszniak, C.; Fidler Mis, N. Adequate Iodine Intake of Slovenian Adolescents Is Primarily Attributed to Excessive Salt Intake. *Nutr. Res.* 2009, 29, 888–896. [CrossRef] [PubMed]
57. Pennington, J.A.T.; Schoen, S.A.; Salmon, G.D.; Young, B.; Johnson, R.D.; Marts, R.W. Composition of Core Foods of the U.S. Food Supply, 1982–1991: III.; Copper, Manganese, Selenium, and Iodine. *J. Food Compos. Anal.* 1995, 8, 171–217. [CrossRef]
58. Food Nutrient Database. Available online: <https://www.foodstandards.gov.au/science/monitoringnutrients/ausnut/foodnutrient/Pages/default.aspx> (accessed on 20 January 2021).
59. Fordyce, F.M. Database of the Iodine Content of Food and Diets Populated with Data from Published Literature. Available online: <http://nora.nerc.ac.uk/id/eprint/8354/> (accessed on 20 January 2021).

60. Gandhi, A.P. Salt-Restriction and Adequate Iodine Consumption: Dual Burden or Twin-Opportunity? *Natl. Med. J. India* 2019, 32, 60–61. [CrossRef] [PubMed]
61. Szybiński, Z.; Jarosz, M.; Hubalewska-Dydejczyk, A.; Stolarz-Skrzypek, K.; Kawecka-Jaszcz, K.; Traczyk, I.; Stoś, K. Iodine-Deficiency Prophylaxis and the Restriction of Salt Consumption—a 21st Century Challenge. *Endokrynol. Pol.* 2010, 61, 135–140.
62. WHO. *Guideline: Fortification of Food-Grade Salt with Iodine for the Prevention and Control of Iodine Deficiency Disorders*; WHO: Geneva, Switzerland, 2014.
63. Eveleigh, E.R.; Coneyworth, L.J.; Avery, A.; Welham, S.J.M. Vegans, Vegetarians, and Omnivores: How Does Dietary Choice Influence Iodine Intake? A Systematic Review. *Nutrients* 2020, 12, 1606. [CrossRef]
64. Rogerson, D. Vegan Diets: Practical Advice for Athletes and Exercisers. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2017, 14, 36. [CrossRef]
65. Yeliosof, O.; Silverman, L.A. Veganism as a Cause of Iodine Deficient Hypothyroidism. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2018, 31, 91–94. [CrossRef]
66. Rizzo, G.; Baroni, L. Soy, Soy Foods and Their Role in Vegetarian Diets. *Nutrients* 2018, 10, 43. [CrossRef] [PubMed]
67. Otun, J.; Sahebkar, A.; Ostlundh, L.; Atkin, S.L.; Sathyapalan, T. Systematic Review and Meta-Analysis on the Effect of Soy on Thyroid Function. *Sci. Rep.* 2019, 9. [CrossRef]
68. Dennis, M.; Lee, A.R.; McCarthy, T. Nutritional Considerations of the Gluten-Free Diet. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2019, 48, 53–72. [CrossRef]
69. Melini, V.; Melini, F. Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet. *Nutrients* 2019, 11, 170. [CrossRef]
70. Vici, G.; Belli, L.; Biondi, M.; Polzonetti, V. Gluten Free Diet and Nutrient Deficiencies: A Review. *Clin. Nutr.* 2016, 35, 1236–1241. [CrossRef] [PubMed]
71. El Khoury, D.; Balfour-Ducharme, S.; Joye, I.J. A Review on the Gluten-Free Diet: Technological and Nutritional Challenges. *Nutrients* 2018, 10, 1410. [CrossRef]
72. Jahreis, G.; Hausmann, W.; Kiessling, G.; Franke, K.; Leiterer, M. Bioavailability of Iodine from Normal Diets Rich in Dairy Products—Results of Balance Studies in Women. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2001, 109, 163–167. [CrossRef] [PubMed]
73. van der Reijden, O.L.; Zimmermann, M.B.; Galetti, V. Iodine in Dairy Milk: Sources, Concentrations and Importance to Human Health. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017, 31, 385–395. [CrossRef]
74. Bouga, M.; Lean, M.E.J.; Combet, E. Contemporary Challenges to Iodine Status and Nutrition: The Role of Foods, Dietary Recommendations, Fortification and Supplementation. *Proc. Nutr. Soc.* 2018, 77, 302–313. [CrossRef]
75. Dahl, L.; Wik Markhus, M.; Sanchez, P.; Moe, V.; Smith, L.; Meltzer, H.; Kjelleved, M. Iodine Deficiency in a Study Population of Norwegian Pregnant Women – Results from the Little in Norway Study (LiN). *Nutrients* 2018, 10, 513. [CrossRef]
76. Coudray, B. The Contribution of Dairy Products to Micronutrient Intakes in France. *J. Am. Coll. Nutr.* 2011, 30, 410S–414S. [CrossRef] [PubMed]
77. Ovadia, Y.S.; Gefel, D.; Weizmann, N.; Raizman, M.; Goldsmith, R.; Mabeesh, S.J.; Dahl, L.; Troen, A.M. Low Iodine Intake from Dairy Foods Despite High Milk Iodine Content in Israel. *Thyroid* 2018, 28, 1042–1051. [CrossRef]
78. Dehghan, M.; Mente, A.; Rangarajan, S.; Sheridan, P.; Mohan, V.; Iqbal, R.; Gupta, R.; Lear, S.; Wentzel-Viljoen, E.; Avezum, A.; et al. Association of Dairy Intake with Cardiovascular Disease and Mortality in 21 Countries from Five Continents (PURE): A Prospective Cohort Study. *Lancet* 2018, 392, 2288–2297. [CrossRef]
79. Rice, B.H.; Quann, E.E.; Miller, G.D. Meeting and Exceeding Dairy Recommendations: Effects of Dairy Consumption on Nutrient Intakes and Risk of Chronic Disease. *Nutr. Rev.* 2013, 71, 209–223. [CrossRef]
80. Gunnarsdottir, I.; Gustavsdottir, A.G.; Steingrimsdottir, L.; Maage, A.; Johannesson, A.J.; Thorsdottir, I. Iodine Status of Pregnant Women in a Population Changing from High to Lower Fish and Milk Consumption. *Public Health Nutr.* 2013, 16, 325–329. [CrossRef] [PubMed]
81. Condo, D.; Huyhn, D.; Anderson, A.J.; Skeaff, S.; Ryan, P.; Makrides, M.; Muhlhauser, B.S.; Zhou, S.J. Iodine Status of Pregnant Women in South Australia after Mandatory Iodine Fortification of Bread and the Recommendation for Iodine Supplementation. *Matern. Child. Nutr.* 2017, 13. [CrossRef] [PubMed]
82. Eastman, C.J.; Jooste, P. Current Challenges in Meeting Global Iodine Requirements. In *Nestle Nutrition Institute Workshop Series*; Bhutta, Z.A., Hurrell, R.F., Rosenberg, I.H., Eds.; S. KARGER AG: Basel, Switzerland, 2012; Volume 70, pp. 147–160. ISBN 978-3-318-02111-0.
83. Bath, S.C.; Hill, S.; Infante, H.G.; Elghul, S.; Neziyana, C.J.; Rayman, M.P. Iodine Concentration of Milk-Alternative Drinks Available in the UK in Comparison with Cows' Milk. *Br. J. Nutr.* 2017, 118, 525–532. [CrossRef] [PubMed]
84. Zimmermann, M.B.; Crill, C.M. Iodine in Enteral and Parenteral Nutrition. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010, 24, 143–158. [CrossRef]
85. Guidetti, M.; Agostini, F.; Lapenna, G.; Pazzeschi, C.; Soverini, V.; Petitto, R.; Pironi, L. Iodine Nutrition in Adults on Long-Term Home Parenteral Nutrition. *Nutrition* 2014, 30, 1050–1054. [CrossRef]
86. Zimmermann, M.B. Iodine Deficiency. *Endocr. Rev.* 2009, 30, 376–408. [CrossRef]
87. Vaneek, V.W.; Borum, P.; Buchman, A.; Fessler, T.A.; Howard, L.; Jeejeebhoy, K.; Kochevar, M.; Shenkin, A.; Valentine, C.J.; Novel Nutrient Task Force, Parenteral Multi-Vitamin and Multi-Trace Element Working Group; et al. A.S.P.E.N. Position Paper: Recommendations for Changes in Commercially Available Parenteral Multivitamin and Multi-Trace Element Products. *Nutr. Clin. Pr.* 2012, 27, 440–491. [CrossRef] [PubMed]
88. Willard, D.L.; Young, L.S.; He, X.; Braverman, L.E.; Pearce, E.N. Iodine Content of Enteral and Parenteral Nutrition Solutions. *Endocr. Pract.* 2017, 23, 775–779. [CrossRef]
89. Navarro, A.M.; Suen, V.M.M.; Souza, I.M.; De Oliveira, J.E.D.; Marchini, J.S. Patients with Severe Bowel Malabsorption Do Not Have Changes in Iodine Status. *Nutrition* 2005, 21, 895–900. [CrossRef] [PubMed]
90. Findik, R.B.; Yilmaz, G.; Celik, H.T.; Yilmaz, F.M.; Hamurcu, U.; Karakaya, J. Effect of Povidone Iodine on Thyroid Functions and Urine Iodine Levels in Caesarean Operations. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2014, 27, 1020–1022. [CrossRef] [PubMed]
91. Tahirović, H.; Toromanović, A.; Grbić, S.; Bogdanović, G.; Fatusić, Z.; Gnat, D. Maternal and Neonatal Urinary Iodine Excretion and Neonatal TSH in Relation to Use of Antiseptic During Caesarean Section in an Iodine Sufficient Area. *J. Pediatric Endocrinol. Metab.* 2009, 22, 1145–1150. [CrossRef] [PubMed]
92. Kurtoglu, S.; Bastug, O.; Daar, G.; Halis, H.; Korkmaz, L.; Memur, S.; Korkut, S.; Gunes, T.; Ozturk, M.A. Effect of Iodine Loading on the Thyroid Hormone Level of Newborns Living in Kayseri Province. *Am. J. Perinatol.* 2014, 31, 1087–1092. [CrossRef]
93. Belfort, M.B.; Pearce, E.N.; Braverman, L.E.; He, X.; Brown, R.S. Low Iodine Content in the Diets of Hospitalized Preterm Infants. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012, 97, E632–E636. [CrossRef] [PubMed]
94. Genoni, A.; Lyons-Wall, P.; Lo, J.; Devine, A. Cardiovascular, Metabolic Effects and Dietary Composition of Ad-Libitum Paleolithic vs. Australian Guide to Healthy Eating Diets: A 4-Week Randomised Trial. *Nutrients* 2016, 8, 314. [CrossRef] [PubMed]
95. Franke, K.; Schone, F.; Berk, A.; Leiterer, M.; Flachowsky, G. Influence of Dietary Iodine on the Iodine Content of Pork and

- the Distribution of the Trace Element in the Body. *Eur. J. Nutr.* 2008, 47, 40–46. [CrossRef]
96. Manousou, S.; Stal, M.; Larsson, C.; Mellberg, C.; Lindahl, B.; Eggertsen, R.; Hulthen, L.; Olsson, T.; Ryberg, M.; Sandberg, S.; et al. A Paleolithic-Type Diet Results in Iodine Deficiency: A 2-Year Randomized Trial in Postmenopausal Obese Women. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2018, 72, 124–129. [CrossRef] [PubMed]
97. Churuangasuk, C.; Griffiths, D.; Lean, M.E.J.; Combet, E. Impacts of Carbohydrate-Restricted Diets on Micronutrient Intakes and Status: A Systematic Review. *Obes. Rev.* 2019, 20, 1132–1147. [CrossRef] [PubMed]
98. Louie, J.C.Y.; Buyken, A.E.; Brand-Miller, J.C.; Flood, V.M. The Link between Dietary Glycemic Index and Nutrient Adequacy. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012, 95, 694–702. [CrossRef]
99. Kopp, W. Nutrition, Evolution and Thyroid Hormone Levels—a Link to Iodine Deficiency Disorders? *Med. Hypotheses* 2004, 62, 871–875. [CrossRef]
100. Siniorkakis, E.; Arvanitakis, S.; Zarreas, E.; Saridakis, M.; Balanis, A.; Tzevelekos, P.; Bokos, G.; Limberi, S. Mediterranean Diet: Natural Salicylates and Other Secrets of the Pyramid. *Int. J. Cardiol.* 2013, 166, 538–539. [CrossRef]
101. Chiang, H.-L.; Venter, C.; Syue, P.-C.; Ku, K.-L.; Wu, C.-H. Which Fruits and Vegetables Should Be Excluded from a Low-Salicylate Diet? An Analysis of Salicylic Acid in Foodstuffs in Taiwan. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2018, 176, 198–204. [CrossRef]
102. Szczuko, M.; Romaniuk, R. Dieta niskosalicylanowa a mo'zliwo'sc występowania niedoborow składnikow pokarmowych. *Pomeranian J. Life Sci.* 2017, 62. [CrossRef]
103. Leniszewski, S.; Mauseth, R. Goiter and Multiple Food Allergies. *Int. J. Pediatric Endocrinol.* 2009, 2009, 1–3. [CrossRef]
104. Skodje, G.I.; Minelle, I.H.; Rolfsen, K.L.; Iacovou, M.; Lundin, K.E.A.; Veierod, M.B.; Henriksen, C. Dietary and Symptom Assessment in Adults with Self-Reported Non-Coeliac Gluten Sensitivity. *Clin. Nutr. Espen* 2019, 31, 88–94. [CrossRef] [PubMed]
105. Cheetham, T.; Plumb, E.; Callaghan, J.; Jackson, M.; Michaelis, L. Dietary Restriction Causing Iodine-Deficient Goitre. *Arch. Dis. Child.* 2015, 100, 784–786. [CrossRef] [PubMed]
106. Luo, Y.; Kawashima, A.; Ishido, Y.; Yoshihara, A.; Oda, K.; Hiroi, N.; Ito, T.; Ishii, N.; Suzuki, K. Iodine Excess as an Environmental Risk Factor for Autoimmune Thyroid Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2014, 15, 12895–12912. [CrossRef] [PubMed]
107. Teas, J.; Pino, S.; Critchley, A.; Braverman, L.E. Variability of Iodine Content in Common Commercially Available Edible Seaweeds. *Thyroid* 2004, 14, 836–841. [CrossRef]
108. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Iodine. *Efsa J.* 2014, 12, 3660. [CrossRef]
109. Scientific Committee on Food Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Iodine. 2002.
110. Leung, A.M.; Braverman, L.E. Iodine-Induced Thyroid Dysfunction. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2012, 19, 414–419. [CrossRef]
111. Farebrother, J.; Zimmermann, M.B.; Andersson, M. Excess Iodine Intake: Sources, Assessment, and Effects on Thyroid Function. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2019, 1446, 44–65. [CrossRef]
112. Cherry, P.; O'Hara, C.; Magee, P.J.; McSorley, E.M.; Allsopp, P.J. Risks and Benefits of Consuming Edible Seaweeds. *Nutr. Rev.* 2019, 77, 307–329. [CrossRef] [PubMed]
113. Zimmermann, M.; Delange, F. Iodine Supplementation of Pregnant Women in Europe: A Review and Recommendations. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004, 58, 979–984. [CrossRef]
114. Prete, A.; Paragliola, R.M.; Corsello, S.M. Iodine Supplementation: Usage «with a Grain of Salt». *Int. J. Endocrinol.* 2015, 2015, 312305. [CrossRef] [PubMed]
115. Gietka-Czernel, M.; Glinicki, P. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: Controversies on Diagnosis and Treatment. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2020. [CrossRef] [PubMed]
116. Alexander, E.K.; Pearce, E.N.; Brent, G.A.; Brown, R.S.; Chen, H.; Dosiou, C.; Grobman, W.A.; Laurberg, P.; Lazarus, J.H.; Mandel, S.J.; et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017, 27, 315–389. [CrossRef] [PubMed]
117. Shi, X.; Han, C.; Li, C.; Mao, J.; Wang, W.; Xie, X.; Li, C.; Xu, B.; Meng, T.; Du, J.; et al. Optimal and Safe Upper Limits of Iodine Intake for Early Pregnancy in Iodine-Sufficient Regions: A Cross-Sectional Study of 7190 Pregnant Women in China. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015, 100, 1630–1638. [CrossRef]
118. Teng, W.; Shan, Z.; Teng, X.; Guan, H.; Li, Y.; Teng, D.; Jin, Y.; Yu, X.; Fan, C.; Chong, W.; et al. Effect of Iodine Intake on Thyroid Diseases in China. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354, 2783–2793. [CrossRef]
119. Kim, J.; Gosnell, J.E.; Roman, S.A. Geographic Influences in the Global Rise of Thyroid Cancer. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020, 16, 17–29. [CrossRef]
120. Z'ach, M.; Kryjan, K.; Ambroziak, U.; Witkowska, M.; Karpin' ski, G.; Opolski, G.; Bednarczuk, T. Hyperthyroidism after Iodine-Containing Contrast Agent Administration. *Kardiol. Pol.* 2013, 71, 752–756. [CrossRef] [PubMed]
121. Wolff, J.; Chaikoff, I.L. Plasma Inorganic Iodide as a Homeostatic Regulator of Thyroid Function. *J. Biol. Chem.* 1948, 174, 555–564. [CrossRef]
122. Gardner, D.G. Nadczynno'sc tarczycy wywolana przyjmowaniem amiodaronu. In *Endokrynologia Ogolna I Kliniczna Greenspana*; Gardner, D.G., Shoback, D., Eds.; Czelej sp. z o.o.: Lublin, Poland, 2011; pp. 915–916.
123. Rah, J.H.; Anas, A.M.; Chakrabarty, A.; Sankar, R.; Pandav, C.S.; Aguayo, V.M. Towards Universal Salt Iodisation in India: Achievements, Challenges and Future Actions. *Matern. Child. Nutr.* 2013, 11, 483–496. [CrossRef] [PubMed]
124. Sun, D.; Codling, K.; Chang, S.; Zhang, S.; Shen, H.; Su, X.; Chen, Z.; Scherpbier, R.W.; Yan, J. Eliminating Iodine Deficiency in China: Achievements, Challenges and Global Implications. *Nutrients* 2017, 9, 361. [CrossRef]

Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак

Застосування альфа-казозепіну (Lactium®) та вітаміну В₆ у клінічній практиці (огляд літератури)

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.3(115): 96-102. doi 10.15574/SP.2021.115.96

For citation: Marushko YuV, Hyshchak TV. (2021). Use of alpha-casozepine (Lactium®) and vitamin B₆ in clinical practice (literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 3(115): 96-102. doi 10.15574/SP.2021.115.96

Узагальнено дані літератури з використання альфа-казозепіну та його комбінації з вітаміном В₆ у клінічній практиці.

Установлено, що властивості альфа-казозепіну близькі до властивостей сімейства бензодіазепінів, за винятком таких супутніх побічних ефектів, як звикання або седация, тому останнім часом альфа-казозепін частіше застосовують як дієтичну добавку для поліпшення сну і для усунення стресових розладів. Анксиолітичні ефекти альфа-казозепіну протягом останніх 20 років підтверджені в багатьох дослідженнях. Встановлено, що альфа-казозепін впливає на сон, модулюючи його архітектуру, але практично не має седативного ефекту, що робить його схожим на мелатонін. Вплив альфа-казозепіну на сон пов'язаний із рецепторами ГАМК. Виявлено, що при транспорті пептиду через гемато-енцефалічний бар'єр виділяється С-кінцевий залишок триптофану, попередника серотоніну, що є важливим нейромедіатором у регуляції настрою та ситості. Доведено безпосередню модуляцію альфа-казозепіном рецепторів ГАМК, у тому числі в нейронах гіпоталамусу.

За результатами клінічних випробувань, альфа-казозепін позитивно впливає як на фізичну, так і на психологічну симптоматику тривожності. Показано, що застосування альфа-казозепіну сприяє швидшому відновленню після стресової реакції, що проявляється меншими показниками артеріально-го тиску і частоти серцевих скорочень у періоді релаксації (після стресу) порівняно з періодом відпочинку (до індукції стресу).

Отже, анксиолітичні пептиди, отримані з молока, є перспективними в застосуванні при широкому колі функціональних розладів нервової системи, порушеннях сну, тривожних станах, у комплексному лікуванні пацієнтів з артеріальними дистоніями, у тому числі в дитячому віці. Заслугує на увагу застосування комбінації альфа-казозепіну (Lactium®) та вітаміну В₆, у тому числі в дітей, оскільки така комбінація сприяє гарному засвоєнню препарату і позитивному впливу на діяльність нервової системи.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: альфа-казозепін, лактіум, тривожні стани, сон.

Use of alpha-casozepine (Lactium®) and vitamin B₆ in clinical practice (literature review)

Yu.V. Marushko, T.V. Hyshchak

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article summarizes the literature data on the use of alpha-casozepine and its combination with vitamin B₆ in clinical practice.

It has been found that the properties of alpha-casozepine are similar to those of the benzodiazepine family of drugs, with the exception of such concomitant side effects of these drugs as addiction or sedation. Therefore, today alpha-casozepine has been increasingly used as a dietary supplement to improve sleep and to relieve stress disorders. The anxiolytic effects of alpha-casozepine have been confirmed in many experimental models over the past 20 years. It has been found that alpha-casozepine affects sleep by modulating its architecture, but has almost no sedative effect, which makes it similar to melatonin since both facilitate, rather than induce, sleep. The effect of alpha-casozepine on sleep is associated with GABA receptors. It was found that with transport of the peptide across the blood-brain barrier, the C-terminal residue of tryptophan, a precursor of serotonin, is released, which is an important neurotransmitter in the regulation of mood and satiety. Direct modulation of GABA receptors by alpha-casozepine, including in the neurons of the hypothalamus, has been proven.

According to the results of clinical trials, alpha-casozepine has a positive effect on both physical and psychological symptoms of anxiety. It has been shown that the use of alpha-casozepine promotes faster recovery after a stress response, which is manifested by lower blood pressure and heart rate during the relaxation period (after stress) compared with the rest period (before stress induction).

Studies show that anxiolytic peptides derived from milk are promising for use in a wide range of functional disorders of the nervous system, sleep disorders, anxiety, in the treatment of patients with arterial dystonia, including in childhood. It is worth noting the use of a combination of alpha-casozepine (Lactium®) and vitamin B₆, including in children, because such a combination promotes good absorption of the drug and a positive effect on the nervous system.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: alpha-casozepine, lactium, anxiety, sleep.

Применение альфа-казозепина (Lactium®) и витамина В₆ в клинической практике (обзор литературы)

Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак

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

Обобщены данные литературы по использованию альфа-казозепина и его комбинации с витамином В₆ в клинической практике.

Установлено, что свойства альфа-казозепина близки к свойствам семейства бензодиазепинов, за исключением таких сопутствующих побочных эффектов, как привыкание или седация, поэтому в последнее время альфа-казозепин чаще применяют как диетическую добавку для улучшения сна и для устранения стрессовых расстройств. Анксиолитические эффекты альфа-казозепина за последние 20 лет подтверждены многими исследованиями. Установлено, что альфа-казозепин влияет на сон, модулируя его архитектуру, при этом не обладая седативным эффектом, что делает его похожим на мелатонин. Влияние альфа-казозепина на сон связано с рецепторами ГАМК. Выведено, что при транспортировке пептида через гематоэнцефалический барьер выделяется С-конечный остаток триптофана, предшественника серотонина, являющегося важным нейромед-

диатором в регуляції настроєння і сýtosti. Доказана непосредственная модуляція альфа-казозепином рецепторів ГАМК, в том числі в нейронах гіпоталамуса.

По результатам клінічних испытáнь, альфа-казозепин положително впливає як на фізичну, так і на психологічну симптоматику тривожности. Показано, що застосування альфа-казозепина сприяє більш швидкому відновленню після стрессової реакції, проявляється меншими показателями артеріального тиску і частоти серцевих скорочень в період релаксації (після стресса) порівняно з періодом відпочинку (до індукції стресса).

Таким образом, анксиолітичні пептиди, отримані з молока, є перспективними в застосуванні при широкому колом функціональних розладів нервової системи, порушеннях сну, тривожних станах, в комплексному ліанні пацієнтів з артеріальною дистонією, в том числі в дитячому віці. Заслужує уваги застосування комбінації альфа-казозепина (Lactium®) і вітаміну B₆, в том числі у дітей, оскільки така комбінація сприяє хорошему засвоєнню препарату і положителному впливанню на діяльність нервової системи.

Автори заявляють об відсутності конфлікту інтересів.

Ключеві слова: альфа-казозепин, лактиум, тривожні стани, сон.

Вступ

Останнім часом спостерігається дедалі більший рух у напрямку вживання корисних для здоров'я продуктів харчування і харчових компонентів, водночас надаючи наукові докази, що підтверджують доцільність такого процесу. Зокрема, досліджується потенціал біоактивних білкових гідролізатів і пептидів для зміцнення здоров'я разом зі звичайною фармацевтичною терапією. Встановлено, що білки, отримані з молочних продуктів, містять біоактивні пептидні послідовності з різними

перевагами для здоров'я, з ефектами від травної системи до серцево-судинної циркуляції, імунної системи та центральної нервової системи. Серед них — опіодні антагоністи, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), імуностимулюючі пептиди, інгібітори агрегації тромбоцитів, фосфопептиди — носії мінералів (Ca²⁺, Fe²⁺), мітогенні пептиди, антибактеріальні пептиди та інгібітори протеази [9,37,38]. Нещодавно повідомлялося про здатність молочних білків модулювати метаболізм та апетит [16].

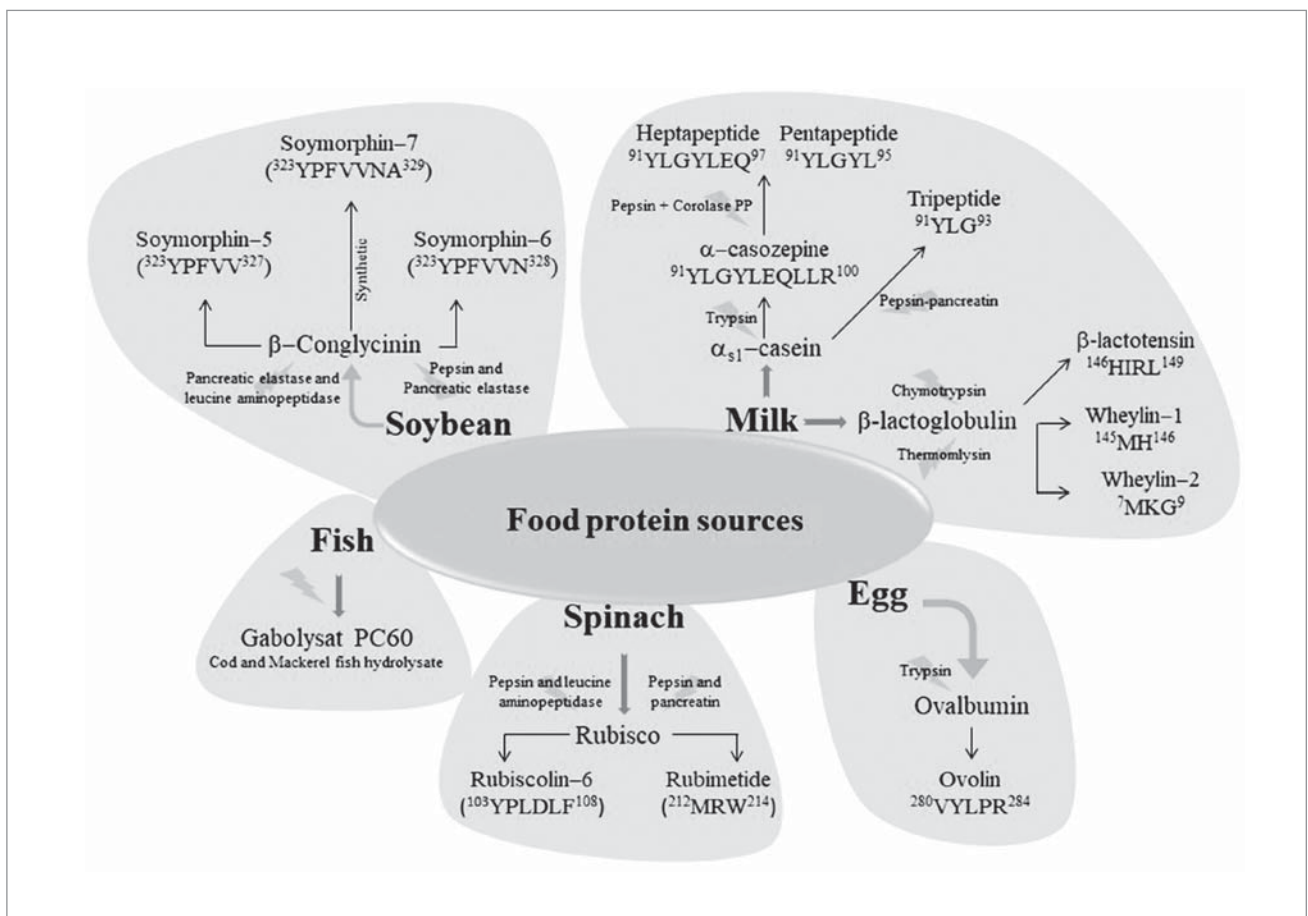


Рис. 1. Анксиолітичні пептиди різних продуктів харчування [15]

Найбільшу зацікавленість у наукових і практичних колах має один із протеїнів, що отримують при гідролізі коров'ячого α 1-казеїну — альфа-казозепін.

Мета роботи — узагальнити дані літератури щодо застосування альфа-казозепіну та його комбінації з вітаміном B₆ у клінічній практиці.

Останнім часом група білків, до якої входить альфа-казозепін, отримала назву «анксиолітичні пептиди» [15] (рис. 1).

Установлено, що властивості альфа-казозепіну близькі до властивостей сімейства бензодіазепінів, за винятком таких супутніх побічних ефектів цих препаратів, як звикання або седація [9,28], тому останнім часом альфа-казозепін частіше застосовують як дієтичну добавку для поліпшення сну і для усунення стресових розладів.

У моделях *in vitro* показано стійкість пептидних зв'язків альфа-казозепіну до гідролізу ферментами шлунка та підшлункової залози. Після всмоктування в кишечнику альфа-казозепін може перетинати основні біологічні бар'єри і потенційно досягати мозку, де він може доставляти фізіологічні сигнали [5,6].

Дослідження *in vivo* показали, що пептиди, похідні казеїну, можна виявити в тканинах мозку після годування [18] і запобігти зниженню когнітивних можливостей у моделі хвороби Альцгеймера [30].

Деякі пептиди молока визначені як потенційні антигіпертензивні, що можуть пригнічувати активність АПФ [10,14]. Враховуючи, що АПФ є в мозку і відіграє ключову роль у симпатозбудженні, викликаному високою кількістю солі, гіпертонії, нейропротекції, когніції та церебральній вазодилатації [11], можна передбачити, що пептиди, отримані з S1-казеїну, які здатні перетинати енцефалічний бар'єр, потенційно можуть брати участь у регуляції АПФ у мозку.

Анксиолітичні ефекти альфа-казозепіну протягом останніх 20 років підтверджені в багатьох експериментальних моделях [2,3,26,27,31]. В експерименті встановлено, що альфа-казозепін впливає на сон, модулюючи його архітектуру, але практично не має седативного ефекту [9], що робить його схожим на мелатонін адже обидва полегшують, а не викликають сон [33].

Вплив альфа-казозепіну на сон пов'язаний із рецепторами гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) [9,12]. Виявлено, що за транспортування пептиду через гемато-енцефалічний бар'єр виділяється С-кінцевий залишок трип-

тофану, попередника серотоніну, що є важливим нейромедіатором у регуляції настрою та ситості. Доведено безпосередню модуляцію альфа-казозепіном рецепторів ГАМК [9], у тому числі в нейронах гіпоталамусу [39].

У ході вивчення ефектів альфа-казозепіну на електроенцефалографічні хвильові картини [39] встановлено дозозалежні ефекти альфа-казозепіну. Доведено, що середні дози подовжують тривалість сну в мишей та зменшують кількість циклів сну і неспання в щурів, тоді як високі дози збільшують загальний час сну в щурів і суттєво скорочують період неспання. Електроенцефалографічні показники характеризуються відносним збільшенням потужності тета-ритму порівняно з альфа-хвилями. Також під впливом альфа-казозепіну підвищується експресія білків підтипів β ₁ рецептора ГАМК у гіпоталамусі щурів. За цими даними, альфаказозепін за допомогою модуляції рецептора ГАМК може бути корисним у лікуванні розладів сну.

Виявлені в експерименті особливості альфа-казозепіну підтверджено і в клінічних дослідженнях серед дорослих. Зокрема, в одному дослідженні описано вплив альфа-казозепіну на дорослих віком 25–40 років із проявами безсоння [8]. Показано, що альфа-казозепін значно поліпшує загальний бал якості нічного сну обстежуваних. Зокрема, покращує якість сну після двох тижнів лікування, зменшує затримку сну і денну дисфункцію після чотирьох тижнів лікування. Автори зазначають про відсутність негативних побічних ефектів, а ефект на сон пов'язують з антистресовими властивостями альфа-казозепіну і рекомендують застосовувати препарат для поліпшення хронічного безсоння.

Альфа-казозепін є ефективним щодо впливу на суб'єктивні та об'єктивні профілі сну в дорослих із низькою якістю сну [19,35]. Проведено подвійне сліпе рандомізоване перехресне дослідження за участю 48 осіб (49,0±1,7 року), в яких виявлено легкий та середній ступінь порушення сну [35]. Показано, що дія альфа-казозепіну проявляється збільшенням загального часу сну та ефективності сну, а також зменшенням затримки сну та пробудження після настання сну. Препарат добре переноситься і поліпшує якість сну, маючи кумулятивні корисні ефекти за тривалого застосування.

За результатами клінічних випробувань, альфа-казозепін позитивно впливає як на

фізичну, так і на психологічну симптоматику тривожності [3,20].

В одному з досліджень встановлено, що 30-добове застосування альфа-казозепіну зменшує симптоми, пов'язані зі стресом у жінок. А це свідчить, що альфа-казозепін можна використовувати як ефективний функціональний інгредієнт, який полегшує такі симптоми [20]. Загалом у цьому подвійному сліпому, рандомізованому, перехресному, плацебо контрольованому дослідженні взяли участь 63 добровольці. Суб'єктів випадковим чином розподілили для застосування або таблеток, що містять α s1-казеїновий гідролізат, або плацебо у дозі 150 мг/добу протягом 30 днів. Після 3-тижневого періоду вимивання їх перевели на новий 30-добовий період застосування таблеток. Оцінку результату проводили за допомогою опитувальника, що включав 44 елементи симптомів, які можуть бути пов'язані зі стресом, в яких ступінь виразності кожної ознаки оцінювали за 10-бальною шкалою. Опитування проводили на початку, через 15 і 30 днів кожного інтервенційного періоду. Анкета охоплювала три основні сфери, на які потенційно може вплинути стрес: фізичну та фізіологічну області (травний тракт, дихальна система, серцево-судинна система, опорно-рухова система, інші фізичні симптоми стресу); психологічну сферу (інтелектуальні функції, емоційна сфера); суспільне життя. Опитувальник складався з пунктів шкали тривожності Гамільтона (Hamilton, 1967) та діаграми рейтингу тривожності Феррері (FARD) (Ferreri et al., 1988). На 15-ту добу застосування порівняно з плацебо достовірно кращими були результати стосовно травлення ($p < 0,05$), серцево-судинних симптомів ($p < 0,001$) і фізичної зони ($p < 0,05$). На 30-ту добу застосування (рис. 2) розбіжності між основною групою і групою плацебо стосувалися симптомів із боку травної системи: поліпшення відмічали 65,6% пацієнтів основної групи, які застосовували альфа-казозепін, і 44,6% пацієнтів групи плацебо ($p < 0,01$). Також кращими були результати щодо інтелектуальної сфери: в основній групі поліпшення відмічали 62,5% респондентів, тоді як у групі плацебо – 46,2% опитуваних ($p < 0,05$).

В іншому дослідженні визначено ймовірні ефекти альфа-казозепіну на стресові розлади сну та оцінено їхній можливий зв'язок із типовими параметрами стресу крові, такими як концентрація кортикостерону в плазмі крові та глікемія [13]. Щури зазнавали хронічного стресу

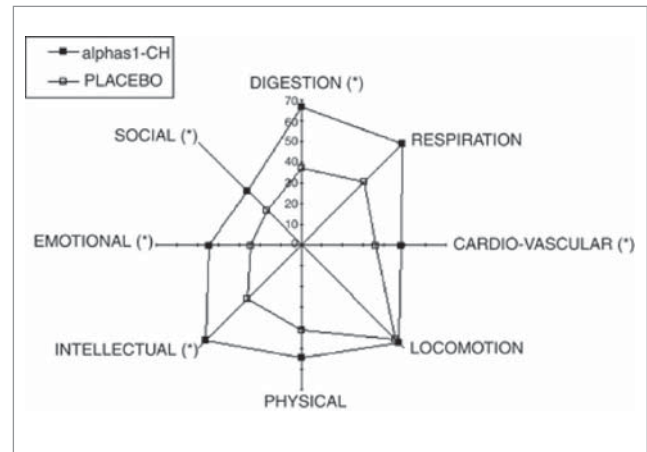


Рис. 2. Графічне зображення процентного поліпшення основних симптомів, оцінених у суб'єктів із найбільшою інтенсивністю симптомів на 30-ту добу лікування (за результатами дослідження J.H. Kim та співавт., 2007) [20]

на тлі альфа-казозепіну при пероральному введенні. Хронічний стрес значно зменшував тривалість сну в контрольних щурів протягом перших 2 днів стресового періоду, але спричиненого стресом порушення сну вдалося запобігти в щурів, які отримували альфа-казозепін. Автори стверджують, що введення альфа-казозепіну дало змогу підтримати тривалість повільного сну і навіть незначно поліпшити тривалість парадоксального сну в щурів, які отримували лікування. Результати щодо концентрації кортикостерону в плазмі крові та значень глікемії виявилися непереконливими.

Цими самими авторами досліджено вплив альфа-казозепіну на артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень і концентрацію кортизолу в плазмі крові здорових добровольців, що стикаються з послідовними стресовими ситуаціями [29]. На основі змін артеріального тиску та кортизолу автори зробили висновок про антистресовий профіль гідролізату альфа-S1-казеїну (альфа-казозепіну) у людей.

В іншому дослідженні показано, що застосування альфа-казозепіну сприяє швидшому відновленню після стресової реакції, що проявляється нижчими показниками артеріального тиску і частоти серцевих скорочень у період релаксації (після стресу) порівняно з періодом відпочинку (до індукції стресу) у здорових добровольців віком 18–40 років на тлі застосування альфа-казозепіну в дозі 150–300 мг/добу протягом 15–30 днів [21]. Виявлено позитивний вплив альфа-казозепіну на секрецію кортизолу. На тлі застосування препарату у здорових добровольців спосте-

рігалися нижчі рівні цього гормону після гострого стресу. У разі хронічного стресу альфаказозепін знижував рівень ранкового кортизолу.

Альфа-казозепін входить до складу низки комбінованих харчових продуктів і дієтичних добавок, які за рахунок альфа-казозепіну мають анксиолітичні [36], а деякі з них — навіть антидепресивні властивості [32]. Зокрема, у нещодавно опублікованому дослідженні [32] отримано докази антидепресантної дії функціонального напою, одним із компонентів якого були пептиди, отримані з казеїну коров'ячого молока.

Альфа-казозепін входить до дієтичної добавки Фломма, що містить у своєму складі, крім альфа-казозепіну (Lactium®), вітамін В₆. Вітамін В₆ — кофактор у синтезі ГАМК, норадреналіну, дофаміну; необхідний для біосинтезу мелатоніну; бере участь у регуляції сну і в синтезі серотоніну з триптофану [22], в обміні метіоніну, цистеїну та інших амінокислот.

Піридоксин як безпосередньо впливає на регуляцію судинного тону, так і має властивості потенціювати дію магнію й поліпшувати всмоктування іонів магнію в шлунково-кишковому тракці [23–25].

Активною формою вітаміну В₆ є піридоксаль-5-фосфат, який виконує роль коферменту в понад 100 ферментативних реакціях [7]. Він чинить вплив на білковий обмін і пов'язаний з процесами синтезу та руйнування катехоламінів, гістаміну, допаміну, адже є кофактором для амінокислотних декарбоксілаз і трансаміназ. Піридоксин бере участь у метаболізмі білків, виробленні енергії, стимулює синтез гемоглобіну в еритроцитах, бере участь у синтезі нейромедіаторів центральної та периферичної нервової системи [17]. Усі форми вітаміну В₆ легко всмоктуються з травного тракту, зв'язуються з транспортним білком і перетворюються в печінці на активну форму, надлишок вітаміну виділяється з організму із сечею. Відомо, що дорослій людині потрібно близько 2 мг/добу піридоксину [4]. У разі дефіциту піридоксину порушується синтез сфінгомієліну, в синтезі якого піридоксальфосфат бере участь як кофермент серинпальмітоїл-трансферази, і розвивається процес демієлінізації нервових волокон із поступовим розвитком периферичної полінейропатії [12]. За даними літератури, чітко простежується зв'язок недостатності в організмі вітамінів групи В із порушеннями

функції центральної та вегетативної нервової системи, вегетативною дисфункцією.

За даними літератури, застосування піридоксину перед сном має дозозалежний ефект на поліпшення яскравості сновидінь і здатність до запам'ятовування снів [22]. У нещодавньому рандомізованому подвійному сліпому плацебо контрольованому дослідженні, проведеному в Австралії [1], що стосувалося впливу на сновидіння й сон застосування 240 мг вітаміну В₆ (піридоксину гідрохлориду) перед сном протягом 5 діб поспіль, виявлено, що вітамін В₆ суттєво збільшує кількість сновидінь, дещо впливає на яскравість і колір сну та суттєво не впливає на інші показники, пов'язані зі сном.

І хоча в деяких дослідженнях не виявлено значного впливу піридоксину на якість нічного сну [1,40], проте в комплексі з іншими біоактивними речовинами піридоксин здатен потенціювати дію останніх.

Таким чином, завдяки комплексному складу Фломма сприяє швидкому засинанню, регуляції циркадних ритмів сну, поліпшенню якості сну, зменшенню роздратованості, підвищенню контролю над емоціями, покращенню когнітивної функції, уваги і пам'яті, дає змогу впоратися зі стресом і психоемоційним напруженням. У Фломми немає ризику звикання і передозування.

Фломма випускається у вигляді суспензії для внутрішнього застосування по 120 мл. Рекомендована для поліпшення стану нервової системи та нормалізації процесу засинання та якості сну в дітей. Дітям віком 3–7 років призначають по 5 мл 1 раз/добу; 8–9 років — по 7,5 мл 1 раз/добу; 10–12 років — по 10 мл 1 раз/добу. Для поліпшення сну препарат застосовують за 1–2 год до сну. Для поліпшення когнітивних функцій або при стресі Фломму використовують за 5–10 хв до їди 1 раз на добу. Середня тривалість курсу — 24 доби. Необхідність тривалого застосування узгоджують із лікарем.

Хоча харчові добавки на основі альфа-казозепіну і не протипоказані в дитячому віці, проте в науковій літературі немає даних щодо застосування Фломми в дитячому віці, що потребує досліджень у цьому напрямку.

Таким чином, враховуючи наведені результати експериментальних і клінічних досліджень, анксиолітичні пептиди, отримані з молока, є перспективними в застосуванні при широкому колі функціональних розладів нервової системи, порушеннях сну, тривожних станах, у

комплексному лікуванні пацієнтів з артеріальними дистоніями, у тому числі в дитячому віці. Заслуговує на увагу застосування комбінації альфа-казозепіну (Lactium®) та вітаміну В₆ у

клінічній практиці, у тому числі в дітей, завдяки властивостям вказаних компонентів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Aspy DJ, Madden NA, Delfabbro P. (2018, Jun). Effects of Vitamin B₆ (Pyridoxine) and a B Complex Preparation on Dreaming and Sleep. *Percept Mot Skills*. 125 (3): 451–462.
- Benoit S, Chaumontet C, Schwarz J, Cakir—Kiefer C, Boulouier A, Tome D, Miclo L. (2020, May 21). Anxiolytic Activity and Brain Modulation Pattern of the α -Casozepeine-Derived Pentapeptide YLGYL in Mice. *Nutrients*. 12 (5): 1497.
- Benoit S, Chaumontet C, Schwarz J, Cakir-Kiefer C, Tome D, Miclo L. (2017). Mapping in mice the brain regions involved in the anxiolytic-like properties of α -casozepeine, a tryptic peptide derived from bovine α s1-casein. *J Funct Foods*. 38: 464–473.
- Berezhnyi VV, Marushko TV, Romankevych IV. (2010). Використання добового моніторингу артеріального тиску у педіатричній практиці (огляд літератури). *Современная педиатрия*. 3: 57–62. [Бережний ВВ, Марушко ТВ, Романкевич ІВ. (2010). Використання добового моніторингу артеріального тиску у педіатричній практиці (огляд літератури). *Современная педиатрия*. 3: 57–62].
- Cakir—Kiefer C, Le Roux Y, Balandras F, Tralalon M, Dary A, Laurent F et al. (2011). In vitro digestibility of α -casozepeine, a benzodiazepine-like peptide from bovine casein, and biological activity of its main proteolytic fragment. *J Agric Food Chem*. 59: 4464–4472.
- Christensen B, Toth AE, Nielsen SSE, Scavenius C, Petersen SV, Enghild JJ et al. (2020, Oct 16). Transport of a Peptide from Bovine α s1-Casein across Models of the Intestinal and Blood-Brain Barriers. *Nutrients*. 12 (10): 3157.
- Clayton PT. (2006). B (6)-responsive disorders: A model of vitamin dependency. *J Inherit Metab Dis*. 29 (2–3): 317–326.
- De Saint—Hilaire Z, Messaoudi M, Desor D, Kobayashi T. (2009). Effects of a Bovine Alpha S1-Casein Tryptic Hydrolysate (CTH) on Sleep Disorder in Japanese General Population. *The Open Sleep Journal*. 2: 26–32.
- Dela Pena IJ, Kim HJ, de la Pena JB, Kim M, Botanas CJ, You KY et al. (2016). A tryptic hydrolysate from bovine milk α s1-casein enhances pentobarbital-induced sleep in mice via the GABAA receptor. *Behav. Brain Res*. 313: 184–190.
- Fan M, Guo T, Li W, Chen J, Li F, Wang C et al. (2019). Isolation and identification of novel casein-derived bioactive peptides and potential functions in fermented casein with *Lactobacillus helveticus*. *Food Sci. Hum. Wellness*. 8: 156–176.
- Farag E, Sessler DI, Ebrahim Z, Kurz A, Morgan J, Ahuja S et al. (2017). The renin angiotensin system and the brain: New developments. *J Clin Neurosci*. 46: 1–8.
- Ganjehei L, Massumi A, Razavi M, Wilson J. (2012). Orthostatic hypotension as a manifestation of vitamin B12 deficiency. *Tex Heart Inst J*. 39 (5): 722–723.
- Guesdon B, Messaoudi M, Lefranc—Millot C, Fromentin G, Tome D, Even PC. (2006, Jun). A tryptic hydrolysate from bovine milk alphaS1-casein improves sleep in rats subjected to chronic mild stress Peptides. 27 (6): 1476–1482.
- Ha GE, Chang OK, Jo S-M, Han G-S, Park B-Y, Ham J-S et al. (2015). Identification of antihypertensive peptides derived from low molecular weight casein hydrolysates generated during fermentation by bifidobacterium longum KACC 91563. *Korean J Food Sci Anim. Resour*. 35: 738–747.
- Hafeez Z, Benoit S, Cakir—Kiefer C, Dary A, Miclo L. (2021). Food protein-derived anxiolytic peptides: their potential role in anxiety management. *Food & Function*. 12 (4): 1415–1431.
- Hajfathalian M, Ghelichi S, Garcia-Moreno PJ, Moltke Sorensen AD, Jacobsen C. (2018). Peptides: Production, bioactivity, functionality, and applications. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 58 (18): 3097–3129.
- Horbachev VV, Horbacheva VN. (2011). Витаміни. Макро- у мікроелементи. М: 432. [Горбачев ВВ, Горбачева ВН. (2011). Витаміни. Макро- и микроэлементи. М: 432].
- Jiang R, Prell C, Lonnerdal B. (2019). Milk osteopontin promotes brain development by up-regulating osteopontin in the brain in early life. *FASEB J*. 33: 1681–1694.
- Kim HJ, Kim J, Lee S, Kim B, Kwon E, Lee Je et al. (2019, Jun 27). A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Crossover Clinical Study of the Effects of Alpha-s1 Casein Hydrolysate on Sleep Disturbance. *Nutrients*. 11 (7): 1466.
- Kim JH, Desor D, Kim YT, Yoon WJ, Kim KS, Jun JS et al. (2007). Efficacy of alphas1-casein hydrolysate on stress-related symptoms in women. *Eur J Clin Nutr*. 61: 536–541.
- Lanoir D, Canini F, Messaoudi M, Lefranc millot C, Demagny B et al. (2002). Long term effects of a bovine milk alpha-s1 casein hydrolysate on healthy low and high stress responders. *Stress*. 5: 124.
- Luboshitzky R, Ophir U, Nave R, Epstein R, Shen—Orr Z, Herer P. (2002, Jun). The effect of pyridoxine administration on melatonin secretion in normal men. *Neuro Endocrinol Lett*. 23 (3): 213–217.
- Marushko IuV, Hyschak TV. (2016). Justification use of magnesium in pediatric patients (review). *Sovremennaya pediatriya*. 6 (78): 27–32. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2016). Обоснование применения препаратов магния в педиатрической практике (обзор литературы). *Современная педиатрия*. 6 (78): 27–32]. doi: 10.15574/SP.2016.78.27.
- Marushko YuV, Hyschak TV. (2013). Efektivnist zastosuvannya Mahne-V6 pry astenichnomu syndromi i porushenniakh nichnoho snu u ditei. *Sovremennaia pediatriya*. 6 (53): 37–44. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2013). Ефективність застосування Магне-В6 при астенічному синдромі і порушеннях нічного сну у дітей. *Современная педиатрия*. 6 (53): 37–44].
- Marushko YuV, Khomych OV, Hyschak TV. (2015). Rol vitaminiv hrupy V u skladі likuvalnykh zakhodiv pry pervynnii arterialnii hipotenzii. *Liky Ukrainy*. 9–10: 15–19. [Марушко ЮВ, Хомич ОВ, Гишак ТВ. (2015). Роль вітамінів групи В у складі лікувальних заходів при первинній артеріальній гіпотензії. *Ліки України*. 9–10: 15–19].
- McDonnell SM, Miller J, Vaala W. (2013). Calming Benefit of Short-Term Alpha-Casozepeine Supplementation During Acclimation

- to Domestic Environment and Basic Ground Training of Adult Semi-Feral Ponies. *J Equine Vet Sci.* 33: 101–106.
27. McDonnell SM, Miller J, Vaala W. (2014). Modestly improved compliance and apparent comfort of horses with aversions to mildly-aversive routine healthcare procedures following short-term alpha-casozepine supplementation. *J Equine Vet Sci.* 34: 1016–1020.
 28. Messaoudi M, Lalonde R, Schroeder H, Desor D. (2009). Anxiolytic-like effects and safety profile of a tryptic hydrolysate from bovine alpha s1-casein in rats. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 23: 323–330.
 29. Messaoudi M, Lefranc—Millot C, Desor D, Demagny B, Bourdon L. (2005). Effects of a tryptic hydrolysate from bovine milk alphaS1-casein on hemodynamic responses in healthy human volunteers facing successive mental and physical stress situations. *Eur J Nutr.* 44: 128–132.
 30. Min L-J, Kobayashi Y, Mogi M, Tsukuda K, Yamada A, Yamauchi K et al. (2017). Administration of bovine casein-derived peptide prevents cognitive decline in Alzheimer disease model mice. *PLoS ONE.* 12: e0171515.
 31. Mizushige T, Sawashi Y, Yamada A, Kanamoto R, Ohinata K. (2013). Characterization of Tyr-Leu-Gly, a novel anxiolytic-like peptide released from bovine α S-casein. *FASEB J.* 27: 2911–2917.
 32. Qi Y, Zhang H, Liang S, Chen J, Yan X, Duan Z et al. (2020, Sep). Evaluation of the Antidepressant Effect of the Functional Beverage Containing Active Peptides, Menthol and Eleutheroside and Investigation of Its Mechanism of Action in Mice. *Food Technol Biotechnol.* 58 (3): 295–302.
 33. Rajaratnam SM, Middleton B, Stone BM, Arendt J, Dijk DJ. (2004, Nov 15). Melatonin advances the circadian timing of EEG sleep and directly facilitates sleep without altering its duration in extended sleep opportunities in humans. *J Physiol.* 561 (1): 339–351.
 34. Saint—Hilaire ZD, Messaoudi M, Desor D, Kobayashi T. (2009). Effects of a bovine alpha S1-Casein Tryptic Hydrolysate (CTH) on sleep disorder in Japanese general population. *Open Sleep J.* 2: 26–32.
 35. Scholey A, Benson S, Gibbs A, Perry N, Sarris J, Murray G. (2017, Feb 17). Exploring the Effect of Lactium™ and Zizyphus Complex on Sleep Quality: A Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 9 (2): 154.
 36. Scholey A, Benson S, Gibbs A, Perry N, Sarris J, Murray G. (2017, Feb 17). Exploring the Effect of Lactium™ and Zizyphus Complex on Sleep Quality: A Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 9 (2): 154.
 37. Sharifan P, Khoshakhlagh M, Khorasanchi Z, Darroudi S, Rezaie M, Safarian M et al. (2020, Jul 6). Efficacy of low-fat milk and yogurt fortified with encapsulated vitamin D3 on improvement in symptoms of insomnia and quality of life: Evidence from the SUVINA trial. *Food Sci Nutr.* 8 (8): 4484–4490.
 38. Sultan S, Huma N, Butt MS, Aleem M, Abbas M. (2018, Jan 2). Therapeutic potential of dairy bioactive peptides: A contemporary perspective. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 58 (1): 105–115.
 39. Yayeh T, Leem Y-H, Kim K-M, Jung J-C, Schwarz J, Oh K-W et al. (2018). Administration of Alphas1-Casein Hydrolysate Increases Sleep and Modulates GABAA Receptor Subunit Expression. *Biomol. Ther.* 26: 268–273.
 40. Zhao M, Tuo H, Wang S, Zhao L. (2020, Jun 25). The Effects of Dietary Nutrition on Sleep and Sleep Disorders. *Mediators Inflamm.* 3142874.

Відомості про авторів:

Марушко Юрій Володимирович — д.мед.н, проф, зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Шевченка, 13. 0000-0001-8066-9369.
Гищак Тетяна Віталіївна — д.мед.н, проф, каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Шевченка, 13. 0000-0002-7920-7914.

Стаття надійшла до редакції 14.01.2021 р., прийнята до друку 20.04.2021 р.

УВАГА! ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ!

Зміни в оформленні списку літератури

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела подаються в алфавітному порядку. Список літератури наводиться латиницею. Джерела українською та російською мовами наводяться у перекладі на англійську мову, але так, як вони показані та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має аналога назви на англійській мові — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідне для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Другий варіант повторює перший, але джерела українською та російською мовами подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на українській і російській сторінках, цитованості у кирилічних наукометричних базах.

Приклади оформлення джерел літератури

Журнальна публікація

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49-53.

Книжка

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

Розділ у книжці

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the chapter(s) of the book. In book Author(s). Title of the book. Eds. Name. City: Publisher: 256.

Інтернет-ресурс

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of article. Title of Journal/book. URL-address.

ПОКРАЩЕННЯ ЯКОСТІ СНУ ТА
ПІДТРИМКА НЕРВОВОЇ
СИСТЕМИ

NEW

ФЛОММА®



**Інноваційна молекула Lactium®
(α -казозепін)**

має селективну спорідненість до
рецепторів ГАМК, сприяє
активації ГАМК.

Вітамін В6 – сприяє регуляції
циркадності сну, усуненню
поведінкових розладів.

- ★ Покращення контролю над емоціями
- ★ Покращення когнітивних функцій
- ★ Регуляція циркадних ритмів сну
- ★ Покращення якості сну

**VORWARTS
PHARMA**

ТОВ «ВОРВАРТС ФАРМА», Україна, 03142,
м. Київ, вул. Академіка Кржижановського, буд. 4;
тел./факс: (044) 594-95-05
www.pbsvd.com

Виробник: Pharmedica, Словенія
Не є лікарським засобом. Дієтична добавка

Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіреною круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Приймаються оригінали супровідних документів з примірником рукопису, підписаного автором(ами), надіслані поштою, або скановані копії вищезазначених документів і першої (титульної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (*.pdf), надіслані на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською, російською або англійською мовами.

Структура матеріалу: вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, російською та англійською мовами.

Реферат є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг не повинен бути менше 300–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості, що сприятиме індексуванню статті в інформаційно-пошукових системах. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначити, що дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

Наприклад: «Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів)».

«Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

Кількість ілюстрацій (рисунок, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті відразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Нумери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеному у тексті статті.

Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Необхідно подавати два варіанти списку літератури.

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за алфавітом. Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Другий варіант повторює перший, але джерела на українській та російській мовах подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на російській та українській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

Приклади оформлення літературних джерел:

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53.

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишаються незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Приклад: «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів» або «Матеріал підготовлений за підтримки компанії...»

Стаття закінчується відомостями про усіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса з поштовим індексом, робочий телефон і адреса електронної пошти; ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин і не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія



від **45** кг¹



від **15** кг²



від **5** до **15** кг³



Регістраційні посвідчення: № 04/7234/02/01 невідомий з 08.05.2015 р.;
№ 04/7234/03/02 невідомий з 01.08.2017 р.; № 04/7234/03/01 невідомий з 14.07.2017 р.

АЗИМЕД®

Інфекції долає просто, незалежно від зросту

- ▶ Доведена біоеквівалентність препарату щодо оригінального засобу⁴
- ▶ Простий і ефективний курс лікування, прийом лише 1 раз на день^{1, 2, 3, 5, 6}

Азимед®, порошок для оральної суспензії^{1,2,3}

Склад. Діюча речовина: азитроміцин (azithromycin).

1) Азимед®, 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містять азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 100 мг;

2) Азимед®, 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містять азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 200 мг;

Допоміжні речовини: сахароза, натрію фосфат, гідроксипропілцелюлоза, ксантанова камедь, кремнію діоксид колоїдний безводний, ароматизатор вишня, ароматизатор банан, ароматизатор ваніль.

Лікарська форма®. Порошок для оральної суспензії.

Фармакотерапевтична група®. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10.

Показання®. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешіха, імпетиго, вторинні піодерматози.

Протипоказання®. Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних антибіотиків. Через теоретичну можливість ерготазму азитроміцин не слід застосовувати одночасно з похідними ріжків.

Побічні реакції. Рідко з боку крові та лімфатичної системи, психіки, органів слуху, серцево-судинної системи, системні порушення; нечасто та рідко з боку нервової системи, шкіри; часто з боку травного тракту — нудота, блювання, діарея, дискомфорт у животі та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу).

Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д/оральної суспензії:

- для отримання 25 мл однорідної суспензії необхідно додати 11 мл дистильованої або прокип'яченої і охолодженої води у флакон з 400 мг азитроміцину;
- застосовують дітям з масою тіла від 5 кг до 15 кг.

Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок д/оральної суспензії:

- для отримання 35 мл однорідної суспензії необхідно додати 14,5 мл дистильованої або прокип'яченої і охолодженої води у флакон з 1200 мг азитроміцину;
- застосовують дітям з масою тіла більше 15 кг.

Міжнародне непатентоване найменування: Azithromycin. Виробник: АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сагажського, 139). ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 25.04.2021 р.

Азимед®, таблетки^{1,5}

Діюча речовина: азитроміцин (азитроміцин). 1 таблетка містить азитроміцину дигідрату, у перерахуванні на азитроміцин, 500 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10.

Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешіха, імпетиго, вторинні піодерматози, лікування нетяжких форм Акне вульгаріс;
- інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*.

Протипоказання. Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину, до будь-якого макролідного або кетолідиного антибіотика, до будь-якого іншого компонента препарату. Через теоретичну можливість ерготазму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків.

Побічні реакції. Свербіж, висипання; нудота, діарея; головний біль та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу).

1 Азимед® 500 мг №3 від 45 кг.

2 Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл дітям від 15 кг.

3 Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл дітям від 5 кг до 15 кг.

4 Оцінка взаємозамінюваності Азімеда — біоеквівалентності доказана! І. А. Зупанець, д. мед. н., професор; Н. П. Безуглая, к. мед. н., доцент; В. В. Либина, к. біол. н.; І. Н. Орлова, І. В. Кудрис, Ю. Г. Кувайсков. Національний фармацевтичний університет, Харків; ГП «Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины»; Корпорация «Артериум», Киев. №1 (167) / 2013, «Ліки України».

5 Інформація наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Азимед®, таблетки.

6 Інформація наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу:

1) Азимед®, 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містять азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 100 мг;

2) Азимед®, 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містять азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 200 мг.

До складу Корпорації «Артериум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артериум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

Йодомарин®

калію йодид

Йодомарин® 200

Калію йодид

50 таблеток · Для перорального застосування

Засіб для лікування щитоподібної залози

M BERLIN-CHEMIE MENARINI

Йодомарин® 100

Калію йодид

100 таблеток
Для перорального застосування

Засіб для лікування щитоподібної залози

ПРОФІЛАКТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ ЙОДУ
№1
в Україні**

ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

- у період вагітності^{1,2}
- у період годування груддю^{1,2}
- у дорослих та дітей^{1,2}

Інформація про безрецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження на конференціях та спеціалізованій пресі для медичних та фармацевтичних працівників.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату

ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200)

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний легкий, желатин, натрію крохмалюгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03А. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу. Виражений гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. У разі автономної аденоми, а також фікальних та дифузних автономних вогнищ щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легень. Геморагічний діатез. Герпетичний дерматит Джиринга (синдром Дюринга-Брока). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а

також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вогнищ автономної щитоподібної залози і при призначенні йоду у дозових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричинений йодом, бульозна або туберозна йододерма, ексфоліативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування препарату Йодомарин® 100, Йодомарин® 200. **Спосіб застосування.** Таблетки приймати після їди та заливати достатньою кількістю рідини, наприклад, склянкою води. Немовлятам та дітям до 3-х років лікарський засіб можна давати у подрібненому вигляді. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2237, РП № UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, Р.П. № UA/0156/01/02. Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

** Згідно даних роздрібною аудиту Системи дослідження ринку «Фармаксплорер» з продажів усіх препаратів групи АТХ код ЗН03С за період січень-листопад 2020 р.

UA_Jod_04-2021_V1_Press. Матеріал затверджено 12.02.2021.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2237, РП № UA/0156/01/01;
2. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № UA/0156/01/02.



Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**